

Encefalite herpética em paciente do sexo feminino de 48 anos previamente hígida

Herpes simplex encephalitis in a forty-eight-year old female-patient

¹Antônio Carlos Lopes

²Luiz José de Souza

³Paulo César Leitão Paravidine

⁴Guilherme Alcantara Cunha Lima

⁵Maurício Assed Estefan Gomes

⁵Priscilla Damião Araújo

¹Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP-EPM

²Chefe do serviço de Clínica Médica do Hospital dos Plantadores de Cana; Professor Auxiliar de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Campos

³Médico Neurologista do Hospital Escola Álvaro Alvim; Professor Auxiliar de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Campos

⁴Médico Residente do Hospital Escola Álvaro Alvim Campos

⁵Acadêmicos Internos da Faculdade de Medicina de Campos

Trabalho realizado no Centro de Referência da Dengue - Diagnóstico e Tratamento, Campos dos Goytacazes, RJ e no Hospital Plantadores de Cana, Campos dos Goytacazes, RJ

RESUMO

A encefalite herpética (EHS) é uma patologia grave, com alto índice de morbidade e letalidade. Esta doença se expressa por um quadro clínico agudo, tendo como principais manifestações: febre, cefaléia e alterações cognitivas e psíquicas. Desta forma, a suspeição clínica, associada a exames laboratoriais e de imagem são de fundamental importância para a detecção precoce e tratamento imediato desta patologia, a fim de impedir sua progressão rapidamente fatal.

Neste relato, apresentamos um caso de EHS em uma paciente do sexo feminino, 48 anos, internada no Hospital dos Plantadores de Cana - Campos dos Goytacazes, RJ.

Descritores : Encefalite por herpes simples. Herpesvirus 1 humano. Reação em cadeia da polimerase.

INTRODUÇÃO

A encefalite herpética é uma patologia caracterizada por extenso comprometimento encefálico, cuja evolução para o coma se dá de forma rápida, conferindo-lhe uma alta morbi-mortalidade. Expressa-se clinicamente por início agudo de febre e sintomas neurológicos focais, principalmente secundários ao

Correspondência: Priscilla Damião Araújo
Rua Benta Pereira, 28 Ap. 104 - Centro
CEP: 28035-290 - Campos dos Goytacazes - RJ
E-mail: mauricioassed@hotmail.com

acometimento do lobo temporal^{1,4}.

Apesar da detecção precoce ser fundamental para a terapia, seqüelas neurológicas são freqüentes e o índice de mortalidade é alto, ocorrendo em até 70% dos casos^{1,4,8}. Desta forma, diante de uma hipótese diagnóstica, deve-se iniciar o tratamento empírico com aciclovir até a confirmação ou não do diagnóstico, tendo em vista sua baixa toxicidade e alta eficácia no tratamento, quando iniciado precocemente^{1,3}.

O método de escolha para o diagnóstico consiste na demonstração do DNA do herpes simples vírus no líquido (LCR) por reação de polimerase em cadeia (PCR). Apesar do PCR ser um excelente teste e muito mais desejável do que uma biópsia cerebral, falsos-negativos podem ocorrer no início da instalação da doença. Outros exames corroboram para o diagnóstico, tais como tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética cerebral (RNM), eletroencefalograma (EEG) e análise do líquido^{1,4,7,8}.

APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

R.P.N, 48 anos, sexo feminino, branca, do lar, natural de Campos dos Goytacazes, RJ. Segundo acompanhante, apresentando há aproximadamente 10 dias cefaléia occipital de forte intensidade de caráter intermitente, sem irradiação. Há oito dias, refere aparecimento concomitante de febre alta não aferida, náuseas e vômitos aquosos. No dia seguinte, apresentou queda do estado geral, com dificuldade de deambulação, não reconhecimento de familiares e dislalia, motivando a procura ao CRD para internação. HPP: História prévia de litíase

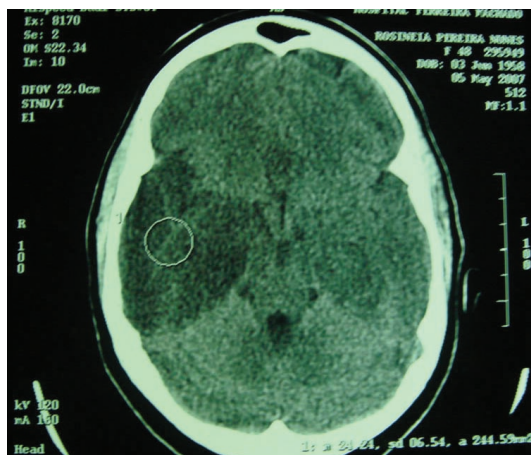
urinária, síndrome do pânico e depressão. Faz uso contínuo de benzodiazepínico. Anemia crônica há mais de 20 anos, tratada com sulfato ferroso e não investigada. Cirurgia há oito anos (cesariana + esterilização cirúrgica) sem necessidade de transfusão de sangue. Nega lesão herpética sintomática prévia. H.Social: Nega etilismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas. H. Gestacional: Gesta III Para III, dois partos normais, um parto cesário. H. Familiar: casada, três filhos saudáveis. Um parceiro sexual. Marido caminhoneiro e com atividade sexual promíscua, hipertenso. Pais falecidos (Pai – I.A.M. Mãe – Aneurisma cerebral).

Exame físico: Estado geral ruim, torporosa, despertável, eupneica, hipocorada +/4+, hidratada, acianótica, anictérica, afebril (T.Ax: 36,6). ACV: Ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas. PA: 130x90 mmHg. Frequência cardíaca: 96 bpm. Pulsos periféricos palpáveis e isocronos. AR: Murmúrio vesicular audível bilateralmente, sem ruídos adventícios. Abdome: flácido, depressível, indolor à palpação superficial e profunda. Sem visceromegalias. Peristalse presente. MMII: Panturrilhas livres. Pulsos palpáveis e simétricos. Sem edema.

Exame neurológico: Torporosa, abertura ocular ao chamado verbal, pupilas isocóricas e fotorreagentes, retirando os quatro membros ao estímulo algóico, sem nistagmo. Reflexos normais. Rigidez de nuca. Sinal de Babinski positivo à esquerda. Escala de coma de Glasgow: 10. (Abertura ocular: Ao chamado-3. Resposta verbal: Nenhuma-1 Resposta motora: Espontânea-6).

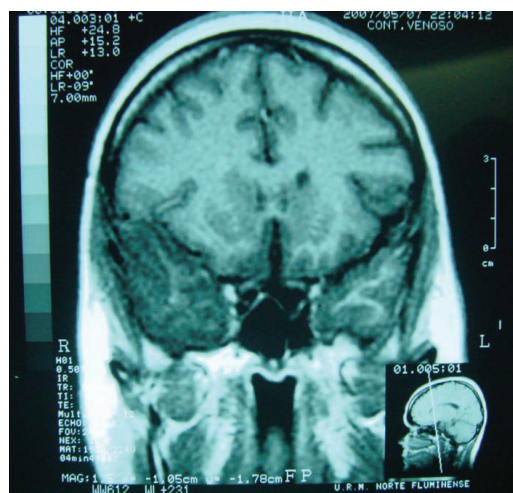
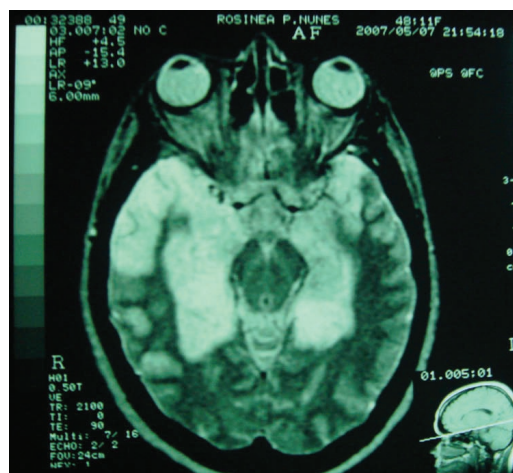
Exames complementares: Hematócrito: 33% ; Hemoglobina: 11,2 g/dL ; Hemácias: 3540M/ul; Leucócitos: 7000 M/l (0/1/0/0/2/81/15/1). Glicose: 96 mg/dL; Uréia: 44 ; Creatinina: 0,9; Na⁺: 138; K⁺: 4,1; Cl⁻: 105; Ca⁺⁺: 9,1; Mg 2,1; PTT 30"; INR 1,6. Gasometria arterial: pH: 7,36; PO₂: 87,8; PCO₂: 40,6; HCO₃⁻: 23,1; CO₂ Total: 24,2; BE: - 1,7; Sat HbO₂: 95,1%. Sorologia: Anti-HIV 1 e 2 e Anti-Dengue IgM e IgG negativos.

TC de crânio: Área hipodensa em lobo temporal direito, com pouca captação de contraste, sugestiva de encefalopatia herpética.



Diante da suspeita diagnóstica, iniciou-se de forma empírica aciclovir venoso e foram solicitados os exames que se seguem:

RNM de crânio: Importante edema giral, representado por hiposinal em T1W e hipersinais em T2W, acometendo lobo temporal bilateralmente e hipocampus, com tênue reforço após a administração de gadolínio venoso.



EEG: De vigília, anormal, com predomínio em áreas anteriores. Instabilidade do ritmo alfa. Atividade delta-teta difusa.

LCR: Glicose 53 mg/dL; Proteínas totais 12 mg/dL; Citologia global 6 cels m3; Citologia específica: polimorfonucleares 80%, mononucleares 20%, eosinófilos 0%. VDRL não-reativo; Cryptococcus negativo. PCR: a HSV-1: Positivo. HSV-2: Negativo

Evoluiu rapidamente com aprofundamento do coma, com ausência de resposta verbal, abertura ocular ao estímulo algóico, rigidez de nuca, sinal de Babinski bilateral e um episódio de convulsão tônico-clônica-generalizada.

Após início do aciclovir, apresentou reversão do coma, porém permaneceu com déficit importante de memória. Segue em acompanhamento no ambulatório de neurologia.

DISCUSSÃO

A EHS é uma patologia grave, com alto índice de morbidade e letalidade quando não tratada precocemente^{1,4,8}. Acredita-se que o paciente se torna mais susceptível a esta patologia quando exposto a fatores como trauma, imunossupressão e estresse⁶. O vírus herpes simples (HSV) é o causador da EHS, sendo esta a principal encefalite esporádica (não sazonal) no mundo ocidental⁸. Aproximadamente 90% dos casos de EHS em adultos e crianças são causados pelo HSV-1, enquanto que em neonatos o HSV-2 é o responsável^{1,4}. Os vírus HSV-1 e HSV-2 são classificados como alfa-herpesvírus. Uma característica importante desta subfamília é a capacidade de estabelecer infecção latente em células do sistema nervoso⁴.

A patogênese da EHS não é totalmente esclarecida. A principal hipótese é a reativação de infecção latente pelo HSV-1 no gânglio trigeminal, que atinge o sistema nervoso central (SNC) por esta via, acometendo principalmente córtex frontal e temporal. Outra gênese, menos comum, seria a primo-infecção, em que o HSV-1 atingiria o SNC, principalmente o lobo temporal e estruturas do sistema límbico, através da mucosa nasal e bulbo olfatório^{1,4,7}.

No caso clínico em questão, suspeitou-se de EHS, pois a paciente queixava-se de cefaléia de forte intensidade, febre e alterações motoras e sensoriais. Os estudos mostram que se deve suspeitar de encefalite herpética em casos de sinais e sintomas típicos de encefalite como febre, cefaléia, confusão e déficit de consciência^{4,8}. Mais especificamente associada à mudança de personalidade, convulsões focais ou generalizadas, afasia e, às vezes, coma^{1,2,5,7}. Este quadro é de difícil diferenciação com as demais encefalites, tendo como diagnóstico diferencial outras encefalites virais, abscessos bacterianos e fúngicos, doenças vasculares, neurotuberculose e tumores⁸.

A EHS requer tratamento precoce e agressivo. A suspeita diagnóstica associada aos exames complementares deve ser feita de modo rápido e preciso. Estes últimos envolvem: análise do LCR, EEG, RNM e PCR no LCR para herpes vírus^{1,4,6}. A TC a biópsia cerebral podem ser eventualmente solicitados¹.

O exame do LCR tem grande valor no diagnóstico de EHS, apresentando-se classicamente com pleocitose (10-200 cel/mm³) com predomínio de mononucleares, glicose normal ou elevada e proteínas aumentadas ou levemente aumentadas^{1,7,8}, porém há casos que não obedecem estes parâmetros, como ocorreu neste relato, e desse modo o diagnóstico não deve ser excluído. Culturas virais são raramente positivas não devendo ser solicitadas para confirmação diagnóstica⁷. Devido à natureza hemorrágica do processo patológico, a contagem de eritrócitos pode eventualmente estar elevada^{1,7}. Deve-se ter cautela na realização da coleta do LCR caso os exames de imagem revelem edema cerebral severo, devido ao risco de herniação¹.

As alterações do EEG ocorrem até 80% dos casos ou mais^{1,4}, porém com baixa especificidade (32%)⁷. Essas altera-

ções geralmente ocorrem na zona frontal, temporal ou em ambas⁸, podendo ser uma das seguintes: lentidão do ritmo na zona temporal, atividade epileptiforme na mesma zona, e a aparição dos PLEDS (descargas epileptiformes periódicas lateralizadas), sendo esta última sugestiva de encefalite por HSV-1, apesar de não ser patognomônica^{1,4-6,8}.

A RNM tem um valor indiscutível, sendo atualmente o método, de imagem de eleição^{1,7,8}. As lesões habitualmente se localizam nos lobo temporal e frontal^{1,4,7,8} com hiposinal em T1W e hipersinais em T2W^{6,8}, justamente o encontrado na paciente em questão. Há estudos que referem reforço do sinal após administração de gadolínio venoso¹. Este fato também ocorreu no caso relatado.

A TC cerebral revela geralmente edema localizado, lesões hipodensas, efeito de massa com desvio de linha média, hemorragia (lesões hiperdensas)^{1,2,8}, porém considera-se este exame como alternativo devido a sua menor sensibilidade, sendo geralmente solicitado quando não há disposição da RNM^{7,8}.

O PCR para o HSV no LCR é um método com alta especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de encefalite herpética, sendo hoje considerado o método de escolha^{1,2,4,5,8}. Pode ocorrer falso-negativo no PCR do líquido, principalmente se for localizada nas primeiras 24-48 horas ou entre 10 e 14 dias, porém isto não contra-indica a realização do mesmo neste período¹.

O isolamento viral a partir da biópsia cerebral, apesar de ser considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de encefalite herpética⁶, com sensibilidade de 95% e especificidade de 99%¹, é um procedimento invasivo e caro, tendo suas indicações limitadas a casos pouco conclusivos ou naqueles em que há deteriorização do quadro clínico apesar da terapia com aciclovir^{1,4}.

Com o uso do aciclovir, análogo nucleosídeo (acicloguanosina), tanto a letalidade quanto a morbidade dos pacientes com EHS diminuíram, principalmente se iniciado precocemente e de modo agressivo^{1,3,4,7}. Um estudo randomizado, publicado em 1986, demonstrou a superioridade do aciclovir sobre a vidarabina, tornando-se o tratamento de escolha para encefalite por HSV^{3,8}. A dose inicial deve ser de 10mg/kg, de 8/8 horas, via intravenosa no dia por 14 dias, sendo que em casos de imunossupressão comprovada deve-se estender o tratamento por até 21 dias, diminuindo assim a chance de recidiva^{1,4}. A administração endovenosa do aciclovir assegura concentrações plasmáticas pós-infusão de 20 mg/ml, concentração esta superior a concentração inibitória em cultivos celulares para HSV-1 e HSV-2 ($\leq 0,9$ mg/dl e $\leq 2,2$ mg/dl, respectivamente). A concentração no LCR é aproximadamente a metade encontrada no plasma. A baixa disponibilidade do aciclovir oral contra-indica o seu uso por esta via no tratamento da EHS⁸.

Podem haver convulsões e edema cerebral. Mesmo com a terapia anti-viral a EHS ainda tem uma inaceitável taxa de mortalidade em torno de 20% a 30%, com altos índices de seqüelas neurológicas¹. Um estudo de 1997, realizado na Nova

Zelândia, mostrou que, apesar da terapia com aciclovir ter reduzido a mortalidade na EHS, cerca de 30% dos pacientes faleceram ou tiveram déficit neurológico severo. Os 70% restantes retornaram às atividades diárias, porém a maioria permaneceu com sintomas neurológicos persistentes⁵.

O prognóstico desta infecção depende principalmente da precocidade do tratamento (melhor prognóstico se iniciado nos primeiros quatro dias), da idade (pior nos maiores de 60 anos) e da gravidade inicial do quadro, sendo padronizado pela escala de Glasgow (≤ 6 , pior prognóstico)^{1,8}.

CONCLUSÃO

Com base nos dados expostos anteriormente, conclui-se que se deve suspeitar de encefalite herpética quando o paciente apresentar quadro agudo de febre, cefaléia e alterações comportamentais. Outros sinais e sintomas como afasia, convulsões, náuseas e coma podem surgir. Diante de um quadro clínico sugestivo, e sabendo que a EHS é uma patologia grave e com índice de letalidade de 70% quando não tratada^{1,4}, o médico generalista deve sempre lembrar-se desta patologia como diagnóstico para que a terapia antiviral com aciclovir seja iniciada, pois só assim obteremos uma queda significativa na taxa de morbidade e mortalidade desta doença.

AGRADECIMENTOS

Aos Drs. José Ramos Glória e Ilka Sedlacek pela grande colaboração e incentivo na realização desse trabalho.

SUMMARY

The herpes simplex encephalitis (HSE) is a serious pathology, with a high rate of morbidity and lethality. This disease presents an acute clinical condition, it has like principal symptoms: fever, headache and cognitive and psychological alterations. In such a way, the clinical suspicion is associated to laboratorial examinations and of image. This are extremely important to early detect and fast treatment this pathology, on

purpose to impede the quickly fatal progression of the illness. In this report, we present a case of Herpes Simplex Encephalitis in a forty-eight-years old female-patient, taken into the Plantadores de Cana Hospital - Campos dos Goytacazes, RJ.

Key words: Herpes simplex encephalitis. Herpesvirus 1, human. Polymerase-Chain-reaction.

REFERÊNCIAS

1. Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis: Herpes simplex virus encephalitis still has an unacceptably high mortality. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2002;73:237-238.
2. Kennedy EGP. A Retrospective Analysis of Forty-Six Cases of Herpes Simplex Encephalitis Seen in Glasgow between 1962 and 1985. *Q J Med* 1988;68:533-540.
3. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med*, 1986 Jan 16;314(3):144-49.
4. Silva GMM. Encefalites Virais Agudas: Rev. *Prática Hospitalar Infectologia*. 2005 Julho/Agosto;7(40).
5. McGrath N, Anderson EN, Croxson CM, Powell FK. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 September;63:321-326.
6. Spuler A, Blaszyk A, Parisi EJ, Davis HD. Herpes simplex encephalitis after brain surgery: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 August;67:239-242.
7. Todd PMD. Herpes Simplex Encephalitis. *eMedicine*. [citado abril 2005 Disponível em URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic247.htm>].
8. Fica CA, Pérez CC, Reyes OP, Gallardo PS, et al. Encefalitis herpética. Serie clínica de 15 casos confirmados por reacción de polimerasa en cadena. *Rev Chil Infect* 2005;22(1):38-46.

Artigo recebido: 21/09/2007

Aceito para publicação: 22/04/2008