

## CASUÍSTICA

# MENINGOENCEFALITIS CRÓNICA POR ENTEROVIRUS EN PACIENTE CON AGAMMAGLOBULINEMIA

Romano LM, Rauek S, Fernández A

### RESUMEN

**Introducción:** La meningoencefalitis por enterovirus (EV) es una de las causas más frecuentes de meningitis aséptica en neonatos y niños, de curso autolimitado, pronóstico favorable y tratamiento sintomático. Por el contrario, en pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (IDP) de predominio humoral, se presenta como cuadro crónico, "Meningo-Encefalitis Crónica con Agammaglobulinemia" (MECA), con alta morbi-mortalidad y sin un tratamiento específico establecido actualmente.

**Caso clínico:** Paciente masculino de 26 años, con historia de infecciones respiratorias recurrentes, absceso cerebral temporales izquierdo, con drenaje neuroquirúrgico y desarrollo de convulsiones focales sintomáticas al tercer año, bajo tratamiento con gammaglobulina por diagnóstico de hipogammaglobulinemia y confirmación de Agammaglobulinemia Ligada al X (ALX) por estudio genético (mutación en el gen BTK), presenta episodios febriles y crisis convulsivas recurrentes, por lo que se interna para estudio de dicho cuadro neurológico. El líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró 1150/mm<sup>3</sup> elementos, con predominio linfocitario, hiperproteinorraquia, directo, cultivo, micológico y BAAR negativos. La RM de cerebro con contraste mostró secuelas de craneotomía y delgado realce leptomenigeo. El análisis de ARN para EV por RT-PCR fue positivo del LCR, con tipificación para Echovirus (ECV) tipo 7, por técnica RT Nested-PCR. A los seis meses del diagnóstico de MECA, desarrolla cuadro de paraparesia epástica progresiva severa y fallece a la edad de 27 años.

**Conclusión:** La ALX constituye la causa más frecuente de MECA por EV en pacientes con IDP. El ECV tipo 11 es el agente etiológico más frecuentemente detectado. Presentamos un caso de una MECA por ECV tipo 7. Por su alta morbi-mortalidad y pronóstico desfavorable debería considerarse dicho cuadro en pacientes con IDP.

### ABSTRACT

**Introduction:** Enterovirus (EV) is a major cause of aseptic meningitis in children. Treatment is currently symptomatic, and the course of illness is usually benign. Patients with a variety of primary immunodeficiency diseases (PIDs) are susceptible to EV infections, particularly those with severe antibody deficiency. The infections are chronic in nature and may take the form of meningoencephalitis, "Chronic Encephalitis and Meningitis with Agammaglobulinemia" (CEMA), without specific therapy and high morbidity and mortality.

**Case report:** We describe a 26-year-old man with proven X-linked agammaglobulinemia (XLA), with history of recurrent infections, brain abscess and symptomatic seizures, became to our attention for the first time because of recurrent seizures and fever. He had been regularly treated with IVIG since 4-year-old. CSF examination showed high levels of leucocytes and protein counts. MRI showed slight contrast enhancement of the meninges. PCR analysis demonstrated the presence of enteroviral RNA, and the serotype Echovirus 7 could be determined by the national reference centers. Six month after the diagnostic of CEMA, the patient suffers progressive spastic paraparesis, and he died at the age of 27 year.

**Conclusion:** The most common cause of CEMA in patients with

*PID, is XLA. ECV 11 being by far the most prevalent subtype isolates. We describe a case of CEMA caused by ECV 7.*

*The possibility of CEMA should be suspect in all patients with PID because of high morbidity-mortality and poor prognosis.*

### Palabras Claves

Enteroviral infections. Echovirus. X-linked agammaglobulinemia (XLA). Meningoencephalitis. Primary immunodeficiency diseases (PIDs). Chronic encephalitis and meningitis with agammaglobulinemia (CEMA).

### INTRODUCCIÓN

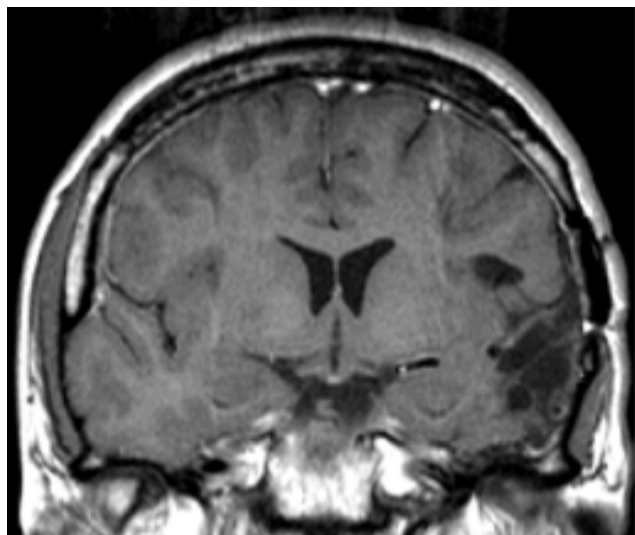
La meningoencefalitis por enterovirus (EV) es una de las causas más frecuentes de meningitis aséptica en neonatos y niños, de curso autolimitado, pronóstico favorable y tratamiento sintomático<sup>1,2</sup>. Por el contrario, en pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (IDP) de predominio humoral, se presenta como cuadro crónico, denominado "Meningo-Encefalitis Crónica con Agammaglobulinemia" (MECA), con alta morbi-mortalidad y sin un tratamiento específico establecido actualmente. La Agammaglobulinemia Ligada al X (ALX) constituye la causa más frecuente de MECA por EV en pacientes con IDP<sup>3-5</sup>.

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 26 años, con historia de infecciones respiratorias recurrentes (sinusitis y neumonía con derrame pleural) desde los dos años de edad, cuadro de otitis media aguda supurada, complicada con dos abscesos cerebrales temporales izquierdos, requiriendo drenaje neuroquirúrgico, al tercer año. Presentó como secuela convulsiones tónico clónicas generalizadas sintomáticas. Inicio tratamiento con gammaglobulina endovenosa (IgEV) por diagnóstico de hipogammaglobulinemia a los 4 años y posterior confirmación de ALX por estudio genético (mutación del intron 3 en el gen BTK). Libre de crisis bajo tratamiento anticonvulsivante por 20 años, hasta presentar episodios febriles y crisis convulsivas recurrentes, por lo que se interna para estudio. El líquido cefalorraquídeo mostró 1150/mm<sup>3</sup> elementos, con predominio linfocitario 80%, hiperproteinorraquia (0,55 gr/dl), glucorraquia normal, directo, cultivos para gérmenes comunes, micológico y BAAR negativos. Antígeno para criptococo negativo. Dosaje de IgG 435

<sup>1</sup> Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata. Argentina.

E-mail: lucasromano@hotmail.com, lromano@sna.org.ar



**Figura 1.** RM de cerebro con contraste: secuelas de craneotomía y delgado realce leptomeníngeo.

(VN 800-1500), Sub1 54%, Sub2 43%, Sub3 1,71 y Sub4 0,71, con IgM e IgA no dosables (3 semanas posterior a la administración de IgEV, 20,000 mg). Complementemia normal, recuento de CD4 8% (300 mm<sup>3</sup>), CD8 13% (500 mm<sup>3</sup>) y relación CD4/CD8: 0,6, sin presentar linfocitos B. La resonancia magnética (RM) de cerebro con contraste mostró secuelas de craneotomía y delgado realce leptomeníngeo (figura 1). El análisis cualitativo de ARN para EV por RT-PCR fue positivo, con posterior tipificación para Echovirus (ECV) tipo 7, por técnica RT Nested-PCR (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Agudas). Como síntoma asociado presentaba poliartalgias. En los seis meses posteriores al diagnóstico de MECA, el paciente presenta dificultad en la marcha y urgencia miccional, de carácter progresivo, desarrollando una severa paraparesia epástica. Fallece a la edad de 27 años, como complicación de una sepsis secundaria a una neumonía intrahospitalaria.

## DISCUSIÓN

Pacientes con IDP e infección por EV, el compromiso neurológico como MECA, es la manifestación clínica más frecuente, presente en más del 90% de estos cuadros. El ECV tipo 11 es el agente etiológico más frecuentemente detectado, y solamente dos casos por tipo 7<sup>5</sup>. El diagnóstico de la ALX se efectúa por detección de mutaciones en el gen llamado BTK o Cinasa de Tirosina de Bruton<sup>6,7</sup>, con gran variabilidad reportada<sup>8,9</sup>. La detección de EV, por técnicas de PCR han demostrado tener más rédito que los cultivos virales, con una aceptable variación entre distintos laboratorios<sup>10</sup>. La edad de inicio es variable, y se presenta con convulsiones, parálisis progresiva y

paraparesia epástica, incluyendo otras manifestaciones como hepatitis, dermatomiositis y artralgias<sup>5</sup>. Tiene un curso invariablemente fatal, con una mortalidad cercana al 50% a los 2 años del diagnóstico<sup>4,5</sup>. Los hallazgos en la RM de cerebro descritos en pacientes con ALX, incluyen: realce leptomeníngeo uniforme, atrofia e hiperintensidad en T2 a nivel periventricular o en áreas fronto-parietales<sup>11</sup>. El tratamiento con IgEV no previene la infección por EV<sup>12</sup>, y actualmente no se cuenta con un tratamiento específico. Se ha ensayado con pleconavir, pero sin obtener la aprobación de organismos internacionales<sup>13</sup>.

## CONCLUSIÓN

La ALX constituye la causa más frecuente de MECA por EV en pacientes con IDP. El ECV tipo 11 es el agente etiológico más frecuentemente detectado. Presentamos un caso de una MECA por ECV tipo 7. Por su alta morbi-mortalidad y pronóstico desfavorable debería considerarse dicho cuadro en pacientes con IDP.

## BIBLIOGRAFÍA

- Berlin LE, Rorabaugh ML, Heldrich F, Roberts K, Doran T, Modlin JF. Aseptic meningitis in infants < 2 years of age: Diagnosis and etiology. *J Infect Dis* 1993; 168: 888-892.
- Rotbart HA. Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 971-981.
- Misbah SA, Spickett GP, Ryba PC, Hockaday JM, Krull JS, Sherwood C, et al. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia: case report and literature review. *J Clin Immunol* 1992; 12: 266-70.
- Rudge P, Webster AD, Revesz T, Warner T, Espanol T, Cunningham-Rundles C, et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinaemia. *Brain* 1996; 119: 1-15.
- Halliday E, Winkelstein J, Webster AD. Enteroviral infections in primary immunodeficiency (PID): a survey of morbidity and mortality. *J Infect* 2003; 46: 1-8.
- Thomas JD, Sideras P, Smith CI, Vorechovsky I, Chapman V, Paul WE, et al. Colocalization of X-linked agammaglobulinaemia and X-linked immuno-deficiency genes. *Science* 1993; 261: 355-8.
- Primary Immunodeficiency Diseases. Report of an IUIS Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (suppl 1): 1-34.
- Danielian S, El-Hakeh J, Basilico G, Oleastro M, Rosenzweig S, Feldman G, et al. Bruton tyrosine kinase gene mutations in Argentina. *Hum Mutat* 2003; 21: 451.
- Pawliczak R, Kowalski ML. X-linked agammaglobulinemia: an update. *Pol Merkuriusz Lek*. 2003; 15 (90): 592-9.
- Sawyer MH. Enterovirus Infections: Diagnosis and Treatment. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002; 13: 40-7.
- Ozdoba C, Ramelli G, Schroth G. MRI in a patient with congenital agammaglobulinaemia. *Neuroradiology* 1998; 40: 516-518.
- Quartier P, Debre M, De Blic J, de Saunverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999; 134: 589-596.
- Webster A.D. Pleconaril—an advance in the treatment of enteroviral infection in immuno-compromised patients. *J Clin Virol* 2005; 32: 1-6.