

Dr. Luis Raúl Ramos Durán,¹
Dra. Carla María García Moreno,¹
M.C. Rafael Favila Humara,¹
Dra. Beatriz Elías Pérez,¹
Dr. Martín Alberto Porras Jiménez,¹
Dr. Jesús Javier Baquera Heredia²

Hallazgos por Resonancia Magnética y espectroscopia en la encefalitis límbica herpética: Evaluación inicial y seguimiento

RESUMEN

Introducción: La encefalitis por herpes simple es la causa más común de encefalitis viral.

Etiología y patogenia: El virus del herpes simple es un virus-ADN, y el diámetro del virión es de, aproximadamente, 200 nm. El ciclo viral empieza cuando las glicoproteínas de membrana del virus reconocen receptores específicos en la superficie de la célula blanco. En pacientes neonatos la encefalitis herpética es causada por el virus herpes simple tipo II. La infección inicial ocurre en el momento del parto al pasar por el canal vaginal, y, posteriormente, se disemina por vía hematogena. En el adulto la encefalitis herpética es causada por el virus herpes simple tipo I.

Metodología: Hallazgos clínicos e imagenológicos: Los síntomas tempranos incluyen cefalea y fiebre, así como dete-

rioro intelectual, afasia, signos meníngeos, convulsiones y parestesias. La Resonancia Magnética es el método de elección para la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes con encefalitis por herpes simple. La encefalitis por herpes simple se presenta en la forma neonatal como un proceso difuso, no focal, que involucra la sustancia blanca. En la encefalitis límbica, o la forma del adulto, se observa edema en los lóbulos temporales y en las estructuras del sistema límbico, respetando los ganglios basales. La espectroscopia de protones por Resonancia Magnética nos proporciona información acerca de los cambios metabólicos que suceden en la encefalitis límbica necrotizante.

Otras herramientas diagnósticas: El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) por reacción en cadena de la polimerasa

(PCR) es el estándar de oro, con una sensibilidad de más de 95% y una especificidad de 100%. El electroencefalograma es otra herramienta diagnóstica, aunque se han encontrado anomalías en 80% de los pacientes con encefalitis herpética.

Patología: En etapas agudas el examen microscópico revela destrucción vascular con infiltrados de neutrófilos y linfocitos. En etapas tardías las características más prominentes es la proliferación glial del tipo nodular.

Conclusiones: La RM es el estudio de imagen ideal para la evaluación y el seguimiento de los pacientes con encefalitis límbica.

Palabras clave: Herpes simple, célula blanco, encefalitis límbica, electroencefalograma.

continúa en la pág. 142

¹ Del Departamento de Resonancia Magnética del Hospital Ángeles de las Lomas y del

² Departamento de Patología del Centro Médico American British Cowdray. Av. Vialidad de la Barranca s/n Col. Valle de las Palmas, 52763, Huixquilucan, Estado de México.

Copias (copies): Dr. Luis Raúl Ramos Durán. E-mail: luisramos@esternmedical.com

Introducción

La encefalitis por herpes simple es la causa más común de encefalitis viral. Tiene una incidencia de uno a cuatro casos por millón de personas por año y es responsable de 20% de todos los casos de encefalitis. Tie-

ne una morbilidad y mortalidad de 70% sin tratamiento, lo que enfatiza la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano.¹

Etiología y patogenia

El virus herpes simple es un virus-ADN que se encuentra contenido en una cápsula icosaédrica compuesta de 162 capsómeros y que está rodeada por una membrana procedente de la célula huésped. El diámetro del virión es de, aproximadamente, 200 nm. El ciclo

ABSTRACT

Introduction: Anatomic and physiological alterations of intervertebral disks cause pain and disability to the human being, the disk degenerative process is being studied due to the little understanding about the process and its correlation with diagnosis tests.

Purpose: Understanding the aging process, the degeneration of intervertebral disks and their relation with pain. To establish the correlation between pathological findings with image studies and invite image professionals to use a clear language in interpreting the findings of radiological studies.

Method: A review of articles published all over the world on the subject matter.

Results: The concept of aging and the intervertebral disk degenerative process is still difficult to assess at the time of performing a clinic study to a patient with lumbar pain, to establish its existence and severity varies and is dependant, mostly, on the image methods used for diagnosis. The degenerative

process is an inevitable consequence of aging, with structural changes and failure of its properties. Both processes, aging and degeneration, may have different development paths, widely vary in their symptoms and are both cause of pain.

The degenerative process of the disk is characterized by a complex morphologic, biochemical and biological changes spectrum that lead to a mechanical dysfunction and pain. The features identified in this process include: dehydration of the pulp chamber; loss of proteoglycans; gradual or premature decreased cellularity, with a metabolic process in which catabolism exceeds the restoration process; there is disorganization of the fibrous ring and annular sprains. Aside from other factors that participate in this triggering, such as genetic, environmental and nutritional, among others.

Magnetic Resonance is the method of choice for studying intervertebral disk degenerative changes, due to its capacity to expose the behavior of water in morbid processes. Typically, desiccation changes generate a loss of signal in the images emphasizing T2, linked to a progressive loss of disk height, aside

from identifying other morphologic and focal changes in the intensity of the disk signal suggesting sprains and that are matched to structural, biochemical and biological changes found in the process that cause pain.

It is important for the image professional to consider that pain is not only caused by the radicular compression and that there are disk changes that are reflected in the MRI images that could explain the origin of pain. Likewise, the use of a nomenclature that enables a common and explicit language in exposing and understanding degenerative changes of the intervertebral disk when analyzing the studies of patients with pain.

Conclusion: Changes in the structure and function of intervertebral disk are part of an aging process that derives in a degenerative process, which may develop prematurely and cause lumbar pain. This can be correlated with MRI findings.

Key words: Intervertebral disk, lumbar pain, degenerative disease, aging, hernia del pulp chamber, hydromyelography, Magnetic Resonance image, lumbar instability, nomenclature, Computed Tomography.

viral empieza cuando las glicoproteínas de membrana del virus reconocen receptores específicos en la superficie de la célula blanco. Las membranas del virus y de la célula huésped se fusionan en un proceso que introduce la cápside al citoplasma. La cápside migra al núcleo donde se engancha en un poro nuclear y ahí libera su ADN al nucleoplasma. El ADN se replica en el núcleo donde se forma nuevo material genético viral. Este nuevo material genético induce en el citoplasma celular la producción de nuevas cápsides, mismas que se utilizan para almacenar el nuevo material genético. Una vez que las cápsides tienen el ADN en su interior, salen de la célula huésped con citoplasma y membrana procedente de la célula huésped² (Figura 1).

En pacientes neonatos la encefalitis herpética es causada por el virus herpes simple tipo II. La infección inicial ocurre en el momento del parto al pasar por el canal vaginal y posteriormente, se disemina por vía hematógena. En el adulto la encefalitis herpética es causada por el virus herpes simple tipo I y su diseminación ocurre por vía hematógena o por transmisión neuronal. La diseminación neuronal del virus latente, generalmente, ocurre por la reactivación del virus herpes simple tipo I, que se encuentra latente en el ganglio trigeminal. El virus se disemina hacia la fosa craneal anterior y media a lo largo de las ramas orbitofrontal y meningotemporal del nervio trigémino. A la forma adulta de la encefalitis por herpes sim-

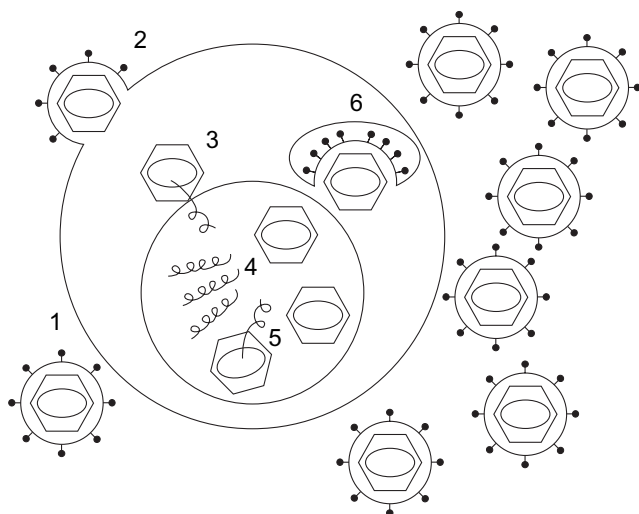


Figura 1. Esquema de la replicación del virus herpes simple: **1)** Reconocimiento de receptores en la superficie celular. **2)** Introducción del virus al citoplasma. **3)** Migración de la cápside al poro nuclear, con liberación del ADN viral al núcleo de la célula huésped. **4)** Replicación del ADN y formación de cápsides hijas. **5)** Almacenamiento del ADN a las cápsides hijas. **6)** Salida de las cápsides con ADN en su interior, de la célula huésped.

ple se le llama encefalitis límbica herpética, debido a su predilección por el sistema límbico. Generalmente involucra a uno o a ambos lóbulos temporales e insulares, el giro del cíngulo, el hipocampo, el giro parahipocampal y las amígdalas. Puede ocurrir diseminación hacia los lóbulos frontales y parietales³ (Figura 2).

Metodología

Hallazgos clínicos e imagenológicos

La presentación clínica es inespecífica. Los síntomas tempranos incluyen cefalea y fiebre, los pacientes también pueden presentar deterioro intelectual, afasia, signos meníngeos, convulsiones y parestesias.

La Resonancia Magnética es el método de elección para la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes con encefalitis por herpes simple. La forma neonatal típicamente se presenta como un proceso difuso, no focal, que involucra la sustancia blanca, representada como lesiones hiperintensas en las imágenes ponderadas a T_2 , respetando la cara medial del lóbulo temporal y la cara ventral de los lóbulos frontales. Posterior a la administración de Gadolinio intravenoso, se puede observar reforzamiento meníngeo.



Figura 2. Cortes axiales y coronal de resonancia magnética ponderada a T_2 (con intensidad invertida) donde se señalan las estructuras del sistema límbico más frecuentemente involucradas en la encefalitis herpética (cíngulo en rojo, hipocampo en amarillo y el lóbulo temporal en verde).

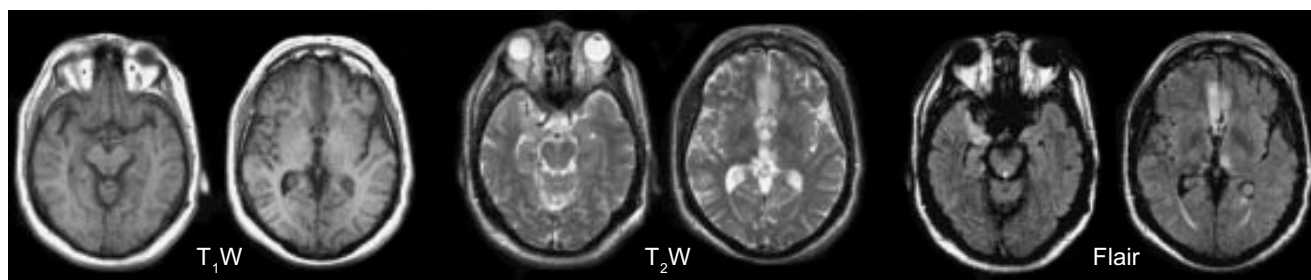


Figura 3. Imágenes obtenidas 48 horas después de que iniciaron los síntomas en un paciente con encefalitis límbica herpética. Las imágenes ponderadas a T_1 muestran disminución en la intensidad de señal tanto en el giro del cíngulo, como en el proceso uncinal derecho. Estos cambios corresponden a edema citotóxico y vasogénico, que se observa como aumento de intensidad de señal en las sustancias gris y blanca en las imágenes ponderadas a T_2 y en las imágenes con pulso de inversión.

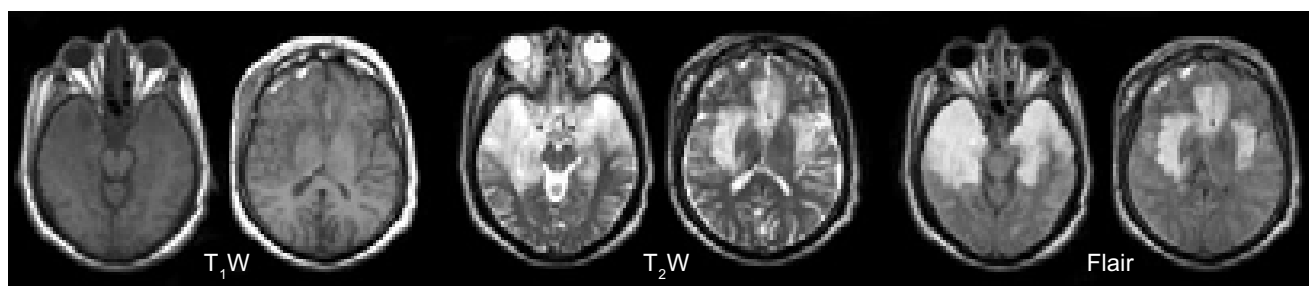


Figura 4. Imágenes de control obtenidas dos semanas después de que iniciaron los síntomas. Se observa progresión del involucro bilateral a nivel de la corteza insular, circunvolución del cíngulo, región prefrontal, hipocámpos y polos temporales. Representadas por incremento de intensidad de señal en la sustancia gris y blanca en las imágenes ponderadas a T_2 y en las imágenes con pulso de inversión.

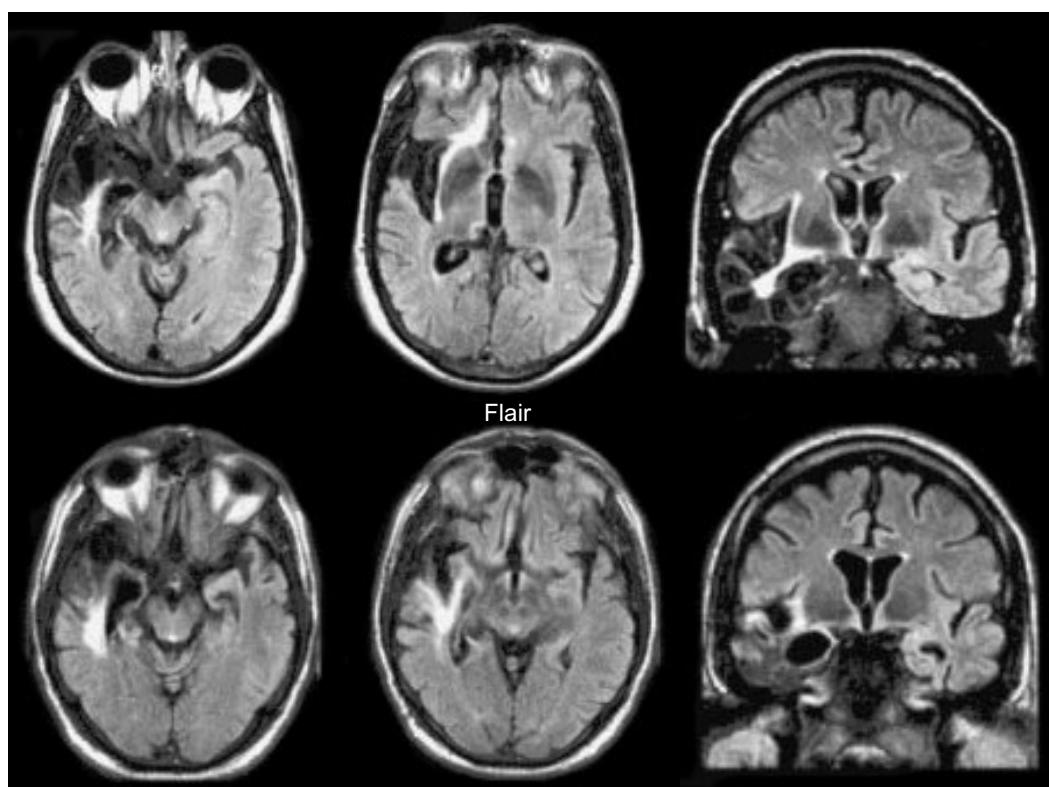


Figura 5. Imágenes de dos pacientes distintos, ambos en estado crónico de encefalitis límbica, donde existe pérdida de volumen de las circunvoluciones de las caras lateral, ventral y medial del lóbulo temporal derecho, así como de la corteza insular en relación con encefalomalacia focal. La sustancia blanca subyacente demuestra incremento de la intensidad de señal en relación con gliosis. El asta temporal del ventrículo lateral se encuentra aumentada de tamaño debido a la pérdida de volumen.

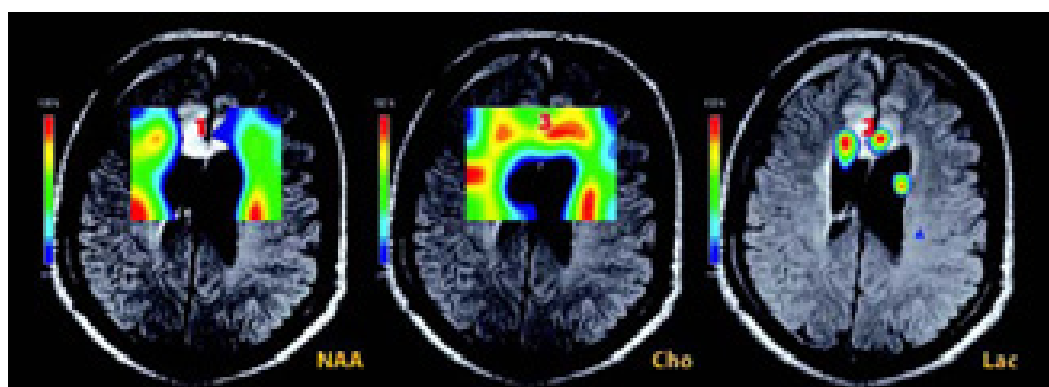


Figura 6. Mapas de espectroscopia por resonancia magnética en el estadio inicial de la encefalitis límbica. Se observan (1) reducción de *N*-acetilaspártato (NAA), (2) elevación de lactato, (3) elevación de los compuestos que contienen colina (Cho) y de los lípidos móviles.

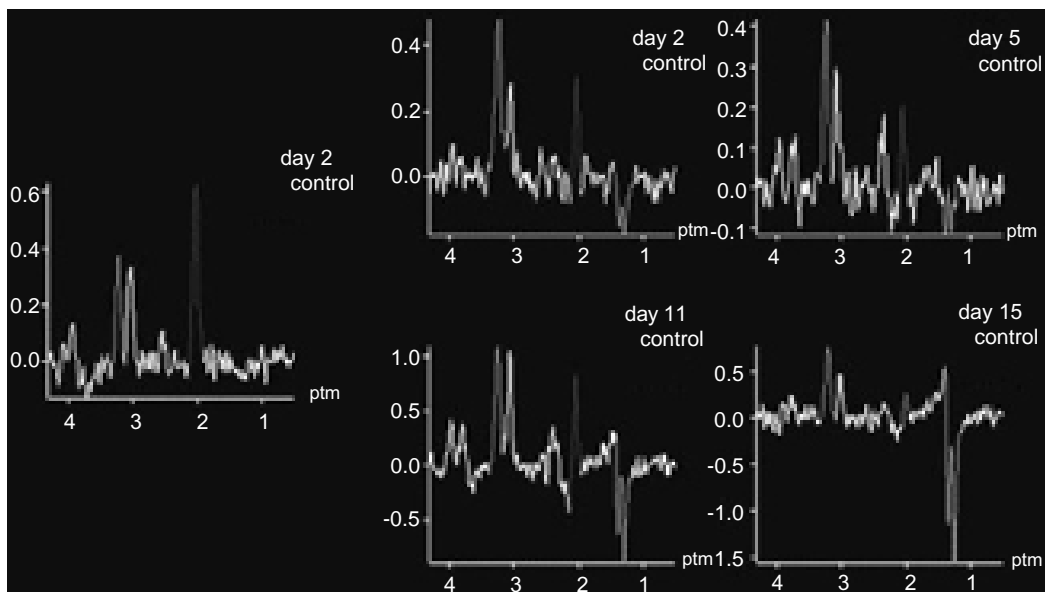


Figura 7. Curvas secuenciales de espectroscopia de protones por Resonancia Magnética en diferentes estadios de la enfermedad en donde se observa reducción progresiva del NAA y de los compuestos que contienen colina e incremento en el pico de lactato.

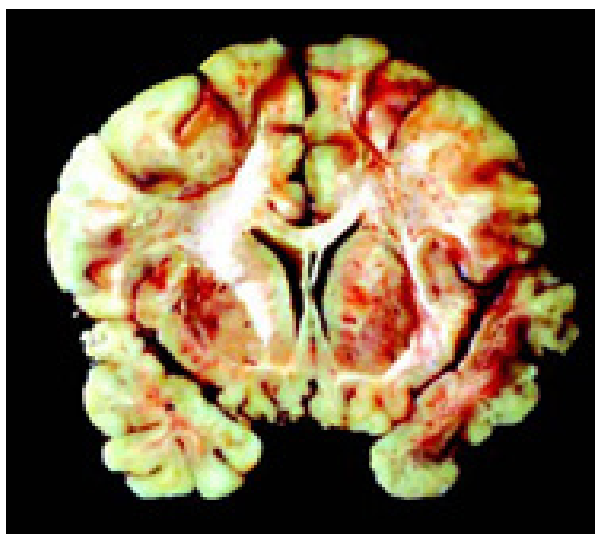


Figura 8. Vista coronal de pieza macroscópica donde se observa edema, áreas de hemorragia petequeal y necrosis que involucra al encéfalo en forma difusa en un paciente que curso con encefalitis herpética.

En la encefalitis límbica, o la forma del adulto, se observa edema en los lóbulos temporales y en las estructuras del sistema límbico, respetando los ganglios basales. Estos cambios se observan en etapas tempranas como lesiones hiperintensas en las imágenes ponderadas a T_2 e hipointensas en las imágenes ponderadas a T_1 y en las secuencias con pulso de inversión (FLAIR) (Figuras 3 y 4). En la etapa crónica, las lesiones evolucionan a áreas de encefalomalacia (Figura 5).

Las áreas de hemorragia son poco comunes, pero cuando se presentan las secuencias eco de gradiente

son las ideales para identificarlas. El reforzamiento con agentes de contraste ocurre en las etapas tardías de la enfermedad, este reforzamiento puede presentarse como patrón giral o en parches.

Los pacientes con encefalitis límbica pueden presentar dos patrones distintos en las imágenes de difusión: Lesiones similares a edema citotóxico o lesiones similares a edema vasogénico. En las imágenes ponderadas a difusión con valor $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, la restricción de movimiento de las moléculas de agua debido a edema citotóxico puede verse como imágenes hiperintensas, que corresponden a áreas de hipointensas en los mapas de coeficiente aparente de difusión (ADC).

En el patrón de edema vasogénico se presenta como áreas hiperintensas en las imágenes ponderadas a difusión, sin representación en los mapas de ADC. Los pacientes con edema vasogénico presentan mejor pronóstico que los pacientes con edema citotóxico, cuando se establece tratamiento oportuno. Después de dos semanas de tratamiento con terapéutica antiviral, habrá mejoría en la difusión de moléculas de agua.^{4,5}

La espectroscopia de protones por Resonancia Magnética nos proporciona información acerca de los cambios metabólicos que suceden en la encefalitis límbica necrotizante. En las etapas tempranas se presenta un patrón espectroscópico caracterizado por:

1. Reducción de n-acetilaspartato (NAA) debido a lesión neuronal y axonal.
2. Elevación de lactato (Lac), que representa metabolismo anaeróbico.
3. Elevación de los compuestos que contienen colina (Cho) y de los lípidos móviles, lo que traduce desmielinización.

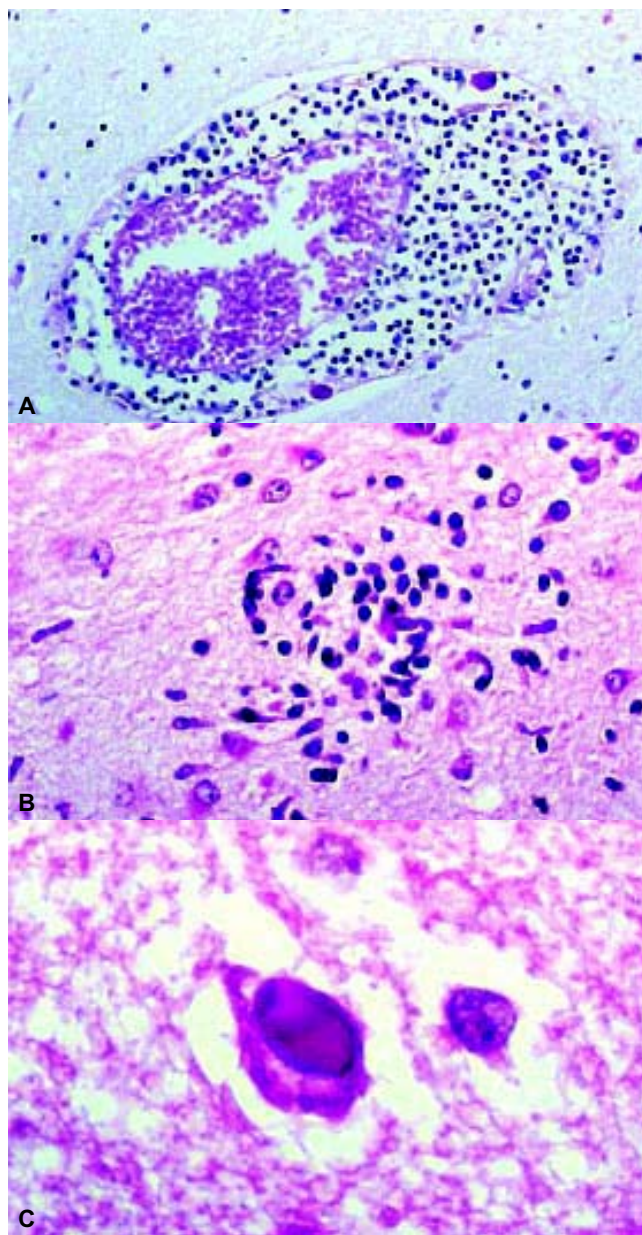


Figura 9. Hallazgos histopatológicos de autopsias de diferentes pacientes con encefalitis herpética donde se observan (A) infiltrado mononuclear perivascular, (B) nódulos gliales y (C) cuerpos de inclusión intranuclear eosinofílicos Cawdry tipo A.

4. Mioinositol normal.
5. Disminución leve de la creatina (Figura 6).

En las etapas tardías de la enfermedad, este patrón cambia de manera gradual con reducción progresiva del NAA y de los compuestos que contienen colina, lo que representa pérdida neuronal continua y aumento en el pico de lactato por necrosis progresiva (Figura 7).

En la etapa crónica puede verse recuperación parcial del NAA; normalización parcial de la colina, los lípidos y el lactato que se encontraban elevados; completa normalización de creatina y un aumento en el mioinositol, lo cual indica gliosis.⁶⁻⁸

Otras herramientas diagnósticas

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el estándar de oro, con una sensibilidad de más de 95% y una especificidad cerca de 100%. El análisis de PCR es típicamente positivo durante la primera semana de infección y hasta cinco días de haber iniciado el tratamiento con Aciclovir. Se han reconocido falsos negativos con PCR, especialmente en etapas tardías de la enfermedad (10 a 14 días). Además, recientemente se han reportado PCR de LCR negativos o normales en etapas muy tempranas de la enfermedad. El análisis con PCR, provee información acerca de la respuesta terapéutica con antivirales.^{9,10}

El electroencefalograma es otra herramienta diagnóstica, aunque se han encontrado anomalías en 80% de los pacientes con encefalitis herpética, estos hallazgos apoyan el diagnóstico, pero son inespecíficos.

Patología

Todos los hallazgos imagenológicos corresponden a cambios histopatológicos encontrados en biopsias y autopsias de pacientes con encefalitis herpética. La apariencia macroscópica típica se caracteriza por edema, hemorragia y necrosis confinada, principalmente a los lóbulos temporales (Figura 8). En etapas agudas el examen microscópico revela destrucción vascular con infiltrados de neutrófilos y linfocitos.

En etapas tardías la característica más prominente es la proliferación glial del tipo nodular. La presencia de cuerpos de inclusión intranucleares eosinofílicos (Cawdry tipo A) es característica de la encefalitis por herpes simple. Estas inclusiones pueden verse en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Las inclusiones nucleares contienen partículas virales que dan una apariencia de "ojo de buey"¹¹ (Figura 9).

Conclusiones

La RM es el estudio de imagen ideal para la evaluación y el seguimiento de los pacientes con encefalitis límbica.

Las imágenes de difusión y los mapas de ADC son herramientas útiles para el diagnóstico temprano de la encefalitis límbica y para determinar el pronóstico de la enfermedad.

Las imágenes seriadas de espectroscopia revelan los cambios metabólicos en las etapas temprana, tardía y crónica de la encefalitis herpética necrotizante.

Referencias

1. Whiteley RJ. Viral encefalitis. *N Engl J Med* 1990; 323: 242-50.
2. Brown JC. Herpes virus research laboratory. University of Virginia Web Page.
3. Damasio AR, Van Hoesen GW. The limbic system and the localization of herpes simplex encefalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 297-301.
4. Ohta K, Funaki M, Tanaka M, Suzuki N. Early cerebellar involvement on diffusion-weighted magnetic resonance images in herpes simplex encefalitis. *J Neurol* 1999; 246: 736-8.
5. Sener RN. Herpes simplex encefalitis. Diffusion MR imaging findings. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25: 391-7.
6. Menon DK, Sargentoni J, Peden CJ, et al. Proton MR spectroscopy in herpes simplex encefalitis: assessment of neuronal loss. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 449-52.
7. Demaerel P, Wilms G, Robberecht W, et al. MRI of herpes simplex encefalitis. *Neuroradiology* 1992; 34: 490-3.
8. Takanashi J, Sugita K, Ishii M, et al. Longitudinal MR imaging and proton MR spectroscopy in herpes simplex encefalitis. *J Neurol Sci* 1997; 149: 1-10.
9. Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 414-20.
10. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encefalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1154-7.
11. Baumbach G. Infectious diseases of the central nervous system. Parenchymal infections: Herpes simplex, Department of Pathology, University of Iowa College of Medicine Web Page.