

## Caso clínico

# Hemorragia intracerebral como complicación inusual de la encefalitis herpética tipo 1: reporte de casos



Gloria Elena Orrego Soto<sup>a,\*</sup>, Jhoan Emmanuel Orjuela Quiroga<sup>a</sup>,  
Juan José Londoño Aranzazu<sup>b</sup>, José Mauricio Cárdenas Prieto<sup>c</sup>  
y Leonardo Favio Montero Riascos<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Medicina Interna, Grupo de Investigación en Medicina Interna (GIMI-1, Universidad Libre, Cali, Colombia

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidad Libre, Cali, Colombia

<sup>c</sup> Neurología Clínica, Consorcio Clínica Nueva Rafael Uribe, Cali; Departamento de Medicina Interna, Universidad Libre, Cali, Colombia

<sup>d</sup> Medicina interna, Infectología, Cali; Clínica de Alta Complejidad Santa Barbara, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 1 de julio de 2024

Aceptado el 16 de noviembre de 2024

On-line el 2 de enero de 2025

### Palabras clave:

Encefalitis herpética

Herpes virus simple tipo 1

Hemorragia intracerebral

Complicaciones neurovasculares

## RESUMEN

La encefalitis ocasionada por el virus herpes tipo 1 (VHS-1), es una enfermedad neurológica grave que puede cursar con complicaciones devastadoras, entre estas se describe como complicación inusual en la fase aguda la hemorragia intracerebral con mecanismos fisiopatológicos complejos que incluyen hipertensión transitoria y la vasculitis infecciosa afectando principalmente los lóbulos temporales, generando síndrome de hipertensión endocraneana y finalmente ocasionando la muerte.

En este reporte, describimos 2 casos clínicos de pacientes inmunocompetentes quienes presentaron encefalitis por VHS-1 con posterior desarrollo de hemorragia intracerebral, resultando en desenlaces fatales. Estos casos ilustran la importancia de un diagnóstico y manejo oportuno para evitar complicaciones graves y reducir la mortalidad.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

## Intracerebral hemorrhage as an unusual complication of herpes encephalitis type 1: Case report

## ABSTRACT

Encephalitis caused by herpes virus type 1 (HSV-1) is a serious neurological disease that can cause devastating complications. Among these, intracerebral hemorrhage is described as an unusual complication in the acute phase, which involves complex pathophysiological mechanisms that include transient hypertension and infectious vasculitis, mainly affecting the temporal lobes, generating intracranial hypertension syndrome and ultimately causing death.

### Keywords:

Herpetic encephalitis

Herpes simplex virus type 1

Intracerebral hemorrhage

Neurovascular complications

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gloriasoto2@gmail.com](mailto:gloriasoto2@gmail.com) (G.E. Orrego Soto).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2024.11.005>

1853-0028/© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

In this report, we describe two clinical cases of immunocompetent patients who presented HSV-1 encephalitis with subsequent development of intracerebral hemorrhage, resulting in fatal outcomes. These cases illustrate the importance of a timely diagnosis and management to avoid serious complications and reduce mortality.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

## Introducción

La encefalitis causada por el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) es una condición neurológica devastadora y potencialmente letal<sup>1</sup>. Representa la causa más común de encefalitis esporádica fatal en los pacientes inmunocompetentes principalmente en los mayores de 50 años. A nivel mundial su prevalencia va en aumento, siendo el VHS-1 el responsable de aproximadamente el 90% de los casos de encefalitis viral<sup>2,3</sup>, representando aproximadamente el 5-35% de las neuroinfecciones, asociado a una alta morbimortalidad sin tratamiento adecuado hasta en el 70% de los casos<sup>4,5</sup>.

Se caracteriza por la inflamación aguda o subaguda del parénquima cerebral, especialmente afectando al lóbulo temporal con compromiso asimétrico en su región mesial y frontal (giro cingulado, giro orbitofrontal)<sup>6-8</sup>. Teniendo un espectro heterogéneo de manifestaciones neurológicas dentro de las que se incluyen, alteración del grado de alertamiento<sup>7</sup>, cambios comportamentales, síntomas autonómicos, crisis convulsivas (50%), estado epiléptico refractario (29%), entre otros<sup>7,9</sup>.

La encefalitis herpética puede asociarse a complicaciones neurológicas graves, como la hemorragia intracerebral, una presentación rara y potencialmente fatal reportada hasta en un 2,7% de los casos<sup>10,11</sup>, secundaria a la vasculitis principalmente de pequeños vasos y/o vasculopatía infecciosa causada por la destrucción necrotizante del parénquima cerebral<sup>4,10,12,13</sup>, con posterior edema perivascular y necrosis hemorrágica cortical y subcortical de predominio en región temporal medial y orbitofrontal<sup>10,12,13</sup>.

A continuación, se presentan 2 casos clínicos inusuales de encefalitis herpética por VHS-1 en pacientes inmunocompetentes, quienes presentaron como complicación final hemorragia intracerebral.

## Caso clínico 1

Paciente masculino de 18 años, previamente sano, ingresa al servicio de urgencias con cuadro clínico de 4 días de evolución de cefalea holocraneana pulsátil, la cual no mejora con analgésicos convencionales, asociado a episodios recurrentes de vómitos y equivalentes febris; con posterior episodio de confusión y lenguaje incongruente. Al ingreso, su presión arterial es de 130/70 mmHg, temperatura de 37,3 °C, frecuencia cardíaca de 100 lpm, frecuencia respiratoria de 18 rpm y saturación de oxígeno del 95%.

Al examen neurológico, se encuentra somnoliento, responde a órdenes simples, desorientado en tiempo y espacio, con lenguaje incoherente, palilalia, ecolalia y disartria, sin signos meníngeos.

Ayudas diagnósticas al ingreso evidencian hemograma con leucocitosis a expensas de neutrofilia, reactantes de fase aguda elevados, ([tabla 1](#)). Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) simple de cráneo dentro de los límites normales.

Ante la sospecha de neuroinfección se inicia cubrimiento antibiótico empírico con ceftriaxona 2 g iv y vancomicina 15 mg/kg/cada 12 h, se realiza punción lumbar en la cual se encuentra hipertensión endocraneana (presión apertura: 37 cm H<sub>2</sub>O), citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitos de predominio mononuclear, hipoglucorraquia, hiperproteinorraquia (82 mg/dl), con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el panel meníngeo positivo para herpes simplex tipo 1 ([tabla 1](#)), por lo cual se suspende terapia antibiótica y se inicia manejo con aciclovir 10 mg/kg iv/cada 8 h.

Se realiza, resonancia magnética cerebral simple (IRM) ([figs. 1 A y B](#)), secuencia T2 y FLAIR se observa hiperintensidad cortico-subcortical temporal e insular izquierda afectando el hipocampo y amígdala hipocampal con presencia de sangrado escaso.

Paciente con evolución tórpida, presenta deterioro neurológico a las 48 h de ingreso, índice de Glasgow 7/15, con distrés respiratorio requiriendo intubación orotraqueal, se realiza TAC de cráneo simple ([fig. 1E](#)) en el cual se observa hemorragia intraparenquimatosa izquierda con drenaje a ventrículos, edema cerebral y herniación subfalcina. Por lo que se realiza panangiografía descartándose malformaciones vasculares y aneurismas; es llevado a craniectomía descompresiva con drenaje del hematoma intraparenquimatoso.

Finalmente, paciente al décimo día de estancia hospitalaria presenta inestabilidad hemodinámica, en ventilación mecánica invasiva parámetros basales sin asistencia al ventilador, quien posterior a 72 h presenta ausencia de reflejos de tallo, falla multiorgánica por lo cual fallece.

## Caso clínico 2

Paciente masculino de 83 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial, quien ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico de 8 h de evolución de astenia, adinamia, equivalentes febris y episodios de desorientación tiempo y espacio. Al ingreso, su presión arterial es de 118/64 mmHg, temperatura de 36,7 °C, frecuencia cardíaca de 108 lpm, frecuencia respiratoria de 16 rpm y saturación de oxígeno del 95%.

**Tabla 1 – Estudios de laboratorio y LCR**

Variable	Caso 1	Caso 2	Referencia
Leucocitos (cel/ $\mu$ l)	15.710	7.220	4.000-11.000
Neutrófilos, cel/ $\mu$ l	13.080	5.820	1.400-6.500
Linfocitos, cel/ $\mu$ l	1.580	930	1.200-3.400
Hemoglobina, g/dl	16,3	12,9	12-16
Hematocrito, %	45,1	54,5	40-51
VCM, fl	82,5	87,8	80-100
Plaquetas, cel/ $\mu$ l	406.000	203.000	150.000-500.000
Proteína C reactiva, mg/dl	36	28	0-5
Sodio, mmol/l	136	138	136-146
Potasio, mmol/l	4,4	3,73	3,5-5,1
Creatinina, mg/dl	0,9	1,33	0,7-1,2
BUN, mg/dl	11	17,7	8-23
VDRL	No reactivo	No reactivo	0
ELISA VIH	Negativo	Negativo	<0,9
LCR			
Presión apertura, cm H <sub>2</sub> O	37	10	5-18
Aspecto	Cristal de roca	Incoloro	Incoloro
Glucosa, mg/dl	55	48,5	60
Proteínas, mg/dl	82	104,6	20-40
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	822	482	0 a 5
Polimorfonucleares, cel/mm <sup>3</sup>	4,93 (0,59%)	337,4 (70%)	0
Mononucleares, cel/mm <sup>3</sup>	817,068 (99%)	144,6 (30%)	0
Hematíes, cel/mm <sup>3</sup>	100 (eumorfos)	7 (eumorfos)	0
Ácido láctico, mmol/l	4,61	3,47	1,11-2,44
Test de ADA, U/l	8,5	2,48	0-32
Tinción de Gram y tinta china	Negativo	Negativo	Negativo
Baciloscopía	Negativo	Negativo	Negativo
Cryptococcus neoformans (antígeno látex)	Negativo	Negativo	Negativo
PCR múltiple panel meníngeo	Positivo para VHS tipo 1	Positivo para VHS tipo 1	Negativo

ADA: adenosina deaminasa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; LCR: líquido cefalorraquídeo; VCM: volumen corpuscular medio; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; VHS: virus herpes simplex tipo 1; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PCR: reacción en cadena de la polimerasa. cel: células;  $\mu$ : microgramos; L: litro; dl: decilitro; fl: femtolitro mg: miligramos; U: unidades; mm: milímetro; cmH<sub>2</sub>O: centímetros de agua; mmol: milimoles.

90%. Se documentó episodio ictal tónico clónico generalizado autolimitado, glucometría de 136 mg/dl, al examen neurológico somnoliento, con afasia global, cuadriparesia fuerza 4/5 (escala de Daniels), hiperreflexia global y Babinski derecho.

En estudios de laboratorio, hemograma sin alteración en líneas celulares, reactantes de fase aguda elevados, se realiza TAC de cráneo simple inicial dentro de límites normales. Posterior se realiza punción lumbar, presión de apertura normal, LCR con pleocitosis de predominio polimorfonucleares, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia (104,6 mg/dl), ante la alta sospecha de neuroinfección se inicia cubrimiento antibiótico empírico con ceftriaxona 2 g iv y vancomicina 15 mg/kg iv/cada 12 h, al obtener resultado de PCR múltiple panel meníngeo que detectó positivo para virus del herpes simplex tipo 1 (**tabla 1**), se deja manejo en monoterapia con aciclovir 10 mg/kg iv/cada 8 h.

Se realiza IRM cerebral simple y contrastada (**figs. 2F y G**) en la cual se observa una restricción a la difusión fronto-parieto-temporal izquierda, con compromiso mesial temporal y de cuerpo calloso, con hiperintensidad en secuencia FLAIR y T2 compatible con encefalitis viral.

Posterior al inicio del manejo antiviral, persisten las crisis tónico clónica generalizada cumpliendo criterios clínicos de estado epiléptico requiriendo inicio de terapia anticonvulsivante, impregnación con levetiracetam 30 mg/kg, continua

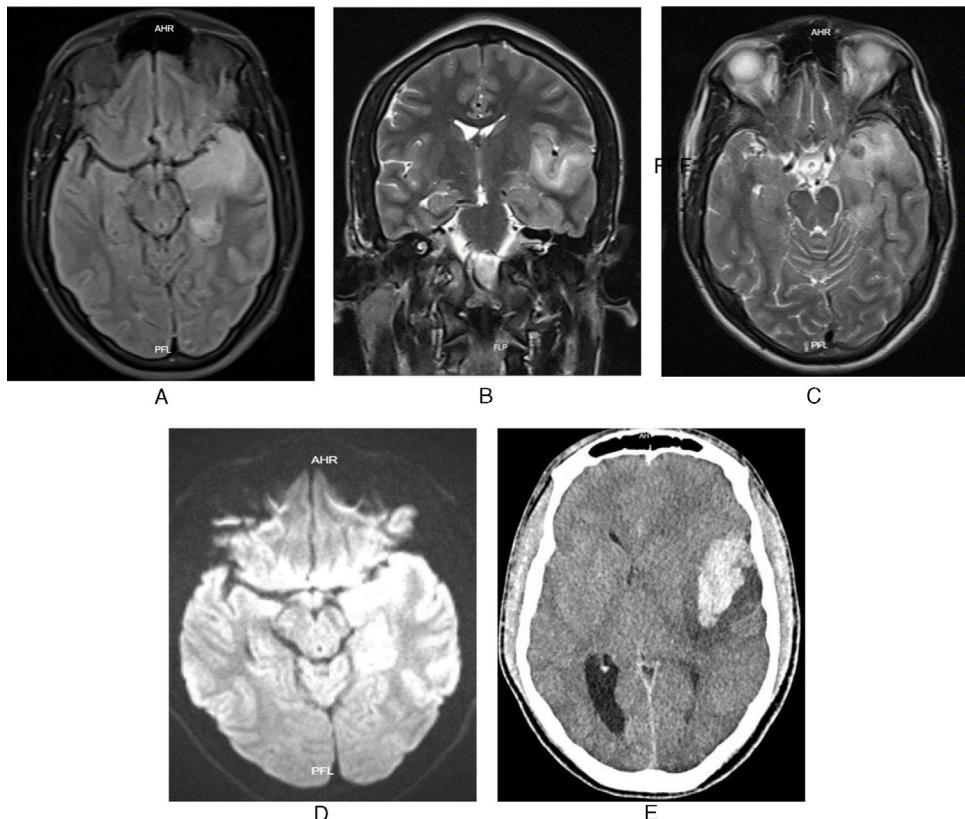
con 1 g iv/cada 12 h con persistencia de las mismas, por lo cual requirió sedación con infusión de midazolam y se adiciona lacosamida 100 mg iv/cada 12 h.

Paciente con evolución tórpida, se realiza TAC de cráneo simple de control (**fig. 2J**), encontrando pequeño sangrado a nivel temporal medial izquierdo, persistencia de las crisis ictales a pesar del manejo anticonvulsivante, inestabilidad hemodinámica que no mejoró con soporte vasoactivo, posterior pérdida de reflejos de tallo, falla multiorgánica y fallece.

## Discusión

La encefalitis por VHS-1 es una condición neurológica devastadora y potencialmente letal, caracterizada por una inflamación aguda o subaguda<sup>1</sup>, que desencadena una disfunción neurológica severa<sup>2</sup>. Esta condición presenta una alta mortalidad que puede alcanzar hasta en un 70%, sin manejo médico adecuado y oportuno<sup>4,5</sup>, documentándose en algunos estudios que el retraso en el inicio de tratamiento se asocia directamente a complicaciones y muerte<sup>5,7,11</sup>, como se evidencia en los casos clínicos presentados donde se destaca la complejidad de esta enfermedad.

Se describe que el 30% de la encefalitis por VHS-1 es asociado a primoinfección, otro 70% corresponde a reactivación



**Figura 1 – Neuroimágenes. Resonancia magnética cerebral simple:** hiperintensidad de señal en secuencia FLAIR (A) y T2 (B y C), comprometiendo corteza y región subcortical temporal e insular izquierda afectando el hipocampo y amígdala hipocampal, efecto de masa local, sútil restricción en la secuencia de difusión (D) de algunas áreas. Los hallazgos condicionan efecto de masa con borramiento de los espacios subaracnoides y leve desplazamiento de la línea media hacia el lado derecho de aproximadamente 3,5 mm. E) TAC de cráneo simple: Imagen hiperdensa en rango de sangre en corteza, región insular y temporal izquierda con cambios inflamatorios locales medidas aproximadas de 55 x 59 x 30 mm, el cual ejerce efecto de masa con borramiento de los espacios subaracnoides y desplazamiento de la línea media hacia el lado derecho de 7,8 mm, con extensión del sangrado intraparenquimatoso a las astas inferiores del sistema ventricular

latente en los ganglios del nervio trigémino u olfatorio<sup>2,5,13</sup> con compromiso cortical y subcortical, afectando principalmente el lóbulo temporal a nivel mesial de manera asimétrica; además de cara orbitaria de lóbulo frontal (giro cingulado y giro orbitofrontal)<sup>6,7,13</sup>, lo que explica la diversidad de manifestaciones clínicas y los hallazgos en la neuroimagen.

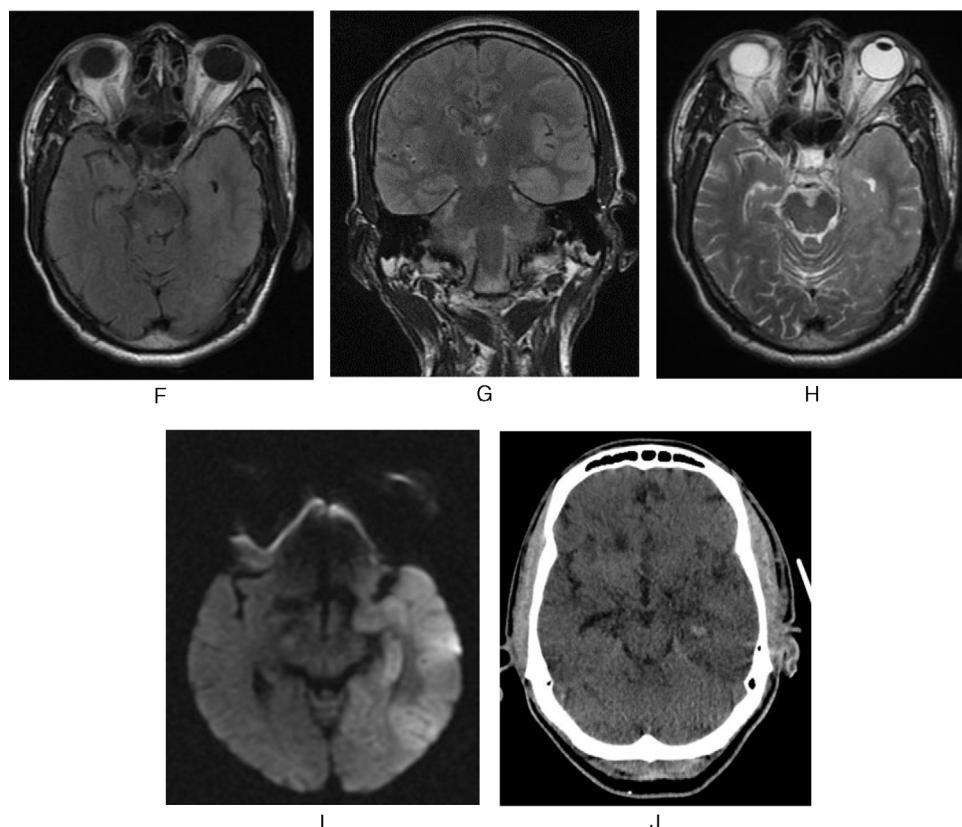
La presentación clínica es heterogénea, caracterizada principalmente por la presencia de fiebre hasta en un 80% de los casos, seguido de cefalea (58-90%)<sup>2,13</sup>, alteraciones del estado de conciencia en un 58%<sup>5,13</sup>, cambios comportamentales como confusión o desorientación<sup>5,9,14</sup> y alteraciones del lenguaje como afasia (40%)<sup>5,13</sup>. Además, en la fase aguda, se han descrito en la literatura crisis convulsiva hasta en un 50% de los casos, estado epiléptico refractario en un 29%, y en casos más severos puede presentarse hasta en un 33% estado de coma. Ambos pacientes de nuestro reporte de caso presentaron cuadro clínico consistente con estos hallazgos.

En una revisión sistemática de la literatura, se identificaron 27 casos de hemorragia intracerebral asociado a encefalitis por VHS-1<sup>11</sup> como complicación atípica, severa y fatal, secundario al compromiso neurovascular; lo cual es explicado por la

capacidad neuroinvasiva, neurotóxica y latente característica del VHS-1<sup>13,15</sup>.

Generando una respuesta inflamatoria de predominio linfocitario, con presencia de complejos inmunes, anticuerpos anti-endoteliales, lo que conlleva a fenómenos de vasculitis o vasculopatía necrosante, ruptura de pequeños vasos y formación de hemorragias corticales petequiales, con edema perivascular. Con posterior destrucción del parénquima cerebral, hemorragia intracraneal, que compromete aproximadamente entre el 89-90% del lóbulo temporal mesial<sup>9,11,13,16</sup>. El edema cerebral resultante desencadena síndrome de hipertensión endocraneana que puede conducir a herniación cerebral y posterior desenlace fatal<sup>4,10,12,13</sup>. En concordancia con lo anterior, ambos casos presentaron alteraciones similares a las descritas por otros autores.

Aunque en menor proporción, existen reportes de otras complicaciones neurovasculares secundarias a vasculitis infecciosa, como el accidente cerebrovascular isquémico con una distribución variable que incluye hasta un 10% compromiso de lóbulo temporal<sup>10,11</sup>, múltiples territorios vasculares de predominio en circulación anterior y posterior, fenómenos de vasculitis que si bien la mayoría son de pequeño vaso, hay



**Figura 2 – Neuroimágenes. Resonancia magnética cerebral simple:** F) Hiperintensidad cortico subcortical en lóbulo temporal lateral y mesial izquierdo en secuencia FLAIR corte axial y corte coronal de toda la corteza temporal medial lateral e ínsula (G). H) hiperintensidad de señal en secuencia T2 axial en lóbulo temporal medial y mesial izquierdo. I) Secuencia de difusión con hiperintensidad temporal y mesial izquierdo. J) TAC de cráneo simple: Hipodensidad temporal mesial y lateral e ínsula con lesión hiperdensa hipocampal, correspondiente a pequeño sangrado.

reportes de compromiso de grandes vasos reportados hasta en un 63% en serie de casos<sup>11,12</sup>, por otro lado describen trombosis de senos venosos con compromiso del seno sagital superior aunque menos frecuente<sup>10-13</sup>.

Para evidenciar dichas complicaciones neurovasculares como la hemorragia intraparenquimatosa, es crucial la evaluación radiológica en el contexto de sospecha clínica de neuroinfección, aunque la TAC de cráneo simple tiene baja sensibilidad para detectar lesiones tempranas asociadas a encefalitis por VHS-1<sup>13</sup>, y en muchos casos puede ser normal como lo evidenciado en los casos clínicos descritos, constituye dada su amplia disponibilidad el primer estudio radiológico en todo paciente con compromiso neurológico. Por esta razón la resonancia magnética cerebral simple desempeña un papel crucial para el diagnóstico y seguimiento de la encefalitis herpética, al presentar un mejor rendimiento en etapas tempranas, detectando lesiones características como hiperintensidades asimétricas en secuencia T2 y FLAIR, así como restricción de la difusión (DWI), dichas lesiones típicamente localizadas en región mesial del lóbulo temporal, lóbulo orbitofrontal y corteza insular<sup>7-9,16</sup>, lesiones radiológicas que fueron documentadas en ambos casos clínicos y que son concordantes con lo descrito en la literatura.

Para establecer el diagnóstico de neuroinfección por VHS-1 es fundamental el análisis de LCR, con hallazgos caracte-

rísticos que incluyen pleocitosis de predominio linfocitario, xantocromía e hiperproteinorraquia<sup>12,13</sup>, como se puede observar en los resultados de LCR en nuestros pacientes. Si bien es cierto que los hallazgos celulares y bioquímicos de LCR son sugestivos de encefalitis por VHS-1, se debe realizar confirmación diagnóstica mediante detección de ADN viral en el LCR, por medio de PCR, con una sensibilidad del 96% y especificidad del 99%<sup>2,4,5,9</sup>, lo que permite una identificación rápida y precisa del patógeno, siendo ésta el gold standard establecido para el diagnóstico de manera precoz.

Se destaca que en ambos casos clínicos se documentó positividad de dicha prueba, permitiendo direccionar la terapia antiviral, sin embargo, como limitación se menciona que dicho manejo solo fue iniciado posterior al resultado de la PCR panel meníngeo, por lo que se hace énfasis que, a pesar de la importancia de la realización de dicha prueba, el tratamiento antiviral debe iniciarse de forma empírica ante la sospecha clínica<sup>1,7</sup> sumado a los hallazgos bioquímicos de LCR y de neuroimagen.

El tratamiento antiviral debe iniciarse de manera precoz, con aciclovir intravenoso en dosis de 10 mg/kg/cada 8 h entre 14 y 21 días<sup>17,18</sup>, el cual fue iniciado en nuestros pacientes. Se ha descrito que el retraso en el inicio de la terapia antiviral tiene graves consecuencias; estudios han demostrado un aumento en la mortalidad hasta en un 12,6% por cada hora de

retraso<sup>19,20</sup>, así como un incremento en las secuelas neurológicas permanentes reportadas en diferentes estudios entre el 5 y 40%<sup>13-15</sup>.

La administración temprana del aciclovir dentro de las primeras 24 h es un factor pronóstico y determinante, dado que logra atenuar la respuesta inflamatoria y el fenómeno de vasculitis infecciosa<sup>19,20</sup>, asociada, disminuyendo las complicaciones neurovasculares agudas y subagudas potencialmente letales como la hemorragia intracranial, con el fin de evitar desenlaces fatales como lo ocurrido con nuestros pacientes; existen reportes en la literatura de una disminución de la mortalidad que va desde el 20 al 70% con tratamiento oportuno<sup>13,19,20</sup>.

Sin embargo, a pesar del tratamiento óptimo, hay que tener en cuenta que aproximadamente el 48% de los pacientes logran una recuperación funcional completa<sup>21</sup>, se describe hasta un 69% secuelas neurológicas permanentes comprometiendo principalmente el área cognitiva (afasia y amnesia)<sup>22,23</sup>, alteraciones conductuales (apatía e impulsividad), alteraciones visuales y auditivas, como también en menor proporción epilepsia estructural y déficit motor<sup>20,21,23</sup>.

Los casos clínicos descritos presentados ilustran de manera detallada la hemorragia intracerebral como complicación infrecuente y grave de la encefalitis por VHS-1, con presentación clínica variable y curso clínico desafiante. En la literatura se reportan casos aislados con comportamiento similar<sup>24,25</sup>, y algunas series de casos<sup>11,12</sup>, con pocos pacientes que describen hallazgos clínicos, bioquímicos y radiológicos, concordantes con lo presentado en los casos clínicos descritos, con una presentación clínica tórpida incluyendo la muerte. Nuestros casos subrayan la importancia de mantener un alto índice de sospecha clínica, especialmente en pacientes con encefalitis por VHS-1 que presenten deterioro neurológico agudo.

## Conclusiones

La hemorragia intracerebral representa una complicación grave, poco frecuente y potencialmente letal secundaria a la encefalitis por HSV-1, que representa un reto diagnóstico y terapéutico. El diagnóstico temprano, basado en una alta sospecha clínica, bioquímica y hallazgos neuroimágenes característicos son fundamentales para instaurar rápidamente el tratamiento antiviral.

A pesar de las intervenciones terapéuticas actuales, el pronóstico sigue siendo reservado, incluso ocasionando la muerte como lo presentado en los casos clínicos, destacando la necesidad de investigar nuevos enfoques terapéuticos además de la terapia antiviral, que tengan impacto en la atenuación de la respuesta inflamatoria; estrategias dirigidas ya sea para prevenir y/o tratar de manera más efectiva las complicaciones agudas neurovasculares asociadas a la encefalitis por VSH-1.

## Financiación

Los autores declaramos que este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflictos de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bharucha T, Houlihan CF, Breuer J. Herpesvirus Infections of the Central Nervous System. *Semin Neurol*. 2019;39:369-82, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1687837>.
2. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics*. 2016;13:493-508, <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-016-0433-7>.
3. Venkatesan A. Encephalitis and Brain Abscess. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2021;27:855-86, <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000001006>.
4. Baldwin KJ, Cummings CL. Herpesvirus Infections of the Nervous System. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2018;24:1349-69, <http://dx.doi.org/10.1212/CON.000000000000661>.
5. Ak AK, Bhutta BS, Mendez MD. Herpes Simplex Encephalitis. [Updated 2024 Jan 19]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
6. Esiri MM. Herpes simplex encephalitis. An immunohistological study of the distribution of viral antigen within the brain. *J Neurol Sci*. 1982;54:209-26, [http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X\(82\)90183-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(82)90183-6).
7. Venkatesan A, Murphy OC. Viral Encephalitis. *Neurologic Clinics*. 2018;36:705-24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2018.07.001>.
8. Alam AM, Easton A, Nicholson TT, Irani SR, Davies NWS, Solomon T. Encephalitis: Diagnosis, Management and Recent Advances in the Field of Encephalitides. *Postgrad Med J*. 2023;99:815-25, <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2022-141812>.
9. Bewersdorf JP, Koedel U, Patzig M, Dimitriadis K, Paeschke G, Pfister H-W. Challenges in HSV Encephalitis: Normocellular CSF, Unremarkable CCT, and Atypical MRI Findings. *Infection*. 2019;47:267-73, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-018-1257-7>.
10. Fan TH, Khouri J, Cho SM, Bhimraj A, Shoskes A, Uchino K. Cerebrovascular complications and vasculopathy in patients with herpes simplex virus central nervous system infection. *J Neurol Sci*. 2020;419:117200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.117200>.
11. Hauer L, Pikija S, Schulte EC, Sztriha LK, Nardone R, Sellner J. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: A systematic review. *J Neuroinflammation*. 2019;16, <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-019-1409-4>.
12. Rodríguez-Sainz A, Inés Escalza-Cortina I, Laura Guio-Carrión L, Alexandra Matute-Nieves A, Marian Gómez-Beldarrain M, Carbayo-Lozano G. Intracerebral Hematoma Complicating Herpes Simplex Encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:2041-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.06.016>.
13. Lancheros Pineda L, Bernal Pacheco O. Manifestaciones neurológicas del herpes virus simple y varicela zóster. *Acta Neurologica Colomb*. 2021;37 Supl. 1:1-12, <http://dx.doi.org/10.22379/24224022318>.
14. Valle-Murillo MA, Amparo-Carrillo ME. Infecciones del Sistema Nervioso Central, parte 1: Meningitis, Encefalitis y Absceso cerebral. *Rev Mex Neurocienc*. 2017;18:51-65.
15. Erazo Narvaez AE, Díez Chamorro LS, Ordoñez Ruiz GA, Niño Castaño VE. Meningoencefalitis Por Herpes Simple: Una Visión de La Infección Viral Que Causa El Mayor Compromiso

- Cerebral. Report Med Cir. 2020;29:148–56,  
<http://dx.doi.org/10.31260/ReportMedCir.01217273.939>.
16. Sarton B, Jaquet P, Belkacemi D, de Montmollin E de, Bonneville F, Sazio C, et al. Assessment of Magnetic Resonance Imaging Changes and Functional Outcomes Among Adults With Severe Herpes Simplex Encephalitis. JAMA Network Open. 2021;4:e2114328,  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14328>.
17. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;47:303–27, <http://dx.doi.org/10.1086/589747>.
18. Management of suspected viral encephalitis in adults—Association of British Neurologists and British Infection Association National GuidelinesSolomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart IJ, et al. National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. J Infect. 2012;64:347–73,  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.014>.
19. Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, Bottai M, Lindquist L, Sjölin J. Adult bacterial meningitis: Earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. Clin Infect Dis. 2015;60:1162–9,  
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ011>.
20. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, de Broucker T, Chevret S, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: Results of a multicenter study. Clin Infect Dis. 2002;35:254–60,  
<http://dx.doi.org/10.1086/341405>.
21. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: Diagnosis and long term outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;63:321–6, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.63.3.321>.
22. Riancho J, Delgado-Alvarado M, Sedano MJ, Polo JM, Berciano J. Herpes simplex encephalitis: Clinical presentation, neurological sequelae and new prognostic factors, Ten years of experience. Neurol Sci. 2013;34:1879–81,  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-013-1475-9>.
23. Sili U, Kaya A, Mert A, HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. J Clin Virol. 2014;60:112–8,  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.03.010>.
24. Harada Y, Hara Y. Herpes Simplex Encephalitis Complicated by Cerebral Hemorrhage during Acyclovir Therapy. Intern Med. 2017;56:225–9,  
<http://dx.doi.org/10.2169/medicinainternna.56.7386>.
25. Cueto-Fuentes CA. Hemorragia intracerebral temprana como presentación atípica de encefalitis por herpes virus simple tipo 1. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37:155–9,  
<http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.371.4384>.