

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM NEUROLOGIA
PEDIÁTRICA

LAYANNA BEZERRA MACIEL PEREIRA

**Meningoencefalite aguda pelo Herpes Vírus Humano 7 em criança
imunocompetente: relato de caso**

Trabalho de conclusão do Programada de
Residência Médica em Neurologia Pediátrica
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientador: Dr. Rudimar dos Santos Riesgo

PORTO ALEGRE
2023

CIP - Catalogação na Publicação

Pereira, Layanna Bezerra Maciel
Meningoencefalite aguda pelo Herpes Vírus Humano 7
em criança imunocompetente: relato de caso / Layanna
Bezerra Maciel Pereira. -- 2023.
15 f.
Orientador: Rudimar dos Santos Riesgo.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência
Médica em Neurologia Infantil, Porto Alegre, BR-RS,
2023.

1. meningoencefalite . 2. herpesvírus 7. 3.
infecção primária. 4. infância. I. Riesgo, Rudimar dos
Santos, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

Introdução: Os herpesvírus humano são uma causa comum de infecção viral humana em todo o mundo, dentre eles, o herpes vírus humano 7 (HHV-7). A infecção primária pelo HHV-7, acontece na infância, com prevalência de mais de 95% dos adultos soropositivos. Pode causar várias manifestações clínicas, desde o exantema súbito, até síndrome neurológica grave, como a meningoencefalite. **Objetivo:** Relatar um caso clínico de infecção na infância por HHV-7 complicada com meningoencefalite em paciente imunocompetente, assim como descrever o manejo e a abordagem diagnóstica correlacionando com dados da literatura. **Metodologia:** O presente trabalho é um relato de caso, cujas informações serão obtidas por meio de revisão do prontuário e da literatura. **Conclusão:** A avaliação clínica é de suma importância para suspeita diagnóstica. Os exames complementares corroboraram com o diagnóstico definitivo e para exclusão dos diagnósticos diferenciais da infecção do sistema nervoso central por HHV-7. Conclui-se portanto, que o tratamento realizado, assim como a sua instituição precoce, foi primordial para o bom desfecho do caso, redução das sequelas e possibilidade de complicações maiores.

Palavras-chave: infância, meningoencefalite, infecção primária, Herpesvirus 7

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	5
2.JUSTIFICATIVA	6
2.OBJETIVO.....	7
3.METODOLOGIA	8
4.APRESENTAÇÃO DO CASO	9
5.DISSCUSSÃO	12
6.CONCLUSÃO	14
7.REFERÊNCIAS.....	15

1. INTRODUÇÃO

Os herpesvírus humano (HHV) são uma causa comum de infecção viral humana em todo o mundo. A família HHV é composta por um grande grupo de vírus de DNA, que são categorizados de acordo com as propriedades moleculares e biológicas. Dentre eles, o herpesvírus humano 7 (HHV-7) pertencente à subfamília Betaherpesvirinae, e ao gênero Roseolovirus, juntamente com citomegalovírus e o herpesvírus humano 6, os quais são vírus ubíquos que estabelecem uma infecção latente vitalícia que podem sofrer reativação e reinfeção (AGUT; BONNAFOUS; GAUTHERET-DEJEAN, 2016).

A infecção primária pelo HHV-7, majoritariamente, acontece até os 5 anos de idade, com seu pico por volta dos três anos, com prevalência de mais de 95% dos adultos soropositivos. Pode causar várias manifestações clínicas, desde o exantema súbito, até síndrome neurológica grave, como a meningoencefalite (ABURAKAWA, 2017).

A transmissão acontece por contato direto com secreções infectadas por vírus de outros seres humanos e raramente por transfusão de sangue e transplante de tecidos (BALE, 1999).

O tratamento antiviral não se faz necessário na maioria dos casos, visto que a maioria das infecções é assintomática ou autolimitada, sendo bastante controverso o uso de medicações nos pacientes com complicações neurológicas (CLARK; EMERY; GRIFFITHS, 2003).

2. JUSTIFICATIVA

Existem poucos relatos de caso e estudos brasileiros sobre encefalite por Herpes vírus 7 na infância, bem como o tratamento preconizado. Assim, por meio deste estudo pretende-se obter informações sobre as possíveis apresentações clínicas, laboratoriais, alterações de estudos de imagens e eletroencefalográficas, e terapêutica.

2.OBJETIVO

Relatar um caso clínico de infecção na infância por HHV-7 complicada com meningoencefalite em paciente imunocompetente, assim como descrever o manejo e a abordagem diagnóstica correlacionando com dados da literatura.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho é um relato de caso, cujas informações serão obtidas por meio de revisão do prontuário e da literatura.

4. APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente com 2 anos e 7 meses, sexo masculino, encaminhado de outro serviço para investigação de síndrome atáxica aguda e regressão da fala. Histórico de febre iniciada há 2 semanas e tratamento com amoxicilina por 10 dias pela hipótese de complicação de infecção de vias aéreas superiores, evoluindo com irritabilidade, desequilíbrio e afasia.

Na admissão, estava afebril há quase 24 horas, vigil, porém irritado e choroso, não consolável e pouco colaborativo, pupilas isocóricas e fotorreagentes, mímica facial simétrica, tônus e trofismo muscular adequado e simétrico, não colaborou para avaliação de força muscular, porém à inspeção, mobilizava ativamente os quatro membros, mantinha-os elevados contra a gravidade e segurava objeto com ambas as mãos, quando colocado em decúbito dorsal, apresentava piora da irritação.

Diante do quadro clínico, foram solicitados exames para investigação de infecção no sistema nervoso central (SNC). A tomografia de crânio não evidenciou alterações. O líquido cefalorraquidiano (LCR) mostrou pleocitose (48 células/mm³), com 94% de linfócitos, proteínas elevadas (26,3), nível de glicose 66 e pela possibilidade de meningoencefalite herpética, iniciado aciclovir empiricamente, visto que resultado do painel viral não estava liberado.

Evoluiu com oscilação do sensório, manutenção do desequilíbrio (não sentava sem apoio), associado febre, agitação, irritação e disfagia com necessidade de alimentação por sonda nasogástrica e devido piora do quadro, realizada Ressonância Magnética (RM) de crânio que mostrou múltiplas pequenas áreas de hipersinal em T2/FLAIR distribuídas especialmente na substância branca subcortical e na cortical dos hemisférios cerebrais, sem evidência de restrição ao estudo da difusão e/ou realce pelo meio de contraste associados, não se podendo afastar completamente áreas de realce leptomeníngeo dos hemisférios cerebrais.

No 7º dia de internação, apresentou crise convulsiva e foi iniciada fenitoína (FNT). O eletroencefalograma (EEG) demonstrava atividade de base marcadamente desorganizada, extremamente assíncrona, porém sem assimetrias. Ocorreram períodos de atenuação de voltagens das atividades rápidas, geradas em ambas as regiões temporais, com até 5 segundos de duração, ocorrem principalmente no hemisfério direito. Foram identificadas descargas multifocais de ondas agudas

isoladas de amplitude destacada ocorrem com predomínio sobre a região anterior do vertex (eletrodo Fz). Não foram registrados paroxismos generalizados.

Disponibilizado resultado de reação em cadeia da polimerase (PCR) qualitativo no LCR que foi positivo para HHV-7 e negativo para adenovírus, enterovírus, citomegalovírus, Epstein-Bar, Herpes vírus tipo 1, 2 e 6. Optou-se substituir o aciclovir por ganciclovir. A investigação de imunodeficiência foi negativa, assim como as sorologias para SARS-Cov-2, hepatite A, B e C, vírus da imunodeficiência humana 1-2, citomegalovírus, Epstein-Barr e sífilis.

No oitavo dia após admissão, apresentou piora da sonolência e interação com o meio, movimentos mastigatórios e ranger de dentes, com presença de estomatite aftosa infectada em mucosa oral secundárias à mordedura, associada a pico febril, sendo iniciado clindamicina 20mg/kg/dia por 7 dias.

O paciente apresentou melhora motora leve, conseguindo sentar com apoio, porém tinha dificuldade em segurar objetos, e permanecia com agitação e bruxismo, e por esta razão, foi iniciado haldol.

No EEG de controle, feito 18 dias após admissão, manteve-se o traçado de base desorganizado, com predomínio de atividades lentas nas áreas anteriores, na faixa delta. Não foram visualizados elementos fisiológicos de sono. Ocorreram descargas de pontas focais na região da linha média, em baixa incidência. Não ocorreram paroxismos generalizados, nem registro de crises eletrográficas. Com quase um mês após a internação, foi repetida a RM de crânio que não mais evidenciou as áreas de hipersinal em T2/flair na substância branca subcortical e na cortical dos hemisférios cerebrais. Surgiu pequeno grau de redução volumétrica encefálica no período evolutivo.

A criança evoluiu mantendo momentos de agitação psicomotora, crises epiléticas e permanecendo com movimentos mastigatórios/ranger de dentes repetitivos, e oscilação do sensório. Diante disso, foi iniciado ácido valpróico (tendo em vista o efeito antiepilético e estabilizador do humor) e imunoglobulina G humana 2g/kg divididos em 2 dias.

O tratamento com ganciclovir foi suspenso após 21 dias do seu início, visto que RM magnética de crânio apresentava melhora.

No 34º dia de internação, o paciente apresentou diarreia e piora da agitação, provavelmente pelo quadro algico. O resultado da coprocultura e da pesquisa de

leucócitos fecais foi negativo, e a ultrassonografia abdominal mostrou-se sem alterações. A pesquisa de Clostridium nas fezes foi positiva para o antígeno GDH. Optou-se por tratamento com metronidazol 10mg/kg/dose de 8/8 horas por 7 dias.

O paciente manteve episódios de variação do quadro de agitação psicomotora, porém com intervalos maiores entre os períodos e alteração do ciclo sono-vigília. Visando melhora do quadro comportamental, foi iniciada risperidona com boa resposta após progressão da dose e realizado a suspensão do haldol, além de ajustado ácido valpróico e subsequente desmame de fenitoína.

Após aproximadamente 60dias de internação, a criança recebeu alta hospitalar com controle dos episódios de agitação psicomotora, redução das crises epiléticas e afasia, com orientações de retorno para acompanhamento ambulatorial, terapias e manutenção do uso de risperidona e ácido valpróico.

5. DISCUSSÃO

O Herpes vírus 7 tem distribuição mundial, alta prevalência e sem sazonalidade. É um vírus linfotrópico que se replica em linfócitos T CD4 e é encontrado nos fluidos corporais livres por reação em cadeia de polimerase (PCR) durante a fase aguda. Tem a capacidade de estabelecer latência em vários locais do corpo, incluindo glândulas salivares e SNC (RIVA et al., 2017) e pode ser eliminado pela saliva de forma intermitente por adultos saudáveis (BIGAZOLI et al., 2010), sendo esta a principal fonte de transmissão. No presente relato, o foco infeccioso inicial foi através da mucosa da orofaringe, sendo compatível com a descrição do estudo de Bale (1999), a infecção por HHV-7 pode ocorrer através da pele, conjuntiva e mucosa da orofaringe ou genitália onde acontece a fase infecciosa inicial, seguida da replicação nas proximidades, levando a viremia e disseminação hematogênica.

O HHV-7 é pertence à família Herpesvírus humano, gênero Roseolovirus, da subfamília Betaherpesvirinae, assim categorizado de acordo com suas propriedades moleculares e biológicas, juntamente com citomegalovírus e o Herpesvírus tipo 6. É um vírus linear de DNA de fita dupla, cujo primeiro isolamento foi relatado por Frenkel et al. em 1990, e posteriormente associado a causa do exantema súbito (CASERTA et al., 1998).

A infecção primária ocorre geralmente na primeira infância, entre 2 e 5 anos de idade, causando desde uma infecção latente assintomática, a doenças febris, exantema súbito, e alguns casos mais raros com complicações neurológicas, desde uma convulsão febril a meningoencefalite, que ocorrem principalmente em crianças ou pessoas imunocomprometidas (ABURAKAWA, 2017). O nosso paciente tinha 2 anos e 7 meses, o que está na faixa etária descrita nos estudos, assim como a manifestação neurológica de convulsão.

Segundo Schwatz et. al. (2014), a classificação da doença é realizada em termos de probabilidade de atribuição da patologia ao HHV-7 e outras possíveis causas, considerando doença confirmada quando estão presentes sintomas neurológicos, DNA de HHV-7 detectado no LCR por PCR, sorologia e ausência de outra causa alternativa. Interpretamos este caso como possível doença por HHV-7, visto que o serviço não dispõe de sorologia, porém o quadro clínico é compatível com

infecção primária com invasão em SNC em criança descritos na literatura e foram descartadas outras doenças.

A encefalite viral é um processo inflamatório no parênquima cerebral por ação direta do vírus, manifestada por sinais e sintomas de disfunção neurológica como: alteração do nível de consciência, alteração do comportamento, sinais neurológicos focais, distúrbios da fala ou do movimento, convulsão, além de outros sintomas como febre, vômitos, cefaleia e astenia, podendo ocorrer sinais de irritação meníngea quando há contínuo inflamatório entre as regiões anatômicas adjacentes (meninge e parênquima). A manifestação clínica em recém nascidos, crianças e imunocomprometidos pode ser inespecífica (BRITTON et al., 2020)

O diagnóstico encefalite por HHV-7 é feito através da correlação dos sintomas e evidência de inflamação do sistema nervoso central através na análise do LCR (pleocitose), com pesquisa de PCR do vírus. Na infância, a presença do DNA do HHV-7 no LCR está associada com desordens neurológicas (ABLASHI, 2014), assim como o observado no presente estudo, tanto o resultado no LCR, como sintomas de alteração do nível de consciência e comportamento, convulsão e ataxia. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética do encéfalo não são suficientemente específicos (SKIEST, 2002). O EEG é uma ferramenta aliada para diagnóstico precoce, pois demonstra envolvimento cerebral numa fase inicial, antes das alterações da neuroimagem, demonstrando uma atividade de base lenta e muitas vezes, anormalidades focais podem ser observadas (STEINER et al.2010).

O tratamento antiviral com ganciclovir ou foscarnet é realizado apenas para infecções por HHV-7 com complicações neurológicas (DE CLERCQ et al., 2001). No estudo de Escobar-Villalba (2016), o foscarnet foi considerado a primeira opção terapêutica, assim como a associação de imunoglobulina. O nosso paciente fez uso de ganciclovir, por ser a medicação disponível e devido às alterações comportamentais persistentes, foi associado Imunoglobulina, com boa resposta.

6. CONCLUSÃO

Em casos semelhantes, a avaliação clínica é de suma importância para suspeita diagnóstica. Os exames complementares corroboraram com o diagnóstico definitivo e para exclusão dos diagnósticos diferenciais da infecção do SNC por HHV-7. Conclui-se portanto, que o tratamento realizado, assim como a sua instituição precoce, foi primordial para o bom desfecho do caso, redução das sequelas e possibilidade de complicações maiores.

7.REFERÊNCIAS

- ABLASHI, D. et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. **Archives of Virology**. 2014; 159: 863-70.
- ABURAKAWA, Y. et al. Limbic Encephalitis Associated with Human Herpesvirus-7 (HHV-7) in an Immunocompetent Adult: The First Reported Case in Japan. **Internal Medicine**. 2017;56(14):1919-1923.
- AGUT, H.; BONNAFOUS, P.; GAUTHERET-DEJEAN, A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. **Microbiol Spectrum**. 2016 Jun;4(3) DMIH2-0007-2015.
- BALE, J.F. Jr. Human herpesviruses and neurological disorders of childhood. **Seminars in Pediatric Neurology** 1999;6(4):278–87.
- BIGANZOLI, P. et al. IgG subclasses and DNA detection of HHV-6 and HHV-7 in healthy individuals. **Journal of medical virology**, v. 82, n. 10, p. 1679-1683, 2010.
- BRITTON, Philip N. et al. Causes and clinical features of childhood encephalitis: a multicenter, prospective cohort study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 70, n. 12, p. 2517-2526, 2020.
- CASERTA, M.T. et al. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. **The Journal of Pediatrics**. 1998;133(3):386–389.
- CLARK, D.A.; EMERY, V.C.; GRIFFITHS, P.D. Cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and human herpesvirus-7 in hematological patients. **Seminar in Hematology**. 2003 Apr;40(2):154-62.
- DE CLERCQ, E. et al. Antiviral agents active against human herpesviruses HHV-6, HHV-7 and HHV-8. **Reviews in medical virology**, v. 11, n. 6, p. 381-395, 2001.
- ESCOBAR-VILLALBA, A. et al. Acute myelitis by human herpes virus 7 in an HIV-infected patient. **Journal of Clinical Virology**. 2016 Apr;77:63-5.
- RIVA, N. et al. Acute human herpes virus 7 (HHV-7) encephalitis in an immunocompetent adult patient: a case report and review of literature. **Infection**, v. 45, n. 3, p. 385-388, 2017.
- SCHWARTZ, K. L. et al. Delayed primary HHV-7 infection and neurologic disease. **Pediatrics**, v. 133, n. 6, p. e1541-e1547, 2014.
- STEINER, I. et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. **European Journal of Neurology**, v. 17, n. 8, p. 999-e57, 2010.
- SKIEST, D. J. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n. 1, p. 103-115, 2002.