

Lesões Focais Cerebrais numa Criança com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SUSANA KOEHLER, JOÃO ARAÚJO, JOÃO BARREIRA, VASCO BALDAIA, TERESA NUNES,
RUI MARQUES, LUÍSA G. VAZ

Hospital de São João – Departamento de Pediatria
Hospital de São João – Serviço de Doenças Infecciosas

Resumo

As complicações neurológicas em crianças infectadas pelo *vírus da imunodeficiência humana - 1 (VIH-1)* são frequentes, constituindo uma causa de morbilidade e mortalidade elevada.

Além da encefalopatia pelo *VIH-1*, resultante da infecção do sistema nervoso central (SNC) pelo próprio vírus, a imunossupressão grave presente nos estádios mais avançados da doença torna o SNC susceptível a diversas infecções secundárias e a neoplasias.

Os autores apresentam o caso de uma criança de 7 anos de idade, em tratamento de tuberculose pulmonar há dois meses, em que o aparecimento de convulsões focais levou à realização de uma TC cerebral que demonstrou a presença de lesões focais descritas como consistentes com tuberculomas cerebrais. No seu estudo posterior verificou-se estar infectada pelo *VIH-1*, apresentando um défice grave da imunidade celular, não tendo sido possível estabelecer a forma de transmissão do *VIH-1* nesta criança.

Os tuberculomas cerebrais são actualmente raros nos países desenvolvidos. No entanto, o seu diagnóstico deve ser considerado em doentes com SIDA e lesões focais do SNC, em que a apresentação e progressão da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é muitas vezes atípica, com uma elevada incidência de manifestações extra-pulmonares.

Palavras-Chave: *VIH-1*, lesões cerebrais, forma de transmissão.

Summary

Focal Cerebral Lesions in a Child with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Neurologic complications in children infected with *human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)* are common and often the cause of severe morbidity and mortality.

Besides *HIV-1* encephalopathy resulting from central nervous system (CNS) infection by the virus itself, the presence of severe immunosuppression in the late stage of disease renders the CNS susceptible to a variety of secondary infections and neoplasms.

The authors present a case of a 7 year-old girl, treated for pulmonary tuberculosis for 2 months, in whom the development of focal seizures dictated the performance of a cerebral CT which revealed the presence of mass lesions described as consistent with cerebral tuberculomas. The child was found to be infected with *HIV-1*, in a stage of severe immunodeficiency, and it was not possible to establish the mode of transmission of *HIV-1*.

Intracranial tuberculomas are rare in developed countries. However, they must be considered in patients with AIDS and focal cerebral lesions, in whom the presentation and progression of *Mycobacterium tuberculosis* infection may be atypical, with high incidence of extrapulmonary manifestations.

Key-Words: *HIV-1*, cerebral lesions, mode of transmission.

Introdução

A epidemia mundial de infecção pelo *VIH-1*, verificada desde a descrição dos primeiros casos de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) nos Estados Unidos da América em 1982, tem tido um impacto significativo na saúde e sobrevivência da população pediátrica em todo o mundo ⁽¹⁾.

Segundo os dados de UNAIDS/WHO Joint United Nations Programme on HIV/AIDS de 1998, mais de um milhão de crianças foi infectada pelo *VIH-1* em todo o mundo, ocorrendo cerca de 500.000 novos casos pediátricos por ano.

Correspondência: Susana Koehler
Av. 5 de Outubro n.º 234
4440 Valongo
Telef.: 22 422 75 31

Aceite para publicação em 12/12/2001.
Entregue para publicação em 22/05/2001.

Em Portugal, citando os números publicados pelo Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis ⁽²⁾, foram notificados 7.755 casos de infecção pelo VIH 1 e 2 desde 1 de Janeiro de 1983 até 31 de Dezembro de 2000, 86 dos quais correspondem a diagnósticos efectuados em crianças até aos 12 anos de idade.

O envolvimento do SNC nas crianças infectadas pelo VIH-1 é frequente, podendo ser dividido de acordo com as causas e mecanismos patofisiológicos subjacentes presumíveis ⁽³⁾:

1. Encefalopatia pelo VIH-1 relacionada com os efeitos directos ou indirectos da infecção do SNC pelo próprio vírus.
2. Complicações secundárias do SNC relacionadas com a imunossupressão característica desta doença.

Em relação ao que se verifica na idade adulta, nos lactentes e crianças pequenas as infecções oportunistas do SNC são menos frequentes, estando o seu envolvimento essencialmente relacionado com a encefalopatia pelo VIH-1 ^(3,4). Das infecções causadas por outros agentes, a meningite devida às bactérias piogénicas igualmente responsáveis por meningite em crianças saudáveis ^(3,5) e as infecções primárias por *Vírus Citomegálico*, *Candida albicans* e *Mycobacterium avium-intracellulare* têm sido descritas como as mais comuns ⁽³⁾. O linfoma primário do SNC, metástases cerebrais de linfoma sistémico e acidentes vasculares cerebrais constituem outras causas importantes de lesões do SNC nestes doentes ^(3,6,7,8).

Os autores apresentam um caso de uma criança infectada pelo VIH-1 com lesões focais do SNC e fazem uma breve discussão sobre as dificuldades encontradas no diagnóstico etiológico definitivo das lesões cerebrais bem como sobre os problemas levantados pela dificuldade em estabelecer o modo de transmissão do VIH-1 nesta criança.

Caso Clínico

Criança do sexo feminino, 7 anos de idade, recorreu ao Serviço de Urgência por dois episódios transitórios de desvio da comissura labial para a direita, acompanhados de movimentos involuntários da hemi-face direita e disartria.

O pai efectuava terapêutica anti-tuberculosa desde há 5 meses por tuberculose pulmonar bacilífera. Não existia história de outras doenças infecciosas nos familiares em 1.º grau ou conviventes.

A criança apresentava um bom desenvolvimento estatura-ponderal e psicomotor, e o PNV cumprido, com BCG efectuado no período neonatal e repetido aos 6 anos após resultado de prova tuberculínica negativa.

Dos antecedentes patológicos de referir um primeiro internamento cerca de 3 meses antes por bicitopenia imune (linha eritroide e megacariocítica) e um segundo internamento 2 meses antes por tuberculose pulmonar com isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* no lavado bronco-alvéolar (não foi efectuado estudo de resistência aos anti-bacilares). A prova de Mantoux era negativa. Iniciou nessa altura terapêutica anti-tuberculosa tripla com isoniazida, rifampicina e pirazinamida, verificando-se boa resposta clínica, até ao momento em que recorreu ao Serviço de Urgência pelos dois episódios convulsivos focais da hemi-face direita já descritos.

Ao exame objectivo apresentava aspecto emagrecido, mucosas ligeiramente descoradas e múltiplas adenomegalias de consistência elástica, móveis, sem sinais inflamatórios. Auscultação cárdio-pulmonar sem alterações. O exame neurológico mostrava parésia facial central à direita, sem outros défices focais e o exame do fundo ocular era normal. A radiografia pulmonar não mostrou alterações.

Foi efectuada uma TC cerebral onde se observaram dois nódulos hipodensos, parietal esquerdo e temporal direito, com captação homogénea de contraste e edema perilesional, descritos como consistentes com tuberculomas cerebrais (Fig. 1). O exame do líquido céfalo-raquidiano (LCR) não revelou alterações cito-químicas e o seu exame bacteriológico veio a revelar-se estéril.

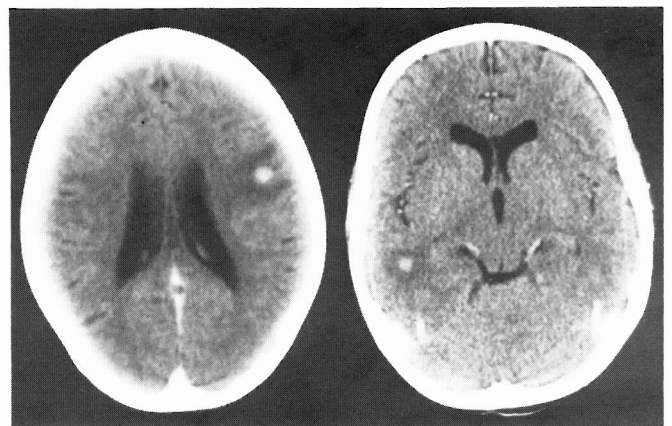


FIG. 1 – TC cerebral com contraste: Presença de duas lesões nodulares hipercaptantes parietal esquerda e temporal direita, com edema perilesional associado, que não condicionam efeito de massa valorizável, consistentes com tuberculomas cerebrais.

A criança foi re-internada com o diagnóstico de tuberculomas cerebrais mantendo o tratamento anti-tuberculoso em curso ao qual foi associado terapêutica corticosteroide (prednisolona 1mg/kg/dia, durante duas semanas) e anticonvulsivante com valproato de sódio. Não houve recorrência das crises convulsivas e verificou-se uma recuperação progressiva da parésia facial, encontrando-se assintomática ao 3.º dia de internamento.

No seu estudo posterior verificou-se estar infectada pelo *VIH-1*, com uma carga viral elevada (PCR quantitativa *VIH-1* = 600.000 cp/ml) e um défice grave da imunidade celular ($CD4 = 52/mm^3$), tendo sido transferida para o Serviço de Doenças Infecciosas ao 14.º dia de internamento.

Nessa altura foi decidido adicionar terapêutica para toxoplasmose cerebral com sulfadiazina e pirimetamina, após efectuar nova colheita de LCR para exame citoquímico, bacteriológico e pesquisa de *Toxoplasma gondii*, vírus *Epstein-Barr* e vírus *JC* por polymerase chain reaction (PCR).

O exame citoquímico do LCR voltou a não apresentar alterações e o exame bacteriológico e pesquisa de *Toxoplasma gondii*, vírus *Epstein-Barr* e Vírus *JC* por PCR foi negativa. A serologia para o *Toxoplasma gondii* e a pesquisa de antígeno criptocócico no soro também veio a revelar-se negativa.

A criança manteve-se clinicamente bem e a RMN cerebral efectuada quatro semanas após o início da terapêutica para a toxoplasmose cerebral e após as duas semanas de terapêutica corticosteroide demonstrou o desaparecimento completo das lesões cerebrais. Nessa altura encontrava-se a cumprir terapêutica antibacilar há 2 meses e meio.

Iniciou terapêutica anti-retrovírica tripla com estavudina, lamivudina e nelfinavir após completar tratamento anti-tuberculoso, encontrando-se actualmente (2 anos após este último internamento) assintomática, com evolução imunológica favorável ($CD4 = 906/mm^3$) e supressão da replicação vírica (PCR quantitativa *VIH-1* < 20 cp/ml).

Discussão

Os tuberculomas cerebrais surgem geralmente em doentes com história ou evidência radiológica de tuberculose pulmonar actual ou no passado. A sua apresentação habitual consiste em sinais de hipertensão intracraniana, ocorrendo cefaleias e convulsões na maioria dos casos. A afectação do estado geral e a febre constituem sintomas menos frequentes⁽⁹⁾. As lesões são geralmente únicas, embora possam ser múltiplas, infra ou supra-tentoriais. O seu aspecto em tomografia computadorizada é variável, sendo habitualmente redondos, hipo ou hiperdensos, com captação de contraste homogénea ou em anel⁽¹⁰⁾. Antes do advento da quimioterapia, a descompressão da hidrocefalia ou excisão cirúrgica da lesão constituíam os únicos tratamentos disponíveis, verificando-se taxas de mortalidade muito elevadas. Actualmente, estes doentes são tratados com medicação anti-tuberculosa, a maioria com bons resultados, sendo o tratamento cirúrgico reservado

para os casos de falência do tratamento médico ou de hipertensão intracraniana grave⁽⁹⁾.

No caso descrito, a apresentação e contexto clínico de tuberculose pulmonar apontaram como hipótese de diagnóstico inicial lesões de tuberculomas cerebrais. Os achados radiológicos, embora não patognomónicos, apoiaram esta hipótese.

A expansão paradoxal de tuberculomas cerebrais após o início da quimioterapia tem sido descrita, não constituindo geralmente falência do tratamento quimioterápico e sendo a sua causa desconhecida^(4, 11). O tratamento com corticosteróides pode aliviar os sinais e sintomas condicionados por este aumento⁽⁴⁾. No caso apresentado a boa evolução clínica e radiológica da tuberculose pulmonar em tratamento apontaram para a hipótese de que este fenómeno tivesse ocorrido, tendo sido decidido manter a terapêutica anti-tuberculosa em curso e iniciar terapêutica com corticosteroide.

O estudo imunológico posteriormente efectuado veio acrescentar a informação de estarmos perante uma criança infectada pelo *VIH-1* numa fase de imunodeficiência grave ($CD4 < 200/mm^3$), tornando necessário considerar outros diagnósticos diferenciais.

A reactivação da toxoplasmose cerebral constitui uma das causas mais frequentes de lesões cerebrais focais nos adultos infectados pelo *VIH-1* com imunossupressão grave ($CD4 < 200/mm^3$), embora rara em lactentes e crianças pequenas^(12, 13). No entanto, devido à maior sobrevivência das crianças infectadas pelo *VIH-1*, a reactivação de infecções oportunistas características dos adultos tem sido encontrada em crianças mais velhas e adolescentes⁽³⁾, devendo ser considerada.

Dada a idade da criança e a elevada prevalência da toxoplasmose foi iniciada terapêutica específica para este agente, mas os resultados da serologia para o *Toxoplasma gondii* (Ig M e Ig G negativa) tornaram este diagnóstico improvável, uma vez que praticamente todos (97 a 100%) dos doentes com SIDA e toxoplasmose cerebral têm anticorpos Ig G anti-*Toxoplasma*⁽¹²⁾.

Outro ponto importante de discussão assenta na forma de transmissão do *VIH-1* nesta criança. A mãe era saudável e a serologia para o *VIH-1* pelo método ELISA e confirmada por Western-Blot foi negativa excluindo a possibilidade de transmissão vertical da doença. Estes mesmos estudos serológicos efectuados ao pai e irmão (únicos conviventes com a doente) também foram negativos permitindo afastar a, já de si remota, possibilidade de transmissão intra-familiar.

Uma avaliação minuciosa dos antecedentes desta criança, incluindo o período neonatal, excluiu a possibilidade de transmissão por transfusão de sangue ou seus derivados, e não existia história de picadas acidentais em agulhas conspiracadas. Foi ainda considerada a possibilidade

de transmissão por abuso sexual que não foi possível confirmar (história negativa e exame ginecológico normal), estando a forma de transmissão de *VIH-1* deste caso classificado como desconhecida.

Bibliografia

1. Fowler MG, Simonds RJ, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission. In: Rogers MF, eds. *The Pediatric Clinics of North America. HIV/AIDS in Infants, Children and Adolescents*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 21-38.
2. Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis do Instituto Nacional de Saúde. SIDA – A situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2000. Doc. 124. 2001. 1-4.
3. Belman AL. Acquired immunodeficiency syndrome and the child's central nervous system. In: Bodensteiner JB, eds. *The Pediatric Clinics of North America. Pediatric Neurology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 691-713.
4. Yogev R, Chadwick EG. Acquired immunodeficiency syndrome (Human immunodeficiency virus). In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson-Textbook of Pediatrics*. 16th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1022-32.
5. Bernstein LJ, Ochs HD, Wedgwood RJ, et al: Defective humoral immunity in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr* 1985; 107: 352-7.
6. Belman AL, Diamond G, Park Y, et al: Pediatric AIDS: Neurologic syndromes. *Am J Dis Child* 1988; 142: 29-35.
7. Shah S, et al: Cerebrovascular complications of HIV children: *American Journal Neuroradiology* 1996; 17: 1913-7.
8. Dubrovsky T, et al: Cerebral aneurysmal arteriopathy in childhood AIDS. *Neurology* 1998; 51: 560-6.
9. DeAngelis LM. Intracranial tuberculoma: Case report and review of the literature. *Neurology* 1981; 31: 1133-6.
10. Grayeli AB, Redondo A, Salama J, Rey A: Tuberculoma of the cavernous sinus: case report. *Neurosurgery* 1998; 42(1): 179-81.
11. Reiser M, Diehl V, Fatkenheurer G. Paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *J Infect* 1997; 35: 88-90.
12. Murray HW. Toxoplasmosis. In: Dolin R, Masur H, Saag MS, eds. *AIDS Therapy*. New York: Churchill Livingstone, 1999: 307-23.
13. Price RW. Neurologic disease. In Dolin R, Masur H, Saag MS, eds. *AIDS Therapy*. New York: Churchill Livingstone, 1999: 620-34.