

Trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con encefalitis viral

Manterola-Cornejo SO¹, Soto-Hernández JL², Campillo C¹, Colin R³, López-Meza E⁵,
Ramírez-Bermúdez J^{1,4}.

RESUMEN

Las encefalitis virales son tratadas de manera insuficiente en los libros de texto de neuropsiquiatría y psiquiatría general, a pesar de ser entidades que con frecuencia provocan alteraciones del estado mental y que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los sujetos que se presentan en un servicio médico con un inicio agudo de síntomas psiquiátricos. *Objetivo:* describir los hallazgos principales reportados en la literatura respecto a las manifestaciones neuropsiquiátricas de la encefalitis viral. *Material y métodos:* se realizó una búsqueda sistemática en la literatura médica para describir las manifestaciones neuropsiquiátricas que han sido reportadas en pacientes con encefalitis virales, mediante el programa ovid, a través de las siguientes bases de datos: Medline, Embase, ACP Journal Club, Best Evidence y Cochrane. *Resultados y conclusiones:* la información obtenida reporta la producción de *delirium* y psicosis durante la etapa aguda de la infección, y la aparición de secuelas neurocognoscitivas (en especial amnesia) durante la fase posencefalítica. Otros síndromes, como la catatonía, la ansiedad y la depresión, han sido reportados, en menor proporción. A menudo la encefalitis viral se presenta con alteraciones de la conducta y mínimos signos físicos, por lo que es fácil confundirla con trastornos psicóticos primarios.

Recibido: 2 agosto 2005. Aceptado: 19 agosto 2005.

¹De los servicios de Investigación Clínica, ²Neuroinfectología, ³Enseñanza, ⁴Investigación Clínica, ⁵Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Jesús Ramírez Bermúdez. Departamento de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877, Col. La Fama, 14269 México, D.F.
E-mail: jesusramirez@yaho.com.mx

Palabras clave: encefalitis, *delirium*, neuroinfección, psicosis.

NEUROPSYCHIATRIC CHANGES IN VIRAL ENCEPHALITIS

ABSTRACT

Background: There is a lack of information regarding viral encephalitis in neuropsychiatry and psychiatry textbooks, even when this infectious problem frequently produces disturbances of mental state. Objectives: the main purpose of the present article is to describe the psychiatric manifestations of viral encephalitis, according to medical literature. Methods: a systematic search of literature was done with the use of ovid program, through several databases: Medline, Embase, ACP Journal Club, Best Evidence y Cochrane. Results and conclusions: There are reports of *delirium* and psychosis in the acute phase of the viral infection, and the development of cognitive decline (Le. amnesia) at the posinfectious period. Other syndromes, like catatonia, anxiety, and depression, have also been reported, although with less frequency. Often, viral encephalitis can produce acute mental disturbances with minimal physical or neurological signs, so there is a possibility of this diagnosis.

Key words: encephalitis, psychiatric disorders, diagnosis, psychosis.

Las infecciones del sistema nervioso son un tema de gran interés en el desarrollo de la neuropsiquiatría clínica; la parálisis general pro-

gresiva, la encefalitis letárgica de Von Economo o el neurosíndrome, muestran claramente que algunas enfermedades infecciosas son capaces de provocar alteraciones en las funciones más sofisticadas del cerebro humano: las emociones, las habilidades cognitivas, y el comportamiento. Los textos de neuropsiquiatría y psiquiatría carecen de información respecto a los pacientes con encefalitis viral, lo cual contrasta con la relevancia clínica de las alteraciones mentales de estos pacientes. El objetivo del presente trabajo ha sido realizar una búsqueda sistemática en la literatura médica para describir las manifestaciones neuropsiquiátricas que han sido reportadas en pacientes con encefalitis virales.

MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda de información se realizó mediante el programa ovid, a través de las siguientes bases de datos: Medline, Embase, ACP Journal Club, Best Evidence y Cochrane, empleando como palabras claves para obtener información: encefalitis, virus, neuroinfección, meningitis, las cuales se cruzaron con otras palabras clave: psiquiatría, neuropsiquiatría, conducta, trastorno mental, enfermedad psiquiátrica. Se obtuvieron 46 referencias bibliográficas, de las cuales 27 se relacionaban directamente con el tema de este artículo, por lo cual fueron localizadas en el formato de artículos originales para su lectura e inclusión dentro de nuestro trabajo.

RESULTADOS

Cabe destacar el bajo nivel de evidencia que se observa en las publicaciones seleccionadas para este artículo de revisión: la mayor parte de ellas son reportes de caso o pequeñas series de casos retrospectivos, con una orientación en esencia descriptiva, clínica, centrada en la aparición de síndromes psiquiátricos como manifestación predominante de diferentes casos de encefalitis viral; en la minoría de estas publicaciones hay un auténtico diseño de investigación, con el empleo de mediciones controladas y estadística inferencial. De los 27 artículos identificados, solamente 3 tienen un nivel de evidencia aceptable (nivel Ib, es decir, cohorte incipiente con pérdidas menores al 20%, de acuerdo con el Centro de Estudios para la Medicina Basada en Evidencias de Oxford). El resto de los artículos, de acuerdo con los mismos parámetros, los demás estudios entran en el nivel IV, es decir, series de caso y reportes de caso.

Desde del punto de vista temático, hemos cla-

sificado los artículos de acuerdo con el síndrome neuropsiquiátrico que describen.

I. Delirium. Aun cuando el *delirium* es una manifestación observada en estos pacientes, existen pocos reportes bibliográficos al respecto; Ito *et al*¹ describen el caso de una mujer de 27 años de edad, que presentó *delirium* y crisis convulsivas¹. Muench *et al* describe como se afecta la habilidad para comunicarse en los pacientes encefalíticos que cursan con *delirium*, lo cual puede dificultar el diagnóstico². Los autores establecen que dichos pacientes pueden debutar con manifestaciones psiquiátricas y ser referidos a servicios de psiquiatría, por lo cual se considera que este tema debe ser suficientemente abordado en los textos y programas académicos de psiquiatría.

II. Psicosis. Los trastornos psicóticos agudos requieren un cuidadoso abordaje clínico, en especial cuando se trata de un primer episodio. En algunos casos, la psicosis puede ser secundaria a una encefalitis viral, como lo sugieren Wise³ *et al* al discutir las dificultades para reconocer la presentación de enfermedades neurológicas en pacientes con un episodio psicótico agudo³; en particular porque a menudo las encefalitis virales presentan alteraciones de la conducta y mínimos signos físicos, por lo que es fácil confundirla con trastornos psicóticos primarios. Wilson *et al*⁴ describen tres casos de encefalitis caracterizados por episodios agudos de alteraciones psicóticas bizarras en ausencia de signos neurológicos evidentes⁴. Con frecuencia la encefalitis por herpes se presenta con síntomas psiquiátricos antes de la manifestación evidente de daño encefalítico. Steadman *et al*⁵ pone de manifiesto la dificultad para la realización del diagnóstico, en un trabajo con mujeres admitidas en un centro psiquiátrico de Londres, quienes habían presentado alucinaciones visuales, paranoia, cefalea de tres semanas de evolución, signos de ecolalia y perseveración, y obtenían resultados normales de laboratorio. Al final se estableció en el diagnóstico de encefalitis por herpes. Srikanth *et al*⁶ reportó una frecuencia significativa de infecciones virales en 35 pacientes psicóticos (4 con esquizofrenia, 13 con manía y 8 con psicosis), mediante la búsqueda sistemática de anticuerpos en sangre y de 6 tipos de virus en LCR. Schilt⁷, reporta la presentación inusual de encefalitis por herpes simple, en un paciente con psicosis y conducta violenta, sin datos neurológicos focales. Se aisló herpes simple tipo 1 y posterior al tratamiento el paciente recuperó su funcionalidad. De acuerdo con las observaciones de Blunt *et al*⁸, debe sospecharse la presencia de encefalitis letárgica en pacientes con psicosis, mutismo acinético, mioclonias, discinesias, irregularidades res-

piratorias y alteraciones autonómicas. Frasca *et al*⁹ describe a cuatro pacientes jóvenes que habían presentado psicosis aguda de curso clínico prolongado, que desarrollaron alteraciones médicas severas, por lo cual ameritaron el uso de cuidados intensivos, donde se estableció el diagnóstico de encefalitis viral⁹. Oomen coincide con que algunos casos de encefalitis herpética, pueden presentarse como psicosis aguda¹⁰.

III. Catatonía. La catatonía, uno de los síndromes psicomotores que se observan en la esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor, ha sido descrito en sujetos con encefalitis virales. Shill¹¹, presenta las características de un paciente con encefalitis letárgica esporádica, el cual cursaba con manifestaciones clínicas de un síndrome catatónico. Johnson describe dos casos de estupor catatónico que fueron debidos a una probable encefalitis letárgica, así como el desarrollo de alteraciones posencefalíticas peculiares, con síntomas de psicosis, catatonía, depresión y obsesividad¹².

IV. Deterioro cognoscitivo. Sin duda, esta es la dimensión psiquiátrica que ha sido mejor estudiada, tal y como lo muestran los siguientes reportes:

Hokkanen *et al*¹³ comparan las características del deterioro cognoscitivo presente en dos grupos de pacientes: uno conformado por personas que padecen una encefalitis por virus del herpes simple (tratados con aciclovir), y el otro, constituido por pacientes que cursaron con encefalitis secundarias a otros tipos de virus. El grupo con encefalitis por herpes simple, tuvo más deficiencias en la memoria verbal, en aspectos semánticos del habla, y en las funciones visuperceptuales.

Kapur¹⁴ encontró alteraciones de la memoria en 60% de los sujetos con encefalitis virales, y describió las alteraciones anatómicas más frecuentes en las encefalitis virales, como: **1.** Daño hipocampal unilateral o bilateral acompañado de daño del giro parahipocámpal y la amígdala. **2.** Anormalidades de la ínsula. **3.** Alteraciones en el lóbulo temporal; destacando en las porciones anteriores e inferiores. **4.** Anormalidades en la sustancia innominada. **5.** Anormalidades significativas del fornix. **7.** Daño de los cuerpos mamilares, **9.** Daño de los lóbulos frontales. **10.** Escasa alteración del tallo encefálico y el cerebelo. La severidad de la amnesia tuvo relación con la severidad del daño a las estructuras del sistema límbico.

Eslinger reportó a una mujer de 27 años con encefalitis viral, que después desarrolló amnesia crónica¹⁵. Tenía lesiones cerebrales asimétricas que involucraban marcadamente al lóbulo temporal derecho, y respetando el izquierdo; esto se manifestó

como un compromiso grave del aprendizaje no verbal y una amnesia retrógrada no verbal, aunque con mínimo compromiso en el aprendizaje verbal y de retención.

Hokkanen describe que los pacientes que han sufrido encefalitis agudas cursan con periodos de amnesia temporal, y lo sustenta en una serie de 60 casos de personas que cursaron con amnesia transitoria¹⁶. Los sujetos fueron clasificados en tres grupos de acuerdo a la duración de la amnesia: un día, 2 a 7 días y 8 días. El último grupo cursó con más compromiso neuropsicológico, grandes lesiones cerebrales y mayor dificultad en las actividades diarias en comparación con el primer grupo. De acuerdo con los autores la amnesia transitoria es una herramienta clínica para la predicción del resultado de la encefalitis aguda, y para la selección de los enfermos que requieren evaluación neuropsicológica detallada. Nos reporta también un caso de amnesia retrógrada en ausencia de amnesia anterógrada.

En un estudio de cohorte de 45 enfermos con encefalitis seguidos por 5 años¹⁷, se realizaron evaluaciones neuropsicológicas después de la etapa aguda de la encefalitis y a 27.7 meses en promedio. El 6% de los enfermos tuvieron defectos en la memoria anterógrada y retrógrada, y 24% tuvieron amnesia anterógrada en la primera evaluación. No se encontraron diferencias entre la amnesia causada por la encefalitis herpética y aquella producida por encefalitis no herpética.

McCarthy describe el caso de un paciente de 60 años con encefalitis por herpes simple y daño selectivo del lóbulo temporal derecho, manifestado por grave dificultad para encontrar el camino a casa y prosopagnosia¹⁸. El enfermo mantenía su aprendizaje espacial normal, pero no reconocía edificios y lugares conocidos previamente.

Tanaka *et al* reportaron el caso de una mujer de 43 años con amnesia retrógrada grave y persistente posterior a una probable encefalitis por herpes simple¹⁹. Las pruebas revelaron una pérdida de memoria importante, y se concluye que puede ocurrir una amnesia retrógrada secundaria al daño de los polos temporales bilaterales y lóbulos inferotemporales anteriores en ausencia de daño frontal. Esta afección al lóbulo temporal ha sido demostrada por estudios neurorradiológicos, que demuestran en las encefalitis un predominio de atrofia temporal medial grave, sin atrofia talámica a diferencia de los otros pacientes²⁰.

Pietrini *et al* reportan dos casos de encefalitis viral con alteraciones en la memoria semántica, ambos con lesiones identificadas por imagen en los giros

medio e inferior del lóbulo temporal y la ínsula del lado izquierdo²¹. Sólo un caso estuvo comprometida la ínsula derecha.

Los hallazgos típicos en la RMN de la encefalitis por herpes son necrosis hemorrágica, vasculitis necrotizante focal, infiltrados linfocíticos menígeos perivasculares y necrosis focal, de acuerdo a Soto-Hernández, quien reporta una paciente en quien se demostró atrofia corticosubcortical extensa del lóbulo temporal izquierdo con cavidades quísticas²². Desde el punto de vista clínico, la paciente cursaba con dificultad para encontrar el camino a lugares familiares a los 19 meses de seguimiento, situación que se resolvió aproximadamente 3 años después del inicio de la enfermedad.

Arlazoroff reporta un caso de probable encefalitis herpética con afasia, tendencias orales prominentes, agnosia visual y una disminución en las reacciones de miedo, es decir, una presentación mixta con elementos cognoscitivos y neuroconductuales, con algunos elementos del síndrome de Klüver-Bucy²³.

V. Otras secuelas neuropsiquiátricas. Además de los síndromes ya mencionados (*delirium*, psicosis, deterioro cognoscitivo), algunos reportes de caso y pequeñas series de caso han mostrado alteraciones neuropsiquiátricas diversas en sujetos con encefalitis virales o estados postencefalíticos. Boulais *et al* describen el caso de un paciente con encefalitis herpética sin alteraciones psiquiátricas previas a la infección, quien desarrolló en el estado postencefalítico signos de excitación hipomaniaca, además de trastornos del comportamiento alimentario y sexual, todo lo cual mejoró con la administración de litio, permitiendo, inclusive, el retorno al ámbito laboral²⁴. Caparros-Lefebvre *et al* realizaron un estudio de 11 pacientes con encefalitis virales, en quienes se realizó una evaluación neuropsicológica y SPECT a los seis meses de seguimiento. Desde el punto de vista neuropsiquiátrico, encontraron alteraciones afectivas en siete sujetos, caracterizadas por incontinencia emocional, irritabilidad, ansiedad o depresión²⁵. Esto se asoció a la presencia de hipoperfusión pre-frontal izquierda y alteraciones amigdalinas. Johnson *et al* reportaron dos casos con probable encefalitis letárgica y manifestaciones neuropsiquiátricas peculiares: estupor catatónico, mutismo, acinesia, incontinencia urinaria y blefaroespasma²⁶. Klapper describe el caso de un paciente con encefalitis herpética, el cual no recibió tratamiento antiviral²⁷. Durante su recuperación, desarrolló síntomas diversos, como ideas sobrevaloradas, miedos irracionales, desinhibición y alteraciones afásicas, con estudios de RM que mostraban captación

incrementada del medio de contraste en el lóbulo temporal derecho.

DISCUSIÓN

La revisión de la literatura médica ha sido registrada en las principales bases de datos de uso mundial, revela lo siguiente: 1. La cantidad de artículos es escasa. 2. La mayor parte de los artículos son reportes o series de casos, que describen la presencia de síndromes psiquiátricos en sujetos con encefalitis virales. 3. Los principales síndromes descritos son el *delirium* y la psicosis, durante la etapa aguda de la neuroinfección, y las secuelas neurocognoscitivas (en particular diferentes formas clínicas de amnesia) durante la etapa posencefalítica. Otros síndromes, como: catatonía, ansiedad y depresión, han sido reportados, en menor proporción. 4. A partir de los datos anteriores, es difícil juzgar si estas alteraciones psiquiátricas son frecuentes o infrecuentes, ya que hacen falta estudios para medir la incidencia y prevalencia de síndromes psiquiátricos en esta población. Tampoco encontramos estudios de cohorte que permitan establecer un pronóstico con respecto a la dimensión psiquiátrica de estas infecciones. 5. Es difícil definir si existe una relación de causa-efecto entre la infección viral y los síndromes psiquiátricos. Esto se asume como posibilidad, pero hacen falta estudios comparativos que permitan juzgar si los sujetos encefalíticos tienen mayor probabilidad de desarrollar morbilidad psiquiátrica.

Los estudios de neuroimagen descritos sugieren que algunas estructuras neuroanatómicas lesionadas durante la infección viral estén involucradas en el desarrollo de los trastornos mentales: en especial estructuras del lóbulo temporal como la amígdala y el hipocampo, así como la corteza prefrontal. Se requieren, estudios con un mayor tamaño de muestra y con evaluaciones sistemáticas, para conocer con más detalle el sustrato neurobiológico de las alteraciones psiquiátricas observadas en sujetos con encefalitis virales.

REFERENCIAS

1. Ito S, Hirose Y, Moruno K. The clinical usefulness of MRI difusión weighted images in herpes simplex encephalitis-like cases. *Rinsho Shinkeigaku. Clin Neurology* 1999;39:1067-70.
2. Muench J, Verdick A, López-Vásquez A, Newell M. Crossing diagnostic borders: herpes encephalitis complicate by cultural and language barriers. *J Am Borrad family Practice* 2001;14: 46-50
3. Wise TN, Le Buffefp, Granger SI. Meningo-encephalitis presenting as an acute paranoia psychosis. *Internacional J*

- Psychiatry Med* 1977;8:405-14.
4. Wilson LG. Viral encephalopathy mimicking functional psychosis. *Am J psychiatry* 1976; 133:165-70.
 5. Steadman P. Herpes simple mimicking functional psychosis. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 211-12.
 6. Srikanth S, Rau, Poornima KS, Shetty KT. Viral antibodies in recent onset, non organic psychoses: correspondence with symptomatic severity. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 517-21.
 7. Schlitt M, Lakeman FD, Whittle RJ. Psychosis and herpes simplex encephalitis. *Southern Medical J* 1985; 78: 1347-50.
 8. Blunts B, Lane RJ, Turjanaski N, Perkin GD. Clinical features and management of two cases of encephalitis lethargica. *Mov Disorder* 1997; 12: 354-59.
 9. Frasca J, Kilpatrick TJ, Burns RJ. Protracted forms of encephalitis with good outcome. *Med J Australia* 1993; 158: 629-30.
 10. Oommen KJ, Johnson PC, Ray CG. Herpes simple Type 2 virus encephalitis presenting as psychosis. *Am J Med* 1982; 73: 445-8.
 11. Shill HA, Stacy MA. Malignant catatonia secondary to sporadic encephalitis lethargica. *J Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:402-3.
 12. Johnson J, Lucey PA. Encephalitis lethargica, a contemporary cause of catatonic stupor. A report of two cases. *Br J Psychiatry* 1987; 151:550-2.
 13. Hokkanen L, Poutiainen, Valanne L, Salonen. Cognitive impairment after encephalitis: comparison of herpes simplex and other etiologies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:478-84.
 14. Kapur N, Barrer s, Burrows EH, Ellison D. Herpes simplex encephalitis: long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1334-42.
 15. Eslinger PJ, Damasio H, Damasio AR, Butters N. Nonverbal amnesia and asymmetric cerebral lesions following encephalitis. *Brain Cognition* 1993;2:140-52.
 16. Hokkanen L, Launes J. Duration of transient amnesia correlates with cognitive outcome in acute encephalitis. *Neuroreport* 1997;8:2721-25.
 17. Hokkanen L, Launes J, Vataja R, Valanne L, Iivanainen M. Isolated retrograde amnesia for autobiographical material associated with acute left temporal lobe encephalitis. *Psychol Med* 1995;25:203-8.
 18. McCarthy RA, Evans JJ, Hodges JR. Topographic amnesia: spatial memory disorder, perceptual dysfunction, or category specific semantic memory impairment?. *J Neurol Neurosurg Psych* 1996;60:318-25.
 19. Tanaka Y, Miyazawa Y, Hashimoto R. Postencephalitic focal retrograde amnesia alter bilateral anterior temporal lobe damage. *Neurology* 1999;53:344-50.
 20. Colchester A, Kigsley D, Lasserson D, Kendall B. Structural MRI volumetric analysis in patients with organic amnesia, 1: methods and comparative findings across diagnostic groups. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001;71:13-22.
 21. Pietrini V, Nertempi P, Vaglia A, Revello MG. Recovery from herpes simplex encephalitis: selective impairment of specific semantic categories with neuroradiological correlation. *J Neurol Neurosurg Psych* 1988;51:1284-93.
 22. Soto-Hernández JL. Follow-up in herpes simplex virus encephalitis. *CID* 2000; 31:206-7.
 23. Arlazoroff A, Carpel CL, Zonis H, Goldenberg E, Zekler E. Incomplete Kluver-Bucy syndrome and fluent aphasia. *Brain Language* 1984;23:300-6.
 24. Boulais P, Delcros J, Signoret JL. Subacute excitation caused by probable herpetic encephalitis. Favorable effects of lithium. *Ann Med Int* 1976;127:345-52.
 25. Caparros-Lefebvre D, Girard-Buttaz I, Reboul S. Cognitive and psychiatric impairment in herpes simplex virus encephalitis suggest involvement of the amygdalo-frontal pathways. *J Neurol* 1996;243:248-56.
 26. Johnson. Encephalitis letárgica, a contemporary cause of catatonic stupor. *Br J Psychiatry* 1987;151:550-2.
 27. Klapper PE, Cleator GM, Longson M. Mild forms of herpes encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 1247-50.