



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Residência Médica em Neurologia Infantil

Trabalho de Conclusão de Curso

**Encefalite por adenovírus associada à hepatite aguda: relato
de caso**

Dayana de Lima Mariano

Orientador: Professor Rudimar Riesgo

Porto Alegre, janeiro de 2023

INTRODUÇÃO

O adenovírus é uma importante causa de infecção na faixa etária pediátrica e atualmente são conhecidos mais de 50 sorotipos. Ele infecta, predominantemente, o trato respiratório superior, inferior, conjuntiva, trato gastrointestinal, podendo acometer tanto imunocompetentes como imunodeprimidos ².

Menos frequentemente, podem ser causa de outros tipos de infecção, como miocardite, hepatite, encefalite, variando o tropismo tecidual de acordo com o sorotipo ⁶.

O envolvimento do sistema nervoso central pode ocorrer de forma isolada ou associado a outros sítios de infecção. Em se tratando de encefalite, a ocorrência de crises epiléticas está pode indicar um pior prognóstico.

As manifestações clínicas variam desde quadros oligossintomáticos até quadros graves e potencialmente fatais. Pacientes imunocomprometidos tendem a apresentar infecções mais graves ou disseminadas.

O tratamento das infecções por adenovírus é controverso, pois não foram realizados ensaios terapêuticos prospectivos e randomizados.

OBJETIVO

Relatar o caso de um paciente internado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

MÉTODOS

O presente trabalho apresenta o caso de um paciente de seis anos de idade, sexo masculino, que foi internado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em maio de 2022. O paciente ficou 4 dias internado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e 16 dias internado na enfermaria de pediatria para manejo de encefalite e hepatite aguda por adenovírus.

A mãe assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a realização do relato de caso.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente com 6 anos, sexo masculino, começou a apresentar náuseas, vômitos, associada a febre e hipoatividade. Foi levado ao hospital de Vacaria (RS), onde recebeu antiemético e posteriormente liberado ao domicílio.

Apresentou piora clínica na madrugada do mesmo dia, com relato de hipotermia (temperatura axilar de 34° C), além de crise epiléptica generalizada caracterizada por arresponsividade e hipertonia dos quatro membros, de duração desconhecida com boa resposta à administração de fármaco anticrise.

Apresentava também hipoglicemia à admissão. Realizou correção com soro glicosado, porém a hipoglicemia permanecia refratária às medidas instituídas, sendo necessárias várias correções.

Evoluiu com icterícia, quando foram coletados exames laboratoriais, sendo evidenciado importante comprometimento da função hepática, com elevação das transaminases . Foi encaminhado ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) para melhor investigação e condução do caso.

No dia seguinte, ao chegar no HCPA, apresentava rebaixamento do nível de consciência (Glasgow 9), sendo realizada intubação orotraqueal, além de icterícia. Ao exame neurológico, o paciente apresentava-se sedado, com reflexos pupilares simétricos, algo lentificados, força muscular simétrica, hipotonia global, com edema generalizado. Foram coletados exames laboratoriais à entrada, que evidenciaram TGO 548, TGP 2833, bilirrubina total 2,81 (BD 1,2| BI 1,61), INR 5,2, albumina 2,4, leucócitos totais 17200 (segmentados 79%, linfócitos 4%, monócitos 10%, eosinófilos 4%), hemoglobina 10,6, plaquetas 329 000, fator V

95%, amônia 39, glicemia capilar 86, sorologias para hepatites A, B, C e citomegalovírus não reagentes.

Devido à história de febre, crise epiléptica e rebaixamento do nível de consciência, foi iniciado aciclovir pela possibilidade de encefalite viral aguda e realizada punção lombar para coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR), que não apresentou alterações na bioquímica (glicose 73, proteína total 20, leucócitos 1 campo, eritrócitos 1 campo, bacteriológico negativo, bacterioscópico negativo, pesquisa de fungo negativa). Optado por manter o uso do aciclovir até o resultado do painel viral. Foi realizada tomografia de crânio, que mostrou apenas alterações compatíveis com craniectomia prévia (correção de cranioestenose). Ecografia de abdome evidenciou achados compatíveis com hepatite.

Paciente seguiu em ventilação mecânica assistida com drogas sedativas, sem novos episódios de crises epiléticas. Realizou-se EEG no quinto dia de internação hospitalar, com os seguintes achados: EEG realizado em criança comatosa, sob ventilação mecânica e com fentanil contínuo. Padrão de atividades lentas, polimórficas, difusas, na frequência delta, com voltagens máximas, sobre ambas as regiões frontais, e associados a ritmos rápidos difusamente distribuídos, mais atenuados nas regiões temporais do hemisfério esquerdo. Ondas delta com morfologia trifásica, isoladas, de amplitude destacada, ocorrem de forma abundante no traçado, envolvendo as regiões frontocentrais e eventualmente presentes somente no hemisfério esquerdo. Não foram registradas crises eletrográficas. Sinais de encefalopatia difusa de grau acentuado, com atividade irritativa em grau leve a moderado, e possível comprometimento estrutural localizados nas áreas temporais do hemisfério esquerdo.

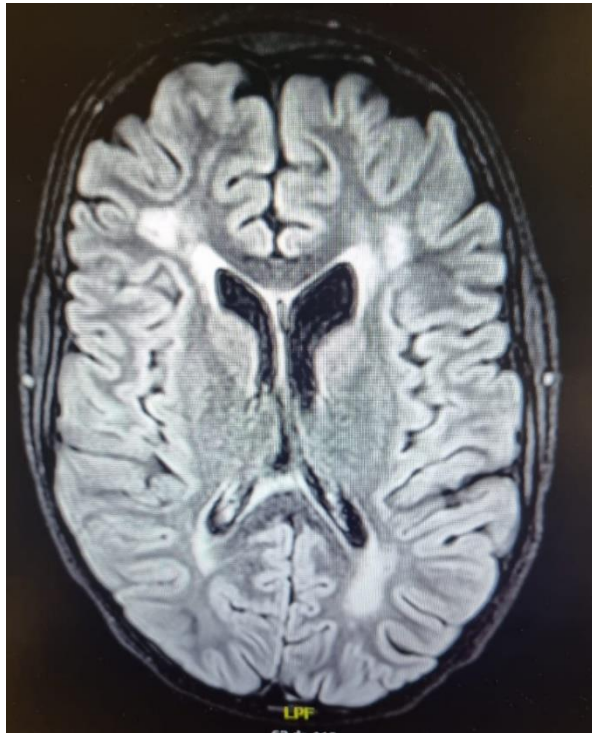
Evoluiu com melhora do nível de consciência, bem como melhora da função hepática, sendo ampliada investigação com ressonância magnética de crânio: focos de hipersinal em T2|FLAIR na substância branca periventricular e profunda. Sulcos corticais entre os giros cerebrais, fissuras sylvianas e folhas cerebelares preservados. Sistema ventricular de dimensões nos limites da normalidade. Não há coleção líquida extra-axial, processo hemorrágico agudo parenquimatoso, desvio das estruturas da linha média ou apagamento das cisternas de base. Não se identifica realce patológico pelo meio de contraste. Sinais de pansinusopatia.

Após três dias em ventilação mecânica, foi realizada extubação orotraqueal, com boa tolerância. Sem alterações ao exame neurológico. Painel viral do LCR da chegada evidenciou adenovírus, sendo optado pela suspensão do aciclovir, mantendo-se as medidas de suporte. Foi encaminhado à enfermaria de pediatria para prosseguir acompanhamento.

Evoluiu com irritabilidade e alteração da marcha, com tendência à queda, sem ataxia. Realizada nova ressonância de crânio em 10 de maio de 2022: ocorreu pequeno aumento das lesões de substância branca supratentoriais, periventriculares e profundas, com extensão para os centros semiovais e coroas radiadas, predominantemente simétricas. A possibilidade de lesão direta por agente infeccioso deve ser considerada.

Apresentou melhora significativa da marcha e do comportamento, somente com medidas de suporte. Foi realizado novo EEG de controle, que evidenciou frequentes paroxismos focais de espículas isoladas de amplitude média, na região parieto-central do hemisfério esquerdo. Sem paroxismos generalizados.

Recebeu alta hospitalar em boas condições clínicas, sem novos eventos epiléticos e sem uso de fármacos anticrises, sem evidências de alterações ao exame neurológico, com programação de prosseguir acompanhamento ambulatorial na neurologia infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



RM de crânio de 24|05|22 com focos de hipersinal em T2|FLAIR em substância branca profunda e periventricular.

DISCUSSÃO

Os adenovírus são causa frequente de infecção na faixa etária pediátrica e podem acometer os mais variados sítios. Comumente, infectam o aparelho respiratório e o trato gastrointestinal. Porém, podem ser causa de infecções menos frequentes, como encefalite. Mais de 80% das infecções ocorrem em crianças com menos de quatro anos, devido à imaturidade do sistema imunológico, porém pode acometer crianças de todas as idades, bem como adultos. Pessoas imunodeprimidas são mais suscetíveis e tendem a evoluir de forma mais grave ².

São uma família de vírus de DNA de fita dupla, não envelopado, pertencente ao gênero Mastadeno e à família Adenoviridae. Atualmente, são reconhecidos 52 sorotipos e sete espécies (A a G). Mais da metade dos sorotipos são encontrados em pouca frequência e somente um terço é capaz de causar doença em seres humanos. Diferentes sorotipos apresentam diferentes tropismos teciduais ⁶.

A infecção pode ocorrer por reativação, exposição a indivíduos infectados ou através do contato com fontes exógenas. A reativação acontece nos casos de imunossupressão grave, podendo permanecer latente por longos períodos nos tecidos renal, linfóide. A transmissão entre indivíduos se dá através do contato com sangue, fezes, inoculação conjuntival direta, gotículas de aerossóis ou por superfícies ambientais contaminadas ⁶.

A encefalite viral é uma inflamação aguda do encéfalo causada pela ação direta do vírus no sistema nervoso. Além dos sinais e sintomas sistêmicos comuns aos processos infecciosos, como febre, cefaleia, vômitos e astenia, a

criança apresenta uma ou mais alterações sugestivas de comprometimento encefálico: alteração do nível de consciência (variando de sonolência a coma), alteração aguda de comportamento, crises epiléticas e/ou sinais neurológicos focais. Sinais de irritação meníngeas ou hipertensão intracraniana podem ocorrer. Na investigação complementar, pode haver alterações no líquido cefalorraquidiano, como a presença de pleocitose, bem como alterações na neuroimagem. Imunocomprometidos podem ter apresentação clínica mais subaguda ⁸.

Embora incomum, a infecção por adenovírus pode causar disfunção do SNC. Uma variedade de manifestações clínicas foram observadas, sendo a meningite e a encefalite as principais manifestações ⁴. Na grande maioria dos casos, acomete crianças menores de cinco anos.

O vírus ou o DNA podem ser isolados no tecido cerebral ou LCR, porém, em muitos casos, esta detecção pode não ser possível, a depender da técnica utilizada ¹. Vale ressaltar que no caso relatado, o paciente teve o adenovírus isolado no LCR a partir da técnica de reação em cadeia de polimerase. Os sorotipos 2,3,7 estão entre os mais comumente associados ao acometimento de SNC. As manifestações clínicas variam desde quadros leves até potencialmente fatais.

Em se tratando das manifestações clínicas de encefalite e encefalopatia de origem infecciosa presumível, em 2013, o *International Encephalitis Consortium* publicou recomendações com os critérios diagnósticos ⁵:

➤ **Critério maior (obrigatório):**

Pacientes que buscaram ajuda médica com estado mental alterado (definido como nível de consciência diminuído ou alterado, letargia ou

alteração de personalidade) com duração maior ou igual a 24 horas, sem causa alternativa identificada.

➤ **Critérios menores (2 necessários para possível encefalite; ≥ 3 requeridos para encefalite provável ou confirmada)**

- Febre documentada ≥ 38 °C nas 72 horas antes ou após a apresentação;
- Convulsões generalizadas ou focais não totalmente atribuíveis a um distúrbio convulsivo preexistente;
- Novo início de achados neurológicos focais;
- Contagem de leucócitos no LCR $\geq 5/\text{mm}^3$;
- Anormalidade do parênquima cerebral à neuroimagem, sugestiva de encefalite que é nova de estudos anteriores ou parece aguda no início;
- Anormalidade na eletroencefalografia compatível com encefalite e não atribuível a outra causa.

No presente caso, o paciente apresentava o critério obrigatório, uma vez que já apresentava sonolência no hospital da cidade de origem e ao chegar ao HCPA mantinha rebaixamento do sensório (Escala de coma de Glasgow 9), além de crise epiléptica generalizada (sem relatos de crises prévias), febre.

Nos exames complementares, apresentava anormalidades na ressonância magnética de crânio e no eletroencefalograma, conforme relatado anteriormente, preenchendo os critérios diagnósticos para encefalite aguda. Não existem achados específicos de neuroimagem ou eletroencefalográficos para encefalite por adenovírus.

Em maio de 2022, foram notificados no Brasil 28 casos de hepatite aguda de etiologia desconhecida, distribuídos por sete estados

brasileiros. Até o dia 10 de maio de 2022, 348 casos de hepatite aguda de causa desconhecida foram notificados em 21 países. Destes, 26 necessitaram de transplante hepático e seis crianças vieram a óbito. Além da importante elevação das enzimas hepáticas, um dos achados mais comuns foi a icterícia, características também presentes no paciente aqui relatado ⁷.

O CDC investigou crianças com hepatite aguda de causa desconhecida em mais de 25 países. Mais da metade testaram positivo para adenovírus, com cerca de 90% de hospitalizações ⁷.

O paciente relatado apresentava critérios para encefalite aguda, com isolamento do adenovírus no LCR, bem como hepatite aguda, tratando-se, portanto, de uma infecção sistêmica por adenovírus.

Uma das hipóteses para o aumento das infecções por este agente seria o isolamento pós pandemia da COVID 19, uma vez que as crianças não tiveram exposição habitual a esse vírus, podendo estar apresentando respostas imunes mais graves ⁷.

Não existe tratamento específico para infecção pelo adenovírus, sendo o tratamento baseado em medidas de suporte. No paciente relatado, após o resultado do painel viral positivo para adenovírus, foi suspenso o aciclovir, uma vez que a manutenção desta droga não apresenta benefícios para o tratamento do agente em questão ².

CONCLUSÃO

A encefalite por adenovírus representa uma doença rara na infância. De maneira geral, apresenta bom prognóstico em indivíduos imunocompetentes, porém, em alguns casos, pode levar a graves sequelas neurológicas ou até mesmo ao óbito.

Deve ser investigada nos pacientes com evidência de infecção do SNC, principalmente nos grupos de risco, como os indivíduos imunodeprimidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Schwartz, Kevin L et al. Adenovirus Associated Central Nervous System Disease in Children| The Journal of Pediatrics, 2018.
2. Lynch III, Joseph P et al. Adenovirus: Epidemiology, global spread and novel serotypes, and advances in treatment and prevention| Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 37, 2016.
3. Marsh, Kimberly et al. Investigation into cases of hepatitis of unknown etiology among Young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. Disponível em www.eurosurveillance.org. Acesso em dezembro de 2022.
4. Huang Yhu-Chering et al. Adenovirus infection associated with central nervous system dysfunction in children| Journal of Clinical Virology, 2013, 303-304.
5. Da Costa, Bruna Klein et al. Viral encephalitis a practical review on diagnostic approach and treatment| Jornal de Pediatria| Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020
6. Lynch III, Joseph P et al. Adenovirus. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 32, 2011.
7. Comunicação de Risco, Rede CIEVS. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Número 5| 11.05.2022.
8. Masruha, Marcelo. Neurologia Infantil: Fundamentos e Prática Clínica, Vol.2. São Paulo: Editora dos editores, 2022.