

# ENCEFALOPATIA NECROTIZANTE AGUDA

## Paciente com evolução recidivante e letal

*Erasmus B. Casella<sup>1</sup>, Victor Nudelman<sup>2</sup>, Marcelo M. Felix<sup>3</sup>, Edson Amaro Jr.<sup>4</sup>, Benjamin Handfas<sup>5</sup>, João Radvány J<sup>5</sup>, Adalberto Stape<sup>2</sup>, Eduardo Troster<sup>6</sup>*

**RESUMO** - A encefalopatia necrotizante aguda foi descrita inicialmente em crianças japonesas e se caracteriza por rápida evolução e lesões simétricas no tronco encefálico, cerebelo e especialmente nos tálamos. Avaliamos uma menina de 7 meses de idade, que apresentou dois episódios de depressão da consciência de rápida instalação e parestias, sem alterações metabólicas. Houve uma rápida melhora na primeira crise, porém o segundo episódio foi fulminante, tendo evoluído para estado de morte encefálica em dois dias. Os estudos de ressonância magnética mostraram lesões simétricas nos tálamos e acometimento também do tronco encefálico e cerebelo.

**PALAVRAS-CHAVE:** aguda, necrotizante, encefalopatia, recidivante.

### **Acute necrotizing encephalopathy: patient with a relapsing and lethal evolution**

**ABSTRACT** - Acute necrotizing encephalopathy was initially reported in Japanese children. The rapid evolution and symmetrical brain lesions seen in the brainstem, cerebellum and specially in the thalamus characterize the disease. We studied a 7-month-old-girl, who presented with two episodes of rapid loss of consciousness and paresis without metabolic disturbances. At the first time she had a rapid improvement, but at the second episode the course was fulminant and in two days she lapsed into a clinical state of brain death. The magnetic resonance studies showed symmetrical lesions in the thalamus and additional lesions involving the brainstem and the cerebellum.

**KEY WORDS:** acute, necrotizing, encephalopathy, relapsing.

A encefalopatia necrotizante aguda (ENA) foi descrita inicialmente por Mizuguchi et col. em 1995<sup>1</sup> e caracteriza-se por depressão aguda da consciência, 1-3 dias após o início de uma doença febril banal<sup>1,2</sup>. Coma, crises epilépticas e paralisias de nervos cranianos são os sinais iniciais. O quadro é fatal em alguns pacientes e comumente ocorrem sequelas no sobreviventes<sup>2,3</sup>. Casos recidivantes têm sido relatados mais esporadicamente<sup>4</sup>. O exame de ressonância magnética (RM) na fase aguda mostra múltiplas áreas com restrição à difusão e hipersinal em T2, acometendo principalmente os tálamos, a substância branca periventricular e região superior do tronco encefálico e cerebelo<sup>2-8</sup>.

Este estudo foi aprovado pela comissão de Ética

e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein e também pelos pais da criança, que assinaram o consentimento informado.

### **CASO**

Lactente do sexo feminino nascida a termo, sem intercorrências perinatais ou de desenvolvimento. Primeira internação aos 4 meses de idade com história de vômitos, prostração e inapetência há 4 dias. Os dados antropométricos na ocasião eram os seguintes: peso 6200 g (percentil 25-50), estatura 59 cm (percentil 25-50), perímetro craniano 39 cm (percentil 25-50). No momento da internação a pressão arterial era 85/50 mmHg e a frequência cardíaca 120 batimentos/minuto. Havia sido vacinada há 7 dias com a segunda dose das vacinas conjuntas para difteria, tétano, pertussis acelular, *H. influenzae*, pólio inativada e da vacina

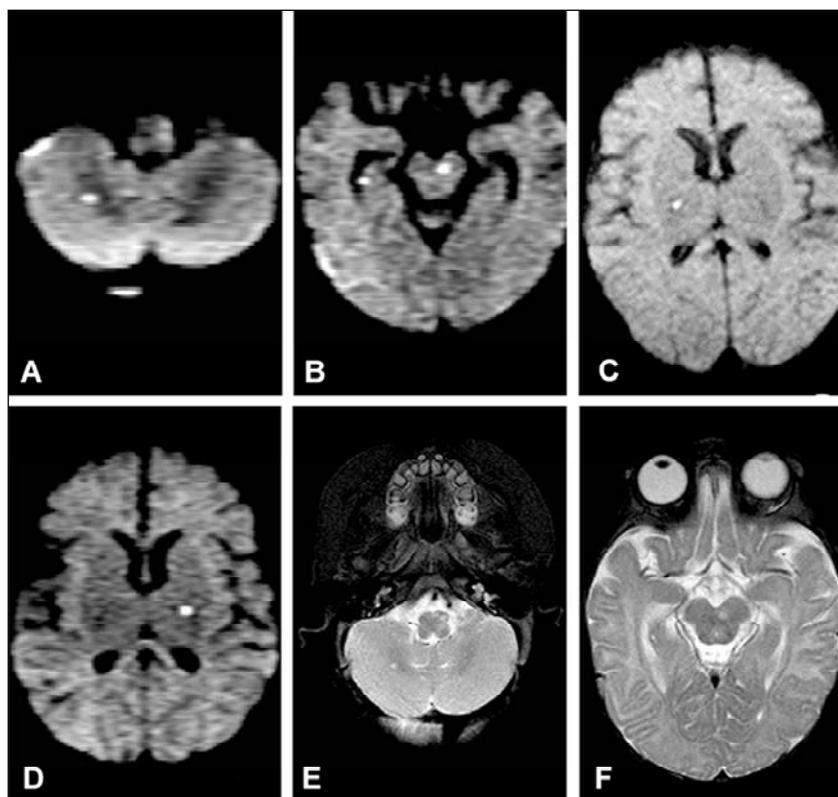
<sup>1</sup>Neurologista Infantil do Hospital Israelita Albert Einstein e Médico Assistente da Unidade de Neuropediatria do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo SP, Brasil, Doutor em Neurologia pela FMUSP; <sup>2</sup>Pediatra do Hospital Israelita Albert Einstein e do Instituto da Criança do HC/FMUSP, São Paulo SP, Brasil; <sup>3</sup>Radiologista do Hospital Israelita Albert Einstein e do Instituto de Radiologia do HCFMUSP, São Paulo SP, Brasil; <sup>4</sup>Radiologista do Hospital Israelita Albert Einstein, Doutor em Radiologia pela FMUSP e docente do Departamento de Radiologia da FMUSP, São Paulo SP, Brasil; <sup>5</sup>Radiologista do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo SP, Brasil; <sup>6</sup>Coordenador das CTI do Hospital Israelita Albert Einstein e do Instituto da Criança HCFMUSP e Doutor em Pediatria pela FMUSP, São Paulo SP, Brasil.

Recebido 9 Maio 2006, recebido na forma final 25 Outubro 2006. Aceito 11 Dezembro 2006.

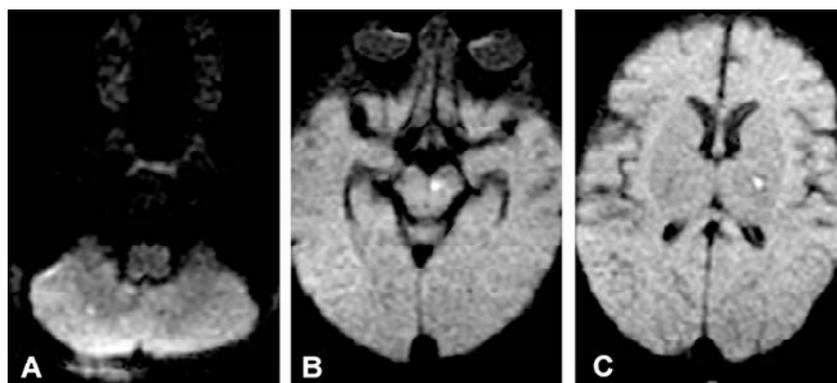
Dr. Erasmus Barbante Casella - Rua Oscar Freire 1827 - 05409-011 São Paulo SP - Brasil. E-mail:erasmobc@icr.hcnet.usp.br

*Tabela. Resultados dos exames laboratoriais nas internações.*

Data	Glicemia	pH	Bicarbonato	Ácido láctico	Amônia	Lactato LCR	TGP
Momento da 1ª internação	98	7.31	22	11	26	13.1	183
Momento da 2ª internação	128	7.30	22.8	14	24	14.9	



*Fig 1. Exame inicial mostra múltiplas pequenas áreas de restrição à difusão, com comprometendo bulbo, cerebelo, mesencéfalo, hipocampo esquerdo, tálamos e região núcleo-capsular direita (A,B,C e D), com correspondente alteração em T2 (E e F).*



*Fig 2. RM realizada após três dias mostra discreta melhora com redução da intensidade de sinal na sequência de difusão (A,B,C), não havendo evidência de novas lesões.*

pneumocócica conjugada, evoluindo nos dois primeiros dias com febre, dor e e tumoração importante no local da aplicação da vacina conjunta. O exame clínico na ocasião, além da depressão da consciência com hipoatividade mostrava hipotonia global, com reflexos profundos hipoativos e estrabismo parético à esquerda. Os exames que avaliam o meio interno estavam normais, seja no momento da internação ou nos dias subseqüentes (Tabela). Observou-se no exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) pleocitose discreta

(15 células/mm<sup>3</sup>), predomínio linfomononuclear, lactato 12 mg/dL sem outras alterações. Não há relato de casos semelhantes na família ou de consangüinidade e a alimentação consistia de leite materno exclusivo.

A RM mostrou múltiplas pequenas áreas de restrição à difusão, comprometendo bulbo, cerebelo, mesencéfalo, hipocampo esquerdo, tálamos e região núcleo-capsular direita, com correspondente alteração em T2 (Fig 1). Foi introduzido aciclovir, mantido por 9 dias (até resultado nega-

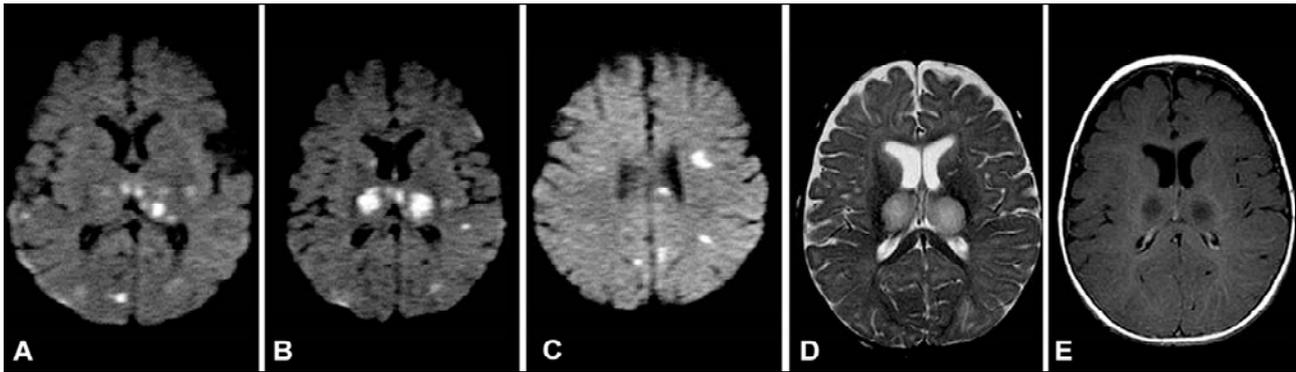


Fig 3. RM de controle realizado 98 dias após o inicial, mostra múltiplas lesões com restrição à difusão, esparsas e comprometendo principalmente os tálamos de forma simétrica (A,B,C); há correspondente alteração de sinal em T2 (D) e ausência de impregnação pelo contraste (E).

tivo de PCR para herpes) e a seguir efetuado pulsoterapia com corticosteroíde, com melhora evidente da paciente. Um segundo exame de RM de crânio realizado após três dias do primeiro, evidenciou discreta melhora com redução da intensidade de sinal na sequência de difusão, não havendo evidência de novas lesões (Fig 2). A criança evoluiu bem por 3 meses, apresentando regressão praticamente de todas as alterações clínicas, com exceção do estrabismo. Não teve qualquer problema de intolerância alimentar, seja à frutas, leite ou sopas, que já vinha ingerindo habitualmente.

Aos 7 meses de idade foi internada com história de febre há 12 horas, hipoatividade e, depressão da consciência progressiva, reflexos profundos hipoativos e estrabismo convergente parético bilateral. Como no evento anterior, os exames séricos, que avaliam o meio interno, na internação e na evolução foram novamente normais (Tabela), assim como o exame de LCR, incluindo o lactato. O paciente evoluiu para quadro compatível com o diagnóstico de morte encefálica em menos de 24 horas. Dados antropométricos na segunda internação: peso 7450 g (percentil 25-50), estatura 63 cm (percentil 25-50), perímetro craniano 42 cm (percentil 25-50). Pressão arterial 90/50 mmHg e frequência cardíaca 110 batimentos/minuto. A RM nesta ocasião demonstrou múltiplas lesões com restrição à difusão, esparsas e comprometendo principalmente os tálamos de forma simétrica, com correspondente alteração de sinal em T2 e ausência de impregnação pelo contraste (Fig 3). As reações sorológicas influenza A, arbovirus, echovirus, vírus Epstein-Barr, poliovírus, Coxsackie B, citomegalovirus, bem como as culturas para bactérias em sangue e LCR não permitiram determinar algum agente desencadeante e a pesquisa de ácidos orgânicos urinários não demonstrou a presença de alterações.

## DISCUSSÃO

A ENA foi descrita inicialmente em crianças japonesas sem alterações clínicas prévias, que apresentavam deterioração rápida da consciência após uma infecção banal leve, sendo posteriormente detectada também em outros países do mundo ocidental<sup>1,2,9-11</sup>.

Observa-se predomínio no acometimento de lactentes, na idade entre 6-18 meses, sendo característica a presença de lesões relativamente simétricas nos tálamos, região superior do tronco encefálico e cerebelo, poupando caudado e putamen<sup>4-8</sup>. O exame de RM em nossa paciente sugeriu o diagnóstico apenas no segundo episódio, que se manifestou de modo muito mais grave, com evolução fulminante. A literatura relata a incidência de óbitos em 16-28% dos casos<sup>9</sup>, sendo que 65% dos pacientes morrem ou evoluem com muitas seqüelas<sup>5</sup>.

Os estudos *post-mortem* têm demonstrado a presença nas áreas afetadas de necrose celular, gliose, dilatação, proliferação capilar e hemorragia, o que não foi possível de ser avaliado em nosso paciente<sup>10,11</sup>. A ausência de estudo anatomo-patológico não invalida o diagnóstico de ENA, já que os critérios diagnósticos utilizados pelo primeiro autor a relatar esta entidade, não incluiu estudos patológicos<sup>5</sup>. Além disto, a maioria dos artigos publicados na literatura atual não têm efetuado estudos histológicos comprobatórios<sup>5,7,8</sup>. A fisiopatologia da ENA é desconhecida, porém a maioria dos autores acredita no papel da imunomediação, havendo uma infecção viral como desencadeante<sup>6,9</sup>.

O vírus mais freqüentemente associado como gatilho ao aparecimento da ENA é o influenza A, que predomina no Japão e Taiwan; outros agentes também têm sido relacionados como: influenza B, herpes 6 e 7; varicela, herpes simplex, rubéola, *M. pneumoniae*, adenovírus, porém na maioria das vezes não se identifica o agente<sup>1,4,6,11-17</sup>.

As formas recidivantes ENA, como a que ocorreu em nossa paciente, são relatadas de modo mais esporádico<sup>4,11</sup>. Os dois episódios observados em nosso paciente apresentaram várias características seme-

lhantes como: desencadeamento pós quadro infeccioso, rápida progressão dos sintomas neurológicos; depressão de consciência, hipoatividade e ausência de alterações metabólicas. Todavia a segunda crise ocorreu de modo muito mais intenso, provocando maior gravidade clínica e das alterações neuroradiológicas, que determinaram rápida evolução para o óbito. Estas formas recidivantes sugerem um papel da genética como predisposição para o desencadeamento da ENA e Neilson et al. mapearam a doença no cromossomo 2q12.1-2q13, avaliando vários pacientes acometidos<sup>11</sup>. As lesões necrotizantes em regiões talâmicas, tronco encefálico e cerebelo, características da ENA devem ser diferenciadas de outras situações que acometem de modo predominante o *striatum* como alguns erros inatos do metabolismo ou intoxicações por monóxido de carbono ou manganês. Nos últimos anos vários erros inatos, que cursam com episódios de descompensação aguda, têm sido identificados com maior frequência, como algumas organoacidopatias (acidúria glutárica tipo 1, acidemia metilmalônica, proiônica, isovalérica, leucínose) e algumas mitocondriopatias que cursam como a síndrome de Leigh. Todavia estas doenças podem ser consideradas e identificadas na presença de elevação do ácido láctico sérico e/ou líquórico, acidose ou alterações dos ácidos orgânicos urinários.

A ausência de alterações do meio interno em nossa paciente e ainda a normalidade do exame de ácidos orgânicos urinários, durante o momento de descompensação, além das particularidades das imagens encontradas, afastam estas possibilidades<sup>6,18</sup>. Outras doenças de caráter repetitivo, que podem acometer o parênquima encefálico como formas recidivantes da encefalomielite aguda disseminada ou mesmo a esclerose múltipla, que poderiam ser consideradas, não se enquadram no paciente em questão, pelo predomínio de lesão na substância cinzenta, além da simetria do acometimento talâmico.

Salientamos a importância do conhecimento do diagnóstico da ENA, que deve ser considerado em pacientes que apresentem alterações neurológicas desencadeadas por quadros infecciosos inespecíficos, sem alterações do meio interno, quando o exame de

imagem demonstrar a presença de lesões relativamente simétricas, que acometem o tronco encefálico, cerebelo e principalmente os tálamos. Além disso, devemos estar cientes do potencial de recidiva e gravidade desta doença.

## REFERÊNCIAS

- Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal symmetric brains lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:555-561.
- Kirton A, Busche K, Ross C, Wirrell E. Acute necrotizing encephalopathy in caucasian children: two cases and review of the literature. *J Child Neurol* 2005;20:527-532.
- Sazgar M, Robinson JL, Chan AK, Sinclair DB. Influenza B acute necrotizing encephalopathy: a case report and literature review. *Pediatr Neurol* 2003;28:396-399.
- Suwa K, Yamagata T, Momoi MY, et al. Acute relapsing encephalopathy mimicking acute necrotizing encephalopathy in a 4-year-old boy. *Brain Dev* 1999;21:554-558.
- Kim JH, Kim IO, Lim MK, et al. Acute necrotizing encephalopathy in Korean infants and children: imaging findings and diverse clinical outcome. *Korean J Radiol* 2004;5:171-177.
- Wang HS. Comparison of magnetic resonance imaging abnormalities in Japanese encephalitis and acute necrotizing encephalopathy of childhood. *Arch Neurol* 2004;61:1149-1150.
- Sener RN. Acute necrotizing encephalopathy. *Eur Radiol* 2005;15:395-396.
- Albayram S, Bilgi Z, Selcuk H, et al. Diffusion-weighted MR imaging findings of acute necrotizing encephalopathy. *AJNR* 2004;25:792-797.
- Vicente-Gutierrez MP, Cambra-Lasaosa FJ, Campistol J, Garcia-Cazorla A, Munoz-Almagro C, Palomeque-Rico A. [Acute infantile bilateral thalamic necrosis]. *Rev Neurol* 2003;36:122-125.
- Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al. Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiology* 2002;44:489-493.
- Neilson DE, Feiler HS, Wilhelmsen KC, et al. Autosomal dominant acute necrotizing encephalopathy maps to 2q12.1-2q13. *Ann Neurol* 2004;55:291-294.
- Mastroianni SD, Voudris KA, Katsarou E, et al. Acute necrotizing encephalopathy associated with parainfluenza virus in a caucasian child. *J Child Neurol* 2003;18:570-572.
- Weitekamp JH, Spring MD, Brogan T, Moses H, Bloch KC, Wright PF. Influenza A virus-associated acute necrotizing encephalopathy in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:259-263.
- Ashtekar CS, Jaspan T, Thomas D, Weston V, Gayatri NA, Whitehouse WP. Acute bilateral thalamic necrosis in a child with *Mycoplasma pneumoniae*. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:634-637.
- Tran TD, Kubota M, Takeshita K, Yanagisawa M, Sakakihara Y. Varicella-associated acute necrotizing encephalopathy with a good prognosis. *Brain Dev* 2001;23:54-57.
- Huang SM, Chen CC, Chiu PC, Cheng MF, Lai PH, Hsieh KS. Acute necrotizing encephalopathy of childhood associated with influenza type B virus infection in a 3-year-old girl. *J Child Neurol* 2004;19:64-67.
- Ohsaka M, Houkin K, Takigami M, Koyanagi I. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr Neurol* 2006;34:160-163.
- Baykal T, Gokcay GH, Ince Z, et al. Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome. *J Inher Metab Dis* 2005;28:229-233.