

Encefaliti infettive

J.-P. Stahl, A. Mailles

Malgrado lo sviluppo delle conoscenze fisiopatologiche e la generalizzazione delle tecniche di biologia molecolare, l'eziologia delle encefaliti rimane sconosciuta nella metà dei casi quando la ricerca eziologica è completa e nel 70% dei casi nella routine attuale. La loro incidenza, la prognosi dei pazienti a medio e a breve termine e la persistenza e la gravità delle sequele sono male esplorate. In Francia, i dati disponibili a tutt'oggi evocano un'incidenza di 1,9 casi per 100 000 abitanti nei pazienti non affetti dal virus dell'immunodeficienza umana. Le eziologie più frequenti in Francia sono herpes simplex virus (HSV), virus varicella-zoster, Listeria e tubercolosi. Malgrado le difficoltà della diagnosi e l'assenza di un trattamento specifico, deve essere ricercata l'eziologia dell'affezione, allo scopo di precisare la prognosi individuale e di gestire meglio l'utilizzo degli antibiotici e in un obiettivo di salute pubblica. L'esplorazione proposta si declina in tre livelli successivi di indagine, dalle infezioni dell'encefalo più urgenti e più frequenti ai casi più rari e di più difficile interpretazione. Le circostanze epidemiologiche possono orientare verso diagnosi più rare. Il trattamento di prima intenzione deve prendere in considerazione l'urgenza del trattamento dell'HSV (aciclovir).

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Encefalite; HSV; VZV; Listeria; Tubercolosi; Aciclovir

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Fisiopatologia	2
■ Agenti infettivi	2
Cause virali identificate	2
Cause batteriche	8
■ Dati epidemiologici disponibili	8
Dati provenienti dai registri di ricovero computerizzati	8
Studi sulle encefaliti dell'adulto	10
Studi nei bambini	10
Studio su popolazioni di ogni età	10
■ Strategia diagnostica per la determinazione dell'eziologia delle encefaliti infettive	11
Difficoltà della diagnosi eziologica	11
Strategia di ricerca eziologica	11
Tecniche e campioni biologici ottimali per l'esplorazione eziologica delle encefaliti	11
■ Trattamento specifico delle encefaliti infettive	12
Molecole antivirali disponibili	13
Indicazioni delle molecole antivirali	13
■ Postumi delle encefaliti	14
Strumenti disponibili per la valutazione neuropsicologica delle sequele delle encefaliti	14
Dati disponibili sulle sequele delle encefaliti	14

■ Introduzione

Il termine encefalite designa in senso stretto un'inflammazione del cervello, ma, in pratica, si tratta, il più delle volte, di un'infezione del sistema nervoso centrale (SNC), con implicazioni cerebrali.

Questa sindrome è notevole a causa del gran numero di agenti patogeni che possono causarla, particolarmente dei virus, mentre, paradossalmente, la maggior parte di questi agenti infettivi è responsabile di infezioni clinicamente benigne nella maggioranza delle persone infettate. Inoltre, nuovi virus sono scoperti regolarmente, talvolta con la dimostrazione più o meno solida del loro coinvolgimento nelle encefaliti^[1]. È, dunque, difficile proporre una definizione clinica e/o laboratoristica consensuale di questa sindrome ed è ancora più difficile definire un'encefalite dovuta a un patogeno specifico^[2]. Oltre ai virus, dei batteri (soprattutto intracellulari) possono essere responsabili di encefaliti, in una percentuale più o meno importante, a seconda delle casistiche pubblicate^[3-5]. Più recentemente, è stato dimostrato il ruolo di diversi tipi di autoanticorpi, con una frequenza significativa e manifestazioni cliniche simili a quelle delle encefaliti infettive^[6].

Nella stragrande maggioranza dei casi, una lesione meningeale accompagna l'encefalite: si parla, allora, di meningoencefalite. A volte, è associata una lesione del midollo: si tratta, allora, di una encefalomielite. È abituale escludere anche dal campo delle encefaliti le meningiti purulente (liquido cerebrospinale [LCS] torbido), dovute a dei batteri facilmente identificabili e il cui trattamento è perfettamente codificato.

Le encefaliti possono essere esaminate da diversi punti di vista: la modalità di trasmissione, la tassonomia degli agenti infettivi, il potenziale epidemico, la comparsa preferenziale dell'infezione nei pazienti immunodepressi o immunocompetenti e l'esistenza di trattamenti curativi o di vaccini. Certi agenti infettivi responsabili di encefaliti sono zoonotici, mentre altri hanno solo una trasmissione interpersonale. Alcuni sono trasmessi attraverso un artropode vettore e sono, così, geograficamente limitati dalla distribuzione di questo vettore, mentre altri, trasmissibili per via aerea, hanno una diffusione mondiale. L'infezione da parte di un piccolo numero di questi agenti infettivi può essere prevenuta con una vaccinazione individuale o di massa. Benché rappresentino le eziologie più frequenti, i virus che possono essere combattuti con delle molecole antivirali specifiche sono poco numerosi.

Nella maggior parte dei casi, l'agente infettivo dell'encefalite non è individuato malgrado la realizzazione di numerosi test diagnostici; non può, allora, essere proposto alcun trattamento specifico. La frequenza delle encefaliti resta poco conosciuta anche in assenza di un dispositivo di controllo sindromico, di studi o di censimenti. Infine, il futuro dei pazienti a medio e a breve termine e la persistenza di sequele sono poco conosciuti.

■ Fisiopatologia

I motivi per cui rari soggetti sviluppano un'encefalite in seguito a un'infezione virale, banale nella maggior parte degli altri individui, rimangono ignoti, ma dei dati fondamentali orientano verso possibili fattori di suscettibilità genetica, in particolare di ordine immunologico [7, 8].

Due principali meccanismi patogenetici sono responsabili delle lesioni di encefalite acuta:

- nel primo caso, l'agente infettivo infetta il tessuto cerebrale e si parla, allora, di encefalite per aggressione diretta. Questo meccanismo riguarda soprattutto i virus. L'accesso dei virus al SNC avviene per via ematogena o neuronale. La via ematogena è la più frequente. La replicazione a livello del sito di entrata (tubo digerente, vie respiratorie e cute, in caso di trasmissione da parte di un insetto negli arbovirus) è seguita da una fase di viremia e, poi, di estensione al sistema reticoloendoteliale e, infine, al SNC, eventualmente ad altri organi. La via neuronale riguarda in particolare i virus herpes simplex (HSV) e i virus rabbici. Istologicamente, si evidenzia la presenza del virus o delle sue componenti nel tessuto cerebrale e si può isolare il virus in coltura. Delle lesioni infiammatorie reattive accompagnano le lesioni litiche dovute al virus e contribuiscono alle distruzioni del tessuto cerebrale. Queste encefaliti interessano maggiormente la sostanza grigia;
- nel secondo meccanismo, il virus non infetta il tessuto cerebrale. Queste encefaliti acute, denominate postinfettive, compaiono generalmente in seguito a un episodio infettivo, documentato o meno, o a una vaccinazione. Storicamente, il morbillo e la vaccinazione antiavaiolosa sono stati i principali responsabili di queste patologie. Si trattava tipicamente di encefaliti che interessavano la sostanza bianca (leucoencefaliti o leucoencefalomyeliti), raggruppate sotto il termine anglosassone di *acute disseminated encephalomyelitis* (ADEM). Sul piano istologico, esse sono caratterizzate da un'importante infiltrazione perivascolare linfocitaria, seguita da un'astrocitosi, una reazione astrogliale e delle lesioni di demielinizzazione. Al contrario, non si osserva alcuna traccia di presenza virale o batterica nel tessuto cerebrale, né istologicamente (inclusioni cellulari, antigeni virali) né con tecniche diagnostiche più sensibili (coltura, biologia molecolare) [8, 9]. Dopo la scomparsa del vaiolo e la sospensione della vaccinazione antiavaiolosa e dopo la generalizzazione della vaccinazione morbilloso, il numero di queste encefaliti si è molto ridotto. Attualmente, gli elementi più frequentemente osservati nei giorni che precedono la comparsa delle encefaliti postinfettive sono delle infezioni delle vie respiratorie o gastrointestinali, per esempio delle infezioni da micoplasmi. Il meccanismo ipotizzato nelle encefaliti post-morbillose è il «mimetismo molecolare»: a causa di comunità antigeniche tra una componente del virus e una componente

della mielina (proteina basica della mielina), l'ospite infettato elabora una risposta immunitaria inadeguata contro il proprio tessuto cerebrale [10, 11].

Il meccanismo della maggior parte delle altre encefaliti postinfettive non è determinato, ma per estensione si suppone che sia simile. La distinzione tra queste due entità è importante, in quanto gli approcci terapeutici e la prognosi sono diversi. Nel primo caso sono indicati gli antivirali, mentre, nel secondo, si fa ricorso a delle terapie antinfiammatorie.

■ Agenti infettivi



La diagnosi delle encefaliti è stata migliorata dall'avvento delle tecniche di biologia molecolare negli ultimi anni. Peraltro, le procedure diagnostiche in queste patologie complesse non sono armonizzate. La migliore conoscenza dei genomi e la messa a punto di tecniche più sensibili (chip ad acido desossiribonucleico [DNA], per esempio) fanno sperare nell'individuazione di patogeni conosciuti o da scoprire, a partire da modesti volumi di materiale biologico dei pazienti (sangue, LCS).

Cause virali identificate (Tabella 1)



Herpesviridae

Virus herpes simplex

L'encefalite erpetica (EH) è dovuta all'infezione del SNC da virus HSV1 o 2. Questa infezione ha una trasmissione interpersonale stretta, senza una stagionalità dimostrata, e si accompagna a una persistenza del virus nell'organismo. HSV è l'agente patogeno più frequentemente responsabile di encefaliti in tutti gli studi pubblicati nel mondo. Questa infezione specifica è anche la più studiata.

Dopo la primoinfezione, il virus persiste a vita nell'organismo sotto forma latente, a livello del ganglio trigeminale e del bulbo olfattivo. L'EH è una complicanza rara che può manifestarsi o immediatamente dopo una primoinfezione o al momento di una recidiva dell'infezione, in particolare in pazienti che presentano un deficit specifico dell'immunità innata [7]. Nell'adulto e nell'adolescente, HSV1 è più frequentemente all'origine di encefaliti rispetto a HSV2. La maggior parte dei casi di encefalite da HSV2 è diagnosticata nei neonati, nei quali la contaminazione avviene durante il parto al momento del passaggio attraverso la filiera genitale materna. In questi neonati, l'infezione può manifestarsi con un'infezione disseminata o con una sindrome che associa delle lesioni oculari, cutanee e orali (*foot, eye and mouth disease*) o con un'encefalite, con una letalità che raggiunge il 50%.

La caratteristica principale dell'EH è la necrosi estensiva della corteccia cerebrale, il più delle volte a livello dei lobi temporali e meno spesso frontali o parietali. Mentre questa necrosi è fortemente evocatrice di EH, i segni clinici hanno una scarsa specificità e sono inutilizzabili come criterio decisionale per l'inizio e, a maggior ragione, per la sospensione di un trattamento antivirale (che deve essere intrapreso di fronte a qualsiasi encefalite [cfr. infra]). Prima che fossero disponibili degli antivirali specifici, la letalità delle EH era dell'ordine del 70%.

Virus varicella-zoster (VZV)

La specie umana è l'unico serbatoio di VZV. Il virus è trasmesso tra gli umani mediante le goccioline respiratorie espettorate.

Come l'EH, l'encefalite da VZV può manifestarsi precocemente dopo la varicella o lo zoster o a distanza. Il virus rimane latente dopo l'infezione nel ganglio della radice dorsale del neurone interessato.

In seguito a una varicella, le complicanze neurologiche compaiono in uno o due casi/10 000 e, di solito, sotto forma di un'atassia cerebellare o di un'encefalite/cerebrite. Le complicanze tendono a essere più frequenti nell'adulto. Sono in causa diversi meccanismi:

- vasculopatia dei grossi vasi, responsabile di emorragie e di ischemie;
- vasculopatia dei piccoli vasi, responsabile di lesioni di demielinizzazione;
- ventricoliti.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3049347>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3049347>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)