

Reporte de Caso

Meningoencefalitis por Herpes simplex virus 1 y *Streptococcus pneumoniae* en Pediatría. Reporte de caso

Meningoencephalitis due to Herpes simplex virus 1 and Streptococcus pneumoniae in Pediatrics. Case report

OSKAR ANDREY OLIVEROS ANDRADE¹, JAVIER FERNANDO FEIJOÓ HIDALGO¹, ESTEFANIA PALMA ALARCÓN²,
NATHALIA GALVIS COLLAZOS³, ESTEBAN CALLE GARCÍA⁴, JUAN PABLO ROJAS HERNÁNDEZ⁵

Resumen

Introducción: la meningoencefalitis es una infección que compromete meninges y parénquima cerebral. Su expresión clínica varía desde síntomas inespecíficos, hasta signos de irritación meníngea de comienzo agudo y con resultados fatales. La coinfección de bacterias y virus es rara. El inicio del tratamiento antibiótico es empírico; la identificación etiológica por métodos moleculares permite realizar un manejo específico. **Objetivo:** Describir el caso clínico de una paciente en edad escolar con meningoencefalitis, con compromiso neurológico rápidamente progresivo, y letal, en donde se identificó coinfección entre Herpes simplex virus 1 (HSV1) y *Streptococcus pneumoniae* serotipo 14 en líquido cefalorraquídeo (LCR). **Caso clínico:** Paciente femenina de 8 años de edad, sin antecedentes de hospitalizaciones previas, ingresa a urgencias con cefalea, fiebre y emesis de 12 horas de evolución. Presenta deterioro neurológico rápidamente progresivo, con estudio de LCR con características de

infección del sistema nervioso central (SNC) e identificación de HSV1 y *Streptococcus pneumoniae* serotipo 14 por reacción en cadena de polimerasa (PCR) y reacción de Quellung, para lo cual recibió aciclovir, Ceftriaxona, vancomicina. Se identificó hipogamaglobulinemia G, M, linfopenia, complemento C3 disminuido para la edad. La paciente presenta muerte encefálica a las 20 horas de evolución del cuadro clínico, y posteriormente fallece. **Conclusiones:** la meningoencefalitis puede tener manifestaciones clínicas de inicio súbito, rápidamente progresivas y con desenlaces fatales a pesar de un tratamiento adecuado. En este paciente se identificó la coinfección de HSV1 y *Streptococcus pneumoniae* serotipo 14 que, en conjunto con las anomalías inmunológicas, pudiesen estar relacionado con su compromiso severo.

Palabras clave: Meningitis, Encefalitis, *Streptococcus pneumoniae*, *Herpesvirus humano 1*, *Meningoencefalitis*.

¹ Residente de Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Grupo de Investigación en Pediatría, GRINPED. e-mail: oskaroliveros@hotmail.com Javierfeijoo7@hotmail.com

² Médico general, Universidad Santiago de Cali, Colombia. e-mail: estefaniapalmalarcon@hotmail.com

³ Médico general, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. e-mail: nagaco@hotmail.com

⁴ Médico general, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. e-mail: estebanscalle@hotmail.com

⁵ Docente, Postgrado de Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Pediatra Infectólogo, Fundación Clínica Infantil Club Noel, Grupo de Investigación en Pediatría, GRINPED. e-mail: Juanpa8506@hotmail.com

Recibido: febrero 12 de 2018

Revisado: marzo 15 de 2018

Aceptado: junio 20 de 2018

Cómo citar: Oliveros Andrade OA, Feijoó Hidalgo JF, Palma Alarcón E, Galvis Collazos N, Calle García E, Rojas Hernández JP. Meningoencefalitis por Herpes simplex virus 1 y *Streptococcus pneumoniae* en Pediatría. Reporte de caso.

Rev Colomb Salud Libre. 2018; 13 (1): 40-46.

Abstract

Introduction: meningoencephalitis is an infection that compromises meninges and brain parenchyma. Its clinical expression varies from nonspecific symptoms, to signs of meningeal irritation of acute onset and with fatal results. Co-infection of bacteria and viruses is rare. The start of antibiotic treatment is empirical; the etiological identification by molecular methods allows specific management. **Objective:** To describe the clinical case of a school-age patient with meningoencephalitis, with rapidly progressive neurological involvement, and lethal, in which coinfection was identified between Human Herpes Virus type 1 (HSV1) and *Streptococcus pneumoniae* serotype 14 in cerebrospinal fluid (CSF). **Clinical case:** Female patient of 8 years of age, with no history of previous hospitalizations, admitted to the emergency department with headache, fever and emesis of 12 hours of evolution. He presents rapidly progressive neurological deterioration, with CSF study with characteristics of infection of the central nervous system (CNS) and identification of HSV1 and *Streptococcus pneumoniae* serotype 14 by polymerase chain reaction (PCR) and Quellung reaction, for which he received acyclovir, Ceftriaxone, vancomycin. We identified hypogammaglobulinemia G, M, lymphopenia, C3 complement decreased for age. The patient presents brain death at 20 hours of clinical evolution, and subsequently dies. **Conclusions:** meningoencephalitis can have clinical manifestations of sudden onset, rapidly progressive and with fatal outcomes despite adequate treatment. In this patient, the coinfection of HSV1 and *Streptococcus pneumoniae* serotype 14 was identified, which, together with the immunological anomalies, could be related to its severe involvement.

Keywords: Meningitis, Encephalitis, *Streptococcus pneumoniae*, Herpesvirus 1, Human, Meningoencephalitis.

Introducción

La meningoencefalitis es un proceso inflamatorio del Sistema nervioso central que afecta las meninges y el parénquima cerebral. Su incidencia es mayor en la edad infantil. En los escolares se manifiesta con cefalea, fiebre, vómitos, alteraciones en el estado de conciencia

y en algunos, puede tener compromiso neurológico severo y progresivo. El *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente causal de la meningitis y el Herpes simplex virus 1 de las encefalitis^{1,2}, su coinfección no es frecuente³. La evaluación clínica y diagnóstica de cada paciente debe basarse en la historia clínica, estudios del LCR, pruebas moleculares como la reacción en cadena de polimerasa, y ayudas imagenológicas en caso de ser necesarias^{4,5}. Se debe dar tratamiento inicialmente empírico y posteriormente dirigido^{1,2}. Se describe el caso de un paciente en edad escolar con meningoencefalitis, con compromiso neurológico rápidamente progresivo y letal, con coinfección entre HSV1 y *Streptococcus pneumoniae*.

Métodos

Se realizó la revisión de la historia clínica del paciente descrito, con consentimiento informado previo de la madre y aprobación del comité de ética. Posteriormente se revisó la literatura sobre meningoencefalitis por Herpes simplex virus 1 y *Streptococcus pneumoniae* en Pediatría en motores de búsqueda como PubMed. Se realizó la descripción y presentación del reporte de caso basado en IMRAD (introducción, métodos, resultados, análisis y discusión).

Aspectos éticos

Según la resolución 8430 de 1993, el presente estudio se considera un estudio sin riesgo, teniendo en cuenta que se realizó basado en la revisión retrospectiva de una historia clínica de un paciente, no se realizó ninguna intervención, o modificación intencionada de las características biológicas, fisiológicas o psicológicas, y se trata de un reporte de caso con revisión de la literatura. Recibió la aprobación por parte del comité de ética de la Fundación Clínica Infantil Club Noel. Los datos tomados de la historia clínica fueron analizados de forma agrupada, protegiendo la confidencialidad y privacidad de los pacientes. Se tomó el consentimiento informado a los padres.

Caso clínico

Paciente de 8 años de edad, femenina, procedente de zona urbana, sin antecedentes de hospitalizaciones previas, con dosis única de vacunación contra neumococo (PCV10) a los 4 años de edad. Ingresa con cuadro clínico

de 12 horas de cefalea, emesis persistente y fiebre. Examen físico al ingreso con signos de Síndrome Inflamatorio de Respuesta Sistémica (SIRS). Se indicó toma de Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple en el que se evidenció edema cerebral.

Tabla 1. Reporte de paraclínicos

Paraclínicos	Día 1	Día 2	Día 4
Hemograma	Leucocitos: 17510/uL Neutrófilos: 16310/uL Linfocitos: 770/uL Monocitos: 410/uL Plaquetas: 436000/uL Hemoglobina: 11.9g/dL		Leucocitos: 9160/uL Neutrófilos: 7650/uL Linfocitos: 650/uL Monocitos: 840/uL Plaquetas: 185000/uL Hemoglobina: 11.8g/dL
Proteína C reactiva	14.21mg/L Rango normal: 0.00 - 5.00 mg/L		
Citoquímico LCR	Aspecto: turbio Leucocitos: 495/mm ³ Eritrocitos: 149 / mm ³ Neutrófilos: 100% Glucosa: 7 mg/dL Proteínas: 287.6 mg/dL		
TAC de cráneo simple y con contraste	Línea media central. Disminución en la profundidad de los surcos cerebrales y de la cisternas basales que se observan obliteradas. Realce meníngeo. No lesiones ocupantes de espacio		
Radiografía de tórax		Sin consolidaciones, sin derrame pleural.	
Ecografía de abdomen total		Hígado aumentado de tamaño y ecogenicidad en cielo estrellado. Bazo normal.	

Inmunoglobulinas	<p>Inmunoglobulina G (IgG): 864.90 mg/dl (Valor de referencia para la edad: 952 - 2292)</p> <p>Inmunoglobulina M (IgM): 107.10 mg/dl (valor de referencia para la edad: 113 - 413)</p> <p>Inmunoglobulina E: 102.00 UI/ml Valor de referencia: 3 - 9 años: Hasta 52 UI/ml</p> <p>Inmunoglobulina A (IgA): 111.00 mg/dl (valor de referencia para la edad: 84 - 436)</p>		
ELISA de cuarta generación para Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)		0.317 Valor de referencia: No Reactivo: < 0.9	
Niveles séricos de Complemento		<p>C4 22.13 mg/dl Valor de referencia: 12 a 32 mg/dl</p> <p>C3 87.50 mg/dl Valor de referencia: 88 - 155 mg/dl.</p>	
CH50		49.5 U/mL Valor de referencia: 31.6 - 57.6	
Cultivo de LCR	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> Anti-biograma: CIM Cloramfenicol S <=1 Cefotaxima S <=0.03 Cefepima S <=0.12 Meropenem S <=0.06 Penicilina R 0.5 Vancomicina S <=0.5</p>		
Hemocultivos (1 y 2)	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> Anti-biograma: CIM Cloramfenicol S 2 Cefotaxima S 0.5 Cefepima S 0.5 Meropenem S 0.5 Penicilina R 2 Vancomicina S <=0.5</p>		

Fuente: Los niveles séricos de inmunoglobulinas fueron adaptados de: García de O D, et al. Niveles de inmunoglobulinas séricas en población normal de Medellín. *Acta Med Col.* 1984; 9:45.

Evoluciona con signos de irritación meníngea y reactantes de fase aguda elevados (Tabla 1), se sospechó meningitis bacteriana y se realizó punción lumbar (PL).

Posteriormente presenta deterioro neurológico severo, entra en estado de coma, con signos de hipertensión endocraneana. Se trasladó a la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), en contexto de falla respiratoria, choque séptico de origen central, edema cerebral citotóxico secundario a neuroinfección. El reporte de citoquímico y coloración de Gram de PL fueron compatibles con meningitis bacteriana, se realizó PCR multiplex de LCR donde se identificó *Streptococcus pneumoniae* y HSV1, se dió manejo con Vancomicina 60mg/kg/día, ceftriaxona 100mg/kg/día y Aciclovir 60mg/kg/día. El cultivo de LCR y hemocultivo, aislaron *Streptococcus pneumoniae* con resistencia a penicilina con concentración inhibitoria mínima (MIC) <0.5 y MIC <2 respectivamente y por reacción de Quellung se identificó el serotipo 14.

Se identificó hipogamaglobulinemia G, M, linfopenia, niveles de complemento C4, Complemento hemolítico 50 (CH50) normal, C3 disminuido para la edad, ELISA de cuarta generación para Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) negativo, ecografía de abdomen total con presencia de bazo. Se declaró en muerte encefálica a las 20 horas de evolución y 5 días después fallece.

Discusión

La meningoencefalitis corresponde al proceso inflamatorio del SNC que compromete las leptomeninges y el parénquima cerebral^{1,6}.

Para Colombia, en el boletín epidemiológico 25 del 2017, se reportaron 201 casos confirmados de meningitis bacteriana, el *Streptococcus pneumoniae* fue el más frecuente⁷.

En un estudio en Argentina de meningitis neumocócica en niños menores de 15 años, en

16 años de seguimiento, la mayor frecuencia y resistencia a penicilina fue principalmente para el serotipo 14⁸. En Chile, en un estudio de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva, se identificó que el serotipo 14 hace parte de los más frecuentes, sin embargo, después del 2011 ha ido disminuyendo⁹.

El principal agente etiológico de la meningitis es el *Streptococcus pneumoniae*. Su incidencia ha disminuido con la vacunación, pero no parece así su letalidad¹. La encefalitis infecciosa por Herpes es la causa más frecuente en todas las edades y con mortalidad hasta del 70%⁶.

La coinfección del SNC por bacterias y virus es un fenómeno infrecuente³. La respuesta inmune a una meningitis bacteriana aguda puede producir parálisis inmunológica llevando a que un virus latente se reactive¹⁰. La identificación adicional de Herpes tipo 1 y 2 en el LCR, indica infección del SNC activa¹¹.

Las manifestaciones clínicas del paciente con meningoencefalitis, varían con la edad, en escolares pueden existir signos clínicos inespecíficos, como fiebre, taquicardia, irritabilidad, letargia, vómito. Algunas veces pueden ser súbitos, severos e incluir signos de irritación meníngea^{1,6,12}, o pueden verse levemente afectados al inicio, solo para entrar en coma y muerte súbita posteriormente, como ocurrió con nuestra paciente.

Ante la sospecha de compromiso neurológico infeccioso, se debe realizar PL, la cual nos ayudara en la identificación etiológica⁴, pero, ante la presencia de antecedentes de lesiones cerebrales, y signos clínicos de herniación cerebral, se recomienda la realización de un TAC previo^{4,5}. Nuestro paciente desarrollo edema citotóxico, en ausencia de signos clínicos de hipertensión endocraneana, y lesiones ocupantes de espacio.

Los hallazgos identificados en el citoquímico de la PL como pleocitosis, con predominio de

neutrófilos, hipoglucorraquia, e hiperproteino-
rraquia en conjunto con la identificación de la
coloración Gram, fueron compatibles con men-
ingitis bacteriana, con características plenas
descritas en la literatura¹³. Se ha visto que en
meningitis bacteriana los hemocultivos pueden
identificar el *Streptococcus pneumoniae* en el 75%
de los casos, y para el cultivo de LCR hasta
en el 87%¹³. Nuestro paciente tuvo el mismo
aislamiento microbiológico en ambos cultivos.
Las características del LCR de los pacientes
afectados por HSV 1, consta de pleocitosis, pre-
dominio de linfocitos, disminución o normali-
dad de la glucorraquia, e hiperproteino-
rraquia¹⁴, nuestra paciente no tenía estos hallazgos. En
un estudio de PCR multiplex panel meníngeo,
se identificó que la sensibilidad y especifici-
dad fue mayor del 95% para la detección de
todos los tipos de HSV1, excepto el 6¹⁵. Para
el neumococo se detectó una sensibilidad y
especificidad similar. Esta técnica se utilizó en
nuestro paciente, con lo que se identificaron los
dos microorganismos¹⁵.

En un estudio revisado, un paciente pediátrico
con meningitis tenía déficit parcial de IgA¹⁶,
nuestro paciente los tenía normales. También
se ha mencionado sobre el rol de la inmuno-
deficiencia variable común con niveles séricos
disminuidos de IgG e IgM durante la menin-
gitis¹⁷, sin embargo, a la hora de aplicar los
criterios diagnósticos, nuestra paciente no los
cumple, por lo que pensamos que los niveles
disminuidos, al igual que la linfopenia, fueron
hallazgos propios de la sepsis^{18,19}. Los niveles de
C4 y CH50 fueron normales. Los niveles de C3
para la edad estaban disminuidos lo cual po-
dría explicarse por la respuesta inmunológica a
la sepsis o por un estado de inmunodeficiencia
^{20,21}. Se identificó presencia de bazo.

El manejo antibiótico empírico fue con ceftria-
xona y vancomicina, posteriormente, se realizó
tratamiento dirigido con ceftriaxona y aciclovir.
El manejo empírico y dirigido fue acorde a las
recomendaciones actuales de tratamiento^{1,12}. Se
administró dexametasona por 72 horas, si bien

su uso sigue siendo controvertido, en un meta
análisis del 2017 se concluyó que su uso en el
tratamiento de la meningitis bacteriana, reduce
el riesgo de sordera y discapacidad neurológi-
ca, sin impacto en la mortalidad²².

Pese al manejo integral, rápido e intensivo,
administrado a nuestra paciente, su progre-
sión fue letal. Concluimos que la coinfección
entre *Streptococcus pneumoniae* y HSV 1 como
causas de infección del SNC, debe ser tenida
en cuenta en pacientes que tengan este tipo de
evolución, realizándose un manejo oportuno.
Se identificaron anomalías inmunológicas que
podrían haber predispuesto a la neuroinfección
severa o tratarse de la respuesta inmunológica
normal a la misma.

Agradecimientos

Agradecemos a la Fundación Clínica Infantil
Club Noel y a su comité de ética por permitir
la revisión de la historia clínica de la paciente
y brindarnos su aceptación para realizar el
reporte de caso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de
intereses.

Referencias

1. Swanson D. Meningitis. *Pediatrics in Review*. 2015; 36 (12): 514-526.
2. Tacon CL, Flower O. Diagnosis and Management of Bacterial Meningitis in the Paediatric Population: A Review. *Emerg Med*. 2012;2012:1-8
3. Ericsson AC, Brink M, Studahl M, Bengner M. Re-activation of herpes simplex type 1 in pneumococcal meningitis. *J Clin Virol*. 2015;66:100-102.
4. Blamey R. Meningitis bacteriana aguda. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2014;25(3):534-540.
5. Fayyaz J, Rehman A, Hamid A, Khurshed M, Zia N, Feroze A, et al. CT scan in children with acute bacterial meningitis : Experience from Emergency Department of a tertiary-care hospital in Karachi. *J PMA*. 2014;64(4):419-422.
6. Tellez de Meneses M, Vila MT, Barbero Aguirre P, Montoya JF. Encefalitis virales en la infancia. *Medicina (B Aires)*. 2013;73 (Supl. 1):83-92.

7. Instituto Nacional de Salud. Semana epidemiológica número 25 de 2017. 18 Junio - 24 Junio. *BES*. 2017;1-72.
8. Grenón SL, Grabulosa MCS, Regueira MM, Fossati MS, von Specht MH. Meningitis neumocócica en niños menores de 15 años. Dieciséis años de vigilancia epidemiológica en misiones, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2014;46(1):14-23
9. Valenzuela MT, Seoane M, Canals A, Pidal P, Hormazábal JC, Araya P, et al. Vigilancia de laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* procedente de enfermedad invasora, Chile 2007-2012. *Rev Chil infectología*. 2014;31(6):651-658.
10. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Current Opinion in Critical Care*. 2011;17:153-159.
11. Sunden B, Larsson M, Falkeborn T, Paues J, Forsum U, Lindh M, et al. Real-time PCR detection of human herpesvirus 1-5 in patients lacking clinical signs of a viral CNS infection. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:220.
12. Polania Rodríguez MH, Islas García D, Rivera Echegoyen M, Sánchez Hernández G. Encefalitis viral por herpes virus simple. *An Med (Mex)* 2016; 61 (4): 296-299.
13. Nagarathna S, Veenakumari H.B. Laboratory diagnosis of Meningitis. *NIMHANS*. 2012;185-208.
14. Sabah M, Mulcahy J, Zeman A. Herpes simplex encephalitis. *BMJ*. 2012;344:1-3.
15. Demogines A, Fouch S, Everhart K, Leber A, Barney T, Daly JA, et al. Multi-Center Clinical Evaluation of a Multiplex Meningitis / Encephalitis PCR Panel for Simultaneous Detection of Bacteria , Yeast , and Viruses in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol*. 2015;54(9):2251-61.
16. Martinot M, Oswald L, Parisi E, Etienne E, Argy N, Grawey I, et al. Immunoglobulin deficiency in patients with *Streptococcus pneumoniae* or *Haemophilus influenzae* invasive infections. 2014;19(1):79-84.
17. Cooper CJ, Said S, Quansah R, Khalillullah S, Alozie O. Pneumococcal meningitis in a young adult female with common variable immunodeficiency. *Am J Case Rep*. 2013;14:471-5.
18. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*. 1991;115(6):457-469.
19. Werdan K. Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Ther Apher*. 2001;5(2):115-22.
20. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(4):740-80.
21. Charchaflied J, Rushbrook J, Worah S, Zhang M. Activated Complement Factors as Disease Markers for Sepsis. *Dis Markers*. 2015;2015:1-9.
22. Wang Y, Liu X, Wang Y, Liu Q, Xu C, Xu G. Meta-analysis of adjunctive dexamethasone to improve clinical outcome of bacterial meningitis in children. *Child's Nerv Syst*. 2017; 34 (2): 217-223.