

Paciente joven con cefalea, fiebre y rigidez de nuca

Young patient with headache, fever and stiff nape

Manuel Delfín Pérez Caballero^I; Jesús Pérez Nellar^{II}; Claudio Scherle Matamoros^{II} y David Cubero Rego^{III}

^I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de II Grado en Neurología. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA

Paciente masculino de 22 años de edad, mestizo, de ocupación dependiente de comercio.

Fecha de ingreso: 11 de junio de 2007. Fallecimiento: 13 de junio de 2007. (10:58 p.m.)

Historia de la enfermedad actual

Se trata de un varón mestizo de 22 años, que vivía en el barrio de Lawton en la Ciudad de La Habana. Fue admitido en el centro el 11 de junio de 2007 (10:45 a.m.) y fallece el día 13 a las 10:58 p.m. Tenía antecedentes de epilepsia desde los 8 años y había sido tratado con carbamazepina y fenobarbital. Su padre había fallecido por infarto del miocardio, la madre era hipertensa y diabética.

Su enfermedad comienza 10 d antes del ingreso, cuando acude a otro centro hospitalario quejándose de cefalea de localización frontal y orbitaria, fiebre de más de 39 °C y vómitos. Tenía rigidez de nuca sin signos focales. El segundo día de evolución se estudia el LCR y se halla un fluido transparente con 260 cél (98 % linfocitos) y glucosa 3,6 mmol/L. Es tratado de manera sintomática con el diagnóstico de meningitis viral. La cefalea se hace más intensa en los días subsiguientes, persiste la fiebre y el sexto día comienza a deteriorarse la conciencia, se desorienta y presenta un estado de confusión mental. El séptimo día tiene una crisis convulsiva generalizada y se realiza una TC no contrastada donde se aprecia una zona hiperdensa en la región mediana del lóbulo temporal derecho (flecha), sugestiva de sangrado a ese nivel ([fig. 1](#)) que se interpreta como hemorragia subaracnoidea, diagnóstico que motiva su traslado a la Unidad de Ictus de este centro el décimo día de evolución, con vistas al diagnóstico y tratamiento de un posible aneurisma cerebral.

Examen físico al ingreso

Temperatura 36,6 °C; signos de deshidratación ligera, flebitis en el antebrazo derecho, murmullo vesicular normal en ambos campos. FR: 18. SO₂: 98 (respirando aire ambiental); RC rítmicos, no soplos. FC: 76. TA: 120/80, la exploración del abdomen resultó negativa.

Examen neurológico

Estupor agitado. Apertura ocular al llamado. Lenguaje: palabras aisladas. Respuesta motora: localiza el dolor (Glasgow 12). Pupilas isocóricas y reactivas. No alteraciones de nervios craneales, fondo de ojo normal, no defecto motor focal, reflejos profundos simétricos. Respuesta plantar flexora. Rigidez de nuca. No puede explorarse la coordinación ni la sensibilidad.

Valoración inicial

Se revisa la TC realizada previamente y se hace un nuevo estudio en nuestro centro donde se aprecia una zona hiperdensa (flecha) en la región medial del lóbulo temporal derecho, el cual presenta una hipodensidad difusa. Existe importante desplazamiento de la línea media (punta de la flecha) ([fig. 2](#)). Se considera como diagnóstico más probable: encefalitis herpética y se administra la primera dosis de aciclovir (10 mg x kg) a las 12 m. de ese día, unas 2 h después de su ingreso y se mantiene la misma dosis cada 8 h. Además, se indicó fenitoína endovenosa (375 mg/d) y manitol (500 mL en bolo inicial y mantenimiento con 100 mL c/4h). Los resultados de las investigaciones de laboratorio realizadas son: hematocrito: 40; VSG: 10 mm/h; leucocitos: 7,1; segmentados: 73; linfocitos: 22; glucosa: 7,23 mmol/L; creatinina: 69 µmol/L; rayos X de tórax: normal; ALT: 30 U/L; AST: 75 U/L; Na: 144; K: 3,6; TP: C: 14, P: 16; TPT: C: 32, P: 42; colesterol: 3,66 mmol/L; ECG: normal.

Evolución

Día 10

Estupor con Glasgow entre 10 y 12. Respiración de Cheyne Stokes.

03:00 p.m.: Episodio de pérdida de conciencia y postura de descerebración del hemicuerpo izquierdo. Regresa con la administración de manitol y betametazona.

Día 11

04:00 a.m.: Rigidez de descerebración. Glasgow 4. Se administran 750 mL de manitol y revierte el enclavamiento.

05:15 a.m.: Valorado por UCI: Glasgow 7. Hiponatremia (129). No requiere apoyo ventilatorio inmediato.

12:30 p.m.: Tiene apertura ocular al llamado y dice palabras aisladas. Moviliza las 4 extremidades. FC: 52. TA: 130/80. No fiebre. Tiene 24 h de tratamiento con aciclovir. Se consulta con UCI y se decide traslado a ese servicio.

12:00 p.m.: Deterioro de conciencia. Glasgow 3. Se realiza intubación endotraqueal y se inicia ventilación.

Día 13

Se mantiene con Glasgow 3. Desarrolla diabetes insípida.

03:00 p.m.: Criterios clínicos de muerte encefálica. Se realiza Doppler transcraneal, con espectros de flujo con picos sistólicos aislados y diástole invertida, típicos de muerte cerebral. (fig. 3). Es reevaluado a las 6 h y se confirma el diagnóstico de muerte encefálica. Se consulta al grupo de trasplante, pero se considera que el cadáver no es útil como donante.

DISCUSIÓN CLÍNICA

Atendimos a este paciente en una fase avanzada de su enfermedad y en ese momento existían elementos clínicos que permitieron diagnosticar su condición con bastante certeza. La combinación de una meningoencefalitis linfocitaria grave con una lesión focal hemorrágica del lóbulo temporal derecho es típica¹ y condujo a la sospecha clínica de una encefalitis herpética (fig. 4), diagnóstico que fue comprobado después en el estudio necrópsico.

Nos preguntamos cuál fue la motivación para traer a esta discusión institucional un caso con diagnóstico conocido. Los aficionados al béisbol saben que las mayores discusiones ocurren, con frecuencia, después de terminado un juego interesante o de definirse la final de un campeonato. A continuación enfocamos las que consideramos como las de mayor interés clínico en este caso.

¿Por qué se retardan el diagnóstico y el tratamiento en este paciente?

Al parecer, los médicos que evaluaron inicialmente al paciente tenían conciencia de la existencia de una infección del sistema nervioso central, pero no de focalidad, porque no se encontraron signos de localización en la historia ni en el examen físico. El elemento focal, clave para la sospecha de una encefalitis herpética, se demuestra en la TC que se realiza el día 7.

¿Por qué se confunde la imagen tomográfica con una hemorragia subaracnoidea?

Al parecer, cuando se valora la TC no se sospecha la posibilidad de encefalitis herpética. Esta enfermedad tiene una incidencia aproximada de 2 casos por millón de habitantes² y muchos médicos pueden no estar familiarizados con ella. También se ignora en ese momento, el elemento séptico inicial o se mal interpreta la fiebre como de origen central.

Es conocido que los centros de atención aguda de ictus atraen gran número de pacientes con otras condiciones no cerebrovasculares, generalmente difíciles de excluir sin la ayuda de investigaciones de laboratorio específicas. En un estudio se encontró que el 29 % de los casos referidos a un centro especializado en ictus tenían otra condición médica.³ Un estudio realizado en esta Unidad de Ictus reveló un 12 % de admisión de casos con enfermedades simuladoras de ictus ([tabla](#)). En un grupo de 32 casos admitidos con condiciones no neurovasculares había 3 con encefalitis herpética.⁴

¿Cuándo se debía iniciar el tratamiento antiviral?

La mortalidad de la encefalitis herpética no tratada es de 70 % y con tratamiento adecuado, de 28 %.⁵ La terapia antiviral no influye de forma significativa en la detección de la presencia de ADN del virus del herpes simple por PCR durante la primera semana del tratamiento,⁶ por tanto, el tratamiento con aciclovir debe iniciarse cuando se sospeche la encefalitis por herpes simple o se considere entre los diagnósticos diferenciales.

¿Era elegible este caso como donante?

Existen evidencias de transmisión de encefalitis virales de donantes a receptores de órganos,⁷ por lo que esta es una condición excluyente para todas las organizaciones dedicadas a proveer órganos para trasplantes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Dr. David Cubero Rego

Diagnóstico anatomopatológico: encefalitis viral con el aspecto morfológico de una encefalitis herpética

Se decide traer este caso como uno de Clínica Patológica abierta dado lo infrecuente de esta enfermedad y lo típico de las alteraciones morfológicas encontradas.

La encefalitis herpética (EH) es la causa principal de encefalitis esporádica en adultos, si extrapolamos la incidencia reportada² a nuestra población de 11 millones de habitantes, deben ocurrir en Cuba cerca de 23 casos anualmente. En la base de datos de necropsias de este hospital, con más de 6 624 autopsias (revisado 22 de octubre de 2007) no existe ningún caso concluido, desde el punto de vista anatomopatológico, como EH.

Desde el examen macroscópico del encéfalo realizado en actividad de "pieza fresca" con los neurólogos era evidente la severidad del cuadro con edema cerebral intenso

(peso 1 400 g), como se observa en la [figura 4](#), con la presencia de hernias de la circunvolución del cíngulo derecho y de ambas amígdalas cerebelosas así como congestión vascular meníngea, otros hallazgos de gran especificidad en la EH son:⁸ afectación selectiva de las estructuras medio basales de los lóbulos temporales, la asimetría de la afectación (el proceso es más severo en uno de los hemisferios), el marcado componente necrótico-hemorrágico ([fig. 5](#)) y las inclusiones virales de tipo A de Cowdry ([fig. 6](#)), en neuronas como expresión de replicación viral que pueden ser identificadas en diversos tipos celulares. Como en toda encefalitis viral se identificó un infiltrado inflamatorio perivascular de linfocitos ([fig. 7](#)), activación microglial y nódulos gliales en el parénquima encefálico.

En la era previa a la utilización del aciclovir, donde se describe: en la primera semana, afectación difusa con una respuesta inflamatoria mínima y cambios neuronales sugestivos de isquemia; en la segunda semana, inflamación y necrosis que aparecen primeramente en el lóbulo temporal medial y en la estría oftálmica y en la tercera, la necrosis, la inflamación y la gliosis se circunscriben a las estructuras límbicas y ya es difícil detectar la presencia del virus HS.

Para lograr un diagnóstico etiológico de certeza en el tejido se deben realizar técnicas de inmunohistoquímica contra los antígenos virales, hibridación *in situ* o de PCR, no realizadas en este caso, aunque lo típico de las alteraciones morfológicas permite dar un diagnóstico con un grado de certeza elevado.

La EH es producida por el virus del herpes simple tipo 1 en un 94-96 % de los casos, este virus tiene elevada prevalencia en la población por lo que las dos terceras partes de los afectados se cree se produce por la reactivación de una infección latente en el ganglio de Gasser del V par, otros autores han planteado el mismo proceso a punto de partida de reactivación en los bulbos olfatorios, en nuestro caso ambos bulbos olfatorios se hallaban sin alteraciones. Esta alta prevalencia de infecciones latentes explica que hasta en el 43 % de fallecidos con enfermedades no neurológicas se aísle el virus de HS en el tejido nervioso con técnicas de PCR.¹⁰

La prueba patrón de oro para el diagnóstico en vida es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus en el líquido cefalorraquídeo con una sensibilidad de hasta un 98 %, algunos autores han utilizado técnicas de PCR cuantitativas para evaluar la respuesta al tratamiento aunque está en relación con el grado de destrucción del tejido cerebral.¹¹ La PCR ha sustituido a la biopsia en la cual pueden aparecer complicaciones hasta en el 3 % de los casos y a los cultivos virales, los estudios serológicos son útiles para hacer diagnósticos retrospectivos de la enfermedad. Aunque la PCR no influye en el inicio del tratamiento tiene especial importancia en la identificación de formas atípicas de la enfermedad con afectación de los lóbulos occipitales, diencéfalo o estructuras del tallo cerebral, de ocurrencia en pacientes inmunodeprimidos.

Otro aspecto de gran interés en este caso fue la potencial utilidad del paciente como donante de órganos. La literatura recoge la transmisión de la rabia a 4 receptores de órganos procedentes de un paciente fallecido por un cuadro neurológico impreciso; retrospectivamente, mediante algunos amigos del fallecido, se recogió el antecedente de que este donante había sido mordido por un murciélago.¹² Aunque los expertos han definido categorías de enfermedades que no permiten clasificar como donante para trasplantes al sujeto que las ha padecido, no siempre existen todos los elementos al momento de la muerte, unido a la elevada demanda de órganos que hace que los grupos coordinadores deban estar alertas a estas posibilidades y exigir los resultados del estudio necrópsico lo más inmediato

posible ante cualquier sospecha clínica para garantizar un tratamiento oportuno del receptor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kennedy PGE. Viral encephalitis: causes, differential, diagnosis, and management. *J Neurol Psychiatry*. 2004;75(supp i):i10-i15.
2. Fleming DT, Mc Quillan GM, Jonson RE. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med*. 1997;337:1105-11.
3. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the Face Arm Speech Test. *Stroke*. 2003;34:71-6.
4. Pérez J, Scherle M, Roselló H, Amaro A. Admisión en la Unidad de Ictus Agudo de pacientes con enfermedades simuladoras de ictus. *Rev Cubana Med*. 2007;46(3).
5. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*. 2002;359(9305):507-13.
6. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis*. 1995;171:857-63.
7. Roos KL. Viral encephalitis transmitted from donor to organ recipients. *JAMA*. 2005;294:488-89.
8. Hume Adams J, Kennedy PG, eds. *Greenfield's neuropathology*. 5 ed. New York: Jhon Wile & sons:1992.
9. Whitley RJ, Schlitt M. Encephalitis caused by herpesviruses. En: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. *Infections of the central nervous system*. New York: Raven Press; 1991. p.41-86.
10. Johnson M, Valyi-Nagy T. Expanding the clinicopathologic spectrum of herpes simplex encephalitis. *Human Pathology*. 1998;29:207-10.
11. Wildemann B, Ehrhart K, Storch-Hagenlocher B. Quantitation of herpes simplex virus type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. *Neurology*. 1997;48:1341-6.
12. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiasek TJ. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352:1103-11.

Recibido: 4 de diciembre de 2007.

Aprobado: 6 de marzo de 2007.

Dr. *Jesús Pérez Nellar*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. Habana 3, CP 10300.

* Reunión clinicopatológica del Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba realizada en el mes de octubre de 2007.

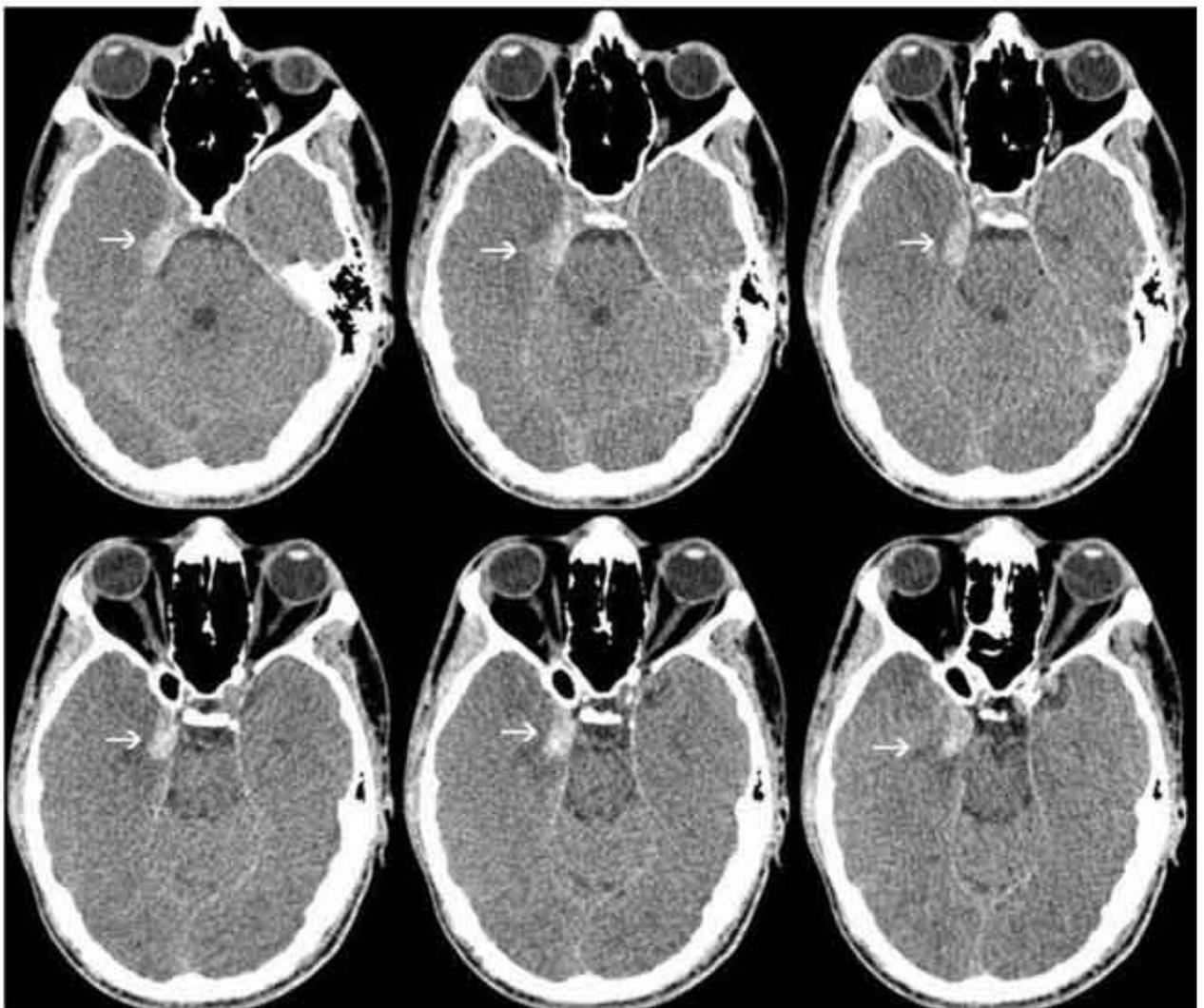


Fig. 1. Tomografía computadorizada sin contraste, realizada el día 7 de la evolución.

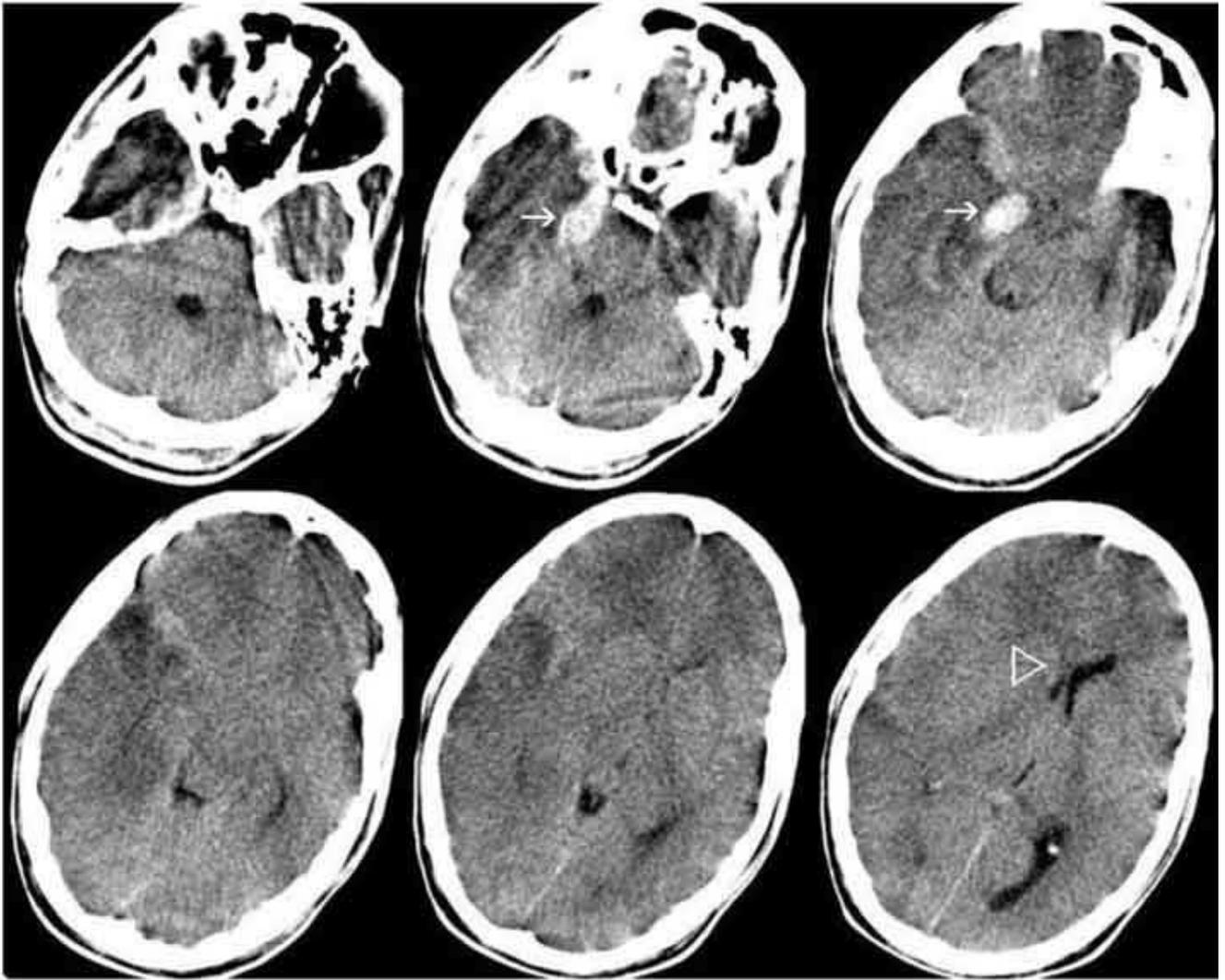


Fig. 2. Tomografía computadorizada sin contraste, realizada el día 10 de la evolución

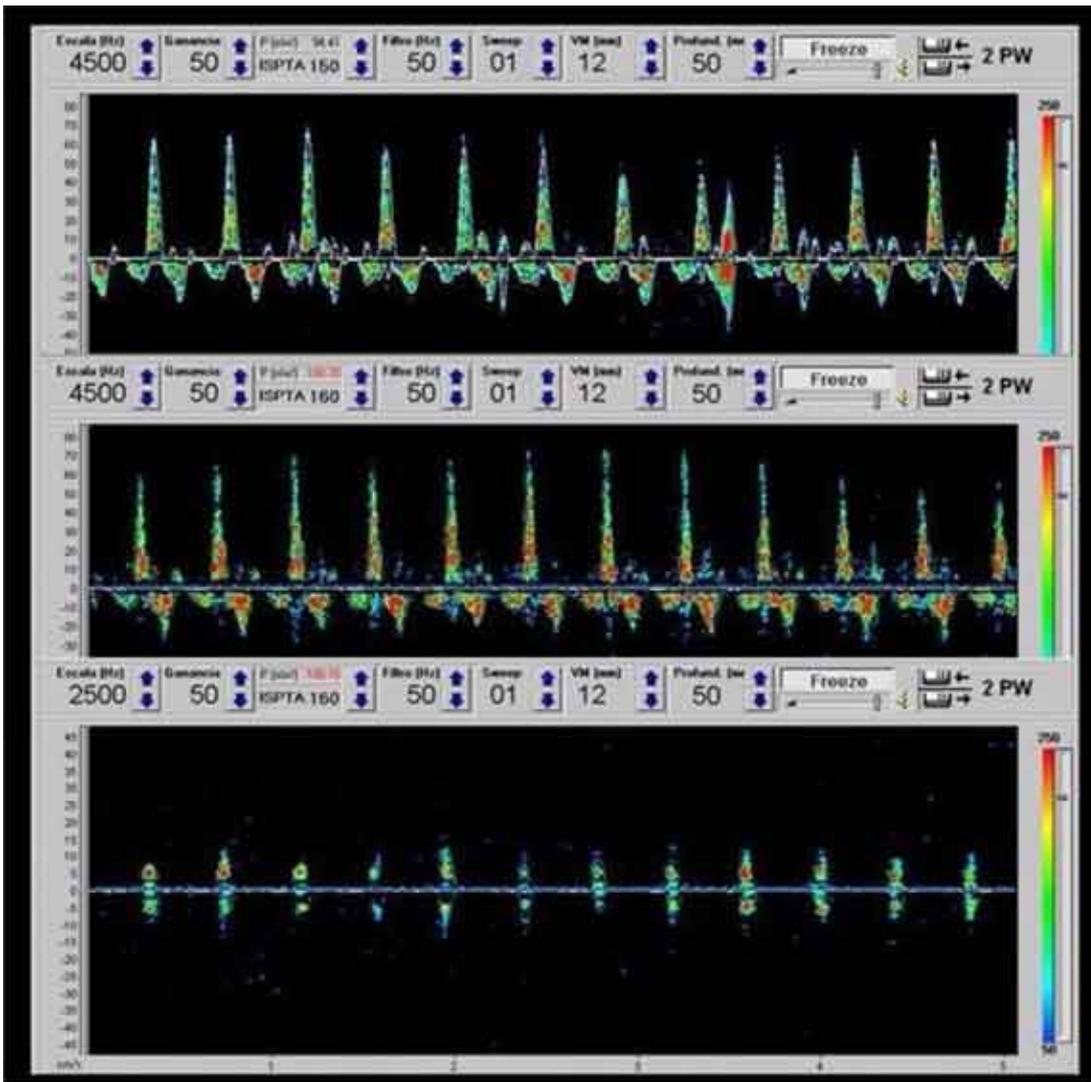


Fig. 3. Doppler transcranial.

- Fiebre
- Cefalea
- Rigidez de nuca
- LCR
 - 260 células (98 % linfocitos),
glucosa normal
- Trastorno de conciencia
- Convulsiones

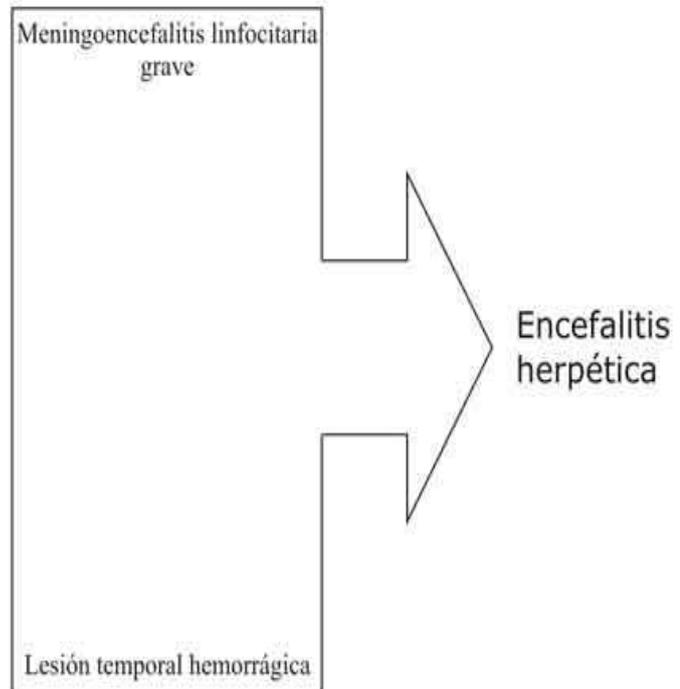


Fig. 4. Esquema del enfoque diagnóstico realizado en este caso al recibirse en la Unidad de Ictus.

Tabla. Resultados de un estudio anterior realizado en la Unidad de Ictus

Condición médica	No.	(%)
Síncope	4	(12,5)
Metástasis cerebral	4	(12,5)
Estado confusional agudo	4	(12,5)
Epilepsia	4	(12,5)
Encefalitis herpética	3	(9,4)
Urgencia hipertensiva	3	(9,4)
Tumor cerebral primario	3	(9,4)
Neurosis conversiva	2	(6,3)
Vértigo periférico	2	(6,3)
Ataxia tóxico-medicamentosa	2	(6,3)
Síndrome de Miller-Fisher	1	(3,1)
? Vasculares	243	(88)
? Otra patología	32	(12)



Fig. 5. Signos de edema cerebral.



Fig. 6. Lesiones necrótico-hemorrágicas en el hemisferio cerebral izquierdo.

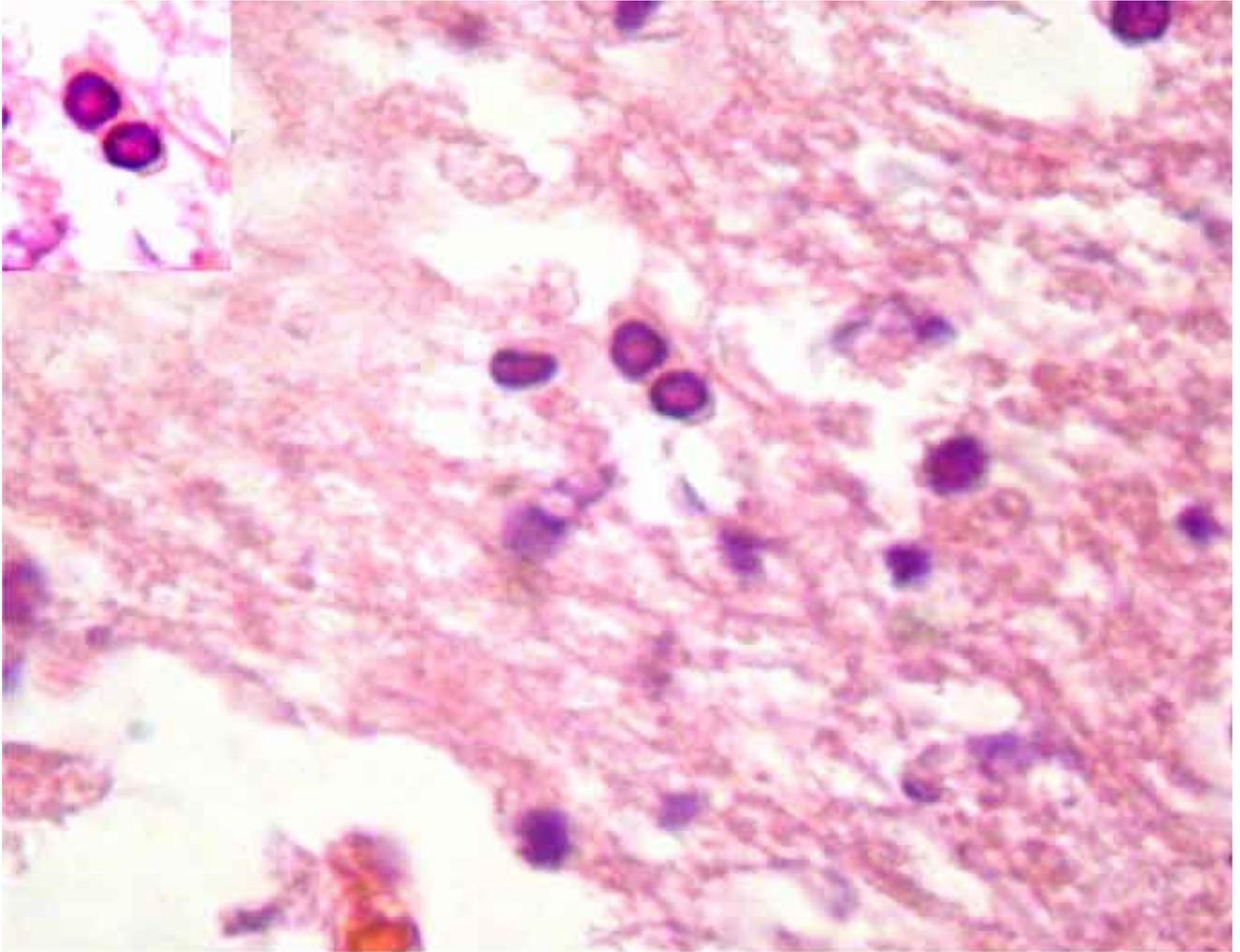


Fig. 7. Inclusiones virales de tipo A de Crowdry en células encefálicas.