

# 7° Congreso Argentino de Infectología Pediátrica 1° Jornadas de Enfermería en Infectología Pediátrica

3, 4 y 5 de abril de 2014, Córdoba



Mesa Redonda: Infecciones del Sistema Nervioso Central

Viernes 4 de abril de 10:30 a 12:00

## **Desafíos diagnósticos en las meningoencefalitis virales**

María Gabriela Barbás

Bioquímica Especialista en Virología

Laboratorio Central de la provincia de Córdoba



# Generalidades

- Una amplia variedad de virus pueden producir infecciones a nivel del SNC.
- Las características especiales del SNC y la gravedad de las patologías que lo comprometen



**Métodos Diagnósticos rápidos, sensibles y específicos**

- Importancia de la tríada **clínica, epidemiología**<sub>2</sub> y **laboratorio**.

# Patogenia

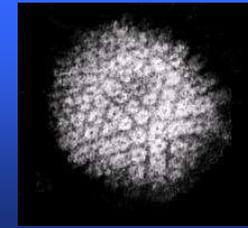
- Luego de la replicación inicial, algunas infecciones virales quedan confinadas al sitio local de entrada, sin embargo otros virus se diseminan más ampliamente y muchos de ellos tienen el potencial de invadir el SNC.
- Las vías de diseminación hacia el SNC pueden ser: la vía neural (HSV, rabia), a través del bulbo olfatoria (HSV) y la vía hematógica (enterovirus, CMV, parotiditis, adenovirus, arbovirus, etc.).

# Patogenia

- Cualquiera sea la vía de acceso al SNC la enfermedad sólo ocurrirá si el virus se disemina dentro del SNC y si logra unirse y penetrar a las células susceptibles.
- Dependiendo de la selectividad de las células que infectan será la especificidad de las características clínico patológicas.
- La neuroinvasividad, neurotropismo y neurovirulencia son características de los virus que determinan la patogenicidad del microorganismo.



# Agentes etiológicos



**Su incidencia depende de: época del año, población en estudio, programas de vacunación, de la exposición a reservorios animales o vectores, entre otros.**

<b>Enterovirus</b>	<b>Arbovirus</b>	<b>Parotiditis</b>	<b>Coriomeningitis linfocítica</b>	<b>Herpesvirus</b>	<b>Otros</b>
Poliovirus Coxsackie Echovirus	ESL Japonés Fiebre Nilo California		LCMV Arenavirus	VHS 1 y 2 VVZ EBV HHV6 HHV8 CMV	Sarampión Adenovirus Parainfluenza HIV Rubeola



# Agentes etiológicos

TABLA I. Causas de encefalitis en recién nacidos y niños.

Causas de encefalitis o encefalopatía en RN	Frecuencia	Causas de encefalitis en niños > 1 mes	Frecuencia
<b>Infecciones agudas</b>		<b>Infecciones virus</b>	
VHS	++	Enterovirus	+++
Enterovirus	+++	Virus transmitidos por artrópodos	+
Adenovirus	+	VHS	++
<i>Streptococcus</i> grupo B	+	Virus Epstein-Barr	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	Adenovirus	+
<i>Citrobacter</i> spp	+	VIH	+
<b>Infecciones congénitas</b>		<b>Infecciones por bacterias</b>	
Virus de la coriomeningitis linfocitaria	++	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+
Cytomegalovirus	++	<i>Borrelia burgdorferi</i>	+
Rubéola	+	<i>Bartonella henselae</i>	+
Toxoplasma	++	<i>Rickettsia rickettsii</i>	+
Sífilis	+		

Los neonatos tiene una respuesta inespecífica, considerar posibilidad de encefalitis en cualquier niño con fiebre, rechazo del alimento, irritabilidad, convulsiones, letargo o sepsis. Valorar antecedentes maternos: fiebre intra-parto o perinatal, lesiones herpéticas genitales o infecciones durante el embarazo.

# Virus Emergentes: Flavivirus

- Infección asintomática (80%)
- Casos leves presentan fiebre, cefalea y meningitis aséptica.
- La susceptibilidad a la manifestación clínica es mayor en lactantes y ancianos.
- En ESL la gravedad aumenta con la edad.

Entre el 1-5% de los enfermos con **Dengue**, pueden presentar manifestaciones neurológicas, tales como: cefalea, trastornos de conciencia pasajeros, vértigo, alucinaciones, convulsiones febriles, encefalopatía, *encefalitis*, meningismo, entre otras.

# VESL Y WN

TUTORIAL PARA LA NOTIFICACIÓN DE LOS EVENTOS

## **Virus de la Encefalitis de San Luis y Virus del Nilo Occidental**

A TRAVÉS DEL **SIVILA**

### **I. CLASIFICACIONES DE CASO:**

CASO SOSPECHOSO<sup>1</sup>:

#### **Fiebre del Nilo Occidental y Encefalitis de San Luis:**

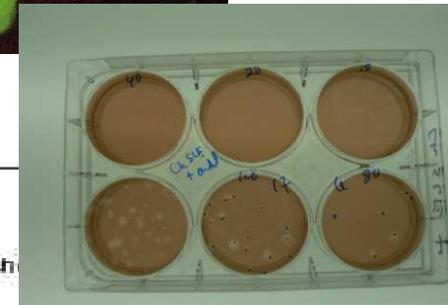
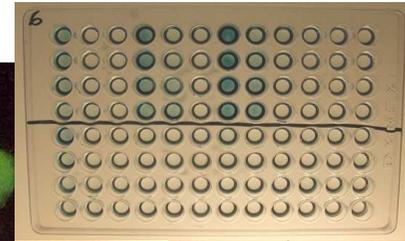
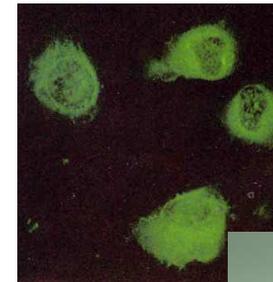
- Sin enfermedad neuroinvasiva: Fiebre de comienzo brusco, acompañado de cefalea o mialgias sin afectación de las vías aéreas superiores y sin foco aparente.
- Con enfermedad neuroinvasiva: Fiebre de comienzo brusco, acompañado de cefalea o mialgias sin afectación de las vías aéreas superiores y sin foco aparente asociado a manifestaciones neurológicas, meningitis o encefalitis.

# BROTE DE ENCEFALITIS DE SAN LUIS DETECTADO EN ARGENTINA, 2005

Lorena I. Spinsanti<sup>a,\*</sup>, Luis A. Díaz<sup>a</sup>, Nora Glatstein<sup>b</sup>, Sergio Arselán<sup>c</sup>, María A. Morales<sup>d</sup>,  
Adrián A. Farías<sup>a</sup>, Cintia Fabbri<sup>d</sup>, Juan J. Aguilar<sup>a</sup>, Viviana Ré<sup>a</sup>, María Frías<sup>b</sup>,  
Walter R. Almirón<sup>e</sup>, Elizabeth Hunsperger<sup>f</sup>, Marina Siirin<sup>g</sup>, Amelia Travassos Da Rosa<sup>g</sup>,  
Robert B. Tesh<sup>g</sup>, Delia Enría<sup>d</sup>, Marta Contigiani<sup>a</sup>



**CÓRDOBA**



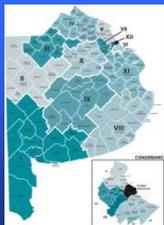
Hemagglutination inhibiting antibody titers with nine flavivirus antigens on selected St. Louis encephalitis virus (SLEV) seropositive sera, Córdoba, 2005										
Case	Days	Antigens (4 units)								
		DEN-1	DEN-2	DEN-3	YF	ILH	ROC	SLEV Parion	SLEV CbaAn9275	WN
04-AB	13	20	20	20	40	40	0	1280	1280	40
	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0
014-AM	11	0	10	10	0	0	0	0	0	0
	53	0	10	10	0	0	0	0	0	0
023-LG	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
028-MQ	7	10	20	20	0	0	0	0	0	0
	22	10	20	20	0	0	0	0	0	0
031-RM	4	0	10	10	0	0	0	0	0	0
	17	20	40	40	0	0	0	0	0	0
038-NV	3	0	10	10	0	0	0	0	0	0
040-AR	4	10	20	20	0	0	0	0	0	0
042-ES	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
043-MC	103	10	40	40	0	0	0	0	0	0
047-EG	11	20	20	20	0	0	0	0	0	0

Days, days after onset; DEN-1, dengue type 1; Encephalitis virus; WN, West Nile; Results are



Fig. 2. Frequency of the three clinical syndromes (encephalitis, meningitis, and febrile headache) among probable and confirmed cases of SLEV encephalitis by age group in Córdoba, 2005.

El estudio serológico de los casos humanos por distintas técnicas identificó al SLEV como agente etiológico: 47 casos, 9 casos fatales, 45/47 hospitalizados.



# BROTE DE SLEV EN EL AREA METROPOLITANA DE BUENOS AIRES, 2010

ALFREDO SEIJO<sup>1</sup>, ALEJANDRA MORALES<sup>2</sup>, GLADYS POUSTIS<sup>1</sup>, YAMILA ROMER<sup>1</sup>, ERNESTO EFRON<sup>3</sup>, GUILLERMO VILORA<sup>4</sup>, SUSANA LLOVERAS<sup>1</sup>, SERGIO GIAMPERETTI<sup>1</sup>, TERESITA PUENTE<sup>5</sup>, JESSICA MONROIG<sup>1</sup>, VICTORIA LUPPO<sup>2</sup>, DELIA ENRIA<sup>2</sup>

TABLA 5.- Clasificación de caso en 13 pacientes con enfermedad por virus SLE según resultados serológicos

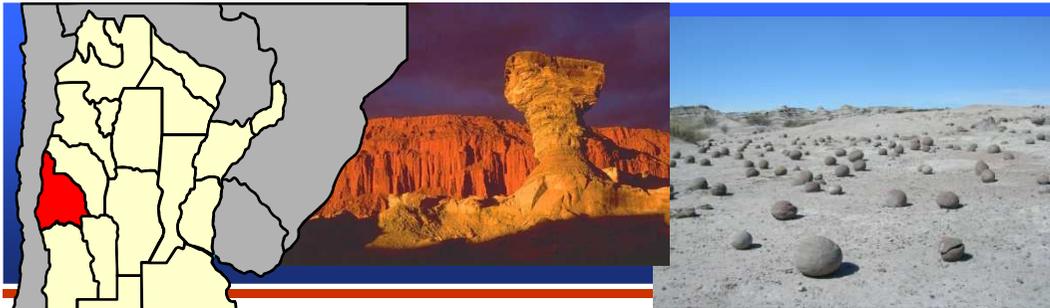
Paciente	Materia DEN	DEN Igivi WN	WN SLE	SLE Igivi DEN	DEN N. (Título)	NT SLE WN	WN NT ****	Caso
1	Suero	N**	N	P**	N	N N	PR	
2	Suero	N	N	P	N	P(160)	N	C
	LCR	N	N	P	-	-	-	
3	LCR	N	N	P	-	-	-	C
4	Suero 1	N	N	P	N	P (640)	N	PR
	Suero 2	N	N	P	N	P (320)	N	
5	Suero 1	N	-	P	N	P (40)	N	C
	Suero 2	N	-	P	N	P (160)	N	
6	Suero 1	N	-	P	N	P (80)	N	C
	Suero 2	N	-	P	N	P (320)	N	
7	Suero 1	N	-	P	N	P (80)	N	C
	Suero 2	N	-	P	N	P (2560)	N	
	LCR	N	-	P	-	-	-	
8	Suero 1	N	-	P	N	P (20)	N	C
	Suero 2	N	-	P	N	P (320)	N	
9	Suero 1	N	-	P	N	P (20)	N	C
	Suero 2	N	-	P	N	P (320)	N	
10	LCR	N	N	P	-	-	-	C
11	Suero 1	N	-	P	N	P (160)	N	PR
	Suero 2	N	-	P	N	P (80)	N	
12	Suero 1	N	-	P	N	P (40)	N	C
	LCR	N	-	P	-	-	-	
13	Suero 1	N	N	P	N	P (80)	N	PR

\*MAC-ELISA; \*\* N: negativo, P: positivo; \*\*\*NT: Técnica de neutralización viral en placa. El primer suero se procesó en dilución 1:20 y el segundo en 1:40. Para virus dengue se ensayaron los cuatro serotipos; \*\*\*\* C: caso confirmado. PR: caso probable

TABLA 4.- Parámetros bioquímicos (promedio y rango) en 13 pacientes con enfermedad por virus SLE

	Promedio	Rango
Hemoglobina g/dl	12.6	11.4-14.6
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	9 787	5 000-14 400
Neutrófilos %	78	62-90
Linfomonocitos %	19	7-36
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	169 500	95 000-243 000
VSG (*) mm/hora	14	12-19
Glucemia mg/dl	98	80-257
Uremia mg/dl	30	23-41
Bilirrubina total mg/dl	0.85	0.6-1.3
TGP UI/l	30	11-124
TGO UI/l	30	9-100
LDH UI/l	304	176-536
CPK UI/l	67	49-81

\* Velocidad de sedimentación globular obtenida en 9/13 enfermos



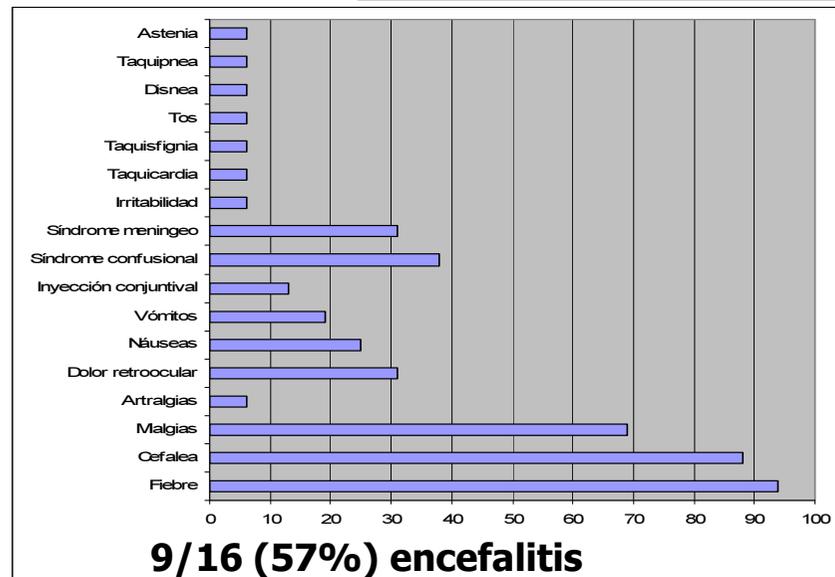
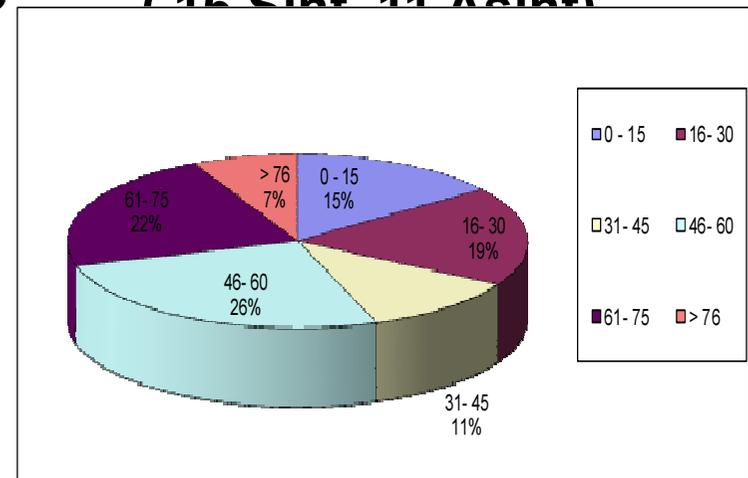
# 1º BROTE EPIDEMICO DE SLEV EN LA PROVINCIA DE SAN JUAN

Marzo - Junio, 2011:

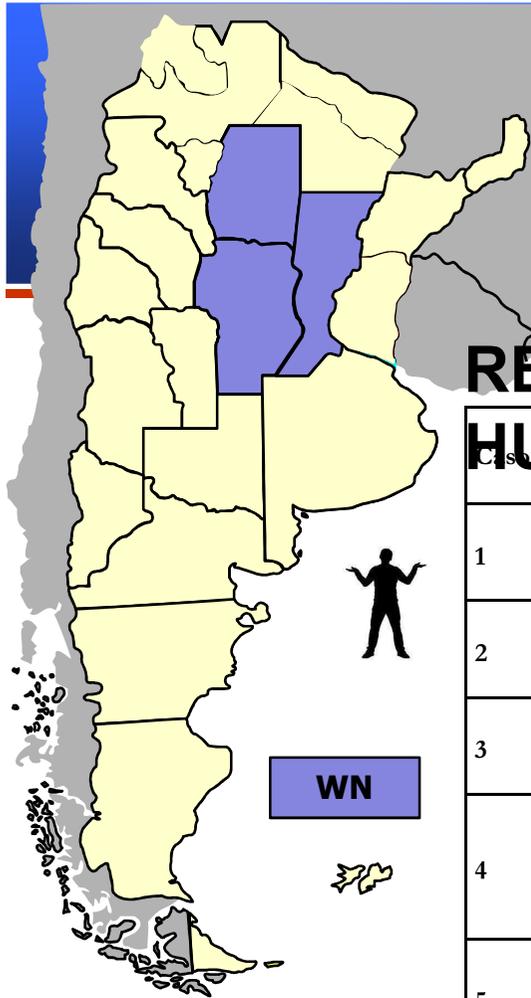
Marzo de 2011: caso sospechoso de DENV, SAN JUAN: IgM (+) DEN (UMELISA), viaje reciente al Tigre (Bs. As)

PRNT (90)	DEN1	DEN2	DEN3	DEN4	WN	SLE	YF
S1	<20	<20	<20	<20	<20	20	<20
S2	<40	<40	<40	<40	<40	160	<40

convivientes estudiados = 30 casos  
(16 Sint, 14 Asint)



# 2010: NUEVA DETECCIÓN DEL WNV EN EQUINOS Y HUMANOS DE ARGENTINA



WN

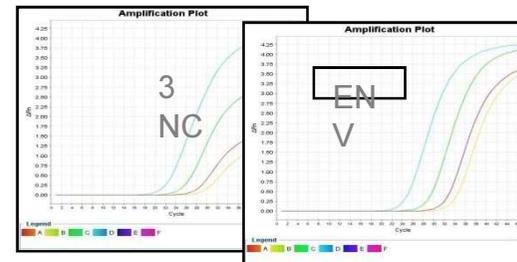
VICUÑA  
MACKENNA  
CORDOBA  
12/4/2010



RT-qPCR en muestra cerebelo, hemisferio y puente de equinos con sintomatología neurológica

## RESULTADOS SEROLÓGICOS DE 5 CASOS

Casos	Muestra (ID)	MAC-ELISA			NEUTRALIZACIÓN						conclusión
		DEN	SLE	WN	DEN-1	DEN-2	DEN-3	DEN-4	SLE	WN	
1	S I (≈5)	-	-	NH	<20	<20	<20	<20	<20	<20	WNV
	S II (≈25)	NH	-	+	<40	<40	<40	<40	<40	640	
2	S I (≈10)	-	-	-	<20	<20	<20	<20	<20	<20	WNV
	S II (30)	-	+	+	<40	<40	<40	<40	<40	320	
3	S I (7)	-	+	+	<20	<20	<20	<20	<20	20	WNV
	S II (11)	+	+	+	<40	<40	<40	<40	<40	>1280	
4	S I (7)	+	+	+	<20	<20	<20	<20	<20	40	WNV
	S II (19)	NH	NH	+	<40	<40	<40	<40	<40	160	
	LCR (7)	-	+	+	NH	NH	NH	NH	NH	NH	
5	S I *	-	-	+	<20	<20	<20	<20	<20	320	PROBABLE WNV
	S II *	-	-	+	<20	<20	<20	<20	<20	160	



WNV  
LINAGE

I 12

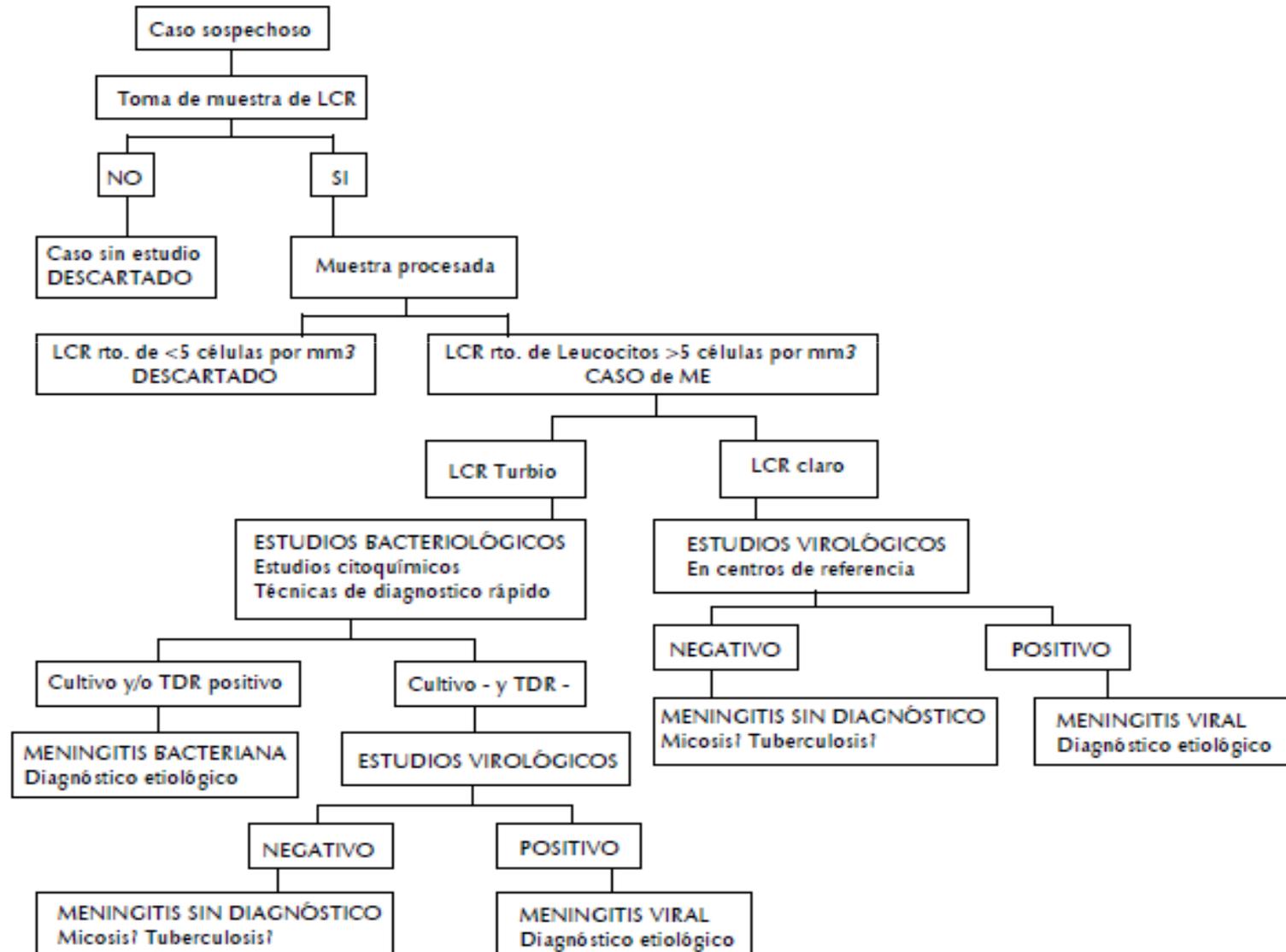
# Diagnóstico

- La identificación del agente etiológico es importante para establecer el pronóstico de la infección, plantear una posible profilaxis a contactos y para el diseño de políticas de salud.
- NOTIFICACIÓN EPIDEMIOLOGICA: notificación obligatoria desde 1960 (Ley N° 15.465). Sistema de Vigilancia Intensificada, NOTIFICACIÓN dentro de las 24 hs.



**Intervenir en forma oportuna y adecuada**

# Flujograma



# Diagnóstico

Meningitis	Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	Tipo de leucocitos	Glucosa (mg/dl)	Proteínas (mg/dl)
Vírica	50-100	Mononucleares	>45	<200
Bacteriana	1000-5000	Polimorfonucleares	<40	100-500
Tuberculosa	50-300	Mononucleares	<45	50-300
Criptocócica	20-400	Mononucleares	<40	>45

En ausencia de antecedentes clínicos o epidemiológicos relevantes que apunten claramente hacia un determinado agente, lo aconsejable es realizar el diagnóstico en **forma secuencial** con lo virus más prevalentes en la región.

# Diagnóstico

- **Muestra de elección: LCR**
- **Puntos críticos a tener en cuenta:**
  - Volumen suficiente
  - Envío de la muestra dentro de las 24hs de recolectada
  - Calidad de la muestra
  - Ficha clínico-epidemiológica completa
- **Metodologías diagnósticas:**
  - Serología
  - Cultivo viral
  - **Biología Molecular (PCR, qPCR)**

# Diagnóstico Molecular

- **Muestra de elección:** LCR
- PCR "*in house*" validadas para tal fin
- Aclarar en el informe tipo de metodología utilizada
- HSV: En los primera 48hs de la enfermedad la positividad en los niños es de 70 a 75%. Alta sospecha repetir PCR.

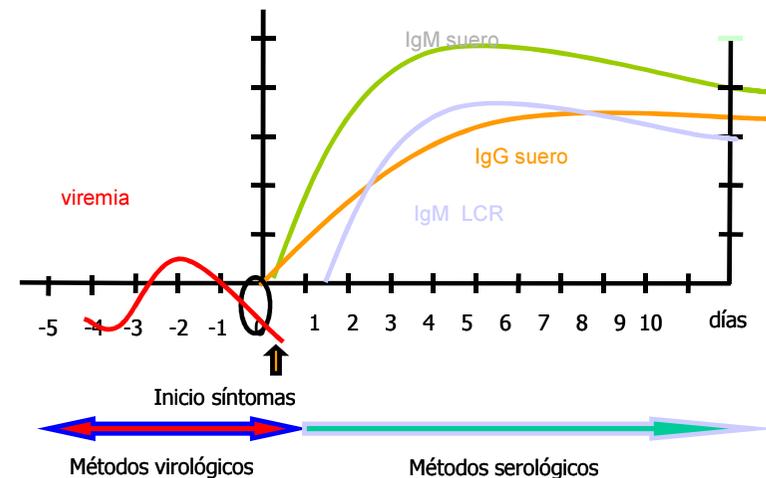
## Sensibilidad y Especificidad del PCR para Virus

Virus	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
HSV-1	> 95%	100 %
CMV	80 – 100%	75 – 100 %
VVZ		100 %
VEB	97%	100 %
Enterovirus	97%	100 %

Monteiro de Almeida J, et al. BJID 2007; 11: 489 – 495.

# Diagnóstico de Arbovirus

Las técnicas moleculares no resuelven el diagnóstico etiológico de todas las infecciones humanas por Arbovirus, y especialmente, por algunos *Flavivirus* circulantes en América: SLEV y WNV



El diagnóstico de las encefalitis por Flavivirus es fundamentalmente serológico y en las infecciones de tipo secundario existen limitaciones por la existencia de una amplia reactividad cruzada.

**WNV - SLEV: El hombre es huésped terminal en el ciclo de transmisión.** Con muy baja frecuencia estos virus pueden ser aislados a partir de muestras de suero y/o LCR obtenidos en la fase aguda de la enfermedad

# Laboratorio Central de la provincia de Córdoba

- Laboratorio de Referencia de la provincia de Córdoba, La Rioja y San Luis.
- Metodologías disponibles: PCR *in house*, qPCR Roche.
- Agentes etiológicos: Enterovirus, HSV-1/2, CMV, EBV, VVZ, Encefalitis de San Luis, West Nile.
- Circuito de derivación: Epidemiología de la provincia de Córdoba - Laboratorio Central.



# Ficha clínico epidemiológica



## NOTIFICACIÓN DE CASO DE MENINGOENCEFALITIS



### Datos de filiación del enfermo

Nombre y apellido: ..... DNI: .....  
 Edad: ..... Sexo: ..... Ocupación: .....  
 Domicilio: .....  
 Localidad: ..... Departamento: ..... Tel.: .....

Concurre a algún establecimiento:  Laboral  Educativo  Otro  
 Nombre del establecimiento: .....  
 Domicilio: ..... Tel.: .....  
 Localidad: ..... Departamento: .....

### Datos clínicos

Fecha de inicio de los síntomas: ...../...../..... Fecha de consulta: ...../...../.....  
 Fecha de internación: ...../...../.....

#### Síntomas

- |                                       |                                    |  |
|---------------------------------------|------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Cefalea      | <input type="checkbox"/> DOTE      | <input type="checkbox"/> Rigidez de nuca             |
| <input type="checkbox"/> Fiebre       | <input type="checkbox"/> Foco      | <input type="checkbox"/> Depresión del sensorio      |
| <input type="checkbox"/> Vómitos      | <input type="checkbox"/> Coma      | <input type="checkbox"/> Excitación psicomotriz      |
| <input type="checkbox"/> Fotofobia    | <input type="checkbox"/> Petequias | <input type="checkbox"/> Alteración de la conciencia |
| <input type="checkbox"/> Convulsiones | <input type="checkbox"/> Diarrea   |  |

Otros: .....

¿Se le suministraron antibióticos previo a la internación?  SI  NO  Se desconoce

Nombre y duración: .....

Físico-químico LCR:  Claro  Opalescente  Purulento

En caso de LCR claro, se deben enviar también materiales biológicos para investigar TBC y virus, de acuerdo a instructivo adjunto.

Presión: ..... Albúmina: ..... Glucosa: ..... Glucemia: .....

Leucocitos: ..... Neutrófilos: ..... Linfocitos: ..... Eritrocitos: .....

**Diagnóstico presuntivo**  Sepsis  Meningitis  Encefalitis

**Antecedentes**  Tuberculosis  Varicela  Parotiditis  Herpes

Otros: .....

#### Antecedentes de vacunación

Nombre de la vacuna*	Nº de dosis	Fecha de la última dosis
.....	.....	...../...../.....
.....	.....	...../...../.....
.....	.....	...../...../.....

\* Sólo vacunas anti haemophilus, antimeningocócica o antineumocócica, o cuando estén relacionadas con la patología, como las vacunas antisarampionosa, antiparotiditis u otras.

### Diagnóstico microbiológico

Laboratorio al que fueron remitidas las muestras: .....

Fecha de envío: ...../...../.....

Material	Muestra enviada <sup>(1)</sup>	Estudio realizado <sup>(2)</sup>			Germen aislado <sup>(3)</sup>			
		D	C	TR	Nm	Hi	Sn	Ot
Líquido cefalorraquídeo								
Sangre								
Petequia								
Orina								
Líquido pleural								
Otros								

(1) Marcar con una x.

(2) D: Directo; C: Cultivo; TR: Técnica rápida.

(3) Nm: *Neisseria meningitidis*; Hi: *Haemophilus influenzae*; Sn: *Streptococcus pneumoniae*; Ot: Otro (adjarar).

Técnica rápida:  COA  CIE  Látex

Antibiograma: ..... CIM: .....

### Tratamiento antibiótico administrado

.....

### Evolución

Tipo de evolución:  Se desconoce  Curado  Fallecido

Con secuelas (especificar): .....

### Estudio de foco

¿Tuvo contacto con casos similares 10 días antes del comienzo de la enfermedad?  SI  NO

Contactos:  SI  NO

En el trabajo: ..... En la escuela: ..... En el domicilio: ..... Otros: .....

Quimioprofilaxis:  SI  NO ¿Cuántos? .....

### Resultado final

.....

### Identificación del establecimiento

Establecimiento: .....

Sala: ..... Cama: ..... Historia Clínica Nº: .....

Dirección: ..... Teléfono: .....

Localidad: ..... Departamento: ..... Provincia: .....

### Identificación del informante

Apellido y nombre: .....

Fecha de notificación: ...../...../..... Firma

Enviar ficha y muestra refrigerada a **Área de Epidemiología**, Rosario de Santa Fe 374 (viejo Hospital San Roque), 2º piso, Bº Centro. CP 5000 - CÓRDOBA. Teléfono-fax: 0351-4341513/41. Celular de guardia: 0351-153463803 (recibe llamadas desde teléfonos públicos).

# Laboratorio Central de la provincia de Córdoba, 2010-2011

- Total de pacientes estudiados 158 (61% (96) niños y 39% adultos)
- Total de positivos detectados: 8 (5%)
- Total de niños detectados: 6 (HSV, 6%)



# Laboratorio Central de la provincia de Córdoba, 2012-2013

- Total de pacientes estudiados 663 (51% (340) niños y 49% adultos)
- Total de positivos detectados: 104 (16%)
- Total de niños detectados: 74 (22%)

70 Enterovirus

2 HSV-2

1 VVZ

1 CMV



# Laboratorio Central de la provincia de Córdoba, 2010-2013

**Total de niños estudiados: 436**  
**Total de positivos detectados: 80 (18%)**  
**Principales patógenos detectados:**  
 1- Enterovirus  
 2- Herpes virus

AGENTE ETIOLÓGICO	RANGO ETARIO	Principal sintomatología	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO	TOTAL POSITIVOS DETECTADOS
<b>ENTEROVIRUS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ &gt; 5 AÑOS 53%</li> <li>➤ 1-5 AÑOS 26%</li> <li>➤ &lt;1 AÑO 21%</li> </ul>	Fiebre, cefaleas, vómitos, rigidez de nuca	51% ENCEFALITIS 27% MENINGITIS 12% MENINGOENCEFALITIS	70

**LCR:** - 73% < 500 células/mm<sup>3</sup>  
 - 9% > 500 células/mm<sup>3</sup>  
 - 18% Sin datos

- 40% Linf  
 - 31% PMN  
 - 29% Sin datos

AGENTE ETIOLÓGICO	RANGO ETARIO	Principal sintomatología	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO	TOTAL POSITIVOS DETECTADOS
<b>HSV-1/2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ &gt; 5 AÑOS 38%</li> <li>➤ 1-5 AÑOS 12%</li> <li>➤ &lt;1 AÑO 50%</li> </ul>	Fiebre, Vómitos y convulsiones	63% ENCEFALITIS 12% CONGÉNITO 25% SIN DATOS	8 (HSV-1:1; HSV-2: 5; HSV:2)



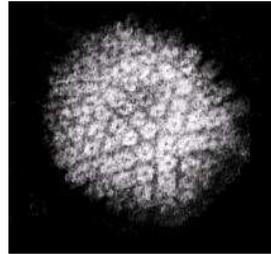
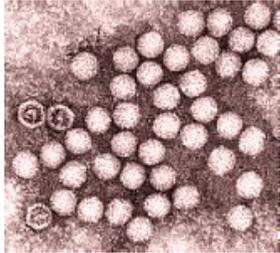
# Córdoba 2011-2013

- Se procesaron 213 muestras de LCR para anticuerpos tipo **IgM anti Flavivirus** (MAC-ELISA), **60** correspondían a niños.
- Del total de muestras procesadas, el 7% resultaron reactivas para Ig M anti Flavivirus.
- El **2%** correspondían a niños de 1 a 16 años de edad.



**INCREMENTAR LA VIGILANCIA!!**

# Muchas gracias



## Laboratorio Central de la provincia de Córdoba

Dra. Analía Cudolá

Dr. Felipe De León

Bioq. Esp. Gabriela Barbás

Bioq. Esp. Gonzalo Castro

Dra. Sandra Gallego

Dra.. Silvia Kademian

Bioq. Pía Sosa

Bioq. Esp. Mariel Borda

Bioq. Sebastián Blanco