

ENFOQUE DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE NEUROINFECCION EN URGENCIAS

Natalia Hernández Beltrán

Residente de Neurología- Primer año

Fundación Cardio-infantil

Dra Maria Ines Vergara

Neuróloga Fundacion Cardioinfantil.

Las infecciones del sistema nervioso son importantes fuentes de morbilidad y mortalidad en el mundo, debido a diferentes factores como son el amplio uso de antibióticos que aunque contribuyen con éxito al manejo de infecciones, pero el mal uso por automedicación o tratamientos incompletos favorecen la emergencia de organismos resistentes y la existencia de “mimos infecciosos” que incluyen el síndrome de reconstitución inflamatoria (IRIS). Adicionalmente el crecimiento de las poblaciones inmunocomprometidas por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y por tratamientos agresivos para trasplante sólido o hematopoyético han mejorado la sobrevida de diferentes tipos de malignidades y alteraciones reumatológicas pero son poblaciones que tienen más susceptibilidad a contraer infecciones y encefalitis mediadas inmunológicamente, como son la encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) o la encefalitis contra el receptor de N-metil-D aspartato (NMDA).

Evaluación del paciente con sospecha de infección del sistema nervioso central

Los estudios de un paciente con sospecha de neuroinfección dependen de factores epidemiológicos relevantes en la historia clínica, anamnesis y los hallazgos en la exploración del paciente; de manera que el examen físico demuestra un síndrome meníngeo asociado a signos focales o no. De acuerdo a los signos clínicos focales se debe hacer un diagnóstico topográfico que localiza la lesión en supratentorial, medular, nervio periférico o en el musculo. El abordaje

inicial divide a los pacientes en aquellos con mínima alteración del estado de conciencia, y los que si la presentan con o sin signos de compromiso del parénquima cerebral o signos específicos focales. La primera obligación es excluir procesos bacterianos, más exactamente meningitis bacteriana, y proceder con imágenes en los pacientes que se sospeche un proceso intracraneal previo a la realización de punción lumbar.

Las principales infecciones del sistema nervioso que se presentan en urgencias o en unidades de cuidado intensivo incluyen meningitis, encefalitis, absceso cerebral, absceso epidural espinal, empiema subdural y piomiositis.

1. Paciente con sospecha de meningitis

Los grupos etareos extremos que incluyen neonatos, lactantes y adultos mayores son las poblaciones mas afectadas, sin embargo existen otros factores como el hacinamiento (dormitorios, reclutamiento militar, ancianatos) infecciones contiguas (otitis, sinusitis), endocarditis bacteriana (desde válvulas protésicas y abuso de drogas), neurocirugía reciente o trauma craneano, drenajes ventrículo peritoneales, implante coclear, estados de inmunosupresión (esplenectomía, anemia de células falciforme, talasemia, malignidad, diabetes, alcoholismo, deficiencias del complemento), el estado de vacunación previo que no es factor de exclusión dado que pacientes que han recibido la vacuna heptavalente de neumococo pueden todavía adquirir meningitis por neumococo y pacientes con vacuna de meningococo pueden ser infectados por meningitis del serogrupo B (1).

En un estudio de 696 episodios de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad solo 44% de pacientes tuvieron la triada de fiebre, alteración del estado mental y rigidez nuchal, pero 85% de los casos tuvieron 2 de 4 de los síntomas: cefalea, fiebre, rigidez nuchal y alteración del estado de conciencia (2). Otros síntomas incluyen vómito, incluso antes de la cefalea, síndrome de rombencefalitis con compromiso de pares craneales y déficit del tallo en pacientes cuyo agente es *Listeria monocytogenes*. Los pacientes adultos mayores, con meningitis parcialmente tratada o inmunosuprimidos pueden no tener fiebre; cerca de un tercio se presentan con coma y 16% tienen convulsiones (3). De los pacientes sobrevivientes un 50% tienen significativas secuelas con casos de fatalidad mas alta en *S pneumoniae*.(2).

La causa mas común de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en adultos es *S pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, con *L monocytogenes* como

consideración en pacientes mayores de 50 años (4). H *influenza* es una etiología entre pacientes esplenectomizados o inmunocomprometidos. Pacientes con meningitis nosocomial especialmente en unidad de cuidados intensivos incluyen a *staphylococcus aureus* como un patógeno frecuente así como los bacilos gram-negativos (*serratia*, *klebsiella*, *pseudomona*, *acinetobacter*) (5). Las poblaciones con VIH/SIDA pueden presentarse con meningitis causadas por los gérmenes convencionales pero además las causas incluyen *Toxoplasma gondii*, virus de Epstein Barr (EBV), virus de varicela zoster (VZV), *cryptococcus neoformans*, *mycobacterium tuberculosis*, citomegalovirus (CMV), herpes virus 6 (HHV6) (6-7); por su parte la etiología más frecuente de meningitis de predominio linfocítico recurrente es herpes simplex 2 (HSV 2) asociado a erupción herpética genital.

Dentro de los estudios imagenológicos, la tomografía de cráneo simple (TAC) es un estudio inicial, probablemente se realice posteriormente una resonancia cerebral contrastada; la TAC debe realizarse inicialmente previo a la punción lumbar si existe alguna de los siguientes criterios: disminución del nivel de conciencia, examen con signos de focalización, crisis convulsivas de reciente inicio, estado de inmunosupresión, o historia de lesiones en el sistema nervioso central SNC (tumor, enfermedad cerebrovascular, enfermedad desmielinizante, infección previa) (8). Los estudios de imágenes pueden ser normales o mostrar lesión en masa (Absceso, cisticercos, cerebritis, tumor, ADEM, empiema subdural, EBV/linfoma primario, nocardia, IRIS) (9); con tendencia a comprometer estructuras cerebrales específicas según la etiología (TABLA 1)(10-12)

TABLA 1. Etiología infecciosa de compromiso cerebral.

Región ganglio basal	Toxoplasma
sistema límbico	HSV1,2,6 NMDA, anticuerpo contra canal de potasio voltaje dependiente VGKC, Anti Hu, Anti ma2
Tronco cerebral	listeria, VZV, desmielinización osmótica, anti Hu, anti ma2, Wernicke,
Sustancia blanca	leucoencefalopatía multifocal progresiva, ADEM, IRIS, drogas como inhibidores del factor de necrosis tumoral, TNFalfa, inhibidores de calcineurina
Infarto cerebral de distribución diversa	VZB, vasculitis, aspergillus, mucor y

	endocarditis infecciosa
--	-------------------------

La disminución del nivel de glucosa menor de 40mg/dl y la pleocitosis con polimorfonucleares mayor que 1000 es altamente sugestiva de meningitis bacteriana, sin embargo otras causas incluyen malignidad, sarcoidosis, CMV, hongos, y HSV. (13). El estudio con reacción en cadena de polimerasa (PCR) puede identificar el ácido deoxiribonucleico (DNA) bacteriano de forma temprana, pero los estudios con cultivo si bien tardan más días en ser reportados, siguen siendo de utilidad en la evaluación de sensibilidad antimicrobiana. La elevación de proteínas refleja una disrupción de la barrera hematoencefálica y no es específica; de igual forma el estudio de Gram puede ser negativo en etiologías bacterianas. En el estudio del líquido cefalorraquídeo la presencia de un predominio linfocítico no excluye una meningitis bacteriana o parcialmente tratada, en caso de haber recibido antibioticoterapia previa. Son causas de meningitis linfocitarias: la meningitis viral por enterovirus (echo, coxsackie y enterovirus tipo 68-71), HSV1 y 2, VZV, EBV, influenza A y B, HIV, meningitis tuberculosa, meningitis sífilítica, fúngica o en entidades no infecciosas (13).

El uso de dexametasona es rutinario con el inicio concomitante de la terapia antibiótica para disminuir la respuesta inflamatoria causada por la lisis bacteriana; las recomendaciones sugieren 10mg cada 6h intravenosa por 4 días (14-15), siendo de mantenimiento en pacientes con cultivos positivos para neumococo y diplococos gram positivos. Otras indicaciones del uso de corticoide incluyen el edema de la encefalitis por virus herpes simplex y el control del edema de la lisis del escólex en la cisticercosis (16) con reducción de la mortalidad en meningitis tuberculosa (17). La tabla 2 incluye las recomendaciones de tratamiento empírico, con énfasis en la resistencia de *S pneumoniae* a la penicilina y la posibilidad de *S aureus meticilino resistente (MRSA)*(1).

TABLA 2. Manejo empírico de meningitis bacteriana

Grupo etareo	Niños 1m a 17a	Adultos 18-50	Adulto > 50	Trauma penetrante/shunt drenaje ventricular	Alteración inmunidad(VIH, corticoides, trasplante)
Organismos	Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Streptococcus del grupo B, Haemophilus	S pneumoniae, N meningitidis	S pneumoniae, N meningitidis, Lmonocytogenes, Bacilos	Streptococcus aureus, Staphylococci Coagulase- negativo, Pseudomonas, S pneumoniae,	S pneumoniae, N meningitidis, Bacilos gran negativos, Listeria, Mycobacteria

	influenzae, escherichia coli		gran negativos	Streptococcus	tuberculosis
Tratamiento empírico	Dexametasona 0.15 mg/kg c/6h por 4 días. Ceftriaxona 20-25mg/kg c/6h O Cefotaxime 75-100mg/kg c/6-8h Y Vancomicina 15mg/kg c/6h. Aciclovir 10mg/kg c/8h	Dexametasona 10 mg c/6h por 4 días. Ceftriaxona 2g c/12h O cefotaxime 2g IV c/6h PLUS vancomicina 15 mg/kg IV c/8h Aciclovir 10mg/kg c/8h	Dexametasona 10 mg c/6h por 4 días. Ceftriaxona 2g c/12h O cefotaxime 2g IV c/6h PLUS vancomicina 15 mg/kg IV c/8h PLUS ampicilina 2g c/4h PLUS Aciclovir 10mg/kg c/8h	Cefalosporina de 4ta generación Cefepime 2g c/8h PLUS vancomicina 15mg/kg c/ 8h PLUS Gentamicina 1-1,3mg/kg c/8h solo si hay alta sospecha. Alto riesgo MRSA: vancomicina 15 mg/kg IV c/8h PLUS rifampicina 300mg-400mg IV/PO c/ 8h.	ceftaxidime 2g c/12 h PLUS vancomicina 15mg/kg c/ 8h PLUS ampicilina 2g c/4h Alto riesgo MRSA: vancomicina 15 mg/kg IV c/8h PLUS rifampicina 300mg-400mg IV/PO c/ 8h. Tuberculosis: Isoniazida 5mg/ PO qd, max 300mg dia. Piridoxina 50mg/dia PO qd. Rifampicina 10mg/kg dia PO max 600mg dia. Pirazinamida 15-35 mg/kg dia PO. Etambutol 15-25mg/kg dia PO
Regimen alternativo	Meropenem 40mg/kg c/8h PLUS vancomicina 15mg/kg c/8h.	Meropenem 2g IV c/8h O Cloramfenicol 14-25 mg/kg c/6h O Moxifloxacina 400mg IV dia PLUS vancomicina 15 mg/kg IV c/8h	Ampicilina 2g c/4h O TMP 5mg/Kg c/ 6h PLUS vancomicina 15 mg/kg IV c/8h PLUS Meropenem 2g IV c/8h O Moxifloxacina 400mg IV dia	vancomicina 15 mg/kg IV c/8h PLUS ceftaxidime 2g c/8h O Meropenem 2g IV c/8h O ciprofloxacina 400mg c/8h Metronidazol 400-500mg c/6h MRSA linezolid 600mg IV/PO c/12h	Meropenem 2g IV c/8h PLUS vancomicina PLUS TMP 5mg/Kg c/ 6h MRSA linezolid 600mg IV/PO c/12h

Las complicaciones de la meningitis incluyen hidrocefalia aguda, hasta en un 8% de casos mas común con criptococo y otras meningitis fúngicas y por listeria; la hiponatremia en el contexto de síndrome de secreción inapropiadamente alta de hormona antidiuretica (SIADH) y las convulsiones en 5% de pacientes antes de la admisión. Por su parte los sobrevivientes de meningitis permanecen en alto riesgo de hidrocefalia comunicante, alteración cognitiva e hipoacusia (18).

2 Paciente con sospecha de encefalitis

La encefalitis es definida con 2 o más de los siguientes criterios: fiebre, pleocitosis del LCR, cefalea, alteración de la esfera mental, convulsiones o hallazgos focales con o sin anomalías en la resonancia cerebral (1). Más de 100 diferentes agentes pueden causar encefalitis (19). La proporción de casos sin etiología establecida en la literatura es mayor que el 50%..

El estudio de las encefalitis incluye seguimiento electroencefalográfico y la consideración de etiología autoinmune: encefalitis del receptor NMDA, receptor alfa amino 3 hidroxil 5 metil 4 ácido isoxazolepropionico (AMPA), VGCK o postinfecciosa: ADEM (20) .

A diferencia de las meningitis bacterianas, las encefalitis virales pueden ser distinguidas por su particular patrón de compromiso cerebral, dado que algunos producen focalización clínica y signos radiográficos (JC, VZV, HSV1, HHV6) mientras otros producen inflamación difusa. En el caso de encefalitis límbica predomina la pérdida de memoria, estados de confusión, crisis focales complejas con automatismos característica de HSV tipos 1 y 6, siendo el tipo 1 el más frecuente. De igual forma las estructuras temporales mesiales son blanco para las encefalitis mediadas inmunológicamente (NMDA, AMPA, VGKC) (21). En el estudio imagenológicos hasta un 80% de pacientes tienen anomalías en el lóbulo temporal en casos de HSV1 después de las 48 horas de inicio de los síntomas, por su parte su estudio con PCR puede ser negativo en los primeros 3 días y luego permanecer positivo de 2 a 10 días (22).

Entre las diferentes causas infecciosas de encefalitis se incluyen las estacionales: virus del occidente del Nilo, encefalitis japonesa, La crosse, Virus de San Luis, rickettsias: coxiella, ehrlichia, babesia; menos comunes la encefalitis equina, virus del colorado, virus coriomeningitis linfotrópica (LCMV). Las causas no estacionales incluyen HSV1, varicela zoster, epstein-Barr, HIV, Adenovirus y menos frecuente el virus de la rabia, Citomegalovirus, virus de la parotiditis, Enterovirus y HHV6 (11-12).

En comparación con la meningitis bacteriana, la estrategia terapéutica es diferente en la encefalitis ya que pocos agentes tienen opción de manejo específico. El tratamiento empírico incluye aciclovir a 10mg/kg cada 8 h mientras se continúan las investigaciones en las sospechas de HSV 1 como causa (23). Otras de las etiologías sensibles al aciclovir incluyen VZV y posiblemente EBV.

3. Paciente con signos focales cerebrales de posible origen infeccioso

Absceso cerebral bacteriano

Las condiciones predisponentes para desarrollar abscesos cerebrales bacterianos incluyen infecciones óseas, paranasales, del oído, faríngeas así como

malformaciones arteriovenosas pulmonares, cirugía dental, y sepsis. La microbiología depende de la fuente; *S aureus* es el patógeno más común en postoperatorios o después de trauma; cuando la fuente es hematógena de endocarditis o urosepsis, streptococcus *viridans* y gram negativos son la causa mas frecuentes, mientras que los anaerobios (Bacteroides, Peptostreptococcus, Actinomyces, Fusobacterium) predominan en las fuentes de pulmón. Los signos y síntomas incluyen fiebre y signos focales en relación a la ubicación del absceso. El cubrimiento empírico debe cubrir gram positivos, gram negativos y organismos anaerobios (cefalosporinas de tercera generación o cuarta generación y metronidazol). Vancomicina y carbapenemicos pueden ser considerados en lugar de las cefalosporinas y metronidazol. Las intervenciones quirúrgicas son consideradas en lesiones mayores de 2.5cm (24) aunque algunos abscesos pueden ser drenados sin craneotomía abierta. El empiema subdural es una emergencia quirúrgica y es definida como una infección purulenta entre la duramadre y la aracnoides con factores de riesgo similar a los del absceso cerebral, los signos clínicos incluyen cefalea y deterioro rápido en la esfera mental con hallazgos en el TAC y en resonancia cerebral característicos (25).

Endocarditis infecciosa

Los factores de riesgo están relacionados con daño valvular reumático, degeneración valvular, válvulas protésicas y usuarios de drogas de abuso endovenosas, así mismo una importante población emergente son los pacientes del cuidado de la salud. La mortalidad en pacientes hospitalizados es desde 14 al 20% (26). *S aureus* y estreptococo *viridans* son causas en 28 y 21% en pacientes no usuarios de drogas respectivamente. Las manifestaciones neurológicas incluyen en un 16.9% accidente cerebrovascular por mecanismo cardioembolico de distribución bihemisferica y de diferentes territorios vasculares (27), alteración del estado mental o hallazgos focales estudiados con resonancia cerebral (28).

LMP

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección viral progresiva causada por el virus JC, que ha emergido como un importante patógeno. Los signos y síntomas dependen de la parte del cerebro involucrado e incluyen déficit cognitivo, alteraciones del lenguaje, hemiparesia, alteraciones en la marcha e incoordinación de las extremidades y hemianopsia homónima, cuadrantanopsia o ceguera cortical. El diagnóstico es hecho después de la sospecha de los hallazgos de las imágenes por resonancia cerebral que evidencian anomalías de sustancia blanca múltiples y bilaterales que no realzan

con la administración del contraste y que conducen a la realización de PCR en el líquido cefalorraquídeo para virus JC y en ciertos casos la biopsia cerebral puede llegar a ser necesaria. El 80% de pacientes son aquellos con VIH cuya prevalencia es entre 0.9% y 1.8% , sin embargo otros de los grupos de impacto son pacientes con trasplante de células hematopoyéticas y de órgano sólido, particularmente los que toman micofenolato y terapia inmunosupresora como rituximab, natalizumab y efalizumab para condiciones neurológicas, reumatológicas y otras condiciones relacionadas al riesgo (29). Incluso pacientes sin inmunosupresión discernible pueden desarrollar LMP y la cantidad de inflamación en estos pacientes puede llevar a confusión diagnóstica radiográfica. Aunque la abstinencia de la terapia inmunosupresora es la primera línea de terapia, algunas estrategias emergentes incluyen mirtazapina y mefloquina (30).

4. Paciente con signos focales sugestivos de lesión medular o proceso periférico

Las manifestaciones por compromiso de la medula espinal de etiología infecciosa incluyen mielitis o desmielinización postinfecciosa con etiologías que incluyen EBV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum* y virus no identificados. CMV puede producir un síndrome de cauda equina inflamatorio, Enterovirus 41 puede producir un síndrome medular anterior; por su parte las mielitis virales incluyen como causa varicela zoster, y HSV2, mientras que el compromiso longitudinal extenso medular por neuromielitis óptica (NMO) y LA sarcoidosis pueden parecer de etiología infecciosa como diagnóstico diferencial. (31).

Los abscesos epidurales espinales son emergencias médicas y quirúrgicas , los pacientes presentan dolor lumbar y puntos de tensión a la palpación lumbar con o sin fiebre, a veces con ausencia de anomalías neurológicas en el examen inicial; los factores de riesgo de absceso espinal incluyen condiciones patológicas de base como diabetes, falla renal crónica o malignidad; muchas rutas de infección son hematogénas en relación a previas infecciones de tejidos blandos, pulmonar o urinario, diseminación contigua por osteomielitis o absceso muscular; otros factores incluyen punciones en la piel en usuarios de drogas intravenosas. (32). La etiología incluye *S aureus*, gram negativos, estreptococos y *M tuberculosis* (33).

La punción lumbar en los abscesos bacterianos epidurales debería ser evitada debido al riesgo de diseminación; por su parte el tratamiento incluye laminectomía decompresiva inmediata con 4 a 6 semanas de antibiótico después de la descompresión con vancomicina y antibióticos de cubrimiento de bacilos gram

negativos (piperacilina-tazobactam, cefotaxima y meropenem) (34). La mortalidad es del 5 al 20% con completa recuperación sin alteración neurológica en solo el 45% de los pacientes (35). Un pronóstico negativo se incluye en la infección por MRSA, déficit motor, elevación de la proteína C reactiva (PCR), edad mayor de 50 años, compromiso cervical y torácico, sepsis, retraso en el diagnóstico y tratamiento, diabetes, artritis reumatoide y cirugía previa espinal (36).

La piomiositis se manifiesta con signos locales de dolor muscular calambres edema y tensión local, a menudo en un paciente con neutropenia febril y usualmente con elevación de enzimas musculares (37). Las condiciones patológicas subyacentes incluyen HIV, diabetes, malignidad hematogena, con o sin trasplante de células, cáncer de órgano sólido, alteración reumatológica, cirrosis, insuficiencia renal e incluso en pacientes sanos previamente con infección previa de la piel. La etiología incluye a *S aureus* y *Escherichia coli* en pacientes con miositis con malignidad hematológica. La resonancia magnética muestra anomalías difusas en T2 en el músculo consistente con edema. El manejo incluye debridamiento pronto y terapia antibiótica agresiva (38).

BIBLIOGRAFIA

1. Pruitt A. Neurologic infectious disease emergencies. *Neurol clinic* 2012;30: 129-159.
2. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849–59.
3. Cabellos C, Verdquer R, Olmo M, et al. Community-acquired bacterial meningitis in elderly patients: experience over 30 years. *Medicine* 2009;88:115–9.
4. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21–8.
5. Kourbeti IS, Jacobs AV, Koslow M, et al. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery* 2007;60:317–25.
6. Walker M, Zunt JR. Parasitic CNS infections in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2005;40:1005–15.
7. Pruitt AA. Central nervous system infections in cancer patients. *Semin Neurol* 2010;30:296–310.
8. Ziai WC, Lewin JJ III. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin* 2008;26:427–68.
9. Roos K, Tyler KL. Meningitis, encephalitis, brain abscess and empyema. In: Hauser SL, Josephson SA, editors. *Harrison's neurology in clinical medicine*. 2nd edition. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 451–83
10. Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:609–23.

11. . Mace SE. CNS infections as a cause of an altered mental status? What is the pathogen growing in your CNS? *Emerg Med Clin North Am* 2010;28:535–70.
12. Fitch MT, Abrahamian FM, Moran GJ, et al. Emergency department management of meningitis and encephalitis. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:33–52.
13. Brivet FG, Ducuing S, Jacobs F, et al. Accuracy of clinical presentation for differentiating bacterial from viral meningitis in adults: a multivariate approach. *Intensive Care Med* 2005;31:1654–60.
14. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267–84.
15. Nudelman Y, Tunkel AR. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update. *Drugs* 2009;69:2577–96.
16. Abba K, Ramaratnam S, Ranganathan LN. Antihelmintics for people with neurocysticercosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD000215.
17. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351: 1741–51.
18. Carrera E, Claassen J, Oddo ML, et al. Continuous electroencephalographic monitoring of critically ill patients with CNS infections. *Arch Neurol* 2008;65: 1612–8.
19. . Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, et al. Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol Infect* 2010;138:783–800.
20. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127(pt 3):701–12.
21. Seeley WW, Marth FM, Holmes TM, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis. *Neurology* 2007;69:156–65.
22. Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 2010;75:1735–9.
23. Granerod J, Tam CC, Crowcroft NS, et al. Challenge of the unknown: a systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology* 2010;75: 924–32.
24. Tseng JH, Tseng MY. Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. *Surg Neurol* 2006;65:557–62.
25. Osborn MK, Steinberg JP. Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:662–7
26. . Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162:90–4.
27. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, et al. Neurological complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:329–43.
28. Vikram HR, Buencosejo J, Hasbun R, et al. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003;290:3207–14.
29. Carson KB, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113:4834–40.
30. Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrobial Agents Chemother* 2009;53:1840–9.
31. Jacob A, Weinshenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin Neurol* 2008;28:105–20.

32. Darouiche RO. Spinal epidural abscess. *N Engl J Med* 2006;355:2012–20.
33. Pradilla G, Nagahama Y, Spivak AM, et al. Spinal epidural abscess: current diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:484–91.
34. Sendi P, Bregenzer T, Zimmerli W. Spinal epidural abscess in clinical practice. *QJM* 2008;101:1–12.
35. Reihnsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev* 2000;23:175–204.
36. Pradilla G, Ardila GP, Hsu W, et al. Epidural abscesses of the CNS. *Lancet Neurol* 2009;8:292–300.
37. 37 Moellering RC Jr, Abbott GF, Ferraro MJ. Case Records of the MGH. Case 2-2011: a 30-year-old woman with shock after treatment of a furuncle. *N Engl J Med* 2011;364:266–75.
38. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309–17.