

# Revista Mexicana de Pediatría

Volumen  
Volume **70**

Número  
Number **4**

Julio-Agosto  
July-August **2003**

*Artículo:*

Un caso fatal de encefalitis por  
enterovirus. Revisión del diagnóstico y  
tratamiento

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

## Un caso fatal de encefalitis por enterovirus. Revisión del diagnóstico y tratamiento

(A fatal case of enterovirus encephalitis.  
A review about diagnosis and treatment)

Jesús Goyo Rivas,\* Magdalena Correa Vega,\*,\*\* Rodolfo Yáñez Saavedra,\* Raúl Rojas Abán,\* José de Jesús Coria Lorenzo,\*\* Bertha Lilia Romero Baizabal\*\*\*

### RESUMEN

**Introducción.** Encefalitis aguda es un diagnóstico que desafía al clínico, es una patología poco común pero con manifestaciones clínicas bien documentadas.

**Caso clínico.** Presentamos el caso de un preescolar masculino de 4 años de edad, quien ingresa al hospital por fiebre y alucinaciones, con LCR compatible con neuroinfección viral, ameritando cuidados intensivos por inestabilidad hemodinámica y neurológica, TAC y RM cerebral muestra edema cerebral, lesiones isquémicas y hemorragia en la cisura de Silvio, sugestivas de lesiones herpéticas por lo que se inicia aciclovir. Fallece al 13avo. día de hospitalización. Estudio anatomo-patológico compatible con infección vital del sistema nervioso central, descartándose lesiones por virus de la familia herpesviridae. La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en LCR resultó positiva para enterovirus y negativo para herpes virus.

**Conclusiones.** Los enterovirus, particularmente el coxsackievirus A son causa de encefalitis aguda focal en niños y adolescentes, habitualmente con buen pronóstico, y completa recuperación del paciente contrarrestando con el presente caso, el cual tuvo un desenlace fatal, mismo que se ha descrito en muy pocos casos. Por esto último, nuestro interés en darlo a conocer.

**Palabras clave:** Encefalitis, enterovirus, PCR (reacción en cadena de la polimerasa), plecoranil.

### SUMMARY

**Introduction.** The acute encephalitis is a diagnostic that challenge to the clinic, is a pathology few common, but with clinics manifestations very well knowledge.

**Case report.** We present a case of a male child, who had fours years old, he entrance at the hospital with fever and hallucinations, with LCR enough to appear with viral encephalitis. He needed Intensive Cares for hemodynamic and neurology unstable. TAC and RM cerebral was made, both showed cerebral oedema, izquemic lesions and haemorrhagic in the Silvio incision, suggestive of herpetic lesions, for this reason he received aciclovir. Nevertheless he died between thirteen day of hospitalization. The study anatomo-pathological was compatible with a viral infection of the Central Nervous System discarded lesions for herpesvirus. Polymerase chain reaction (PCR) was finished positive enterovirus and negative herpesvirus.

**Conclusion.** Most of the enterovirus infections, particularly Coxsackievirus A are cause of focal acute encephalitis in children's and adolescents with a good prognostic and complete recovery of the patient, differ with this case, who have a fatal evolution which are describe in the literature in very few cases. For last, is our interest to make known this presentation.

**Key words:** Encephalitis, enterovirus, polymerase chain reaction (PCR), pleconaril.

\* Unidad de Infectología, Departamento de Pediatría y Puericultura, Instituto Autónomo, Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Estado de Mérida, Venezuela.  
\*\* Departamentos de Infectología.  
\*\*\* Radiología e Imagen, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Las enfermedades virales del sistema nervioso central (SNC) son infrecuentes, comparando su frecuencia con la de las infecciones virales sistémicas. La invasión al sistema nervioso se relaciona con la disruptión de los mecanismos de defensa del huésped y la patogenidad del virus infectante. La encefalitis suele ser una complicación poco habitual de la viremia; la forma aguda de esta

localización afecta tanto a niños como adultos jóvenes, siendo más frecuente y grave en los niños. Entre los virus comúnmente implicados en las encefalitis destacan los enterovirus. Cabe mencionar que los virus, en general, tienen una gran diversidad geográfica.<sup>1-3</sup>

El propósito de este artículo es reportar el caso de un niño que tenía signos clínicos, e imágenes tomográficas de infección focal del sistema nervioso central, con evolución fatal. Por los datos clínicos e imagenológicos se sospechó una encefalitis por virus de herpes simple (HSV); sin embargo, el estudio del LCR por PCR (reacción de la polimerasa en cadena) reportó enterovirus, y el estudio anatomo-patológico macroscópico no mostró áreas de hemorragia; el histopatológico tampoco evidenció la presencia de inclusiones citoplasmáticas, que son patognomónicas de la familia herpesviridae. Las particularidades de este caso y su escasa frecuencia, estimularon a los autores a hacer una revisión.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de preescolar masculino de 4 años de edad, procedente de Santa Cruz de Mora (región de los Andes venezolanos), con fiebre de 5 días de evolución, alucinaciones y desorientación por lo que fue ingresado al Hospital Universitario de los Andes con el diagnóstico de meningoencefalitis viral. Se realizó una punción lumbar la cual se reporta de la siguiente manera: líquido cefalorraquídeo transparente, proteínas 37 mg/dL, glucosa 112 mg/dL, células 138, segmentados 6% y linfocitos 94%, Pandy: negativo, Gram: no se observan bacterias.

No hubo crecimiento de gérmenes en cultivo de LCR. Al segundo día de hospitalización presentó deterioro neurológico acompañado de disminución del estado de conciencia; 8 puntos en la escala de coma de Glasgow y luego de 3 puntos, por lo que fue necesario el inicio de ventilación mecánica y apoyo inotrópico por inestabilidad hemodinámica, y concomitantemente convulsiones tónico-clónicas generalizadas al inicio y luego focalizadas en hemicara izquierda, ameritando la infusión de difenilhidantoina, fenobarbital y tiopental sódico para lograr remisión de tal evento convulsivo. El paciente fue atendido en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. A su ingreso se realizó también una TAC (tomografía axial computarizada) cerebral con contraste cuyo reporte por escrito informa: hematoma intraparenquimatosa temporal izquierdo con edema cerebral moderado, también se solicitó una RM (resonancia magnética) cerebral: edema cerebral difuso con focos isquémicos múltiples y hematoma temporal izquierdo (*Figuras 1 y 2*). El hemograma se reportó con fórmula blanca entre 8,000 y 11,000, con marcado predominio de segmentados. Correlacionando la clínica, el laboratorio en conjunto con estudios image-

nológicos se plantea como una encefalitis viral de etiología herpética instaurando tratamiento con aciclovir, aunado al manejo anticonvulsivo además de recibir tratamiento con furosemide. Se solicitó una nueva TAC de control al noveno día de hospitalización, misma que se informó así: Hay isquemia cerebral difusa de predominio derecho, sin cambios en los focos hemorrágicos.

Se mantiene febril durante toda la hospitalización, durante la cual presenta un evento compatible con clínica de traqueítis, para la cual recibe tratamiento.

Al noveno día presenta anisocoria, pupilas fijas y desaparición de la respuesta motora, al 13avo. día presenta asistolia que no responde a medidas de reanimación.

Estudios complementarios tanto de su ingreso y durante su estancia intrahospitalaria tales como: cultivos de sangre, orina, heces, y LCR finalmente se reportaron negativos. Los estudios serológicos resultaron así: Para citomegalovirus IgG positiva e IgM negativa. Se solicitaron reacciones febres que fueron negativas, y el análisis toxicológico también fue negativo.

Se solicitó autopsia en la cual el estudio anatomo-patológico macroscópico reportó: edema cerebral con áreas de isquemia, microscópicamente imágenes compatibles con proceso viral descartando lesiones sugestivas de citomegalovirus o herpéticas.

El reporte de PCR del LCR reporta: positivo para enterovirus. Y la inmunofluorescencia directa del LCR negativo para herpes virus.

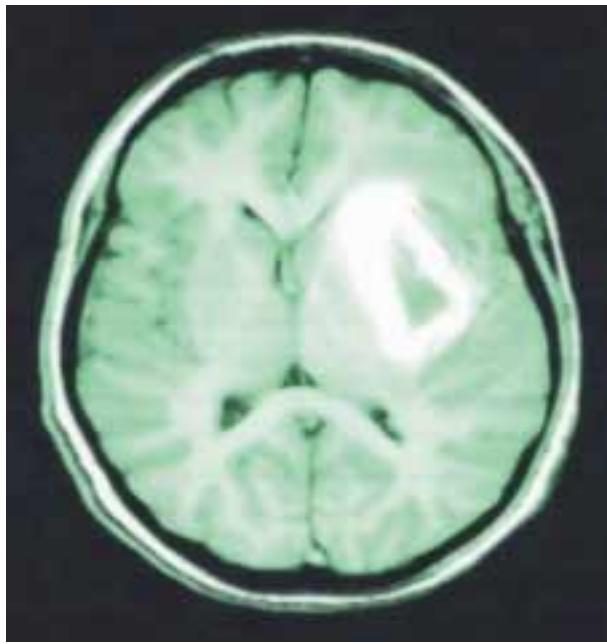
A continuación se muestran las imágenes tomográficas y de resonancia magnética donde se aprecia el área de hemorragia en la arteria cerebral media (*Figuras 1 y 2*).

## DISCUSIÓN

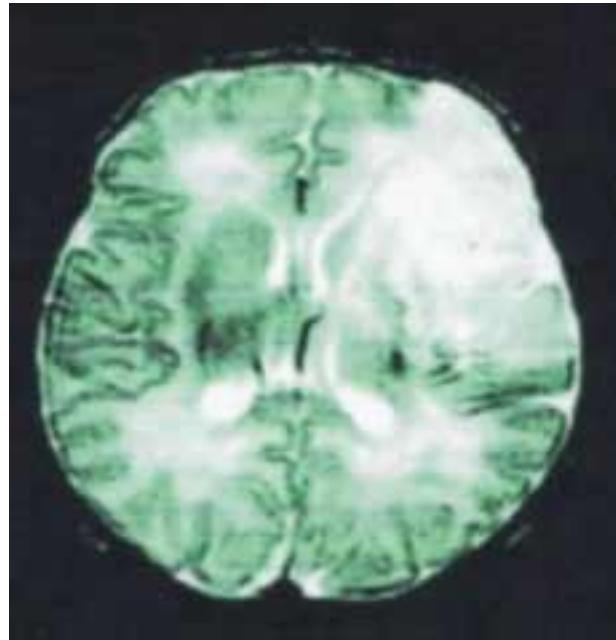
Los enterovirus son virus pequeños, no envueltos, de 30 nm. Tienen una cadena de RNA y pertenecen a la familia *Picornaviridae*; están implicados en una amplia patología que se presenta en niños y adultos. Existen más de 70 serotipos con distribución mundial.<sup>4</sup>

La encefalitis por enterovirus es infrecuente pero bien documentada; la infección puede ocurrir con o sin signos clínicos de inflamación meníngea. Los hallazgos clínicos de meningoencefalitis por enterovirus varía en severidad, pero ellos generalmente afectan el cerebro en forma generalizada o difusa.<sup>5</sup>

Las infecciones por estos virus a menudo se diagnostican como bacterianas u otras infecciones vitales (ejemplo: infección por VHS [virus herpes simple]) por lo que se solicitan estudios de laboratorio y gabinete y se prescriben tratamientos innecesarios.<sup>6</sup> Los enterovirus causan anualmente entre 15 a 20 millones de infecciones, en los Estados Unidos de Norteamérica. Los eventos epidémicos



**Figura 1.** Secuencia T1 axial mostrando lesión hiperintensa con centro de menor intensidad en relación a hematoma en diferentes grados de oxidación localizado en la región temporal izquierda que desplaza estructuras de núcleos caudales, rodeada de zona de menor intensidad que afecta sustancia blanca y gris en relación a edema perilesional.



**Figura 2.** Secuencia T2 axial donde se demuestra zona de mayor intensidad parenquimatosa hacia la cabeza del núcleo caudado izquierdo que corresponde a hematoma en fase subaguda, rodeado de zonas discretamente de menor intensidad en relación a edema importante de sustancia blanca y gris, así como disminución de la intensidad de la señal a nivel de la sustancia gris cortical en relación a eventos isquémicos.

ocurren predominantemente en el verano y otoño, pero hay casos esporádicos en cualquier época del año.<sup>1,7</sup>

La transmisión es principalmente por vía fecal-oral y es menos común a través de gotas del tracto respiratorio. Una vez que el virus entra a través de la mucosa oral o respiratoria, se replica en el tejido linfático (principalmente tejido gastrointestinal) antes de diseminarse por vía hemática y en su fase virémica. En esta etapa los enterovirus se diseminan al SNC, corazón, hígado, pulmones, riñones, etc. sitios donde en ocasiones se presenta con las manifestaciones clínicas correspondientes.<sup>8,9</sup> La afección del SNC habitualmente da lugar a un cuadro leve, con una completa recuperación del paciente; sin embargo, en algunos casos se puede presentar un cuadro severo y algunas veces fatal, como en el presente caso.<sup>10-12</sup>

Los enterovirus, incluyendo los poliovirus, representan del 11% al 22% de los casos de encefalitis viral documentada por laboratorio.<sup>5</sup> En un estudio realizado en Finlandia se encontró que antes del programa de vacunación con vacuna trivalente viral los más comunes asociados con la encefalitis aguda de los niños eran, sarampión, parotiditis y rubéola, el virus de la varicela zoster (VZV) y el *Mycoplasma pneumoniae*, pero después de iniciado el progra-

ma, en 1982, el patrón etiológico de encefalitis aguda en niños finlandeses cambió: los más comunes fueron el VZV, el *M. pneumoniae* y los enterovirus, implicados todos en encefalitis en la población de niños.<sup>2,13,14</sup>

En algunos estudios sobre encefalitis aguda en niños el sexo masculino está más frecuentemente afectado que el sexo femenino. Koskinen y Vaheri reportaron que las infecciones por el virus del sarampión, herpes y enterovirus son más comunes en varones que en hembras, sin embargo *M pneumoniae* y Adenovirus tiende a afectar más frecuentemente a las niñas.<sup>14</sup>

La encefalitis asociada a enterovirus puede llegar a presentarse hasta en un 25% durante un evento epidémico. En los estados Unidos de Norteamérica los enterovirus son la principal causa de meningitis aséptica en niños, con un rango estimado de casos de 75,000 por año.<sup>15</sup> Los cuadros graves y fatales asociados a encefalitis viral por enterovirus se han documentado en niños menores de 1 año, neonatos, pacientes con inmunodeficiencias (principalmente hipogammaglobulinemia asociada al cromosoma X [evolución crónica]).<sup>1</sup>

En encefalitis por enterovirus el LCR (líquido cefalorraquídeo) inicialmente presenta predominio de poli-

morfonucleares que en el término de 8-10 horas varía a mononucleares, y puede permanecer alterado por más de dos semanas.<sup>1,15,16</sup>

Los recién nacidos y lactantes con infección del SNC típicamente se presentan con fiebre e irritabilidad, mientras que los niños mayores aquejan cefalea. La rigidez de nuca, fotofobia, náusea y vómito son comunes. Coxsackievirus A9 comúnmente se ve implicado en meningitis aséptica y a menudo cursa con exantema, durante el periodo febril la erupción maculopapular eritematosa inicia en cara y cuello para extenderse luego a extremidades. Las lesiones en ocasiones pueden ser urticiformes y/o petequiales que semejan meningococcemia. El exantema o rash dura de uno a siete días. Cuando en el curso de la enfermedad hay progresión a encefalitis el daño neurológico puede ser permanente (crisis convulsivas) o incluso llegar al estado de coma en un porcentaje pequeño de pacientes.<sup>17-22</sup>

El diagnóstico precoz es extremadamente importante para el manejo del paciente con meningoencefalitis. Hasta hace poco el cultivo viral (CV) era el estándar de oro para el diagnóstico de infecciones por enterovirus, dado que podían cultivarse de sangre LCR, orina, faringe y otros tejidos diferentes. Una importante ventaja es que el CV puede diferenciar entre los diferentes serotipos de enterovirus, pero una desventaja es que los virus pueden ser cultivados en heces y/o faringe mucho tiempo después que la infección ha resuelto, aunado a ello es el tiempo que se tarda para su crecimiento en el cultivo (8 días), ello implica que un CV deba ser interpretado cuidadosamente.<sup>6,7,18,23,24</sup> Otra desventaja del CV es su baja sensibilidad, dado que en encefalitis viral es de menos del 75% y para infecciones generales lo es del 65%. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha mejorado las posibilidades diagnósticas en pacientes con infección viral por enterovirus. Dado que todos los enterovirus muestran secuencias genómicas comunes, la PCR puede detectar casi todos los serotipos de enterovirus. La ventaja de esta prueba sobre el CV es que requiere una muestra pequeña, tiene una alta sensibilidad (100%) y especificidad (97%) en tratándose de meningitis por enterovirus, además que el resultado se da en 5-24 h.<sup>13,18,25</sup>

En cuanto al tratamiento, se han implementado diferentes manejos, uno de ellos lo es el empleo de inmunglobulina intravenosa (IGIV), la cual ha sido empleada tanto como profilaxis y manejo terapéutico en pacientes con infecciones graves por enterovirus, principalmente neonatos, pacientes con agammaglobulinemia, pacientes con encefalitis grave o meningoencefalitis crónica por enterovirus. Sin embargo, las muestras de

pacientes han sido pequeñas para ser una muestra representativa y concluyente en cuanto a recomendar en forma rutinaria su administración.<sup>18</sup> Los medicamentos antivirales que inhibían la replicación de enterovirus han sido motivo de continuos estudios como estrategia de tener una terapia antiviral en infecciones por enterovirus. Pleconaril es un antiviral de amplio espectro cuyo mecanismo de acción es el evitar la adhesión y unión del virus a los receptores de la célula huésped, al unirse éste a la cápside proteica viral. Actualmente diversos estudios han demostrado la eficacia del pleconaril en el tratamiento tanto de infecciones leves a severas tanto meníngeas como de vías respiratorias causadas por enterovirus. Las dosis recomendadas han sido de 2.5 mg/kg a 5.0 mg/kg tres veces al día por un periodo de siete días. La biodisponibilidad reportada es del 70%, siendo bien absorbido a nivel gastrointestinal, con una vida media prolongada. La actividad antiviral de pleconaril se ha demostrado en más del 90% a concentraciones de menos de 0.1 µg/mL. Se absorbe bien por tracto gastrointestinal y tiene una vida media larga. Tanto en suero como en LCR, pleconaril alcanza niveles mayores a 0.1 µg/mL.<sup>18,24,26-29</sup>

Cabe pues concluir que los enterovirus usualmente dan lugar a enfermedades autolimitadas, con alta morbilidad pero fatales. En algunos enfermos, sin embargo, las infecciones por enterovirus pueden comprometer la vida; como en miocarditis, sepsis neonatal, meningitis, encefalitis, y los niños inmunocomprometidos. Aunque pueden ser causa de enfermedad en todas las edades, los niños preescolares y lactantes menores. Existen más de 70 serotipos de enterovirus y el hecho de que no exista inmunidad tipo reacción cruzada en los niños, es la razón por la que son más propensos a enfermar por estos virus.

En cuanto al diagnóstico el CV que anteriormente era considerado estándar de oro, su uso se ha limitado ya que además de lo ya señalado, puede dar hasta 25%-35% de cultivos falsos-negativos. Estudios más recientes mencionan la PCR como el procedimiento superior al CV, con el doble de la sensibilidad del CV: puede identificar casos de infección por enterovirus que fueron indetectables por CV. Es, pues, el método recomendado para diagnóstico rápido y oportuno que evitar la hospitalización innecesaria, así como el empleo de antibióticos y otras pruebas de diagnóstico.

El pleconaril es un nuevo antiviral de amplio espectro que se integra dentro de la cápside de los picornavirus, incluyendo enterovirus y rinovirus, evitando que el virus se una a los receptores celulares y así libere su RNA dentro de la célula. Aunque en este caso en particular no recibió tratamiento por no disponer en el país; los diferentes estudios indican que el ple-

conaril inhibe la replicación viral en más del 96% al 99% de los serotipos aislados más comúnmente. Los estudios recientes al respecto de su empleo son prometedores y se recomienda usarlo en aquellos casos donde la infección por enterovirus comprometa la vida del paciente.

## Referencias

1. Coria JL, Juárez ME, Velázco VA. Meningoencefalitis viral. Enfoque clínico. *Rev Mex Ped* 2001; 68(6): 252-259.
2. Yunhe XU, Getu Z, Vene S. Viral etiology of acute childhood encephalitis in Beijing diagnosed by analysis of simple examples. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1018-24.
3. Baron RC, Hatch M, Kleeman K. Aseptic meningitis among members of a high school football team: an outbreak associated with echovirus 16 infection. *JAMA* 1982; 289: 1724.
4. Rotbart HA, Hayden FG. Picornavirus infections: a primer for the practitioner. *Arch Fam Med* 2000; 9(9): 913-920.
5. Bacon CJ, Sims DG. Echovirus 19 infection in infants under 6 months. *Arch Dis Child* 1976; 51: 631.
6. Wilfer CM, Nusinoff-Lehrman S, Katz SL. Enterovirus and meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2(4): 333-341.
7. Pichichero ME, McLinn S, Rotbart HA et al. Clinical and economic impact of enterovirus illness in private pediatric practice. *Pediatrics* 1998; 102: 1126-1134.
8. Rotbart HA, Kirkegaard K. Picornavirus pathogenesis: viral access, attachment, and entry into susceptible cells. *Semin Virol* 1992; 3: 483-499.
9. Santi J, Vainiopaa R, Hyypia T. Molecular detection and typing of human picornavirus. *Virus Res* 1999; 62: 185-192.
10. Martin S. Meningoencefalitis viral. *N Engl J Med* 1992; 326: 1182.
11. Raynik M, Ottolini MG. Serious infections of the central nervous system: encephalitis, meningitis and brain abscess. *Adolesc Med* 2000; 11(2): 401-25.
12. Muir P, Van Loon AM. Enterovirus infections of the central nervous system. *Intervirology* 1997; 40(2-3): 153-66.
13. Koskineni M, Korppi M, Mustonen K. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. *Eur J Pediatr* 1997; 156(7): 541-5.
14. Koskineni M, Rautunen J. Epidemiology of encephalitis in children. A 20 year survey. *Ann Neurol* 1991; 29: 492-7.
15. Rotbart HA. Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 1995; 20(4): 971-81.
16. Arroyo HA, Bologna R. Viral encephalitis. *Rev Neurol* 1997; 25(142): 912-9.
17. Dagan R. Nonpolio enterovirus and the febrile young infant: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 67-71.
18. Stalup JR, Chilukuri S. Enterovirus infections: A review of clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Dermatol Clin* 2002; 20(2): 1-10.
19. Modlin J, Dagan R, Berlin L, Virshup DM. Focal encephalitis with enterovirus infections. *Pediatrics* 1991; 88(4): 841-5.
20. Chang LY, Lin TY, Huan YC, Tsao KC, Shih SR, Kuo ML et al. Comparison of enterovirus 71 and coxsackie-virus A16 clinical illnesses during the Taiwam enterovirus epidemic. 1998. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(12): 1092-6.
21. De la Fuente G, Palacios O, Villagra E, Villanueva ME. Isolation of coxsackieviruses B5 in a fatal case de meningoencephalitis. *Rev Med Chil* 1995; 123(12): 1510-3.
22. Wang SM, Liu CC, Tseng HW, Wang JR, Huang OC. Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in Southern Taiwan with an emphasis on neurological complications. *Clin Infect Dis* 1999; 29(1): 184-90.
23. Studahl M, Bergstrom T. Acute viral encephalitis in adults a prospective study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 215-20.
24. Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(12): 1033-9.
25. Rother H, Webster AD. Treatment of potentially life threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis* 2001; 32(2): 228-35.
26. Kearns GL, Bradley JS, Jacobs RF, Capparelli EV, James LP, Johnson KM, Abdel-Rahman SM. Single dose pharmacokinetics of pleconaril in neonates. Pediatric Pharmacology Research Unit Network. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(9): 833-9.
27. Yaruch LI, Steele RW. Diagnosis and prospective treatment of enteroviral infections in children. *Clin Pediatr* 2000; 39(4): 209-11.
28. Sawyer MH, Saez-Llorenz X, Aviles CL et al. Oral pleconaril reduces the duration and severity of enteroviral meningitis in children. Presented at the Pediatric Academy Societies' Annual Meetinn, San Francisco. 1999.
29. Sawyer MH. Enterovirus infections: Diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13(1): 40-47.

### Correspondencia:

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo,  
Depto. de Infectología  
Hospital Infantil de México  
Federico Gómez, Dr. Márquez No. 162,  
Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc,  
C.P. 06720, México, D.F., México

**Tendencia a que los bebés comparten la cama con los padres en Estados Unidos, 1993-2000.** Que los bebés comparten la cama con los padres es considerado por algunos beneficios para el bienestar del lactante y por otros como una situación potencialmente letal. Este estudio examina las tendencias en esta cuestión y los factores que influyen en esta conducta. Los autores llegan a la conclusión de que la práctica de compartir habitualmente la cama está aumentando en Estados Unidos y su frecuencia se ha doblado en la última década. Dado que esta costumbre parece estar ampliamente difundida y fuertemente condicionada por factores culturales, son deseables más estudios sobre sus consecuencias, riesgos y beneficios. (M. Willinger y cols., *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 43-49). Tomado de: *MTA-Pediatría*, Vol. XXIV, Nº 3, 2003.