

MENINGOENCEFALITE LINFOCITÁRIA DIFUSA AGUDA

RELATO DE UM CASO CLÍNICO-PATOLÓGICO

*JOSÉ EYMARD HOMEM PITTELLA **

*GERALDO BRASILEIRO FILHO **

*CARLOS MILTON COUTINHO OTTONI ***

A meningoencefalite linfocitária difusa aguda, descrita inicialmente na literatura sob outras denominações^{3,10,25} e posteriormente melhor caracterizada por van Bogaert⁴, é doença de início súbito, evolução rápida, em geral de poucos dias ou semanas, levando comumente ao óbito. Crianças, adolescentes e adultos mais jovens são acometidos e, clinicamente, apresentam febre, cefaléia e manifestações neurológicas variadas como convulsões, hipercinesia do sistema extrapiramidal e alterações de consciência progressivas até o coma. Morfológicamente o achado fundamental é representado por infiltrado linfocitário ou linfoplasmocitário na leptomeninge e perivascular na substância branca e cinzenta cortical e subcortical encefálica^{12,18,20,21}. Alguns casos mostram proliferação microglial difusa e raros nódulos gliais. Encontra-se, ainda, quase sempre edema cerebral intenso considerando-se este último fator importante para explicar as manifestações clínicas e a gravidade do caso, já que as lesões neuronais são inespecíficas, relativamente escassas ou ausentes.

Como se trata de entidade rara, com pouco ou nenhum destaque na literatura médica nos últimos 16 anos, julgamos oportuno relatar um caso recentemente observado por nós.

OBSERVAÇÃO

Paciente do sexo feminino, com 8 anos e 11 meses de idade que 7 dias antes do óbito apresentou febre e cefaléia occipital. Dois dias após houve piora do estado geral e aparecimento de dor abdominal e lombar. No quarto dia de evolução surgiram vômitos incoercíveis, motivando sua internação. No hospital desenvolveu crise convulsiva tônico-clônica generalizada, sendo medicada imediatamente com diazepam endo-

Laboratório de Neuropatologia, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal e Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FMUFMG): * Professor Adjunto; ** Professor Auxiliar.

venoso. A seguir a paciente apresentou parada cárdio-respiratória com recuperação apenas da freqüência cardíaca após manobras de ressuscitação manual. Como permanecia em apnéia, foi transferida para o Centro de Tratamento Intensivo (CTI) do Hospital das Clínicas da FMUFMG, em Belo Horizonte. História Progressiva — A gravidez transcorreu sem anormalidades e o parto hospitalar, normal, a termo, em boas condições. Peso ao nascimento 3500g. O período neonatal decorreu sem alterações. O desenvolvimento psicomotor foi normal e apresentava bom rendimento escolar. A paciente havia cumprido corretamente o esquema de vacinação recomendado (BCG, tríplice, antipólio, sarampo) e as últimas vacinas administradas foram uma dose de reforço da antipólio e da dupla 6 meses e meio e dois meses e 7 dias antes do início dos sintomas, respectivamente. Não havia relato de internações anteriores. A paciente havia tido caxumba, varicela e coqueluche sem complicações, alguns anos atrás. Os pais eram sadios e possuía 4 irmãos, também sadios. Um vizinho de um ano de idade havia morrido uma semana atrás de causa não determinada, tendo permanecido em coma na fase final. Exame Físico (na admissão ao CTI) — Peso corporal: 23500g. Paciente em bom estado nutricional, em coma profundo, com palidez cutâneo-mucosa, cianose labial discreta, sem linfadenomegalia. A ausculta torácica havia rncos bilateralmente, as bulhas eram rítmicas, abafadas, sem sopros. A freqüência cardíaca era de 100 b.p.m. Não se conseguiu medir a pressão arterial. O fígado e o baço não eram palpáveis. O exame do sistema nervoso mostrava, além do coma profundo, pupilas midriáticas não reativas 5/5, hemorragia retiniana puntiforme, ausência de pulso venoso à fundoscopia e abolição dos reflexos corneano, óculo-cefálico e cílio-espinhal. Exames Laboratoriais — Líquido cefalorraqueano: lmpido, 6 células/mm³ (100% de mononucleares), proteínas 20mg%, glicose 51mg% cloretos 170mg%. Hemograma: hemácias 3300000/mm³, Hb. 10%, Ht. 29%, leucócitos 6800 células/mm³ (bastonetes 30%, segmentados 42%, linfócitos 25%, monócitos 3%, eosinófilos 0%), plaquetas 190000, reticulócitos 0,7%. Proteínas totais 6,0g%; albumina 3,9g%, globulinas 2,1g%; uréia 26mg%, creatinina 0,5mg%, glicose 202mg%, cloretos 100mEq/l, sódio 136mEq/l, potássio 4,2mEq/l. Gasometria: pH 7,292, PCO₂ 56,3mmHg, PO₂ 156,0mmHg, HCO₃ 27,9mEq/l, CO₂ 29,8mEq/l, BE. +1,2 (impressão: acidemia leve por acidose respiratória descompensada). O estudo radiológico do tórax e o eletrocardiograma foram normais. Evolução — A impressão clínica quando da admissão da paciente no CTI foi de morte cerebral por hipóxia após parada cardíaco-respiratória. Colocada no respirador (Bird) foi mantida respiração artificial com freqüência de 28 incursões respiratórias por minuto. O quadro clínico permaneceu inalterado durante os quase três dias de internação no CTI. No segundo dia de internação foi realizado teste calórico-vestibular com soro fisiológico gelado, não tendo sido obtida resposta. Neste mesmo dia foi realizado eletrencefalograma que mostrou traçado isométrico. No terceiro dia de internação no CTI foi constatado o óbito.

Exame Anatomopatológico — Os achados mais importantes, excetuando congestão e edema pulmonar de grau moderado, estavam limitados ao sistema nervoso central. O encéfalo pesou 1440g e, macroscopicamente, exibia congestão intensa dos vasos leptomenigeos e edema cerebral acentuado, com achatamento dos giros, estreitamento dos

sulcos, colabamento dos ventrículos laterais e do III ventrículo e hérnia do uncus e das tonsilas cerebelares. Através de cortes frontais dos hemisférios cerebrais e horizontais do tronco encefálico e do cerebelo foram retirados fragmentos dos lobos frontal, parietal, temporal e occipital, núcleos da base, tálamo, mesencéfalo, ponte, bulbo e hemisférios cerebelares. O material foi processado para inclusão em parafina, cortado com 7 micra de espessura e corado pela hematoxilina-eosina, Nissl, elástica-van Gieson, Woelcke, Glees-Marstrand, Holzer, P. A. S. e Grocott. Foram obtidos alguns cortes pelo método de congelação e corados pelo Sudão vermelho. Histologicamente, em todas as regiões examinadas, observou-se intenso infiltrado inflamatório mononuclear predominantemente linfocitário, perivascular, especialmente em relação com pequenos vasos venosos, particularmente na substância branca. Os espaços perivasculars mostravam-se distendidos pelo exsudato inflamatório que comprimia e, às vezes, permeava discretamente o tecido nervoso perivascular (ifgs. 1 a 3). Havia, ainda, discreta infiltração linfocitária em áreas da leptomeninge. Os neurônios e as células gliais, exceptuando-se as alterações compatíveis a edema cerebral (dilatação dos espaços perivasculars e do neurópilo, tumefacção da área perinuclear das células gliais) estavam relativamente preservados, com excepção da camada granular do cerebelo que exibia lise e hipocromasia da maioria de suas células. Não se observou desmielinização, destruição axonal e gliose perivascular. Foi negativa a pesquisa de corpúsculos de inclusão e de fungos.



Fig. 1 — Substância branca subcortical cerebral: infiltrado inflamatório mononuclear perivascular; tecido nervoso adjacente sem alterações (Hematoxilina-Eosina, 100X).

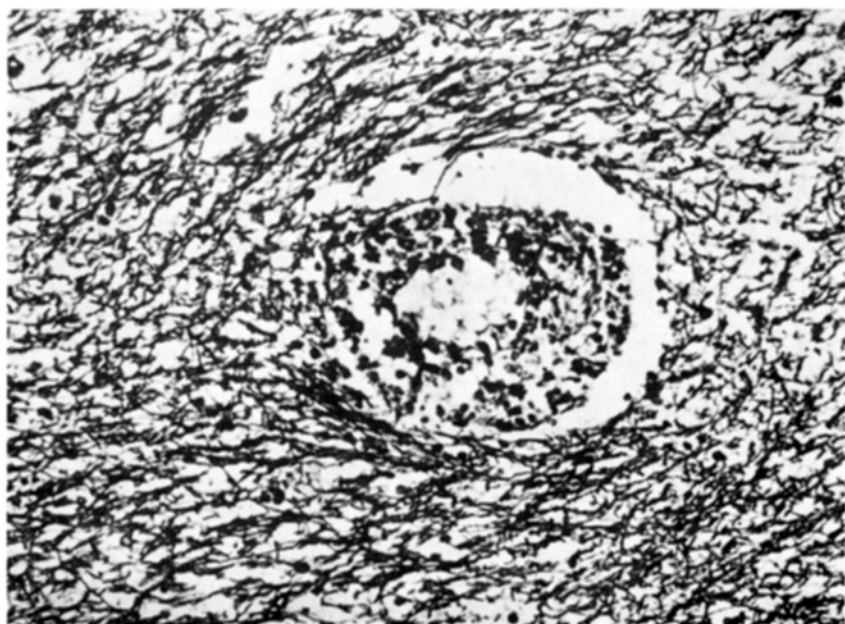
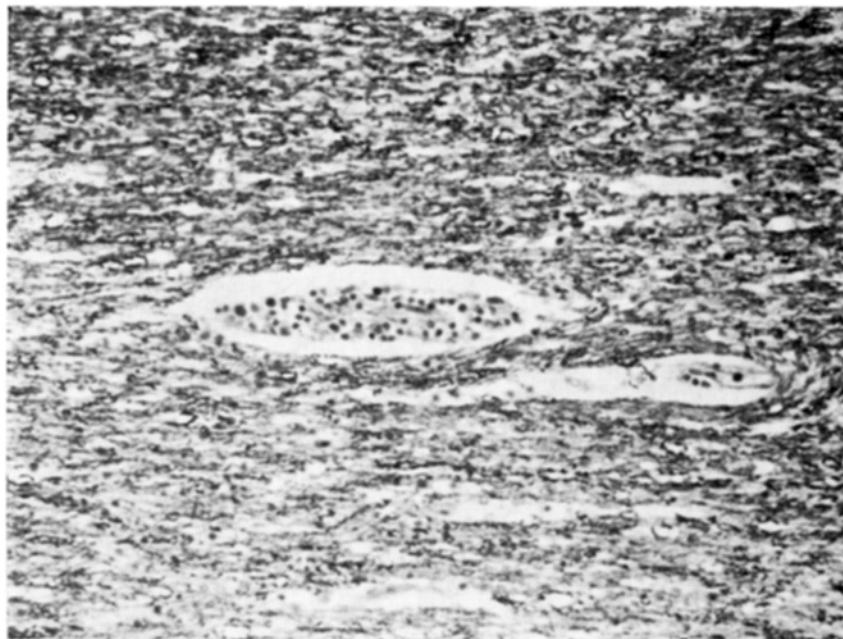


Fig. 3 — Em cima, substância branca cerebral: infiltrado inflamatório mononuclear perivascular; ausência de desmielinização; a bainha de mielina mostra-se fracamente corada, exibe tumefação e dispõe-se mais frouxamente do que em relação a substância branca normal devido ao edema cerebral (Weil-Weigert, 256X). Em baixo substância branca cerebral: infiltrado inflamatório mononuclear perivascular com preservação axonal (Glees-Marsland, 256X)

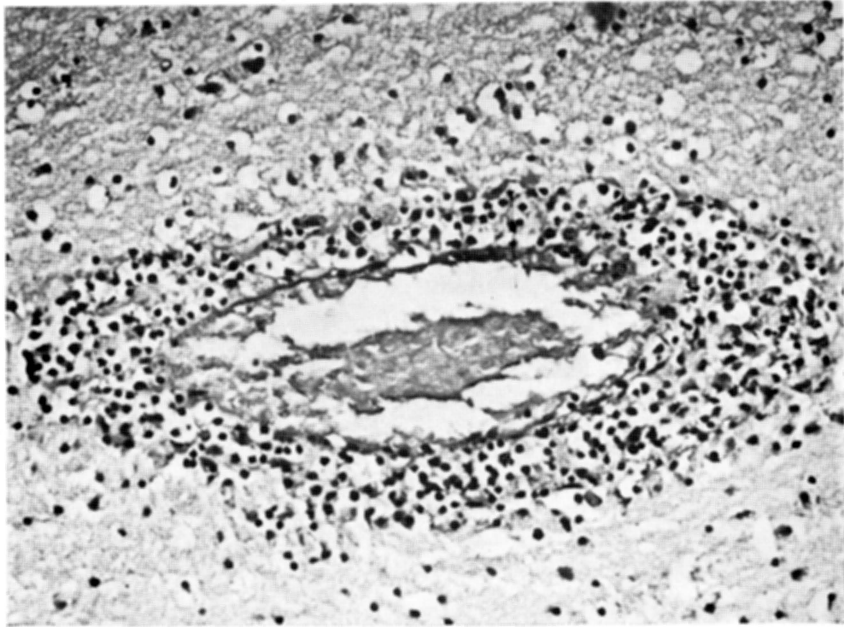


Fig. 2 — Em cima, substância branca cerebral: infiltrado inflamatório mononuclear perivascular; tecido nervoso adjacente sem alterações (Hematoxilina-Eosina, 100X). Em baixo, substância branca cerebral: infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário perivascular (Hematoxilina-Eosina, 256X).

COMENTARIOS

O caso por nós estudado possui os elementos do quadro clínico e as alterações anatômicas da meningoencefalite linfocitária difusa aguda. Nossa paciente era uma criança e casos de acometimento na infância são conhecidos¹⁰. As manifestações de um processo infeccioso agudo do encéfalo caracterizadas por febre, cefaléia, vômitos e convulsões seguidas de coma, evoluindo para o óbito em 7 dias, observadas no presente caso, estão de acordo com o que é geralmente descrito na meningoencefalite linfocitária difusa aguda^{10,12,18}. Embora outras manifestações neurológicas possam estar presentes^{3,10,21}, não o são obrigatoriamente.

Os achados patológicos à autópsia do caso ora estudado, como os da literatura, estavam praticamente limitados ao encéfalo e evidenciavam infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, perivascular, em todas as regiões examinadas^{3,4,10,12,18,21,25}. Outras alterações microscópicas como proliferação microglial difusa e nódulos gliais esparsos, descritas em vários casos^{3,4,10,12,18,21} não estavam presentes em nossa paciente. As lesões neuronais encontradas em nosso caso, exceto as da camada granular do cerebelo que podem ser explicadas pelo processo de autólise¹, eram decorrentes do intenso edema cerebral associado, também observado na maioria dos pacientes com meningoencefalite linfocitária difusa aguda^{3,4,12,18,25}. Alguns autores consideram o edema cerebral como fator de grande importância para explicar as manifestações neurológicas, a rápida evolução da doença e o óbito dos pacientes^{12,18}, desde que lesões neuronais podem faltar ou, quando presentes, são inespecíficas e relativamente escassas^{3,4,10,12,18,21,25}. É digno de nota que não observamos no caso em estudo desmielinização perivascular, vasculite e outras lesões características da encefalite perivenosa¹¹ e nem corpúsculos de inclusão, o que está de acordo com a literatura^{3,4,10,12,18,21,25}.

A etiopatogênese da meningoencefalite linfocitária difusa aguda é ainda discutida, admitindo-se que decorre da agressão direta por um vírus ou então iniciando como encefalite para-infecciosa ou pós-vacina^{5,6,12,13,14,18}. Em favor da primeira hipótese está a observação da ocorrência da meningoencefalite linfocitária difusa aguda em pequenos surtos epidêmicos^{4,25} e que quadros anátomo-clínicos semelhantes foram observados em portadores de gripe^{9,15} e rubéola²². Nestes casos o exame neuropatológico, além do quadro inflamatório, evidencia corpúsculos de inclusão. No caso estudado por nós não havia evidência clínica e anatomopatológica de infecção viral associada, embora um vizinho da paciente havia morrido recentemente, de causa não determinada, tendo apresentado coma na fase terminal. A possibilidade de que a meningoencefalite linfocitária difusa aguda possa surgir como encefalite para-infecciosa e pós-vacina foi demonstrada por Jacob¹³, que evidenciou em 10 casos de encefalite para-infecciosa e 8 de encefalite pós-vacina, 4 e um casos de meningoencefalite linfocitária difusa aguda, respectivamente. Nossa paciente recebeu uma dose da vacina dupla dois meses e 7 dias antes do início dos sintomas enquanto que no caso mencionado por Jacob¹³ a doença iniciou 31 dias após a vacinação. Além do maior período entre a administração da vacina e o início da sintomatologia em nosso caso, não há menção na literatura de encefalite pós-vacina consequente a vacinação

dupla 2,7,20. Jacob¹⁴ e van Bogaert⁵ admitem que as encefalites para-infecciosas e pós-vacinas podem apresentar quadro neuropatológico variado traduzido pela leucoencefalite hemorrágica aguda, a encefalite perivenosa e a meningoencefalite linfocitária difusa aguda. Não são ainda conhecidos os fatores que determinam o aparecimento de uma ou de outra forma, embora se saiba que fatores diversos inerentes ao vírus e o hospedeiro é que influenciam a interação entre ambos^{17,19}. Por outro lado, há casos de meningoencefalite linfocitária difusa aguda com quadro histopatológico incluindo lesões observadas em outros tipos de encefalite (por exemplo encefalite necrosante aguda), sugerindo a existência de formas de transição¹³. É possível que existam ainda, casos com alterações microscópicas semelhantes aos da meningoencefalite linfocitária difusa aguda associados com outras doenças de curso prolongado como o descrito por Weber e Ulrich²⁴ numa paciente de 63 anos que morreu com doença de Alzheimer, esclerose múltipla e encefalite linfoplasmocitária perivenosa, após 5 anos de demência progressiva.

Finalmente, tendo em vista que grande parte dos pacientes com encefalite aguda não bacteriana permanece com etiologia indeterminada^{8,16,23}, este grupo exibindo mortalidade mais elevada em relação àquele com etiologia conhecida^{8,23}, torna-se necessário a divulgação dos casos com quadro anátomo-clínico definido, mesmo que a etiopatogênese seja ainda discutida, contribuindo assim para o melhor conhecimento, diagnóstico e prevenção destes processos.

RESUMO

É descrito um caso autopsiado de meningoencefalite linfocitária difusa aguda numa criança de 8 anos de idade. O quadro clínico teve início 7 dias antes do óbito e foi caracterizado por febre e cefaléia occipital seguidos por piora do estado geral, vômitos e crise convulsiva generalizada com parada cardíaco-respiratória e coma. O estudo anatomopatológico mostrou alterações apenas no encéfalo, onde se evidenciou edema cerebral intenso e infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, perivascular, particularmente na substância branca, em todas as regiões examinadas. Este caso é comparado a outros semelhantes registrados na literatura e discute-se a etiopatogênese da meningoencefalite linfocitária difusa aguda. Destaca-se a necessidade de relatar os casos de encefalite aguda não-bacteriana pelo fato de que a maioria deles permanece com a etiologia indeterminada.

SUMMARY

Acute diffuse lymphocytic meningoencephalitis: a clinicopathologic report.

A clinicopathologic case of acute diffuse lymphocytic meningoencephalitis in a 8-year-old child is reported. Clinical picture started 7 days prior to death and was characterized by fever and occipital cephalgia followed by worsening of general conditions, vomiting and generalized convulsive crisis together with cardiopulmonary arrest and coma. The pathologic examination showed alterations only in the brain, namely pronounced cerebral edema and inflammatory

infiltrate, predominantly lymphocytic, perivascular, particularly in the white matter, in all regions analyzed. This case is compared to the ones described in the literature and the etiopathogenesis of acute diffuse lymphocytic meningoencephalitis is discussed. The necessity of making public cases of non-bacterial acute encephalitis is emphasized, due to the fact that most of them remain with indetermined etiology.

REFERENCIAS

1. ALBRECHTSEN, R. — The incidence of the so-called acute selective necrosis of granular layer of cerebellum in 1000 autopsied patients. *Acta pathol. microbiol scand. Sect. A* 85:193, 1977.
2. ALLEN, I.V. — Demyelinating diseases. In: J. Hume Adams, J.A.N. Corsellis & L.W. Duchon (eds.): *Greenfield's Neuropathology*. Ed. 4. Edward Arnold Ltd., London, 1984, pg. 341.
3. van BOGAERT, L. — Post-infectious encephalomyelitis and multiple sclerosis: the significance of perivenous encephalomyelitis. *J. Neuropathol. exp. Neurol.* 9:219, 1950.
4. van BOGAERT, L. — Klinik der Meningoencephalitiden unbekannter Ursache (sog. Virus-Meningoencephalitiden) in Westeuropa. *Nervenarzt* 27:204, 1956.
5. van BOGAERT, L. — Some observations and reservations on the clinico-anatomical classification of the known encephalitides. In: L. van Bogaert, J. Radermecker, J. Hozay & A. Lowenthal (eds.): *Encephalitides*. Elsevier, Amsterdam, 1961, pg. 693.
6. van BOGAERT, L. — Leucoencephalitides and panencephalitides: closing remarks. In: L. van Bogaert, J. Radermecker, J. Hozay & A. Lowenthal (eds.): *Encephalitides*. Elsevier, Amsterdam, 1961, pg. 706.
7. BROWNELL, B. & TOMLINSON, A.H. — Virus disease of the central nervous system. In: J. Hume Adams, J.A.N. Corsellis & L.W. Duchon (eds.): *Greenfield's Neuropathology*. Ed. 4. Edward Arnold Ltd., London, 1984, pg. 272.
8. DONAT, J.F.; RHODES, K.H.; GROOVER, R.V. & SMITH, T.F. — Etiology and outcome in 42 children with acute nonbacterial meningoencephalitis. *Mayo Clin. Proc.* 55:156, 1980.
9. von ECONOMO, C. — Grippe-Enzephalitis und Enzephalitis lethargica. *Wien. klin. Wochenschr.* 32:393, 1919.
10. GREENFIELD, J.G. — Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during the last decade. *Brain* 73:141, 1950.
11. HART, M.N. & EARLE, K.M. — Hemorrhagic and perivenous encephalitis: a clinical-pathological review of 38 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 38:585, 1975.
12. IIZUKA, R. — Beitrag zur akuten diffusen lymphocytären Meningoencephalitis und Encephalopathie: Klinik und Neuropathologie einer nicht spezifischen Reaktionsform des zentralen Nervensystems. *Arch. Psychiatr. Z. ges. Neurol.* 206:705, 1965.
13. JACOB, H. — Zur klinisch-neuropathologischen Differentialdiagnose zwischen parainfektiosen (und postvaccinalen) Encephalitiden und akuten sporadischen Panleukoencephalitiden. *Arch. Psychiatr. Z. ges. Neurol.* 197:507, 1958.
14. JACOB H. — Neuropathologie der Viruserkrankungen des Zentralnervensystems *Dtsch. Z. Nervenheilkd.* 182:472, 1961.
15. JELLINGER, K. & SEITELBERGER, F. — «Enzephalitis» bei Grippe. *Wien. med. Wochenschr.* 109:201, 1959.
16. KOSKINIEMI, M.; MANNINEN, V.; VAHERI, A.; SAINIO, K.; EISTOLA, P. & KARLI, P. — Acute encephalitis: a survey of epidemiological, clinical and microbiological features covering a twelve-year period. *Acta. med. scand.* 209:115, 1981.
17. MANZ, H.J. — Pathology and pathogenesis of viral infections of the central nervous system. *Hum. Pathol.* 8:3, 1977.
18. MINAUF, M. & TATEISHI, J. — Beitrag zur «lymphocytären Encephalomeningitis». *Arch. Psychiatr. Z. ges. Neurol.* 209:307, 1967.
19. NATHANSON, N. & COLE, G.A. — Immunosuppression and experimental virus infection of the nervous system. *Adv. Virus Res.* 16:397, 1970.

20. PETERS, G. — Klinische Neuropathologie. Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems. Ed. 2. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, S. 57.
21. RADERMECKER, J.; GUAZZI, G.C. & HOZAY, J. — A case of diffuse meningoencephalitis of the lymphocytic type affecting mainly the gray matter. In: L. van Bogaert, J. Radermecker, J. Hozay & A. Lowenthal (eds.): Encephalitides. Elsevier, Amsterdam, 1961, pg. 610.
22. SEITELBERGER, F. & ZISCHINSKY, H. — Rubeolen-Enzephalitis. MMW 36:1681, 1962.
23. SRIVASTAVA, J.R. & BRIJENDRA, K.G. — Encephalitis in children: a clinical study of 409 cases. Indian J. Pediatr. 36:156, 1969.
24. WEBER, W. & ULRICH, J. — Multiple sclerosis, diffuse lymphoplasmocytic encephalitis and Alzheimer's disease in a patient with progressive dementia. Eur. Neurol. 14:266, 1976.
25. WEICKER, B. — Einheimische abakterielle entzündliche Erkrankungen des Nervensystems mit herbstlichen Endemien. Dtsch. Arch. klin. Med. 198:440, 1951.

Laboratório de Neuropatologia, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal — Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais — Av. Alfredo Balena, 190 - 30000 - Belo Horizonte, MG - Brasil.