



# ENCEFALITIS 44

La encefalitis se define por la presencia de un proceso inflamatorio del parénquima cerebral asociado a evidencia clínica de disfunción neurológica.

El síndrome de encefalitis aguda comparte varias características clínicas con la meningitis aguda. Los pacientes pueden presentar fiebre, cefalea y alteración del nivel de conciencia.

Si bien los cambios en el nivel de conciencia en la etapa inicial de la enfermedad son más comunes en pacientes con encefalitis, esto no es patognomónico, por lo que es importante considerar ambos diagnósticos.

Otros hallazgos en pacientes con encefalitis incluyen disfunción cognitiva aguda, cambios en el comportamiento, signos neurológicos focales y convulsiones.

En la práctica diaria los términos encefalomiелitis y meningoencefalitis suelen utilizarse en los casos donde los síntomas acompañantes se superponen. Es importante distinguir entre encefalitis infecciosa y encefalitis postinfecciosa o postinmunización o encefalomiелitis. Estos síndromes tardíos se presume son mediados por una respuesta inmunológica a un estímulo antigénico brindado por el microorganismo infeccioso o inmunización.

Además se debe distinguir de la encefalopatía, (secundaria a patologías metabólicas, hipoxia, isquemia, drogas, intoxicación, disfunción orgánica o infección sistémica), que es definida por una disrupción de la función cerebral en ausencia de un proceso inflamatorio directo en el parénquima cerebral.

Se considera que en EEUU se registran por año 20.000 casos de encefalitis viral aguda, con una mortalidad del 5 al 20% y con un 20% de déficit neurológico residual. Sin embargo, es difícil establecer la verdadera incidencia de estos cuadros a raíz de la variabilidad de las presentaciones clínicas y la dificultad para arribar a los diagnósticos microbiológicamente documentados, aún con el invaluable aporte de las técnicas de diagnóstico molecular (PCR), las cuales han revolucionado el diagnóstico de las infecciones del SNC.

## 1- ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Esta entidad puede ser causada por innumerable cantidad de agentes infecciosos. Usualmente son

los virus los que se asocian a este tipo de cuadros encefalíticos, pero también deben ser consideradas bacterias, hongos y parásitos, los cuales originan los síntomas tanto en forma directa como indirecta. Tablas 1 y 2.

Las encefalitis virales constituyen el grupo etiológico más amplio en esta afección. En EEUU la principal causa de encefalitis aguda esporádica está dada por el herpes simplex, seguida por enterovirus (echovirus y coxsackie) y arbovirus. Este último grupo incluye mayoritariamente a la encefalitis de St. Louis, la de California – con su variedad La Crosse muy frecuente y que afecta predominantemente a niños-, la encefalitis Equina del este y del oeste y más recientemente, a partir de una epidemia de 53 casos en Nueva York en 1999, la encefalitis del Oeste del Nilo (West Nile encephalitis). Resulta claro que en nuestro país no encontramos la misma distribución geográfica y estacional que en EEUU, pero sin lugar a dudas debemos reconocer la existencia de estas etiologías.

En nuestro país, si bien no hay datos estadísticos, se deben considerar los aislamientos que tienen lugar en el Hospital Malbrán, centro de referencia en diagnóstico virológico. En verano la mayor incidencia corresponde a casos de enterovirus, en primavera los paramixovirus tienen mayor frecuencia (parotiditis) y se considera que la presencia de encefalitis por herpes es endémica. Por otro lado, no debemos olvidar el compromiso del SNC de los virus relacionados a fiebres hemorrágicas, considerando en nuestro caso al virus Junín y la Fiebre Hemorrágica Argentina.

La gravedad de la infección estará dada por las características del patógeno, los tipos celulares susceptibles de ser infectados y la inmunidad del huésped. La forma más frecuente de acceso del agente infeccioso al SNC es a través de la sangre, tal como sucede en la mayor parte de las infecciones virales y muy probablemente en casos de hongos, rickettsias y bacterias. El patógeno ingresa y se replica inicialmente en el tracto respiratorio (sarampión, paperas, varicela, tuberculosis, criptococo), el tracto gastrointestinal (poliovirus, listeria), el tracto genital (Herpes simplex), el tejido celular subcutáneo (virus transmitidos por artrópodos), las mucosas o excoriaciones de piel (virus Junín) o a través de los nervios periféricos ya sea vía anterógrada (rabia,



poliomielitis) o retrógrada (herpes simplex, varicela).

Dependiendo del sitio de afección se observarán los primeros síntomas y según la zona del SNC involucrada se manifestarán las alteraciones neurológicas. En casos de compromiso neuronal se presentarán convulsiones - focales o generalizadas- o bien la afectación selectiva de ciertos grupos neuronales podrá causar coma o paro respiratorio. La afección de la oligodendroglía llevará a desmielinización con consecuente disfunción neuronal y el edema cerebral será el principal responsable del deterioro del nivel de conciencia. Infiltrados meníngeos, perivasculares, vacuolización, células gigantes, cuerpos de inclusión neuronales, neuronofagia y cambios degenerativos son algunos de los hallazgos probables en los exámenes anatomopatológicos.

#### **Causas virales de encefalomiелitis aguda**

##### Infeción directa

Encefalitis equina del este, oeste y venezolana  
Encefalitis de St. Louis, del Oeste del Nilo, Japonesa  
Paperas, Sarampión  
Coriomeningitis linfocitaria, Lassa, Junín  
Enterovirus, Poliovirus, Echovirus, Cocksakie, VHA  
Rabia, Ébola, adenovirus  
HIV, Herpes Simplex 1 y 2, Varicela-Zoster, CMV ,  
VEBarr, Herpes humano 6

#### **Causas no virales de encefalomiелitis aguda**

Micoplasma pneumoniae  
Listeria monocitogenes  
Legionella pneumóphila (Enf. de los legionarios)  
Brucelosis, Borrelia burgdorferi (Enf. de Lyme)  
Bartonella henselae (Enf. arañazo del gato)  
Rickettsias (fiebre Q)  
Nocardia, Tuberculosis, Sífilis  
Clamidia, Leptospirosis  
Histoplasma, criptococo, Naegleria, Acanthamoeba  
Toxoplasma, Plasmodium, Tripanosomiasis  
Vasculitis, carcinomas, reacciones medicamentosas,  
Bechet, Enf. de Whipple

## **2- MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El Sme. encefalítico consiste en una enfermedad febril aguda, que usualmente se instala en horas, acompañada de síntomas y signos de afección del SNC. Usualmente hay pruebas positivas de afección meníngea a las cuales se añaden combinaciones en grado variable de convulsiones, delirio, confusión, estupor o coma, afasia, mutismo, hemiparesia, debilidad, asimetría de reflejos osteotendinosos, Babinski positivo, movimientos involuntarios, ataxia y afección de pares craneales.

No siempre es fácil el diagnóstico diferencial con la meningitis aséptica. Lo frecuente es que se

interprete como meningitis a la cefalea, fiebre, fotofobia y rigidez de nuca, entendiendo que la presentación de otros síntomas neurológicos constituyen una meningoencefalitis. Es importante distinguir si existe o no función cerebral normal. Un paciente con meningitis puede estar irritado, letárgico o distraído por una fuerte cefalea, pero no tendrá alteración del estado mental, déficit motores, sensitivos, trastornos del habla o de los movimientos.

Las mielitis pueden ocurrir con o sin encefalitis. Si se presenta como mielitis transversa el cuadro clínico simula un Sme. de sección medular con debilidad, nivel sensitivo y trastornos esfinterianos; puede estar causado indirectamente por una vasculitis tuberculosa, sífilis o directamente por varicela o borrelia. La mielitis transversa posterior suele verse asociada más en el contexto del sarampión, la rubeola o una parotiditis. También hay presentaciones como la mielitis ascendente (parálisis flácida ascendente), poliomielitis (sme. del asta anterior con dolor muscular), paraparesia espástica (causada por virus HTLV1- HIV), etc.

Las formas postinfecciosas de encefalomiелitis tienen lugar 2 a 12 días luego de la afección primaria viral, con un comienzo de los síntomas que suele ser abrupto. Los virus productores de estos cuadros son el sarampión, la rubeola, el virus de influenza, la varicela y el virus Epstein Barr. Se considera que estos trastornos constituyen una reacción inmunológica aunque no se descarta un mecanismo directo como responsable de los síntomas.

No se debe olvidar que ante un cuadro clínico que tenga algunas de las características antes mencionadas el interrogatorio detallado es muy importante. Se deberá recabar datos sobre tiempo de instalación de los síntomas, exantemas, afecciones del tracto respiratorio o gastrointestinales, otras enfermedades que puedan indicar el grado de inmunocompetencia del huésped, viajes, tipo de trabajo, picaduras de insectos o mordeduras y muerte de animales en la zona de procedencia del paciente (pájaros, caballos y roedores).

## **3- EXÁMENES COMPLEMENTARIOS**

Si bien no contamos con exámenes de laboratorio específicos, los principales esfuerzos deberán centrarse en recabar datos que nos ayuden a establecer diagnósticos diferenciales y orientarnos hacia aquellas causas con tratamiento específico.

- Hemograma: búsqueda de leucocitosis o leucopenia.
- Frotis de sangre periférica: linfocitos atípicos en mononucleosis, diagnóstico de plasmodium o tripanosomas.



- Amilasa: aumentada en parotiditis.
- RxTx: búsqueda de infiltrados pulmonares de micoplasma, legionella, clamidia, coriomeningitis.
- Físico-químico y recuento celular de LCR: pleocitosis variable (10 a 2000 cél/mm<sup>3</sup>) a predominio mononuclear con posibles PMN en las primeras 24 hs. Puede ser útil un segundo LCR para ver evolutividad. La presencia de hematíes deberá orientar a compromiso herpético o de Naegleria. La proteinorraquia suele estar elevada. La glucorraquia sólo está descendida en casos de tuberculosis, hongos, bacterias o amebas.
- Directo LCR: Gram (bacterias), Z-Neelsen (micobacterias), tinta china (criptococo), examen en fresco (amebas) y Giemsa (tripanosomas).
- Cultivo LCR
- PCR LCR: para detección de ácidos nucleicos.
- Dosaje de anticuerpos específicos en suero y LCR, con seroconversión. Aglutininas frías para micoplasma y Monotest.
- Electroencefalograma (EEG): permite localización de área afectada.
- TAC: descarta lesiones ocupantes de espacio
- RMN: mejor visualización de médula espinal y áreas de desmielinización o edema tempranos.

#### 4- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

##### CAUSAS INFECCIOSAS OCUPANTES DE ESPACIO

- Empiema subdural
- Tromboflebitis de senos venosos
- Abscesos cerebrales
- Granulomas cerebrales
- Toxoplasmosis y Chagas cerebral

##### CAUSAS NO INFECCIOSAS

- Paraneoplásica asociada a carcinoma de células pequeñas de pulmón
- Patología vascular: trombosis venosa cerebral, embolias, ACV, vasculitis del SNC
- Microinfartos difusos por trastornos de la coagulación
- Intoxicaciones: alcohol
- Encefalopatía hepática
- Hemorragia subaracnoidea
- Sarcoidosis

#### 5- TRATAMIENTO

En los casos de etiología no viral existen tratamientos específicos que deben ser iniciados empíricamente con la menor demora posible. En los casos virales, está demostrada la eficacia del

tratamiento con aciclovir para herpes simplex y varicela-zoster, con ganciclovir o foscarnet en casos de encefalitis o mielitis por CMV y con terapia antirretroviral en casos de HIV neurológico. *En ningún caso el tratamiento elimina la infección viral latente en el SNC.*

Es fundamental el sostén hemodinámico, respiratorio y del medio interno en caso de ser necesario, evitando las convulsiones, el edema cerebral, la fiebre y la hipoxia tisular. Siempre se tendrá en cuenta que un paciente en coma por causa de encefalitis puede experimentar una marcada mejoría una vez instaurado el tratamiento específico.

#### 6- CONSIDERACIONES ESPECIALES

##### ➤ ENCEFALITIS HERPÉTICA

La encefalitis herpética aguda es la forma esporádica más frecuente y grave de las encefalitis virales agudas, sin distribución estacional, con una frecuencia en EE.UU de 1 caso cada 500.000 habitantes y con una cierta manifestación bifásica de edades, con afección sobre todo entre los 5 y 30 años y posteriormente a mayores de 50 años. La mortalidad alcanza el 70% sin el tratamiento adecuado y existe una alta tasa de anomalías neurológicas secuelas en los sobrevivientes. El virus más frecuente es el Herpes simplex tipo 1, aunque recientemente las descripciones a cerca del tipo 2 son más habituales.

En niños y adultos jóvenes, la infección primaria puede resultar en un cuadro encefalítico, presumiblemente porque un virus exógeno ingresa al sistema nervioso central y se disemina desde el bulbo olfatorio. En los adultos generalmente existe una primoinfección herpética antes del comienzo de los síntomas encefalíticos, demostrada tanto por la clínica como por serología. Los mecanismos mediante los cuales se desarrolla una replicación viral activa permanecen aún sin ser esclarecidos, siendo que las reactivaciones de infecciones latentes en los ganglios trigeminales podrían constituir una forma de ingreso al SNC.

Los síntomas de presentación comúnmente son los de una encefalitis aguda, con mayor tendencia a la afectación de lóbulos temporales y trastornos psiquiátricos asociados. Sin embargo, se han descrito casos de presentación atípica como la encefalitis recurrente, epilepsia, meningitis aséptica recurrente, demencia progresiva, amnesia o cambios de conducta que deben ser considerados dentro del espectro de la infección neurológica herpética.



El LCR muestra pleocitosis linfocítica similar al de una meningitis aséptica, aunque el hallazgo de eritrocitos puede orientarnos (refleja las características hemorrágicas de las lesiones herpéticas) o bien sucede que un 3 a 5% se presenta con LCR normal. El diagnóstico definitivo se basa en la demostración directa del virus, los antígenos o el ADN viral en LCR y/o en tejido cerebral obtenido por biopsia o autopsia. La técnica de PCR en LCR es el método de elección, ampliamente difundido, no invasivo, con 95% de sensibilidad y 100% de especificidad. Si bien confirmar el diagnóstico es una urgencia, la mayoría de los autores recomienda iniciar la administración de aciclovir endovenoso ante la mínima sospecha de herpes. La TC y RMN no son patognomónicas pero la *afección de zonas inferomediales de lóbulos temporales con extensión insular y hacia zonas inferiores de lóbulos frontales* es sugerente de compromiso herpético.

**Tratamiento:** *aciclovir 10 mg/kg endovenoso cada 8 horas durante 2 a 3 semanas.* Se han reportado casos de resistencia al aciclovir, siendo el *foscarnet* la única droga con demostrada eficacia en el tratamiento de la infección herpética resistente al aciclovir.

#### ➤ ENTEROVIRUS

Bajo esta denominación se incluyen los virus Coxsackie A y B, poliovirus, echovirus y enterovirus del 68 al 71. La meningoencefalitis enteroviral suele ser un cuadro de buen pronóstico, a excepción del serotipo 71 que involucra una mayor mortalidad. Este serotipo fue el responsable de epidemias en Malasia, Japón y Taiwán entre 1997 y 1998. Las complicaciones más severas fueron cuadros de meningitis aséptica o encefalitis con miocarditis, edema agudo de pulmón y parálisis flácida aguda. En niños los principales síntomas fueron los de una romboencefalitis: mioclono, temblor, ataxia, compromiso de pares craneales, distress respiratorio, edema de pulmón neurogénico y coma, con un 14% de mortalidad. La RMN mostraba señales hiperintensas en T2 en el tronco del encéfalo.

#### ➤ ENCEFALITIS POR VARICELA-ZOSTER

El zoster representa una reactivación espontánea de la infección por virus varicela-zoster (VZV) latente en las neuronas de los ganglios sensitivos después de la varicela (infección primaria). Al parecer, la reactivación depende del grado de inmunocompromiso del paciente, motivo por el cual es una afección más frecuente en ancianos e inmunosuprimidos (linfomas, transplantados, esplenectomizados y quienes hayan recibido radioterapia). El zoster puede afectar a cualquier dermatoma, pero los dermatomas torácicos de T5 a

T10 son los sitios más frecuentes, seguido por las lesiones cervicocraneanas. Con respecto al herpes craneal, tanto la forma oftálmica como la de compromiso del facial o de otros pares craneales, pueden complicarse con encefalitis, angeítis cerebral o raramente con mielitis torácica.

En cuanto a las formas clínicas, clásicamente se ha descrito que la encefalitis por VZV es un cuadro grave que sucede posteriormente al cuadro cutáneo pero se han reportado casos previos a la aparición de las vesículas e incluso con síntomas leves y recuperación ad íntegram. La angeítis cerebral corresponde a una angeítis granulomatosa que aparece 2 a 10 semanas luego del zoster oftálmico, con signos de foco o lesiones retinianas, sin poderse establecer aún si el mecanismo subyacente es la agresión del virus o una reacción inmunológica tardía. El LCR también asemeja una meningitis aséptica, siendo lo distintivo el hallazgo de anticuerpos específicos y genoma viral por técnica de PCR.

**Tratamiento:** El tratamiento del zoster cutáneo se basa en la administración de *aciclovir* dentro de las 48hs de inicio del cuadro, a dosis de *800 mg vía oral 5 veces al día*, con el objetivo de acelerar el tiempo de evolución de las vesículas y mitigar el dolor. Todas las formas oftálmicas deberán recibir aciclovir vía oral. En caso de formas diseminadas o encefalíticas se utilizará aciclovir endovenoso durante 10 días y en casos de angeítis se agregará corticoides.

#### ➤ ENCEFALITIS DISEMINADA AGUDA (Postinfecciosa, postexantemática, postvacinal)

Los signos y síntomas de una encefalitis se pueden presentar luego de un cuadro viral por varicela, sarampión, rubeola, influenza o vacunación antivariólica (antiguamente también por vacunación antivariólica).

Actualmente se considera que el proceso subyacente es inmunomediado, con una desmielinización en focos diseminados por todo el SNC (mielitis, cerebelitis, encefalitis), que tienden a ser confluentes, rodean a vénulas de mediano y pequeño calibre, permaneciendo indemnes axones y neuronas.

El cuadro suele comenzar unos días luego de instaurado el exantema (paradójicamente en un individuo que está mejor, afebril y con el exantema en atenuación), presentando grados variables de cambios de conducta, deterioro del sensorio y/o foco neurológico. No suelen tener fiebre ni leucocitosis, pero a veces es dificultoso distinguir si se está frente a una complicación neurológica por el virus (verdaderamente el paciente tiene una encefalitis viral) o si el cuadro es inmunomediado. En ambos casos el LCR demuestra alteraciones de una forma aséptica, debiéndose solicitar PCR y



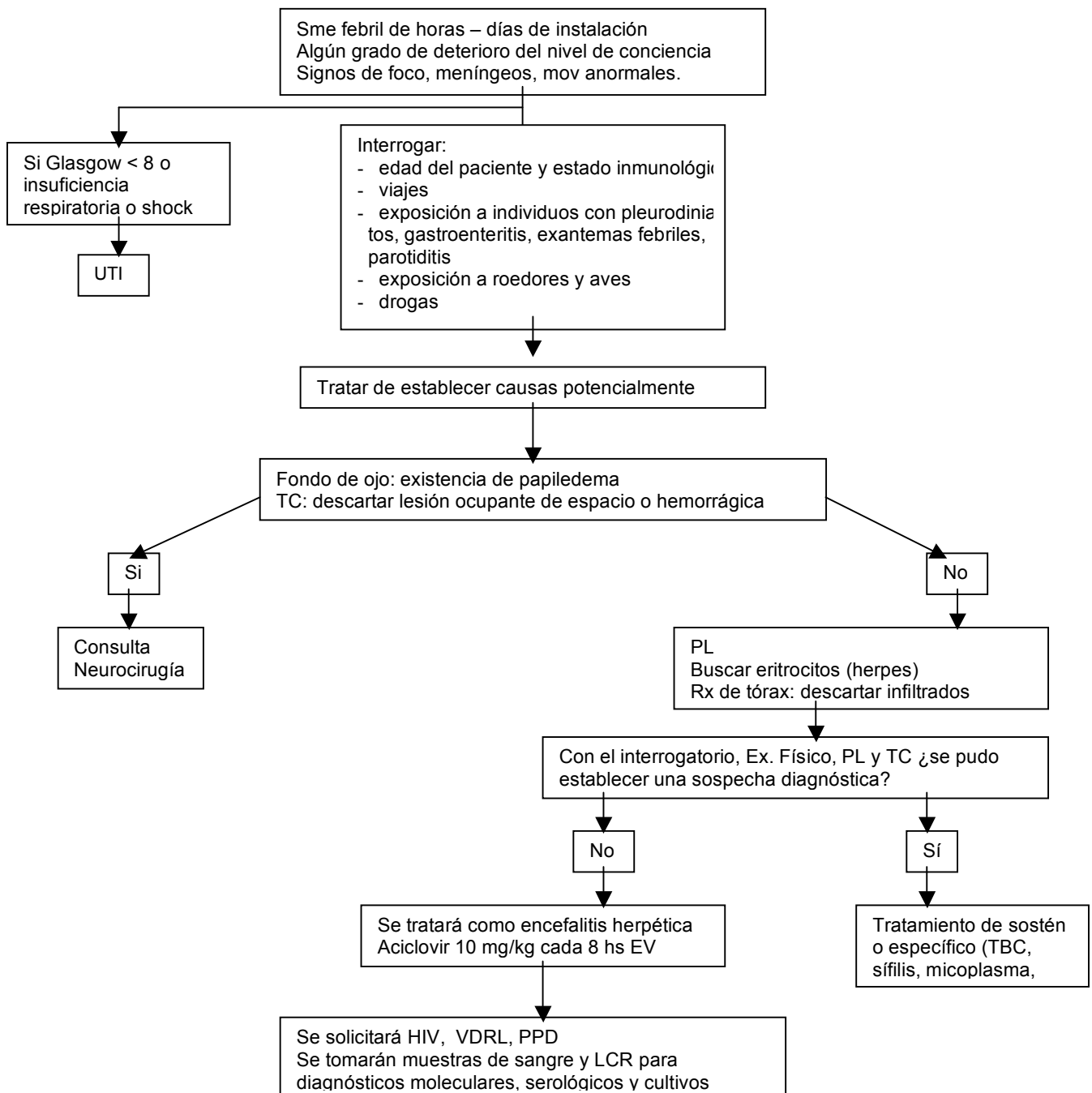
serologías virales en LCR para poder arribar al diagnóstico. No obstante, se han publicado casos que supuestamente correspondían a cuadros inmunomediados desmielinizantes y se detectó presencia viral por PCR en LCR. Evidentemente, este tema es motivo de permanente estudio. Como dato histórico, antes de la inmunización generalizada contra el sarampión, durante una epidemia se llegaba a detectar 1 caso de este tipo de encefalitis cada 1000 casos de sarampión, con una mortalidad del 10 al 20% y elevada tasa de secuelas neurológicas.

En lo que respecta a casos postvacinales, antiguamente se veían luego de la vacunación antivariólica (1 caso cada 4000 vacunaciones) y hasta no hace mucho tiempo por la antirrábica. La viruela ha sido erradicada, con lo cual los casos por

antirrábica sólo quedaron limitados a aquellas vacunas que se hacían sobre sustrato de tejido encefálico de conejo con virus muerto (1 encefalomielitis cada 750 pacientes vacunados). En la actualidad se utilizan vacunas con virus fijo sobre células diploides humanas, casi totalmente libre de complicaciones neurológicas.

En general, el tratamiento para estos casos de encefalomielitis diseminada aguda es el uso de esteroides de alta potencia, que se deben administrar tan pronto como se sospeche el diagnóstico. No ha habido pruebas controladas para este tratamiento. Algunos casos fulminantes han recurrido a la plasmaféresis y/o administración de inmunoglobulina endovenosa.

### ENFOQUE DEL PACIENTE CON SME. ENCEFALÍTICO





## Bibliografía

- Tunke A, Glaser C, Bloch K. "The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America". *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:303-27.
- Adams R, Victor M, Ropper A. "Principios de Neurología". 6ta edición. 1999. Ed. Mc Graw-Hill. Interamericana.
- J.Benetucci y col. "SIDA y enfermedades asociadas". FUNDAI. 2da. edición. 2001.
- Gilbert D, Moellering R, Sande M. "The Sanford Guide to antimicrobial therapy". 32° edición. 2009.
- Johnson P. Aseptic meningitis. Up to date. 2001.
- Hinsoe V, Tyor W. Update on viral encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2001,14 (3) 369-74.