

COVID-19 y encefalitis por herpesvirus

María Ramírez-Colombres, Carolina E. Maenza, Nicolás S. Rocchetti, Silvana P. Gattino, Sheila Diodati, Claudina A. Luchitta, Melisa D. Ré, Claudio J. Settecase, Daniel H. Bagilet

Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital Escuela Eva Perón.
Granadero Baigorria, Santa Fe.
Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Nacional de Rosario.
Rosario, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia:

Dra. María Ramírez Colombres.
Balcarce, 311. (2000) Rosario,
Santa Fe, Argentina.

E-mail:

mar.ramirezcolombres@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:
01.10.21.

Conflicto de intereses:

No existen conflictos de intereses de ninguno de los autores ni financiamiento parcial o total para este trabajo.

Cómo citar este artículo:

Ramírez-Colombres M, Maenza CE, Rocchetti NS, Gattino SP, Diodati S, Luchitta CA, et al. COVID-19 y encefalitis por herpesvirus. *Rev Neurol* 2022; 74: 280-3. doi: 10.33588/m.7408.2021121.

© 2022 Revista de Neurología

Introducción. El virus SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, podría generar lesiones en el sistema nervioso. Son múltiples los estudios relacionados con esto, pero escasos en cuanto a la encefalitis en particular. A su vez, se desconoce el efecto del SARS-CoV-2 sobre la expresión clínica de otros virus neurótrofos, como los Herpesviridae.

Casos clínicos. Se describen dos casos de varones jóvenes, de 39 y 18 años, con detección de SARS-CoV-2 –reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR)–, con diagnóstico clínico y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) compatibles con encefalitis. En el primer paciente se obtuvo una PCR positiva para el virus de la varicela zóster en el LCR, mientras que, en el segundo, para el virus del herpes simple de los tipos 1 y 2. El primer paciente, con diagnóstico reciente positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana, presentó fiebre, cefalea, vómitos, tos, conductas inapropiadas y crisis epiléptica; y el segundo, fiebre, cefalea, mialgias y exantema. Ambos compartieron hallazgos en la analítica (linfopenia e interleucina 6 elevada). En el LCR se observó pleocitosis con predominio de monomorfonucleares, hiperproteínorraquia y glucorraquia normal. La tomografía computarizada de cráneo sólo evidenció un edema cerebral difuso leve en el primer caso. En ambos casos se realizó un tratamiento con corticoides, antibióticos y aciclovir. En el segundo, la evolución fue favorable, mientras que en el primero, no.

Conclusiones. Poco se conoce sobre la coinfección del SARS-CoV-2 con virus neurótrofos, como los Herpesviridae, lo que se suma a la escasa evidencia de la afectación neurológica directa del SARS-CoV-2, debido a la dificultad técnica para su detección en el sistema nervioso, por lo que es importante considerar la coinfección para realizar un diagnóstico y un tratamiento precoces que mejoren el pronóstico.

Palabras clave. COVID-19. Encefalitis. Encefalitis herpética. Virus de la varicela zóster. Virus del herpes simple. SARS-CoV-2.

Introducción

Los coronavirus son virus ARN de cadena positivos, de gran tamaño, envueltos, pleomórficos, subdivididos en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta [1]. Afectan principalmente al sistema respiratorio humano, aunque también pueden afectar el sistema nervioso central [2]. En diciembre de 2019, en Wuhan, China, se notificó un gran número de casos de neumonía grave provocada por un nuevo betacoronavirus, el SARS-CoV-2 [3]. El número de personas afectadas por la COVID-19 continúa en aumento en todo el mundo y muy probablemente persista durante un largo tiempo, por lo cual es importante profundizar en el conocimiento sobre ella.

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en la infección por el SARS-CoV-2. Éstas podrían producirse por invasión directa del nervio olfatorio con diseminación retrógrada a través de la placa cribiforme del hueso etmoides al sistema nervioso central; a través de la circulación sistémica al flujo sanguíneo cerebral, o por linfocitos que se infiltran en el sistema nervioso central a través del sistema glial-linfático y sirvan como reservorio para la libe-

ración viral en el sistema nervioso central [4]. Los trastornos neurológicos causados por el SARS-CoV-2 comunicados con más frecuencia incluyen, entre otros, cefalea, anosmia, disgeusia y mareo. También se han descrito asociaciones con enfermedad cerebrovascular, complicaciones neuromusculares y alteraciones del nivel de conciencia [5].

La encefalopatía es un síndrome relativamente frecuente, aunque la mayoría de éstas se debe a causas metabólicas o farmacológicas, y existe una menor proporción de casos secundarios a encefalitis [6]. En los pacientes en los que no hay una clara causa atribuible, puede deberse a la propia infección por la COVID-19, si bien son muy pocos los casos en los que se ha notificado la presencia del SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que sugiere que, considerando el ingente número de personas que se han infectado, no sea tan neuroinvasivo como se consideraba. Además, dada la elevada incidencia, una persona puede tener una infección por el SARS-CoV-2 y a su vez otra patología (como encefalitis por herpesvirus), por lo que un enfermo con síntomas de encefalopatía debe estudiarse en profundidad, especialmente para descartar las enti-

dades que puedan poner en peligro la vida del individuo y tengan un tratamiento específico [7].

El diagnóstico etiológico de la afectación encefálica por el SARS-CoV-2 es muy difícil debido a la falta de validación de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en el LCR, sumado a que es poco probable la neuroinvasión viral directa, como se destaca en un estudio que notifica un 6% de positividad para la RT-PCR en el LCR [8]. En este contexto, la detección en el LCR de otros virus neurótrofos adquiere una importancia prioritaria, ya que el tratamiento temprano y correcto tiene relación directa con la sobrevida y las secuelas neurológicas.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 39 años, sin antecedentes patológicos de relevancia, que acudió al servicio de urgencias por cefalea holocraneana de moderada intensidad, opresiva y con escasa respuesta a los analgésicos. El cuadro comenzó cinco días antes, con vómitos alimenticios, no precedidos de náuseas, al menos con dos episodios diarios, y tos, sumado a conductas inapropiadas horas antes de la consulta y fiebre. La exploración sistémica completa fue normal, incluida la semiología respiratoria, sin fiebre a la llegada a urgencias. En la exploración neurológica destacó desorientación temporoespacial y una ligera rigidez de la nuca. Durante la evaluación presentó convulsión tonicoclónica generalizada, con progresión a estado epiléptico refractario (a benzodiazepinas y fenitoína), que requirió sedación, ventilación mecánica e ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Se solicitó analítica de sangre de urgencia, radiografía de tórax y tomografía computarizada craneal. En la primera destacaron linfopenia ($730/\text{mm}^3$) e hipopotasemia ($2,8 \text{ mEq/L}$), sin otras alteraciones. Se solicitó serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) mediante inmunoensayo que resultó positiva. El diagnóstico de infección por COVID-19 se realizó mediante la determinación de la PCR para el SARS-CoV-2 en el hisopado nasofaríngeo. En la tomografía computarizada craneal se observaron signos de edema cerebral difuso. Se realizó una punción lumbar urgente: presión de apertura elevada ($30 \text{ cmH}_2\text{O}$), pleocitosis ($141/\text{mm}^3$; 62%, monomorfonucleares), proteinorraquia elevada (60 mg/dL), sin otras alteraciones. La tinción de Gram, el examen de tinta china,

el cultivo de bacterias en el LCR y la serología para la sífilis fueron negativos; mientras que la determinación en el LCR a través del sistema multiplex PCR FilmArray® fue positiva para el virus de la varicela zóster. Realizó tratamiento con ceftriaxona, ampicilina, vancomicina, aciclovir, dexametasona y fenitoína. El paciente falleció 48 horas después de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Caso 2

Varón de 18 años, con antecedente de sordera congénita no sindrómica, que ingresó a la unidad de cuidados intensivos por un cuadro de una semana de evolución caracterizado por fiebre, cefalea holocraneana de predominio bitemporal y mialgias generalizadas. La exploración destacó inyección conjuntival y exantema maculopapular morbiliforme en el tronco y los miembros, que respetó las palmas y las plantas (de probable origen farmacológico o viral), asociado a somnolencia e hipotensión refractaria a cristaloides, que requirió la administración de vasoactivos. En la analítica de sangre de urgencia se evidenciaron leucocitosis ($25.000/\text{mm}^3$), linfopenia ($360/\text{mm}^3$), plaquetopenia ($113.000/\text{mm}^3$), fracaso renal agudo (uremia de 77 mg\% y creatinemia de $1,92 \text{ mg\%}$), hiperbilirrubinemia (total de $4,8 \text{ mg\%}$ y directa de $4,4 \text{ mg\%}$), sin alteración del resto del hepatograma, acidosis metabólica y aumento de reactantes de fase aguda –PCR, $17,8 \text{ mg/dL}$ (0-0,5); velocidad de eritrosedimentación; procalcitonina, $6,48 \text{ ng/ml}$ (bajo riesgo de infección: $<0,5$; indeterminado: $0,5-2$; alto riesgo: >2) e interleucina 6, $908,5 \text{ pg/mL}$ (0-7)–. Tanto la leucocitosis con linfopenia como el aumento de marcadores inflamatorios (sobre todo la procalcitonina) se atribuyeron a la COVID-19. Se solicitó RT-PCR para el SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo, que fue positiva. Se tomaron hemocultivos y se solicitaron serologías para el VIH, los virus de la hepatitis B y C, la fiebre hemorrágica argentina, el hantavirus, el dengue y la leptospirosis, que resultaron negativas. La tomografía computarizada craneal de urgencia no mostró alteraciones significativas, mientras que la torácica reveló consolidaciones parenquimatosas pulmonares en ambos lóbulos inferiores. Se hizo una punción lumbar urgente en la que destacó una presión de apertura normal, pleocitosis ($134/\text{mm}^3$) con predominio de polimorfonucleares (85%) y proteinorraquia elevada (170 mg/dL), sin otras alteraciones. La serología para sífilis en el LCR, la tinción de Gram, el examen de tinta china y el cultivo de bacterias fueron negativos; mientras que la determinación en el LCR a través del sistema multi-

plex PCR FilmArray[®] fue positiva para el virus de herpes simple de los tipos 1 y 2. Esto último probablemente se debió a la falta de especificidad de la técnica empleada para diferenciar ambos subtipos del virus. Recibió tratamiento con ceftriaxona, aciclovir y dexametasona. Después de nueve días de internación en la unidad de cuidados intensivos y cinco días en cuidados generales, se le dio de alta sin secuelas neurológicas.

Discusión

Los mecanismos fisiopatológicos principales por los cuales el SARS-CoV-2 produce lesión encefálica serían por invasión directa del nervio olfatorio con diseminación retrógrada a través de la placa cribiforme del hueso etmoides al sistema nervioso central; a través de la circulación sistémica al flujo sanguíneo cerebral; y/o por linfocitos que se infiltran en el sistema nervioso central a través del sistema glial-linfático, y que sirven como reservorio para la liberación viral en el sistema nervioso central [4].

En relación con la bibliografía disponible desde el inicio de la pandemia, las complicaciones neurológicas se asocian particularmente a formas de presentación graves de la COVID-19 en pacientes con comorbilidades, y destaca la hipertensión arterial. A su vez, los pacientes con infección más grave presentan una aparente mayor respuesta inflamatoria y afectación multiorgánica. El sistema nervioso central y el periférico pueden verse afectados en esta enfermedad, y predomina la afección del primero, con cefalea, trastornos en el gusto y el olfato, accidentes cerebrovasculares y deterioro de la conciencia [5,7].

Hasta la fecha se ha descrito un reducido número de casos de encefalitis atribuido al nuevo SARS-CoV-2, aunque la aparición de nuevas publicaciones al respecto se encuentra en aumento [6]. Es muy probable que la frecuencia real sea mayor que lo publicado, debido a las dificultades que presenta su diagnóstico. En primer lugar, la detección del virus en el LCR es muy dificultosa por falta de técnicas de diagnóstico específicas. En segundo lugar, el virus puede estar ausente en el encéfalo y desarrollar encefalitis por mecanismos inmunomediados. Por último, la biopsia cerebral es muy difícil y no está libre de riesgo en este tipo de pacientes [6].

El diagnóstico actual de encefalitis no contempla tanto el uso de electroencefalograma, que sin duda es de ayuda, como de análisis del LCR. Las manifestaciones clínicas de encefalitis comprenden fiebre, cefalea, trastornos conductuales, alteraciones del

nivel de conciencia y crisis epiléptica [9]. En caso de pacientes vinculados a ventilación mecánica, puede presentarse con incapacidad para recuperar la conciencia o agitación grave durante el período de destete. En el contexto de la encefalitis por el SARS-CoV-2, es frecuente observar LCR con pleocitosis con predominio de monomorfonucleares, hiperproteíorraquia y glucorraquia normal o discretamente descendida [8]. No se ha descrito aún un patrón electroencefalográfico característico en el contexto de la COVID-19. La resonancia magnética se destaca dentro de los estudios por imágenes por su mayor sensibilidad para el diagnóstico de afectación encefálica. Lamentablemente, no es el método más simple para implementar, por lo que puede considerarse inicialmente la tomografía computarizada por su amplia disponibilidad y capacidad para descartar otros diagnósticos [6].

Por todo lo expuesto, y porque sobre todo existe poca información sobre las encefalitis provocadas por otros virus neurótrofos en el contexto de la COVID-19, sería prudente descartar otras causas de encefalitis (inmunomediadas, virus neurótrofos, etc.) potencialmente tratables antes de aceptar la afectación encefálica exclusiva por el SARS-CoV-2.

En los casos descritos, se descartaron de forma razonable posibles agentes causales de las manifestaciones clínicas del paciente. En el caso 1, se realizó un diagnóstico diferencial completo de otras afecciones oportunistas que podrían haber estado presentes en un paciente con diagnóstico de VIH; mientras que, en el caso 2, se descartaron procesos infecciosos a través de los estudios mencionados con anterioridad.

Si bien no se pudo realizar una resonancia magnética, la tomografía computarizada craneal permitió alejar otras complicaciones que podrían haber justificado el cuadro. Por las características clínicas y los hallazgos en la analítica y el LCR, se pudo confirmar el diagnóstico de encefalitis por herpesvirus en el contexto de pacientes con COVID-19. Si bien no se logró demostrar la presencia del SARS-CoV-2 en el LCR con las técnicas de que se disponía, no puede descartarse la coinfección, ya que éstas no están validadas para la detección del virus en dicho líquido. También podría haberse tratado de casos de reactivación de virus de la familia Herpesviridae, como se ha descrito en la bibliografía con la COVID-19 y otros procesos intercurrentes graves [10]. Corresponde, además, considerar la posibilidad de que la detección de los herpesvirus haya sido un falso positivo, particularmente en relación con la pleocitosis polimorfonuclear hallada en uno de los casos; sin embargo, la elevada especificidad

del método de PCR en el LCR para los herpesvirus (cercana al 100%) aleja esta posibilidad.

Cabe destacar la diferencia en la evolución de cada uno de los casos. El primero tuvo mala evolución y falleció, aunque el paciente presentaba infección por el VIH y esto podría haber condicionado el desenlace, a pesar de que no padecía ninguna otra infección oportunista aparente, mientras que el segundo tuvo un curso benigno con mejoría y respuesta al tratamiento instaurado en pocos días y fue dado de alta de la unidad de cuidados intensivos sin secuelas neurológicas.

Sumado a esto, ambos casos presentaron síntomas predominantemente neurológicos y muy escasa repercusión respiratoria, a diferencia de lo publicado por otros autores [5].

Conclusiones

En la actualidad existe poca información sobre la coinfección del SARS-CoV-2 con virus neurótrofos como los de la familia Herpesviridae, y es muy complejo establecer relaciones de causalidad o factor de riesgo entre dichas infecciones, ya que se desconoce el mecanismo por el cual el SARS-CoV-2 puede afectar a la expresión clínica de otras coinfecciones víricas, bacterianas, fúngicas o parasitarias en el sistema nervioso central [7].

Hasta que haya más información al respecto, y considerando que la encefalitis por COVID-19 no tiene tratamiento específico, la conducta clínica en

estos pacientes deberá estar dirigida a descartar la coexistencia de otro agente etiológico potencialmente tratable. De este modo, la detección precoz de un segundo agente y su tratamiento específico permitirán disminuir las secuelas neurológicas y mejorar la sobrevida.

Bibliografía

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181-92.
2. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol* 2014; 807: 75-96.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
4. Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, Gasmi Benahmed A, Menzel A, Dadar M, et al. Neurological Involvements of SARS-CoV2 Infection. *Mol Neurobiol* 2021; 58: 944-9.
5. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol* 2020; 267: 2179-84.
6. Abenza Abildúa MJ, Atienza S, Carvalho Monteiro G, Erro Aguirre ME, Imaz Aguayo L, Freire Álvarez E, et al. Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology COVID-19 Registry. *Neurologia* 2021; 36: 127-34.
7. Carod Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70: 311-22.
8. Lewis A, Frontera J, Placantonakis DG, Lighter J, Galetta S, Balcer L, et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19: A systematic review of the literature. *J Neurol Sci* 2021; 421: 117316.
9. García Moncó JC. Encefalitis aguda. *Sociedad Española de Neurología* 2010; 25 (Supl 1): S11-7.
10. Le Bal'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguín P, Tadié JM, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24: 530.

COVID-19 and herpesvirus encephalitis

Introduction. The SARS-CoV-2 virus, which causes COVID-19, could give rise to damage the nervous system. Many studies have been conducted on this topic, but few have focused specifically on encephalitis. The effect of SARS-CoV-2 on the clinical expression of other neurotropic viruses, such as Herpesviridae, is unknown.

Case reports. We describe the cases of two young men (39 and 18 years old) in whom SARS-CoV-2 had been detected –reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)–, and with a clinical diagnosis and cerebrospinal fluid (CSF) analysis consistent with encephalitis. The first patient had a positive PCR for varicella zoster virus in CSF, while the second had a positive PCR for herpes simplex virus types 1 and 2. The first patient, who was recently diagnosed with human immunodeficiency virus, presented with fever, headache, vomiting, cough, inappropriate behaviour and epileptic seizures; the second was seen to have fever, headache, myalgia and exanthema. Both offered the same laboratory findings (lymphopenia and high interleukin 6). CSF showed pleocytosis with a predominance of monomorphonuclear cells, hyperproteinorrachia and normal glycorrachia. A cranial CT scan showed only mild diffuse cerebral oedema in the first case. Both cases were treated with corticosteroids, antibiotics and acyclovir. The second progressed favourably, while the first did not.

Conclusions. Little is known about co-infection of SARS-CoV-2 with neurotropic viruses, such as Herpesviridae, and we have only limited evidence of direct neurological involvement of SARS-CoV-2, due to the technical difficulty of detecting it in the nervous system, thus making it important to take co-infection into account in order to be able to establish an early diagnosis and treatment to improve prognosis.

Key words. COVID-19. Encephalitis. Herpes simplex virus. Herpetic encephalitis. SARS-CoV-2. Varicella zoster virus.