

Data de Submissão: 22/04/2017

Data de Aprovação: 19/08/2017

RELATO DE CASO

Meningoencefalite herpética associada à intoxicação por anticonvulsivantes

Herpetic meningoencephalitis associated with acute anticonvulsants intoxication

Jaqueline Letícia Pannebecker¹, Paola Mari Nakashima Cano², Toufic Baruki Neto³, Luciana Cenci Niehues Farias⁴, Carolina Pincelli Carrijo⁵

Palavras-chave:

encefalite por herpes simples, meningoencefalite, fenitoína, fenobarbital, epilepsia.

Resumo

Objetivos: Relatar um caso de meningoencefalite causada por herpes vírus em um paciente com intoxicação aguda por anticonvulsivantes, e realizar uma revisão da literatura sobre a doença. **Método:** Descrever, a partir de dados registrados em prontuário, a evolução de um paciente com meningoencefalite herpética e realizar revisão de literatura a partir de artigos científicos e *guidelines*. **Considerações Finais:** O caso relatado e as publicações levantadas trazem à luz a discussão da gravidade da meningoencefalite herpética, a importância da suspeita diagnóstica a partir de anamnese e exame físico, a relevância dos exames complementares e a eficácia do tratamento com aciclovir quando realizado precocemente.

Keywords:

encephalitis, herpes simplex, meningoencephalitis, phenytoin, phenobarbital, epilepsy.

Abstract

Objective: To report a case of meningoencephalitis caused by herpes virus in a patient with acute intoxication by anticonvulsants and to review the literature with respect to the disease. **Methods:** The evaluation of a patient with herpes meningoencephalitis is described using data from his medical record along with a literature review of scientific articles and guidelines with respect to the condition. **Closing remarks:** The reported case and referred publications highlight and discuss the severity of herpes meningoencephalitis, importance of diagnostic suspicion based on the clinical history and physical examination, relevance of complementary tests, and effectiveness of early acyclovir treatment.

¹ Médica residente do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

² Médica residente terapia intensiva pediátrica do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

³ Médico intensivista pediátrico do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

⁴ Médica intensivista pediátrica do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

⁵ Médica neurologista pediátrica do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

Endereço para correspondência:

Jaqueline Letícia Pannebecker.

Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Av. Engenheiro Lutherio Lopes, nº 36, Bairro Aero Rancho V. Campo Grande - MS. Brasil. CEP: 79084-180

INTRODUÇÃO

A encefalite é a inflamação do parênquima cerebral associada à evidência clínica de disfunção cerebral. Relacionada a condições não infecciosas como meningoencefalite disseminada aguda (ADEM) ou infecciosas, usualmente difusas e virais. O vírus Herpes simples tipo 1 (HSV-1) é uma das principais etiologias em indivíduos imunocompetentes^{1,2}.

O processo inflamatório não é restrito ao encéfalo, estende-se às meninges, portanto, utiliza-se o termo meningoencefalite viral para descrever o processo infeccioso que envolve cérebro, meninges e medula espinhal².

O diagnóstico da meningoencefalite é suspeitado na doença febril associada à cefaleia, alteração do sensorio e sinais de disfunção cerebral. Os sinais de disfunção cerebral podem ser divididos em quatro categorias: disfunção cognitiva (amnésia, disartria, desorientação), alterações comportamentais (desorientação, alucinações, psicose, alterações de personalidade e agitação), anormalidades neurológicas focais (anomia, disfasia, hemiparesia) e convulsão².

O tratamento com aciclovir deve ser iniciado empiricamente quando o paciente apresentar crises focais prolongadas, exame neurológico anormal ou rebaixamento do nível de consciência¹.

RELATO DE CASO

S. C. A., 1 ano e 8 meses, encaminhado de Três Lagoas, MS. História de coriza e obstrução nasal há 3 dias, febre há 24 horas. Usou *Cimegripe*[®] (paracetamol, clorfeniramina e fenilefrina) e 3 horas após ser medicado apresentou sonolência, sialorreia, irresponsividade e alteração do padrão respiratório. Levado ao UPA, onde apresentou convulsão febril, sendo administrados: diazepam, fenitoína, fenobarbital, dipirona, adrenalina, terbutalina e hidrocortisona, sem relato das doses no encaminhamento. Realizada intubação orotraqueal devido a rebaixamento de consciência e dificuldade ventilatória. Nega comorbidades, internações prévias e medicações contínuas. Desenvolvimento neuropsicomotor adequado. Nega história familiar de epilepsia. Vacinação atualizada.

Deu entrada no CTI intubado, secreção esverdeada em cânula orotraqueal, sem sinais meníngeos. Iniciado ceftriaxone na cidade de origem. Rx de tórax sem alterações, hemograma com 8,8 de hemoglobina; 12.040 leucócitos; 7 bastões; 317.000 plaquetas. Mantida dose de manutenção de fenobarbital. Extubado sem intercorrências, manteve bom padrão respiratório, porém com períodos de sonolência, justificado até então pelas doses de anticonvulsivantes e sedativos. Nas 24 horas seguintes apresentou rebaixamento do nível de consciência (Glasgow 7), hemiparesia esquerda e crises convulsivas focais em mão esquerda. Reintubado e levado à tomografia de urgência, que não evidenciou alterações. Iniciados aciclovir, vancomicina e dexametasona. Persistiu com crises convulsivas, administrado ataque de

fenitoína e mantido midazolam contínuo, fenobarbital (5mg/kg/dia) e fenitoína (7mg/kg/dia) em doses de manutenção.

Realizado eletroencefalograma, que não sugeriu alterações. Solicitadas dosagens séricas de anticonvulsivantes por possível intoxicação. Fenitoína: 27,3 mcg/ml (níveis tóxicos acima de 20). Fenobarbital: 53 mcg/ml (níveis tóxicos acima de 40). Confirmada intoxicação, realizada redução gradual e suspensão da fenitoína e reduzido fenobarbital para 4mg/kg/dia.

Optou-se por punção lombar (32 leucócitos/100 hemácias/linfomononucleares 97%/glicose 90/proteínas 29) evidenciando aumento de células com predomínio de linfomononucleares, levantando a hipótese diagnóstica de meningoencefalite viral. Ressonância magnética evidenciou sinais de meningoencefalite, com focos de acometimento à direita e tálamo bilateral. Coletadas sorologias que confirmaram posteriormente IgM positivo para herpes e IgM positivo para EBV. A família foi interrogada e afirmou história de primoinfecção herpética (gengivoestomatite aos 9 meses). Provavelmente, a infecção pelo EBV fez supressão imune, com consequente reativação do vírus da herpes. Realizado PCR para herpes no líquido, com resultado positivo.

Extubado 11 dias após, apresentou sustento cefálico e de tronco débeis, hipotonia em dimídio esquerdo, prejuízo de fala e deglutição e sem sustentação em posição ortostática. Persistiram as crises convulsivas focais em membro superior esquerdo, com melhora após início de oxcarbazepina. Houve recuperação do controle do tronco e cervical, contudo, manteve prejuízo da fala. Alta para a enfermaria com sonda nasoenteral, porém com previsão fonoaudiológica de evolução para dieta via oral.

DISCUSSÃO

Herpes simples é o vírus esporádico mais comum associado à meningoencefalite, com incidência aproximada de 1 a 3 casos por milhão. Noventa e cinco por cento dos óbitos é causado pelo HSV-1, que ocorre por reativação nos imunocompetentes³.

A infecção pelo HSV ocorre por via respiratória, ascende o nervo trigêmeo, atingindo o sistema nervoso central (SNC). Pode ser infecção primária, reativação do vírus em indivíduos imunocomprometidos ou uma terceira ocasião, em que há um polimorfismo genético e alterações na produção de interferon, que favorecem a infecção e disseminação do vírus por via hematogênica⁴.

O quadro clínico é habitualmente súbito, os primeiros sintomas geralmente são cefaleias e febre, seguidos por alterações do estado de consciência ou comportamento, déficits neurológicos focais ou convulsões, amnésia, ataxia ou labilidade emocional. A febre está presente em mais de 90% dos casos. No período neonatal ocorre lesões de pele vesiculares, conjuntivite, alterações do sistema nervoso central, hipotermia ou hipertermia e sintomas inespecíficos. Na fase aguda é indistinguível das encefalites causadas por outros vírus como flavivírus, togavírus e EBV^{1,4,5}.

O exame de imagem mais sensível para diagnóstico é a ressonância nuclear magnética, capaz de detectar alterações com 2 a 3 dias de sintomas. Na infecção pelo Herpes Simples a lesão característica envolve bilateralmente e de forma assimétrica o sistema límbico, incluindo parte medial do lobo temporal, córtex insular, parte inferior e lateral do lobo frontal e giro singular. Tradicionalmente, poupa os gânglios basais^{3,4}.

O eletroencefalograma demonstra achados inespecíficos na maioria dos casos, mas descargas epileptiformes periódicas temporais e *status* epiléptico podem ser observados¹.

A análise do LCR revela alterações inespecíficas como pleocitose com linfocitose, presença de eritrócitos e proteinorraquia, mas no início pode ser normal. A pesquisa do DNA do vírus por PCR é altamente sensível e específica, essencial para o diagnóstico, positiva-se após 24 horas do início do quadro e persiste durante a primeira semana de tratamento. Substitui a biópsia cerebral usada no passado^{1,4}. O diagnóstico definitivo do caso descrito foi realizado por pesquisa de PCR no Líquor.

O diagnóstico diferencial inclui encefalites por outros vírus: Epstein Barr, citomegalovírus, varicela zoster, JC, enterovírus e influenza e outras infecções como empiema subdural, neurosifilis ou abscessos cerebrais, tumores, doenças autoimunes e ADEM⁴.

O tratamento é feito com aciclovir, um análogo nucleosídeo que inibe a DNA polimerase vírica, iniciado após a suspeita clínica, uma vez que a eficácia diminui com a evolução do quadro. Idealmente, deve ser iniciado nas primeiras 24 horas e mantido durante 14-21 dias^{1,4-6}. Menor tempo de tratamento está associado à reativação e lesão do SNC⁴.

Se não tratada, o prognóstico é reservado, com elevada taxa de mortalidade (70%) e morbidade. Se tratada, a mortalidade diminui para 19-36%. A maioria dos casos apresentam sequelas, incluindo: disnomia (mais frequente), alterações neuropsiquiátricas, atraso mental e convulsões. O atraso do tratamento em 2 dias está associado a pior prognóstico^{1,4,6,7}.

São considerados fatores de mau prognóstico: idade superior a 60 anos, Glasgow inferior ou igual a 6 e quadro neurológico com mais de 4 dias de evolução⁴.

No caso citado a intoxicação por fenitoína gerou confusão diagnóstica, uma vez que causa sintomas neurológicos semelhantes à encefalite. A fenitoína é metabolizada no fígado e excretada na urina. Este processo é limitado, e varia individualmente, explicando o fato de pequenos incrementos

na dose serem responsáveis por grandes aumentos nos níveis séricos de fenitoína em alguns pacientes⁷.

O alvo terapêutico da fenitoína corresponde ao nível sérico de 10 mcg/ml. Valores acima de 20 mcg/ml são considerados tóxicos e podem desencadear mais precocemente nistagmo e ataxia e, posteriormente, disartria, sonolência e crise convulsiva. Pode causar também sintomas gerais como náuseas e vômitos. O tratamento da intoxicação é suportivo. São controversos lavagem gástrica e carvão ativado. Não há antídoto^{7,8}.

A intoxicação por fenitoína é subdiagnosticada por mimetizar outros quadros neurológicos. Há pouca evidência na literatura principalmente de casos agudos de intoxicação por iatrogenia, sendo a maioria crônica por automedicação^{7,8}. No caso citado, a intoxicação por fenitoína gerou confusão diagnóstica, uma vez que causa sintomas neurológicos semelhantes à encefalite.

REFERÊNCIAS

1. Majumdar I, Hartley-McAndrew ME, Weinstock AL. Central nervous system herpes simplex virus infection in afebrile children with seizures. *J Child Neurol.* 2012;27(4):445-50. DOI: 10.1177/0883073811419316 DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0883073811419316>
2. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):999-e57. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x>
3. Bonnici-Mallia M, Kanodia AK, Rae N, Marwick C. Herpes simplex Encephalitis: Unusual Imaging Appearances. *BMJ Case Rep.* 2016;7:2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-214993 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2016-214993>
4. Andrade C, Mocho L, Carragoso A. Um caso de encefalite herpética sem febre. *Rev Saúde Amato Lusitano.* 2014;35:15-8.
5. Long SS, Pool TE, Vodzak J, Daskalaki I, Gould JM. Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):556-61. DOI: 10.1097/INF.0b013e31820e3398 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31820e3398>
6. Kotzbauer D, Andresen D, Doelling N, Shore S. Clinical and laboratory characteristics of central nervous system herpes simplex virus infection in neonates and young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(11):1187-9. DOI: 10.1097/INF.0000000000000433 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000433>
7. Shukla A, Sankar J, Verma A, Dubey N. Acute phenytoin intoxication in a 4-year-old mimicking viral meningoencephalitis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. pii: bcr2013009492. DOI: 10.1136/bcr-2013-009492 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-009492>
8. Hwang WJ, Tsai JJ. Acute phenytoin intoxication: causes, symptoms, misdiagnoses, and outcomes. *Kaohsiung J Med Sci.* 2004;20(12):580-5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70262-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70262-1)