CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Meningoencefalite e Síndroma de Miller Fisher em seroconversão VIH1 – caso clínico

Meningoencephalitis and Miller Fisher syndrome presenting acute HIV type 1 infection – clinical case

/ **Sofia Caetano**[1] / **Isabel Ramos**[2] / **Rosa Sá**[3] / **Isabel Santana**[4] / **Saraiva da Cunha**[5] / **A.Meliço-Silvestre**[6]

[1] Interna do Internato Complementar de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[2] Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[3] Assistente Hospitalar do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[4] Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[5] Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[6] Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Departamento de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Correspondência:
Sofia Caetano
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Telefone: +351239400400
e-mail: sofiacaetano@gmail.com

/ Resumo

As manifestações clínicas associadas à síndroma viral aguda da infecção VIH podem assumir aspectos muito diversos. A síndroma mononucleósica é a forma de apresentação mais comum, mas quadros neurológicos podem estar presentes em 17% dos casos da infecção aguda primária, sintomática, pelo VIH. De entre as manifestações neurológicas, foram já descritos quadros de meningite linfocitária, encefalite, síndroma de Guillain Barré e variantes e, mais raramente (10 casos descritos até Março/2007), de paralisia de Bell bilateral. Neste contexto, descrevemos um caso clínico de meningoencefalite e sintomatologia neurológica muito sugestiva de síndroma de Miller Fisher como forma de apresentação de uma seroconversão VIH1.

Palavras-chave: Seroconversão VIH1; Meningoencefalite; Síndroma de Miller Fisher.

/ Abstract

The clinical presentations associated to acute HIV type 1 infection can be very pleomorphi; mononucleosic syndrome is the most common presentation, but neurological features can be present on 17% of cases. Linphocytic meningitis, encephalitis, Guillain-Barré syndrome syndrome and variants and, very less common, bilateral Bell palsy (only 10 cases described until March/2007), have already been reviewed. We describe a clinical case of meningoencephalitis and clinical manifestations suggesting Miller Fisher syndrome as presentation of acute HIV type 1 infection.

Key-words: *Acute HIV type 1 infection; Meningoencephalitis; Miller Fisher syndrome*



/ Introdução

A síndroma de Miller Fisher é considerada uma variante da síndroma de Guillain Barré[1,2].
O mecanismo patogénico desta variante assenta na desmielinização aguda, inflamatória e idiopática, dos nervos periféricos, que ocorre de modo descendente[1,2]. A localização pré ou pós-sináptica do bloqueio da condução nervosa é ainda controversa[1,3]. Caracteriza-se, clinicamente, pela tríade: arreflexia, oftalmoplegia e ataxia, que se verifica em 100% dos doentes[1,2,3,4]. Em 90% dos casos descritos, uma infecção vírica aguda antecede as manifestações neurológicas[4] (64% dos quais foi uma infecção respiratória alta[4]); os sintomas iniciais mais comuns são diplopia (65%) e alterações intestinais (32%)[4]; em cerca de 50% dos doentes, surgiram manifestações clínicas adicionais, como blefaroptose e paralisia bulbar[4]; fadiga muscular generalizada ou falência dos músculos respiratórios, com necessidade de suporte ventilatório, são mais raros[2,4].

O *ratio* "homem: mulher" é de 3:2, ocorrendo numa idade média de 42 anos[2,3,5].

Achados laboratoriais sugestivos são a proteinorráquia elevada[2] (64,4%), com contagem celular do LCR normal[2] (acima de 60%) – denominada dissociação albuminocitológica[1,4].
O diagnóstico é confirmado pela presença em circulação de anticorpos anti-GQ1b (gangliosídeo com 4 moléculas de ácido N-acetilneuramínico), reactivos contra componentes dos complexos de hidratos de carbono da mielina[1,2,4]. Estes anticorpos (acs) da classe IgG foram detectados particularmente nos pares craneanos oculomotores e neurónios sensoriais, o que poderá, em parte, justificar o espectro clínico da síndroma de Miller Fisher[3,5]; o valor da sua titulação está relacionado com a fase evolutiva da doença[1]: atinge o nível sérico máximo durante a fase de apresentação clínica mais aguda, decrescendo com a melhoria sintomática, até negativar cerca de 1 mês (em média) após o início dos sinais/sintomas[1]. A documentação das anomalias da condução nervosa por electromiografia e outros estudos de condução nervosa, bem como as imagens de hipercaptação do tronco cerebral, cerebelo e pares craneanos obtidas por ressonância magnética craneoencefálica, reforçam o diagnóstico[2,5]. O tratamento baseia-se nas guidelines estabelecidas para a síndroma de Guillain Barré pela *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*[3]: imunoglobulina endovenosa (IVIg)[2,4] e transfusão de plasma[2,4] (que permitem a diminuição dos níveis de complemento e a sua activação[3]). A maior parte dos doentes recupera total e espontaneamente, entre a 4.ª e a 10.ª semanas[2,5]. Cerca de 20% mantêm sequelas residuais[2] e em menos de 3% dos doentes verificam-se recorrências[1,2].

Os casos em que a recuperação não se verificou na totalidade, provavelmente pela severidade do dano axonal durante a evolução da doença, reforçam a necessidade de tratamentos mais eficazes[3]. Nesta situação em particular a utilização do ac monoclonal eculizumab tem sido estudada. Ao prevenir a formação do complexo de ataque C5b-9 na membrana terminal, protege contra a lesão na junção neuromuscular dos anticorpos anti-GQ1b[3]. No entanto, alguns factores têm limitado a sua utilização na prática clínica, destacando-se, de entre outros, a severidade do quadro clínico e o elevado custo associado[3].

/ Caso clínico

Doente do sexo feminino, de 43 anos de idade, heterossexual, divorciada (tendo iniciado novo relacionamento 5 meses antes), operária fabril, que recorre ao seu Médico Assistente em Janeiro de 2007 por mialgias, febre e odinofagia. Foi medicada com amoxicilina/ácido clavulânico para uma presumível infecção respiratória alta. Alguns dias mais tarde, dirige-se ao Serviço de Urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra (SU-HUC) por erupção cutânea de tipo maculopapular generalizada e pruriginosa, sem atingimento palmoplantar; mantinha-se febril. Este quadro foi interpretado como "toxidermia" em relação com a antibioterapia referida, pelo que foi aconselhada a suspensão. Cinco dias após ter suspendido o antibiótico, recorre de novo ao SU-HUC por persistência da síndroma febril (38-38,5ºC), mialgias predominantemente lombares, cefaleias holocraneanas pulsáteis, desorientação temporoespacial e estado confusional. Não se identificaram antecedentes patológicos de relevo, medicação crónica ou reacções adversas medicamentosas conhecidas até à data. Negava comportamentos de risco, nomeadamente para a infecção VIH. Ao exame neurológico apresentava confusão mental, discurso incoerente e lentificação psicomotora; não eram aparentes sinais de irritação meníngea; havia também desconjugação no olhar superior e discreto nistagmus à esquerda. A fundoscopia mostrava estase papilar à direita. No restante exame físico persistiam a erupção cutânea com as mesmas características e temperaturas subfebris (37,5-38ºC). Do estudo analítico salientavam-se contagem leucocitária de 12,6 G/L (44% neutrófilos; 45% linfócitos), ALT 224 U/L, AST 121 U/L, LDH 398 U/L, PCR 1,18 mg/dl; o teste misto de rastreio para a infecção VIH (ELISA) foi positivo, confirmado por *Western blot* para o VIH1 (negativo para VIH2); de registar que o teste de rastreio para a infecção VIH entretanto pedido ao seu parceiro se revelou também positivo para o VIH1; a contagem de linfócitos T CD4+ era de 780 céls/mm^3 (26%) e carga vírica VIH1 de 372495cópias/ml; apresentava marcadores de exposição antiga para o Vírus Epstein Barr e Citomegalovírus; os restantes testes serológicos para Toxoplasmose, Borrelia, Listeria, Brucela, Rickettsia, Coxiella, Leptospira, Enterovírus e Vírus Respiratórios foram negativos; a VDRL foi não reactiva. As hemoculturas e uroculturas para germens banais e fungos foram negativas. Efectuou-se punção lombar (PL) para estudo analítico do líquido cefalorraquídeo (LCR), o qual mostrou pleocitose discreta (18 leucócitos/mm^3) de predomínio polimorfonuclear (PMN), proteinorráquia elevada (255 mg/dl), com glicorráquia normal (54 mg/dl); o estudo microbiológico foi negativo para bactérias aeróbias, fungos, micobactérias, tendo sido negativa a pesquisa de acs específicos anti-HSV, Listeria, Borrelia e EBV; verificou-se anergia tuberculínica. A tomografia craneoencefálica (TAC C/E) evidenciou lesão hipodensa lenticular anterior esquerda e bitemporal de predomínio direito de natureza microvascular e o electroencefalograma (EEG) mostrou actividade lenta pouco frequente na região temporal direita, sem alteração do ritmo de base. Instituída, nesta altura, terapêutica com Aciclovir (750mg 3id ev, 21 dias) e Ampicilina (2gr 6id ev, 21 dias) associada a metilprednisolona em doses progressivamente decrescentes. Ao 5.º dia de internamento e terapêutica apresentava um quadro nistagmus discreto para a esquerda, diparésia do VII par com predomínio à esquerda, prova de Romberg positiva e abolição dos reflexos nos membros inferiores , com cutâneoplantar em extensão à direita; é avaliada por Neurologia que interpreta este quadro como podendo corresponder a uma Síndroma de Miller Fisher ou encefalite do tronco (tipo Bickerstaff's). Por este motivo, são requisitados electromiografia (EMG) que confirmou lesão axonal bilateral do nervo facial com predomínio esquerdo, e pedida também ressonância magnética craneoencefálica (RMN C/E) que mostou áreas de hipersinal nas regiões parietais bilateralmente (sobretudo à esquerda), de natureza inespecífica; excluiu-se a hipótese de trombose dos seios venosos. Nos dias seguintes, em internamento, assistiu-se a uma melhoria progressiva dos sintomas e sinais anteriormente relatados e, concomitantemente, à normalização dos parâmetros analíticos. À data de alta, ainda sem ter iniciado terapêutica antirretrovírica (TARV), foi orientada para a consulta de Imunodeficiência; manteve sessões de fisioterapia entretanto iniciadas há um mês no Serviço de Medicina Física e Reabilitação. Um mês após a alta é reavaliada em consulta: clinicamente apresentava recuperação total do quadro de parésia facial; analiticamente: contagem de linfócitos T CD4+ de 464 céls/mm^3 (16%), sendo a carga vírica VIH1 de 112185 cópias/ml.

/ Discussão

O caso clínico descrito ilustra um quadro de infecção aguda primária pelo VIH com manifestações neurológicas. Após queixas sugestivas de infecção respiratória alta, a doente desenvolve progressivamente um quadro febril, acompanhado de alterações do estado de consciência e oftalmoplegia. Após o início dos sinais supranucleares oculomotores instalou-se também quadro de arreflexia dos membros inferiores, ataxia cerebelosa e parésia bilateral do nervo facial. Dos dados obtidos na revisão literária, o atingimento do nervo facial pode estar associado à tríade diagnóstica em 22% dos casos[4].

Do ponto de vista analítico, esta doente apresentava dissociação albuminocitológica no estudo bioquímico do LCR, alteração que ocorre mais frequente na síndroma de Miller Fisher isolada ou na encefalite do tronco tipo Bickerstaff's (76% e 46% dos casos, respectivamente[4]). A pleocitose do LCR é menos comum nestas duas situações, embora em 31% dos casos de encefalite do tronco ela possa estar presente[4]. A TAC C/E mostrou alterações compatíveis

com lesões microvasculares de localização lenticular anterior esquerda e bitemporal de predomínio direito e o traçado electroencefalográfico evidenciou actividade lenta pouco frequente na região temporal direita. Posteriormente, o EMG vem confirmar lesão axonal bilateral do nervo facial. Os sinais neurológicos centrais à admissão e o sinal de Babinski positivo no membro inferior direito detectado ao 5.º dia, motivaram o pedido de RMN C/E para exclusão de encefalite do tronco, a qual não se confirmou. A terapêutica empírica instituída *ab initio* com Aciclovir e Ampicilina, foi mantida durante 21 dias, dada a exuberância da clínica e o atraso na orientação diagnóstica em termos analíticos. Após discussão em reunião de decisão terapêutica no Serviço de Neurologia, optou-se por não instituir terapêutica endovenosa com IVIg ou reposição transfusional de plasma; no entanto, assistiu-se a uma recuperação progressiva e total da paralisia periférica. Na reavaliação um mês após a alta, a doente encontrava-se assintomática e com exame objectivo e avaliação neurológica sem alterações.

/ Conclusão

Uma infecção aguda primária pelo VIH, cujo quadro clínico se caracterizou por meningoencefalite e síndroma de Miller Fisher, vem alertar para a variabilidade da semiologia neurológica (sistema nervoso central e periférico) que poderá estar presente nesta fase precoce da infecção VIH.

A ponderação dos diagnósticos diferenciais, que poderão ser equacionados perante situações deste tipo, constitui hoje um verdadeiro desafio clínico.

A infecção VIH surge na actualidade como uma das etiologias que deverá ser considerada perante quadros neurológicos menos comuns; na sua presença a realização do teste de rastreio da infecção VIH deverá tornar-se mandatória.

Apesar do diagnóstico poder ser comprovado pela presença do anticorpo anti-GQ1b[1,2,3,4] há todo um espectro clínico, analítico e imagiológico muito sugestivo e que, na impossibilidade do doseamento do referido anticorpo, permitirá, pelo menos, um elevado grau de suspeição clínica.

Apesar de alguns autores referirem os efeitos benéficos da admnistração de IVIg e plasma para a resolução da oftalmoplegiae da ataxia, o seu interesse no prognóstico desta síndroma ainda não está devidamente comprovado[4], pela inexistência de estudos randomizados até à data[6]. Em alguns dos casos descritos na literatura e na presente situação, a recuperação clínica foi espontânea e *ad integrum*.

/ Referências Bibliográficas

1. Silverstein MP, Zimnowodzki S, Rucker JC: "Neuromuscular junction dysfunction in Miller Fisher syndrome" *Semin Ophthalmol.* 2008; 23(3):211-3

2. David SJ, Salib R, Buchan H, Nilssen E: "Miller Fisher syndrome: a diagnosis not to be missed" *J. Laryngol Otol.* 2008; 122(1): 82-5

3. Kozminski MP: "Miller Fisher variant of Guillain-Barré syndrome: a report case" *J Am Osteopath Assoc.* 2008; 108: 51-52

4. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, Yuki N: "Bickerstaff`s brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum" Clinical analysis of 581 cases. *J Neuro 2008*; 255: 674-682

5. Lehmann HC, Hartung HP: "Complementing the therapeutic armamentarium for Miller Fisher syndrome and related immune neuropathies" *Brain* 2008; 131: 1168-1170

6. Newton PJ, Newsholme W, Brink NS, Manji H, Williams IG, Miller RF: "Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection" *BMJ* 2002; 325:1225-1227

7. Pedro Serrano, Nerea Hernández, Juan Antonio Arroyo, Josep M de Llobet, Pere Domingo: "Bilateral Bell Palsy and Acute HIV Type1 infection: report of 2 cases and review" *Clin Infect Dis.* 2007 Mar 15; 44(6):e57-61