

Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de las infecciones herpéticas del sistema nervioso

Diana García-Bardeci^a, María José Pena^a, Pino Suárez-Bordón^a, Yolanda Aladro^b, Carmen Pérez-González^a y Bernardo Lafarga^a

Servicios de ^aMicrobiología y ^bNeurología. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

OBJETIVO. Evaluar la rentabilidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido cefalorraquídeo (LCR) para el diagnóstico de las infecciones del sistema nervioso producidas por los herpesvirus y estimar la incidencia de encefalitis por virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) en la población adulta de la isla de Gran Canaria.

MÉTODOS. Se incluyeron 330 muestras de LCR de 312 pacientes (281 no infectados por el VIH y 31 infectados) remitidos con sospecha clínica inicial de encefalitis y/o meningitis o para estudio de neuropatías y enfermedades desmielinizantes. Se utilizó una técnica de PCR que detecta los VHS-1 y VHS-2, virus de la varicela-zóster (VVZ), citomegalovirus humano, virus de Epstein-Barr (VEB) y herpesvirus humano tipo 6 (VHH-6). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para establecer el diagnóstico definitivo.

RESULTADOS. Nueve muestras de 8 pacientes (2,6%) presentaron un resultado positivo (9,7% de los pacientes con LCR patológico y ninguno con LCR normal). Los 8 pacientes presentaron hallazgos clínicos y analíticos de infección del sistema nervioso por herpesvirus: se detectó ADN de VHS-1 en 4 casos de encefalitis, ADN del VHS-2 en un paciente con meningitis, ADN de VVZ en 2 pacientes con meningitis y ADN de citomegalovirus en un paciente infectado por el VIH con encefalitis. Los herpesvirus fueron responsables del 50% de las encefalitis y del 10% de las meningitis. La incidencia de encefalitis herpética por VHS-1 fue de 5 casos por millón de habitantes/año.

CONCLUSIONES. La detección de herpesvirus en LCR mediante PCR no es rentable si el LCR presenta parámetros normales. La incidencia de encefalitis herpética es más elevada que en otros estudios (5 casos por millón de habitantes/año).

Palabras clave: Herpesvirus. Encefalitis. Meningitis. PCR.

Value of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes infections of the nervous system

OBJECTIVE. To assess the performance of a polymerase chain reaction (PCR) method in cerebrospinal fluid (CSF) for the diagnosis of nervous system infections caused by herpesvirus, and to estimate the incidence of encephalitis due to herpes simplex virus type 1 in the adult population of the island of Gran Canaria.

METHODS. We studied 330 CSF specimens from 312 patients (281 HIV-negative and 31 HIV-positive) remitted to investigate clinically suspected encephalitis or meningitis, or to study neuropathy or demyelinating disease. A multiplex PCR technique was used to detect herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2), varicella-zoster virus (VZV), human cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 6. The patients' clinical records were reviewed to establish the definite diagnosis.

RESULTS. Nine samples from eight patients (2.6%) showed positive results (9.7% of patients with pathological CSF and none with normal CSF). The eight patients had clinical and analytic findings of herpesvirus nervous system infection: HSV-1 DNA in four patients with encephalitis, HSV-2 DNA in one patient with meningitis, VZV DNA in two patients with meningitis and CMV DNA in one HIV-positive patient with encephalitis. Herpesvirus was the cause of 50% of encephalitis cases and 10% of meningitis cases. The incidence of HSV-1 encephalitis was five cases per million inhabitants per year.

CONCLUSIONS. Diagnosis of herpesvirus nervous system infections by PCR in CSF is not appropriate when CSF parameters are normal. We found a higher incidence of herpesvirus encephalitis than has been reported in other studies.

Key words: Herpesvirus. Encephalitis. Meningitis. PCR.

Introducción

Los virus de la familia *Herpesviridae* tienen un claro tropismo por el sistema nervioso central y periférico produciendo diferentes cuadros clínicos que abarcan desde la encefalitis grave a la meningitis aséptica

Correspondencia: Dra. M.ª J. Pena.
Servicio de Microbiología. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena, s/n. 35020 Las Palmas de Gran Canaria. España.
Correo electrónico: mpenlop@gobiernodecanarias.org

Manuscrito recibido el 30-6-2003; aceptado el 5-9-2003.

benigna¹, mielitis transversa, radiculopatías y polineuropatías periféricas y craneales². También se han implicado en la patogenia de algunas enfermedades desmielinizantes³. La incidencia y manifestaciones clínicas de estas infecciones varían entre pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos y, entre éstos, la población más afectada es la positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{4,5}.

La introducción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el diagnóstico de las infecciones del sistema nervioso producidas por herpesvirus a partir de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) está facilitando el conocimiento de la etiología viral de los diferentes síndromes neurológicos y del amplio espectro de manifestaciones clínicas producidas por estos virus^{6,7}. La rapidez en el diagnóstico mediante la PCR permite además instaurar un tratamiento adecuado precoz, mejorando el pronóstico de las enfermedades graves producidas por estos microorganismos⁸.

En el presente estudio se evalúa la rentabilidad de la técnica de la PCR en muestras de LCR para el diagnóstico de las infecciones del sistema nervioso producidas por herpesvirus y estimamos la incidencia de encefalitis por virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) en el único hospital del área norte de la isla de Gran Canaria con servicios de neurología y microbiología que realizan estas técnicas, y que atiende una población adulta de 435.920 habitantes.

Métodos

Desde mayo de 2001 hasta marzo de 2003, se procesaron un total de 330 muestras de LCR de 312 pacientes mayores de 13 años (147 mujeres y 165 varones) remitidos con sospecha clínica inicial de encefalitis y/o meningitis, o para estudio de neuropatía craneal y periférica y enfermedades desmielinizantes. No estaban infectados por el VIH 281 pacientes y 31, sí. Se excluyeron las muestras de pacientes con meningitis bacteriana aguda diagnosticada por visualización directa del microorganismo en el LCR mediante tinción de Gram y las muestras de pacientes con válvulas de derivación ventricular.

Entre los 281 pacientes no infectados por el VIH, la sospecha clínica inicial fue encefalitis y/o meningitis en 244 pacientes, neuropatía periférica en 9 casos (predominantemente polirradiculopatía y síndrome de Guillain-Barré) y enfermedad desmielinizante en 28. Todas las muestras de LCR de estos pacientes se procesaron para cultivo bacteriológico y micológico convencional y para cultivo virológico en diferentes líneas celulares. En el caso de sospecha clínica de enfermedad tuberculosa, la muestra se procesó para cultivo micobacteriológico. En los pacientes inmunodeprimidos, se realizó la detección de antígeno de *Cryptococcus neoformans* mediante aglutinación con la técnica CALAS[®] (Meridian Bioscience).

Entre los 31 pacientes infectados por el VIH, la sospecha clínica inicial fue de encefalitis y/o meningitis en 22 casos, neuropatía periférica en 1 caso y de otros síndromes neurológicos en 8 pacientes (5 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y 3 casos de toxoplasmosis cerebral). Las muestras de LCR de estos pacientes se procesaron además para cultivo micobacteriológico, y para PCR de *Toxoplasma gondii* y poliovirus JC.

La técnica de PCR utilizada para la detección de herpesvirus fue Herplex (Pharmagen, S.A.), que es una PCR multiplex que amplifica una secuencia del gen de la ADN-polimerasa altamente conservada y específica para cada tipo de virus, y permite diferenciar mediante hibridación en placas de microtitulación con sondas específicas el VHS-1, VHS-2, el virus de la varicela-zóster (VVZ), citomegalovirus humano, virus de Epstein-Barr (VEB) y herpesvirus humano tipo 6 (VHH-6). La técnica incluye un control interno de amplificación. La

extracción del ADN, amplificación y detección se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante. El tiempo de obtención de resultados con esta técnica es de 24 h.

Con el fin de confirmar los diagnósticos de sospecha iniciales de encefalitis y meningitis se revisaron los hallazgos del LCR (se consideró un LCR patológico si mostraba más de 5 cél./ μ l y/o más de 45 g/dl de proteínas) y las historias clínicas de todos los pacientes. La meningitis se definió como la asociación de fiebre, cefalea y LCR patológico, con o sin meningismo; para el diagnóstico de encefalitis se requería además alteración del nivel y/o contenido de conciencia, con o sin signos neurológicos focales o convulsiones. Se aceptó el diagnóstico de encefalitis en ausencia de un LCR patológico, si el resto de hallazgos clínicos, electroencefalográficos y de neuroimagen eran concluyentes con este diagnóstico.

Finalmente, se revisaron las historias clínicas de los pacientes con resultados positivos, y se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, enfermedad de base, manifestaciones clínicas (signos y/o síntomas de infección del sistema nervioso y su duración), parámetros bioquímicos y celulares del LCR, estudios de neuroimagen, tratamiento y evolución.

Resultados

De los 312 pacientes, ocho tuvieron una PCR positiva (2,6%) y todos presentaban un síndrome clínico compatible con este resultado.

En la población de pacientes no infectados por el VIH, de los 244 pacientes con sospecha clínica inicial de encefalitis y/o meningitis infecciosa (72 de los cuales presentaron un LCR patológico), el cuadro de encefalitis fue confirmado en 8 pacientes y el de meningitis en 30 pacientes. Un paciente presentó un absceso cerebral bacteriano. En el resto de los pacientes los diagnósticos finales fueron síndrome febril de origen extraneurológico (61 pacientes), encefalopatía metabólica y/o tóxica (33 pacientes), enfermedad cerebrovascular aguda (32 pacientes) y una miscelánea de distintos diagnósticos, en donde se incluyen cefaleas crónicas benignas, demencias, enfermedad tumoral cerebral, epilepsias y otros (79 pacientes). Se detectaron 7 casos de infección del sistema nervioso por virus herpes: VHS-1 en 4 pacientes con encefalitis, VHS-2 en un paciente con una meningitis linfocitaria, VVZ en 2 pacientes con meningitis linfocitaria asociada a paresia de múltiples pares craneales (V, VII y VIII) en 1 caso y a posible afectación del VIII par craneal en el otro.

En la población de pacientes infectados por el VIH, de los 22 casos con sospecha diagnóstica inicial de encefalitis y/o meningitis (10 de los cuales presentaron un LCR patológico) se confirmó este diagnóstico en 4 pacientes (2 casos de encefalitis y dos de meningitis). En el resto de los pacientes los diagnósticos finales fueron síndrome febril de origen extraneurológico (10 pacientes), enfermedad cerebrovascular aguda (4 pacientes) y otros cuadros (4 pacientes). Además, 5 pacientes presentaron una leucoencefalopatía multifocal progresiva y 3 pacientes una toxoplasmosis cerebral. Sólo en un paciente que presentaba un cuadro de encefalitis subaguda se detectó ADN de citomegalovirus en el LCR.

En todas las muestras de LCR con parámetros normales, la PCR fue negativa. En los pacientes con parámetros de LCR alterados, la PCR fue positiva en el 9,7% de los casos.

En la población no infectada por el VIH, los cuadros de encefalitis fueron causados por herpesvirus en el 50%

TABLA 1. Etiología de las infecciones neurológicas diagnosticadas en el grupo de pacientes del estudio

Síndrome clínico	Número de pacientes	Virus			<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
		Herpesvirus	Enterovirus	Poliomavirus JC			
No infectados por el VIH							
Encefalitis	8	4	0	0	0	1	0
Meningitis	30	3	5	0	1	1	0
Enfermedad desmielinizante	28	0	0	0	0	0	0
Neuropatía periférica	9	0	0	0	0	0	0
Otros	206	0	2	0	0	0	0
Infectados por el VIH							
Encefalitis	2	1	0	0	1	0	0
Meningitis	2	0	0	0	1	0	0
Neuropatía periférica	1	0	0	0	0	0	0
Otros	26	0	0	4	0	0	3
Total	312	8	7	4	3	2	3

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

de los casos y las meningitis linfocitarias en el 10% de los casos.

En la tabla 1 se muestra la etiología de las infecciones del sistema nervioso central (SNC) en el grupo de pacientes incluidos en el estudio. Los herpesvirus causaron el 46,7% de las infecciones neurológicas diagnosticadas en la población de pacientes no infectados por el VIH (80% de las encefalitis y 30% de las meningitis diagnosticadas). En la tabla 2 se recogen las características clínicas, de laboratorio, los hallazgos radiológicos y la evolución de los pacientes con encefalitis por VHS-1. En los cuadros de encefalitis es importante destacar las características de la enfermedad en 2 pacientes:

1. En el paciente 2, aun tratándose de un caso con hallazgos clínicos y en la tomografía computarizada (TC) sugestivos de encefalitis focal, el tratamiento se retrasó 3 días por falta de sospecha clínica inicial, al tratarse de una enferma de Alzheimer que presentaba leves alteraciones en el LCR y ausencia de fiebre en las primeras 48 h de evolución; la enfermedad se resolvió

dejando como secuelas una hemiparesia izquierda moderada.

2. En el paciente 3, los síntomas se solaparon con los resultantes de un traumatismo craneoencefálico acontecido 7 días antes, con lesiones hemorrágicas traumáticas frontobasales bilaterales y temporal derecha en la TC cerebral del ingreso, siendo éste el diagnóstico inicial. Se extrajeron muestras de LCR al ingreso por la presencia de fiebre, cuando se obtuvo el resultado positivo de la PCR para VHS-1 a los 14 días de la extracción, se comenzó tratamiento con aciclovir y se confirmó el resultado de la PCR. El paciente experimentó una franca mejoría en las 48 h siguientes. El diagnóstico de encefalitis herpética se sustentó en este paciente en la detección de ADN de VHS-1 en LCR y en la respuesta al tratamiento específico. La incidencia de encefalitis por VHS-1 en nuestra población adulta fue de 5 casos por millón de habitantes y año.

En la tabla 3 se recogen las características clínicas, de laboratorio, los hallazgos radiológicos y la evolución de los pacientes con meningitis. Ninguno de los pacientes con

TABLA 2. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con encefalitis por VHS-1

Paciente Mes/año	Edad en años/Sexo	Manifestaciones clínicas (duración)	LCR en leucocitos/ μ l (% diferencial)	Proteínas en LCR (mg/dl)	TC al ingreso
1 08/2001	54/Mujer	Fiebre, cefalea, afasia mixta, somnolencia (4 días)	109 (100% L)	93	Lesión hipodensa en el lóbulo frontal izquierdo
2 09/2001	71/Mujer	Fiebre, hemiparesia izquierda, síndrome confusional, coma en 48 h (8 días)	11 (90% L, 10% N)	31	Lesión hipodensa no expansiva en lóbulo temporal derecho
3 01/2003	71/Varón	Fiebre, síndrome confusional (desconocida)	173 (90% L, 10% N)	73	Contusiones hemorrágicas frontobasales y temporal derecha
4 01/2003	68/Mujer	Fiebre, síndrome confusional, alteraciones de conducta (2 días)	24 (95% L, 5% N)	92	Lesión hipodensa en el lóbulo temporal derecho

VHS-1: virus del herpes simple tipo 1; L: linfocitos, N: neutrófilos; TC: tomografía computarizada encefálica; IV: intravenoso; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus.

infección por VVZ presentó lesiones cutáneas, ni tampoco el paciente con meningitis por VHS tipo 2 tuvo lesiones genitales.

El paciente infectado por el VIH con una PCR positiva en LCR para citomegalovirus era una mujer de 37 años en estadio C3, con menos de 50 linfocitos CD4/ μ l, que ingresó para estudio de un síndrome constitucional de un mes de evolución. A los 12 días del ingreso se añadió un cuadro subagudo de desorientación, lenguaje incoherente, vómitos y rigidez de nuca. El LCR mostraba sólo hiperproteínorraquia de 60 mg/dl y la TC cerebral sin contraste fue normal. A los 6 días se instauró tratamiento con ganciclovir intravenoso y terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), a pesar de lo cual la paciente falleció a los 2 meses y medio de evolución por deterioro neurológico progresivo hasta el coma.

Discusión

Desde su introducción a principios de los años 1990⁹, el uso de la PCR para el diagnóstico de las infecciones neurológicas herpéticas ha contribuido al conocimiento de los diferentes patrones clínicos, siendo actualmente la técnica de elección en el diagnóstico de laboratorio, debido a su carácter no invasivo, su gran sensibilidad, su especificidad y a su rapidez. El tiempo de resultados con esta técnica es de 24 h, aunque con la incorporación de nuevas técnicas de PCR en tiempo real se puede acortar a pocas horas¹⁰. Se ha demostrado que un diagnóstico clínico de infección del sistema nervioso es 88 veces más frecuente cuando ocurre en un paciente con un resultado de PCR positiva que con un resultado negativo¹¹.

En el presente estudio, el 2,6% de los pacientes no infectados por el VIH presentaron un resultado positivo a alguno de los virus investigados. Considerando sólo aquellos pacientes que tenían un LCR patológico, hallazgo casi siempre presente en las enfermedades infecciosas del sistema nervioso, el porcentaje de positividad se eleva al 9,7%. Como ya han apuntado otros autores^{12,13}, el cribado del LCR por el número de células y el nivel de proteínas,

previo al análisis de la PCR, permite optimizar este test y disminuir los costes económicos. Aunque nuestros resultados apoyan este proceder, éste debe ser entendido de forma general, dado que se han publicado algunos casos de encefalitis por VHS con LCR normal en pacientes inmunodeprimidos¹³. La PCR ha desplazado a las técnicas serológicas de detección de anticuerpos en LCR debido a su carácter retrospectivo. Sin embargo, siempre que sea posible, se debería de realizar esta determinación, ya que podría mejorar el porcentaje de positivos en casos en que la toma de muestras se retrase mucho (principalmente en cuadros clínicos leves) y el resultado de la PCR sea negativo.

Ninguno de los pacientes con LCR normal tuvo un diagnóstico final de infección del sistema nervioso ni una PCR positiva. Creemos importante resaltar la alta especificidad de la técnica de PCR, ya que el 97,4% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron un resultado negativo a todos los virus investigados a pesar del amplio rango de enfermedades neurológicas estudiadas y, además, en ningún caso el hallazgo de una PCR positiva fue incompatible con el cuadro clínico que presentó el enfermo.

En la población de pacientes no infectados por el VIH, las infecciones más frecuentes están producidas por los VHS y el VVZ. Entre las infecciones más graves, la encefalitis producida por VHS-1 es la principal causa de encefalitis focal esporádica, con una incidencia anual de 1 a 4 casos por millón de habitantes¹⁴. En nuestro estudio, la incidencia de encefalitis herpética fue ligeramente superior a la descrita (5 casos por millón), hecho constatado en los años anteriores (1999-2000) (datos no publicados). La PCR en el diagnóstico de la encefalitis por VHS constituye el método de referencia diagnóstica¹⁵ y su aplicación no se ve afectada por la terapia antiviral. Puchhammer-Stöckl et al¹⁶ demostraron que el ADN permanecía detectable por PCR durante los primeros días de tratamiento específico. Esta enfermedad está asociada con un elevado porcentaje de morbilidad y mortalidad sin tratamiento específico (70%); el tratamiento con aciclovir reduce de forma importante la mortalidad (20-30%) y la

TC de evolución (tiempo desde el ingreso y tratamiento)	Días de ingreso hasta el inicio del tratamiento	Tratamiento	Enfermedad de base	Evolución
Lesiones hipodensas frontales, temporales y ambas ínsulas (4 días, 2 días)	2	Aciclovir IV, 14 días	-	Buena, sin secuelas
Lesión hipodensa en la totalidad del lóbulo temporal derecho (3 días, 0 días)	3	Aciclovir IV, 28 días	DM tipo 2 HTA Alzheimer	Hemiparesia izquierda
No lesiones de encefalitis focal (23 días, 9 días)	14	Aciclovir IV, 14 días	HTA Epilepsia	Buena, sin secuelas
Sin cambios (2 días, 2 días)	0	Aciclovir IV, 14 días	Síndrome depresivo crónico	Buena, sin secuelas

TABLA 3. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes no infectados por el VIH con infecciones herpéticas distintas de encefalitis

Paciente Mes/año	Edad en años/Sexo	Manifestaciones clínicas	LCR Leucocitos/ μ l (% diferencial)	LCR Proteínas (mg/dl)	TC	Síndrome	Germen	Tratamiento	Evolución
5 01/2002	19/Varón	Cefalea, fiebre, vómitos, rigidez de nuca	180 (95% L, 5% N)	71	No	Meningitis sin afectación cutánea	VHS-2	No	Buena
6 06/2002	74/Varón	Paresia facial, hipoestesia facial izquierda, vértigo, somnolencia	51 (90% L, 10% N)	98	Inflamación de tejidos blandos en mastoides	Meningitis con neuropatía craneal múltiple	VVZ	Aciclovir oral (10 días)	Buena
7 09/2002	39/Varón	Cefalea, fiebre, vómitos, rigidez de nuca	270 (100% L)	197	Normal	Meningitis sin afectación cutánea	VVZ	No	Buena

L: linfocitos; N: neutrófilos; TC: tomografía computarizada encefálica; VHS-2: virus del herpes simple tipo 2; VVZ: virus de la varicela-zóster.

morbilidad¹⁷, y el pronóstico mejora si se instaura de forma precoz⁸. En la práctica clínica, el inicio de la terapia con aciclovir es obligatorio tan pronto como se sospecha una encefalitis herpética¹⁵. El diagnóstico temprano de ésta permite excluir otras enfermedades que tienen una presentación clínica similar y, por lo tanto, retirar el tratamiento empírico con aciclovir en estos casos (siempre que el cuadro clínico, los estudios de neuroimagen y el electroencefalograma no sean indicativos de esta enfermedad), evitando costes económicos y efectos secundarios innecesarios, y también permite iniciar precozmente un tratamiento específico en los casos sin sospecha clínica inicial. Debido al amplio uso de la PCR en los últimos años, se ha observado un incremento en el diagnóstico de formas clínicas atípicas (formas de encefalitis difusa) y formas clínicas leves^{18,19}. En nuestro estudio, la PCR fue útil en el diagnóstico de un caso de encefalitis atípica con evolución más tórpida, en el cual el tratamiento se retrasó 2 semanas, a pesar de lo cual el paciente quedó sin secuelas. Además, la PCR fue útil en el diagnóstico de 3 casos de encefalitis focal necrosante típicos, con diferentes consecuencias para el paciente, según el momento de inicio del tratamiento; en los 2 pacientes en que se instauró tratamiento con aciclovir en las primeras 48 h del ingreso (primeros 4 días de duración de la enfermedad) la evolución fue buena y un paciente en quien el tratamiento se retrasó 72 h desde el ingreso en el hospital (8 días de evolución de la enfermedad) quedó con secuelas incapacitantes. Estos datos coinciden con los observados en un reciente estudio multicéntrico, donde un retraso en el inicio del tratamiento de más de 48 h desde el ingreso en el hospital se relacionó con un peor pronóstico⁸. Se han descrito casos de encefalitis por los otros herpesvirus en la población no infectada por el VIH, aunque con menor frecuencia^{7,20}. En nuestra serie no hubo ningún caso.

Los herpesvirus también producen en la población no infectada por el VIH otros síndromes clínicos conocidos, entre los que hay que mencionar la meningitis por su frecuencia y las neuropatías por su gravedad. Entre la población adulta, los herpesvirus, junto con los enterovirus, son una causa frecuente de meningitis linfocitaria benigna²¹. En nuestro estudio, el 30% de las meningitis diagnosticadas se debieron a herpesvirus. La

ausencia de lesiones herpéticas cutáneas no excluye un diagnóstico de infección por el VVZ, ni la ausencia de lesiones genitales por VHS-2 según lo observado en este estudio y ya descrito anteriormente^{22,23}. La evolución fue buena en todos los pacientes sin tratamiento, aunque la duración de la enfermedad se podría acortar con un tratamiento específico.

En este estudio no se ha detectado ADN de herpesvirus en polineuropatías agudas, mielitis, neuropatías craneales aisladas o múltiples con LCR normal, ni en enfermedades desmielinizantes.

En los pacientes infectados por el VIH, las infecciones más frecuentes están producidas por citomegalovirus y VVZ²⁴. El citomegalovirus está presente en el cerebro de un alto número de pacientes con sida en las series de necropsias. La enfermedad neurológica relacionada con citomegalovirus se debe a una reactivación del virus en pacientes con CD4 inferior a 50 células/ μ l. Muchos pacientes presentan una encefalitis difusa micronodular en los estudios histológicos cuyo significado clínico no siempre es claro. El citomegalovirus puede producir también una ventriculoencefalitis²⁵, cuadro casi exclusivo de pacientes con infección por el VIH avanzada, que se traduce clínicamente en una encefalitis rápidamente progresiva, acompañada, generalmente, de infección de órganos extracerebrales, y con pobre respuesta a los tratamientos antivirales. Nuestro paciente presentó un cuadro clínico compatible con este diagnóstico a pesar de un LCR y una TC normal (estudios realizados al inicio del proceso). Una PCR positiva en LCR para citomegalovirus, con la ausencia de detección de otros microorganismos, apoyan esta sospecha.

En el presente estudio hay que destacar que no se detectó ningún caso de infección concomitante, ni en la población no infectada por el VIH ni en la infectada.

En conclusión, los herpesvirus fueron responsables del 50% de las encefalitis y del 10% de las meningitis en nuestra población de pacientes. La incidencia de encefalitis por VHS-1 fue de 5 casos por millón de habitantes y año. La técnica de PCR en LCR para el diagnóstico de las infecciones herpéticas del sistema nervioso en los casos en que el LCR presenta parámetros celulares y bioquímicos normales no muestra rentabilidad diagnóstica. La detección sistemática de infecciones herpéticas por PCR en LCR permite conocer el espectro

de infecciones producidas por estos virus y la detección temprana de casos de encefalitis viral no sospechados. El diagnóstico mediante estas técnicas ayuda a tomar decisiones terapéuticas rápidas, sobre todo con la simplificación de las técnicas y la incorporación de la tecnología en tiempo real.

Bibliografía

1. Studahl M, Hagberg L, Rekabdar E, Bergström T. Herpesvirus DNA detection in cerebral spinal fluid: Differences in clinical presentation between alpha-, beta-, and gamma-Herpesviruses. *Scand J Infect Dis* 2000;32:237-48.
2. Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. The expanding spectrum of Herpesvirus infections of the nervous system. *Brain Pathology* 2001;11:440-51.
3. Moore FG, Wolfson C. Human herpes virus 6 and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;106:63-83.
4. Schiff D, Rosenblum MK. Herpes simplex encephalitis (HSE) and the immunocompromised: A clinical and autopsy study of HSE in the setting of cancer and human immunodeficiency virus type-1 infection. *Hum Pathol* 1998;29:215-22.
5. Casas I, Pozo F, Trallero G, Echevarría JM, Tenorio A. Viral diagnosis of neurological infection by RT multiplex PCR: A search for enteric and herpesviruses in a prospective study. *J Med Virol* 1999;57:145-51.
6. Domingues RB, Tsanaclis AMC, Pannuti CS, Mayo MS, Lakeman FD. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis* 1997;25:86-91.
7. Read SJ, Kurtz JB. Laboratory diagnosis of common viral infections of the Central Nervous System by using a single multiplex PCR screening assay. *J Clin Microbiol* 1999;37:1352-5.
8. 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.
9. Powell KF, Anderson NE, Frith RW, Crosson MC. Non-invasive diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Lancet* 1990;335:357-8.
10. Stocher M, Leh V, Bozic M, Kessler HH, Halwachs-Baumann G, Landt O, et al. Parallel detection of five human herpes virus DNAs by a set of real-time polymerase chain reactions in a single run. *J Clin Virol* 2003;26:85-93.
11. Jeffery KJ, Read SL, Peto TE, Mayon-White RT, Bangham CRM. Diagnosis of viral infections of the central nervous system: Clinical interpretation of the PCR results. *Lancet* 1997;349:313-7.
12. Tang YW, Hibbs JR, Tau KR, Qian Q, Skarhus HA, Smith TF, et al. Effective use of polymerase chain reaction for diagnosis of central nervous system infections. *Clin Infect Dis* 1999;29:803-6.
13. Simko JP, Caliendo AM, Hogle K, Versalovic J. Differences in laboratory findings for cerebrospinal fluid specimens obtained from patients with meningitis or encephalitis due to herpes simplex virus (HSV) documented by detection of HSV DNA. *Clin Infect Dis* 2002;35:414-9.
14. Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* 1995;20:414-20.
15. Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, Van Loon AM. The role of laboratory investigation in the herpes simplex encephalitis: A consensus report: The EV Concerted Action on virus meningitis and encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:339-45.
16. Puchhammer-Stöckl E, Heinze FX, Kundi T, Popow-Kraupp T, Grimm G, Millner MM, et al. Evaluation of the polymerase chain reaction for diagnosis of herpes simplex virus encephalitis. *J Clin Microbiol* 1993;31:146-8.
17. Whitley RJ, Soong S-J, Linneman C, Liu C, Pazin G, Alford A. Herpes simplex encephalitis-clinical assessment. *JAMA* 1982;247:317-20.
18. Fodor PA, Levin MJ, Weinberg A, Sandberg E, Sylman J, Tyler KL. Atypical herpes simplex virus encephalitis diagnosed by PCR amplification of viral DNA from CSF. *Neurology* 1998;51:454-9.
19. Najioullah F, Bosshard S, Thouvenot D, Boibieux A, Menager B, Biron F, et al. Diagnosis and surveillance of herpes simplex virus infection of the central nervous system. *J Med Virol* 2000;61:468-73.
20. Prösch S, Schielke E, Reip A, Meisel H, Volk H-D, Einhäupl KM, et al. Human Cytomegalovirus (HCMV) encephalitis in an immunocompetent young person and diagnostic reliability of HCMV DNA PCR using cerebrospinal fluid of non immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1998;36:3636-40.
21. Hukkanen V, Vuorinen T. Herpesviruses and enteroviruses in infections of the central nervous system: A study using time-resolved fluorometry PCR. *J Clin Virol* 2002;25(Suppl 1):87-94.
22. Echevarría JM, Casas I, Tenorio A, De Ory F, Martínez-Martin P. Detection of varicella-zoster virus-specific DNA sequences in cerebrospinal fluid from patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions. *J Med Virol* 1994;43:331-5.
23. Schlesinger Y, Tebas P, Gaudreault-Keener M, Buller RS, Storch GA. Herpes simplex virus type 2 meningitis in the absence of genital lesions: Improved recognition with use of the polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 1995;20:842-8.
24. Redington JJ, Tyler KL. Viral infections of the Nervous System, 2002. *Arch Neurol* 2002;59:712-8.
25. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Int Med* 1996;125:577-87.