



ENCEFALITIS POR VIRUS HERPES SIMPLE EN PEDIATRÍA: SERIE DE CASOS

Herpes Simplex Virus encephalitis in pediatrics: case series

Augusto Ignacio Siebert Olivares,¹ Claudia Nayelli Del Real Gamboa,¹ Paola Alejandra Cisneros Conklin,¹ Diana Carolina Soltero Becerril,² Ibeth Judith Reyes Montante,³ María Andrea Murillo Gallo.⁴

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la Encefalitis por Virus Herpes Simple (EVHS) es un cuadro potencialmente mortal y con una alta incidencia de secuelas en los sobrevivientes. Es causada por los Virus Herpes Simple (VHS) 1 y 2, cuya infección, una vez adquirida, dura toda la vida. Los cuadros sintomáticos se deben principalmente a reactivaciones o reinfecciones. Las manifestaciones clínicas son variadas y dependientes de la edad. Los hallazgos citológicos, citoquímicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), así como los estudios imagenológicos y el electroencefalograma, contribuyen al diagnóstico; sin embargo, el estándar de oro es la reacción en cadena de polimerasa (PCR) en LCR. El aciclovir es el tratamiento de elección. **SERIE DE CASOS:** se reporta una serie de 5 pacientes con EVHS confirmados mediante PCR en LCR en un periodo de 5 meses en un hospital de referencia en Baja California Sur, México. Las características clínicas, laboratoriales e imagenológicas de los pacientes, así como su desenlace, son descritas.

DISCUSIÓN: son interesantes algunas diferencias marcadas con respecto a la literatura internacional. Las manifestaciones gastrointestinales y la presentación como síndrome de Guillain Barre son llamativas. La ausencia de pleocitosis en la mayoría de los casos y el predominio de VHS-2 fuera de la etapa neonatal son de destacar.

PALABRAS CLAVE

Encefalitis, virus herpes simple.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Herpes Simplex Virus Encephalitis (HSVE) is a life-threatening condition with a high incidence of sequelae in survivors. It is caused by the Herpes Simplex Virus (HSV) 1 and 2, whose infection, once acquired, lasts for life. Symptomatic pictures are mainly due to reactivations or reinfections. The clinical manifestations are diverse and dependent on age. Cytological and cytochemical findings in the cerebrospinal fluid (CSF), as well as imaging studies and electroencephalogram, contribute to the diagnosis; however, the gold standard is the polymerase chain reaction (PCR) in CSF. Acyclovir is the treatment of choice.

CASE SERIES: a series of 5 patients with HSVE, confirmed by PCR in CSF in a period of 5 months in a reference Hospital in Baja California Sur, Mexico, is reported. The clinical, laboratory and imaging characteristics of the patients as well as the outcome are described.

CONCLUSION: some marked differences with respect to the international literature are of interest. Gastrointestinal manifestations and presentation as Guillain Barre syndrome are striking. The absence of pleocytosis in most cases and the predominance of HSV-2 outside the neonatal stage are noteworthy.

KEY WORDS

Encephalitis, herpes simplex virus.

¹ Médico Pediatra. Servicio de Pediatría, Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra, La Paz, Baja California Sur, México

² Médico Neonatólogo. Servicio de Pediatría, Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra. La Paz, Baja California Sur, México

³ Médico Intensivista Pediatra. Servicio de Pediatría, Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra. La Paz, Baja California Sur, México

⁴ Bióloga Dra. en Ciencias. Subdirección de Enseñanza, investigación, calidad y capacitación. Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra. La Paz, Baja California Sur, México.

* Correspondencia: Augusto Ignacio Siebert Olivares, Correo electrónico: augustosiebert@gmail.com

La infección

por el **VHS** es de las más comunes en humanos, con una seropositividad en adultos del

50-90%.

No obstante, la encefalitis por virus

herpes simple

(EVHS) es un cuadro poco común:

Introducción

El Virus Herpes Simple (VHS), cuyo único reservorio es el humano, es un virus ADN de doble cadena perteneciente a la familia *Herpesviridae*. Dentro de la subfamilia alfa se encuentran el virus herpes simple-1 (VHS-1) y el virus herpes simple -2 (VHS-2), ambos capaces de invadir el sistema nervioso central (SNC) y replicarse en células neuronales.^{1,2}

La infección por el VHS es de las más comunes en humanos, con una seropositividad en adultos del 50-90%. No obstante, la encefalitis por virus herpes simple (EVHS) es un cuadro poco común:³ la prevalencia de la EVHS en niños es de 1 en 100 000 pacientes pediátricos por año, con una mortalidad del 70% sin tratamiento y con incidencia de secuelas a largo plazo —incluso con tratamiento adecuado— del 30%.⁴

La infección neonatal puede ser causada por el VHS-1 y VHS-2; sin embargo, se ha asociado más frecuentemente al VHS-2, ya que este, históricamente, se ha encontrado más en úlceras genitales. Es de destacar que reportes recientes indican que el VHS-1, en ciertas poblaciones, es el causante de hasta el 80% de herpes genital,² por lo que la incidencia de VHS-1 en neonatos va en aumento. La infección madre-hijo, se produce generalmente en el periparto (85%), periodo postnatal (10%) y menos frecuentemente *in utero* (5%).⁵ Fuera de la etapa neonatal, la primoinfección orofaríngea, principalmente por el VHS-1, se produce en niños de 1 a 3 años de edad por contacto de la mucosa oral con el virus, y es generalmente asintomática.⁵ La presencia de lesiones

herpéticas en los genitales de un paciente pediátrico, sobre todo por VHS-2, debe generar la sospecha de abuso sexual, aunque la autoinoculación oral – genital puede ocurrir.⁵

Para que se dé la infección, el virus debe tener contacto con una lesión cutánea o superficie mucosa, en donde inicia la replicación viral para luego transportarse y permanecer latente en los ganglios de la raíz dorsal por toda la vida del huésped de donde puede reactivarse y causar enfermedad.^{1,5} Modelos animales soportan la idea de que el virus pueda llegar al SNC por el nervio trigémino o el olfatorio,³ aunque también se considera la reactivación del virus latente en el tejido cerebral.⁶ Solo un tercio de EVHS se manifiestan durante la primoinfección, y el resto de los casos son debidos a reinfecciones o reactivaciones.⁷

La evidencia de que las infecciones por VHS se ven en pacientes clásicamente inmunocomprometidos (receptores de trasplante de órganos o infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana) es escasa. No obstante, se ha visto que terapias como natalizumab, inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa, radioterapia cerebral o neurocirugías parecen incrementar el riesgo de infecciones herpéticas.⁶ Se ha demostrado también predisposición genética a sufrir EVHS asociada a mutaciones en los receptores Toll TLR3.⁶

Se han descrito dos tipos distintos de EVHS:

1. EVHS de los niños mayores de un mes y adultos, reconocida como una encefalitis esporádica fatal y comúnmente causada por el VHS-1, con una predilección llamativa por el lóbulo temporal.
2. EVHS neonatal, que ocurre durante el primer mes de vida, con una localización más difusa en el encéfalo y causada históricamente por el VHS-2.³ Las recaídas posterior a la mejoría de un cuadro sintomático previo son poco habituales, con tasas de hasta 5%,¹ aunque datos recientes parecen indicar que estas "recaídas" son episodios de encefalitis asociadas a receptores N-metil-D-aspartato, disparadas por infección herpética previa.⁶

La presentación clínica de la EVHS depende de la edad.

La presentación clínica de la EVHS depende de la edad. En neonatos habitualmente se manifiesta con letargia, convulsiones, temblores, irritabilidad y fontanela abombada, típicamente entre el día 16 a 19 de vida.⁵ En pacientes mayores de 1 mes de vida se describe cefalea, convulsiones, trastornos de conducta, fiebre, alucinaciones olfatorias, hemiparesia, afasia, ataxia y disminución del estado de consciencia como forma de presentación.⁶ Aunque la típica forma de presentación de EVHS es aguda y grave, casos leves o subagudos se han reportado.⁷ Los signos meníngeos, como rigidez de nuca, fotofobia, vómitos y cefalea también se han informado.⁷ Puede presentarse menos frecuentemente como síndrome de Guillain Barre y, de forma más rara, como síndrome de enclaustramiento.^{8,9}

En ausencia de hipertensión endocraneana (HEC), la obtención de líquido cefalorraquídeo (LCR) por punción lumbar es obligatorio para el estudio bioquímico y citológico. Los hallazgos típicos en el LCR incluyen hiperproteínorreaquia (50-200 mg/dl), pleocitosis de hasta 500 células por milímetro cúbico (cel/mm³) con predominio linfocitario, (media de 80%). Habitualmente no existe hipoglucoorraquia.⁶ Se pueden apreciar eritrocitos como reflejo de la encefalitis necrótico hemorrágica.⁷ LCRs normales se han reportado hasta en el 5-10% de los casos.¹ El estándar de oro para el diagnóstico es la PCR (reacción en cadena de polimerasa) en LCR con una sensibilidad y especificidad del 96%.^{1,3} El electroencefalograma en EVHS típicamente muestra picos y ondas lentas de localización temporal con una sensibilidad y especificidad del 60% y 80%, respectivamente.³ El cultivo viral de LCR tiene una sensibilidad muy baja del 5%. La biopsia encefálica, aunque ya en desuso, puede ser necesaria aún en casos muy sospechosos de EVHS con PCR negativas.⁶

La resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral es la técnica de imagen de elección, reportando habitualmente alteraciones de los lóbulos temporales en niños mayores y adultos. Sin

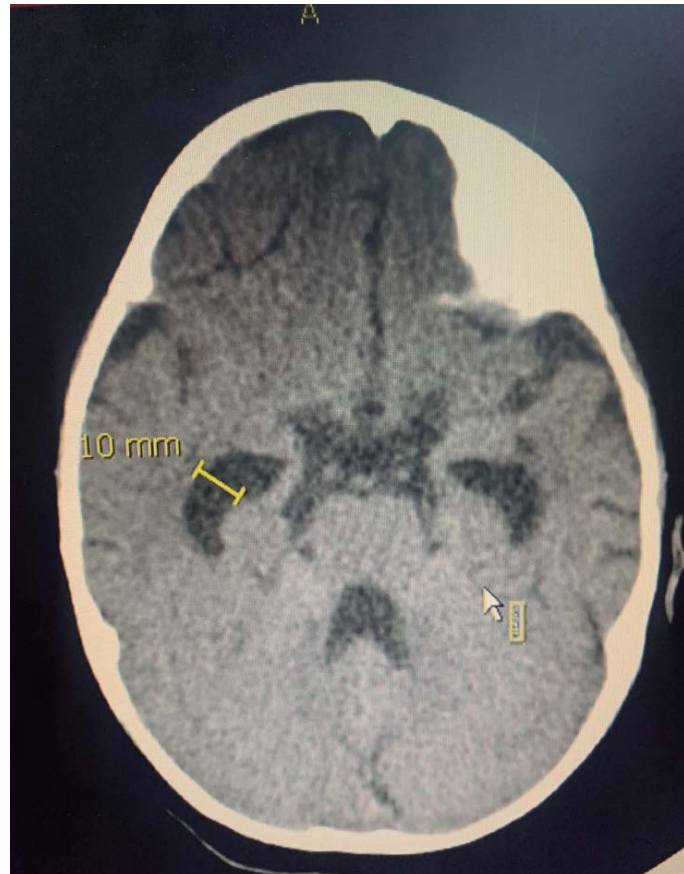


Figura 1. Ventriculomegalia expresada por dilatación de las astas temporales de 10 mm.

embargo, en pediatría es frecuente la afectación extratemporal o difusa, sobre todo en enfermedad por VHS-2. En comparación con la RM, la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo es menos sensible para detectar cambios tempranos en EVHS, aunque puede ser útil para descartar diagnósticos diferenciales (masas, hemorragias).⁶

El tratamiento debe realizarse con aciclovir, con la dosis dependiente de la edad. En menores de 3 meses 60 mg Kg día, 3 veces al día por 21 días. En pacientes de 3 meses a 11 años 30-45 mg Kg día, 3 veces al día por 14-21 días y, en mayores de 11 años, 30 mg Kg día, 3 veces al día por 14-21 días.⁴

La resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral es la técnica de imagen de elección, reportando habitualmente alteraciones de los lóbulos temporales en niños mayores y adultos.



Figura. El tratamiento de elección para Herpes simple es aciclovir.

Serie de casos

Se presenta una serie de casos de pacientes pediátricos con EVHS confirmados por PCR en LCR, manejados en el Servicio de Pediatría del Hospital General con Especialidades "Juan María de Salvatierra", ubicado en La Paz, Baja California Sur, México, desde junio a octubre del año 2021. Se revisaron los expedientes electrónicos (Tabla 1). En total se detectaron 6 pacientes: tres de ellos de sexo femenino, con una media de edad de 4 años con 4 meses (rango de 14 días de vida a 10 años con 9 meses).

El síntoma más frecuente fue la fiebre, en 5 de 6 pacientes (83.3%). El 50% de los pacientes presentó tos, constipación y debilidad muscular. El 33.3% de los pacientes presentó convulsiones, rinorrea, dolor abdominal y estornudos. Otros síntomas como vómitos, diplopía, apneas, diarrea, cefalea o fotofobia se reportaron en menor frecuencia. A todos se les realizó punción lumbar para estudio citológico, citoquímico, cultivo bacteriano, coloración

Gram y panel de PCR viral. Cuatro de los pacientes (66.6%), presentaron LCR acelular, y una paciente presentó 4 cel/mm³ (normal para su edad). El único paciente con pleocitosis presentó 130 cel/mm³, con 98% de linfocitos. Ningún paciente presentó hipoglucorraquia. Tres pacientes tuvieron hiperproteínorraquia; el paciente #1, con 89 mg/dl, y el #6, con 157mg/dl, no tuvieron pleocitosis asociada; el paciente #5, que presentó pleocitosis, tuvo 294 mg/dl de proteínas en LCR. No se visualizaron formas bacterianas en la coloración Gram de ninguno de los pacientes y todos los cultivos bacterianos fueron negativos. Todos tuvieron PCR positiva para VHS. Un paciente con VHS-1 (16.6%) y cinco con VHS-2 (83.4%). A cinco pacientes se les realizó TAC de cráneo. Un paciente (fallecido) desarrolló ventriculomegalia (Figura 1) y edema cerebral. Una paciente presentó hipodensidades de los ganglios basales (Figura 2) y otras partes del encéfalo. Cuatro pacientes tuvieron reportes radiológicos normales. Todos los pacientes recibieron aciclovir, cuatro de los cuales acompañaron con antibióticos (ceftriaxona en un caso, combinación de ceftriaxona-vancomicina en dos casos y ceftriaxona con cefepime en un caso). Un paciente falleció como desenlace de la encefalitis, de dos pacientes se desconoce su estado por cambio de centro hospitalario y no haberlos podido contactar para evaluación. Tres pacientes sobrevivieron, una de las cuales presenta discapacidad neurológica severa.

Paciente	1	2	3	4	5	6
Edad al ingreso en Años - meses	6 A- 5 m	7 A-4m	10 A- 9 m	0 A – 11m	1 A- 8 m	0A-0M-14 días
Sexo	M	F	F	F	M	M
Síntomas	Fiebre Tos Debilidad muscular	Vómitos Fotofobia Debilidad muscular Diplopía Cefalea	Fiebre Convulsiones Estreñimiento Dolor abdominal	Fiebre Tos Rinorrea Estornudos Convulsiones Debilidad Muscular	Fiebre Tos Rinorrea Estornudos Diarrea Estreñimiento Dolor Abdominal	Apneas Fiebre
LCR						
No. células	0	0	4	0	130	0
PMN%	0	0	0%	0	1%	0
MNC%	0	0	100%	0	99%	0
Coloración al Gram	Sin formas bacterianas	Sin formas bacterianas	Sin formas bacterianas	Sin formas bacterianas	Sin formas bacterianas	Sin formas bacterianas
Glucosa mg/dl	54	74	85	129	20	93
Proteínas mg/dl	89	2	20	38	294	157
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
PCR	Virus Herpes Simple 1	Virus Herpes Simple 2	Virus Herpes Simple 2	Virus Herpes Simple 2	Virus Herpes Simple 2	Virus Herpes Simple 2
Imagen	Sin Imagen	Sin alteración estructural	Sin alteración estructural	Hipodensidad ganglios basales, periventricular frontal Izquierda y múltiples en mesencéfalo	Ventriculomegalia Edema Cerebral	Sin alteración estructural
Tratamiento	Aciclovir	Aciclovir	Aciclovir + Ceftriaxona	Aciclovir+ Ceftriaxona+ Vancomicina	Aciclovir+ Ceftriaxona+ Vancomicina	Aciclovir+ Cefepime+ Vancomicina
Estado Actual	Vivo con secuela, paraparesia.	Viva, sin secuelas	Desconocido	Viva, discapacidad neurológica grave	Finado	Desconocido

Tabla 1. Pacientes con encefalitis por virus de herpes simple en el Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra Junio – Octubre 2021.

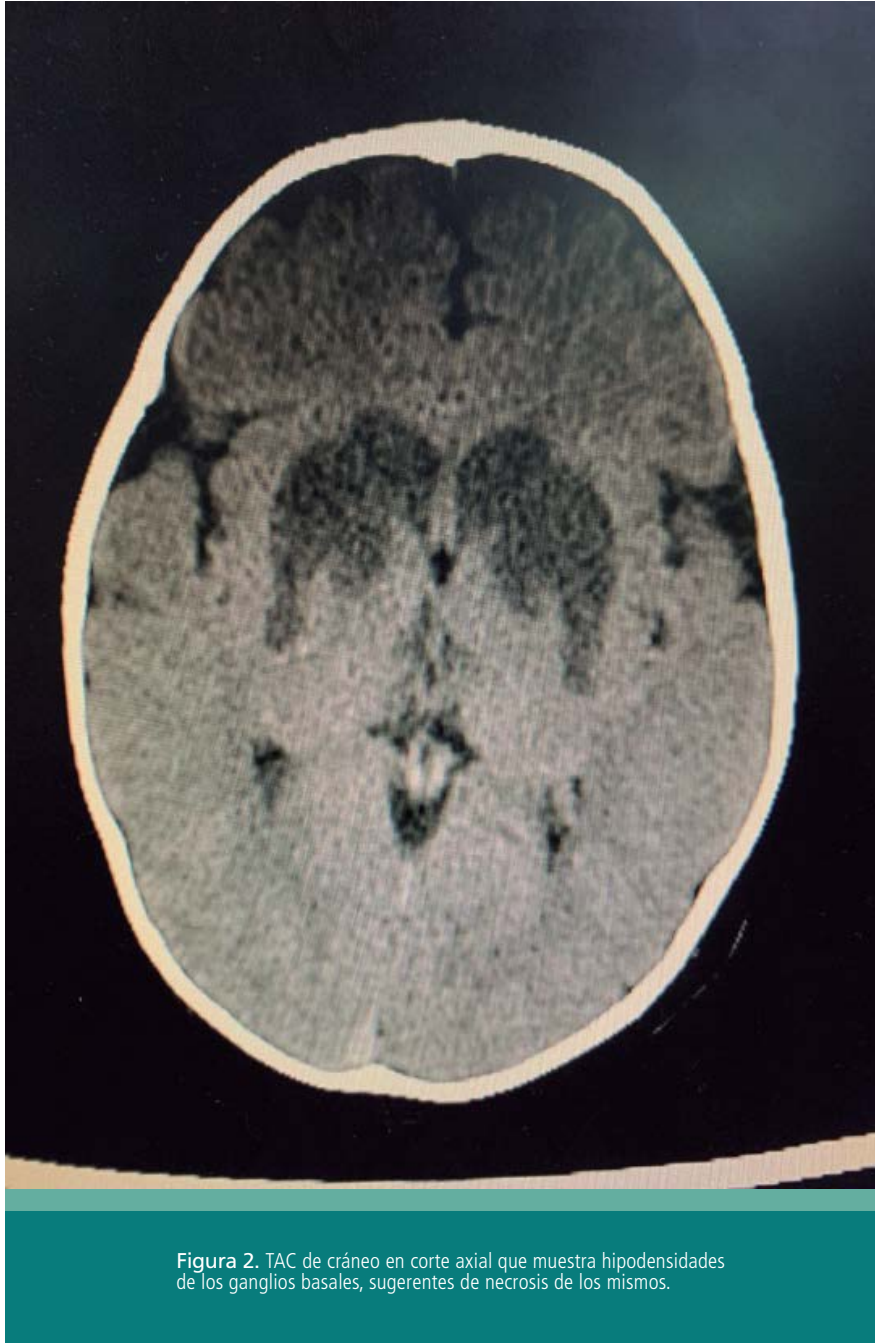


Figura 2. TAC de cráneo en corte axial que muestra hipodensidades de los ganglios basales, sugerentes de necrosis de los mismos.

Discusión

La cantidad de pacientes con EVHS en nuestra serie nos llama profundamente la atención. Uno de los estudios más largos en estudiar EVHS en pediatría encontró 16 casos en 12 años (1.3 casos por año).¹⁰ Nuestra serie cuenta con 6 pacientes con EVHS en tan solo 5 meses. La pandemia de COVID-19 es la situación reciente de mayor impacto en el estilo de vida actual. A pesar de no encontrar en la literatura un aumento de EVHS durante la pandemia, algunos casos de infecciones por VHS¹¹ se han documentado. El aislamiento que se ha llevado a cabo durante la pandemia ha llevado no solo a un aumento en la desconexión social, sino también en los niveles de ansiedad, estrés y depresión en la población. Esto ha provocado una situación sin precedentes que ha generado aumentos en los niveles de cortisol y catecolaminas, sustancias generalmente inmunosupresoras que se asocian con linfocitopenia y hipogammaglobulinemia.¹¹ Faltan más estudios para determinar si realmente las infecciones herpéticas, entre las que está la EVHS, han aumentado durante la pandemia de COVID-19.

La fiebre fue el principal síntoma de los pacientes. Esto concuerda con otras series.^{10,12,13} Las convulsiones estuvieron presentes en el 33.3% de los pacientes y todas fueron generalizadas lo cual es una frecuencia similar a la reportada en Canadá, Arabia Saudita y Francia.^{10,12,13} Llama la atención la constipación y el dolor abdominal con una frecuencia de 50% y 33.3%

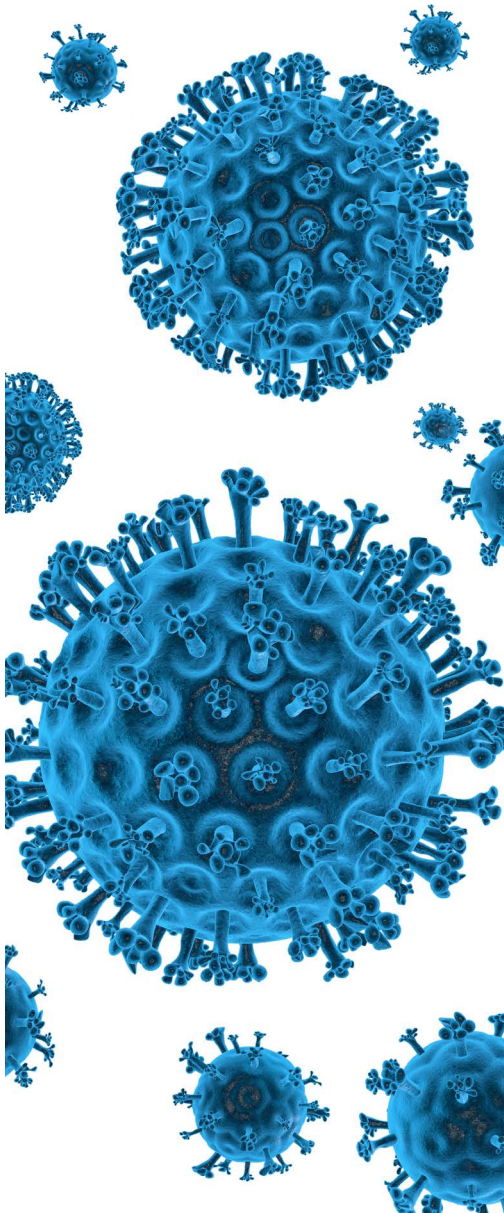


Figura. Virus del Herpes.

respectivamente, signo no reportado en otras series. Destaca que 2 de los 5 pacientes se presentaron con clínica de Guillain Barre, que respondieron a la administración de inmunoglobulina. Esto último no es un hallazgo frecuente en la literatura revisada, encontrándose básicamente reportes de casos.^{8,9} Esto podría sugerir la utilidad de realizar PCR virales en LCR de pacientes con Guillain Barre.

En nuestra serie solo un paciente presentó pleocitosis en el LCR. Esto contrasta con De Tiege¹² y Elbers,¹⁰ quienes reportaron pleocitosis en 88% y 94%, respectivamente. Sin embargo, un estudio de pacientes con EVHS halló que el 26.1% no presentó pleocitosis, y que menos de 100 mg/dl de proteínas en LCR se relacionó con ausencia de pleocitosis.¹⁴ Cuatro de los pacientes con LCR normocelular tuvieron proteinorraquia menor de 100 mg/dl, lo que concuerda con este estudio, y el único paciente con pleocitosis presentó 294 mg/dl de proteínas en LCR. Este hallazgo nos obliga a seguir considerando EVHS en pacientes con clínica de neuroinfección incluso en ausencia de pleocitosis.¹⁴ El 50% de los pacientes tuvo hiperproteinorraquia, lo que se asemeja a los estudios revisados.^{10,12,13}

En nuestra casuística el 83.3% de pacientes tuvo PCR positiva para VHS-2, y el 16.7% para VHS-1. Esto contrasta radicalmente con las series revisadas,^{7,10} donde se encontró VHS-1 del 79 al 83% de sus pacientes. Este es un hallazgo muy importante, ya que uno solo de nuestros pacientes fue neonato, edad en la que sí es más frecuente el VHS-2 y, aunque el pequeño número de pacientes puede influir en este hallazgo, en ninguna serie revisada de EVHS fuera de la etapa neonatal predominó el VHS-2. En adultos generalmente se asocia a inmunosupresión,¹⁵ mas ninguno de nuestros pacientes presentaba alguna comorbilidad inmunosupresora. Solo el neonato con VHS-2 era prematuro con sepsis neonatal tardía asociada.

De los cinco pacientes en que se realizó neuroimagen, cuatro no tuvieron hallazgos radiológicos. En otras series se encuentran hallazgos anormales hasta en el 84% de los casos.^{7,10} Probablemente esto se explique al solo haberse realizado TAC y no RMN, ya que esta última es más sensible para detectar anomalías neuroradiológicas en EVHS.⁶ Un estudio concluyó que el 67% de casos con TAC normal presentaron alteraciones en la RMN.¹⁰

La mortalidad de la serie fue mayor que las series revisadas.^{10,13,16} Esto podría estar en relación al tamaño muestral. No se pueden concluir la relación de nuestra serie con otras en proporción de discapacidad por desconocer el estado actual de dos pacientes.

REFERENCIAS

1. Alswed A, Alsubhani M, Casanova JL y AL Hajjar S. Approach to recurrent Herpes Simplex Encephalitis in children. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2018; 5 : 35-38.
2. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol.* 2015 Mar;42(1):47-59, viii.
3. Whitley RJ. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21(6):1704-1713.
4. Autore G, Bernardi L, Perrone S, Esposito S. Update on Viral Infections Involving the Central Nervous System in Pediatric Patients. *Children (Basel).* 2021 Sep 6;8(9):782.
5. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005 Oct;16(4):271-81
6. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Herpes Simplex Encephalitis: an Update. *Curr Infect Dis Rep.* 2017 Mar;19(3):13
7. De Tiège X, Rozenberg F, Héron B. The spectrum of herpes simplex encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008 Mar;12(2):72-81
8. Dilena R, Strazzer S, Esposito S, Paglialonga F, Padini L, Barbieri S *et al.* Locked in Like Fulminant Infantile Guillain Barre Syndrome associated with Herpes simplex Virus 1 infection. *Muscle & Nerve.* 2016; Jan 53 (1) : 140 – 143.
9. Bernsen HJ, van Loon AM, Poels RF, Verhagen WI, Frenken CW. Herpes simplex virus specific antibody determined by immunoblotting in cerebrospinal fluid of a patient with the Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52:788-791
10. Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, Ford-Jones EL, Tellier R, Wald RM *et al.* A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):e399-407
11. Maldonado MD, Romero-Aibar J, Pérez-San-Gregorio MA. COVID-19 pandemic as a risk factor for the reactivation of herpes viruses. *Epidemiology and Infection.* Cambridge University Press; 2021;149:e145.
12. De Tiège X, Héron B, Lebon P, Ponsot G, Rozenberg F. Limits of early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children: a retrospective study of 38 cases. *Clin Infect Dis.* 2003 May 15;36(10):1335-9
13. Salih MA, El Khashab, HY, Hassan HH, Kentab AY, Al Subaei SS, Zeidan RM, *et al.* A Study on Herpes Simplex Encephalitis in 18 Children, Including 3 Relapses. *The Open Pediatric Medicine Journal,* 2009, 3, 48-57.
14. Saraya AW, Wacharapluesadee S, Petcharat S, Sittidetboripat N, Ghai S, Wilde H, Hemachudha T. Normocellular CSF in herpes simplex encephalitis. *BMC Res Notes.* 2016 Feb 15;9:95
15. Mateen FJ, Miller SA, Aksamit AJ Jr. Herpes simplex virus 2 encephalitis in adults. *Mayo Clin Proc.* 2014 Feb;89(2):274-5
16. Lahat E, Barr J, Barkai G, Paret G, Brand N, Barzilai A. Long term neurological outcome of herpes encephalitis. *Arch Dis Child.* 1999 Jan;80(1):69-71

Este artículo debe citarse como:

Siebert-Olivares AI *et al.* Encefalitis por Virus Herpes Simple en pediatría: serie de casos. *Rev Enferm Infecc Pediatr* 2022;34(140):2059-64.