

# ENCEFALITA HERPETICĂ

## – ACTUALITĂȚI CLINICO-TERAPEUTICE

Victoria Aramă\*, Atena Negoită\*\*, Georgeta Popa\*\*\*, Adriana Hristea\*\*\*\*, Raluca Sandu\*\*\*\*\*, M. Ștocan\*\*\*\*\*

### REZUMAT

Encefalita HSV este cea mai frecventă infecție virală a SNC. HSV1 produce de obicei o encefalită focală, pseudotumorală (lob temporal), necroticohemoragică cu mortalitate încă ridicată, în pofida terapiei corecte cu acyclovir. HSV2 produce de obicei o meningită aseptică (limfocitară) benignă, care poate fi recurentă (meningita Mollaret).

2/3 din cazurile de EH se produc prin reactivarea infecției endogene latente cu HSV1.

EH neonatale sunt produse de HSV2 în 2/3 din cazuri.

Tabloul clinic al EH este cel al unei encefalite virale.

Actualmente, metoda de referință pentru diagnosticul etiologic al EH este evidențierea ADN-HSV prin PCR în LCR. Aceasta permite un diagnostic și un tratament precoce, fapt ce a condus deja la o scădere a mortalității asociate EH.

Terapia de elecție în EH este cu Acyclovir i.v. 10 mg/kg/8h timp de 14-21 zile.

Există posibilitatea monitorizării eficienței terapiei antivirale în EH prin cuantificarea DNA-HSV în LCR.

Având în vedere că EH se asociază încă cu o mortalitate ridicată și cu un risc înalt de sechele neurologice definitive, etiologia HSV trebuie avută în vedere în orice encefalită virală. Majoritatea autorilor recomandă inițierea terapiei cu acyclovir care poate fi oprită în momentul infirmării etiologiei herpetice.

**Cuvinte cheie:** encefalita herpetică, PCR, acyclovir, mortalitate, sechele neurologice

Encefalitele virale se caracterizează printr-un mare polimorfism clinic și etiopatogenic. Deseori encefalita virală se asociază cu o meningită limfocitară, motiv pentru care termenul cel mai des folosit în practica curentă este cel de meningoencefalită cu LCR clar.

### ENCEFALITE VIRALE

#### Etiopatogenie:

Din punct de vedere patogenic, encefalitele virale se

### ABSTRACT

#### Herpetic encephalitis – clinical and therapeutical updates

Herpes simplex encephalitis is the most frequent viral infection of central nervous system. HSV1 generates a focal, pseudotumoral (temporal lobe), encephalitis with a high mortality in spite of a correct treatment with acyclovir. HSV2 usually generates aseptic (lymphocytic), benign meningitis, which could be recurrent (Mollaret meningitis).

In two thirds of cases, HE is produced by reactivation of endogen, latent HSV1 infection.

HSV2 is the etiological factor of neonatal HE in two thirds of cases.

The clinical manifestations are similar for all types of viral encephalitis.

Nowadays, the detection of HSV-DNA by CSF PCR represents the reference method of the etiological diagnosis of HE. This technique has allowed a prompt diagnosis and treatment and has already reduced the mortality.

The election therapy is intravenous acyclovir, 10 mg/kg/8h, 14-21 days.

The control of treatment efficacy could be made by detection of HSV-DNA in CSF.

As HE is still associated with a high mortality and a great risk of definitive neurological sequela, the herpes simplex etiology must be taken into account in every case of viral encephalitis. Most authors recommend acyclovir as an empirical therapy which may be stopped if herpetic etiology is negative.

**Key words:** herpetic encephalitis, PCR, acyclovir, mortality, neurological sequela .

clasifică în:

1. Encefalite primare datorate replicării virale în celulele nervoase. Sunt cunoscute sub numele de polioencefalite deoarece este afectată în principal substanța cenușie.
2. Encefalite secundare care au la bază mecanisme imunologice post-infecțioase. Ele se mai numesc și leucoencefalite deoarece afectează cu precădere substanța albă.

Principalele mecanisme fiziopatologice sunt redată în tabelul numărul 1.

\*Dr. Victoria Aramă – Șef de lucrări, UMF "Carol Davila" București; medic primar Institutul de Boli Infecțioase "Prof.Dr.Matei Balș" București

\*\*Dr. Atena Negoită – Medic rezident anul V, Institutul de Boli Infecțioase "Prof.Dr.Matei Balș" București

\*\*\*Dr. Georgeta Popa – medic primar radiologie-imagistică medicală, Institutul de Boli Infecțioase "Prof.Dr.Matei Balș" București

\*\*\*\*Dr. Adriana Hristea - Șef de lucrări, UMF "Carol Davila" București; medic primar Institutul de Boli Infecțioase "Prof.Dr.Matei Balș" București

\*\*\*\*\*Dr. Raluca Sandu – Medic rezident anul IV, Institutul de Boli Infecțioase "Prof.Dr.Matei Balș" București

\*\*\*\*\*Dr. Mihai Ștocan – medic rezident anul V, Clinica Medicală - Spitalul Militar Central București

Tabelul nr. I

## Meningoencefalite virale – mecanisme fiziopatologice

Mecanisme fiziopatologice	Prognostic
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Multiplicare virală în celulele nervoase cu predominanța leziunilor de necroză</li> <li>· Reacție de tip imuno-alergic (encefalite “post-eruptive”) cu predominanța leziunilor inflamatorii</li> <li>· Infecție cronică cu proliferare virală locală minimă și elemente imunologice, reacționale (virusuri “lente”)</li> </ul>	<p>Gravitate proporțională cu intensitatea leziunilor de necroză</p> <p>De obicei, evoluție spontan reversibilă</p> <p>De obicei, evoluție letală</p>

Tabelul nr. II

## Etiologia meningo-encefalitelor virale

	Mecanism direct	Mecanism imunoalergic
Infecție acută	Enterovirusuri Herpes Simplex Virus (HSV) Arbovirusuri Virusul rabic Adenovirusuri Virusuri gripale / paragripale Virusul rujeolic Virusul corio-meningitei limfocitare HIV (primoinfecție) Virusul Epstein-Barr	Virusul rujeolic Virusul rubeolic Virusul varicelo-zosterian Virusul Epstein-Barr Virusul citomegalic
Infecție persistentă	Virusul rujeolic (PESS*) Virusul rubeolic Virusul JC (LEMP**) HIV (SIDA)	

\* panencefalita sclerozantă subacută; \*\*leucoencefalita multifocală progresivă

Tabelul nr. III Diagnosticul diferențial al meningoencefalitelor virale

Etiologie infecțioasă	Etiologie non-infecțioasă
Abcesul cerebral	Tulburări metabolice
Infecția cu Mycoplasma pneumoniae	Intoxicații medicamentoase
Legioneloza	Tumori cerebrale
Rickettsioza	Tromboflebita cerebrală
Infecția cu Chlamydia pneumoniae	Accidente vasculare cerebrale
Listerioza	
Tuberculoza	
B. Lyme	
Sifilis	
Leptospiroza	
Bruceleloza	
Malaria	
Toxoplasmoza cerebrală	
Cisticercoza	
Candidoza neuro-meningee	
Encefalita spongiformă	

Principali agenți etiologici ai encefalitelor virale sunt prezentați în tabelul nr. II.

**Diagnostic diferențial**

Entitățile clinice care trebuie avute în vedere în diagnosticul diferențial al meningoencefalitelor virale sunt prezentate în tabelul III.

**Tablou clinic**

Encefalitele virale pot produce febră, alterarea stării generale, cu sau fără semene de iritație meningiană (cefalee, vărsături, redoare de ceafă), disfuncții neuropsihice (alterarea senzoriului, tulburări de personalitate, semne de focar, afectarea nervilor cranieni etc). Principalele simptome și semne clinice sunt prezentate în tabelul nr. IV.

**ENCEFALITA HERPETICĂ (EH)**

Encefalita produsă de virusurile herpes simplex (HSV) reprezintă cea mai frecventă infecție virală a sistemului nervos central. Ea poate afecta nou-născutul în cadrul herpesului neonatal, iar la copiii mari și adulți poate evolua ca encefalită cu potențial letal sau ca meningită aseptică benignă. Infecția cu HSV2 poate cauza o meningită aseptică recurentă (sindromul Mollaret).

**Epidemiologie**

HSV reprezintă cea mai comună cauză a encefalitelor

Tabelul nr. IV

## Diagnosticul clinic al meningoencefalitelor virale

Sindrom infecțios	Sindrom meningian	Sindrom neurologic
Febră Alterarea stării generale Anorexie Vărsături Dureri abdominale Mialgii Cefalee Frisoane	Semne de iritație meningee Cefalee violente Vărsături "în jet"	Somnolență Tulburări de comportament Tulburări cognitive Comă Convulsii Semne de focar

acute sporadice la copii în vârstă de peste 6 luni și la adulți. Encefalita herpetică reprezintă aproximativ 35% din totalul meningoencefalitelor virale. În USA, incidența EH este apreciată la 1 caz/ 250.000 locuitori/an. În incidența EH nu s-au observat variații sezoniere sau legate de sex, ceea ce le diferențiază de encefalitele de căpușe. În absența terapiei, mortalitatea prin EH este peste 70% și numai 2,5% din pacienți se vindecă fără sechele neurologice.

În funcție de vârstă există două vârfuluri de incidență: primul între 5-30 de ani care exprimă probabil primoinfecția herpetică și al doilea după 50 de ani, care reflectă probabil reactivarea infecției herpetice la vârstnici.

Într-un studiu recent efectuat asupra unui lot de 516 pacienți cu encefalită s-a decelat DNA-HSV în LCR prin PCR la 7.4% din cazuri. Marea majoritate a EH a survenit la pacienții în vârstă de peste 40 de ani. Vârful de incidență s-a situat în intervalul de vârstă 60-64 de ani.

### Etiologie

EH este produsă de obicei de virusul Herpes simplex 1 (HSV1) și mai rar de virusul Herpes simplex 2 (HSV2). Aceste două virusuri aparțin subfamiliei alfa-herpesvirusurilor și se caracterizează prin faptul că după ce au produs în copilărie primoinfecția (aparentă sau inaparentă clinic), rămân în stare "latentă" în ganglionii senzitivi ai nervilor cranieni și/sau rahidieni, persistând o perioadă indefinită. În anumite condiții ele se pot reactiva periodic, producând recurențele herpetice.

Encefalitele neonatale sunt determinate de HSV2 în 2/3 din cazuri și HSV1 în 1/3 din cazuri.

La adulții imunocompetenți, 99% din cazurile de EH se datorează infecției cu HSV1, restul datorându-se infecției cu HSV2. Aproximativ două treimi din cazurile de encefalită cu HSV1 par să se datoreze reactivării infecției endogene latente. Restul cazurilor par să fie rezultatul primoinfecției HSV. Encefalitele cu HSV2 se datorează mai ales primoinfecției, decât reactivărilor.

### Patogenie

Primoinfecția HSV-1, manifestată de obicei printr-o gingivo-stomatită herpetică, are ca urmare migrarea virusului către ganglionul senzitiv trigeminal, unde rămâne în stare latentă, fiind detectabil la aproximativ 75% din indivizii seropozitivi pentru HSV-1.

Invasia sistemului nervos central în timpul primoinfecției cu HSV1 se produce probabil prin pătrunderea virusului pe cale nazală, cu infectarea consecutivă a bulbilor olfactivi și

apoi via căi olfactive ajunge la nivelul lobilor orbitofrontal și temporal medial.

Reactivarea constă în transportul retrograd al virusului, determinând herpesul labial sau alte manifestări clinice.

Modalitatea prin care HSV reactivat accede spre sistemul nervos central pentru a determina encefalita la om nu este complet descifrată.

În cazul encefalitei prin reactivare virală, virusul reactivat în ganglionii senzitivi trigeminali poate afecta lobii frontali și temporali pe calea nervilor tentoriali.

Câteva studii recente efectuate postmortem la pacienți fără tablou clinic sugestiv de EH au arătat prezența unor fragmente de genom HSV în creier la o treime din indivizii seropozitivi HSV.

HSV-2 determină cel mai adesea herpes genital, virusul stabilindu-și latența în ganglionii senzitivi sacrați. Infecția cu HSV-2 a sistemului nervos central se poate manifesta rareori ca encefalită subacută, în special la pacienții cu SIDA. Meningita acută sau recurentă reprezintă cea mai frecventă formă clinică a infecției SNC cu HSV2. Căile neuronale care conduc la infecția SNC cu HSV2 nu sunt încă definite.

Recent HSV1 a fost implicat în etiopatogenia unor boli cronice neuropsihice ca schizofrenia, boala Alzheimer, scleroza multiplă.

### Manifestări clinice

EH poate apare ca o manifestare clinică unică a primoinfecției HSV1 sau survine în cadrul unei infecții herpetice generalizate (la nou născut și imunodeprimați). La copil, EH este aproape întotdeauna legată de primoinfecție, în timp ce la adult encefalita apare de obicei în cadrul reactivărilor herpetice.

Unii autori consideră că EH la adult survine deseori printr-o reinfectare cu o altă tulpină de HSV1, care diferă antigenic de cea care a produs primoinfecția.

EH îmbracă tabloul unei encefalite acute necrozante severe, cu aspect pseudotumoral (lob temporal), cu mortalitate ridicată și sechele neurologice severe.

Tabloul clinic parcurge următoarele etape:

- O fază prodromală de scurtă durată (< 48h), care debutează brusc cu febră, alterarea stării generale ± semne de infecție acută de căi respiratorii superioare.
- O fază de stare care se caracterizează prin:
  - Cefalee
  - Semne de afectare a lobului temporal ± lob frontal: tulburări de comportament (anxietate, halucinații olfactive/auditive/gustative, comportament bizar);

convulsii; hemipareză; obnubilare; comă; amnezie anterogradă.

În formele acute hipertensiunea intracraniană crește progresiv cu riscul angajării temporale, moartea survenind în mai puțin de două săptămâni.

În formele subacute evoluția este prelungită (câteva luni), supraviețuitorii rămânând cu sechele neurologice definitive (tulburări de memorie și comportament, paralizii, afazie, psihoză Korsakoff).

Deseori apar probleme de diagnostic diferențial cu procesele expansive de lob temporal. F.O. poate fi normal sau poate să arate edem papilar.

Leziunile cutaneomucoase sugestive pentru HSV sunt prezente numai la 10-20% din cazuri.

Whitley R a condus un studiu clinic în care a înrolat pacienți la care s-a efectuat biopsie cerebrală pentru a stabili un diagnostic de certitudine. Pacienții cu EH confirmată morfopatologic au prezentat din punct de vedere clinic alterarea stării de conștiență (97%), febră (90%), cefalee (81%). La internare, febra a fost prezentă la 92% din cazuri, iar manifestările neurologice de focar în 95% din cazuri. Cele mai frecvente anomalii neurologice prezente la internare au inclus tulburări de personalitate (85%), afazie (76%), ataxie (40%), hemipareză (38%), afectarea nervilor cranieni (32%). Într-un studiu similar efectuat la Glasgow mai mult de jumătate din pacienți au prezentat inițial cefalee, febră și alterarea stării de conștiență. Meningismul a fost prezent în 65% din cazuri, iar 48% au prezentat manifestări clinice prodromale de tip pseudogripal. Aproximativ jumătate din pacienți au fost afazici, iar o treime au fost în comă profundă la internare. Manifestările clinice ale EH confirmate prin PCR sunt în general similare cu cele identificate la pacienții la care diagnosticul a fost stabilit prin biopsie cerebrală. Febra și alterarea stării de conștiență au apărut în peste 90% din cazuri, tulburările de personalitate în 40%-60% din cazuri, deficitul motor și afazia într-o treime din cazuri. Severitatea alterării stării de conștiență este considerabil mai mică în studiile clinice care au utilizat PCR pentru diagnostic, decât în cele bazate pe biopsia cerebrală. Diferența poate reflecta sensibilitatea mai mare a PCR, deoarece identifică precoce un număr mai mare de cazuri comparativ cu biopsia cerebrală.

Un studiu în care diagnosticul etiologic a fost stabilit prin PCR a evaluat particularitățile clinice ale EH dintr-o serie de encefalite de diferite etiologii. Pacienții au fost grupați în funcție de forma clinică de encefalită în: encefalită focală, encefalită difuză și encefalită moderată (tabelul nr. V). Pacienții cu encefalită focală au prezentat astenie, anomalii senzoriale, afazie, deficite de câmp vizual sau paralizii de nervi crani-

eni și/sau anomalii neuroimagistice localizate. Pacienții cu encefalită difuză au prezentat alterarea senzoriului, modificări neurocomportamentale, dar nu au avut semne neurologice de focar sau leziuni neuroimagistice localizate. Pacienții cu encefalită moderată au prezentat o prezervare relativă a nivelului de conștiență (GCS  $\geq$  13).

HSV a fost responsabil de 37% din totalul cazurilor de encefalită studiate. El a fost implicat predominant în encefalitele focale (52% din cazuri), mai puțin în encefalitele moderate (25% din cazuri) și deloc în cele difuze. Totuși, etiologia herpetică trebuie luată în considerare și în formele atipice sau moderate de encefalită.

### Diagnostic pozitiv

#### a) Examinarea LCR

În fața unei suspiciuni clinice de EH, PL trebuie practică cu prudență, după efectuarea F.O. sau CT cerebral.

Caracteristicile LCR în EH sunt:

- Clar sau hemoragic, deoarece EH are caracter necrotico-hemoragic.
- Hipertensiv
- Pleiocitoză limfocitară moderată  $\leq 500/mm^3$  întâlnită la aproximativ 85% din pacienți. Dar 5% din pacienți au un număr normal de celule în LCR. În majoritatea cazurilor în LCR se decelează  $> 100$  hematii/ $mm^3$
- Glicorahie normală sau ușor scăzută (30 - 40 mg/dl)
- Proteinorahie moderat crescută  $< 1g/l$ , cu un procent crescut de gamaglobuline ( $> 10\%$ ), fapt care dovedește o sinteză intratecală de anticorpi, caracteristică EH.

Izolarea HSV pe culturi celulare este posibilă, dar este laborioasă și oferă rezultate tardive. Culturile celulare din LCR se pozitivează rar: la adult în numai 4% din cazuri, iar în herpesul neonatal în 25-40% din cazuri. De aceea nu se recomandă utilizarea de rutină a acestei tehnici în diagnosticul EH.

Decelarea antigenelor HSV1 prin imunofluorescență directă în LCR este o metodă rapidă de diagnostic (2 h), dar este rareori pozitivă.

Decelarea prin microscopie electronică a particulelor virale în LCR este rapidă (24 h), dar este rareori pozitivă și mai greu accesibilă.

Decelarea în LCR a unui titru crescut de IF $\alpha$  și neopterină (datorat activării limfocitare nespecifice, induse in situ de HSV) este un eveniment constant în EH, care poate apare

Tabelul nr. V

### Distribuția rezultatelor PCR din LCR și corelarea lor cu forma clinică de encefalită

Rezultate PCR	Pacienți n (%)			
	Encefalită focală (n%)	Encefalită difuză (n%)	Encefalită moderată (n%)	Total (n%)
HSV-pozitiv	15 (51,7)	0	3 (25)	18 (36,7)
HSV-negativ	14 (48,3)	8 (100)	9 (75)	31 (63,3)
Total	29 (100)	8 (100)	12 (100)	49 (100)

însă și în alte encefalite virale.

Decelarea ADN-HSV în LCR prin PCR este considerată azi metoda cea mai rapidă și sensibilă de diagnosticare a EH, dar din păcate rămâne încă greu accesibilă din cauza costului. Ea are o sensibilitate de 98%, o specificitate de 94%, o valoare predictivă pozitivă de 95% și o valoare predictivă negativă de 98%.

Utilizarea tehnicii PCR a condus la identificarea formelor ușoare sau atipice de EH, care inițial au fost atribuite altor virusuri și care reprezintă aproximativ 17% din totalul cazurilor de EH.

ADN-HSV este detectabil prin PCR în LCR încă din prima săptămână de boală. În primele 10 zile de la debutul clinic, ADN-HSV este prezent în LCR în 100% din cazuri. Dacă prelevarea se face între a 11-a și a 20-a zi de boală șansa de a evidenția ADN-HSV în LCR scade la 30%, ajungând la 19% între a 21-a și a 40-a zi de boală. Rezultatele fals-negative sunt foarte rar citate (sub 1%). Cauzele invocate pentru explicarea rezultatelor fals-negative sunt: prezența componentelor porfirinice derivate din degradarea hemului eritrocitar, testarea precoce, în primele zile de la debutul simptomelor; testarea tardivă, după primele 5-7 zile de terapie antivirală.

Riscul de rezultate fals-pozitive este scăzut atunci când tehnica este efectuată în laboratoare experimentate care dețin metode de evitare a contaminării probelor LCR.

Utilitatea PCR cantitativ în determinarea prognosticului encefalitelor HSV a fost evaluată în câteva studii. Unele studii au demonstrat că morbiditatea și mortalitatea au fost mai mari la pacienții cu o încărcătură virală > 100 copii ADN HSV/mm<sup>3</sup>. Durata și severitatea bolii, aspectul imagistic și prognosticul s-au corelat cu încărcătura virală în LCR. La cei cu încărcătură înaltă mortalitatea a fost de 11%, iar 63% dintre supraviețuitorii au prezentat sechele moderat-severe în primele 3 luni de urmărire. Toți pacienții cu o încărcătură virală redusă au supraviețuit fără sechele la 3 luni de urmărire. În alte studii, nu au fost găsite corelații între nivelul încărcăturii virale și severitatea tabloului clinic.

Evidențierea sintezei intratecale de anticorpi IgG anti-HSV1 are valoare diagnostică retrospectivă, deoarece sinteza de anticorpi este tardivă (săptămâni). Aceasta se face prin efectuarea unui raport între titrul de IgG anti HSV1 din ser și LCR. Se știe că în mod normal titrul de anticorpi din LCR este de cel puțin 100 de ori mai mic decât cel din ser. În encefalita HSV1 apare o sinteză intratecală de anticorpi, care

va crește titrul de anticorpi IgG anti HSV1 din LCR, scăzând valoarea raportului de mai sus, de la 100 la 20. Anticorpul pot apărea în LCR și ca o consecință a deteriorării barierei hematoencefalice.

**b) Cultura din țesutul cerebral**

b) Cultura din țesutul cerebral prelevat prin biopsie cerebrală a fost mult timp considerată metoda „gold standard” datorită sensibilității și specificității înalte. În prezent este rar utilizată, datorită faptului că este o procedură invazivă realizată prin craniotomie sau puncție-aspirație ghidată stereotaxic. Ea a fost înlocuită pe scară largă cu detectarea ADN viral din LCR prin PCR.

**c) Diagnosticul serologic**

Ca orice virus, HSV induce apariția de anticorpi specifici cu ocazia primoinfecției.

Anticorpul anti-HSV de tip IgM apar precoce, în primele zile de boală și persistă 3-8 săptămâni. Evidențierea lor confirmă diagnosticul de primoinfecție herpetică. Testele serologice pentru evidențierea IgM specifice nu sunt încă universal disponibile și au o specificitate mediocră.

Anticorpul anti-HSV de tip IgG apar după 7-21 de zile și persistă indefinit. Ei au importanță diagnostică redusă, o creștere a titrului lor în dinamică putând ajuta un diagnostic retrospectiv. Se observă creșteri ale titrului de IgG specifice, cu ocazia recurențelor herpetice.

Datorită marilor similitudini antigenice și reactivității serologice încrucșate între HSV1 și HSV2, majoritatea testelor serologice clasice nu puteau diferenția anticorpul anti-HSV1 de cei anti-HSV2. Relativ recent s-a demonstrat că gpG are niște determinanți antigenici specifice de tip, existând o gpG1 pentru HSV1 și o gpG2 pentru HSV2. Această observație a facilitat perfecționarea unor noi teste serologice, specifice de tip, care pot diferenția serologic cele două virusuri. Datorită dificultăților în obținerea gpG1 și gpG2, care necesită tehnici de recombinare genetică, aceste teste serologice (ELISA) sunt disponibile actualmente încă pe scară redusă din cauza costului.

Decelarea sintezei intratecale de anticorpi descrisă mai sus are valoare diagnostică orientativă.

**d) Electroencefalograma (EEG)**

EEG furnizează informații diagnostice limitate. În primele 5-7 zile de boală se pot observa unde lente nespecifice, ur-

**Tabelul nr. VI Corelația între nivelul ADN-HSV, severitatea bolii și prognosticul clinic**

Nivelul ADN (copii/ml LCR)	Vârsta (ani)	Durata bolii <sup>1</sup> (zile)	Durata tratamentului cu aciclovir <sup>2</sup> (zile)	Pacienți cu leziuni detectate prin CT n (%)	Pacienți cu alterarea stării de conștiență <sup>3</sup> n (%)	Prognosticul clinic (%)		
						Forma clinică		
						Ușoară	Medie/moderată	Severă sau letală
> 100	45.4	6.5	1.2	9 (100)	9 (100)	0	7(78)	2(22)
<100	25.2	3.8	1.3	1 (15)	1 (15)	6(86)	1(14)	0
p	0.0221	0.0624	0.869	0.000874	0.019			

<sup>1</sup> Numărul de zile de boală anterioare prelevării LCR  
<sup>2</sup> Numărul de zile de tratament anterioare prelevării LCR  
<sup>3</sup> Numărul de pacienți cu GCS < 15

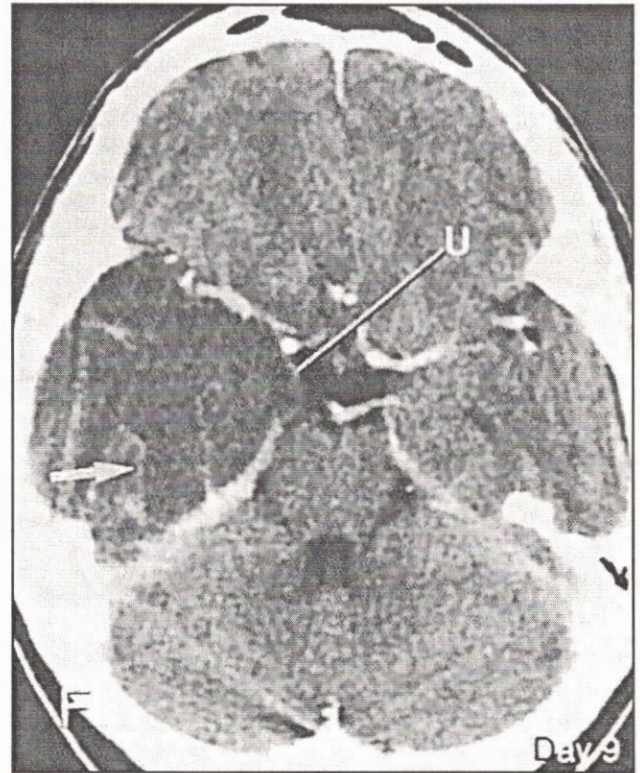
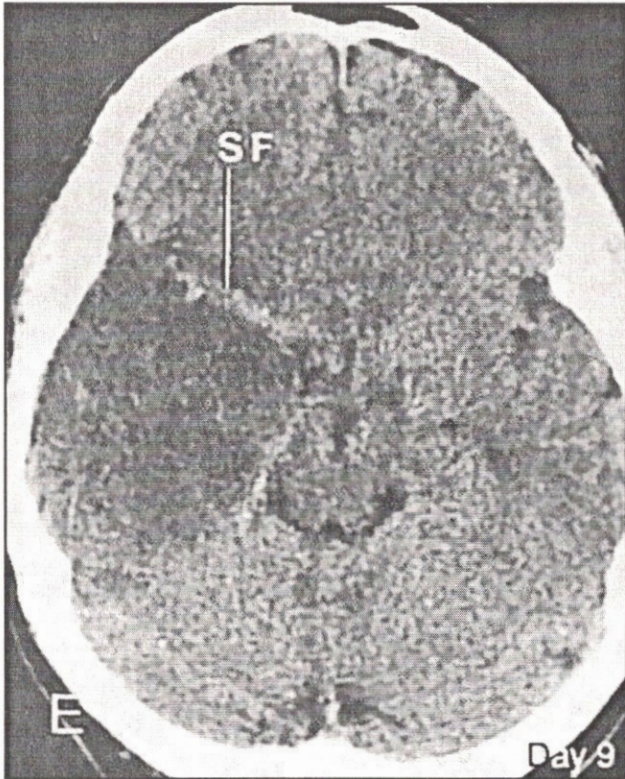
mate de unde scurte paroxistice sau complexe trifazice, predominant în lobii temporali. Unii pacienți dezvoltă descărcări periodice epileptiforme de lateralizare (PLEDs) cu o frecvență de 2-3 Hz care își au originea în lobul temporal. Deși PLEDs nu sunt definitorii pentru EH, ele sugerează acest diagnostic, cu mențiunea că apar tardiv. Rezoluția anomaliilor EEG nu se corelează foarte bine cu remisiunea clinică.

#### e) Diagnosticul imagistic

CT cerebral efectuat în primele 5 zile de la debut poate fi normal sau neconcludent. În fazele de debut, se pun în evidență imagini de hipodensitate în lobul temporal anterior, lobul frontal inferior, implicând hipocampul și regiunile cortico-insulare. Leziunile apar frecvent bilateral. Efectul de masă asupra structurilor cerebrale din vecinătatea leziunii constituie cel de-al 2-lea semn întâlnit în infecția herpetică

(fig. 1). Acesta poate persista și în următoarele săptămâni în pofida tratamentului. Leziunile hemoragice apar mai târziu, fiind urmate de leziuni de encefalomalacie și calcificări distrofice.

RMN are sensibilitate superioară CT, decelând mai precoce leziunile cerebrale (primele 48 h). Sugestive pentru diagnostic sunt leziunile de hiperintensitate în T2 care implică atât substanța albă, cât și pe cea cenușie, fiind însoțite de efect de masă. În T1 – leziunile apar izo- sau hipodense. În faza de debut priza de contrast este neuniformă. După 4-5 zile de la debut, substanța de contrast delimitează zona de infarct. Încărcarea cu contrast a girilor din vecinătate poate fi explicată prin "proliferarea" vasculară adiacentă necrozei; infarcte cu transformare hemoragică, peteșială; inflamarea leptomeningelui (arahnoida și piamater).



**FIG. 1.** CT cerebral efectuat la 9 zile de la debut. Hipodensitate în lobul temporal drept cu deplasarea sulcusului sylvian (SF) și compresie pe mezencefal (U). Încărcarea cu substanță de contrast a girilor din vecinătatea leziunii (săgeata).

#### Diagnosticul diferențial

Meningoencefalita herpetică trebuie diferențiată în primul rând de alte meningoencefalite virale, de meningoencefalitele bacteriene "decapitate" prin antibioticoterapie, de cele fungice sau parazitare, precum și de afectările cerebrale non-infecțioase (tabelul nr. III).

#### ALTE FORME CLINICE DE INFECȚIE HSV LA NIVELUL SNC

##### Meningita Mollaret

În 1944, Mollaret a descris pentru prima oară sindromul

meningitei aseptice recurente, asociată cu pleiocitoză și hiperproteinorahie. Fiecare episod era urmat de remisiune completă. Yamamoto a descris primul caz de meningită Mollaret determinată de virusul HSV1, confirmat prin PCR.

Sindromul Mollaret este definit ca fiind o meningită aseptică recurentă și autolimitantă, care constă în apariția a 3 – 10 episoade de febră, cefalee și semne de iritație meningiană, cu durată de 2 – 5 zile.

În etiopatogenia acestui sindrom au fost implicați mai mulți factori: hipersensibilitatea la diferite medicamente, tumori intracraniene, colagenoze, diferite infecții virale (HSV1, HSV2, EBV). HSV2 este principalul agent etiologic infecțios al sindromului Mollaret. Intervalul între episoade este cuprins între săptămâni și ani. Deseori, meningita Mollaret poate evolua în absența leziunilor de herpes genital. Astfel, câteva

studii au estimat că aproximativ 60% din cazurile de meningită aseptică recurentă confirmate prin PCR nu prezintă leziuni de herpes genital prealabile.

În aproximativ 50% din cazuri apar anomalii neurologice tranzitorii (paralizii de nervi cranieni, reflexe patologice).

Femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbații (3:1). Aproximativ 20% din pacienții cu un episod inițial de meningită vor face recurențe.

În meningita Mollaret, LCR-ul recoltat în primele 24 h de boală are următoarele particularități: prezența de limfocite granulare, mari, friabile, numite celule Mollaret; pleiocitoză limfocitară; hiperproteinorahie; glicorahie normală. Într-un studiu efectuat pe 27 de pacienți cu un prim episod de meningită asociată infecției HSV2, s-au înregistrat următoarele valori medii ale modificărilor LCR: 431 celule/mm<sup>3</sup> (85% limfocite), proteinorahie – 160 mg/dl și glicorahie 54 mg/dl. Comparativ cu episodul inițial de meningită, pacienții cu episoade recurente de meningită au prezentat un număr mediu mai mic de celule în LCR (280/mm<sup>3</sup>), o proteinorahie medie mică (100 mg/dl) și o glicorahie medie mai mare (63 mg/dl).

Culturile din LCR sunt pozitive pentru HSV2 în 75% din cazurile de meningită asociată primoinfecției HSV și sunt în mod constant negative în cazul episoadelor recurente de meningită. Într-o serie de studii efectuate pe pacienți diagnosticați cu meningită Mollaret, la toți pacienții s-a detectat în LCR ADN HSV2 prin PCR. Detectarea ADN HSV2 în LCR prin PCR reprezintă o metodă extrem de sensibilă și specifică, fiind foarte utilă în cazurile de meningită recurentă cu culturi negative.

### **Meningita limfocitară recurentă benignă**

Meningita limfocitară recurentă reprezintă o formă benignă de meningită.

Această formă clinică este foarte asemănătoare meningitei Mollaret cu deosebirea că în LCR lipsesc celulele Mollaret. În plus, tranziția de la predominanța inițială a polimorfonuclearelor la pleiocitoza limfocitară ulterioară se face mai lent decât în meningita Mollaret. De aceea, unii autori fac distincție între acest tip de meningită și meningita Mollaret. HSV este considerat agentul etiologic principal al acestei entități clinice.

S-a efectuat o analiză prospectivă asupra unui lot de 20 de pacienți cu diagnostic provizoriu de meningită limfocitară recurentă. La 11 din 13 pacienți (85%) cu meningită limfocitară recurentă benignă s-a evidențiat în LCR atât ADN-HSV2, cât și anticorpi anti-HSV2. În grupul pacienților cu meningite de alte etiologii nu s-a găsit în LCR ADN-HSV2 și nici anticorpi anti-HSV2. HSV2 a reprezentat principalul factor etiologic al meningitei limfocitare recurente benigne. Într-un alt studiu, ADN HSV2 a fost detectat în LCR prin PCR la doi pacienți cu meningită limfocitară recurentă benignă.

### **Tratament**

Idoxuridina (analog halogenat al timidinei) a fost primul antiviral utilizat în terapia encefalitelor herpetice, dar ea a fost abandonată din cauza toxicității sale sistemice. Ulterior s-a utilizat vidarabina (analog purinic), care a redus semnificativ mortalitatea în EH. După introducerea acyclovirului, Vidarabina a fost aproape exclusă din arsenalul terapeutic antiherpetic din cauza medulotoxicității (neutropenie, trombocitopenie), neurotoxicității (neuropatie periferică, encefalopatie) și nefrotoxicității. Superioritatea acyclovirului față de vidarabină a fost demonstrată într-un studiu comparativ,

în care mortalitatea în EH a fost considerabil redusă de acyclovir (tabelul nr. VII).

**Tabel nr. VII** **Eficacitatea comparativă a vidarabinei vs acyclovir în encefalita herpetică**

	Vidarabină	Acyclovir	p
<b>n</b>	37	30	
<b>mortalitatea la 6 luni</b>	54%	19%	0,008
<b>mortalitatea la 18 luni</b>	54%	24%	0,008
<b>vindecare fără sechele neurologice</b>	13%	38%	0,02

Din păcate morbiditatea și mortalitatea se mențin crescute chiar și la pacienții tratați cu acyclovir, ca tratament suportiv de lungă durată. Studii efectuate recent asupra terapiei cu acyclovir au raportat rate de mortalitate mai mici decât în studiile anterioare, situate între 6% - 11%. Această tendință la scăderea ratei de mortalitate la pacienții cu EH tratați cu acyclovir se poate explica prin faptul că actualmente diagnosticul este mai precoce, grație utilizării tehnicii PCR. Mortalitatea mai scăzută comparativ cu datele expuse în studiul anterior se poate datora faptului că EH a fost diagnosticată prin PCR din LCR.

Acyclovirul (analog aciclic al 2'-deoxiguanozinei) rămâne antiherpeticul cel mai utilizat, cel mai eficace și cel mai bine tolerat, fiind considerat încă "tratamentul standard" al infecțiilor herpetice.

Factorii de prognostic nefavorabil sunt: vârsta peste 30 de ani, alterarea severă a stării de conștiență (scor Glasgow < 6), durată encefalitei (> 4 zile). Terapia standard la copiii peste 3 luni și la adulții cu EH este acyclovir intravenos 10 mg/kg la 8 ore, timp de 10-14 de zile. La pacienții imunodeprimați tratamentul se continuă până la 21 de zile.

Un consens european a propus ca durata terapiei antivirale să fie stabilită prin cuantificarea ADN-HSV în LCR prin PCR. Astfel, dacă la sfârșitul curei standard de 10-14 zile PCR este negativ, tratamentul poate fi oprit. Pacienții cu PCR persistent pozitiv ar trebui să reia cura standard, cu repetarea ulterioară a PCR. Recăderile după terminarea unei cure de 10-14 zile de acyclovir apar după un interval de 1-12 săptămâni. Ele sunt rare la adulți, dar pot fi frecvente la copii. Recăderile ar putea fi rezultatul unor procese postinfecțioase mediate imunologic (ADN-HSV nedecelabil în LCR) sau pot fi expresia unei recurențe virale reale (ADN-HSV decelabil în LCR). Din ferice, majoritatea cazurilor de recurențe virale răspund la reluarea terapiei standard cu acyclovir.

Recent, la nou-născuții cu EH s-au utilizat doze mari de acyclovir (20 mg/kg la 8 ore, timp de 31 de zile) care au scăzut mortalitatea la 5%. Concomitent s-a observat creșterea la 40% a ratei de vindecare fără sechele neurologice.

O analiză retrospectivă asupra morbidității și mortalității a fost efectuată pe copii cu EH care au primit tratament cu acyclovir. Din 28 de copii cu vârste cuprinse între 9 luni și 16 ani (media 7 ani) care au fost tratați cu acyclovir 30 mg/kg/zi (la interval de 8 ore) timp de 10 zile, 10 au avut sechele neurologice persistente și 2 au decedat. La 2 ani de la tratament, 38% din pacienții care au primit acyclovir au prezentat un status neurologic normal sau deficite ușoare, 9% aveau sechele neurologice moderate, iar 53% au prezentat deficite severe sau au decedat. Acyclovirul este superior celorlalte

molecule antiherpetice prin absența toxicității sistemice. Afectarea renală prin cristalizarea acyclovirului în tubii renali este rareori citată și numai după administrarea intravenoasă. Ea poate fi ușor prevenită prin: ajustarea dozelor la bolnavii cu insuficiență renală în funcție de clearance-ul la creatinină; hiperhidratarea bolnavului (1 litru de lichide/ 1 g de acyclovir); respectarea diluțiilor la administrarea iv (< 6 mg/ml); administrarea în PEV lentă (1h). După administrarea de doze mari intravenos, poate apare o encefalopatie caracterizată prin agitație psihomotorie, delir, halucinații, obnubilare. Ea a fost rareori citată, fiind întâlnită mai ales la bolnavii cu insuficiență renală și la cei care primeau concomitent și alte medicamente neurotoxice. Reacțiile adverse sunt rare, fiind de obicei benigne și reversibile: greață, vărsături, colici abdominale, diaree, flebite de cateter, cefalee, rash. Formele moderate și severe de rash impun oprirea tratamentului. Singura contraindicație majoră este sensibilizarea anterioară la acyclovir.

La pacienții cu EH produsă de tulpini HSV rezistente la acyclovir, singura alternativă terapeutică eficientă este foscarnetul. Pentru terapia de inducție se recomandă doze de 60 mg/kg/8h i.v. lent timp de 14-21 de zile. Unii autori recomandă terapie de întreținere cu foscarnet 90-120 mg/kg/zi, pentru prevenirea recăderilor. Din păcate în România foscarnetul nu este încă înregistrat. Dozele necesită ajustare la pacienții cu insuficiență renală. Ca reacții adverse pot apărea: nefrotoxicitate (reversibilă la oprirea tratamentului), diselectrolitemii (hipocalcemie, hipomagnezemie, hipokaliemie, hipofosfatemie, hiperfosfatemie), cefalee, tremor, iritabilitate, ulceratii genitale, febră, rash, diaree, alterarea funcțiilor hepatice, mielosupresie. Contraindicația majoră este hipersensibilitatea la foscarnet.

În cazuri extreme, la pacienții cu sindrom de hipertensiune intracraniană severă, care nu răspund la terapia convențională cu steroizi și agenți hiperosmotici se impune decompresie chirurgicală și/sau rezecția ariilor necrotice din lobul temporal.

Terapia meningitei Mollaret ar trebui individualizată în funcție de numărul recurențelor și severitatea acestora. La pacienții cu recurențe frecvente (> 6 recurențe / an) se recomandă tratament antiviral cronic supresiv, zilnic cu acyclovir 800 mg/zi sau valacyclovir 500 mg/zi pe o perioadă indefinită.

### Prognostic

Prognosticul EH rămâne rezervat și depinde de mai mulți factori: vârsta bolnavului, starea de conștiență (coma este un factor major de prognostic nefavorabil), precocitatea diagnosticului și tratamentului. În formele comatoase, mortalitatea este de 70-80%, în timp ce în absența comei mortalitatea scade la 30%. Jumătate din supraviețuitori rămân cu sechele neurologice grave, deseori definitive, a căror evoluție pe termen lung depinde de vârsta bolnavului și de prezența sau absența comei în cursul bolii acute. Cea mai severă și mai frecventă deficiență cognitivă este alterarea memoriei (amnezie anterogradă). Severitatea amneziei se corelează cu severitatea afectării structurilor sistemului limbic, în particular a hipocampului, mai ales în caz de afectare bilaterală.

Tratamentul cu acyclovir instituit precoce reduce mortalitatea și permite ameliorarea semnificativă a funcțiilor cognitive și a tulburărilor neurologice. Pacienții vârstnici și cei cu senzoriul profund alterat la inițierea tratamentului sunt predispuși la deficite cognitive severe. Pacienții la care tratamentul antiviral a fost instituit la mai puțin de 5 zile de

la debutul simptomatologiei au prognostic mult mai bun comparativ cu cei la care tratamentul a debutat după 5 zile de boală.

### BIBLIOGRAFIE

1. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*, 359, 2002
2. Aramă V, Streinu-Cercel A. Infecții cu herpesvirusuri, 2002
3. Kenneth L. Tzler. Update on herpes simplex encephalitis. *Reviews in neurological diseases*, vol. 1, no. 4, 2004
4. Chiotan M. Boli Infecțioase, 2002
5. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. Herpes virus infections of the central nervous system, April, 2002
6. Skoldenberg B. Herpes virus encephalitis. *Scand J Infect Dis Suppl*, 100, 1996
7. Johnson RT. Herpes virus infections. New York. Lippincott-Raven Press, 1998
8. Pozzetto B. Aspects virologique des méningites et méningo-encéphalites virales. [www.gfrup.com](http://www.gfrup.com)
9. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C et al. Herpes simplex encephalitis. Clinical assesment. *JAMA*, 247, 1982
10. 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.*, 171, 1995
11. Kleinschmidt DeMasters, DeBiasi RL, Tyler KL. Polymerase chain reaction as a diagnostic adjunct in herpes virus infections of the nervous system. *Brain Pathol*, 11, 2001
12. Tang YW, Mitchell PS, Espy MJ et al. Molecular diagnosis of herpes simplex virus infection in the central nervous system. *J Clin Microbiol*, 37, 1999
13. Ando Y, Kimura H, Miwata H et al. Quantitative analysis of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid of children with herpes simplex encephalitis. *J Med Virol*, 41, 1993
14. Fomsgaard A, Kirkby N, Jensen IP et al. Routine diagnosis of herpes simplex virus (HSV) encephalitis by an internal DNA controlled HSV PCR and an IgG-capture assay for intratechal synthesis of HSV antibodies. *Clin Diagn Virol*, 9, 1998
15. Misra UK, Kalita J. Neurophysiological studies in herpes simplex encephalitis. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 38, 1998
16. Bergstrom T, Alestig K. Treatment of primary and recurrent herpes simplex virus type 2 induced meningitis with acyclovir. *Scand J Infect Dis*, 22, 1990
17. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med*, 314, 1986
18. Kojima Y, Hashiguchi H, Hashimoto T, Tsuji S, Shoji H, Kazuyama Y. Recurrent herpes simplex virus type 2 meningitis: a case report of Mollaret's meningitis. *Jpn J Infect. Dis.*, 55, Jul, 2002
19. Tedder DG, Ashley R, Tyler KL, Levin MJ. Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. *Ann. Intern. Med.*, 121, 1994
20. Lahat E, Barr J, Barkai G et al. Long term neurological outcome of herpes encephalitis. *Arch Dis Child*, 80, 1999