

ENCEFALITI INFETTIVE

Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

Con il termine di encefalite infettiva si indica un processo infiammatorio acuto a carico del parenchima cerebrale che può essere anche associato a coinvolgimento meningeo (meningoencefalite), del midollo spinale (encefalomielite) o delle radici spinali (encefalomieloradicolite).

Eziologia

I principali agenti eziologici di encefaliti infettive sono virus che possono agire con meccanismo di invasione diretta del parenchima cerebrale, oppure indirettamente in seguito alla risposta infiammatoria abnorme indotta dal sistema immunitario (encefaliti postinfettive e postvaccinali). I medesimi virus responsabili di meningiti a liquor limpido possono essere in grado di determinare l'insorgenza di un quadro di encefalite. I principali virus responsabili dell'insorgenza di encefaliti sono riassunti nella tabella di seguito.

Tabella: Eziologia delle principali forme di encefalite virale

| Meccanismo | Famiglia virale | |
|---|-------------------------|--|
| Da infezione diretta del parenchima cerebrale | <i>Herpesviridae</i> | HSV 1 e 2, VZV, CMV, EBV, HHV-6 e 7 |
| | <i>Picornaviridae</i> | Poliovirus, coxsackievirus, echovirus |
| | <i>Paramixoviridae</i> | Virus della parotite, morbillovirus, virus hendra |
| | <i>Retroviridae</i> | HIV |
| | <i>Poliomavirus</i> | JC Virus |
| | <i>Rhabdoviridae</i> | Virus della rabbia |
| | <i>Togaviridae</i> | Virus dell'encefalite equina (orientale, occidentale, venezuelana) |
| | <i>Arenaviridae</i> | Virus corio-meningite linfocitaria, virus di Lassa |
| | <i>Flaviviridae</i> | Virus Dengue, West Nile Virus, virus dell'encefalite giapponese, virus dell'encefalite da zecche |
| | | <i>Bunyaviridae</i> |
| | <i>Filoviridae</i> | Virus Marburg, Virus Ebola |
| Post infettiva | <i>Herpesviridae</i> | VZV, EBV |
| | <i>Paramixoviridae</i> | Virus della parotite, morbillo virus |
| | <i>Orthomyxoviridae</i> | Virus dell'influenza |
| | <i>Togaviridae</i> | Virus della rosolia |

Una serie di infezioni batteriche, protozoarie, micotiche possono essere responsabili di quadri clinici di encefalite non frequenti ed a decorso generalmente subacuto o cronico. In caso di eziologia infettiva non virale, sono più frequenti anche manifestazioni meningee di tipo cronico, convenzionalmente della durata superiore alle quattro settimane. Nella tabella di seguito sono riassunti gli agenti eziologici non virali responsabili di encefalite infettiva.

Tabella: Eziologia non virale delle encefaliti infettive

| Batteri | Protooi | Miceti |
|---|-------------------------------------|--------------------------------|
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Trypanosomi | <i>Criptococcus neoformans</i> |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | <i>Plasmodium falciparum</i> | <i>Aspergillus spp</i> |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | <i>Toxoplasma gondii</i> | <i>Candida spp</i> |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> (M. di Lyme) | <i>Echinococcus granulosus</i> | |
| <i>Brucellae</i> | <i>Schistosoma spp</i> | |
| <i>Leptospirae</i> | <i>Taenia solium</i> (cisticercosi) | |
| <i>Legionella spp</i> | | |
| <i>Nocardia</i> | | |
| <i>Treponema pallidum</i> | | |
| <i>Salmonella typhi</i> | | |
| <i>Rickettsie</i> | | |

Va infine ricordato che alcune malattie sistemiche quali la sarcoidosi, le collagenopatie, le neoplasie con localizzazione encefalica primaria o secondaria, possono essere causa di fenomeni clinici assimilabili alle encefaliti subacute-croniche e devono essere dunque prese in considerazione in diagnosi differenziale.

Epidemiologia

Sotto il profilo epidemiologico le encefaliti virali possono essere distinte in due categorie principali: a) encefaliti a trasmissione interumana, diretta o mediata, provocate da virus con serbatoio naturale nell'uomo (es., HSV 1 e 2, VZV, Echovirus, Coxsackie A e B, EBV, virus parotitico, etc.); b) encefaliti da virus a serbatoio animale, che solo occasionalmente infettano l'uomo tramite insetti vettori, come zanzare e zecche

(Arbovirus), o mediante i secreti dell'animale malato (virus rabico, virus coriomeningitico, etc.).

Dal punto di vista epidemiologico si possono distinguere encefaliti epidemiche e sporadiche. Le più comuni forme epidemiche sono quelle da Echovirus o Coxsackie che colpiscono più frequentemente soggetti in età pediatrica. Le forme associate a malattie esantematiche dell'infanzia (rosolia, morbillo, varicella, parotite) sono anch'esse sporadiche grazie alla diffusione della pratica di specifica vaccinazione. Le encefaliti trasmesse da artropodi sono endemiche in determinate aree geografiche quali USA e zona centrale dell'Africa per le forme da West Nile virus, Europa Centro-Meridionale e orientale per le forme da zecche, Sud-America per la forma da virus equino del Venezuela, Centro-America e costa occidentale degli USA per le forme da virus equino occidentale, Sud-Est asiatico per le forme da virus giapponese. Peraltro le encefaliti trasmesse da artropodi possono presentarsi in forme sporadiche anche in altre aree geografiche; tale evoluzione epidemiologica è in continua modificazione in quanto dipende dalla progressiva e diversificata colonizzazione di nicchie ecologiche osservata negli ultimi anni da parte degli artropodi vettori. Infine per quanto riguarda l'encefalite erpetica questa può colpire qualsiasi età, ha distribuzione ubiquitaria e andamento tipicamente sporadico.

Un altro importante carattere epidemiologico è quello della stagionalità. Le encefaliti da Echovirus, Coxsackie e da virus trasmessi da zanzare si osservano prevalentemente nella tarda estate ed in autunno; le forme da virus trasmessi da zecche sono più frequenti all'inizio della stagione estiva; le encefaliti parotitiche prevalgono in inverno e all'inizio della primavera; le encefaliti erpetiche si osservano con eguale frequenza in tutti i periodi dell'anno.

Infine, per ciò che riguarda le encefaliti postinfettive o post-vacciniche deve esser precisato che si tratta di forme cliniche episodiche molto rare.

Patogenesi

I virus responsabili di encefalite possono agire per invasione diretta del parenchima cerebrale (per via ematogena, neurogena anterograda o retrograda) o mediante meccanismi immuno-allergici secondari all'inflammatione abnorme del SNC che si osserva 2-3 settimane dopo un'infezione o una vaccinazione (forme postinfettive o post-vacciniche). I virus che causano encefalite per invasione diretta, una volta raggiunto il SNC replicano mostrando uno stretto (e diversificato secondo gli agenti eziologici) tropismo cellulare e ciò determina le diverse manifestazioni cliniche ed anatomopatologiche. Il coinvolgimento selettivo delle cellule neuronali può spiegare la comparsa di convulsioni, focali o generalizzate; quello degli oligodendrociti, la demielinizzazione; la localizzazione in determinate aree può determinare alterazioni dello stato di coscienza, coma o turbe del respiro. Nelle encefaliti, postinfettive o post-vacciniche vi è una diffusa distruzione delle guaine mieliniche, senza o con modesta compromissione dei cilindri e degli altri elementi del tessuto nervoso. La malattia demielinizzante può interessare il sistema nervoso centrale (leuco-encefalite demielinizzante) o il sistema nervoso periferico (radicolonevrite tipo Guillain-Barré). La demielinizzazione è distribuita a focolai intorno agli spazi perivascolari e, per lo meno durante la fase acuta, si accompagna a infiltrati di cellule mononucleate e talora anche di polinucleati negli spazi perivenosi.

Aspetti clinici

I sintomi e i segni delle encefaliti sono estremamente variabili, ma discretamente indipendenti dall'agente causale. L'esordio delle forme acute è frequentemente brusco, talvolta preceduto da un periodo prodromico caratterizzato da rinite, faringodinia, mialgie e malessere generale che dura da pochi giorni ad una settimana. Spesso la curva termica assume un andamento bifasico con un intervallo libero tra il primo periodo

caratterizzato dalla sintomatologia generale e il secondo contrassegnato dai segni d'interessamento encefalico. L'esordio può esser insidioso, subdolo, cronico e talvolta ad andamento fluttuante, in particolare nella panencefalite subacuta sclerosante, nella panencefalite rubeolica, in quella da retrovirus (AIDS dementia complex, paraparesi tropicale spastica) e nella leucoencefalite multifocale progressiva.

Il quadro clinico dell'encefalite virale acuta può essere di severità estremamente variabile. Generalmente la febbre si mantiene elevata per tutta la durata della malattia, che è assai variabile, come l'evoluzione e la gravità. I sintomi cerebrali consistono in convulsioni (>50% dei casi di encefalite severa), turbe della coscienza fino al coma, turbe mentali con confusione, delirio e disorientamento o comportamentali fino ad uno stato francamente psicotico, afasia, deficit mnemonici, movimenti coreiformi o altri movimenti involontari, accentuazione dei riflessi tendinei, comparsa del fenomeno di Babinski, emiparesi, paralisi. L'interessamento del mesencefalo si manifesta con paralisi di nervi cranici, atassia, sintomi neurovegetativi ed il coinvolgimento cerebellare con nistagmo, tremore, atassia, adiadococinesi, etc.. L'interessamento del midollo spinale si manifesta con il quadro di una mielite trasversa o ascendente, di una poliomielite, etc.: in questi casi il quadro clinico è caratterizzato da disturbi della motilità (paralisi flaccida con diminuzione o abolizione dei riflessi tendinei) e talvolta anche da disturbi della sensibilità (ipo-anestesia) e da perdita del controllo vescicale o rettale.

In caso di forme di encefalite post infettiva (es. morbillo, varicella, rosolia) e post vaccinale (vaccinazione antivaaiolosa, anti-febbre gialla, anti-morbillo, anti-rabica) la sintomatologia è funzione della localizzazione e dell'entità del quadro di demielinizzazione. L'esordio segue di 10-15 giorni una malattia esantematica o la vaccinazione e solitamente è brusco ed associato ad iperpiressia.

Le forme di encefalite subacuta presentano un quadro clinico variabile. La panencefalite subacuta sclerosante (PESS) è una malattia cerebrale evolutiva, rara nei Paesi occidentali e più frequente in Asia, invariabilmente fatale, causata da un'infezione neuronale persistente ad opera di un virus del morbillo geneticamente difettivo. La malattia si presenta 4-8 anni dopo un episodio di morbillo ed inizia con alterazioni progressive del comportamento e della personalità, deterioramento cognitivo, cui seguono mioclonie e crisi comiziali; successivamente si manifestano disartria, disturbi della deambulazione e della deglutizione che conducono ad uno stadio terminale comatoso nel quale compaiono segni intermittenti di interessamento ipotalamico; la morte interviene generalmente entro i primi due anni dall'inizio dei sintomi.

La panencefalite rubeolica progressiva (PRP) ha una presentazione simile alla PESS e si presenta in bambini affetti da rosolia congenita; probabilmente è secondaria a riattivazione del virus della rosolia. I bambini colpiti, che già presentano segni e sintomi di rosolia congenita (sordità, microcefalia e ritardo mentale, cataratta precoce), possono sviluppare spasticità progressiva, atassia, deterioramento cognitivo e convulsioni.

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) colpisce pressoché esclusivamente soggetti immunodepressi (principalmente in AIDS) ed è dovuto a riattivazione del virus JC. Questo virus causa un'infezione primaria asintomatica generalmente nell'infanzia e poi permane in forma latente nelle cellule renali, nei linfociti B ed in altri siti; ha come bersaglio gli oligodendrociti per cui causa una malattia demielinizzante, inizialmente focale ed asimmetrica, che poi evolve in forma generalizzata. Di conseguenza il quadro clinico è funzione della fase e della localizzazione di malattia; cefalea e convulsioni sono infrequenti e la malattia progredisce in assenza di componente infiammatoria locale.

Infine l'AIDS dementia complex rappresenta una forma di encefalite subacuta determinata dall'azione neurotossica dell'abnorme produzione citochinica che

accompagna l'infezione da HIV; si osserva nei pazienti non trattati con terapia antiretrovirale ed in fase avanzata di immunodepressione. Clinicamente si manifesta con disordini cognitivi, motori e comportamentali, ma con conservazione della coscienza; talvolta i sintomi cognitivi vengono erroneamente interpretati come secondari a fenomeni di depressione dell'umore.

Diagnosi

Diagnosi clinica

La diagnosi clinica di encefalite acuta è semplice quando il quadro è conclamato e compare in stretta relazione con un episodio infettivo o una pratica vaccinale. L'elemento clinico caratterizzante dell'encefalite infettiva acuta è, nel corso di un episodio febbrile, l'associazione tra cefalea, rachialgia e alterazioni dello stato di coscienza. Gli episodi infettivi causati dai medesimi virus responsabili dell'encefalite (e che possono precederne l'insorgenza) sono: tumefazione parotidea o orchite da virus parotico, esantema maculopapuloso o emorragico da Echovirus, herpangina, faringotonsillite, sindrome mani-bocca-piedi da virus Cocksackie A, mialgia epidemica, pericardite e miocardite da virus Cocksackie B, faringite e congiuntivite da Adenovirus, sindrome mononucleosica da EBV, herpes cutaneo da herpes simplex virus (raramente), tipica sintomatologia (esantema e mucosite) da virus morbilloso.

La diagnosi clinica può presentare qualche difficoltà se mancano significativi dati anamnestici, in particolare nei casi a decorso subacuto o cronico.

Diagnosi di laboratorio

L'esame del liquor mostra caratteristiche indistinguibili da quelle osservabili in corso di meningite virale. Il liquor è limpido con pressione normale o modicamente elevata. La pleiocitosi è pressochè costante (>95% dei casi) ma usualmente modesta

(10-200 cell/mm³; > 500/mm³ solo nel 10% dei pazienti); è costituita da cellule mononucleate, e sono descritti linfociti atipici nel caso dell'infezione da EBV; in fase iniziale le cellule possono essere assenti o esser prevalentemente di tipo polimorfonucleato (occasionalmente presenti nelle encefaliti da enterovirus, la loro persistenza dopo 48 ore dall'esordio deve suggerire diagnosi "non virali" quali infezioni batteriche, da leptospira, da amebe o processi non infettivi); la presenza di eritrociti, in assenza di cause traumatiche, può suggerire la diagnosi di encefalite emorragica da HSV o da da virus della febbre da zecche del Colorado. La glicorrachia è generalmente nei limiti e l'iperprotidorrachia è modesta; se presenti ipoglicorrachia ed ipeproteinnorrachia significativa, possibile l'eziologia infettiva non virale. La ricerca di virus nel liquor può esser eseguita mediante PCR e riguarda principalmente HSV 1 e 2, VZV, HHV-6, CMV, EBV, Enterovirus, JC Virus, HIV, virus della rabbia.

L'EEG mostra segni di sofferenza cerebrale diffusa e l'eventuale comparsa di onde irritative. Altre tecniche diagnostiche quali scintigrafia, arteriografia e TC/RM cerebrale possono essere utili nella diagnostica differenziale tra forme diffuse e focali e per escludere diagnosi "non infettive".

L'esame emocromocitometrico è usualmente normale, anche se talvolta possono esser presenti leucocitosi o leucopenia; una linfomonocitosi atipica è caratteristica dell'infezione da EBV. Le amilasi sieriche sono spesso elevate in corso di encefalite da virus parotitico.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale deve essere posta in particolare con encefaliti da cause non infettive quali le vasculopatie cerebrali a focolaio, l'ematoma subdurale, le neoplasie cerebrali e la sclerosi a placche, ascessi cerebrali ed empiemi.

Evoluzione e prognosi

Nei casi di encefalite lieve, talora caratterizzati da un modesto deficit delle capacità intellettive, la sintomatologia si attenua in pochi giorni e i fenomeni neurologici regrediscono rapidamente. Nei casi con maggior compromissione neurologica la malattia dura diverse settimane e spesso si hanno reliquati dall'ampio spettro clinico. Infine in alcuni casi il paziente presenta letargia ingravescente che porta ad uno stato confusionale e quindi al coma, la cui comparsa peggiora notevolmente la prognosi sia quoad vitam che quoad valetudinem.

La letalità media è dell'8-15%, ma essa varia a seconda dell'etiologia; infatti la letalità dell'encefalite da virus parotitico e da enterovirus è circa 1-2%, quella della rabbia raggiunge praticamente il 100%. La letalità è elevata (fino al 10-50% nelle forme postinfettive e al 30-50% in quelle dopo vaccinazioni antivaiole); esiti permanenti invalidanti si verificano nel 20-50% dei soggetti sopravvissuti.

Terapia

In generale le funzioni vitali, respiro e pressione arteriosa, devono essere attentamente monitorizzate. E' necessario il controllo dell'ipertensione. Le convulsioni, molto frequenti in caso di encefalite severa, devono essere sopresse mediante somministrazione di anticonvulsivanti, mentre discutibile è il loro uso preventivo. Inoltre il paziente è ad aumentato rischio di polmonite *ab ingestis*, trombosi venose profonde, etc.

In caso di encefalite erpetica il farmaco di elezione è l'acyclovir che, nell'adulto, deve esser somministrato alla dose di 10 mg/kg per via endovenosa ogni 8 ore per 14-21 giorni; nei bambini di età < 12 anni la dose di acyclovir è 20 mg/kg x 3/die. Ganciclovir e foscarnet sono risultati efficaci nel trattamento delle infezioni da CMV e da HHV-6.

In caso di encefaliti postinfettive e post-vacciniche, visto che il decorso può risultare alquanto prolungato nel tempo, una attenta terapia anti-edemigena ed anti-comiziale deve essere attuata e monitorata; gli steroidi vanno utilizzati solo se strettamente necessari; la glicemia e gli elettroliti ematici vanno frequentemente controllati perché l'ipotalamo può esser coinvolto nel processo encefalitico.

Profilassi

Data la scarsità delle terapie efficaci disponibili nei confronti di virus che causano encefalite, la profilassi gioca un ruolo molto importante. Vaccini sono disponibili contro i virus dell'encefalite giapponese B (commercialmente disponibile negli USA), dell'encefalite venezuelana e tick-borne.