

LAS ENCEFALITIS VIRALES

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo de los Dres. Roberto L. González, Oscar A. Villar, Hector M. Perelmutter, Jorge A. San Juan, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

CONCEPTO

El término encefalitis hace referencia a un proceso inflamatorio agudo, habitualmente difuso, que afecta al cerebro. La encefalitis aguda de causa viral incluye dos entidades clínico patológicas distintas. Una, conocida como *encefalitis viral aguda*, comprende la infección directa de las células neurales con inflamación perivascular, destrucción neuronal, neuronofagia y necrosis tisular, localizando esta patología primariamente en la sustancia gris. La otra, denominada *encefalomielitis postinfecciosa (encefalomielitis diseminada aguda -EDEM-)*, es una enfermedad que sigue a una variedad de infecciones virales y algunas bacterianas, en la que no hay evidencia de infección directa de las células neurales, pero hay una inflamación perivenular ampliamente diseminada y una desmielinización localizada en la sustancia blanca del cerebro y eventualmente de la médula, atribuible a una respuesta inmune anormal. La forma más grave de esta última entidad es la leucoencefalitis aguda hemorrágica (AHLE), aunque algunos autores las consideran dos entidades distintas.

Desde el punto de vista clínico la distinción es a menudo difícil, a menos que la enfermedad desmielinizante complique a una enfermedad exantemática. Históricamente, aproximadamente dos tercios de los casos fatales de encefalitis eran encefalitis virales agudas, y un tercio, encefalomielitis. El número de casos de encefalomielitis posinfecciosa ha disminuido considerablemente, debido a la eliminación de la vacuna para la prevención de la viruela y a la institución de la inmunización contra el sarampión, paperas y rubéola.

A pesar de que más de 100 agentes diferentes han sido asociados con encefalitis, los causales más importantes de infección neuronal y glial aguda que amenazan la vida son el virus herpes simplex y los arbovirus. Por su parte, las enfermedades respiratorias no específicas son en la actualidad las que más frecuentemente se relacionan con las encefalomielitis postinfecciosas.

LAS ENCEFALITIS AGUDAS

ETIOLOGÍA

Además de los arbovirus y del virus del herpes simplex, varios otros virus son capaces de provocar encefalitis viral aguda. En la Tabla 1 se indican los agentes reconocidos en un orden aproximado de severidad.

Tabla 1.- Virus que causan encefalitis viral aguda, en orden creciente de severidad.

Virus	Comentario
Coxsackie y echovirus	< 3% de encefalitis, rara, fatal en neonatos
Herpesvirus humano 6, agente del exantema	Encefalitis leve en niños
HIV	Encefalitis aguda, rara en la infección primaria
Adenovirus	Encefalitis grave ocasional en niños
Virus Epstein Barr*	Encefalitis ocasional con mononucleosis infecciosa
Citomegalovirus	Encefalitis ocasional, síndrome simil mononucleosis
Virus de la paperas*	Encefalitis habitualmente leve; la muerte es rara
Virus de la coriomeningitis linfocitaria	Encefalitis habitualmente leve; la muerte es rara
Arbovirus	1-50% de casos son fatales [†] , dependiendo del virus
Virus herpes simplex	70% de casos fatales sin tratamiento
Virus de los monos B	Encefalitis difusa, alta mortalidad
Virus de la rabia	99 % de casos fatales

*Algunos casos fatales tienen la patología de la encefalomiелitis posinfecciosa. Algunos virus pueden causar encefalitis aguda y encefalomiелitis posinfecciosa.

[†]La encefalitis de California es fatal en < del 1% de los niños; la encefalitis equina del oeste, en 10% de los infantes; la de St.Louis en 20% de los ancianos; la equina del este, en 50% de los individuos de todas las edades.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen dos patrones epidemiológicos distintos en las encefalitis virales. Uno involucra la transmisión oral o respiratoria persona a persona como sucede con el virus del sarampión, paperas, los enterovirus, y los herpesvirus, incluyendo el virus varicela-zoster. El otro patrón es típico de los arbovirus, y requiere la inoculación del virus en el torrente sanguíneo del hombre a través de la mordedura o picadura de un insecto infectado, usualmente el mosquito (para los virus de las familias *Flaviviridae*, *Togaviridae* y *Bunyaviridae*), o la garrapata. En el caso de la rabia o el herpesvirus B de los monos, la inoculación directa en el tejido neural por la mordedura de animales infectados es la manera de transmisión.

Se ha estimado que la encefalitis por virus herpes simplex (HSE), la encefalitis viral tratable más importante, tiene una incidencia de alrededor de un caso por millón por años. Alrededor del 90% de los casos de HSE son causados por el HSV-1, y el 10% son debidos al HSV-2, este último habitualmente afectando a individuos inmunocomprometidos y neonatos en los cuales puede producir una enfermedad diseminada. Los análisis moleculares de sitios apareados oral/labial y cerebral han indicado que la HSE puede ser el resultado de una infección primaria, una reactivación de un HSV latente, o una reinfección por un segundo HSV. Recientemente se han descrito episodios de reactivación del virus en el cerebro en pacientes sometidos a neurocirugía o luego de un traumatismo encefalocraneano.

Un estudio reciente en Finlandia (Koskiniemi y col.) utilizó PCR para detectar varios virus en el líquido cefalorraquídeo de alrededor de 3.000 pacientes que presentaban infecciones varias del SNC. Se comprobó, sorpresivamente, que el virus de la varicela-zoster (VZV) era el más detectado (29%), mientras que el HSV y los enterovirus eran responsables del 11% de los casos, y el virus de la influenza A del 7%. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la detección del HSV en la encefalitis viral es crítica debido a que existe un tratamiento efectivo para esta enfermedad.

Mientras que el virus HIV no se ha considerado como una causa habitual de encefalitis aguda, es importante destacar que el mismo produce una inmunosupresión que predispone al individuo a encefalitis virales por otros agentes, HSV-1, HSV-2, VZV, y citomegalovirus.

La epidemiología de las encefalitis arbovirales es extremadamente compleja y representa una adaptación altamente especializada del virus para su replicación en una especie dada de mosquito o garrapata (vector) y depende de la disponibilidad de la fuente de alimento sanguíneo (huésped intermediario) y de la estación del año de mayor actividad para el insecto (mosquito o garrapata), que generalmente comprende desde el fin de la primavera, hasta el fin del verano. Los huéspedes animales intermediarios son usualmente pájaros y caballos. Los seres humanos son huéspedes accidentales de la infección y representan para el ciclo su vía final. Por estas razones, las infecciones por arbovirus tienen una localización geográfica dependiente de la presencia del insecto vector y del reservorio animal. Un ejemplo característico de este tipo de encefalitis es la conocida como encefalitis del Oeste del Nilo (*West Nile encephalitis*), producida por un miembro del genero *flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Se trata de una enfermedad enzoótica en Africa, Europa y Asia. Su reservorio típico incluye una amplia variedad de pájaros domésticos y salvajes, y los vectores son mosquitos de la especie *Culex pipiens* y *C. restuans*. Recientemente se han descrito brotes de esta enfermedad en distintos lugares de EE.UU. La encefalitis de Nipah, por su parte, ha resultado de la penetración de un nuevo virus del grupo de los paramixovirus a través de una barrera de especie desde el murciélago al cerdo, y representa la primera encefalitis epizootónica de gran escala que involucra una transmisión directa del animal al humano.

La encefalitis producida por el virus de St. Louis, que es causada por un arbovirus transmitido por los mosquitos, afecta a individuos en el este y el medio oeste de EE.UU., pero no

de Inglaterra. En los últimos años se han detectado una serie de casos producidos por este virus en la provincia de Córdoba, Argentina.

En la Tabla 2 se detalla la distribución geográfica de las principales encefalitis virales y en la Tabla 3 las características epidemiológicas de las mismas.

La incidencia de las encefalitis posinfecciosas es desconocida, pero algunos autores calculan que podría ser del 10-15 % del total de las encefalitis. En el pasado, el virus de la vacuna y el del sarampión eran las causas más comunes de esta infección; el primero fue eliminado por la falta de necesidad de una vacuna y la desaparición de la enfermedad. La frecuencia de la encefalomielitis postsarampionosa (1:1.000) será disminuida o eliminada de acuerdo al grado de inmunización de la población con la vacuna contra el virus. La frecuencia de enfermedad en los portadores del virus varicela zoster alcanza a 1:4.000; la producida por el virus de la rubéola (<1:20.000) puede llegarse a reducir extensamente con el uso regular de la vacuna; la producida por el virus del Epstein Barr es rara, del mismo modo que las producidas por los virus de la paperas (¿invasión directa por el virus?), de la influenza y las enfermedades respiratorias no específicas.

Tabla 2. Distribución geográfica de las principales encefalitis virales

Virus	Distribución geográfica
Encefalitis japonesa	Este de Asia, India
Encefalitis de Saint Louis	Estados Unidos, Caribe, Argentina (Córdoba)
Encefalitis de California	Estados Unidos
Encefalitis equina del Este	Costa del Atlántico en Estados Unidos, Caribe, Sudamérica
Encefalitis equina del Oeste	Oeste de Estados Unidos y Canadá, América Central y Sudamérica
Encefalitis equina venezolana	Texas, Florida, América Central y Sudamérica
Encefalitis del valle de Murray	Australia, Nueva Guinea
Rocío	Brasil
Complejo de encefalitis transmitidas por garrapatas	Mundial
Coriomeningitis linfocítica	Mundial
Paperas	Mundial
Sarampión	Mundial
Rabia	Mundial (excepto Reino Unido, Nueva Zelanda y Japón)
Encefalitis por herpes simple	Mundial
Encefalitis Epstein Barr	Mundial
Encefalitis Varicela Zoster	Mundial
HIV	Mundial
West Nile encephalitis	Africa, Europa y Asia. Episódica en EE.UU.
Encefalitis por virus Nipah (paramyxovirus)	Malasia

Tabla 3. Características epidemiológicas de las principales encefalitis virales

Virus	Edad/Sexo	Estación	Transmisión
Grupo Alfavirus			
Equina del Este	<10,>55años	Verano	Mosquito
Equina del Oeste	Infancia, vejez	Verano	Mosquito
Equina venezolana	Cualquiera	Meses lluviosos	Mosquito
Grupo Flavivirus			
St. Louis	>50 años	Verano	Mosquito
Japonesa	<10,>65 años	Primavera, verano	Mosquito
Producida por garrapata	Cualquiera	Verano	Garrapata
Bunyavirus			
California	Niños, M>F	Primavera, verano	Mosquito
Ortomixovirus			
Paperas	Infancia	Invierno, primavera	Respiratoria
Sarampión	Infancia	Invierno	Respiratoria
Rabdovirus			
Rabia	Cualquiera	Todo el año	Mordedura de animales
Herpesvirus			
Herpes simple 1 y 2	Cualquiera	Todo el año	Desconocida
Epstein Barr	Adultos	Todo el año	Respiratoria/oral
Varicela-zoster	Cualquiera	Todo el año	Respiratoria/latente
B de los monos	Cualquiera	Todo el año	Mordedura de monos (macaca)
Paramyxoviridae			
Virus Nipah	Adultos	Todo el año	Cerdos infectados

PATOGÉNESIS

Los agentes infecciosos pueden invadir el sistema nervioso central por varias vías. La más común es la vía sanguínea. La puerta de entrada de un patógeno y el sitio primario de proliferación puede ser el tracto respiratorio (sarampión, paperas, influenza y el virus varicela zoster), el tracto gastrointestinal (Coxsackie y echovirus), o tejidos subcutáneos (arbovirus).

En ciertas infecciones virales, la entrada al sistema nervioso central se produce a través de los nervios periféricos. Los sistemas de transporte dentro de los axones motores o sensoriales transportan sustancias desde el cuerpo celular a la periferia (transporte anterógrado) o desde la periferia a la célula (transporte retrógrado). La ruta neural es importante para la entrada del virus de la rabia. Los virus herpes simplex y varicela-zoster invaden mediante el transporte retrógrado desde la piel o mucosas hacia los ganglios sensoriales en el momento de la infección primaria, y por medio del transporte anterógrado los virus reactivados viajan desde el ganglio a la periferia durante las exacerbaciones. En ocasiones los virus reactivados pueden ser transportados por vía retrógrada al sistema nervioso central, caso del virus del herpes simplex, que sigue los tractos trigeminal y olfatorio.

La entrada al sistema nervioso central por vía de los nervios olfatorios desde la mucosa nasal ha sido demostrada en animales de experimentación, pero sólo es de importancia en la entrada de amebas de vida libre en los lóbulos olfatorio y frontal por medio de la mucosa nasal y a través de la lámina cribiforme.

Una vez que el agente causal llega al sistema nervioso central, se producen las alteraciones anatomopatológicas descritas precedentemente.

En las encefalomyelitis se produce una enfermedad aguda desmielinizante que habitualmente complica los exantemas virales o las infecciones virales respiratorias o gastrointestinales y en ellas no se conoce con certeza si la invasión al sistema nervioso central es un requisito para la producción de la enfermedad. Se cree que el mecanismo del daño al tejido nervioso está relacionado con la sensibilización del individuo a la mielina del sistema nervioso central. Este mecanismo es análogo al producido por las vacunas de la rabia preparadas a partir de tejido neurológico.

CUADRO CLÍNICO

Las características distintivas de la encefalitis aguda son la fiebre con el comienzo abrupto de cefaleas y obnubilación mental. Así, la encefalitis difiere de la meningitis, en la cual los pacientes se presentan con rigidez de nuca prominente y cefaleas, siendo la obnubilación mental generalmente menos significativa.

A medida que la enfermedad progresa, los cambios mentales incluyen delirio, estupor y a veces coma. El edema de papila no es común al ingreso, pero se puede hacer evidente al final del curso clínico. Se pueden producir convulsiones localizadas o generalizadas. Puede haber signos de foco neurológico, pero no son comunes. En la Tabla 4 se describen los signos y síntomas más frecuentes de las encefalitis.

La encefalitis es una enfermedad notablemente epileptogénica, y se han descrito series de casos de *status epilepticus* refractario que requieren tratamiento por largo tiempo con anestésicos, incluso por varias semanas.

Tabla 4. Signos y síntomas de encefalitis aguda

Signos y síntomas comunes

Fiebre
Cefaleas
Náuseas, vómitos
Cambios mentales: confusión, delirio, letargia, estupor y coma
Convulsiones: generalizadas o localizadas
Hiperreflexia, signo de Babinski, debilidad
Rigidez de nuca leve

Signos y síntomas menos comunes

Temblor de miembros y cara, disartria, hemiparesia, parálisis de nervios craneales, afasia, ataxia, ceguera

Es de destacar que cuando está involucrado el eje hipotalámico-hipofisario, se observan hipotermia y poiquilotermia, diabetes insípida y secreción inapropiada de hormona antidiurética. Además, si hay compromiso de la médula se hace presente una parálisis flácida con abolición de reflejos tendinosos y alteraciones esfinterianas vesicales e intestinales.

Es interesante destacar que no hay rasgos patognomónicos de encefalitis que permitan determinar la etiología a partir de los signos y síntomas. Así, la encefalitis por herpes simplex no puede ser distinguida de las otras causas de encefalitis, en base exclusivamente a los datos clínicos. A pesar de ello, algunas encefalitis presentan rasgos tan distintivos que su diagnóstico se hace evidente si existe la sospecha clínica.

La rabia se adquiere por la mordedura de un animal infectado. En la actualidad se considera frecuente la adquisición por aun pequeñas lesiones, como en el caso de la transmisión a partir del murciélago. El periodo de incubación varía de 10 días a un año (promedio 20 a 60 días). Los pacientes infectados desarrollan pródromos dos a 10 días después de la exposición, que persisten por varios días, incluyendo fiebre, dolores, hidrofobia y una sensación quemante o parestesia alrededor del sitio de la herida original. La mayoría de los pacientes desarrollan la rabia “furiosa”, que se caracteriza por agitación, confusión, movimientos motores excesivos, espasmos musculares, parálisis de las cuerdas vocales, convulsiones, parálisis focales de los miembros, y coma. Temprano en el curso de la enfermedad, los pacientes pueden experimentar períodos de agitación y confusión alternando con breves períodos de lucidez. Las anomalías del sistema nervioso autónomo son comunes e incluyen pupilas irregulares dilatadas, aumento de la secreción salival y lagrimal y sudoración difusa. El 20% de los pacientes experimentan la rabia “muda”. Estos pacientes se presentan con parálisis motora ascendente que simula un síndrome de Guillain-Barré. Al cabo de siete a diez días del inicio del síndrome neurológico agudo, el paciente entra en coma, con episodios de apnea prolongada, convulsiones, y por último colapso vascular y respiratorio. La muerte se produce en pocos días, y la recuperación es excepcional.

Las infecciones por arbovirus en los humanos habitualmente son leves y autolimitadas. Los pacientes se presentan con síntomas inespecíficos de tipo coriza: fiebre, cefaleas, dolor

retroocular, mal estado general, mialgias y rash cutáneo. Algunos arbovirus invaden el SNC y producen meningitis, encefalitis o mielitis. En los casos severos, los pacientes pueden presentar meningismo, cambios en el estado mental, coma, hemiparesia, afasia, ataxia, signos piramidales, déficits de los pares craneales, temblor o convulsiones. La infección fulminante habitualmente produce daño neurológico permanente o muerte.

El dengue es una infección diseminada en todo el hemisferio sur, siendo la infección por arbovirus que más afecta a los viajeros. El virus del dengue es un flavivirus transmitido por la picadura de los mosquitos *Aedes aegypti* o *A. albopictus*. Los síntomas habitualmente aparecen cuatro a siete días después de la picadura del mosquito. Muchos casos se presentan con fiebre, cefaleas, dolor retrobulbar y mialgias. Una enfermedad más severa se produce sólo en individuos previamente infectados con el dengue. Las manifestaciones incluyen diátesis hemorrágica, trombocitopenia, y aumento de la permeabilidad vascular, produciendo una grave complicación llamada Síndrome de shock por dengue. Independiente de las presentaciones clínicas precedentes, la infección por dengue también se puede presentar con tres entidades neurológicas particulares: a) síntomas neurológicos agudos no específicos, b) encefalitis aguda o síntomas neurológicos focales, y c) complicaciones neurológicas postinfecciosas.

La encefalitis aguda por dengue se produce en el 5% de los individuos infectados y puede manifestarse como paraparesia espástica, síndrome de Guillain-Barré, parálisis facial, mono o polineuropatía, o convulsiones. La encefalitis se produce especialmente en niños residentes en Asia. Las complicaciones postinfecciosas son más comunes en adultos y pueden incluir mielitis transversa, parálisis de nervios craneales o periféricos.

La encefalitis del Oeste del Nilo (WNE), producida por un virus ARN de la familia *Flaviviridae*, se presenta como una meningitis viral aséptica, una meningoencefalitis o una encefalitis. Cada una de estas presentaciones clínicas puede o no acompañarse de una parálisis flácida. La edad por encima de los 70 años parece ser el principal factor de riesgo para el desarrollo de una meningoencefalitis grave y mortal. La WNE puede afectar las neuronas del asta anterior de la médula produciendo un síndrome similar poliomielitis. En estos casos es relativamente simple la sospecha diagnóstica en un paciente con encefalitis que luego desarrolla parálisis flácida. La real dificultad se presenta en la detección de la WNE en pacientes con meningitis aséptica, meningoencefalitis o encefalitis sin parálisis flácida.

La encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) se caracteriza por signos neurológicos focales y un curso rápidamente progresivo en un paciente habitualmente apirético, en general con una historia de enfermedad febril o inmunización precediendo al síndrome neurológico por días o semanas. El ADEM debe ser distinguido de la encefalitis infecciosa por la edad menor de los pacientes, la historia prodrómica de vacunación o infección, la ausencia de fiebre al comienzo de los síntomas, y la presencia de signos neurológicos multifocales afectado los nervios ópticos, el cerebro, la médula, y los nervios periféricos. No es infrecuente que los pacientes progresen rápidamente al coma y a la insuficiencia respiratoria aguda. En los niños se ha descrito una forma meningocerebral, con ataxia aguda.

DIAGNÓSTICO

Es necesario realizar una historia detallada a partir de los familiares, puesto que un paciente con encefalitis es probable que se encuentre confuso, desorientado, delirante o comatoso. Tanto la distribución geográfica como la ocurrencia estacional pueden ofrecer claves importantes. Ocasionalmente, la asociación con animales puede indicar el riesgo posible de una encefalitis viral en la comunidad, debido a que los animales actúan como reservorios de ciertos tipos de virus que producen encefalitis en los humanos. En este sentido, es muy conocida la epidemia del año 1999 en Nueva York con el virus de la encefalitis del Oeste del Nilo, que fue precedida por la muerte de la mayor parte de los gorriones de la ciudad, y cuyo diagnóstico etiológico se realizó a partir del aislamiento del virus de un flamenco chileno muerto en el zoológico de la ciudad.

Tabla 5.- Datos de la historia y hallazgos físicos que sugieren la causa de una encefalitis aguda

VARIABLE	VIRUS*
<i>Datos de la historia</i>	
Estación	Arbovirus en la estación de actividad de mosquitos y garrapatas; paperas en primavera; coriomeningitis linfocítica en invierno (<i>Borrelia burgdorferi</i> en verano)
Viajes	Otros arbovirus, virus exóticos (bacterias regionales, hongos y parásitos)
Enfermedades familiares	Enterovirus que causan brotes variados de enfermedad (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
Actividad recreacional	Virus de la encefalitis de California en bosques (<i>Leptospira</i> en lagos de granja; <i>Naegleria</i> en agua de canteras)
Exposición a animales	Virus de la coriomeningitis linfocítica transportados por ratones, hamsters; virus de la rabia transmitido por mordedura de murciélagos, carnívoros salvajes, perros o gatos
Inmunización y drogas	
<i>Hallazgos físicos sistémicos</i>	
Rash	Virus que causan exantemas en los niños, enterovirus, herpesvirus humanos 6 (<i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>B. burgdorferi</i>)
Herpangina	Coxsackievirus
Adenopatías	HIV, virus de Epstein-Barr, citome-galovirus, (agentes de la enfermedad por arañazo de gato, <i>Brucella</i>)
Parotiditis y/u orquitis	Virus de la paperas, virus de la coriomeningitis linfocítica
Neumonitis	Adenovirus, virus de la coriomeningitis linfocítica, (<i>Mycoplasma</i>)
Debilidad muscular	West Nile encephalitis

*Los agentes no virales figuran entre paréntesis

Ante un paciente con signosintomatología compatible con una encefalitis, los objetivos principales son, por un lado, descartar enfermedades no virales que requieran tratamiento urgente y por otro, identificar apropiadamente los casos debidos al virus del herpes simplex, ya que la morbimortalidad puede, en este caso, ser considerablemente reducida con la terapéutica antiviral específica.

En primer lugar deben considerarse los datos de la historia clínica y los hallazgos físicos que sugieran la causa de la encefalitis. En la Tabla 5 se destacan los más importantes para la etiología infecciosa viral y no viral. En la Tabla 6, por su parte, se indican las características de las infecciones del SNC asociadas con los virus del grupo herpes. Los signos neurológicos en la encefalitis aguda no contribuyen a identificar la etiología de base, a pesar de la tendencia de ciertos virus neurotrópicos a afectar áreas focales específicas del sistema nervioso central. Las anormalidades focales más comúnmente citadas incluyen hemiparesia, afasia, ataxia, signos piramidales, déficits de los nervios craneales, movimientos involuntarios y convulsiones parciales. Una constelación de signos frontotemporales con afasia, cambios de personalidad, y convulsiones focales es característica de la encefalitis por virus herpes simplex. En un análisis clinicopatológico reciente de Whitley y col. de 46 casos de encefalitis por herpes simplex, los síntomas a la admisión incluyeron una enfermedad simil influenza previa en el 48% de los casos, el comienzo brusco de cefaleas, confusión o alteración del nivel de conciencia (52%), meningismo (65%), afasia o mutismo (46%), coma profundo (35%), aumento de la presión intracraneana (33%), signos neurológicos focales (89%), y convulsiones en el 61% en el curso de la enfermedad.

Las investigaciones de laboratorio de rutina no son generalmente de ayuda. La cifra de glóbulos blancos está aumentada, en la mayoría de los casos, con una linfocitosis relativa.

El examen del líquido cefalorraquídeo revelará una pleocitosis leve a moderada (25 a 250 células/ml). A pesar de que tempranamente pueden predominar los polimorfonucleares, al segundo o tercer día de los síntomas la mayoría de las células son mononucleares. El nivel de proteínas puede estar ligeramente elevado y la concentración de glucosa es usualmente normal. Se puede detectar una hipogluorraquia cuando la etiología es el virus de la paperas o el de la coriomeningitis linfocítica. Sin embargo, la presencia de una pleocitosis linfocítica asociada a hipogluorraquia es altamente sospechosa de meningoencefalitis tuberculosa. La presencia de 100 a 200 eritrocitos por ml es más común en la encefalitis por herpesvirus que en otras encefalitis. Esencialmente estos son los hallazgos encontrados en la meningitis aséptica, y al igual que en esta entidad deberán excluirse las causas tratables antes de asumir que se está frente a una encefalitis viral. La presencia de un líquido cefalorraquídeo normal no descarta el diagnóstico de encefalitis, pero se deberán descartar las encefalopatías tóxicas y metabólicas.

La confirmación diagnóstica se realiza por la determinación de IgM específica en líquido cefalorraquídeo para la mayoría de las encefalitis producidas por arbovirus; el aislamiento del virus para el herpesvirus B de los monos; la determinación del virus por reacción de polimerasa en cadena (PCR) en el líquido cefalorraquídeo y la biopsia de cerebro para la

encefalitis por herpes simplex; y la determinación de anticuerpos en etapa aguda y convaleciente para el resto.

El diagnóstico de la rabia está basado en la identificación serológica durante la infección aguda, la identificación del antígeno por anticuerpos fluorescentes en una muestra de impronta corneana, biopsia de piel o tejido cerebral; la identificación de cuerpos de Negri en tejido cerebral; o el aislamiento del virus de saliva, líquido cefalorraquídeo o cerebro. En pacientes no inmunizados los anticuerpos neutralizantes son detectados a los 7-10 días del comienzo clínico por la técnica de hemaglutinación por inmuoadherencia. Los anticuerpos se elevan al cuádruple en una semana. En pacientes inmunizados, el título de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo es bajo (<1:64), mientras que los pacientes con encefalitis rábica presentan títulos de 1:2.000 o mayores.

Una serie de exámenes de laboratorio permiten establecer el diagnóstico de infección reciente con el virus West Nile: el aislamiento por cultivo del virus o la amplificación por RT-PCR del RNA viral de especímenes tisulares humanos; la demostración de anticuerpos IgM contra el virus en LCR por un ELISA de captura; un aumento por 4 en los títulos de anticuerpos específicos para el virus; o la detección en un único espécimen de suero de anticuerpos IgM e IgG contra el virus.

Tabla 6. Herpes virus humanos y sus infecciones asociadas.

Virus	Infección primaria	Localización en el SNC en huésped inmunocompetente	Localización en el SNC en huésped inmunodeprimido
HSV-1	Herpes oral	Encefalitis herpética, forma clásica y atípica	Encefalitis (focal, ventriculoencefalitis, mielitis)
HSV-2	Herpes genitalis	Meningitis aséptica, meningitis recurrente (enfermedad de Mollaret), encefalitis neonatal	Encefalitis (focal, ventriculoencefalitis, mielitis)
VZH	Varicela	Complicaciones de la varicela: (Ataxia cerebelosa, meningitis, encefalitis, mielitis, poliradiculomielitis). Complicaciones del zoster: (meningitis, encefalitis, mielitis, vasculitis)	Complicaciones de la varicela (encefalitis). Complicaciones del zoster: (meningitis, encefalitis, mielitis, vasculitis)
CMV	Monucleosis like	Meningitis, encefalitis	Encefalitis, poliradiculoneuritis
EBS	Mononucleosis	Meningitis, encefalitis, mielitis	Enfermedad linfoproliferativa, linfoma primario del SNC
HHV-6	Exantema subitum	Encefalitis límbica (pérdida de la memoria, convulsiones límbicas y alteraciones súbitas del estado mental)	Encefalitis
HHV-7	Exantema subitum	Convulsiones febriles, encefalitis	Facilita la infección por CMV
HHV-8	Sarcoma de Kaposi?	Desconocida	Desconocida

Es de particular importancia el diagnóstico de la encefalitis herpética, por cuanto en la misma es posible realizar tratamiento específico (Tabla 7). La técnica de PCR permite detectar el ADN viral desde el inicio de la enfermedad y hasta tres semanas después de instalada la encefalitis, tiene gran sensibilidad y especificidad, lo que permite un diagnóstico precoz y rápido. En la actualidad es el método de laboratorio de elección para el diagnóstico de la encefalitis por HSV. El virus se encuentra raramente en el LCR. El diagnóstico de certeza de encefalitis herpética se obtiene mediante los estudios histoquímicos y de cultivo de tejido cerebral obtenido por biopsia. Este procedimiento cruento solamente está indicado en los casos de duda diagnóstica (absceso, tumor) o cuando falla el tratamiento empírico con aciclovir. El virus se puede cultivar del LCR en sólo el 4% de los casos. La biopsia cerebral aumenta la eficacia diagnóstica por recuperación del virus en cultivo celular en alrededor del 45% de los casos, y el procedimiento provee el diagnóstico de otras condiciones tratables en aproximadamente el 7 al 16% de los casos. Se han descrito resultados falsos negativos debido a la naturaleza focal de la enfermedad.

Recientemente se han descrito casos atípicos de encefalitis por herpes simplex. Estos casos son leves, se presentan con un síndrome de encefalopatía febril en ausencia de hallazgos neurológicos focales, no hay pleocitosis en el LCR ni cambios en la tomografía. Estos casos pueden ser producidos por los virus HSV-1 o HSV-2, en general se asocian con un estado de inmunodepresión o con una infección asimétrica que afecta predominantemente los lóbulos temporales del hemisferio no dominante. Se estima que las formas atípicas contribuyen al 20% de todos los casos de HSE. Estos casos enfatizan la importancia de realizar una PCR específica en todos los pacientes que se presentan con una encefalopatía febril aun en ausencia de pleocitosis en el LCR o de hallazgos neurológicos focales.

Tabla 7.- Técnicas de laboratorio para el diagnóstico específico de las infecciones del SNC por virus del herpes simple (Yi-Wei Tang y col.)

Test	Facilidad de realización	Tiempo de realización	Interpretación de resultados	Ventajas	Desventajas
Detección de antígenos	1	1-3 hs	Puede indicar infección si se correlaciona con los síntomas	Rápido	Poca sensibilidad y especificidad
Cultivo celular	2-3	2-7 días	Indica infección activa	Posibilidad de realizar test de susceptibilidad a antiviricos	Muy poca sensibilidad; el tiempo de recolección del espécimen es crítico
Serología	2	4-6 hs	Indirecto; probablemente indique infección activa	Potencial de automatización	Resultados generalmente retrospectivos
PCR	3-4	1-2 días	Indica infección activa	Alta sensibilidad y especificidad	Requiere facilidades de laboratorio; posibles falsos positivos y falsos negativos

La facilidad de realización está establecida por niveles progresivos de complejidad

El electroencefalograma usualmente revela anormalidades con enlentecimiento difuso de las ondas cerebrales. En la encefalitis por herpes simple, además de lo anterior, con frecuencia existen descargas periódicas uni o bilaterales en el lóbulo temporal que sugieren localización. En algunos pacientes se observan complejos de ondas lentas característicos a intervalos regulares de 2 o 3 por segundo.

En la etapa inicial de la infección, los cambios tomográficos son escasos o están ausentes. En un estudio de niños con una variedad de tipos de encefalitis, solo dos de diez mostraron cambios en la tomografía en los primeros 6 días luego del inicio de los síntomas. Cuando se presentan en la tomografía sin contraste, los cambios precoces pueden incluir una disminución leve de la atenuación de uno o ambos lóbulos temporales y de la ínsula, borramiento de los surcos del lóbulo temporal, y estrechamiento de la cisura de Silvio. En los estadios avanzados, las regiones afectadas muestran una mayor disminución de la atenuación, y se evidencia edema cerebral. En este momento, las lesiones pueden ser más extensas y en ocasiones presentar conversión hemorrágica.

La resonancia magnética por imágenes es el estudio más sensible para el diagnóstico precoz y para definir la distribución de las lesiones cerebrales en la encefalitis por herpes simple

(Fig. 1, 2 y 3). La RMI muestra en forma característica cambios tempranos de edema focal en los aspectos mediales de los lóbulos temporales, en la superficie orbital de los lóbulos frontales, en el cortex insular y en el gyrus cingulato. La RMI es el método de elección ante la sospecha de encefalitis herpética y debe ser idealmente el primer paso diagnóstico luego del examen clínico inicial. Más avanzado el curso clínico, la tomografía y la resonancia pueden demostrar áreas de necrosis cerebral y hemorragia. La resonancia magnética con contraste demuestra lesiones en forma más temprana y es superior a la tomografía para localizar estas lesiones en los lóbulos frontal y temporal. Es útil para diferenciar las encefalitis postinfecciosa de las encefalitis virales, ya que en el primer caso existe un fuerte refuerzo de las lesiones multifocales de la sustancia blanca. Recientemente se ha comprobado que las imágenes DW (*diffusion-weighted*) son más sensibles que las secuencias convencionales de RMI para reconocer la extensión de las lesiones.

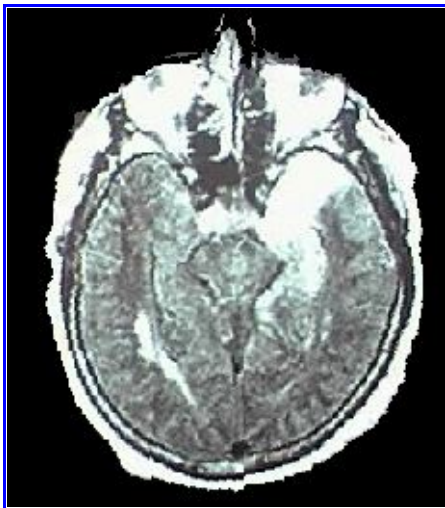


Fig. 1.- Resonancia magnética por imágenes. Localización temporal izquierda en encefalitis herpética.

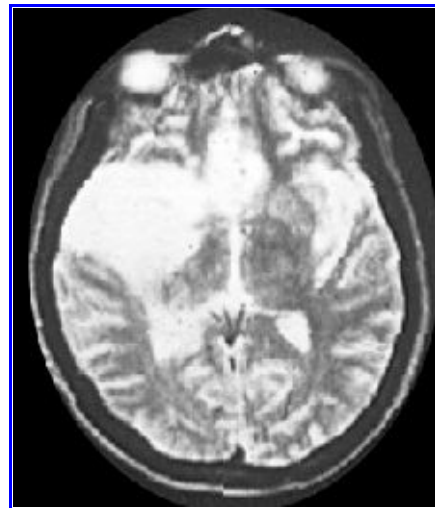


Fig. 2.- Resonancia magnética por imágenes. Localización bitemporal en encefalitis herpética.

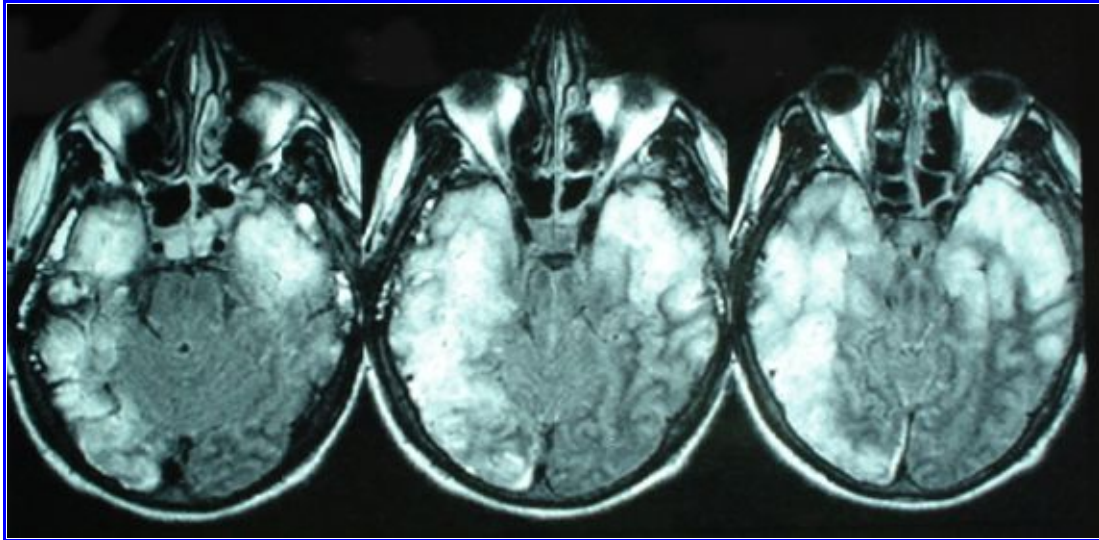


Fig. 3.- Resonancia magnética por imágenes. Paciente con grave traumatismo de cráneo que en el periodo de convalecencia presenta nuevo deterioro de conciencia. La RMI muestra imágenes de compromiso en lóbulo temporal izquierdo y en los lóbulos temporal y parietal derecho. La PCR de LCR fue positiva para herpes simplex 1.

El valor de la tomografía de emisión de fotón único (PET) utilizando tecnecio 99m hexametilpropileneamina oximina (HMPAO) para evaluar la encefalitis herpética es limitado. Los resultados demuestran que la encefalitis reproduce la distribución de la hiperintensidad en las imágenes T2 de la RMI, con aumento de la captación del radioisótopo en el estadio agudo (Fig. 4). Las secuelas tardías se caracterizan por la disminución de la captación y por la reducción posnecrótica de los cuernos temporales.

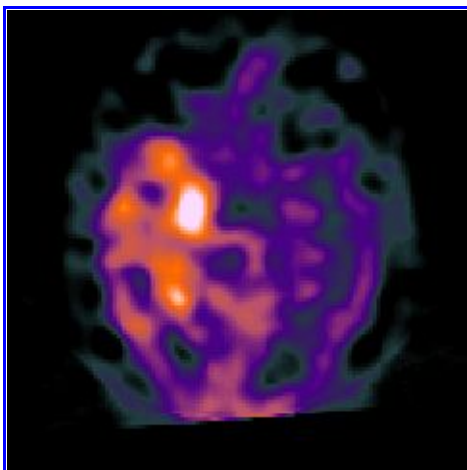


Fig. 4.- Imagen de PET con HMPAO Tc 99 en paciente con encefalitis por virus herpes simplex. Localización temporal derecha.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En la Tabla 8 se describen las enfermedades infecciosas y en la Tabla 9 las no infecciosas, que pueden simular una infección viral del sistema nervioso central

Tabla 8. Enfermedades infecciosas que pueden simular una infección viral del sistema nervioso

Bacterianas	Espiroquetas: (sífilis, leptospirosis, enfermedad de Lyme) Infección por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , fiebre por arañazo de gato listeriosis, brucelosis, tuberculosis, fiebre tifoidea Enfermedad de Whipple Infecciones parameningeas, meningitis parcialmente tratada Endocarditis bacteriana subaguda
Fúngicas	Criptococosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, candidiasis, blastomicosis, aspergilosis
Rickettsias	Fiebre moteada de las montañas rocosas, tífus, fiebre Q
Parasitarias	Toxoplasmosis, cisticercosis, equinococosis, triquinosis, tripanosomiasis, malaria, amebiasis (<i>Naegleria</i> y <i>Acanthamoeba</i>)

Tabla 9. Enfermedades no infecciosas que pueden simular infecciones virales del sistema nervioso central

Toxinas y drogas	Metales pesados, salicilatos, barbitúricos, cocaína
Enfermedades metabólicas	Desequilibrios hidroelectrolíticos, hiper-glucemia, hipoglucemia, porfiria aguda, feocromocitoma
Enfermedades sistémicas	Sarcoidosis, colagenopatías, neoplasias, vasculitis, granulomatosis, Síndrome Reye
Enfermedades neoplásicas	Carcinomatosis meníngea
Otros	Hematoma subdural, infarto cerebral, enfermedades desmielinizantes, psicosis aguda, síndromes oculocefálicos, leucodistrofia adrenal, síndrome neuroléptico maligno, CADASIL (<i>cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy</i>)

Existen múltiples condiciones médicas que pueden producir una enfermedad encefalopática que puede simular una encefalitis viral. Dentro de las mismas son prominentes las infecciones sistémicas, que pueden parecerse a una encefalitis en su presentación. En pacientes que retornan de países en riesgo, se debe prestar atención a la posibilidad de una malaria cerebral, que puede ser rápidamente fatal si no se trata. Una serie de condiciones metabólicas incluyendo las fallas renal y hepática y las complicaciones de la diabetes también pueden producir confusión. El rol posible del alcohol y de la ingesta de drogas siempre debe ser considerado. En la Tabla 10 se indican algunos elementos que permiten diferenciar una encefalitis de otras patologías neurológicas y extraneurológicas.

Tabla 10.-Elementos diferenciales entre encefalopatías y encefalitis.

	Encefalopatía	Encefalitis
Hallazgos clínicos		
Fiebre	Infrecuente	Frecuente
Cefaleas	Infrecuente	Frecuente
Depresión del estado mental	Deterioro gradual	Puede fluctuar
Signos neurológicos focales	Infrecuentes	Frecuentes
Tipos de convulsiones	Generalizadas	Localizadas o generalizadas
Hallazgos de laboratorio		
Sangre	Leucocitosis infrecuente	Leucocitosis común
LCR	Pleocitosis infrecuente	Pleocitosis frecuente
EEG	Enlentecimiento difuso	Enlentecimiento difuso y anormalidades focales
RMI	En general normal	Anormalidades focales

El ADEM, también conocido como encefalomiелitis postinfecciosa, habitualmente sigue a una vacunación dentro de las cuatro semanas precedentes, o a una infección que puede ser una exantemática tal como sarampión, rubéola o varicela, o incluso una infección sistémica que afecta al aparato respiratorio o gastrointestinal. Existen evidencias que sugieren una patogénesis inmune de este desorden, con una reacción inmune anormal dirigida contra la mielina cerebral.

Es importante distinguir el ADEM de la encefalitis aguda infecciosa, de las encefalitis no infecciosas, y de las encefalopatías tóxicas o metabólicas. Si bien el diagnóstico puede no ser inmediatamente obvio, existen numerosos elementos de la historia, el examen y el perfil de investigación que pueden asistir en la distinción entre el ADEM y la encefalitis infecciosa. El cuadro clínico característico es el de una persona joven con una historia de vacunación o infección que se presenta bruscamente sin fiebre al inicio de los síntomas, y con signos neurológicos multifocales que afectan tanto al SNC como posiblemente a los nervios periféricos. Se debe tener en cuenta que el ADEM también se puede presentar con signos neurológicos característicos tales como una miелitis trasversa, una neuritis óptica, o una ataxia cerebelosa, siendo muy difícil la diferenciación con la esclerosis múltiple aguda.

La leucoencefalitis aguda hemorrágica (AHLE) es una encefalomiелitis postinfecciosa en la cual el paciente se presenta con un comienzo hiperagudo de déficits neurológicos y se deteriora rápidamente. Las convulsiones y el coma pueden ocurrir en horas, y el paciente generalmente fallece dentro de la semana. La morbilidad es elevada en los sobrevivientes. Esta enfermedad se presenta una a tres semanas después de una infección del tracto respiratorio superior o de una vacunación. Muchas investigaciones consideran que es una variante severa de la ADEM, aunque ambas enfermedades presentan características clínicas, de laboratorio y patológicas distintivas. En ocasiones, puede simular una encefalitis herpética particularmente grave.

El CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de toda enfermedad encefalopática aguda. Las claves del diagnóstico incluyen una historia de migraña con aura, una historia familiar de accidentes cerebrovasculares o demencia, y anomalías de la sustancia blanca en la resonancia magnética por imágenes, en particular en los polos anteriores de los lóbulos temporales. La encefalopatía es autolimitada pero puede recurrir.

PRONOSTICO

La encefalitis herpética ha modificado significativamente su pronóstico desde la introducción del tratamiento con aciclovir. Es necesario recordar que el tratamiento tiene el máximo de efectividad cuando se inicia dentro de los cinco días de iniciada la sintomatología. La mortalidad se ha reducido desde la introducción de la droga del 70% en los pacientes sin tratamiento, al 19%. En los pacientes con tratamiento la mortalidad depende de la edad y del estado neurológico al ingreso. Cuando los pacientes tienen menos de 30 años y un score de Glasgow mayor de 6, la mortalidad y las secuelas son menores.

En un estudio multicéntrico reciente (Raschilas y col.) a pesar del empleo de procedimientos diagnósticos rápidos y una adecuada terapéutica antiviral, la encefalitis herpética se asoció con una significativa mortalidad y morbilidad. En efecto, el estudio de morbilidad a los seis meses reveló que sólo el 37% de los pacientes retornaron a condiciones de vida similares a las previas a la enfermedad; 14% se recuperaron totalmente y 23% tenían impedimentos mínimos. Dos factores pronósticos independientes se asociaron con una pobre evolución a los seis meses en pacientes adultos con encefalitis herpética: un SAPS II mayor de 27 a la admisión y un retardo de más de dos días entre la admisión y la iniciación de tratamiento con aciclovir.

En los últimos años se han descrito distintas formas de reactivación o progresión de la enfermedad herpética en el SNC. Una entidad se caracteriza clínicamente por el desarrollo de una coreoatetosis en los primeros meses que siguen al episodio inicial de HSE. En estos pacientes, los síntomas extrapiramidales teóricamente están relacionados con una infección localizada en los ganglios basales. Es improbable que se produzca una replicación viral, debido a que no se observan nuevas lesiones necrótico-hemorrágicas. El aciclovir no mejora ni previene los trastornos del movimiento, que persisten por semanas o meses. Estas observaciones sugieren que este tipo de deterioro neurológico puede estar relacionado con un mecanismo inmunoinflamatorio postinfeccioso.

La segunda entidad neurológica se caracteriza por la presencia de fiebre y varios síntomas neurológicos con ausencia de movimientos extrapiramidales. La primera manifestación puede ser el desarrollo de un *status epilepticus*, que es difícil de distinguir de una epilepsia secundaria. En esta forma, se sospecha la presencia de replicación viral debido a que las imágenes cerebrales muestran nuevas lesiones necrótico hemorrágicas en todos los pacientes. Se detectan antígenos virales, y se comprueba una marcada mejoría clínica con aciclovir. Estos episodios se

producen desde algunos días después de la suspensión del tratamiento hasta varios años luego del episodio inicial. Se trata de una verdadera recaída de la encefalitis aguda.

Otra forma descrita es la del deterioro neurológico progresivo, atribuible a la persistencia del virus en el cerebro. No es inusual comprobar un proceso inflamatorio persistente por meses o años. En niños, se ha descrito un deterioro mental progresivo y una alteración conductual, continuando por años luego de la encefalitis por herpes simplex. Muchos de los pacientes desarrollan convulsiones intratables, hemiparesia lenta y progresiva, y declinación intelectual algunos años después de contraer la enfermedad. Los estudios neuropatológicos demuestran una encefalitis activa crónica, con infiltración meníngea y perivascular de linfocitos con severa gliosis y mineralización. Se ha demostrado la presencia de ADN viral específico por PCR.

TRATAMIENTO

La encefalitis aguda constituye una emergencia neurológica y es imperativo que sea instituido un tratamiento apropiado tan pronto como sea posible en base al diagnóstico clínico más probable.

El tratamiento de las encefalitis es de apoyo, mediante el mantenimiento del balance hidroelectrolítico, la administración de anticonvulsivantes si existen convulsiones, y la realización de ventilación mecánica ante el fallo respiratorio. Serán vigilados atentamente el tracto respiratorio, el tracto urinario, los catéteres intravenosos y la piel para descubrir evidencias de infección. Se realizará la profilaxis para la trombosis de las venas profundas y la úlcera gastrointestinal. En presencia de edema cerebral, se utilizarán las medidas convencionales de tratamiento, que incluyen posición en el lecho a 30°, hiperventilación, administración de manitol y eventualmente de corticoides.

Como ya se adelantó, la encefalitis es una enfermedad notablemente epileptogénica, y se han descrito series de casos de *status epilepticus* refractario que requieren tratamiento por largo tiempo con anestésicos, incluso por varias semanas.

En un paciente con sintomatología clínica de localización en el lóbulo temporal, que incluye cambios de personalidad, que pueden preceder hasta en una semana la aparición de otros síntomas; episodios de terror, alucinaciones, o presencia de signos compatibles con un proceso psiquiátrico; en el cual existen además modificaciones electroencefalográficas y de imágenes referidas a los lóbulos orbitofrontal y temporal uni o bilateral; se iniciará tratamiento con aciclovir 10 mg/kg en forma endovenosa cada ocho horas, el cual se mantendrá por 14 a 21 días. Teniendo en cuenta la incidencia creciente de episodios de recaídas en los pacientes tratados por encefalitis

herpética, que alcanza hasta un 26% en una serie pediátrica reciente, se ha propuesto realizar, al cuarto día del tratamiento con dosis convencionales de aciclovir, una nueva PCR en LCR. Si la misma continúa siendo positiva, se aumenta la dosis a 15 mg/kg/8hs., y se prolonga el tratamiento por tres semanas. En la actualidad se encuentra en desarrollo un protocolo de tratamiento en el cual se adjunta, al tratamiento antes citado, valaciclovir por vía oral durante tres meses (T.Bleck).

La encefalitis por varicela zoster se trata con aciclovir en dosis de 10-15 mg/kg por vía intravenosa cada ocho horas durante 14 a 21 días.

La encefalitis por citomegalovirus se trata con ganciclovir en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas por 14 a 21 días asociado o no a foscarnet en dosis de 60 mg/kg cada ocho horas o 90 mg/kg cada 12 horas por 14-21 días. El cidofovir es una alternativa posible.

En los pacientes infectados con el virus de la rabia se debe administrar inmunoglobulina antirrábica humana, en una dosis única de 20 unidades por kg, más cinco dosis de 1 ml de vacuna celular diploide humana. Luego de la dosis inicial, las cuatro dosis subsecuentes se deben administrar los días 3, 7, 14 y 28. Existen pocas reacciones adversas a la vacuna diploide humana debido a que contiene pocas proteínas extrañas. El dolor y el edema local afecta a la mitad de los recipientes.

No existe un tratamiento establecido para las encefalitis producidas por los flavivirus. El interferon- α es activo *in vitro*, y se han reportado algunos resultados positivos en el tratamiento de la encefalitis por virus de St. Louis. La inmunoglobulina y la ribavirina también se han administrado en ensayos abiertos, pero se requieren estudios más definitivos para determinar su eficacia.

El tratamiento precoz del ADEM con dosis elevadas de esteroides (metilprednisolona por vía intravenosa en dosis de 500 mg durante cinco a siete días en los adultos) probablemente mejore la evolución de las formas severas, aunque no existen estudios controlados que avalen esta conducta.

No existe un tratamiento definido para la AHLE, aunque se han descrito casos individuales de evolución favorable con tratamiento inmunosupresor con corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis, en forma individual o en combinación, en adición a un control agresivo de la presión intracraniana.

BIBLIOGRAFÍA

- Arribas J., Storch G., Clifford B.: Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 125:554-1996
- Baringer J.: Herpes simplex virus infection of nervous tissue in animals and man. *Prog Med Vir* 20:1-1975

Barnett E., Perlman S.: The olfactory nerve and not the trigeminal nerve is the major site of CNS entry for mouse hepatitis virus, strain JHM. *Virology* 194:185-1993

Baum S.: Acute viral meningitis and encephalitis. En: Gorbach S., Bartlett J., Blacklow N.: *Infectious Diseases 2nd Edition* W.B. Saunders Company, 1998

Bleck T.: Treatable viral infections. *Issues in infectious diseases. 29th Educational and Scientific Symposium.* Society of Critical Care Medicine, Orlando 2000

Chaudhuri A., Kennedy P.: Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 78:575-2002

Cinque P., Lazzarin A.: Management strategies for herpes virus infections of the CNS: immunocompetent and immunocompromised patients. *CNS Drugs* 14:95-2000

Cunha B.: Differential diagnosis of West Nile encephalitis. *Curr Opin Infect Dis* 17:413-2004

Davies N., Brown L., Gande J.: Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:82-2005

Gea Banacloche J.: West Nile Virus: pathogenesis and therapeutic options. *Ann Intern Med* 140:545-2004

Gibbs W., Kreidie M., Kim R.: Acute hemorrhagic leukoencephalitis. Neuroimaging features and neuropathologic diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 29:689-2005

Gutierrez K., Prober G.: Encephalitis: Identifying the specific cause is key to effective management. *Postgraduate Med Online* 103:Vol 3-1998

Han M., Zunt J.: Neurologic aspects of infections in international travelers. *The Neurologist* 11:30-2005

Hankins D., Rosekrans J.: Overview, prevention, and treatment of rabies. *Mayo Clin Proc* 79:671-2004

Hanley D., Glass J., McArthur J.: Viral encephalitis and related conditions. En: *Atlas of infectious diseases. Vol III, Chap. 3.* 1995

Hemachudha T., Griffin D., Giffels J.: Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. *N Engl J Med* 316: 369-1987

Hinson V., Tyor W.: Update on viral encephalitis. *Curr Opin Neurol* 14:369-2001

Johnson R.: Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 23:219-1996

Johnson R.: *Viral infections of the Nervous System.* New York: Raven Press;1982

Johnson R., Griffin D., Hirsch R.: Measles encephalomyelitis – Clinical and immunologic studies. *N Engl J Med.* 310: 137-1984

Karan G.: Nervous system infections. En: Albert R., Dries D.: ACCP/SCCM Combined Critical Care Course. Orlando 1999

Kennard C., Swash M.: Acute viral encephalitis, its diagnostic and outcome. *Brain* 104: 129-1981

Kennedy P.: Neurovirological methods and their applications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1016-2003

Kennedy P.: Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:(Suppl I):i10-i15-2004

Koskiniemi M., Rantalaiho T., Piiparinen H.: Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol* 7:400-2001

Lee K., Umapathi T., Tan H.: The neurological manifestations of Nipah virus encephalitis, a novel paramyxovirus. *Ann Neurol* 46:428-1999

Ma P., Visvesvara G., Martínez A.: *Naegleria* and *acanthamoeba* infections. *Rev Rev Infect Dis* 12:490-1990

Marchioni E., Ravaglia S., Piccolo G.: Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology* 65:1057-2005

Maschke M., Kastrup O., Forsting M.: Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 17:475-2004

McCabe K., Tyler K., Tanabe J.: Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology* 61: 1015-2003

Mims C.: *The pathogenesis of infectious diseases*. 3rd Edit. Academic Press, New York.1987

Miller A, Nathanson N.: Rabies: recent advances in pathogenesis and control. *Ann Neurol* 12: 511-1977

Monath T., Cropp C., Harrison A.: Mode of entry of a neurotropic arbovirus into the central nervous system. Reinvestigation of an old controversy. *Lab Invest* 48: 399-1983

Nash D., Mostashari F., Fine A.: The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 344:1807-2001

Petersen L., Marfin A.: West Nile Virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 137:173-2002

Provenzale J.: CT and MR imaging of nontraumatic neurologic emergencies. *AJR* 174:289-2000

Raschilas F., Wolff M., Delatour F.: Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 35:254-2002

Reed W., Reed Johnson D., Davis L.: Nervous system infections. En: Brillman J., Quenzer R., Infectious Disease in Emergency Medicine 2nd Edit. Lippincott-Raven Publishers. New York 1997

Rennels MB.: Arthropod-borne virus infection of the central nervous system. *Neurol Clin*; 2:241-1984

Riel Romero R.: Neurologic manifestations of human herpesvirus-6 infection. *Infect Dis Clin Pract* 13:48-2005

Schon F., martin R., Prevett M.: "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:249-2003

Solom T.: Exotic and emerging viral encephalitides. *Curr Opin Neurol* 16:411-2003

Tebas P., Nease R., Storch G.: Use of the PCR in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model. *Amer J Med* 105:287-1998

Tiege X., Rozenberg F., des Portes V.: Herpes simplex encephalitis relapses in children. Differentiation of two neurologic entities. *Neurology* 61:241-2003

Tsiang H.: Pathophysiology of rabies virus infection of the nervous system. *Adv Virus Res* 42:375-1993

Warrell D., Warrell M.: Human rabies and its prevention: An overview. *Rev Infect Dis* 10: S726-1988

Whitley R.: Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 297: 289-1977

Whitley R.: Herpes simplex encephalitis: Clinical assessment. *JAMA* 247: 317-1982

Whitley R., Gnann J.: Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 359:507-2002

Wolinsky J.: Herpes simplex encephalitis. *Johns Hopkins Med J* 147: 157-1980

Yamada S., Kameyama T., Nagaya S.: Relapsing herpes simplex encephalitis: pathological confirmation of viral reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:262-2003

Yi-Wei Tang, Mitchell S., Espy M.: Molecular diagnosis of herpes simplex virus infections in the central nervous system. *J Clin Microbiology* 37:2127-1999