

Meningite asséptica recorrente associada a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1: Caso clínico

Recurrent aseptic meningitis associated with type 1 human immunodeficiency virus infection: Case report

Luísa Magalhães*, Luísa Carvalho*, Paulo Paiva**, Carlos Vasconcelos***

Resumo

As meningites mononucleares são frequentes durante o curso da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1), sendo os agentes oportunistas e a tuberculose as causas mais comuns. A meningite asséptica está descrita na síndrome retroviral aguda, mas raramente na fase crónica da doença.

Apresentamos o caso de uma mulher de 44 anos, com diagnóstico de infecção pelo VIH-1, em 1994, nível de linfócitos T CD4 inferior a 200/ μ L e resposta imunológica ao tratamento anti-retrovírico. Internamento em 2000, por meningite asséptica, com resolução espontânea. Em 2005 internada por quadro agudo de cefaleias e febre. Apresentava líquido com 152 leucócitos/ μ L (97% mononucleares), 2,32g de proteínas/L e 0,39g de glicose/L. Os exames microbiológicos e serológicos foram negativos para *Mycobacteriae*, *Herpesvirus*, *Enterovirus*, *Cryptococcus*, *Borrelia* e *Treponema palidum*. Tinha 590 linfócitos T CD4/ μ L e carga vírica de 9764 cópias/mL no sangue e 9998 cópias/mL no líquido. Teve resolução sem qualquer tratamento. A RMN cerebral mostrava múltiplos focos de hipersinal sub-cortical temporais e frontais, presentes desde 2000, sem manifestações clínicas nem etiologia definida.

As manifestações neurológicas na fase aguda da doença correlacionam-se com a carga vírica no líquido, mas esta relação é desconhecida na fase crónica. A associação entre estes quadros e uma carga vírica elevada no líquido poderá representar uma forma de escape terapêutico de pior prognóstico neurológico. A infecção directa pelo VIH-1 deve ser incluída no diagnóstico diferencial das meningites mononucleares nestes doentes e, nesses casos, a estratégia terapêutica anti-retrovírica deve considerar os fármacos com melhor penetração no sistema nervoso central (SNC).

Palavras chave: infecção VIH, meningite asséptica, carga vírica.

Abstract

Mononuclear meningitis are common during the course of type 1 human immunodeficiency virus (HIV-1) infection, opportunistic agents and tuberculosis being the most usual causes. Aseptic meningitis occurs during the acute retroviral syndrome, but is rare in the chronic stage.

The authors present a 44 year-old female, with HIV-1 infection diagnosed in 1994, CD4 T lymphocytes below 200/ μ L and an immunological response to anti-retroviral therapy. She had a hospital admission for aseptic meningitis in 2000 and recovered without treatment. In 2005 she was admitted with fever and headaches. Her cerebrospinal fluid (CSF) had 152 leucocytes/ μ L (97% mononuclear), proteins 2.32 g/L and glucose 0.39 g/L. Microbiologic and serologic exams were negative for *Mycobacteriae*, *Herpesvirus*, *Enterovirus*, *Cryptococcus*, *Borrelia* and *Treponema palidum*. She had CD4 T lymphocytes 590/ μ L and her viral load was 9764 copies/mL in serum and 9998 copies/mL in CSF. She recovered again with no treatment. A cerebral MRI showed multiple sub-cortical enhanced signal foci in the temporal and frontal lobes, which had been present since 2000, asymptomatic and with no defined aetiology.

Neurological manifestations in the acute HIV-1 infection correlate with viral load in CSF, but this is unknown for the chronic stage. Association between these manifestations and elevated viral load in CSF could represent a therapeutic escape with worse neurological prognosis. Direct HIV-1 infection should be included in the differential diagnosis of mononuclear meningitides in these patients, in which case, the therapeutic strategy should consider drugs with better central nervous system (CNS) penetration.

Key words: HIV-1 infection, aseptic meningitis, viral load.

* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

*** Chefe de Serviço de Medicina Interna

Hospital Geral de Santo António. Dep. de Medicina. Serviço de Medicina 2 e Unidade de Imunologia Clínica.

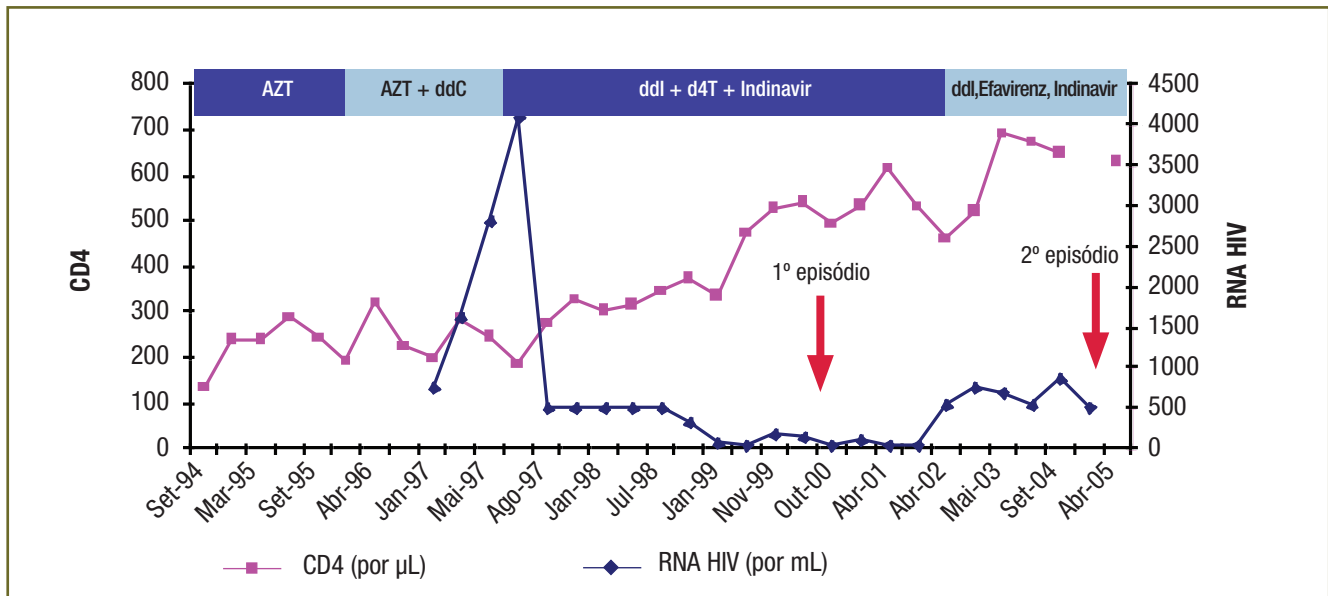
Trabalho apresentado como comunicação oral no 11º Congresso Nacional de Medicina Interna, Braga, Maio de 2005.

Recebido para publicação a 09.02.06

Aceite para publicação a 06.12.07

Introdução

As complicações neurológicas associadas à infecção pelo VIH assumem grande relevância clínica, não só pela elevada incidência ao longo da doença, mas também pelas repercussões sobre a qualidade de vida dos doentes. Embora as células do sistema imune sejam o principal alvo desta infecção, o VIH possui tropismo neurológico,¹ tal como os outros *Lentivirus*. Habitua-



Evolução da carga vírica, linfócitos T CD4 e terapêutica. AZT, zidovudina; ddC, zalcitabina; ddl, didanosina; d4T, estavudina.

FIG. 1

almente o vírus penetra no SNC durante as primeiras semanas após a infecção aguda, o que explica o achado de anomalias no líquido (pleocitose linfocítica e proteinorraquia moderadas, nível de glicose normal a baixo, presença de RNA vírico e de anticorpos anti-VIH) em mais de 90% dos doentes, independentemente de apresentarem sintomas neurológicos.^{1,2}

A infecção do SNC é assintomática na maioria dos casos; no entanto, não é incomum a ocorrência de meningite ou meningoencefalite assépticas durante a síndrome retroviral aguda.^{3,4} Alguns autores propuseram uma correlação entre o nível da carga vírica no líquido, o desenvolvimento de manifestações neurológicas agudas nesta fase inicial⁵ e a velocidade de progressão da doença.⁶ Essa correlação, todavia, não está provada quando as manifestações ocorrem na fase crônica da infecção.

Caso clínico

Mulher de raça negra com 44 anos, residente em Portugal há mais de 25 anos, sem viagens recentes. Diagnóstico de infecção por VIH-1 em 1994, na altura com nível de linfócitos T CD4 inferior a 200/µL. Iniciou então terapêutica anti-retroviral, com boa resposta (Fig. 1).

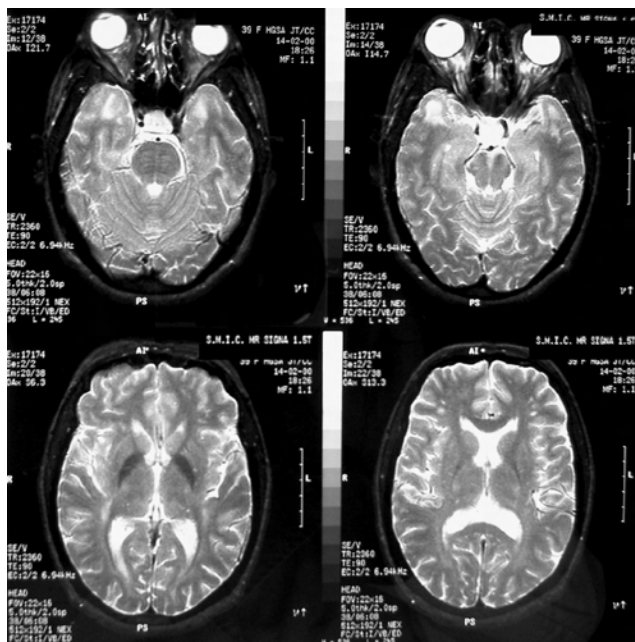
Em Fevereiro de 2000 apresentou quadro de febre e cefaleias agudas, acompanhadas de líquido infla-

matório (pleocitose mononuclear, proteinorraquia, glicose baixa) e alterações na RMN cerebral (“focos de hipersinal subcorticais temporais e frontais, nos centros semi-ovais, junto aos espaços perivasculares, sem captação de contraste e sem efeito de massa” – Fig. 2). Teve resolução clínica espontânea sem etiologia esclarecida.

Em Janeiro de 2005 foi internada por quadro agudo de febre e cefaleias, sem alterações relevantes ao exame físico. A tomografia computadorizada (TC) cerebral, com contraste, evidenciou hipodensidades subcorticais temporais bilaterais, sem captação de contraste e sem efeito de massa. A punção lombar (PL) mostrou líquido cristalino, com 152 leucócitos/µL (97% mononucleares), 2,32 g de proteínas/L e 0,39 g de glicose/L.

As colorações do líquido com tinta-da-china, Gram e Ziehl-Neelsen não identificaram quaisquer microrganismos. A pesquisa de *Herpesvirus*, *Enterovirus* e *Mycobacteriae* por *polimerase chain reaction* no líquido foi negativa, bem como o VDRL e a cultura do *M. tuberculosis*. As hemoculturas foram negativas, assim como os estudos serológicos para *Parvovirus*, *Toxoplasma*, *Cytomegalovirus*, *Herpesvirus*, *Varicella-zoster virus* e *Borrelia*. O VDRL, o FTA-ABS e a pesquisa do antígeno do *Cryptococcus* foram negativos.

Teve resolução clínica espontânea, sem alteração



RMN cerebral em Fevereiro de 2000: “Focos de hipersinal subcorticais temporais e frontais, nos centros semi-ovais, junto aos espaços perivasculares, sem captação de contraste e sem efeito de massa”

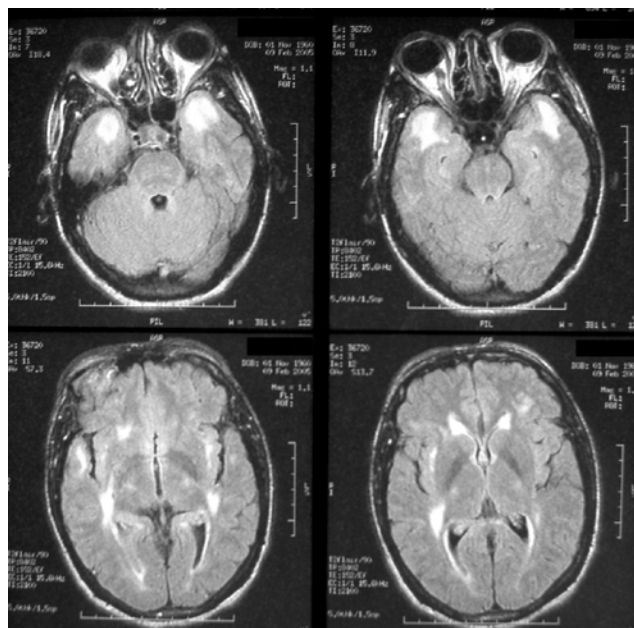
FIG. 2

do tratamento anti-retrovírico. Ao 10º dia a PL mostrava diminuição da contagem de células para 94 leucócitos/ μ L e do nível de proteínas para 1,27 g/L. A quantificação da carga vírica no sangue mostrou 9.764 cópias/mL e no líquido 9.998 cópias/mL (não foi doseada a carga vírica na primeira PL). Tinha 590 linfócitos T CD4/ μ L. A RMN cerebral foi sobreponível à de 2000 (Fig. 3). A doente permanece assintomática.

Discussão

O diagnóstico diferencial das meningites nos doentes infectados pelo VIH é vasto e está intimamente relacionado com o estadio da doença.

As principais causas são infecciosas, sendo a meningite criptocócica a mais comum, seguida da bacilar.^{7,8} Ambas são muito mais frequentes na fase tardia da doença, quando a imunodeficiência se traduz em níveis de linfócitos T CD4 inferiores a 200/ μ L. Meningites causadas por outros microrganismos são muito menos comuns, no entanto a possibilidade de infecção por *Treponema*, *Listeria* ou *Borrelia* não deve ser esquecida. Outras formas de meningite, não infecciosas, estão associadas ao co-trimoxazol e aos linfomas.



RMN cerebral em Fevereiro de 2005: “Imagens sobreponíveis ao exame realizado em Fevereiro de 2000”

FIG. 3

Pensa-se que a meningite asséptica seja causada pela acção directa do vírus, que tem tropismo especial para a microglia, através de mecanismos imunológicos dependentes de imunocompetência, o que poderá explicar a sua raridade na fase de SIDA.² A maioria dos casos publicados com esta forma de meningite refere-se a fases iniciais da doença, nomeadamente à síndrome retrovívica aguda, embora a literatura indique a possibilidade de ocorrência em qualquer momento.

Clinicamente, a meningite asséptica é indistinguível de qualquer meningite vírica, podendo, por vezes, cursar com envolvimento cerebral ou dos pares cranianos. O líquido mostra pleocitose linfocítica, elevação das proteínas e glicose normal ou baixa. A resolução é espontânea, habitualmente, em poucas semanas.

Na infecção crónica pelo VIH, os quadros neurológicos agudos costumam ser causados por mecanismos secundários à imunodeficiência (infecções ou neoplasias oportunistas) ou à neurotoxicidade metabólica (decorrente da iatrogenia medicamentosa ou da disfunção de outros órgãos).^{1,2} Há poucos casos publicados⁹ atribuíveis ao efeito directo do vírus; têm em comum carga vírica no líquido elevada, alterações na RMN cerebral e resposta ao início ou alteração da

terapêutica. Especula-se se a qualidade de “santuário” que as características anatomo-fisiológicas do SNC lhe conferem poderá oferecer protecção à replicação vírica, ou se a persistência de altos níveis de carga vírica no SNC poderá permitir a reactivação de manifestações agudas na fase tardia.

A doente descrita apresentou dois episódios de meningite aguda num intervalo de cinco anos, ambos motivando internamento hospitalar e com resolução espontânea sem que a investigação diagnóstica fosse conclusiva, tendo sido excluídas as infecções pelos agentes patogénicos habituais. Embora a meningite asséptica possa ser causada por outros vírus, nomeadamente o vírus da coriomeningite linfocítica, que não foram pesquisados neste caso por impossibilidade técnica do laboratório, achamos improvável a coincidência de dois episódios de meningite vírica num adulto, pelo que consideramos que o agente etiológico de ambos pode ter sido o próprio VIH.

Relativamente às lesões intracerebrais associadas à infecção pelo VIH, existem inúmeras hipóteses diagnósticas (toxoplasmose, leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), abscessos tuberculosos ou fúngicos, encefalites víricas, sífilis meningovascular, linfoma primário ou metastático, aneigite primária do SNC), mas todas são características de fases tardias da doença e inevitavelmente progressivas se não tratadas. Neste caso, constataram-se alterações imagiológicas cerebrais sobreponíveis em ambos os internamentos. Qualquer das patologias referidas não parece compatível com a total ausência de sintomas e de progressão imagiológica entre os episódios, não podendo excluir-se lesões de PML ou uma relação com os quadros agudos.⁹

Sendo actualmente possível quantificar facilmente a carga vírica do VIH-1 no líquido, é essencial esclarecer se a desproporção entre este valor e a carga vírica no sangue pode ser usada como critério positivo para o diagnóstico da meningite asséptica pelo VIH. Da mesma forma, importa elucidar se a carga vírica no líquido na fase crónica da infecção pelo VIH tem significado prognóstico para o desenvolvimento de manifestações neurológicas ou para a velocidade de progressão da doença.

Conclusões

O VIH pode ser causa de meningite em qualquer estadio da doença, e não apenas durante a infecção aguda. Embora diagnóstico de exclusão, interessa

considerá-lo na lista de diagnósticos diferenciais de meningite em qualquer fase da infecção por VIH.

A quantificação da carga vírica no líquido deve ser sempre incluída no protocolo de avaliação dos quadros neurológicos agudos nos doentes infectados por VIH.

A escolha da terapêutica anti-retrovírica deve privilegiar fármacos com boa penetração no SNC, principalmente quando a carga vírica no líquido é elevada, quando existem manifestações neurológicas e durante a síndrome retrovírica aguda. ■

Bibliografia

1. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet* 2005;4:543-555.
2. Fauci AS, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. In Kasper DL et al eds. *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill 2005;173:1076-1140.
3. Denning DW. The neurological features of acute HIV infection. *Biomed Pharmacother* 1988;42(1):11-14. *AIDSLINE MED/88309905*.
4. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4(4):599-622.
5. Tambussi G, Gori A, Capiluppi B et al. Neurological Symptoms during Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Correlate with High Levels of HIV RNA in Cerebrospinal Fluid. *CID* 2000;30:962-965
6. Boufassa F, Bachmeyer C, Carré N et al. Influence of neurological manifestations of primary human immunodeficiency virus infection on disease progression. *J Infect Dis* 1995;171:1190-1195.
7. Rivero A, Esteve A, Santos J et al. Meningitis in HIV-infected patients. *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 1998;38:405.
8. Silber E, Sonnenber P, Ho KC et al. Meningitis in a community with a high seroprevalence of HIV infection. *Int Conf AIDS* 1998 ;12:563-564.
9. Wendel KA, McArthur JC. Acute Meningoencephalitis in Chronic Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Putative Central Nervous System Escape of HIV Replication. *CID* 2003;37:1107-1111.