



CASO 9-2012: MASCULINO DE 55 AÑOS CON MENINGOENCEFALITIS POR FLAVIVIRUS, POLIRRADICULOPATÍA INFLAMATORIA Y EVC ISQUÉMICO



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Reporte de Caso

Recibido: 30/05/2012
Aceptado: 13/06/2012

Carlos I. Quesada Aguilar¹

¹Especialista en Medicina Interna. Asistente del Servicio de Medicina Interna No. 1 HSJD. Subcoordinador de la Cátedra de Medicina Interna de la Escuela de Medicina de la UCR. Profesor del Posgrado de Medicina Interna SEP, UCR-CENDEISSS. Correo electrónico: charlieqa@hotmail.com

RESUMEN

Se describe el caso de un paciente masculino joven, hipertenso sin tratamiento, quien se presenta al Servicio de Emergencias del HSJD con cuadro agudo de hemiparesia izquierda, se documenta febril y el trabajo diagnóstico demostró una meningitis linfocitaria. En la evolución, presentó debilidad muscular generalizada, con estudio electrofisiológico compatible con polirradiculopatía inflamatoria. El análisis por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue positivo por flavivirus.

PALABRAS CLAVE

Meningitis por flavivirus. Polirradiculopatía inflamatoria.

ABSTRACT

We present a young patient with untreated hypertension, who complained of acute loss of muscular strength on the left side of his body. He had fever and the diagnostic work up showed lymphocytic meningitis. He also presented with generalized weakness in his four extremities and a neurophysiologic study showed an inflammatory poliradiculoneuropathy. The PCR analysis of the cerebrospinal fluid was positive for flavivirus infection.

KEY WORDS

Flavivirus meningitis. Inflammatory poliradiculoneuropathy.



CASO CLÍNICO

Masculino de 55 años de edad, hipertenso diagnosticado 5 años previo al ingreso, sin tratamiento. Consulta por cuadro de inicio súbito, de 48 horas de evolución, caracterizado por dolor inespecífico a nivel de miembro superior izquierdo y región cervical. Al examen físico de ingreso PA 100/50, con hemiparesia izquierda y III par incompleto. Durante la estancia se documentó T° 38,5 °C y signos de irritación meníngea.

Estudios de laboratorio: hemograma con monocitosis. Glicemia, función renal, electrolitos y perfil de lípidos normales. Pruebas de función hepática: leve aumento de transaminasas (AST 59 UI/l y ALT 36 UI/l), bilirrubinas, coagulación y fibrinógeno normales. PCR normal. **EGO:** microhematuria de aspecto eumórfico y cristales de fosfato triple. Estudio por precursores de porfirinas, porfobilinógeno y porfirina normales.

Anticuerpos para enfermedades infecciosas negativos: tifoideo (H y O), paratifoideo (A y B), *Brucella*, *Proteus* OX19, hepatitis (B y C), HIV, Herpes (I y II IgM). **Perfil inmunológico:** ANA, ANCAc y ANCAp (2 muestras) negativos. Marcadores tumorales normales (AFP, ACE, APE, CA-125 y CA19-9). VES (mm/h): 51, 16, 28, 70 y 53. Tuberculina 0 mm.

EEG en vigilia anormal por observarse actividad *theta* bifrontal y temporal izquierdos siendo hallazgos inespecíficos de alteraciones subcorticales. **TAC** Colmna cervical: cambios osteodegenerativos, con disminución de la amplitud de los neuroforámenes C3-C4-C5 derechos. **TAC** de cerebro: aterosclerosis de las arterias cerebrales medias. **Duplex vasos del cuello:** enfermedad ateromatosa de la arteria carótida común izquierda sin estenosis significativa. **Gastroscopia:** gastritis crónica superficial difusa. **Resonancia magnética (RMN) cerebro:** lesiones isquémicas frontotemporales bilaterales, menores de 1 cm por probable enfermedad de pequeños vasos de larga data. No malformaciones arteriovenosas o aneurismas, hipoperfusión de las ramas distales de la porción M3 de la arteria cerebral media izquierda distal.

Velocidad de conducción nerviosa (VCN): alteración y/o ausencia de las respuestas proximales (ondas F), que en este caso y ante la sospecha clínica, podría ser sugestivo de poliradiculoneuropatía inflamatoria aguda motora, proba-

blemente de tipo axonal (variante AMAN del síndrome Guillain-Barré? (SGB)). Segunda VCN similar 1 mes después. **Cultivos:** hemocultivo (3 oportunidades), urocultivo y LCR (2 oportunidades) negativos por piógenos. Cultivo LCR por micobacterias negativo.

Cuadro 1: Parámetros en el análisis del LCR

Parámetro	1	2
Glucosa	43 mg/dl	43 mg/dl
Globulinas	Negativas	+
Lactato	26 mg/dl	3 mg/dl
Leucocitos	400	400
Linfocitos %	100	100
Eritrocitos	75	0
Crenocitos %	20	0
Tinta china	Negativa	Negativa
Proteínas	80 mg/dl	136 mg/dl

Fuente: expediente clínico del paciente

Presión de entrada 29 cmH₂O. VDRL no reactivo. **PCR** negativo por: tuberculosis, herpes virus humano I y II, enterovirus y alfavirus. **POSITIVO** por flavivirus (sin poder tipificar). Deaminasa de adenosina 3.8 UI/l. **Citología:** linfocitos en gran cantidad, monomórficos. Gran cantidad. **Estudio inmunofenotípico** sin alteraciones en linfocitos T ni monoclonalidad de linfocitos B por lo que se descarta infiltración. **Bandas oligoclonales:** tipo 4: encontrado en inflamación sistémica como en SGB, patrón en espejo.

DISCUSIÓN

La familia *flaviviridae* está formada por ARN virus pequeños, envueltos en una cubierta proteica, útil en el proceso de ingreso a las células del huésped⁽¹⁾. Se agrupan en tres géneros: *Hepacivirus* (incluye al virus de hepatitis C), *Flavivirus* (incluye el virus de la fiebre amarilla, el dengue, el virus de la encefalitis japonesa y el virus de la encefalitis por picadura de garrapata) y *Pestivirus* (incluye al virus de la diarrea bovina, el virus de la fiebre clásica porcina y el virus de la enfermedad de la frontera)⁽²⁾. Finalmente, el virus de la hepatitis G/GB-virus C también se incluye en esta familia, sin embargo, no ha sido asignada a un género particular⁽²⁾.



Características generales

En la actualidad, se han reportado cerca de 72 flavivirus y muchos de ellos tienen la capacidad de afectar a los humanos⁽²⁾. Se agrupan en 14 familias y a su vez, pueden ubicarse en 3 grupos según su vector a saber: garrapata, mosquito (especialmente pertenecientes al género *Culex*)⁽¹⁾ o ninguno. Los que afectan a los humanos pertenecen a los dos primeros grupos, mientras que los que no necesitan vector, han sido identificados solamente en murciélagos o ratones⁽²⁾.

Encefalitis por flavivirus:

El principal agente identificado es el Virus de la Encefalitis Japonesa (principal causa a nivel mundial y con una tasa de mortalidad de hasta 30% o secuelas neurológicas permanentes en otro tanto). Sin embargo, se ha tipificado otros como por ejemplo⁽²⁾:

- Virus de la encefalitis por picadura de garrapata, subtipos europeo (Virus de la Encefalitis Centro Europea) y del este (Virus de la Encefalitis Rusa Primavera-Verano).
- Virus de la Encefalitis del Valle Murray (Oeste de Australia).
- Virus del Nilo Occidental (África el Mediterráneo).
- Virus de la Encefalitis de San Luis (Estados Unidos).
- Virus de la Fiebre Hemorrágica de Omsk (Rusia)
- Virus de la Enfermedad del Bosque Kyasanur (India).
- Virus de la Encefalomielitis Ovina.
- Encefalitis de Rocio (Brasil)⁽¹⁾.

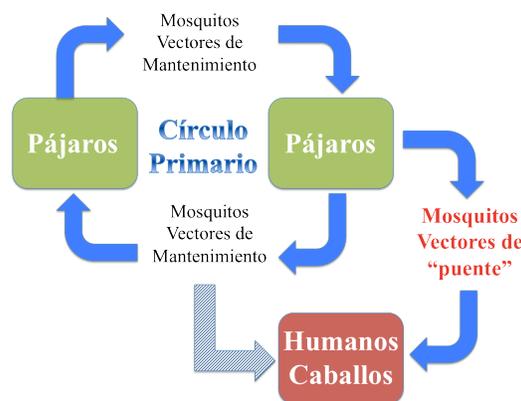
Como se infiere de la nomenclatura, la mayoría de los tipos de flavivirus que generan encefalitis en humanos han sido tipificados en brotes que han ocurrido en zonas geográficas específicas.

Formas de transmisión:

Principalmente a través de mosquitos infectados, cuando el ser humano invade ciclos enzoóticos aviares⁽¹⁾. Se considera huésped final, debido a que generalmente no alcanza niveles de viremia suficientemente altos para permitir transmisión (Figura 1). Sin embargo, se ha descrito transmisión del Virus del Nilo Occidental a través de donadores de órganos para trasplante y

hemoderivados⁽³⁾. Por otro lado, se ha descrito infección transplacentaria en casos de Virus de Encefalitis Japonesa⁽⁴⁾, así como a través de lactancia materna⁽¹⁴⁾.

Fig. 1: Ciclo de transmisión del Virus del Nilo Occidental



Fuente: Modificado de (13)

Características epidemiológicas de la Encefalitis por flavivirus:

Mundialmente, el Virus de la Encefalitis Japonesa es el más común y afecta de forma preferente a la población pediátrica, sin embargo, su distribución geográfica es predominantemente en el Sur y Sureste Asiático, alrededores del Anillo de Fuego del Pacífico y el Norte de Australia⁽¹⁾.

En adultos, el Virus del Nilo Occidental y el de la Encefalitis de San Luis son los más comunes. Por distribución geográfica, probablemente en nuestro país sea alguno de estos dos el responsable de los casos de encefalitis por flavivirus, pero lamentablemente, en el caso actual no fue posible realizar la tipificación completa.

Patogénesis

Los factores predominantes en el desarrollo de la encefalitis no están del todo establecidos, sin embargo, la respuesta inmune del huésped ha demostrado ser importante en el control de la replicación viral en piel, nódulos linfáticos y torrente sanguíneo, antes de que el virus entre al cerebro⁽¹⁾. Edad avanzada se ha asociado con mayor severidad de la enfermedad, sobre todo en casos de Encefalitis Japonesa, Virus del Nilo



Occidental y Encefalitis de San Luis^(1,13). La razón de esta característica no se conoce a ciencia cierta, pero se postula que la disrupción de la barrera hematoencefálica debida a enfermedad cerebrovascular en este grupo etáreo, puede tener relación causal⁽⁵⁾.

Se ha descrito un fenómeno protector para el desarrollo de la encefalitis, en pacientes que fueron previamente expuestos a otros flavivirus, como por ejemplo el Dengue, aparentemente por reacción cruzada de anticuerpos⁽⁶⁾. Este fenómeno es de gran importancia en nuestra zona geográfica, dado que pueden coexistir el Virus del Nilo Occidental, el de la Encefalitis de San Luis y el Dengue.

Manifestaciones clínicas

La afección neurológica usualmente aparece luego de un periodo de incubación de 5 a 15 días, sin embargo puede ser tan corto como 2 a 3 días y usualmente acompañado de un pródromo febril inespecífico⁽¹⁾. Se ha documentado que la edad, sobre todo mayor de 50 años, es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta afección^(13,14). Las manifestaciones dependen de la zona anatómica de compromiso principal: meninges (meningitis), parénquima (encefalitis, más común) o cordón espinal (mielitis)⁽¹⁾. El cuadro clínico característico de presentación, frecuentemente con fenómeno de traslape entre las manifestaciones, incluye: alteración del estado de conciencia, convulsiones, parálisis flácida semejante a la de la poliomielitis y trastornos del movimiento tipo parkinsonismo⁽¹⁾.

Convulsiones

Más frecuentes en niños. Se presentan en cerca del 10% de los adultos y cuando se asocian a *status epilepticus* son marcadores de mal pronóstico^(1,7). Incluso, movimientos convulsivos sutiles, como pestañeo, movimiento de dedos o de la boca, pueden asociarse a mal pronóstico. Si bien es cierto el patrón electroencefalográfico característico es el de descargas lateralizadas epileptiformes periódicas⁽⁸⁾, el paciente que se presenta tiene un EEG con actividad *theta* bifrontal y temporal, altamente inespecífico en el contexto de su edad.

Entre 30 y 50% de los pacientes con encefalitis por flavivirus tienen elevación de la presión de entrada de LCR, aunque rara vez se describe

herniación⁽¹⁾. En este caso, esta presión fue medida en 29 cmH₂O, consistente con este hallazgo descrito en la literatura.

En algunos pacientes se ha llegado incluso a describir el Síndrome de Enclaustramiento, debido a la extensa lesión de la corteza cerebral, debida a la infección viral⁽⁹⁾.

Parálisis similar a Poliomielitis

La debilidad muscular es frecuente en estos pacientes, con compromiso de motoneurona superior en 30 a 50% de los casos. Además, puede haber una parálisis flácida aguda, muy similar a la vista en casos de poliomielitis y, se ha descrito aún en pacientes sin alteración del estado de conciencia⁽¹⁾. Típicamente, esta debilidad es asimétrica⁽¹⁴⁾.

Los estudios electrofisiológicos clásicamente muestran disminución o ausencia de potenciales musculares de acción, con preservación de los potenciales de acción sensoriales y de las velocidades de conducción⁽¹⁰⁾, sin embargo, inicialmente los hallazgos en estos estudios pueden ser interpretados como compatibles con Síndrome de Guillain-Barré, probablemente por daño en las motoneuronas del asta anterior, debida a mielitis^(11,12), como se ejemplifica en el presente caso.

El espectro de la enfermedad puede incluir cambios compatibles con mielitis, compromiso sensitivo, denervación, retención aguda de orina o bien vejiga atónica. Incluso, se ha descrito mezclas abigarradas en signos clínicos de afección de motoneurona superior con motoneurona inferior, en cortos periodos de tiempo (hasta de horas) y sobre todo durante las fases agudas de la enfermedad⁽¹⁾.

Desórdenes del movimiento tipo Parkinson

En algunos pacientes se describe un "Síndrome Parkinsoniano" con fascies en máscara, rigidez en rueda dentada y tremor. También se ha reportado casos de rigidez generalizada, opistótonos, distonía mandibular, coreoatetosis y mioclonías⁽¹⁾. Se propone que la inflamación a nivel de los ganglios basales es responsable por estas manifestaciones, dado que se ha encontrado afección predominante en ganglios basales y sustancia negra⁽⁷⁾.



Diagnóstico y Tratamiento

El estándar aceptado para el diagnóstico es la determinación de IgM mediante ELISA en fluido cerebroespinal o en suero. Sin embargo, en algunas oportunidades, es posible demostrar la presencia de ARN viral, mediante la reacción en cadena de la transcriptasa reversa polimerasa (PCR)⁽¹⁾.

No hay tratamiento antiviral específico para la encefalitis por flavivirus, sin embargo, se ha realizado estudios con interferón- α . También se ha utilizado de forma empírica, ribavirina y gammaglobulina endovenosa⁽¹⁾.

CONCLUSIONES

El cuadro clínico del paciente es compatible con enfermedad cerebrovascular, que fue confirmada por los hallazgos en la RMN, sin embargo, la presencia de fiebre sin otro foco infeccioso definido, sumada a la presencia de meningitis linfocitaria, con PCR en LCR positiva por flavivirus, confirma el diagnóstico de afección viral en sistema nervioso central. Por otro lado, los hallazgos en las VCN son consistentes con afección axonal, similar a la asociada a Guillain-Barré, hallazgo descrito en casos de encefalitis por flavivirus.

La edad del paciente, junto con el antecedente de hipertensión arterial y la presencia de enfermedad cerebrovascular, conforman un sustrato apropiado para el desarrollo de la encefalitis por flavivirus, de acuerdo con la literatura revisada.

Por distribución geográfica, es probable que en Costa Rica el virus de la Encefalitis de San Luis sea el responsable de la mayoría de los casos de esta entidad.

Finalmente, es necesario tomar en cuenta que nuestro país es endémico para enfermedades por otros flavivirus, como el Dengue y esta condición epidemiológica puede ser un factor protector para el desarrollo de encefalitis por flavivirus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solomon T. *Flavivirus encephalitis*. N Engl J Med 2004;351:370-378.
2. Leysen P De clerq E Neyts J. *Perspectives for the treatment of Infections with Flaviviridae*. Clin Micr Rev Jan 2000, 13;1:67-82
3. *Detection of West Nile virus in blood donations — United States, 2003*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:769-772.
4. Chaturvedi UC Mathur A Chandra A Das SK Tandon HO Singh UK. *Transplacental infection with Japanese encephalitis virus*. J Infect Dis 1980;141:712-715.
5. Nash D Mostashari F Fine A *et al*. *The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999*. N Engl J Med 2001;344:1807-1814.
6. Libraty DH Nisalak A Endy TP Suntayakorn S Vaughn DW Innis BL. *Clinical and immunological risk factors for severe disease in Japanese encephalitis*. Trans R Soc Trop Med Hyg 2002;96:173-178.
7. Solomon T Dung NM Kneen R *et al*. *Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis*. Brain 2002;125:1084-1093.
8. Wasay M Diaz-Arrastia R Suss RA *et al*. *St Louis encephalitis: a review of 11 cases in a 1995 Dallas, Tex. epidemic*. Arch Neurol 2000;57:114-118.
9. Pepperell C Rau N Kraiden S *et al*. *West Nile virus infection in 2002: morbidity and mortality among patients admitted to hospital in southcentral Ontario*. CMAJ 2003;168:1399-1405.
10. Solomon T Kneen R Dung NM *et al*. *Polio-myelitis-like illness due to Japanese encephalitis virus*. Lancet 1998;351:1094-1097.
11. Sejvar JJ Leis AA Stokic DS *et al*. *Acute flaccid paralysis and West Nile virus infection*. Emerg Infect Dis 2003;9:788-793.
12. Kelley TW Prayson RA Isada CM. *Spinal cord disease in West Nile virus infection*. N Engl J Med 2003;348:564-565.
13. Petersen L Marfin A. *West Nile virus: a Primer for the clinician*. Ann Intern Med 2002;137:173-179
14. Sampathkumar P. *West Nile Virus: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Prevention*. Mayo Clin Proc. 2003;78:1137-1144



AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Lizeth Taylor Castillo de la Sección de Virología de Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET), Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.