

CASO CLÍNICO

Encefalitis asociada a infección por SARS Cov2 - COVID 19

Ortega Berrezueta Jaime Fernando^{1,2,3}, *Quinche Guille Valeria Estefania*⁴, *Peralta Sumba Diana Estefania*⁴, *Contreras Auquilla Erick*⁴, *Bermeo Astudillo Edison*⁴.

1. **Especialista en Medicina Interna. Especialista en Medicina Crítica. Médico Intensivista Unidad de Cuidado Intensivo Adultos Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. IESS. Cuenca.**
2. **Médico Intensivista Unidad de Cuidado Intensivo Adultos Hospital del Río. Cuenca**
3. **Docente Escuela de Medicina de la Universidad del Azuay. Cuenca**
4. **Medico Residente Asistencial Unidad de Cuidado Intensivo Adultos Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, IESS. Cuenca**

Correspondencia: Ortega Berrezueta Jaime Fernando.

Correo electrónico: nandoortegamd@hotmail.com

Dirección: Av. 24 de mayo y Américas. Cuenca-Ecuador.

Código postal: EC010107

Teléfono: (593) 999745255

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4793-7437>

Fecha de recepción: 31-09-2023

Fecha de aprobación: 10-10-2023

Fecha de publicación: 30-12-2023

Membrete Bibliográfico

Ortega F. Quinche E, Peralta E, Contreras E, Bermeo E. Encefalitis asociada a infección por SARS Cov 2 COVID 19. Rev. Médica Ateneo, vol. 25. (2) , pag. 59-68

Artículo Acceso Abierto

RESUMEN

La enfermedad SARS-Cov-2 (COVID-19) es responsable de una variedad de síntomas como fiebre, tos y fatiga, si bien es cierto que el padecimiento más frecuente se centra a nivel respiratorio y cardiovascular, existen reportes preliminares que han alertó sobre la posibilidad de que el SARS-Cov-2 pueda tener un potencial neuroinvasivo, ya que algunos pacientes han presentado síntomas neurológicos, entre ellos dolor de cabeza, mareos y en casos más severos eventos cerebrovasculares isquémicos, de igual manera ha descrito la aparición de anosmia y ageusia como síntomas tempranos de la

infección por COVID-19. La literatura actual sugiere una asociación importante entre la infección por SARS-Cov-2 y el sistema nervioso central, por lo que es importante reconocer y controlar las complicaciones neurológicas potencialmente mortales secundarias a la infección por COVID-19.

Palabras clave: *Encefalitis, SARS-Cov-2 COVID-19.*

ABSTRACT

SARS-Cov-2 disease (COVID-19) is responsible for a variety of symptoms such as fever, cough, and fatigue, although it is true that the most frequent condition is focused on respiratory and cardiovascular levels, there are preliminary reports that have alerted to the possibility that SARS-Cov-2 could have a potential for neuroinvasive, since some patients have shown neurological symptoms, including headache, dizziness, and in more severe cases ischemic cerebrovascular events, in the same way has described the appearance of anosmia and ageusia as early symptoms of COVID-19 infection. Current literature suggests an important association between SARS-Cov-2 infection and the central nervous system, which is why it is important to recognize and manage life-threatening neurological complications secondary to COVID-19 infection.

Keywords: *Encephalitis, SARS-Cov-2 COVID-19.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por SARS-Cov-2 (COVID-19) es responsable de una variedad de síntomas como fiebre, tos, fatiga, entre otros, si bien es cierto la afección más frecuente se enfoca en a nivel respiratorio y cardiovascular, existen reportes preliminares que han alertado sobre la posibilidad de que el SARS-Cov-2 tenga un potencial de neuro invasión, ya que algunos pacientes han mostrado síntomas neurológicos entre los que se describen cefalea, vértigo así como la aparición de anosmia y ageusia, como síntomas tempranos de infección por COVID-19, y en casos más graves eventos cerebrovasculares isquémicos. La literatura actual sugiere una importante asociación entre infección por SARS-Cov-2 y el SNC, por lo cual es importante reconocer y manejar las complicaciones neurológicas

secundarias a infección por COVID-19, las cuales puede ser potencialmente mortales (1).

Características Clínicas y Radiológicas

La infección por SARS-Cov-2 se presenta primariamente como una enfermedad respiratoria, más, sin embargo, se han reportado complicaciones neurológicas relacionadas a la infección viral, a la respuesta inmune, al desarrollo de enfermedad crítica o en relación con su tratamiento y recuperación (delirium) (1). El estudio de Mao L.,y cols., realizado en Wuhan, China en pacientes con COVID-19, observaron que un 36.4 % de enfermos mostraron manifestaciones neurológicas, el 24% con síntomas relacionados al SNC, 8.9% en relación a sistema nervioso periférico y un 10.7% asociado a lesión musculo esquelética. La principal manifestación del SNC fue el vértigo y la cefalea (16.8% y 13% respectivamente), además aquellos enfermos con enfermedad grave por COVID-19 tuvieron menos síntomas neurológicos que aquellos que cursaban con cuadros moderados y leves (30% vs. 45.5% respectivamente) incluyéndose enfermedad cerebrovascular (0.8% vs. 5.7%) alteración estado conciencia (2.4% vs. 14%) y lesión musculo esquelética (4.8% vs. 19%). (2)

En junio de 2020, Helms J, Kremer S, Merdji H y cols., informaron que el 14% de enfermos, de un total de 58 ingresados en dos UCI en Francia, con diagnóstico de SDRA secundaria a infección por SARS-Cov 2, mostraron síntomas neurológicos relacionados a la enfermedad, entre ellos agitación (69%), confusión (65%) y signos de tracto corticoespinal (65%). La RMN cerebral mostró hipoperfusión frontotemporal bilateral, signos de isquemia aguda o subaguda y engrosamiento de los espacios leptomeníngeos, se realizaron además siete punciones lumbares a las que se realizaron pruebas PRC-RT al LCR, todas con resultado negativo. (3)

En el trabajo realizado por Kandermirli SG, Dogan L, Sarykaya ZT, et al., el 31% (235) de la muestra (n=735) requirieron de ingreso en UCI, de este grupo el 21% (50 enfermos) desarrollaron síntomas neurológicos, en 27 pacientes se realizó RMN cerebral donde el 37% mostró alteraciones en el FLAIR, que comprometían la corteza frontal, temporal, parietal, occipital y regiones cingular e insular, hallazgos similares a las imágenes reportadas en cuadros de encefalitis infecciosa o autoinmune, estados post ictal, hipoxia o hipoglicemia grave; se observaron además cambios de la materia blanca subcortical y profunda así como reforzamiento leptomeníngeo. En siete pacientes se realizó estudio de LCR que

mostro incremento de proteínas (media de 79.9 mg/dL; rango, 59.9– 109.7 mg/dL), con PRC-RT de LCR positivo para COVID en 5 pacientes. (4)

Huang C, Wang Y, Li X, et al, reportaron el caso de un paciente de sexo masculino de 37 años, con RT-PCR positivo en LCR, que inicia con síntomas generales como astenia, fiebre y cefalea, al día 9 de enfermedad presenta alteración del estado de conciencia y crisis convulsivas tónico clónico generalizadas, rigidez de nuca, el análisis de LCR mostro pleocitosis (12 células/ul) de predominio linfocitos. En la RMN cerebral con difusión se evidencia hiperintensidad alrededor del cuerno inferior del ventrículo lateral derecho, en la secuencia FLAIR se observó hiperintensidad en el lóbulo temporal derecho con atrofia de hipocampo, concluyéndose en el diagnóstico de encefalitis asociada a COVID-19. (5) De igual manera Dong et. al. describió el caso de un paciente que en ausencia de síntomas respiratorios presento cefalea y crisis convulsivas, el análisis de LCR mostró datos sugestivos de meningitis aséptica con recuento elevado de leucocitos con predominio de linfocitos y proteínas elevadas. (5,6)

En los estudios post mortem de pacientes con COVID-19 que debutaron con alteraciones del estado de conciencia y a través de microscopia electrónica se detectaron virus en las neuronas del lóbulo frontal, a pesar de RT-PCR para COVID-19 negativo en el LCR, además se identificaron partículas virales en las células endoteliales de los capilares cerebrales, hallazgos que demostraron la presencia de SARS-Cov-2 en el tejido cerebral humano, lo que implica una potencial vía de diseminación hematogena hacia el SNC. (7, 8,9, 10, 11)

De igual manera el análisis post mortem ha revelado la existencia de edema cerebral y lesión neuronal secundaria a hipoxia en cerebro y cerebelo con perdida neuronal a nivel de corteza, hipocampo y de las células de la hoja cerebelar de Purkinje. (11) Actualmente se ha incrementado el número de casos de pacientes que desarrollan encefalitis por COVID-19, mostrando un pronóstico desfavorable con una elevada morbimortalidad. En el revisión sistemática realizado por Siow y cols., su incidencia fue < 1%, sin embargo, en pacientes graves por COVID-19 la incidencia puede llegar hasta el 6.7% (95% IC=4.3%-9,4%), con un promedio de 14 días para el desarrollo de síntomas, el promedio de edad en esta revisión fue de 59 años, el 49% de pacientes quienes desarrollaron la enfermedad fueron hombres cuyas principales comorbilidades fueron hipertensión arterial, dislipidemia y DM. Todos los pacientes quienes desarrollaron encefalitis mostraron al menos un síntoma de la enfermedad, siendo la pérdida o disminución del nivel de conciencia el síntoma

más frecuente (77.1%), convulsiones en 38% casos, cefalea 27% y un 15.4 % debilidad muscular. Síntomas como afasia, ataxia y mioclonías fueron menos frecuentes. La mortalidad reportada en pacientes quienes presentaron encefalitis como complicación de la infección por COVID-19 fue del 14.4 % (95% IC=3.8%-25.9%). (11, 12,13).

De igual manera aquellos pacientes que desarrollaron encefalitis por COVID-19 mostraron valores de Dímero D y LDH (lactato deshidrogenasa), Proteína C reactiva e interleucina 6 (IL-6) elevados. Así mismo, el análisis del LCR evidencio niveles elevados de proteínas con un promedio de 64.8 mg/dl (38.0-115mg/dl), glucorraquia normal , con un incremento en el recuento de células blancas promedio de 14.8 cel/ul (11.5-1154 cel/ul). (14,15,16)

Bridwell y cols., se menciona el desarrollo de ANE, una complicación neurológica rara secundaria a una tormenta de citoquinas con daño de la barrera hematoencefálica, en la cual no está presente la desmielinización, observándose alteraciones en el FLAIR caracterizada por hiperintensidad y hemorragia, áreas como el tálamo, cerebro medio, cerebelo y corteza son las más afectadas, dichas lesiones han sido reportadas con frecuencia en infecciones por virus de la influenza o por zika virus, imágenes que ahora también vistas en pacientes con SARS-Cov-2 que desarrollan complicaciones neurológicas. La patogénesis de la ANE es poco entendida, sin embargo, debido al estado de hiper inflamación asociado a su desarrollo se ha planteado la posibilidad de un tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y corticoides. (17, 18,19,20)

En el metanálisis realizado por Tzy Harn Chua y cols., identificaron 70 enfermos con COVID-19 de los cuales el 53% tuvieron ictus isquémico, 24% desarrollaron Síndrome de Guillain-Barre y variantes, el 15% presentaron encefalitis, encefalopatía o mielitis y un 6.8% crisis convulsivas. En su mayoría fueron del sexo masculino, los cuadros de ictus isquémico fueron más frecuentes en pacientes jóvenes de entre 30 a 40 años de edad, el 16% de los pacientes no mostraron síntomas respiratorios antes del desarrollo de síntomas neurológicos, la duración media desde el inicio de síntomas respiratorios hasta el desarrollo de síntomas neurológicos 8.1 ± 6.8 días, la mortalidad reportada fue del 17.8% especialmente relacionada al desarrollo de ictus isquémico y crisis convulsivas.(21) El 25% de los estudios de tomografía cerebral mostraron alteraciones simétricas a nivel de tálamo, ganglios basales bilaterales y áreas de infarto lacunar periventricular, cuando se realizó RMN el 91% de pacientes mostró compromiso neurológico con

hiperintensidad de áreas periventriculares, lesiones hemorrágicas talámicas bilaterales, en lóbulos frontales y región insular, el 62% de pacientes ingresados en la UCI tuvieron reforzamiento en leptomeninges y el 100% datos de hipoperfusión frontotemporal bilateral. (21,22, 24). El 30% de los estudios electroencefalográficos mostraron actividad lenta y estado epiléptico focal. Diez pacientes recibieron tratamiento el cual incluyo en el 70% de los casos uso de antivirales (Aciclovir, ribavirina, ganciclovir) el 50% recibió tratamiento antibiótico y en el 20% (dos pacientes) se utilizaron esteroides e inmunoglobulina, sin especificarse la tasa de respuesta en relación con este último tratamiento. (21,22,23).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Masculino de 31 años de edad, inmunizado con dos dosis de SINOVAC® (ultima dosis hace 4 meses) que 8 días antes de su ingreso inicia con odinofagia, cefalea, malestar general y alza térmica, al quinto día del inicio de síntomas se realiza prueba PRC-RT con resultado positivo para COVID-19, dos días después, familiares notan alteración del transitoria del estado de conciencia con periodos de desorientación temporal y espacial, en el día 8 de la enfermedad presenta crisis convulsiva tónico clónico generalizada en dos ocasiones siendo ingresado en el área de emergencia en periodo post ictal , posteriormente presenta agitación psicomotriz, combativo, en estudios paraclínicos recuento de leucocitos de 14.360 con neutrofilia 73%, linfocitos 22,6% , glucosa 150 mg/dL, PCR 2.7mg/dL (0-0.8mg/dL), ferritina de 1561ng/ml (30-400ng/ml), LDH 450 UI/L (135-225UI/L), Dimer D 2.70 (0.5), PL con PCR-RT en LCR negativo para COVID-19 con recuento de 9 células, Linfocitos 100% Proteínas de 48.8mg/dL, glucosa de 85.2 LDH 14 U/L, bacterias ausentes y una RMN cerebral simple con reporte normal (Figura 1), se hospitaliza e inician manejo con anti comiciales (fenitoína) en sala presenta nueva crisis convulsiva tónico clónico generalizada en dos ocasiones sin recuperación del estado de conciencia, es catalogado como estado epiléptico e ingresando a la UCI, se realiza intubación orotraqueal para protección de vía aérea y se inicia manejo para estatus convulsivo, en UCI serología para HIV, Hepatitis B, negativas, PCR DE 36.3 Leucocitos de 10.703 con predominio de neutrófilos (83.8%), perfil para toxinas negativo, 72 horas más tarde se realiza una segunda PL reportándose 22 células, Linfocitos 95%, neutrófilos 5%, proteínas de 32.3mg/dL, glucosa de 96.4 mg/dL, PCR negativo para COVID 19. Film ARRAY (panel para meningitis/encefalitis) en LCR negativo. Paciente con estatus no convulsivo con tercera línea de tratamiento de acuerdo a protocolo de manejo de estatus, considerando diagnóstico de encefalitis asociada a COVID-19 se inicia

tratamiento con dexametasona 8 mg vía venosa cada 8 horas e inmunoglobulina humana 0.4mg/kg/día por 5 días.

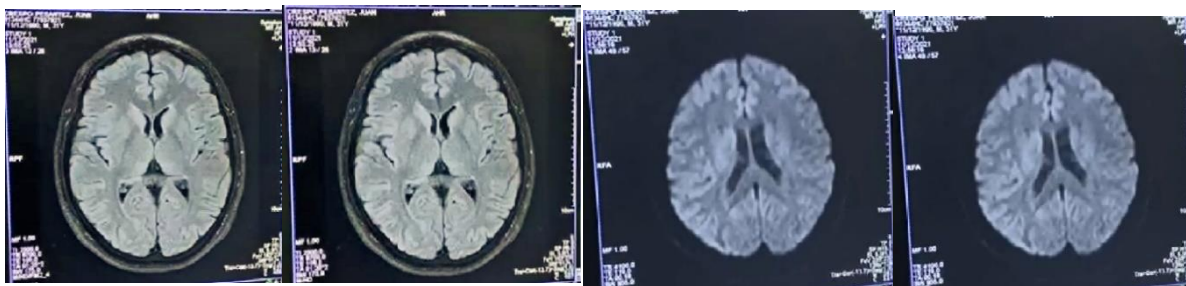


Figura 1: RNM cerebral simple.

CONCLUSIONES

Si bien es cierto la principal manifestación clínica de la infección por Sars-COV2 son los síntomas respiratorios, existe un grupo de pacientes que desarrollan síntomas neurológicos como parte de la enfermedad por COVID-19, a pesar del pequeño número de casos reportados es importante mencionar que en su mayoría afectan al sexo masculino, con una aparición entre la primera y segunda semana de inicio de los síntomas respiratorios, con estudios de LCR que muestran pleocitosis con discreto incremento de proteínas, en su mayor parte con RT-PCR en LCR negativo para COVID-19, con hallazgos en la RMN de cerebro que muestran hipoperfusión frontotemporal bilateral, signos de isquemia aguda o subaguda y engrosamiento de los espacios leptomeníngeos, sin embargo, es necesario realizar más trabajos de investigación en relación a criterios diagnósticos, a respuesta clínica y evolución neurológica de aquellos enfermos tratados con esteroides e inmunoglobulina.

Contribución del autor.

JFOB: Revisión bibliográfica, redacción, revisión final.

QGVE: revisión historia clínica.

PSDE: revisión historia clínica

CAE: recolección estudios laboratorio

BAE: Recolección estudios laboratorio.

Disponibilidad de datos.

Los datos fueron recolectados de revistas y bibliotecas virtuales y está a disposición.

Declaración de intereses.

Los autores no reportan conflicto de intereses.

Autorización de publicación.

Los autores autorizan su publicación en la revista Ateneo. El autor enviará firmado un formulario que será entregado por el Editor.

Consentimiento informado.

Los autore (s) deberán enviar al Editor, el consentimiento informado firmado por el paciente o sus representantes, previo a su publicación, en caso de investigación en seres humanos.

ABREVIATURAS

mg/dl: miligramos/decilitro. PRC: proteína C reactiva. ng/ml: nanogramo/mililitro. UI/L: unidades internacionales/ Litro. PL: punción lumbar. RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción. LCR: líquido cefalorraquídeo. LDH: lactato deshidrogenasa. RMN: resonancia magnética nuclear. UCI: unidad de cuidado intensivo. HIV: virus de inmunodeficiencia humana. SNC: sistema nervioso central. SDRA: síndrome de distres respiratorio agudo. FLAIR: Fluid-Attenuated Inversion Recovery. DM: diabetes mellitus. cel/ul: células/microlitro. ANE: encefalopatía necrotizante aguda

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care*. 2021 Jun;34(3):1062-1071. doi: 10.1007/s12028-020-01049-4. PMID: 32661794; PMCID: PMC7358290.
2. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaeurol.2020.1127>.
3. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARSCoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
4. Kandemirli SG, Dogan L, Sarykaya ZT, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201697>.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
6. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in downtown Los Angeles, early april 2020. *Behav Immun*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024>.
7. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92(7):699–702. <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>.

8. Pulles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>.
9. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020 Aug;267(8):2179-2184. doi: 10.1007/s00415-020-09929-7. Epub 2020 May 26. PMID: 32458193; PMCID: PMC7249973.
10. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourguin A, Lajoie L, Dube M, Talbot PJ (2019) Human Coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* <https://doi.org/10.3390/v1201001437>.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395(10229):1054–1062.
12. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol.* 2021 Oct;28(10):3491-3502. doi: 10.1111/ene.14913. Epub 2021 Jun 2. PMID: 33982853; PMCID: PMC8239820.
13. Koh JS, De Silva DA, Quek AML, et al. Neurology of COVID-19 in Singapore. *J Neurol Sci.* 2020;418:117118
14. Kremer S, Lersy F, Anheim M, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: a retrospective multicenter study. *Neurology.* 2020;95(13):e1868-e1882
15. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, et al. The clinical spectrum of encephalitis in COVID-19 disease: the ENCOVID multicentre study. *Medrxiv.* 2020. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00805>
16. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020;143(10):3104-3120
17. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020 Jul;38(7):1549.e3-1549.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.024. Epub 2020 May 16. PMID: 32425321; PMCID: PMC7229718.

18. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological insights of COVID-19 pandemic. *ACS Chem Neurosci*. 2020. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00201>
19. Alsolami A, Shiley K. Successful treatment of influenza-associated acute necrotizing encephalitis in an adult using high-dose oseltamivir and methylprednisolone: case report. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(3):145.
20. V. Montalvan, J. Lee, T. Bueso, J. De Toledo, K. Rivas, Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Volume 194, 2020, 105921, ISSN 0303-8467, <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>.
21. Tzy Harn Chua, Zheyu Xu & Nicolas Kon Kam King (2020) Neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis, *Brain Injury*, 34:12, 1549-1568, DOI: 10.1080/02699052.2020.1831606
22. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228363; PMCID: PMC7233386.
23. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.16.20035105.
24. Akili K, Fathi M, Hajiesmaeili M, Salari M, Saluja D, Tafakhori A, Sayehmiri F, Rezaei-Tavirani M: Neurological Symptoms, Comorbidities, and Complications of COVID-19: A Literature Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Eur Neurol* 2021;84:307-324. doi: 10.1159/000516258.