



## Compromiso vascular en la encefalitis herpética

*Carlos Alberto Cañas, MD., Residente I, César Jiménez, MD., Residente I. Unidad de Reumatología. Gabriel Arango, Estudiante 10 semestre, Orlando Ricaurte, MD., Instructor Asociado, Gabriel Toro, MD., Profesor Titular y Emérito, Departamento de Patología. Mario Peña, MD., Profesor Titular, José Félix Restrepo, MD., Profesor Asistente, Federico Rondon, MD., Profesor Asistente, Antonio Iglesias, MD., Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Reumatología. Hospital San Juan de Dios. Universidad Nacional de Colombia.*

Describimos el caso de un paciente de 30 años de edad que desarrolla una encefalitis fatal por Herpes simple, en cuyos hallazgos de necropsia se destaca un compromiso vascular cerebral secundario. Se discute la posibilidad de que en la encefalitis herpética pueden presentarse dos tipos de compromiso vascular: uno reconocido desde hace tres décadas, la vasculomielinopatía diseminada, y otro, una forma de vasculitis séptica.

### INTRODUCCION

La encefalitis por Herpes simple es actualmente la causa más común de encefalitis viral no epidémica en el mundo. Es característico el compromiso necrotizante tanto en la corteza como en la sustancia blanca. Microscópicamente se aprecia infiltrado de predominio linfocitario, desmielinización con macrofagia y, en forma casi constante, la presencia de inclusiones intranucleares de predominio en la oligodendroglia. Puede existir un componente hemorrágico y también otro de tipo vascular (1). Este último ha sido descrito como una vasculomielinopatía diseminada (2), similar a la encontrada en otro tipo de infecciones como la malaria (3), o secundaria a reacciones transfusionales (4). El cuadro histológico consiste en un infiltrado inflamatorio y edema perivascular, con reacción glial, hemorragia y un halo de desmie-

linización o mielinoclasia. El término de vasculomielinopatía diseminada fué introducido por Poser en 1969 (2) y se piensa que se trata de una reacción hiperérgica del sistema nervioso ante la presencia, entre otras, de una de las noxas enumeradas. Entra aquí a considerarse el concepto de una reacción que se da en la "unidad vasculomielínica" (4).

Otra forma de compromiso vascular no bien establecida hasta el momento en la encefalitis herpética, es la presencia de vasculitis necrotizante, condición que puede presentarse secundariamente en diversas formas de infección (5). El diagnóstico de vasculitis, hace referencia a un grupo heterogéneo de procesos clinicopatológicos caracterizados por la presencia de necrosis fibrinoide asociada a infiltrado inflamatorio de los vasos, el cual puede ser de tipo agudo, crónico o granulomatoso (6). Estos eventos pueden afectar los vasos sanguíneos de cualquier órgano, sistema o región anatómica, y aparecer como una enfermedad primaria o como un síndrome secundario a diversas condiciones patológicas (7). En sus formas secundarias, las vasculitis se asocian a procesos infecciosos (5), reacciones de hipersensibilidad (8), drogas (9), neoplasias (10), o enfermedades del tejido conectivo (11).

En cuanto a las vasculitis asociadas a agentes infecciosos, existen informes que sugieren la causalidad directa del microorganismo en los eventos fisiopatológicos, sin poder demostrarla. A este respecto, existen trabajos donde se trata de documentar la invasión directa del microorganismo o la reacción inmunológica inducida por la formación de complejos inmunes (7).

En cuanto a las vasculitis granulomatosas aisladas del sistema nervioso central (SNC), se ha informado la asociación con infecciones por *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Mycobacterium tuberculosis* y hongos tales como *Coccidioides*, *Actinomyces*, *Cryptococcus*, *Blastomyces brasiliensis*, *Histoplasma*, *Nocardia* y *Aspergillus* (12).

La asociación de enfermedades virales y vasculitis no es frecuente. Existen diversos informes en la literatura médica de pacientes con poliarteritis nodosa, donde se evidencia infección concomitante con virus de la hepatitis B (13). Así mismo en la enfermedad de Kawasaki hay trabajos donde se presenta la posible relación con infecciones por parvovirus B19, sin poder demostrar su causalidad (14). Se han propuesto otras asociaciones con virus de la familia *Herpesviridae*.

Dentro de estas, son de destacar las infecciones por el virus de la *Varicella-zoster*, las que ocasionalmente pueden complicarse con el desarrollo de vasculitis (15-20). La asociación de vasculitis necrotizante como complicación de una infección por virus del Herpes simple, es un hallazgo bastante raro y no bien definido (21-23). En el presente informe, damos a conocer un caso con este tipo de patología, con lo que pretendemos ilustrar sobre una causa secundaria poco común de vasculitis y plantear la posibilidad de que en la encefalitis por Herpes simple pueden presentarse dos tipos de compromiso vascular: una vasculomielinopatía diseminada y/o una vasculitis necrotizante secundaria.

## PRESENTACION DEL CASO

De 3816 autopsias estudiadas en los últimos 20 años, 67 de ellas tenían una vasculitis séptica (5,24). En este grupo se halló el paciente motivo del presente informe, el cual cursó con una encefalitis herpética y secundariamente desarrolló una vasculitis necrotizante. A continuación se describe el resumen de su historia clínica y los hallazgos de autopsia.

Hombre mestizo de 30 años, agricultor. Remitido al Hospital San Juan de Dios por cuadro clínico de dos semanas de evolución consistente en fiebre alta, cefalea global intensa, alteraciones del comportamiento, agitación sicomotora y alucinaciones visuales y auditivas. Una semana antes del ingreso desarrolla deterioro progresivo de su estado de conciencia y se sobreagregan varios episodios convulsivos generalizados.

No se conocen ni sus antecedentes personales ni familiares. Al Examen físico se encuentra en malas

condiciones generales, somnoliento, con signos de deshidratación leve. Ruidos cardíacos normales, disminución del murmullo vesicular en la base del hemitórax izquierdo. Abdomen y extremidades normales.

Neurológico: Apertura ocular al estímulo, no obedece ordenes ni pronuncia vocablos. Pares craneanos: Pupilas de 3 mm hiporreactivas, fundoscopia sin papiledema, movimientos oculocefalógiros presentes, facial central derecho. Hemiparesia 3/5 derecha con hipertonia generalizada. Reflejos tendinosos: +++/++++ en hemicuerpo derecho y ++/++++ en el izquierdo. Reflejo de prehensión palmar derecho. Rigidez nuchal marcada, Kernig y Brudzinski.

Se hacen las siguientes impresiones diagnósticas:

- 1- Síndrome meníngeo.
- 2- Síndrome de motoneurona superior izquierda.
- 3- Meningoencefalitis viral vs. TBC
- 4- Absceso cerebral.

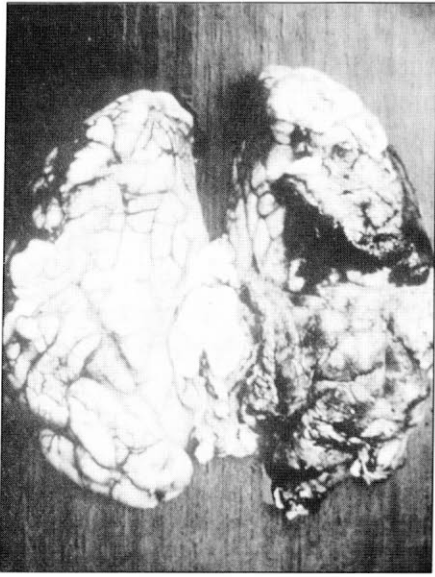
El paciente evoluciona hacia el coma con anisocoria por midriasis izquierda, papiledema izquierdo, desarrolla dificultad respiratoria progresiva y es trasladado a UCI donde fallece.

Cuadro Hemático de ingreso: Hb 15,1 gr/ml; Hto: 46,3%. Leucocitos: 14.400. Neutrófilos 89%, Linfocitos 10%, Glicemia 91 mg/dl. Sodio 142,7 meq/L, potasio: 3,8 meq/L. BUN 12 mg/dl, Creatinina: 1,0 mg/dl. Proteínas: 6,7 g. Líquido Cefalorraquídeo: Presión de apertura: 20 cm de agua, xantocrómico, turbio, Hematíes: 2000/mm<sup>3</sup>, 100% frescos, leucocitos 225/mm<sup>3</sup>, 100% de linfocitos. Proteínas: 142 mg, glucosa: 30 mg. Prueba para VIH: negativa. EEG: Compatible con cuadro encefálico

difuso bilateral, sugestivo de encefalitis herpética. TAC: Imágenes hipodensas frontotemporales bilaterales, con efecto de masa en hemisferio izquierdo, herniación subfalcina con vasculación del mesencéfalo a la derecha.

En el estudio patológico post mortem se encontró un cerebro de 1480 gr. con una duramadre sin alteraciones. Se aprecia hernia discreta de las amígdalas cerebelosas y hernia severa en el uncus, particularmente izquierdo. Así mismo, infarto occipital por pinzamiento de la arteria cerebral posterior. Se aprecia además desviación de la línea media de izquierda a derecha por hernia del cíngulo sobre el cuerpo caloso. El lóbulo temporal izquierdo tiene apariencia necrohemorrágica, siendo la lesión de máximo grado en su parte anterior (Figura 1).

Desde el punto de vista microscópico se encuentra al corte de los lóbulos temporales, frontales y occipitales, un proceso necroinflamatorio extenso, con presencia de inclusiones intranucleares eosinofílicas (Crowdy tipo A) en oligodendroglia (Figuras 2 y 3). A nivel vascular se encuentra necrosis fibrinoide, microtrombosis hialina, exudado hemorrágico y leucocitario, además de desmielinización en forma anular perivascular (Figura 4). Se realizó además estudio de inmunohistoquímica para virus de Herpes tipo I y II, encontrándose inmunorreactividad discreta en núcleos de oligodendrocitos a pesar de aspecto florido de las inclusiones. Como hallazgo adicional de la autopsia se encontró edema agudo de pulmón (neurogénico), bronconeumonía, congestión visceral generalizada y necrosis hepática centrolobulillar secundaria a choque.

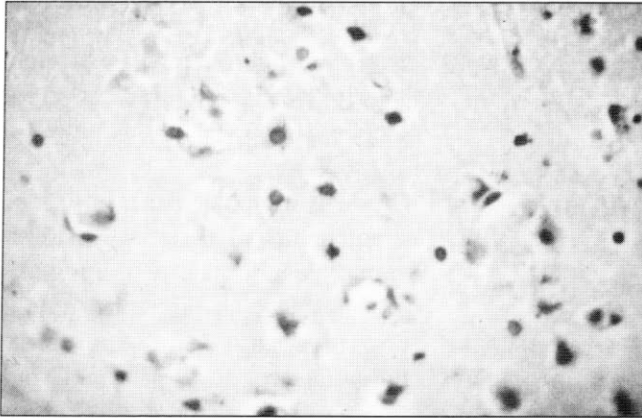


**Figura 1.** Cerebro con lesiones necrohemorrágicas del lóbulo temporal izquierdo.

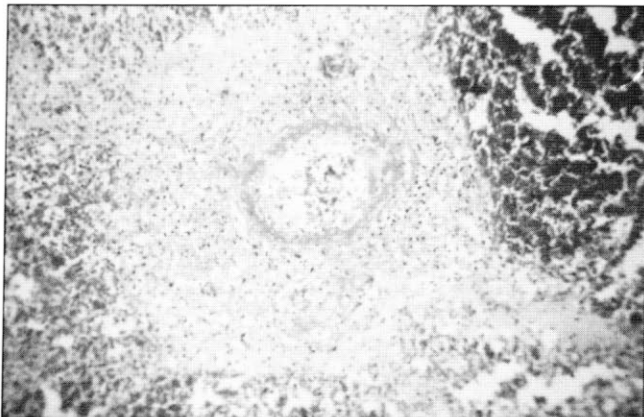
## DISCUSION

La etiología viral de algunas vasculitis está bien documentada. El daño vascular es mediado en gran parte por un proceso inmunológico (6). De particular importancia es el desarrollo de complejos inmunes, cuyo antígeno puede provenir del agente infeccioso que ha invadido los vasos (7,25), además de la posterior intervención de la inmunidad celular y humoral (26). En cuanto a la etiología viral de las vasculitis, el virus de la Hepatitis B es el prototipo de esta forma de patología, y está bien documentada su asociación con vasculitis necrotizante (27-30). La evidencia de la participación de complejos inmunes se ha documentado por la alta

(38). En animales están bien caracterizados y estudiados los virus de la Enfermedad New Castle en pollos, la arteritis equina necrotizante, la encefalomiocarditis del ratón, entre otros (13,39). Las formas de presentación son heterogéneas tanto desde el punto de vista anatómico-patológico como clínico. Histológicamente este tipo de vasculitis puede dividirse en dos formas: una común de características no granulomatosas que afectan vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre, y otra de ocurrencia escasa de compromiso granulomatoso (22,43). Desde el punto de vista clínico, en la retina (43) ocasionan disminución o pérdida de la visión; en cerebro, diferentes



**Figuras 2 y 3.** Microscopía donde se aprecian inclusiones intranucleares eosinofílicas (Crowdy). Hematoxilina-eosina 10X y 40X respectivamente.



**Figura 4.** Vasculitis cerebral. Obsérvese la necrosis fibrinoide de la pared del vaso. Hematoxilina eosina 10X.

incidencia de complejo AgsHB - antiAgsHB en el suero, y en las lesiones vasculares de pacientes con poliarteritis nodosa (7). También se han relacionado con el desarrollo de vasculitis los virus de la hepatitis C (31,32), hepatitis A (33), de la inmunodeficiencia humana (VIH) (34-36), el del sarampión (37), el de la Influenza (26) y el Parvovirus B19

tipos de déficit motor, sensitivo y del estado de conciencia (V.gr, hemiparesia o estupor) (19,44); en los ganglios basales (16), movimientos involuntarios anormales; en médula espinal, diferentes síndromes asociados con infartos medulares de variada localización (15,28,45).

Las vasculitis de origen herpético se han informado principalmente como causantes de complicaciones de tipo neurológico, Esta asociación se ha informado con los virus de la Varicela-Zoster (15-16), el citomegalovirus (CMV) (41,42), y los virus



Herpes simple I (21-23) y II (23,40), estos dos últimos no muy bien documentados, más aún en pacientes inmunocompetentes. Con la epidemia de la infección por el VIH, se han informado diferentes formas de vasculitis tanto de origen retroviral *per se* (34), como por infecciones virales oportunistas por herpesvirus, siendo las más comunes las ocasionadas por los virus de la *Varicela-Zoster* (46), CMV y mas raramente por Herpes simple (23,40,45).

Otras formas de incompetencia del sistema inmune diferentes a la infección por el VIH, se han asociado con vasculitis del SNC como son los Linfomas (47,48) y las secundarias a medicamentos inmuno-supresores (15).

Describimos un caso demostrativo de vasculitis de etiología viral, más específicamente por Herpes simple, con compromiso cerebral como órgano blanco. El paciente tuvo un desenlace fatal, situación que se presenta hasta en

un 70% de los casos (49).

Se plantea en el presente informe la posibilidad de que existan dos tipos de compromiso vascular en la encefalitis herpética, una bien documentada como es la vasculomielinopatía diseminada, y otra no informada anteriormente con claridad de posible ocurrencia escasa, como es la vasculitis necrotizante, con su característica necrosis fibrinoide de la pared de los vasos sanguíneos, tal como se aprecia en el presente caso.

## REFERENCIAS

- Toro G., Román G., de Roman L.** Neurología tropical. Printer Colombiana S.A. Bogotá 1983: 219- 221
- Poser C.M.** Disseminated vasculomyelinopathy. *Acta Neurol Scand* 1969; 45(Suppl.37):1-44
- Toro G., Román G., de Roman L.** Neurología tropical. Printer Colombiana S.A. Bogotá 1983: 110-111
- Toro G., Vergara Y., Román G.** Neuroparalytic accidents of antirabies vaccination with suckling mouse brain vaccine. *Arch Neurol* 1977; 34:694-700
- Zuñiga L.R., Charry M., Saaibi D. L. Ricaurte O., Restrepo J.F. et al.** Septic Vasculitis: Risk factors and histopathologic findings in autopsies. *National scientific meeting of American College of Rheumatology*. San Francisco, Octubre 1995
- Fauci AS.** The vasculitis syndromes. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*: 1670-1676, 13 Ed. Mc Graw Hill 1994.
- Schoen FJ** The Vasculitides. En *Robbins's Pathologic basis of disease*: 489-499. 5 Ed. Saunders 1994
- Gravallese E.M.** Systemic vasculitis en Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z. *Dermatology in general medicine*. Fourth Edition Mc Graw Hill 1993: 2167-2178
- Gibson L.E., Su D.** Cutaneous vasculitis. *Rheum Dis Clin of North Am* 1995; 21: 1097-1112.
- Sanchez Guerrero J., Gutierrez Urena S., Vidaller A. Reyes E., Iglesias A. Alarcon Segovia D.** Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1990; 17:1458-1462
- Bacon P.A., Carruthers D.M.** Vasculitis associated with connective tissue disorders. *Rheum Dis Clin of North Am* 1995; 21:1077-1096
- Lie J.T.** Infection related vasculitis. In Churg A., Churg J Eds. *Systemic vasculitis*. Igaku-Shon 1991:243-256
- Iglesias A, Méndez O, Valle R y Osorio E.** Vasculitis de origen viral, en "Vasculitis Necrotizantes y sindromes asociados": 107-109. Salvat 1982.
- Shulman S.T. De Inocencio J., Hirsch R.** Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am*. 1995; 42:1205-1222
- Devisky O., Cho ES, Petite Ck., Price R.W.** H-Z myelitis. *Brain*. 1991; 114: 1181-1196
- Alvarez R, Graus F, Abos J, Miro JM, Carreras J.** Postherpetic vasculopathy. A study of 3 cases in immunosuppressed patients. *Med Clin Barc*. 1990; 95: 782-784
- Gray F, Belec C, Lesc MC, Chretien F, Ciardi A.** Varicella-zoster virus infection of the central nervous system in the AIDS. *Brain*. 1994; 117: 987-999
- Tomiyama N, Mukawa J, Yamashiro K, Kinjo T.** Sequential change of cerebral angiography in a case of cerebral angitis following herpes zoster ophthalmicus. *No To Shienkei* 1994; 46: 849-854 (Abstr. Med Line)
- Martin JR, Mitchel WJ, Henken DB.** Neurotropic herpesvirus, neural mechanisms and arteritis. *Brain Pathol*. 1990; 1: 6-10
- Andersen B.** Neurological complications of herpes zoster in the central nervous system. *Ugesk-Laeger*. 1993; 155:583-540 (Abstr Med Line)
- Sado K, Kimura T, Hotta Y, Sakuma H.** Acute retinal necrosis syndrome associated with herpes simplex keratitis. *Retina* 1994 ; 14: 260-263
- Schmitt JA, Dietzmann K, Muller U, Krause P.** Granulomatous vasculitis an uncommon manifestation of herpes simplex infection of the central nervous system. *Zentral Pathol*. 1992; 138:298-302
- Nikkels AF, Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Piettre J.** Comparative immunohistochemical study of herpes simplex and varicella-zoster infections. *Virchow Arch Pathol*. 1993; 422:121-126 (Abstr Med Line)
- Gutiérrez CA, Arévalo MC, Restrepo JF, Peña M, Rondón F, Iglesias A.** Vasculitis: análisis de 12683 protocolos de autopsia. Estudio de 34 casos. *Rev Fac Med UN Col*. 1996; 44:75-80
- Genereau T, Tri-N'Guyen Q, Lortholary O, Cohen P.** Vasculitis of viral origin. Pathogenesis and therapeutic implications. *J. Mal Vas*. 1995; 20: 1-7 (Abst. Med Line)
- Mader R, Keystone EC.** Infection that cause vasculitis. *Curr Opin Rheum* 1992; 4:35-38
- Gocke DJ, Morgan KN, Lockshin, M.** Association between polyarteritis and Australia antigen. *Lancet* 1970; 2:1149-1153
- Sergent, JS, et al.** Vasculitis with hepatitis B antigenemia: Longterm observations in nine patients. *Medicine* 1976; 55:1-18
- Gocke DJ, Hsu K, Morgan C.** Vasculitis in association with australia antigen. *J Exp Med* 1971 134: 330-336
- Duffy J, Lidsky MD, Sharp JT.** Polyarthrits, polyarteritis and hepatitis B. *Medicine*. 1976; 55: 19-37
- Quint Y, Deny P, Guillevin Y.** Hepatitis C virus in patients with polyarteritis nodosa: prevalence in 38 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1991; 9:213-257.
- Theilmann J, Gmelin K, Kallinowski B.** Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in sera from patients with systemic necrotizing vasculitis (Letter). *Nephron* 1991;57:482
- Ilan Y, Hillman M, Oren R.** Vasculitis and cryoglobulinemia associated with persisting cholestatic hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85: 586-587
- Calabrese LH.** Vasculitis and Infection with the Human Immunodeficiency virus. *Rheum Dis Clin Nor Am*. 1991; 17:131-146
- Valeriono-Marcet J, Ravichandron L.** HIV associated systemic necrotizing vasculitis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1091-1093
- Potashner W, Buskila D, Patterson B, Karasik A.** Leukocytoclastic vasculitis

- with HIV infection. *J Rheumatol* 1990; 17:1104-1107
37. **Takano Y, Manabe H, Aoyama Y, Nakamichi N.** Measles associated with conary vasculitis. *Virchow Arch Pathol.* 1990; 416:271-276. (Abstr. Med Line)
38. **Lie JT.** Vasculitis associated with infectious agents. *Curr Opin Rheum.* 1996; 8:26-29
39. **Timoney Pj, McCollum WH.** Equine viral arteritis. *Vet Clin North Am.* 1993; 9:295-309
40. **Gray F, Gherardti R, Trotot P., Fenelon G.** Spinal cord lesions in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Neurosurg Rev.* 1990; 13: 189-194
41. **Henin D, Gervaz E, Seilhean D.** Pathologic anatomy of cytomegalovirus encephalomyelitis and V-Z virus encephalomyelitis. *J Neuroradiol* 1995; 22:180-183
42. **Gherardi R, Belec L, Mihiri C, Gray F, Lesc MC.** The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus infected patients. A clinicopathologic evaluation. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1164-1174
43. **Erborg C, Busse O.** Granulomatous vasculitis of the CNS as a complication of herpes zoster ophthalmicus. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1995; 63: 383-387 (Abstr Med Line)
44. **Rummelt V, Wenkel H, Rummelt C.** Detection of varicella-zoster virus DNA and viral antigen in the late stage of bilateral acute retinal necrosis syndrome. *Arch ophthalmol* 1992; 110:1132-1136
45. **Gray F, Gherardi R.** Lesion of the spinal cord and spinal roots in human immunodeficiency virus infection. *Rev. Neurol.* 1990; 146: 655-664
46. **Ryder JW, Croen K, Straus SE.** Progressive encephalitis three months after resolution of cutaneous zoster in a patient with AIDS. *Ann Neurol* 1986; 19:182-188
47. **Erhard H, Runger TM, Kreinkamp M, Muller J.** Atypical varicella-zoster virus infection in a immunocompromised patient: result of a virus-induced vasculitis. *J M Acad Dermatol.* 1995; 32: 908-911
48. **Hughes RA, Briton T, Richards M.** Effects of lymphoma on the peripheral