



RELATO DE CASO

Meningoencefalite fatal por vírus coxsackie B2 em escolar

Coxsackie B2 virus fatal meningoencephalitis in a student

Eduardo S. Carvalho¹, Marcelo Abramczyk², Antonio U. Brezolin³,
Denise F.C. Souza⁴, Lilian A. Inocêncio⁴, Terezinha M. Paiva⁵

Resumo

Objetivo: Apresentar o caso de uma menina previamente hígida, com evolução fatal devido a meningoencefalite por vírus Coxsackie B2.

Métodos: Os autores descrevem um caso de uma criança do sexo feminino com meningoencefalite fatal por vírus Coxsackie B2 e apresentam revisão da literatura (Medline e Lilacs).

Resultados: É descrito o caso de uma menina de oito anos de idade, que apresentou quadro meningoencefalítico de má evolução, resultando em óbito no 32º dia de internação. Os exames realizados mostraram sorologia positiva para Coxsackie B2, sendo o vírus isolado de duas amostras de fezes. O exame líquórico mostrou aumento maior que quatro vezes na titulação para Coxsackie B2.

Conclusões: A evolução para óbito de pacientes hígidos apresentando encefalite por enterovírus, conforme o descrito, é pouco referido na literatura, talvez por falta de suspeita clínica. O relato deste caso demonstra a importância do diagnóstico etiológico precoce nas meningoencefalites e da busca de tratamento etiológico específico.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(3): 237-240: meningite, meningoencefalite, coxsackievirus, enterovirus.

Introdução

Infecções do sistema nervoso central por enterovírus são causas importantes de morbidade em adultos e crianças¹. Os enterovírus podem causar meningite asséptica, doença paralítica, encefalite e encefalomielite miálgica.

Abstract

Objective: To present the case of a girl who was previously healthy but had fatal evolution due to Coxsackie B2 viral meningoencephalitis.

Methods: The authors describe the case of a female child with fatal meningoencephalitis caused by Coxsackie B2 virus and present a review of the literature (Medline and Lilacs).

Results: The girl was eight years old when she presented meningoencephalitis with bad evolution, leading to death on the 32nd day of internation. The exams showed positive serologic reaction to Coxsackie B2. The virus taken from two stool samples was isolated. The CRF exam showed an increase four times higher on Coxsackie B2 titulation.

Conclusion: The death of healthy patients with enteroviral encephalitis, as described here, is rarely dealt with in the medical literature, perhaps because of lack of clinic suspicion. This case tries to drive attention to the importance of an early etiologic diagnosis in the meningoencephalities and the search for specific etiological treatment.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(3): 237-240: meningitis, meningoencephalitis, coxsackieviruses, enterovirus.

Pacientes com maior risco de apresentar seqüelas e evolução fatal são recém-nascidos^{2,3} e imunodeprimidos⁴. Em revisões de literatura publicadas em 1978 e 1984 não foram observadas alterações significantes na patogenicidade de infecções do sistema nervoso central por enterovírus^{5,6}.

São os principais agentes etiológicos de meningites assépticas⁷⁻⁹ e eventualmente são identificados em encefalites^{10,11}. Nos casos de encefalite por enterovírus é importante o diagnóstico diferencial com aquelas produzidas por vírus herpes.

O prognóstico de encefalites por enterovírus é benigno; evolução com seqüelas ou óbito em pacientes que não são do grupo de risco é excepcional.

O objetivo deste trabalho é apresentar o caso de uma criança previamente hígida com evolução fatal devido à meningoencefalite por vírus Coxsackie B2.

-
1. Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Infectologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. Chefe do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Pronto Socorro Infantil Sabará - SP.
 2. Pós-graduando da Disciplina de Infectologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP.
 3. Neuropediatra do Pronto Socorro Infantil Sabará - SP e do Instituto de Infectologia Emilio Ribas.
 4. Biologista da Seção de Vírus Respiratórios e Entéricos do Instituto Adolfo Lutz - SP.
 5. Pesquisadora Científica da Seção de Vírus Respiratórios e Entéricos do Instituto Adolfo Lutz - SP.

Relato de Caso

N.F.L, 8 anos, feminina, iniciou, em 21 de dezembro de mil novecentos e noventa e cinco, história de cefaléia, febre e dor ocular; no mesmo dia procurou serviço médico e foi internada. No segundo dia de internação foi realizada punção do líquido cefalorraquidiano (LCR) com resultado normal; permaneceu em observação hospitalar. No 3º dia de internação apresentou crises convulsivas tônico-clônicas, sendo necessário o uso de anti-convulsivantes. No dia 26 de dezembro foi transferida para nosso serviço.

No exame inicial, apresentava sinais meníngeos evidentes, agitação intensa e hiperemia de orofaringe. Durante a internação permaneceu febril, com crises convulsivas esparsas e progressiva deterioração do quadro neurológico. No 14º dia de internação encontrava-se em coma profundo, com Glasgow 4.

Do 8º ao 10º dia de internação apresentou evacuações semi-líquidas, com quadro de desidratação.

Exames do LCR realizados durante a internação apresentavam discreta pleiocitose com proteinorraquia e glicorraquia normais (Tabela 1).

Tabela 1 - Contagem de células e dosagem de glicose e proteína no líquido cefalorraquidiano (LCR)

	22/12/95	26/12/95	01/01/96
celularidade (número)	6	51	73
polimorfonucleares (%)		62	47
linfomononucleares (%)		38	53
glicose (mg/l)	64	44	53
proteína (mg/l)	19	20	24

Tomografias computadorizadas de crânio foram realizadas no 4º e 7º dias de evolução, com resultado normal. No 6º dia, eletroencefalograma (EEG) apresentava sofrimento cerebral no hemisfério direito e região fronto-parietal. No 12º dia de evolução a criança foi submetida a ressonância nuclear magnética de crânio, com resultado normal, e o EEG apresentava sinais de sofrimento cerebral difuso e acentuada depressão de atividade em hemisfério cerebral direito. O EEG realizado dois dias após apresentou-se isoeletrico. A criança apresentou Glasgow de 14 no 6º dia, seis no 12º dia e três no 14º dia.

Não foram identificadas bactérias nas culturas de sangue e de LCR, e a aglutinação em látex não foi reagente para meningococo, pneumococo e *Haemophilus influenzae B*. Sorologia, utilizando testes de neutralização para enterovírus durante a fase aguda e, após 15 dias, mostrou aumento maior que quatro vezes na titulação do LCR para Coxsackie

B2, e título sérico de 1:512 nas duas amostras (Tabelas 2 e 3); em duas amostras de *swab* fecal foi isolado o vírus Coxsackie B2. Foram também realizadas sorologias pareadas para adenovírus, vírus sincicial respiratório, parainfluenza e influenza A e B, sem alterações.

Tabela 2 - Sorologia para enterovírus realizada em amostras pareadas de sangue

	1º amostra	2ª amostra
Coxsackie B 1	< 1: 8	< 1: 8
Coxsackie B 2	1: 512	1: 512
Coxsackie B 3	< 1: 8	< 1: 8
Coxsackie B 4	< 1: 8	< 1: 8
Coxsackie B 5	1: 16	1: 16
Coxsackie B 6	< 1: 8	< 1: 8
ECHO 6	< 1: 8	< 1: 8
ECHO 7	< 1: 8	< 1: 8
Poliovirus I	1: 16	1: 16
Poliovirus II	1: 252	1: 252
Poliovirus III	1: 32	1: 32

Ocorreu aumento na titulação do LCR também para poliovírus II de 1: 8 para 1:128, não havendo alteração da titulação para poliovírus I e III. A titulação sérica nas duas amostras foi de 1:256 para o poliovírus II, enquanto para o poliovírus I e III foi de 1:16 e 1:32, respectivamente.

Hemogramas realizados durante a evolução do processo são apresentados na Tabela 4.

A criança persistiu em coma profundo, com Glasgow de 3, evoluindo para óbito no 32º dia de internação.

Tabela 3 - Titulações para enterovírus realizadas em líquido cefalorraquidiano (LCR)

	1º amostra	2ª amostra
Coxsackie B 1	< 1: 8	< 1: 8
Coxsackie B 2	< 1: 8	1: 128
Coxsackie B 3	< 1: 8	< 1: 8
Coxsackie B 4	< 1: 8	< 1: 8
Coxsackie B 5	< 1: 8	< 1: 8
Coxsackie B 6	< 1: 8	< 1: 8
ECHO 6	< 1: 8	< 1: 8
ECHO 7	< 1: 8	< 1: 8
Poliovirus I	< 1: 8	< 1: 8
Poliovirus II	< 1: 8	1: 128
Poliovirus III	< 1: 8	< 1: 8

Tabela 4 - Resultados de hemogramas seqüenciais realizados durante a internação

	22/12/95	26/12/95	28/12/95	05/01/96
Hemoglobina	12,5	12,1	12,3	11,3
Hematócrito	40	37	37	34
Leucócitos	20.900	19.400	29.700	29.500
Polimorfonucleares*	86%	93%	91%	83%
Linfomononucleares	13%	6%	8%	17%
Plaquetas		268.000	418.000	456.000

* sem desvio à esquerda nos quatro exames

Discussão

Os enterovírus compreendem o principal grupo da família *Picornaviridae*. Foram isolados os subgrupos poliovírus (3 sorotipos), vírus Coxsackie A (23 sorotipos), vírus Coxsackie B (6 sorotipos), vírus Echo (31 sorotipos) e enterovírus (5 sorotipos)¹².

Os enterovírus são responsáveis por várias entidades clínicas, como meningite asséptica, encefalite, ataxia cerebral, paralisias, exantemas, doença respiratória, conjuntivite, miocardite, pancreatite e hepatite⁵.

Atualmente, os enterovírus não-pólio são responsáveis por 80% a 92% das meningites assépticas com agente etiológico identificado¹³ e por 8% a 10% das encefalites^{10,11}, com quadro clínico semelhante ao da encefalite herpética, inclusive com seqüelas^{14,15}.

Infeções por enterovírus geralmente são de evolução benigna. Casos fatais são descritos na literatura principalmente em recém-nascidos²⁻³, imunodeprimidos⁴ ou em quadros de miocardite¹⁶; são relatados casos de óbito em meningoencefalites por enterovírus¹⁷⁻¹⁹, sendo pouco frequente a identificação de Coxsackie B2 após o período neonatal^{17,18}.

O isolamento do vírus Coxsackie B2 do LCR, em cultura celular, permanece o *gold standard* para diagnóstico de certeza nas meningoencefalites, porém o isolamento é raro devido à dificuldade técnica e à pequena quantidade de vírus presente no LCR¹¹.

O isolamento do vírus em *swab* fecal, associado a um aumento no título de anticorpos em amostras pareadas de líquido e/ou soro na fase aguda e de convalescença, maior ou igual a quatro vezes, é indicativo de infecção aguda¹². O diagnóstico precoce das encefalites por enterovírus pode ser realizado através da reação de polimerase em cadeia²⁰⁻²², importante no diagnóstico diferencial com meningites bacterianas e meningoencefalite herpética¹³.

Não há tratamento específico para infecções por enterovírus; em recém-nascidos e em pacientes com agamaglobulinemia, portadores de meningoencefalite crônica, o uso de gamaglobulina endovenosa parece ter bons resultados, porém sua indicação é controversa^{2,4,23}.

Este caso apresenta características clínicas e laboratoriais peculiares, que merecem atenção especial.

O hemograma em infecções virais normalmente é caracterizado por leucocitose e linfocitose, podendo ocorrer inicialmente neutrofilia. Observar-se que, no caso relatado, durante toda a evolução, o hemograma apresentou leucocitose e neutrofilia, achado mais frequentemente associado com infecções bacterianas. Em nenhum dos exames havia desvio à esquerda. Estes achados ressaltam a dificuldade na interpretação do hemograma e mostram que fazer suspeita etiológica a partir do mesmo pode levar a erros diagnósticos.

A anemia, representada por diminuição da hemoglobina e do hematócrito, é achado frequente em infecções graves. Não foi observada em nenhum momento durante a evolução.

OLCR, em infecções virais do sistema nervoso central, apresenta aumento de celularidade, algumas vezes com predomínio de polimorfonucleares no início, aumentando os linfomononucleares após 24 a 48 horas, com glicorraquia e proteinorraquia normais ou discretamente alteradas. No caso relatado é interessante realçar o predomínio de polimorfonucleares até o 4º dia de evolução da doença, resultado geralmente observado em infecções bacterianas.

Associando-se a alta titulação sérica para Coxsackie B2 e o isolamento fecal do Coxsackie B2, podemos afirmar que houve infecção pelo vírus Coxsackie B2. O aumento na titulação maior que quatro vezes no LCR e as alterações citológicas, previamente relatadas, sugerem que, provavelmente, ocorreu infecção do sistema nervoso central pelo Coxsackie B2. O aumento da titulação no LCR também poderia ser interpretada pela passagem de anticorpos séricos através da quebra da barreira hemato-encefálica, devido à desfavorável evolução neurológica.

O aumento da titulação no LCR para o poliovírus II pode ser explicado pela alta titulação sérica, provavelmente decorrente da vacinação, aliada à quebra da barreira hemato-encefálica, enquanto que os níveis de anticorpos para poliovírus I e II eram insuficientes para promoverem aumento na titulação no LCR. Nas fezes não foram encontrados poliovírus.

A evolução para óbito de pacientes hígidos apresentando encefalite por enterovírus, conforme o caso descrito, é pouco referida na literatura, talvez por falta de suspeita clínica. O relato deste caso demonstra a importância do diagnóstico etiológico precoce nas meningoencefalites e da procura de tratamento etiológico específico.

Referências bibliográficas

1. Rotbart HA. Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 1990; 20:971-81.
2. Isacson M, Eldelman AI, Kaplan M, Goren A, Rudensky B, Handsher R et al. Neonatal Coxsackievirus Group B infections: experience of a single department of Neonatology. *Isr J Med Sci* 1994; 30:371-74.

3. Druyts-Voets E, Van Renterghen L, Gerniers S. Coxsackievirus B epidemiology and neonatal infection in Belgium. *J Infect* 1993;27:311-16.
4. Mc Kinney RE Jr, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencefalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis* 1987; 9:334-56.
5. Grist NR, Bell EJ, Assad F. Enteroviruses in human disease. *Prog Med Virol* 1978; 24:114-57.
6. Bell EJ, Assad F, Esteves K. Neurologic disorders. In: Bendinelli M, Friedman H, eds. *Coxsackieviruses, a general update*. New York: Plenum Press; 1988. p. 319-37.
7. Gray JA, Moffart MAJ, Sangster G. Viral meningitis: a 10 year study. *Scot Med J* 1969; 14:234-42.
8. Berlin LE, Roraubagh ML, Heldrich F, Roberts K, Doran T, Modlin JF. Aseptic meningitis in children < 2 years of age: diagnosis and etiology. *J Infect Dis* 1993; 468:888-92.
9. Lenette EH, Magofin RL, Berkeley MPF, Knouf EG. Viral central nervous system disease. *JAMA* 1962; 179:687-95.
10. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; 323:242-50.
11. Koskiniemi M, Vaheri A. Effect of measles, mumps and rubella vaccinations on patterns of encephalitis in children. *Lancet* 1989; 1:31-41.
12. Modlin JF. Coxsackieviruses, echoviruses and newer enteroviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Principles and practice of infectious diseases*. 4ª ed. New York: Livingstone; 1995. p.1620-36.
13. Glimaker M. Enteroviral meningitis: diagnostic methods and aspects on the distinction from bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 1992; 95(suppl):6-91.
14. Modlin JF, Dagan R, Berlin EL, Virshup DM, Yolken RH, Menengus M. Focal encephalitis with enterovirus infections. *Pediatrics* 1992; 88:841-45.
15. Whitley RJ, Scong SJ, Hirsch MS. Herpes simplex encephalitis: vidarabine therapy and diagnosis problems. *N Engl J Med* 1981; 304:13.
16. Tay YT, Lau CP, Fong PC, Li JPS, Lee KLF. Incessant automatic ventricular tachycardia complicating acute Coxsackie B myocarditis. *Cardiology* 1992; 80:339-44.
17. Estes LM, Rorke LB. Liquefactive necrosis in Coxsackie B encephalitis. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 11:1090-2.
18. Berry PJ, Nagington J. Fatal infection with Echovirus 11. *Arch Dis Child* 1982; 57:22-9.
19. Price RA, Garcia JH, Righstel WA. Coriomeningitis and myocarditis in an adolescent with the isolation of Coxsackie B5 virus. *Am J Clin Path* 1970; 53:825-31.
20. Schelensinger Y, Sawyer MH, Storch GA. Enteroviral meningitis in infancy: potential role for polymerase chain reaction in patient management. *Pediatrics* 1994; 94:157-62.
21. Sawyer MH, Holland D, Aintablian N, Conner JD, Keiser EF, Waecker NJ Jr. Diagnosis of enteroviral central nervous system infection by polymerase chain reaction during a large community outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 3:178-82.
22. Rotbart HA. Diagnosis of enteroviral meningitis with the polymerase chain reaction. *J Pediatr* 1990; 117:85-9.
23. Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. Profile of enteroviral disease in the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:820-4.

Endereço para correspondência:

Dr. Eduardo da Silva Carvalho
R. Eng. Teixeira Soares 296
CEP 05505-030 - São Paulo - SP
Fones: (11) 571.2944 / 576-4325
Fax: (11) 575.6928