

CEREBELITE AGUDA CAUSADA POR VÍRUS EPSTEIN-BARR

Relato de caso

*Hélio A.G. Teive¹, Jorge A.A. Zavala¹, Fábio M. Iwamoto¹,
Délcio Bertucci-Filho², Lineu C. Werneck¹*

RESUMO - A cerebelite aguda pode ocorrer em associação a infecção pelo vírus da varicela-zoster, enterovírus, caxumba, micoplasma e outros agentes infecciosos. A cerebelite aguda é uma complicação rara da infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Relatamos o caso de uma mulher de 21 anos com história de 12 dias de evolução com náuseas, vômitos, ataxia de marcha e membros, tremor cefálico e de membros, opsoclono, mioclonias e rash cutâneo. Sorologia para EBV foi positiva. A infecção pelo EBV, com complicações neurológicas, pode não se apresentar com os sinais e sintomas clássicos da mononucleose infecciosa.

PALAVRAS-CHAVE: Epstein-Barr virus, cerebelite, complicação neurológica.

Acute cerebellitis caused by Epstein-Barr virus: case report

ABSTRACT - Acute cerebellitis can occur in association with varicella-zoster virus, enterovirus, mumps, mycoplasma, and other infective organisms. Acute cerebellitis is a rare complication of Epstein-Barr virus (EBV) infection. We report the case of a 21-year-old woman with a 12-day history of nausea and vomiting, gait and limbs ataxia, myoclonus, tremor of head and all four limbs, opsoclonus and cutaneous rash. Anti-EBV IgG and IgM antibodies against antiviral capsid were positive and anti-EBV against virus-associated nuclear antigen was also positive. EBV infection in association with neurological findings can occur without the classic signs and symptoms of infectious mononucleosis.

KEY WORDS: Epstein-Barr virus, cerebellitis, neurological complications.

O vírus Epstein-Barr (EBV) pertence a família Herpesvírus e foi originalmente detectado através da análise por microscopia eletrônica de cultura de células de linfoma de Burkitt. Em seguida, demonstrou-se ser este o agente etiológico da mononucleose infecciosa. Desde então, o EBV foi isolado de tecidos de pacientes com carcinoma de nasofaringe, linfoma não-Hodgkin, leucoplasia pilosa oral em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, linfomas de células T, doença de Hodgkin com celularidade mista, linfoma pós transplante de medula óssea¹. A infecção em humanos é transmitida por contato com secreções orais e a replicação ocorre nas células da orofaringe¹. A mononucleose infecciosa é quadro mais freqüentemente associado a infecção pelo EBV, cursa com rash cutâneo, linfonomegalias, hepatoesplenomegalia, faringite, linfocitose com linfócitos atípicos e geralmente apresenta resolução espontânea¹. As complicações neuro-

lógicas da infecção pelo EBV são raras, ocorrendo em menos de 1% dos casos de infecção aguda e incluem meningite, meningoencefalite, cerebelite aguda, paresia de nervos cranianos, síndrome de Guillain-Barré e mielite transversa^{2,3}.

Relatamos caso de cerebelite aguda em uma paciente de 21 anos com sorologia positiva para EBV.

CASO

Uma paciente, de 21 anos, previamente hígida, foi admitida com história de 12 dias de evolução de vários episódios diários de náusea, vômitos e febre. Com três dias de evolução do quadro, iniciou dificuldade progressiva de deambulação devido a falta de equilíbrio. Seis dias antes da admissão iniciou tremor cefálico e nos quatro membros, e mioclonias generalizadas. Não tinha queixa de cefaléia, alteração do nível de consciência ou convulsões. No dia anterior a internação, apresentou rash cutâneo máculo-papular não pruriginoso no tronco.

O exame físico de admissão mostrava paciente em bom

¹Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba PR; ²Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa, PR.

Recebido 18 Janeiro 2001, recebido na forma final 23 Março 2001. Aceito 27 Março 2001.

Dr. Hélio Teive - Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas da UFPR - Rua General Carneiro 181 - 80069-900 Curitiba PR - Brasil. FAX: 55 41 264 3606. E-mail: hagteive@mps.com.br

estado geral, com dados vitais normais, e sem linfonodomegalias ou sinais de doenças de vias aéreas superiores ou inferiores, doença cardíaca, hepatomegalia ou esplenomegalia. Havia rash cutâneo principalmente no tronco. No exame neurológico apresentou mini-exame do estado mental de 29/30, opsoclono, sem outras alterações de nervos cranianos. Sistema motor com tônus e trofismo preservados, bem como a força muscular e os reflexos. Não apresentava alterações de sensibilidade superficial ou profunda. Tinha dismetria discreta, com predomínio no dimídio esquerdo, e tremor de repouso, postural e intencional nos quatro membros e de cabeça. A marcha era atáxica, com impossibilidade de realizar marcha pé ante pé.

Hemograma, velocidade de hemossedimentação, eletrólitos, glicemia e provas de função renal e hepática foram normais. O líquido mostrou pleocitose de 8 linfócitos/mm³, glicose e proteína normais. Sorologia para HIV foi negativa. Sorologia IgG para rubéola, toxoplasmose, e varicela-zoster foram positivas. Anticorpos anticapsídeo de EBV IgG e IgM foram reagentes (17 e 86 respectivamente), e o anticorpo anti-EBV contra o antígeno nuclear também foi reagente (10,3). Ressonância magnética de encéfalo foi normal.

Foi iniciado tratamento com dexametasona 4mg a cada 8 horas, havendo melhora parcial da sintomatologia, com persistência do opsoclono e discreta ataxia de marcha. Após 4 semanas, a paciente apresentava melhora completa da ataxia e opsoclono.

DISCUSSÃO

O quadro clínico na cerebelite aguda é variável, mas os pacientes geralmente apresentam movimentos oculares espontâneos anormais, tremor, ataxia de tronco e membros, disartria, cefaléia, náuseas, vômitos e alteração do nível de consciência. Menos freqüentemente podem ocorrer sinais meníngeos e crises convulsivas⁴. Casos mais severos, associados à hipertensão intracraniana, podem simular um tumor de fossa posterior ou mesmo apresentar-se como hidrocefalia aguda^{5,6}. O líquido na maioria das vezes é normal, podendo haver pleocitose com predomínio linfocitário e hiperproteinorraquia variável³. A ressonância magnética de encéfalo pode mostrar lesões hiperintensas na seqüência ponderada em T2 no cerebelo, edema cerebelar, compressão do tronco encefálico, hérnia tonsilar, hidrocefalia e captação de contraste no cerebelo⁷.

A varicela-zoster é a causa mais freqüente de cerebelite aguda, ocorrendo em aproximadamente 1 em cada 4.000 casos de varicela. Contudo, muitos outros agentes virais estão associados a cerebelite aguda, entre eles, echovirus, poliovirus, coxsackievirus, Epstein-Barr, caxumba, rubéola, raiva, HIV. Infecções bacterianas também têm sido associadas a

cerebelite, incluindo *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Legionella* e *Coxiella burnetti*. Além disso, a cerebelite pode ocorrer após imunizações para hepatite, varíola e caxumba ou mesmo sem nenhum fator etiológico^{4,7}.

A média de idade dos pacientes acometidos com cerebelite por EBV é de 20 anos. Por algum fator desconhecido, os pacientes do sexo masculino são mais suscetíveis a desenvolverem cerebelite, apesar do fato da mononucleose infecciosa ter igual incidência em ambos os sexos. Em muitos casos, como na nossa paciente, os sinais e sintomas clássicos da mononucleose infecciosa não estão presentes. A remissão espontânea é a regra, apesar de ocorrer de forma lenta, durando em média 7 semanas⁸⁻¹¹.

O diagnóstico baseia-se na sorologia para EBV através do teste de Paul Bunnell Davidsohn e principalmente através do teste de enzima imuno-ensaio. Os critérios para infecção recente se baseiam na detecção de anticorpos anticapsídeo viral do tipo IgM. O anti-antígeno nuclear aumenta de forma lenta tardiamente como aconteceu no caso descrito^{1,3}.

Não se sabe se as manifestações neurológicas do EBV resultam da invasão direta do vírus no sistema nervoso central ou são devidas a um mecanismo indireto. Em relatos iniciais, anticorpos contra EBV¹², linfócitos com EBV ou linfócitos atípicos foram encontrados no líquido de pacientes com encefalite aguda por mononucleose sugerindo uma invasão direta do vírus no sistema nervoso central⁸. Contudo, outros estudos não encontraram anticorpos ou partículas virais no líquido, o que pode sugerir um mecanismo imunológico como causa da inflamação cerebelar¹³.

O presente relato é compatível com quadro de infecção aguda causada pelo EBV, uma vez que as sorologias contra o antígeno do capsídeo viral foram reagentes, porém sem apresentação clássica de mononucleose infecciosa. As complicações neurológicas, entre elas a cerebelite aguda, são raras nas infecções por EBV em pacientes imunocompetentes. Em pacientes sem imunodeficiência e com complicações neurológicas pelo EBV, indica-se apenas o tratamento sintomático, uma vez que ainda não existe tratamento com drogas antivirais com eficácia comprovada para o EBV e os quadros são geralmente auto-limitados. Corticosteroides podem ser úteis na tentativa de reduzir a inflamação cerebelar, mas pela raridade não existem estudos controlados que possam dar suporte ao seu uso rotineiro nos casos de cerebelite aguda¹⁴.

Recentemente com a introdução da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) tem-se aperfeiçoado o diagnóstico das infecções do sistema nervoso central, em particular a infecção pelo EBV¹⁵⁻¹⁷.

REFERÊNCIAS

1. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343:481-492.
2. Domachowske JB, Cunningham CK, Cummings DL, Crosley CJ, Hannan WP, Weiner LB. Acute manifestations and neurologic sequelae of Epstein-Barr virus encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:871-875.
3. Whitley RJ, Schlitt M. Encephalitis caused by herpesviruses, including B virus. In Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (eds). *Infectious diseases of the nervous system*. New York: Raven Press, 1991:41-86.
4. Sawaishi Y, Takahashi I, Hirayama Y, Abe T, Mizutani M, Hirai K, et al. Acute cerebellitis caused by *Coxiella burnetii*. *Ann Neurol* 1999;45:124-127.
5. Angelini L, Bugiani M, Zibordi F, Cinque P, Bizzi A. Brainstem encephalitis resulting from Epstein-Barr virus mimicking an infiltrating tumor in a child. *Pediatr Neurol* 2000;22:130-132.
6. Aylett SE, O'Neill KS, De Sousa C, Britton J. Cerebellitis presenting as acute hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1998;14:139-141.
7. Bakshi R, Bates VE, Kinkel PR, Mechtler LL, Kinkel WR. Magnetic resonance imaging findings in acute cerebellitis. *Clin Imaging* 1998;22:79-85.
8. Fraiture DMI, Sie TH, Boezeman EHJF, Haanen HCM. Cerebellitis as an uncommon complication of infectious mononucleosis. *Nether J Med* 1997;51:79-82.
9. Bergen D, Grossman H. Acute cerebellar ataxia of childhood associated with infectious mononucleosis. *J Pediatr* 1975;87:832-833.
10. Cleary T, Henle W, Pickering LK. Acute cerebellar ataxia associated with Epstein-Barr virus infection. *JAMA* 1980;243:148-149.
11. Grose C, Henle W, Henle G, Feorino PM. Primary EBV infections in acute neurologic diseases. *N Engl J Med* 1975;292:392-395.
12. Lascelles RG, Longson M, Johnson PJ, Chiang A. Infectious mononucleosis presenting as acute cerebellar syndrome. *Lancet* 1973;2:707-709.
13. Klockgether T, Döller G, Wüllner U, Petersen D, Dichgans J. Cerebellar encephalitis in adults. *J Neurol* 1993;240:17-20.
14. Gohlich-Ratmann G, Wallot M, Baethmann M, et al. Acute cerebellitis with near-fatal cerebellar swelling and benign outcome under conservative treatment with high dose steroids. *Europ J Paediatr Neurol* 1998;2:157-162.
15. Chesky M, Scalco R, Failace L, Read S, Jobim LF. Polymerase chain reaction for the laboratory diagnosis of aseptic meningitis and encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:836-842.
16. Landgren M, Kyllerman M, Bergstrom T, Dotevall L, Ljungstrom L, Ricksten A. Diagnosis of Epstein-Barr virus-induced central nervous system infections by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 1994;35:631-635.
17. Tselis A, Duman R, Storch GA, Lisak RP. Epstein-Barr encephalomyelitis diagnosed by polymerase chain reaction: detection of the genome in the CSF. *Neurology* 1997;48:1351-1355.