

ENCEFALITE HERPÉTICA DISSEMINADA

APRESENTAÇÃO DE UM CASO AUTOPSIADO COM ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO

JOSÉ EYMARD HOMEM PITTELLA * — CARLOS EDUARDO BACCHI **
JAMES ROBB ***

RESUMO — Relata-se um caso autopsiado de encefalite herpética disseminada em criança de um ano e três meses. O paciente era sadio até a moléstia atual quando apresentou febre, crises convulsivas repetidas e alterações de consciência que progrediram para o coma, evoluindo ao óbito em oito dias. O quadro neuropatológico era caracterizado por necrose e inflamação em focos múltiplos disseminados nos hemisférios cerebrais, tronco encefálico e cerebelo. A técnica da Avidina-Biotina-Peroxidase revelou, em neurônios do tálamo, imunoreatividade intra-citoplasmática e muito raramente intranuclear para antígeno do herpes-vírus tipo 1. Este caso difere dos demais de encefalite herpética descritos na literatura em dois aspectos: (1) pela disseminação das lesões, em contraste com as formas limitadas topograficamente ao sistema límbico e, menos comumente, ao tronco encefálico; (2) pela presença de necrose, inflamação e hemorragias focais, alterações estas praticamente ausentes nos casos de encefalite disseminada tipicamente descritos em indivíduos imunodeprimidos.

Disseminated herpetic encephalitis: report of an autopsied case with immunohistochemical study.

SUMMARY — An autopsied case of disseminated herpetic encephalitis in a previously healthy one-year-and-three-month-old child is reported. He had fever, repeated convulsive crises and alterations of consciousness which progressed into a coma, leading to death in eight days. The neuropathological picture was characterized by necrosis and inflammation in multiple foci disseminated in the cerebral hemispheres, brainstem and cerebellum. The Avidin-Biotin-Peroxidase Complex technique showed, in neurons of the thalamus, intra-cytoplasmatic immunoreactivity, and, very rarely, intranuclear for the Herpes simplex virus type 1 antigens. This case differs from the other herpetic encephalitis ones described in the literature in two aspects: (1) by the dissemination of the lesions, in contrast with the forms topographically limited to the limbic system and, less commonly, to the brainstem; (2) by the presence of necrosis, inflammation and focal hemorrhage, which are alterations that practically do not exist in cases of disseminated encephalitis typically described in immunodepressed individuals.

A encefalite pelo Herpes simplex virus (HSV) tipo 1 representa a causa mais frequente de encefalite aguda não epidêmica nos países mais desenvolvidos, com índice de mortalidade em torno de 51-76% dos casos¹⁷. O quadro neuropatológico é caracterizado por encefalite necrosante com edema, congestão, hemorragias focais múltiplas e infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear na leptomeninge, perivascular e no tecido nervoso, às vezes formando nódulos microgliais^{4-8,12,19,20,22,24,26}. Corpúsculos de inclusão intranucleares são frequentemente encontrados^{4,8,12}.

* Laboratório de Neuropatologia, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte; ** Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de São Paulo, Botucatu; *** Department of Pathology, Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla, Califórnia, USA.

Dr. José Eymard Homem Pittella — Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina da UFMG — Av. Alfredo Balena 190 — 30130 Belo Horizonte MG — Brasil.

19,24,26. Estudos ao microscópio eletrônico e imuno-histoquímico podem revelar partículas virais 6,7,20,22,24,26 e antígenos virais 1,5,8,20,22,26, respectivamente. As lesões são limitadas topograficamente, geralmente nas regiões médio-basais temporais e órbito-frontais — encefalite herpética dos hemisférios cerebrais — 4,6-8,12,19,20,26 e, menos comumente, no tronco encefálico — encefalite herpética do tronco encefálico — 5,22,24.

Raros casos de encefalite herpética disseminada ocorrem em pacientes imuno-deprimidos (linfomas, transplantes, AIDS). Nesta situação, além da falta de predileção do processo por alguma região cerebral, o quadro neuropatológico se modifica, praticamente faltando a necrose, hemorragia e inflamação encontrados nos indivíduos imunologicamente sadios 10,16,23. No presente trabalho relatamos um caso autopsiado de encefalite herpética disseminada, com lesões caracterizadas por necrose, edema, hemorragias focais e infiltrado inflamatório, em paciente sem evidência clínica e anatomopatológica de imunodepressão.

OBSERVAÇÃO

JLGN, masculino, um ano e três meses de idade, procedente do Centro de Tratamento Intensivo (CTI) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte. O paciente era sadio até 8 dias antes do óbito, quando apresentou febre alta que cedeu com medicação antitérmica seguida, um dia depois, por crises convulsivas tônico-clônicas acompanhadas de perda de consciência. No dia seguinte houve novas crises convulsivas que, como a primeira, cederam com medicação anticonvulsivante. A partir deste dia o paciente tornou-se sonolento, tendo sido internado no hospital da cidade onde morava. Dois dias após foi transferido para o CTI do Hospital das Clínicas onde faleceu no quarto dia de internação. O paciente havia nascido de parto normal, a termo, com peso de 3,6 kg. O desenvolvimento psicomotor foi normal. O esquema de vacinação havia sido corretamente cumprido. Não havia relato de internações anteriores. Alguns dias antes do início da moléstia atual apresentou coriza serosa. Os pais e demais familiares eram sadios.

A primeira internação o exame físico mostrou uma criança em bom estado nutricional, pesando 9,4 kg, com temperatura axilar de 37,3°C. O paciente estava torporoso, sem resposta aos estímulos verbais e reagindo fracamente aos estímulos dolorosos. Fontanela anterior tensa e abaulada. Não havia sinais de irritação meníngea. Pupilas isocóricas e fotorreativas. Mucosas úmidas e levemente hipocoradas, acianóticas e anictéricas. Ausência de linfadenomegalia. Frequência respiratória: 48 incursões por minuto, com ritmo regular. Pressão arterial: 100/60mmHg. Frequência cardíaca: 160 batimentos por minuto. Pulsos radiais cheios, rítmicos e simétricos. Bulhas cardíacas normorritmicas e normofonéticas. Abdome globoso e normotenso. O fígado e o baço não eram palpáveis. Durante o exame físico o paciente apresentou 4 crises convulsivas evidenciadas por alteração do padrão respiratório. Ele continuava torporoso, mas movimentava os 4 membros em resposta a estímulos dolorosos. Os exames laboratoriais, realizados durante esta primeira hospitalização revelaram — Líquido cefalorraquidiano (LCR): límpido, com 25 células/mm³ (70% de granulócitos neutrófilos, 30% de mononucleares), proteínas 42,0mg%, glicose 59,6mg%, cloretos 120mEq/l. Hemograma: hemácias 3890000/mm³, hemoglobina 10,8g%, hematócrito 32%, leucócitos 10900 células/mm³ (bastonetes 18%, segmentados 64%, linfócitos 18%).

Em vista do quadro neurológico grave e persistente que o paciente apresentava, ele foi transferido, dois dias após, para o CTI do Hospital das Clínicas em Belo Horizonte. A internação no CTI o paciente estava levemente emagrecido e desidratado do 1º para o 2º grau, em coma superficial, respondendo a estímulos dolorosos com movimentos dos membros. Neste mesmo dia surgiram episódios de apnéia, tendo sido entubado. Posteriormente o coma se aprofundou, não havendo mais resposta a estímulos dolorosos e assim persistiu durante os 4 dias que o paciente permaneceu no CTI. Nos últimos dois dias o paciente apresentou picos febris de 38-38,8°C. O quadro final foi caracterizado por coma profundo, midriase paraplégica bilateralmente e hipotermia (35,5°C). Não se evidenciaram crises convulsivas durante a internação no CTI. Não houve mudança substancial em relação aos demais achados do exame físico da primeira internação. Durante a hospitalização o paciente foi medicado com dipirona, Gardenal, Decadron, penicilina e gentamicina. Exames laboratoriais realizados no CTI — LCR: límpido, com 9 células/mm³ (100% de mononucleares), proteínas 67mg%, glicose 53mg%, cloretos 116mEq/l. Hemograma: hemácias 4500000/mm³, hemoglobina 11,0%, hematócrito 35%, leucócitos 16500 células/mm³ (bastonetes 14%, segmentados 79%, linfócitos 7%). A gasometria revelou acidose metabólica e alcalose respiratória. A dosagem de uréia, creatinina, glicose, eletrólitos e transaminases mostrou valores dentro da normalidade. A impressão clínica final foi de encefalite vírica ou síndrome de Reye.

Exame anatomopatológico — À autópsia havia broncopneumonia em pequenos focos disseminados, bilateralmente. Encontrou-se esteatose hepática macrovacuolar focal e degene-

ração hidrópica difusa dos hepatócitos e do epitélio dos túbulos contorcidos renais. O timo, linfonodos e baço eram morfologicamente normais, exceto pela presença de estado reacional nos últimos órgãos. O exame neuropatológico mostrou encéfalo pesado 1100g. A leptomeninge era fina, transparente e contínua, com congestão intensa. Os hemisférios cerebrais exibiam achatamento dos giros e estreitamento dos sulcos, difusamente. O tronco encefálico e o cerebelo não apresentavam alterações. Não havia herniações. Cortes frontais dos hemisférios cerebrais mostravam tecido nervoso de consistência amolecida, com congestão intensa e má delimitação das substâncias cinzenta e branca. Os ventrículos laterais e o III ventrículo estavam colabados. Cortes do tronco encefálico e cerebelo não revelaram alterações. Foram retirados fragmentos dos lobos frontal, parietal, temporal e occipital, núcleos da base com os corpos mamilares, tálamo, mesencéfalo, ponte, bulbo e hemisfério cerebelar direito. Após inclusão em parafina obtiveram-se cortes com $7\mu\text{m}$ de espessura que foram corados pela Hematoxilina-Eosina, Nissl, Weil-Weigert e Glees-Marsland. Um dos cortes histológicos dos núcleos da base e tálamo foi corado com antissoro de coelho anti-*HSV* tipo 1 (Dako Co., Santa Barbara, California) pela técnica da Avidina-Biotina-Peroxidase II. Os antissoros foram diluídos em 1:2000 e usados após desparafinização prévia e tripsinização do tecido. Controles positivo e negativo apropriados foram empregados. A reação de coloração foi desenvolvida com amino-etil-carbazol. Fez-se contracoloração com a hematoxilina. O exame microscópico mostrou, em toda a extensão do encéfalo, especialmente na substância branca dos hemisférios cerebrais, tálamo, mesencéfalo, ponte e bulbo, intenso infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário de permeio a histiócitos, plasmócitos e granulócitos neutrófilos, em focos múltiplos, perivascular e no tecido nervoso adjacente (Fig. 1). Notavam-se vários nódulos microgliais no mesencéfalo, ponte e bulbo. Relacionado com o infiltrado inflamatório e independentemente dele observavam-se numerosos focos microscópicos de necrose isquêmica e coliquativa do tecido nervoso, por vezes mais extensos, parcialmente infiltrados por macrófagos (Fig. 2). Havia, também, áreas de necrose isquêmica neuronal seletiva, isoladamente, em pequenos grupos e de grau intenso no córtex cerebral e setor de Sommer do hipocampo. Muitos neurônios corticais e dos núcleos talâmicos apresentavam núcleos preenchidos por substância acidófila, homogênea e hialina, com deslocamento da cromatina para a periferia nuclear, às vezes com halo claro intermediário, sugerindo corpúsculo de inclusão. A técnica da Avidina-Biotina-Peroxidase revelou muitos neurônios do tálamo com imunorreatividade intracitoplasmática finamente granular e muito raramente intranuclear (coincidindo com corpúsculos de inclusão) para antígeno do *HSV* tipo 1 (Fig. 3). A leptomeninge exibia áreas

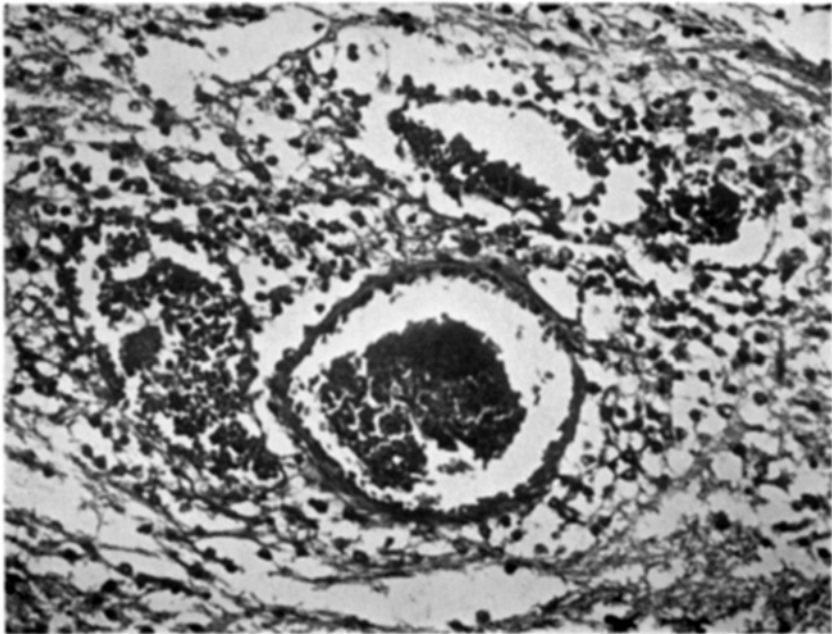


Fig. 1 — Caso JLGN. Núcleos da base: congestão e infiltrado inflamatório mononuclear perivascular e no tecido nervoso adjacente. Hematoxilina e eosina, 256X.

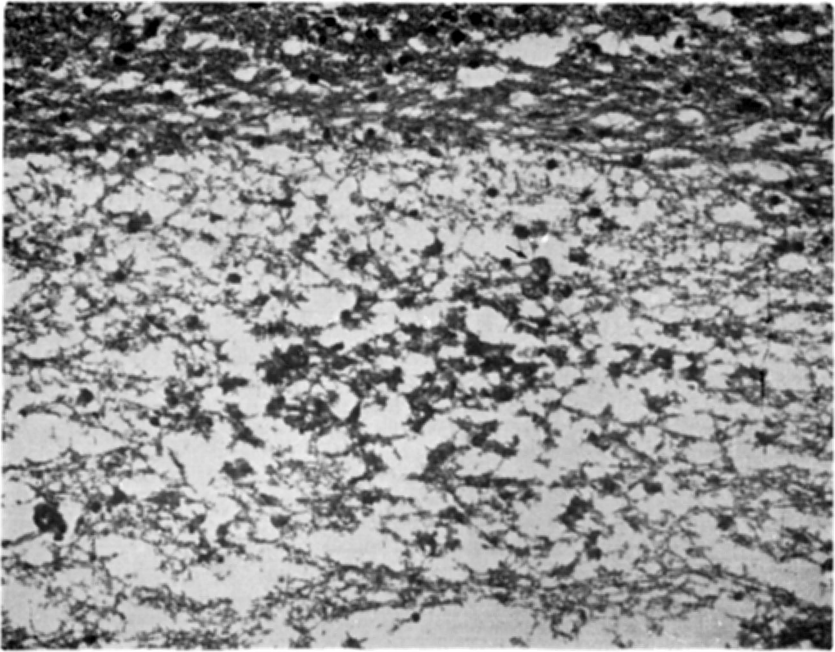


Fig. 2 — Caso JLG. Tálamo: área de necrose coliquativa do tecido nervoso contendo raros macrófagos (seta). Hematoxilina e eosina, 256X.

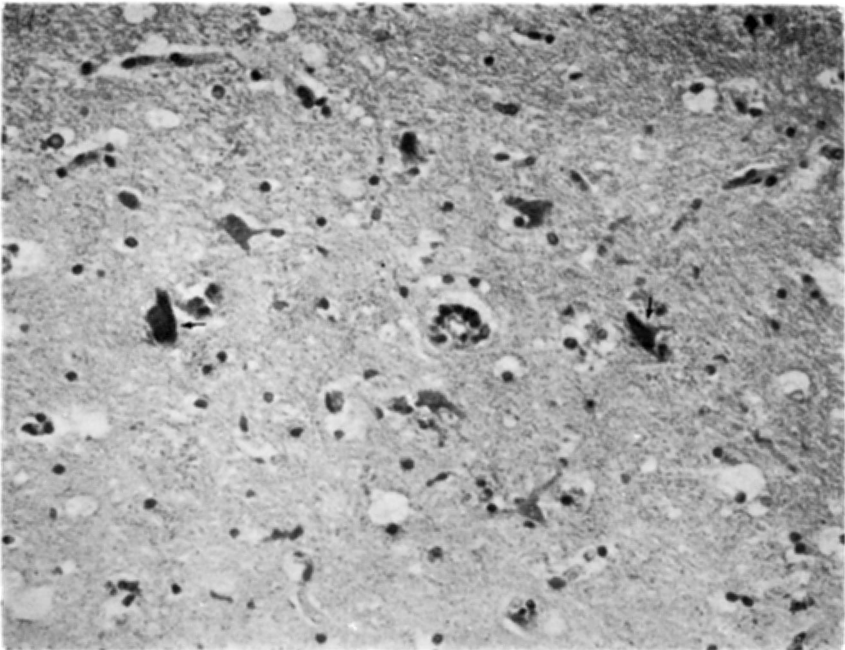


Fig. 3 — Caso JLG. Tálamo: imunorreatividade intracitoplasmática positiva para antígenos do HSV tipo 1 em neurônios (setas). Avidina-Biotina-Peroxidase e hematoxilina, 256X.

de infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário. Regiões extensas do tecido nervoso mostravam dilatação acentuada dos espaços perivasculares, pericelulares e do neurópilo. Havia congestão intensa da pia-aracnóide e tecido nervoso e, raramente, necrose da parede vascular, trombose oclusiva recente e focos esparsos de hemorragia recente perivascular. Diagnóstico Neuropatológico -- Encefalite herpética disseminada. Edema cerebral intenso. Congestão acentuada.

COMENTÁRIOS

O paciente estudado por nós representa um caso de encefalite herpética disseminada, com evolução aguda, caracterizada por crises convulsivas repetidas e alterações de consciência que progrediram até o coma, evoluindo para o óbito em 8 dias. O quadro neuropatológico de nosso caso, embora semelhante àquele da encefalite herpética descrito na literatura^{4-8,12,19,20,22,24,26}, dele difere pela disseminação das lesões e pela falta de uma localização preferencial. Corpúsculos de inclusão intranucleares foram observados em nosso caso e são frequentemente relatados na literatura^{4,8,12,19,24,26}. Reatividade imuno-histoquímica para antígeno do HSV foi demonstrada em nosso caso e em outros da literatura^{1,5,8,20,22,26}. A localização do antígeno viral pode ser exclusivamente neuronal e predominantemente intracitoplasmática, como em nosso caso, ou neuronal e glial, intracitoplasmática e/ou intranuclear, como na maioria dos casos relatados na literatura^{1,8,20,22,26}. Os corpúsculos de inclusão intranucleares identificados em nosso caso muito raramente se coraram positivamente para antígeno do herpesvírus. Imunorreatividade inconstante dos corpúsculos de inclusão para antígeno do herpesvírus foi também observada na literatura¹. Este último fenômeno é considerado como devido à ocorrência simultânea de vários estágios no ciclo de desenvolvimento da inclusão nuclear do HSV.

Raros casos de encefalite herpética disseminada ocorrem em pacientes imuno-deprimidos^{10,16,23}. Apesar de se assemelharem ao nosso pela falta de predileção do processo por alguma região cerebral, dele diferem pelo quadro neuropatológico, praticamente faltando a necrose, inflamação e hemorragia. Nosso paciente era sadio até a moléstia atual e não havia evidência clínica e anatomopatológica de imunodepressão.

Vários são os fatores envolvidos na interrelação vírus-hospedeiro, os mais importantes sendo o estado de nutrição, reação imunitária e a idade do hospedeiro¹⁸. Redução da resposta à estimulação 'in vitro' dos linfócitos pela fito-hemaglutinina foi observada em pacientes desnutridos²⁵. Diminuição da reação inflamatória foi notada em macacos inoculados com várias espécies de vírus e tratados com a droga imuno-depressora ciclofosfamida²⁷. Em relação à idade, sabe-se que estudos experimentais em camundongos mostraram, a partir do nascimento, aumento progressivo da resistência do animal contra o herpesvírus e outros vírus^{2,9,13}. Este aumento da resistência imunitária parece depender, em grande parte, da interação macrófago-vírus e da produção de anticorpos. Johnson e Mims¹⁴ admitem que a maior susceptibilidade de animais jovens à infecção viral deve-se à presença de número maior de receptores específicos na membrana celular das células nervosas que poderia variar, inclusive, de local para local. Recentemente foi demonstrada reatividade imuno-histoquímica específica dos neurônios do sistema límbico do rato¹⁵. Baseado neste achado, no acometimento seletivo das estruturas do sistema límbico e na maior concentração antigênica viral nestes locais nos casos de encefalite herpética dos hemisférios cerebrais, Damasio e van Hoesen³ sugeriram que o HSV tipo 1 possui afinidade especial para os neurônios do sistema límbico. Segundo estes mesmos autores tal especificidade imunológica dos neurônios do sistema límbico, diferente daquela dos neurônios não pertencentes ao sistema límbico, seria adquirida na vida adulta e explicaria a diferença fundamental entre a topografia das lesões na encefalite herpética do adulto (lesões limitadas anatomicamente) e do recém-nascido (lesões disseminadas anatomicamente). A análise dos casos pediátricos de encefalite herpética relatados na literatura permite-nos supor que esta possível diferenciação imunológica dos neurônios do sistema límbico deva ocorrer mais precocemente, talvez já nos primeiros anos de vida. De fato, os casos de encefalite herpética dos hemisférios cerebrais descritos em crianças de baixa idade exibem a localização habitual nas estruturas do sistema límbico^{1,7}. Embora a disseminação das lesões em nosso paciente contraria esta possibilidade, deve ser lembrado que mesmo em alguns casos de encefalite herpética limitada topograficamente ao sistema límbico, antígenos e partículas virais^{7,8} e lesões anatomopatológicas mais discretas^{5,6,21} podem também ser encontradas em estruturas não pertencentes ao sistema límbico. Assim, estas observações e a evidência apresentada pelo nosso caso sugerem que algumas vezes o HSV tipo 1 se disseminaria em praticamente toda a extensão do encéfalo, aí encontrando terreno adequado para se multiplicar e destruir o tecido nervoso, mesmo em indivíduos aparentemente imunologicamente competentes.

REFERÊNCIAS

1. Budka H, Popow-Kraupp T — Rabies and herpes simplex virus encephalitis: an immunohistological study on site and distribution of viral antigens. *Virchows Arch A* 390:353, 1981.
2. Cole GA, Wiseman CL Jr — Pathogenesis of type dengue virus infection in suckling, weaning and adult mice: I. The relation of virus replication to interferon and antibody formation. *Am J Epid* 89:669, 1969.
3. Damasio AR, van Hoesen GW — The limbic system and the localisation of herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 48:297, 1985.
4. Davis JM, Davis KR, Kleinman GM, Kirchner HS, Taveras JM — Computed tomography of herpes simplex encephalitis, with clinicopathological correlation. *Radiology* 129:409, 1978.
5. Dayan AD, Goody W, Harrison MJG, Rudge P — Brain stem encephalitis caused by herpesvirus hominis. *Br Med J* 4:405, 1972.
6. Dinn JJ — Distribution of herpes simplex virus in acute necrotising encephalitis. *J Path* 129:135, 1979.
7. Dinn JJ — Transolfactory spread of virus in herpes simplex encephalitis. *Br Med J* 281:1392, 1980.
8. Esiri MM — Herpes simplex encephalitis: an immunohistological study of the distribution of viral antigen within the brain. *J Neurol Sci* 54:209, 1982.
9. Hirsch MS, Zisman B, Allison AC — Macrophages and age-dependent resistance to herpes simplex virus in mice. *J Immunol* 104:1160, 1970.
10. Hotson JR, Pedley TA — The neurological complications of cardiac transplantation. *Brain* 99:673, 1976.
11. Hsu S-M, Raine L, Fanger H — Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 29:577, 1981.
12. Hume Adams J, Jennett WB — Acute necrotizing encephalitis: a problem in diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 30:248, 1967.
13. Johnson RT — The pathogenesis of herpes virus encephalitis: II. A cellular basis for the development of resistance with age. *J Exper Med* 120:359, 1964.
14. Johnson RT, Mims CA — Pathogenesis of viral infections of the nervous system. *N Engl J Med* 278:84, 1968.
15. Levitt P — A monoclonal antibody to limbic system neurons. *Science* 223:299, 1984.
16. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML — Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 62:475, 1985.
17. Longson M, Bailey AS — Herpes encephalitis. In Waterson AP (ed): *Clinical Virology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1977, Vol 1, pg 1.
18. Manz HJ — Pathology and pathogenesis of viral infections of the central nervous system. *Hum Pathol* 8:3, 1977.
19. Miller JK, Hesser F, Tompkins VC — Herpes simplex encephalitis: report of 20 cases. *Ann Intern Med* 64:92, 1966.
20. Perentes E, Herbolt C — Herpes simplex virus encephalitis: a case with Korsakoff's syndrome and an immunoperoxidase study of 12 cases. *Schweizer Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 135:229, 1984.
21. Peters G — Klinische Neuropathologie. Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems. Aufl 2. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, pg 23.
22. Pittella JEH, Leite VHR, Lana-Peixoto MA, Bacchi CE — Encefalite herpética do tronco encefálico: relato de um caso autopsiado com estudo imuno-histoquímico e ao microscópio eletrônico. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 45:44, 1987.
23. Price R, Chernik NL, Horta-Barbosa L, Posner JB — Herpes simplex encephalitis in an anergic patient. *Am J Med* 54:222, 1973.
24. Román-Campos G, Toro G — Herpetic brainstem encephalitis. *Neurology* 30:981, 1980.
25. Sellmeyer E, Bhattay E, Truswell AS, Meyers OL, Hansen JDL — Lymphocyte transformation in malnourished children. *Arch Dis Child* 47:429, 1972.
26. White CL, Taxy JB — Early morphologic diagnosis of herpes simplex virus encephalitis: advantages of electron microscopy and immunoperoxidase staining. *Hum Pathol* 14:135, 1983.
27. Zlotnik I, Smith CEG, Grant DP, Peacock S — The effect of immunosuppression on viral encephalitis, with special reference to cyclophosphamide. *Br J Exp Path* 51:434, 1970.