

*Por un niño sano
en un mundo mejor*

Meningoencefalitis virales y otras etiologías



Elizabeth Bogdanowicz
Médica Infectóloga Pediatra
Hospital de Clínicas Ftad de Medicina UBA
Comité Nacional de Infectología SAP

Se recibe una niña de dieciocho meses de edad, que ingresó por presentar alteración de conciencia, palidez generalizada y sialorrea durante 10 minutos. Presentó fiebre de 39°C y vómitos.

Mientras se realizaba el examen físico inicial se constató una convulsión focal en hemicuerpo izquierdo con generalización secundaria.

Se le administraron 8 mg de diazepam intra-rectales, completando con 1 mg adicional IV, lo que permitió controlar la convulsión.

En el examen neurológico inicial se constataron los siguientes hallazgos:

Pupilas isocóricas de 2 mm, reactivas a la luz.

Reflejos oculo-cefálicos y corneanos presentes.

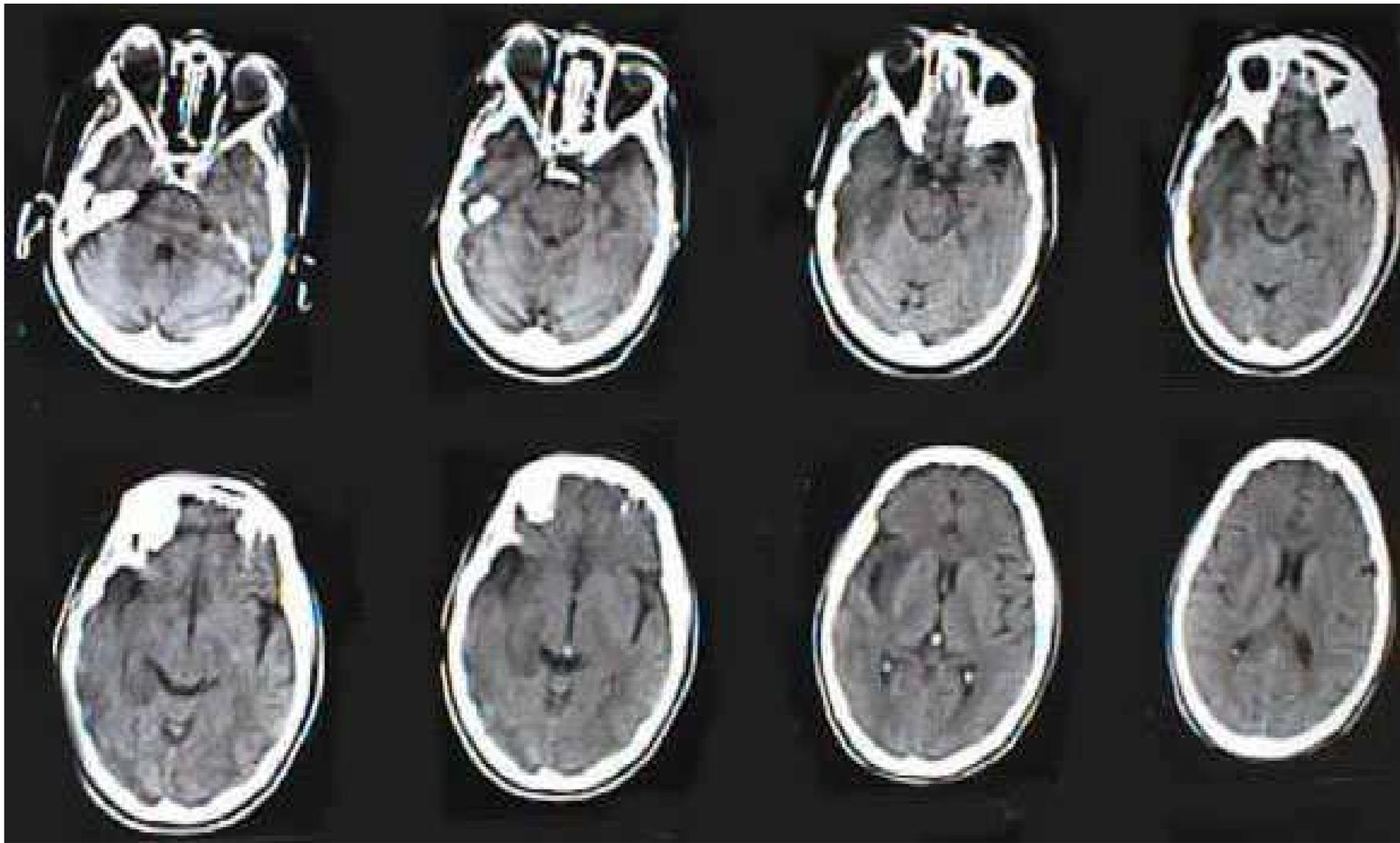
Reflejos osteotendinosos vivos

Babinski bilateral.

Muy discreta rigidez de nuca.

Considerando que la paciente presentó una convulsión inicialmente focal Ud decide :

1. Realizar una PL
 2. Realizar una TAC
 3. Realizar F de O y posteriormente si es normal realizar una PL
 4. Realizar una TAC de cerebro y esperar los resultados para realizar una PL
 5. Administrar una dosis de ceftriaxone , mientras se realiza la TAC de cerebro y esperar los resultados para realizar una PL
-



Se observaron imágenes hipodensas frontotemporales bilaterales.

El LCR presentó las siguientes características

| | |
|----------------------|--|
| Aspecto | Ligeramente hemorrágico |
| Glóbulos blancos | leucocitos 20 por mm ³ 93% linfocitos - 7% neutrófilos |
| Glóbulos rojos | 20.000 hematíes frescos por mm ³ |
| Glucorraquia | 51 mg/dL (glucemia 110 mg/dL) |
| Proteinorraquia | 45 mg/dL |
| Tinción de Gram | No se observaron bacterias |
| PCR para Enterovirus | Negativa |
| PCR para HSV I / II | Negativa |

Los hemocultivos no demostraron desarrollo bacteriano

ADA en LCR 12 U/L a 37°C. El valor positivo de referencia en LCR: mayor de 5 U/L

¿Cuál es su sospecha diagnóstica ?

1. Meningitis bacteriana aguda
 2. Meninigoencefalitis viral
 3. Meningoencefalitis tuberculosa
 4. Hemorragia subdural
-

Los médicos actuantes decidieron iniciar tratamiento con ceftriaxone y antifímicos

Evolucionó con mayor deterioro del sensorio en las siguientes 72 horas por lo que fue valorada por el Servicio de Neurología clínica que consideró el cuadro clínico y el LCR compatibles con encefalitis herpética e interpretaron el resultado de la ADA como un falso positivo por haberse obtenido un LCR hemorrágico

¿Cuál sería la decisión correcta en esta situación , previo al inicio del tratamiento con aciclovir ?

1. Repetir la PL para volver a realizar la PCR para HSV I / II
 2. Repetir la TAC
 3. Repetir la TAC y según los hallazgos observados decidir una nueva PL
 4. Realizar un EEG
 5. Considerar realizar Bx de cerebro ante la PCR negativa inicial y la mala evolución clínica
-

La nueva TAC de cráneo permitió objetivar la presencia de imágenes hipodensas frontotemporales con edema perilesional y focos hemorrágicos temporales bilaterales.

Se repitió una nueva PL con los siguientes resultados

| | |
|----------------------|--|
| Aspecto | Xantocrómico |
| Glóbulos blancos | leucocitos 50 por mm ³ 93% linfocitos - 7% neutrófilos |
| Glóbulos rojos | 30.000 hematíes frescos por mm ³ |
| Glucorraquia | 50 mg/dL (glucemia 110 mg/dL) |
| Proteinorraquia | 75 mg/dL |
| Tinción de Gram | No se observaron bacterias |
| PCR para Enterovirus | Negativa |
| PCR para HSV I / II | Positiva |

Se recibieron otros exámenes complementarios

- PCR para TBC en LCR negativa
- Serología para HIV negativa
- Cultivos de LCR para gérmenes comunes negativos

La paciente completó 21 días de tratamiento con aciclovir IV, a 10 mg/kg/8 horas. Mejoró clínicamente en las siguientes semanas, aunque persistió hiperrefléxica y con espasticidad en los 4 miembros.

El VHS es la causa más común de encefalitis en niños mayores de seis meses, con una incidencia de 1 en 250.000 a 500.000 habitantes por año

Un tercio de ellas ocurre en niños, principalmente entre los 6 meses y los 3 años

Meningoencefalitis herpética

- La incidencia de esta infección no varía si el paciente está inmunocomprometido, por el VIH u otras causas comparado con los inmunocompetentes
 - La mayoría de los casos son por el herpes tipo 1 que causa las lesiones en mucosa oral .
 - No es usual encontrar lesiones orales asociadas a encefalitis.
 - El virus tipo 2 también es causante de encefalitis agudas especialmente en la época neonatal o secundaria a herpes genital materno.
-

-
- El 80% de los casos de encefalitis herpética se presentan de una manera clásica, con fiebre, alteración de conciencia, cambios de comportamiento y signos de focalización.

 - El 20% de los casos tienen presentaciones clínicas atípicas, como por ejemplo una meningitis aséptica.

 - El diagnóstico se basa en :
 - Una alta sospecha clínica
 - Imágenes de SNC como la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo o la resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral
 - El estudio del LCR
 - La confirmación con la PCR + en LCR

 - El electroencefalograma (EEG) es un examen complementario de gran importancia
-

El LCR presenta :

- Presión de apertura aumentada
- Aspecto hemorrágico o xantocrómico
- Pleocitosis linfocitaria
- Proteinorraquia elevada
- Glucorraquia normal
- EN OCASIONES EL LCR PUEDE SER NORMAL

En el EEG, los hallazgos más comunes son :

- Presencia de PLEDS (Periodic lateralized epileptiform discharges) o descargas periódicas lateralizadas epileptiformes.
 - Actividad lenta usualmente localizada a la región temporal.
-

El diagnóstico virológico actual de la meningoencefalitis herpética

- Al momento se dispone de PCR en tiempo real (*RealTime-PCR*) y de la técnica *Nested-PCR*
- *Nested-PCR* tiene mejor rendimiento que la PCR habitual en LCR y no tiene falsos positivos, aunque su sensibilidad es menor en niños que en adultos.
- En los primeros días de la enfermedad la positividad en los niños es de 70 a 75%, probablemente por la baja carga viral característica de la primoinfección .
- La presencia de falsos negativos es posible dentro de las primeras 48 horas , es más frecuente a menor edad y se asocia a leucocitos y proteínas bajas en el LCR.
- **Por lo tanto, si el LCR es negativo y existe alta sospecha de encefalitis herpética, se debe repetir el estudio.**

Se recibe un niño de 24 meses sin antecedentes perinatales destacables .
Presentó un episodio de bronquiolitis a los 6 meses de vida .
En la actualidad concurre por presentar desde hace tres días fiebre , irritabilidad y somnolencia .
Consultó en una guardia indicándose curva térmica y control clínico en 24 horas .
En la mañana de ayer presentó vómitos y una convulsión tónica por lo que se indicó su internación
Al examen físico presentaba temperatura de 38,2° C axilar y frecuencia cardíaca de 70/min, somnoliento, sin signos meníngeos claros y sin signos de focalización neurológica.

- 1 Ud cree que el paciente padece una convulsión febril y decide bajar la fiebre y medicarlo por la convulsión febril
 - 2 Ud cree que el niño padece un cuadro meníngeo y decide realizar una PL
 - 3 Ud cree que el niño padece un cuadro meníngeo y decide realizar una TAC
 - 4 Ud cree que el niño padece un cuadro meningoencefalítico y decide realizar TAC y luego una PL
-

El LCR demostró :

| | |
|--|-------------------------------|
| Aspecto | transparente |
| Color | inoloro |
| Proteínas | 36 mg/dl |
| Glucosa | 30 mg/dl (Glucemia 100 mg/dl) |
| Leucocitos | 100/mm ³ |
| Predominio | 70% de mononucleares |
| <i>Tinción de Gram</i> | <i>No bacterias</i> |
| <i>Látex para Streptococcus pneumoniae</i> | Negativo |
| <i>Látex para Haemophilus influenzae</i> | Negativo |
| <i>Látex para Neisseria meningitidis</i> | Negativo |
| <i>PCR para Enterovirus</i> | Negativo |
| <i>PCR para HSV I / II</i> | Negativo |

Los exámenes de laboratorio revelaron:

| | |
|-------------|------------------------------------|
| HTO | 35% |
| hemoglobina | 12 g/dl |
| G. Rojos | 3.300×10^3 |
| Leucocitos | 15 000 /mm ³ |
| Fórmula | Cay 5%, Seg 65%, Linf 20%, Mon 10% |
| VSG | 20 mm/hora |

¿Cuál es , a su juicio la actitud terapéutica a seguir en esta situación ?

1 Iniciar tratamiento con Ceftriaxone a la espera de los cultivos

2 Iniciar tratamiento con Aciclovir y considerar repetir PL para realizar nueva PCR para HSV I / II en 48 horas

3 Iniciar tratamiento con Ceftriaxone y Aciclovir

4 Mantener la obsevación y repetir la PL en 6 horas

A las 14 horas del ingreso presentó progresión del compromiso de sensorio con mayor deterioro del estado de conciencia y una convulsión tónico clónica generalizada.

Se realizó una tomografía axial computadorizada (TAC) cerebral que resultó normal

Se repitió la punción lumbar (PL), cuyo LCR mostró persistencia de la pleocitosis con 90% de células mononucleares.

Se realizó también EEG que mostró potenciales irritativos en la región anterior y media derechas

¿Cuál es su presunción diagnóstica ?

1 Empeoramiento de una meningoencefalitis herpética

2 Encefalitis viral de otra etiología

3 Meningoencefalitis tuberculosa

4 Meningoencefalitis fúngica

Evolucionó febril hasta el cuarto día de tratamiento, recuperando lentamente la conciencia, obedecía órdenes, pero a sus padres les llama la atención cambios conductuales, especialmente la agresividad y la aparición de movimientos incoordinados tipo atetósicos en las extremidades.

Se completó el tratamiento con Aciclovir por 21 días y fue dado de alta, persistiendo con movimientos atetósicos de extremidades inferiores e hipotonía. Se realizaron , además otros exámenes de laboratorio

Otros exámenes de laboratorio realizados

| | |
|---------------------------------------|----------|
| IgM para <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | Negativa |
| IgM Epstein Barr VCA | Negativo |
| pp 65 para CMV | Negativa |
| Serología para HIV | Negativa |

Reingresó dos semanas después del alta por haber presentado una nueva crisis convulsiva y aumento de los movimientos atetósicos de las 4 extremidades, manteniendo durante ese tiempo los cambios conductuales y la agresividad descrita por los padres.

Se realizó una nueva TAC cerebral que demostró lesiones bifrontales, mayores a derecha sugerentes de necrosis isquémica.

Se le realizó una nueva punción lumbar que reveló un LCR con las siguientes características

| | |
|------------|-------------------------------|
| Aspecto | transparente |
| Color | incoloro |
| Proteínas | 60 mg/dl |
| Glucosa | 25 mg/dl (Glucemia 100 mg/dl) |
| Leucocitos | 18/mm ³ |
| Predominio | 90% de mononucleares |

¿Qué otros exámenes complementarios indicaría ?

1 PCR para HSV I / II

2 IgG / IgM para *Toxoplasma gondii*

3 ADA y PCR para TBC

4 Tinta China y antígenorraquia para *Cryptococcus neoformans*

5 Todas estas determinaciones

Se recibió resultados de laboratorio con :

Tinta china : Positiva

Antigenorraquia : 1:64

Se diagnosticó entonces una meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* y se inició tratamiento con Anfotericina B 1 mg/kg/día, completando 6 semanas de tratamiento

Se realizaron otros exámenes complementarios para excluir inmunocompromiso

Mielograma Megacariocitos presentes

Serie eritroide 20 %

Serie granulocítica 56 %

Serie mononuclear 24 %

No se observan células extrañas

Mielograma inespecífico

Sugere de proceso infeccioso en evolución

IgA 54 mg/dl VN= 19 - 119

IgM 150 mg/dl VN= 14 - 114

Ig G 824 mg/dl VN= 258 - 1393

Fagocitosis:

Indice fagocítico 2,5 VN= 2,3 - 3,5

El LCR controlado al mes de tratamiento fue normal.

El niño evolucionó con progresión del compromiso neurológico, aumentando los movimientos anormales, con incoordinación de la deglución, por lo que se solicitaron nuevas imágenes .

¿ Qué espera encontrar en al TAC ?

1 dilatación ventricular

2 secuelas de infarto cerebrales post- meningitis

3 atrofia cerebral difusa

4 todas las anteriores

-
- El *Cryptococcus neoformans* es un hongo cosmopolita, saprófito de la naturaleza, que se encuentra en suelos contaminados con excretas de aves.
 - El humano se infecta por la vía aérea con diseminación hematológica secundaria a pulmón, SNC, huesos, piel y ganglios.
 - El 50% de los casos humanos presentan factores predisponentes: infección por VIH, procesos malignos, inmunodeficiencia celular y terapia prolongada con esteroides.
 - La variedad *gattii* se encuentra fundamentalmente en los trópicos en árboles del género *Eucalyptus* y produce enfermedad endémica en personas inmunocompetentes.
-

-
- En el SNC produce meningoencefalitis con compromiso de ganglios basales y sustancia gris cortical.
 - El LCR muestra hipoglucorraquia, aumento de la concentración de proteínas y pleocitosis variable de 40-400 células con predominio de las células mononucleares.
 - La sintomatología del compromiso del SNC es de comienzo insidioso, pudiendo persistir durante semanas o meses, intercalándose períodos asintomáticos.
 - Se presentan síntomas leves e inespecíficos como cefalea, mareos, irritabilidad, somnolencia o alteraciones de funciones superiores: alteración de pares craneanos y convulsiones.
 - **Aunque es poco frecuente, es conveniente considerar esta etiología en meningoencefalitis de predominio mononuclear y de evolución tórpida o grave, aun en pacientes inmunocompetentes.**
-

-
- El diagnóstico se hace realizando la tinción con tinta china, una prueba de látex que detecta antígeno, y cultivo en el LCR.
 - La prueba de látex detecta antígeno capsular en LCR y sangre en 90% de los casos.
 - El cultivo requiere medios y temperatura de transporte especiales y con frecuencia puede ser negativo debido a que el LCR habitualmente contiene escaso número de hongos , excepto en HIC donde el inóculo suele ser mucho mayor .
-

Imágenes del SNC en la criptococosis meníngea

- La mayoría de los pacientes con criptococosis en SNC no presentan habitualmente anormalidades en la tomografía computada (TC)
 - Algunas de las imágenes observadas en TC, resonancia magnética (normal y con pulsos T2), han mostrado:
 - hidrocefalia
 - refuerzo meníngeo extenso
 - obliteración del cuarto ventrículo
 - granuloma intraventricular
 - edema rodeando a la fisura de Silvio
 - aumento del lóbulo frontal y occipital, cuerpo calloso, cerebelo y plexo coroide.
 - También pueden verse imágenes múltiples como lesiones nodulares hipodensas y/o pequeñas calcificaciones dispersas.
 - Con menor frecuencia se observan alteraciones en los ganglios basales, tálamo y médula espinal.
-

GRACIAS

