

ENCEFALITE HERPÉTICA DO TRONCO ENCEFÁLICO

RELATO DE UM CASO AUTOPSIADO COM ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO
E AO MICROSCÓPIO ELETRÔNICO

*JOSÉ EYMARD HOMEM PITELLA **
*VIRGINIA HORA RIOS LEITE ***
*MARCO AURÉLIO LANA-PEIXOTO ***
*CARLOS EDUARDO BACCHI ****

A encefalite limitada ao tronco encefálico — encefalite do tronco encefálico³ —, descrita inicialmente por Scadding²⁵, é condição habitualmente de evolução aguda (1-8 semanas), precedida ou não por sintomas prodrômicos, caracterizada por paralisias múltiplas de pares cranianos, ataxia e sonolência. Na maioria dos casos há remissão total ou quase total dos sinais e sintomas, após período de semanas ou meses^{1,3,4,22,26,34}, embora casos fatais tenham sido descritos^{1,3,18,21,34}. Alguns pacientes apresentam curso subagudo, recorrente ou crônico (7 meses - 8 anos) e, além de paralisias múltiplas de pares cranianos e ataxia^{7,14,20,32}, pode haver demência³⁰; nesta última eventualidade encontra-se, também, acometimento de estruturas subcorticais cerebrais e do cerebelo. A etiologia herpética para a encefalite aguda do tronco encefálico foi primeiro demonstrada por Dayan et al.¹⁰ em dois pacientes, um deles autopsiado. Posteriormente, foram publicados vários casos diagnosticados clínica e laboratorialmente^{11,12,16} e um com estudo anatomopatológico, sendo demonstradas partículas virais à microscopia eletrônica²³. Dos dois pacientes autopsiados, apenas em um a infecção se limitava ao tronco encefálico²³; no outro o processo atingia, também, os hemisférios cerebrais¹⁰.

Apresentamos neste trabalho um caso fatal de encefalite do tronco encefálico com estudo imuno-histoquímico e ao microscópio eletrônico na tentativa de estabelecer a etiologia herpética para esta condição.

OBSERVAÇÃO

B.S., masculino, 35 anos, pedreiro, natural de Açucena (Minas Gerais, Brasil) e residente em Belo Horizonte. Sadio até 8 dias antes do óbito, quando se queixou de cefaléia occipital, com duração de três dias. Nesta ocasião começou a apresentar marcha cambaleante e trôpega. À tarde deste mesmo dia foi medicado com tranquilizante e analgésico. Na manhã seguinte não conseguiu levantar-se do leito e foi notada certa confusão mental e distúrbio da fala. Um dia depois foi admitido no hospital. Exame

Laboratório de Neuropatologia, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais: * Professor Adjunto; ** Professor Assistente; *** Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da UNESP, Botucatu, SP.

clínico — Paciente levemente desidratado, acianótico, anictérico, sem edema, sonolento, confuso, disfásico, disártrico, com labilidade de humor, choro fácil e sudorese profusa na hemiface esquerda. Pressão arterial: 110/60 mmHg. Pulso e frequência cardíaca: 70 b.p.m. Temperatura axilar: 37°C. Aparelho respiratório: roncos esparsos nos dois hemitóraces. Sistema nervoso: discutível hemi-hipoestesia esquerda, sem sinais de meningismo, movimentando espontaneamente os quatro membros, sem rigidez e espasticidade, reflexos 2/2. Nervos cranianos: I não testado; II acuidade visual e fundo de olho normais; III, IV e VI pupilas 2/2, reativas direta e consensualmente, parestia do reto medial esquerdo; V fasciculação do masséter esquerdo, reflexo corneano presente bilateralmente e reflexo mental normoativo; VII parestia facial central direita; VIII discutível diminuição da acuidade auditiva bilateralmente; IX e X reflexo do vômito abolido bilateralmente; XI e XII sem alterações. Exames laboratoriais — Líquido cefalorraqueano límpido, 1 célula por mm³ (100% mononucleares), glicose 60 mg%, proteínas 69 mg%, cloretos 672 mg%, Gram, Ziehl-Nielsen e cultura negativos, imuno-eletroforese negativa para antissoros antimeningococos tipos A e C. O eletrencefalograma mostrou ritmo básico de 10 ciclos por segundo, com voltagem moderada, sem evidência de focos ou descargas convulsivas em vigília. Na cultura do escarro foram identificados *Diplococcus pneumoniae* e *Klebsiella sp.* Os exames de urina e de sangue foram normais, exceto pela presença de leucocitose com desvio para a esquerda no hemograma. Evolução — Após a hospitalização o paciente desenvolveu infecção pulmonar com piora progressiva do estado geral, falecendo no terceiro dia de internação.

A autópsia foi realizada 40 horas após o óbito, tendo o corpo sido conservado em geladeira. O encéfalo pesou 1450 gramas. O exame macroscópico do encéfalo, após fixação em formol a 10%, revelou edema cerebral moderado. Cortes transversais do tronco encefálico mostraram foco de hemorragia recente de 0,8 x 0,7 x 0,6 cm no tegmento da metade superior da ponte, à direita, além de congestão e edema da ponte e do bulbo com mal delimitação das estruturas aí situadas. Foram retirados fragmentos dos lobos frontal, parietal, temporal e occipital, núcleos da base, tálamo, mesencéfalo, ponte, bulbo e cerebelo, incluídos em parafina, cortados com 7 μ de espessura e corados pela hematoxilina-eosina, Nissl, Weil-Weigert, Gleebs-Marsland e Holzer. Outros cortes histológicos de fragmentos da ponte e bulbo, também incluídos em parafina, foram corados com antissoro para anti-herpes simplex vírus tipo 1 e 2 (Dako Co., Santa Barbara, Califórnia) pela técnica da peroxidase-antiperoxidase (PAP) (27). Controles positivo e negativo apropriados foram empregados. A reação de coloração foi desenvolvida com a diaminobenzidina (Sigma Chemical Co., St. Louis). Não se utilizou contracoloração. Alguns fragmentos da ponte foram refixados em aldeído glutárico e processados para análise ao microscópio eletrônico. O exame microscópico mostrou alterações apenas no tronco encefálico, caracterizadas por intenso infiltrado inflamatório de granulócitos neutrófilos e linfócitos, em focos múltiplos, perivascular, freqüentemente estendendo-se ao tecido nervoso adjacente (Fig. 1). Relacionado com o exsudato inflamatório, porém ultrapassando os limites ocupados pelas células inflamatórias, havia focos múltiplos de necrose com aparecimento de numerosas células grânulo-gordurosas (macrófagos). O processo atingia, de modo sistematizado, o bulbo e a ponte e, menos intensamente, o tegmento do mesencéfalo (Fig. 2). Não foram observados nódulos gliais, gliose e corpúsculos de inclusão. A hemorragia recente pontina, descrita macroscopicamente, localizava-se vizinha ao processo inflamatório sem evidência, contudo, de vasculite. A técnica da imunoperoxidase revelou raras células gliais com imunoreatividade intranuclear para antígeno do herpes (Fig. 3). O estudo ao microscópio eletrônico revelou, no núcleo de neurônios, raras partículas virais maduras com as características morfológicas do grupo herpesvírus, ou seja, «core» eletrôn denso e capsídeo com diâmetro de 100-110nm (Fig. 4). As possíveis alterações nucleares e citoplasmáticas dos neurônios, células gliais e do endotélio vascular não puderam ser analisadas à microscopia eletrônica em virtude do elevado grau de autólise. Os outros achados anatomopatológicos eram representados por broncopneumonia em pequenos focos confluentes disseminados bilateralmente, litíase renal direita e esquistossomose miliar crônica do fígado.

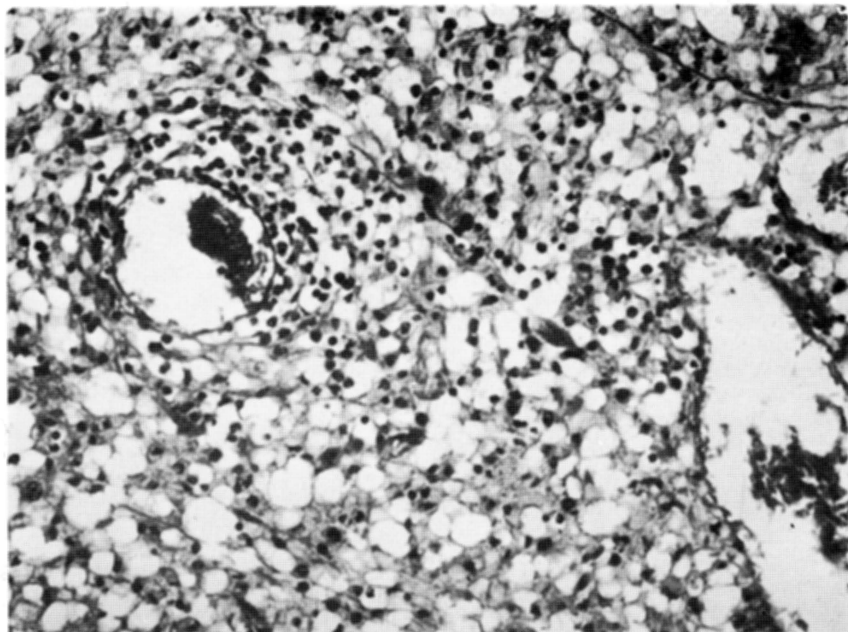


Fig. 1 — Em cima, bulbo: infiltrado inflamatório mononuclear perivascular com extensão ao tecido nervoso adjacente (H.E. 256X). Em baixo, bulbo: infiltrado inflamatório mononuclear perivascular com necrose do tecido nervoso adjacente (H.E. 256X).

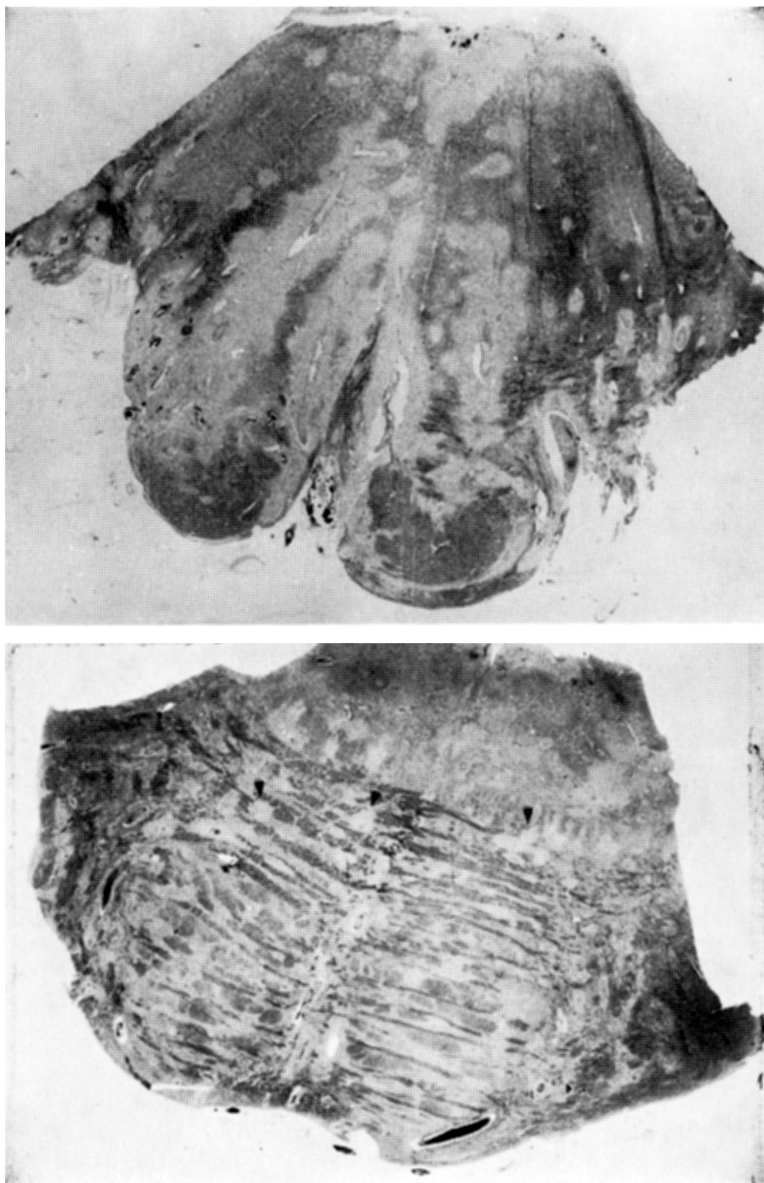


Fig. 2 — Em cima, corte transversal da ponte imediatamente acima da sua junção com o bulbo: múltiplos focos de necrose com desmielinização (Weil-Weigert 3,5X). Em baixo, corte transversal da ponte acima de sua porção média: múltiplos focos de necrose com desmielinização (setas) (Weil-Weigert 2,9X).



Fig. 3 — Bulbo: célula glial com coloração positiva do núcleo para antígeno do herpes (seta). Observar uma célula glial com coloração negativa do núcleo (cabeça de seta) (PAP 800X).

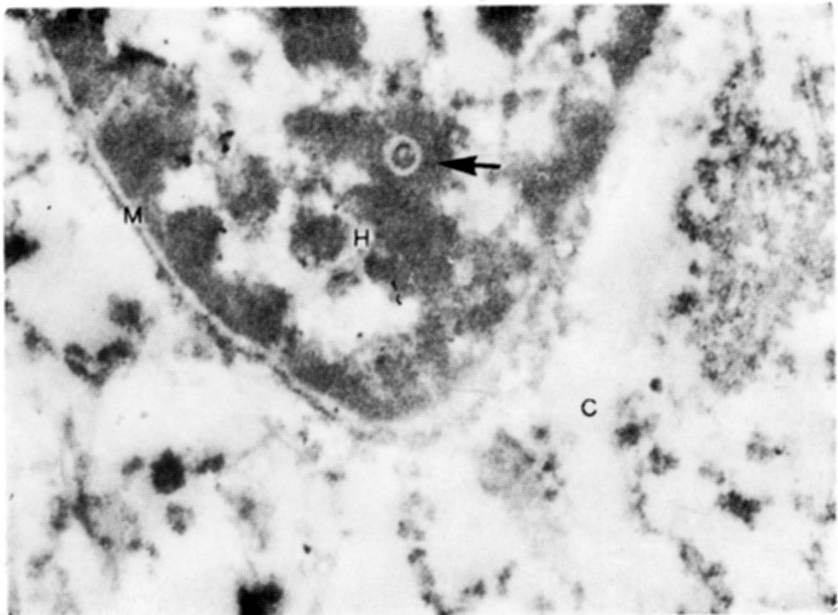


Fig. 4 — Ponte: eletromicrografia da partícula do herpesvírus no núcleo de um neurônio (seta). Heterocromatina (H), Membrana nuclear (M), Citoplasma (C) com autólise acentuada notando-se, ainda, retículo endoplasmático granular à direita do núcleo (35200X).

COMENTÁRIOS

O presente caso é o segundo de encefalite herpética limitada ao tronco encefálico confirmado pelo exame anatomopatológico. Como no outro caso autopsiado²³ e naqueles estudados clinicamente^{10-12,16}, nosso caso teve evolução aguda, caracterizada por paralisias múltiplas de nervos cranianos, ataxia, confusão mental e sonolência. Estes achados clínicos podem ser explicados pelo envolvimento dos núcleos e da porção intra-encefálica das raízes dos nervos cranianos, das vias cerebelares no tronco encefálico e da formação reticular¹. Sintomas prodrômicos foram assinalados em nosso caso e em alguns da literatura^{10,23}. O prognóstico da doença é variável. Nosso paciente e mais outros dois^{10,23} faleceram em decorrência direta da afecção e os outros quatro se recuperaram parcialmente^{10-12,16}. Dois aspectos morfológicos observados em nosso caso merecem menção, quais sejam, a presença de células gliais com imunorreatividade intranuclear para antígeno do herpes e o encontro de partículas virais com as características morfológicas do grupo do herpesvírus. Reatividade imuno-histoquímica para antígeno do herpes não havia sido ainda demonstrada em casos de encefalite limitada ao tronco encefálico e apenas uma única vez foi o herpesvírus identificado ao microscópio eletrônico²³. O menor número de partículas virais evidenciado em nosso caso, quando comparado com o descrito por Román-Campos e Toro²³, pode ser explicado, em parte, pelo maior tempo transcorrido entre o óbito e a autópsia em nosso caso, com conseqüente autólise mais pronunciada.

Quanto à via de chegada do herpesvírus ao encéfalo, admite-se que o vírus atinge o sistema nervoso central (SNC) por meio dos nervos a partir do local de penetração no organismo^{13,15,17,19}. Assim, em camundongos inoculados experimentalmente com várias cepas do herpesvírus, por via subcutânea na pata traseira esquerda e na córnea direita, observaram-se neurônios infectados dois dias após, nos gânglios espinhal e trigeminal homolaterais, respectivamente; e, após três dias e meio, na medula espinhal e nos núcleos do trigêmio no tronco encefálico¹⁷. Baseado na identificação da peroxidase, previamente injetada nos pontos de inoculação do herpesvírus, nos mesmos neurônios infectados com o vírus, sugeriu-se o transporte axonal retrógrado como meio de chegada do vírus ao SNC¹⁷.

Em relação a espécie humana, há evidências de que o herpesvírus tipo 1, principal responsável pela estomatite e encefalite herpéticas, é amplamente disseminado na população, apresentando a maioria das pessoas afetadas provas sorológicas indicativas de infecção pelo fim da segunda década da vida³³. Analisando 571 pessoas assintomáticas, Buddingh et al.⁵ demonstraram a presença do vírus na saliva em 21% daqueles entre 7 meses e 2 anos de vida, em 9% entre 3-14 anos e em 2,7% acima de 15 anos. Uma das características da estomatite herpética, encontrada apenas em 10-15% dos casos de infecção pelo herpesvírus⁶, é sua recorrência no mesmo local, não havendo evidências, entretanto, da presença do vírus na mucosa oral, entre os episódios clínicos²⁴. Estas observações indicam que o herpesvírus tipo 1 permanece em estado de latência no organismo. Vários autores utilizando material de necropsia isolaram

o herpesvírus dos gânglios trigeminal^{2,31}, cervical superior³¹ e da porção jugular do vago³¹, sugerindo que estas estruturas possam atuar como foco latente da infecção herpética. Estudos experimentais em camundongos e coelhos mostraram resultados semelhantes^{28,29}.

A reativação do vírus latente nos gânglios trigeminal e vagal (ver discussão dos mecanismos de latência e reativação do herpesvírus em^{8,9,23}) poderia levar a disseminação subsequente do vírus para três localizações: 1) cavidade oral — estomatite herpética, a mais comumente encontrada⁸, pelos ramos maxilar e mandibular do trigêmeio; 2) região órbito-frontal e lobos temporais — encefalite herpética, através dos ramos tentoriais da raiz oftálmica do trigêmeio que inervam as meninges e vasos das fossas anterior e média do crânio⁹; 3) tronco encefálico — encefalite herpética do tronco encefálico via os nervos trigêmeio e vago para os respectivos núcleos na ponte e bulbo²³. Esta última possibilidade, presente no nosso caso, é apoiada pelo quadro clínico dos casos relatados de encefalite herpética do tronco encefálico, caracterizados por predomínio de acometimento dos nervos cranianos mais baixos, às vezes limitado ao bulbo^{10-12,16,23}. Este fato está de acordo com a distribuição das lesões nos poucos casos autopsiados que, como em nosso, atingiam de modo mais acentuado a ponte e o bulbo¹⁰ ou apenas este último²³. Finalmente, há a possibilidade de disseminação simultânea por meio de mais de um par craniano, com acometimento concomitante dos hemisférios cerebrais e do tronco encefálico, como mostra o caso publicado por Dayan et al.¹⁰.

RESUMO

É apresentado um caso autopsiado de encefalite herpética do tronco encefálico. Clinicamente o paciente apresentou de início cefaléia, seguida de ataxia, sonolência e paralisias múltiplas de alguns nervos cranianos, evoluindo para a morte em 8 dias. O exame anatomopatológico do encéfalo mostrou encefalite necrosante em focos múltiplos limitada ao tronco encefálico, mais acentuada na ponte e bulbo. A técnica da imunoperoxidase revelou raras células gliais com imunorreatividade intranuclear para antígeno do herpes. Raras partículas virais com as características morfológicas do herpesvírus foram identificadas nos núcleos de células nervosas em material fixado em formol a 10%. Este caso é o segundo relatado de encefalite herpética do tronco do encéfalo confirmado pelo exame anatomopatológico. Comentam-se as vias de chegada do herpesvírus ao sistema nervoso central e sua posterior disseminação, após período de latência e reativação, para a cavidade oral, região órbito-frontal, lobos temporais e tronco encefálico.

SUMMARY

Herpetic brainstem encephalitis: report of a post-mortem case studied electron microscopically and immunohistochemically.

A post-mortem examined case of herpetic brainstem encephalitis is presented. Clinically, the patient had cephalaea followed by ataxia, drowsiness and multiple

palsies of some cranial nerves, developing into death in eight days. The pathologic examination of the brain showed necrotizing encephalitis in multiple foci limited to the brainstem, more distinctly in the pons and medula oblongata. The technique of immunoperoxidase revealed rare glial cells with intranuclear immunoreactivity for herpes antigen. Rare viral particles with the morphological characteristics of the herpesvirus were identified in the nuclei of neurons in 10% formol fixed material. This is the second reported case of herpetic brainstem encephalitis confirmed by post-mortem examination. The pathway used by the virus to reach the central nervous system and its posterior dissemination to the oral cavity, the orbitofrontal region and the temporal lobes as well as to the brainstem, after a period of latency and reactivation, are discussed.

REFERÊNCIAS

1. AL-DIN, A.N.; ANDERSON, M.; BICKERSTAFF, E.R. & HARVEY, I. — Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher: a clinical study. *Brain* 105:481, 1982.
2. BARINGER, J.R. & SVOVELAND, P. — Recovery of *Herpes simplex* virus from human trigeminal ganglions. *N. Engl. J. Med.* 288:648, 1973.
3. BICKERSTAFF, E.R. — Brainstem encephalitis: further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Brit. Med. J.* 1:1384, 1957.
4. BICKERSTAFF, E.R. & CLOAKE, P.C.P. — Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Brit. Med. J.* 2:77, 1951.
5. BUDDINGH, G.J.; SCHRUM, D.I.; LAINER, J.C. & GUIDRY, D.J. — Studies on the natural history of *Herpes simplex* infections. *Pediatrics* 11:595, 1953.
6. BURNETT, F.M. & WILLIAMS, S.W. — *Herpes simplex*: a new point of view. *Med. J. Aust.* 1:637, 1939.
7. BUYSE, G.; FLAMENT-DURAND, J. & RAPPEL, M. — Recurrent brain stem encephalitis: a clinico-pathological report. *Acta neurol. belg.* 71:253, 1971.
8. COSTA, J.C. & RABSON, A.S. — Latent infection by *Herpes simplex virus*. *Pathologica Ann.* 2:61, 1979.
9. DAVIS, L.E. & JOHNSON, R.T. — An explanation for the localization of *Herpes simplex* encephalitis? *Ann. Neurol.* 5:2, 1979.
10. DAYAN, A.D.; GOODY, W.; HARRISON, M.J.G. & RUDGE, P. — Brain stem encephalitis caused by *Herpesvirus hominis*. *Brit. Med. J.* 4:405, 1972.
11. ELLISON, P.H. & HANSON, P.A. — *Herpes simplex*: a possible cause of brainstem encephalitis. *Pediatrics* 59:240, 1977.
12. FENTON, T.R.; MARSHALL, P.C.; CAVANAGH, N.; WILSON, J. & MARSHALL, W.C. — *Herpes simplex* infection presenting as brainstem encephalitis. *Lancet* 2:977, 1977.
13. GOODPASTURE, E.W. & TEAGUE, O. — Transmission of the virus of *Herpes febrilis* along nerves in experimentally infected rabbits. *J. med. Res.* 44:139, 1923.
14. IZUKA, R. — Über Hirnstammencephalitis mit eigenartigem chronischem klinischen Verlauf: ein Beitrag zu atypischen, sporadischen, primären Encephalitiden. *Acta neuropathologica* 4:1, 1964.
15. JOHNSON, R.T. — The pathogenesis of herpes virus encephalitis: I. Virus pathways to the nervous system of suckling mice demonstrated by fluorescent antibody staining. *J. exp. Med.* 119:343, 1964.
16. KINDLEY, A.D.; HARRIS, F. & BUSH, G.H. — *Herpes simplex* infection presenting as brainstem encephalitis. *Lancet* 1:212, 1978.
17. KRISTENSSON, K.; VAHLNE, A.; PERSSON, L.A. & LYCKE, E. — Neural spread of *Herpes simplex* virus types 1 and 2 in mice after corneal or subcutaneous (footpad) inoculation. *J. neurol. Sci.* 35:331, 1978.
18. LYON, G.; GORCE, F. & THIEFFRY, St. — Encéphalite du tronc cérébral chez l'enfant. *Arch. franç. Péd.* 24:1113, 1967.

19. MARINESCO, G. & DRAGANESCO, S. — Recherches expérimentales sur le neurotropisme du virus herpétique. Ann. Inst. Pasteur 37:753, 1923.
20. MARSAL, J. — Étude anatomo-clinique d'un cas d'encéphalite du tronc cérébral. Rev. neurol. 116:141, 1967.
21. MINAUF, M. & TATEISHI, J. — Sporadische «Hirnstammencephaliden». Arch. Psychiat. Nervenkr. 212:200, 1969.
22. MÖLLER, F. & NENZELIUS, C. — Acute focal brain-stem lesions with favourable course («brain stem encephalitis»). Acta neurol. scand. 57:297, 1961.
23. ROMAN-CAMPOS, G. & TORO, G. — Herpetic brainstem encephalitis. Neurology 30:981, 1980.
24. RUTIGIAN, R.; SMULOW, J.B.; TYE, M.; GIBSON, W.A. & SHINDELL, E. — Studies on latent infection of skin and oral mucosa in individuals with recurrent *Herpes simplex*. J. Invest. Dermatol. 47:218, 1966.
25. SCADDING, J.G. — Disseminated focal pneumonia. Brit. Med. J. 2:956, 1937.
26. SCHAIN, R.J. & WILSON, G. — Brainstem encephalitis with radiographic evidence of medullary enlargement. Neurology 21:537, 1971.
27. STERNBERGER, L.A.; HARDY, P.H., Jr.; CUCULIS, J.J. & MEYER, H.G. — The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. J. Histochem. Cytochem. 18:315, 1970.
28. STEVENS, J.G. & COOK, M.L. — Latent *Herpes simplex* virus in spinal ganglia of mice. Science 173:843, 1971.
29. STEVENS, J.G.; NESBURN, A.B. & COOK, M.L. — Latent *Herpes simplex* virus from trigeminal ganglia of rabbits with recurrent eye infection. Nature new Biol. 235:216, 1972.
30. UENO, T. & TAKAHATA, N. — Chronic brainstem encephalitis with mental symptoms and ataxia: report of three cases with necropsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 41:516, 1978.
31. WARREN K.G.; BROWN, S.M.; WROBLEWSKA, Z.; GILDEN, D.; KOPROWSKI, H. & SUBAK-SHARPE, J. — Isolation of latent *Herpes simplex* virus from the superior cervical and vagus ganglions of human beings. N. Engl. J. Med. 298:1068, 1978.
32. WAXMAN, S.G.; SABIN, T.D. & EMBREE, L.J. — Subacute brain-stem encephalitis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37:811, 1974.
33. WENTWORTH, B.B. & ALEXANDER, E.R. — Seroepidemiology of infections due to members of the herpesvirus group. Amer. J. Epidemiol. 94:496, 1971.
34. YALAZ, K. & TINAZTEPE, K. — Brain stem encephalitis. Acta paediat. scand. 63:235, 1974.

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