

## **ENCEFALITE HERPÉTICA: RELATO DE UM RECÉM-NASCIDO COM CRISES CONVULSIVAS DE DIFÍCIL CONTROLE**

Herpetic encephalitis: Report of a newborn with convulsive crises of difficult control

**CÁSSIA CRISTINA DIAS GARRIDO<sup>1</sup> CYNTHIA BRANDÃO MEIRELLES<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade do Grande Rio – Prof. José de Souza Herdy (UNIGRANRIO).

<sup>2</sup> Professora do Curso de Medicina. Orientadora do Trabalho de Conclusão de Curso.

### **RESUMO**

A encefalite herpética é um processo inflamatório agudo do parênquima cerebral, causado por uma infecção pelo Herpes Simplex Vírus (HSV). Ela possui alto índice de morbimortalidade, tornando assim essencial a suspeição precoce para o tratamento imediato. Este trabalho apresenta o caso de um recém-nascido, que com 24 dias de vida apresentou febre e crise convulsiva. No rastreio inicial apresentou leucocitose e líquido céfalo-raquidiano (LCR) xantocrômico, com 2 células/mm<sup>3</sup> (100% de mononucleares, glicose 34mg%, proteínas 86mg%, cloro 107,8 mEq/l). A criança evoluiu com quadro persistente e fontanela anterior abaulada. Após o resultado de sorologia com IgM positivo para HSV foi iniciado aciclovir intravenoso e mantido por 21 dias, sendo recomendada a terapia oral até os 6 meses de idade para evitar recidivas e melhorar as chances de um desenvolvimento neurológico normal. Após 13 dias sem convulsão, foi transferida para a enfermaria Canguru para preparação de alta hospitalar.

### **PALAVRAS-CHAVE**

Encefalite, vírus herpes simplex, encefalite herpética, recém-nascido, aciclovir.

### **ABSTRACT**

Herpetic encephalitis is an acute inflammatory process of the cerebral parenchyma, caused by an infection by Herpes Simplex Virus. It has a high rate of morbimortality, thus making early suspicion of immediate treatment essential. This paper presents the case of a newborn, who presented with fever and seizures 24 days after born. In the initial screening, it presented leukocytosis and xanthochromic

CSF, with 2 cells / mm<sup>3</sup> (100% mononuclear, glucose 34mg%, proteins 86mg%, chlorine 107.8 mEq / l). The child developed a persistent and bulging anterior fontanel. After the sorology result with IgM positive for HSV, intravenous acyclovir was started for 21 days and oral therapy was recommended until 6 months of age to avoid relapses and improve the chances of normal neurological development. After 13 days without seizure, she was transferred to the Canguru sector for discharge preparation.

## KEYWORDS

Encephalitis, herpes simplex, herpes encephalitis, newborn, acyclovir.

## INTRODUÇÃO

Encefalite herpética é o termo utilizado para um processo inflamatório agudo do parênquima encefálico causado por uma infecção pelo Herpes Simplex Vírus (HSV), podendo ser o HSV-1 ou o HSV-2<sup>(1,2)</sup>. O padrão ouro para diagnóstico seria por meio de biópsia tecidual do encéfalo ou autópsia, porém, por motivos óbvios, na prática, o diagnóstico é feito através da correlação clínica com exames complementares como: quadro sugestivo de febre, cefaleia, rebaixamento do nível de consciência, exame do líquido cefalorraquidiano (LCR), eletroencefalograma (EEG) e ressonância nuclear magnética (RNM) encefálica. Pode ainda apresentar déficits neurológicos focais ou convulsões, amnésia, ataxia ou labilidade emocional<sup>(1,3,4)</sup>.

Tal doença é bastante temida, devido a sua gravidade e alto índice de morbimortalidade. A suspeição precoce é essencial para o tratamento imediato, a fim de impedir sua rápida progressão fatal<sup>(4,5)</sup> e suas sequelas neurológicas, já que muitos que sobrevivem o fazem à custa de sequelas motoras, distúrbios de comportamento ou epilepsia<sup>(6)</sup>. O diagnóstico precoce torna-se ainda mais fundamental quando se trata de pacientes imunocomprometidos. O início do uso de antivirais específicos contribui para o prognóstico do doente, alcançando melhora significativa a partir da utilização do aciclovir<sup>(7,8)</sup>.

É de suma importância saber que a pouca especificidade da clínica e a disponibilidade do aciclovir como tratamento eficaz e seguro (pouco tóxico) para a encefalite herpética, proporcionam o respaldo adequado à grande quantidade de casos com diagnóstico não confirmado tratado empiricamente com essa droga<sup>(9)</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A encefalite herpética consiste em um processo inflamatório agudo do parênquima encefálico, caracterizado por uma afecção necrotizante hemorrágica, principalmente nas regiões temporomediais e frontobasais, consequente à infecção HSV tipo 1 e tipo 2. Estes são vírus neurotrópicos que provocam uma infecção latente no gânglio da raiz dorsal por toda a vida do hospedeiro, possibilitando a reativação e causando a morbimortalidade. A encefalite pelo HSV pode ser rapidamente progressiva e fatal em uma a duas semanas se não tratada. Em 2007, a incidência estimada nos Estados Unidos era de um caso entre 250.000 e 500.000 pessoas, enquanto no Brasil não há prevalência devido à falta de notificação. Destaca-se que o diagnóstico clínico das encefalites virais em geral é um desafio, já que quase 70% dos casos permanecem sem identificação do agente viral<sup>(4, 10, 11, 12)</sup>.

Qualquer um dos dois tipos do HSV pode causar infecção em recém-nascido (RN). Relatos mais antigos afirmam que o sorotipo mais encontrado era o HSV-2, porém a literatura mais atual afirma que o HSV-1 tem desenvolvido cada vez mais um importante papel em neonatos, pois estes são menos expostos ao HSV-1, o que os torna sensíveis ao canal de parto com tal sorotipo<sup>(4, 13, 14)</sup>.

Segundo dados de 2014, esta rara infecção surge em aproximadamente 1 em 2000 a 5000 partos, podendo ser adquirida de três formas: intrauterina (5%), perinatal – através do canal do parto- (85%) e pós-parto (10%). É importante saber que apesar de mais rara, a forma intrauterina é a pior, pois pode gerar efeitos teratogênicos, como lesões cutâneas ou cicatrizes, distúrbios do SNC e coriorretinite. Já a infecção pós-parto nem sempre é transmitida pela mãe da criança, podendo ocorrer por meio de outros familiares ou até mesmo funcionários do hospital com herpes orolabial. Na neonatologia, o HSV-2 é o causador de 75% dos casos. Sua classificação se dá em: não localizada (pele, olhos e boca), Sistema Nervoso Central (SNC) e disseminada (com ou sem envolvimento do SNC)<sup>(15, 16, 17, 18)</sup>.

Há diversos fatores risco para a transmissão do vírus ao RN. Dentre eles se inclui o tipo da infecção materna, onde a probabilidade é maior se a infecção genital materna for primária durante a gestação ao invés de recorrente), o tipo do parto (pior se vaginal), a duração da ruptura de membranas (precoce e/ou prolongada), e até

mesmo a instrumentação intraparto, como o uso de eletrodos no couro cabeludo fetal, fórceps ou partos assistidos por vácuo<sup>(17, 19)</sup>.

Como dito anteriormente, a principal forma de contágio ocorre por meio da transmissão materno-fetal, através do contato do RN com as lesões infectantes no momento do parto. Sendo assim, é importante adotar medidas preventivas no pré-natal e no periparto, como: investigar a história pregressa de HSV na gestante e no parceiro sexual, checar sinais e sintomas de atividade da doença, usar aciclovir acima de 36 semanas em gestantes com primo-infecção ou risco de recorrência, indicar cesárea se houver doença em atividade, impedir o aleitamento materno se houver lesões na mama, observar no RN surgimento de lesões ou manifestações de sepse sem resposta à antibioticoterapia de rotina e realizar cultura e PCR para o HSV. Iniciar aciclovir venoso se exames positivos, monitorar neutrófilos do RN em tratamento, precauções de contato se houver vesículas, e realizar testes de função hepática, LCR e radiografia de tórax, pensando em avaliar acometimento de órgãos-alvo, na doença disseminada<sup>(20)</sup>.

Quanto ao mecanismo de atuação do vírus, apesar de não ser totalmente esclarecido há algumas hipóteses. Acredita-se que há a reativação da infecção latente pelo HSV-1 no gânglio trigeminal, que atinge o SNC, acometendo principalmente o córtex frontal e temporal. Outra hipótese seria a primo-infecção do HSV-1 que atingiria o SNC via mucosa nasal e bulbo olfatório. Após a invasão do SNC uma lesão inflamatória e necrotizante local pode ser observada especialmente nos lobos temporais, região orbital do córtex frontal e estruturas límbicas. Um terceiro mecanismo seria baseado na existência de polimorfismos genéticos ou estados de imunossupressão, que condicionam diminuição dos níveis de interferon secretados em resposta ao HSV-1, provocando uma resposta imune reduzida e permitindo a disseminação do vírus para o SNC por via hematogênica<sup>(2, 3, 21)</sup>.

O período de incubação da doença varia de 7 a 14 dias, ocorrendo de forma mais precoce quando acomete o SNC, com alta probabilidade de recidivas nos primeiros seis meses de vida. Inicialmente a clínica se baseia em pródromo inespecífico, como cefaleia, febre, mal-estar geral ou vômito e desvios de comportamento. Posteriormente surgem déficits neurológicos focais, como crises focais ou generalizadas, com alucinações olfatórias ou gustativas e transtornos de campos visuais do quadrante superior. Pode-se observar ainda letargia,

irritabilidade, má alimentação, instabilidade de temperatura e abaulamento de fontanela. Lesões cutâneas surgem em dois terços dos casos, e alertam para o diagnóstico, sendo que nas crianças com doença do SNC, 60 a 70% apresentam lesões de pele em algum momento durante o curso da doença <sup>(17, 20, 22)</sup>.

Como os sintomas mais comuns são cefaleia intensa, febre e rigidez nuca, é importante diferenciar da meningite bacteriana, sendo a característica mais marcante na viral, o acometimento predominante e precoce do sensorio, com leve confusão mental, podendo chegar ao delírio, torpor e coma <sup>(4, 11, 12)</sup>.

A manifestação mais precoce na transmissão materna da encefalite do tipo não localizada consiste em lesões vesiculares agrupadas em uma base eritematosa. Já no tipo disseminada as manifestações são mais tardias e envolvem múltiplos órgãos como fígado, pulmão, glândulas ou adrenais <sup>(18)</sup>.

As sequelas neurológicas possíveis são graves e podem estar presentes mesmo com o tratamento adequado. Consistem em hemorragia cortical, microcefalia, encefalomalácia megacística com necrose laminar, atrofia cortical e gliose, egromas subdurais, hemorragias infratentoriais ou efusões, atraso no desenvolvimento, epilepsia, quadriplegia e cegueira <sup>(16, 20)</sup>.

Em RN e lactentes com sepse diagnosticada primariamente, caso a condição clínica não melhore após 48 horas de antibioticoterapia e principalmente quando acompanhada de disfunção hepática, deve-se considerar a infecção por HSV, mesmo se não houver lesões cutâneas vesiculares ou história de HSV materna, dado a gravidade da sequela que pode ser evitada pelo tratamento em caso de positividade da doença <sup>(14, 19)</sup>.

O exame primário solicitado no RN que apresenta febre, irritabilidade e convulsões, é a análise do liquor, o qual não exclui o diagnóstico de uma infecção por HSV caso se apresente normal inicialmente. Dentre os testes que podem ser solicitados a fim de detectar o vírus, pode-se citar: culturas virais da orofaringe, nasofaringe, lesões cutâneas, *swabs* de membrana mucosa, esfregaços retais, leucograma e LCR; PCR de LCR, lesões cutâneas, mucosas e sangue; coloração de anticorpos imunofluorescentes de lesões cutâneas; imunoensaios enzimáticos para antígenos de HSV em lesões cutâneas <sup>(19, 22)</sup>.

É de suma importância levar em consideração que a avaliação de um neonato através de uma PCR de HSV aumenta o tempo de permanência hospitalar,

umentando o custo e o risco de infecção nosocomial. Mas ainda assim, mesmo com a possibilidade de resultados falsos negativos (principalmente nas primeiras 24 a 48 horas ou entre 10 e 14 dias), o PCR do liquor é considerado o padrão ouro, podendo ser complementado por exames de imagem como tomografias computadorizadas (TC), RNM e EEG. A biópsia cerebral pode ser solicitada eventualmente, quando houver deterioração clínica apesar da terapia com aciclovir (2, 23, 24).

A análise do LCR possui grande valor e costuma apresentar-se com pleocitose (10 a 200 cel/mm<sup>3</sup>) com predomínio de mononucleares, glicose normal ou elevada e proteínas aumentadas ou levemente aumentadas. Mas ainda assim deve-se saber que existem casos atípicos, com LCR sem alterações, que não devem ter o diagnóstico excluído. A coleta do LCR deve ser cautelosa em casos de edema cerebral severo por risco de herniação (2, 22).

O EEG possui baixa especificidade e pode estar alterado em 80% dos casos, com lentidão do ritmo na zona temporal, atividade epileptiforme na mesma, e aparição de descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (mais sugestivas). Na RNM as lesões costumam se localizar em lobo temporal e frontal, com hiposinal em T1 e hipersinal em T2. A TC pode revelar edema localizado, lesões hipodensas, efeito de massa com desvio da linha média e hemorragia, sendo solicitado na ausência da RNM, devido a sua baixa sensibilidade (2).

A encefalite herpética pode ser confundida com diversas patologias, principalmente durante a fase inicial da doença. Em uma pesquisa com 61 pacientes com suspeita de encefalite herpética, 70,5% teve o PCR do LCR negativo, e somente 41,9% dos negativados tiveram o seu diagnóstico diferencial desvendado. Dentre os diagnósticos encontrados estiveram: infecções virais e não virais, doenças vasculares, doenças desmielinizantes, distúrbios tóxico-metabólicos e tumor de SNC (9).

Há controvérsia sobre quem necessita de teste diagnóstico e quem necessita de terapia empírica com aciclovir. Alguns recomendam o tratamento empírico em casos de sinais específicos de HSV e sintomas, como convulsões, vesículas, sinais de sepse, ou pleocitose no LCR. Outros consideram necessário testar e iniciar a terapia somente nos RN com sintomas iniciados antes de 21 dias de idade. Na realidade não há uma abordagem clara da criança sem sinais e sintomas específicos

e que possam ter a infecção, pois sempre haverá o risco de um retardo no reconhecimento de um quadro ou um hiper tratamento e custos desnecessários. Existe um hospital que segue uma diretriz clínica que não recomenda testar nem tratar empiricamente neonatos e lactentes com sintomas inespecíficos que iniciaram após 14 dias de vida, sem convulsões, sem doença crítica, sem pleocitose no LCR e sem lesões vesiculares não localizadas <sup>(23)</sup>.

O atual regime recomendado é o aciclovir intravenoso (60mg/kg/dia dividido em 3 doses, ou seja, 20mg/kg a cada 8 horas) durante 14 dias nas doenças não localizadas e 21 dias nas disseminadas e de SNC. O menor tempo de tratamento está relacionado ao risco de reativação e de lesão do SNC. O seu uso de forma precoce reduz o percentual de doença disseminada e no SNC, e aumenta o número de doença não localizada. A alta dose do antiviral melhora a morbidade na doença disseminada, levando 83% dos sobreviventes a um desenvolvimento neurológico normal, porém no caso das crianças com doença do SNC apenas 31% dos sobreviventes têm tal sucesso <sup>(3, 15, 16, 17, 19)</sup>.

É recomendado que a terapia antiviral seja iniciada nos primeiros 4 dias a fim de evitar a mortalidade, assim como as complicações a curto prazo, e a sua administração deve ser feita de forma lenta para evitar a nefrotoxicidade. Assim, já que o sucesso terapêutico quando administrado de forma precoce é muito maior, aconselha-se que após uma suspeita diagnóstica, inicie-se a terapia empírica até a confirmação ou não do diagnóstico <sup>(22)</sup>.

Existem esquemas alternativos na indisponibilidade do aciclovir em caso de infecção por HSV suspeita ou comprovada em neonatos, como ganciclovir (6mg/kg IV a cada 12 horas) e foscarnet (60mg/kg IV a cada 12 horas). O ganciclovir em RN pode estar associado à neutropenia, nefrotoxicidade, trombocitopenia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalemia. Ele deve ser evitado em casos de disfunção renal grave. Quanto ao foscarnet, há apenas relatos de casos descrevendo o seu uso em RN, sem observações sobre reações adversas. É necessário um maior número de pesquisas sobre ambos os agentes para se concluir sobre a indicação formal dessas drogas <sup>(16)</sup>.

Em RN com envolvimento do SNC deve-se repetir o PCR a fim de documentar a sua negatificação ao final do tratamento, e caso este seja positivo



próximo ao final dos 21 dias de terapia parenteral com aciclovir, a mesma deve ser continuada até a negatividade ser alcançada <sup>(17)</sup>.

Um ensaio clínico controlado com placebo, de fase III, apoia o uso de terapia supressora com aciclovir oral por seis meses após a terapia intravenosa. No estudo, dos lactentes com doença do SNC que receberam aciclovir oral 69% tiveram um neurodesenvolvimento normal, enquanto dos bebês do grupo placebo apenas 30% o tiveram. Além disso, as crianças com doença não localizada tiveram menor recorrência de lesões de pele durante a terapia supressiva. Com este estudo concluiu-se que os lactentes com infecção herpética neonatal, independente da classificação, deve receber aciclovir oral a 300mg/m<sup>2</sup>/dose, três vezes ao dia, durante seis meses. É importante a contagem absoluta de neutrófilos na 2<sup>a</sup>, na 4<sup>a</sup> semana e mensalmente após iniciar a terapia supressiva. Outro estudo, entre crianças que iniciaram a supressão oral ao final do ciclo de 21 dias da terapia intravenosa com aciclovir, com avaliação neurológica aos 12 meses de idade confirmou que a lesão neurológica pode ser reduzida pela terapia supressora a longo prazo <sup>(14, 17)</sup>.

A encefalite herpética possui um prognóstico que depende principalmente do início precoce do tratamento (melhor se iniciado nos primeiros 4 dias), da idade (pior nos maiores de 60 anos), e da gravidade inicial do quadro (pior com escala de Glasgow menor ou igual a 6). Um pior prognóstico inclui torpor e coma nas primeiras horas de infecção, descargas periódicas bilaterais e demora no início do tratamento <sup>(2, 4, 22)</sup>. As taxas de mortalidade e morbidade são altas, com possíveis sequelas como dinosmia, alterações neuropsiquiátricas, atraso mental e convulsões <sup>(3)</sup>. Um estudo constatou taxa de mortalidade de zero em bebês com doença não localizada, e comprometimento neurológico de 38%. Na presença da encefalite, a taxa de mortalidade é de 50% e a do acometimento neurológico é de 67%. Já no tipo disseminada, a mortalidade é de 85% e o comprometimento neurológico é de 50% <sup>(18)</sup>. Estudos recentes afirmam que com a alta dose de aciclovir por 21 dias, 1 ano de mortalidade foi reduzido em 29% no caso da doença disseminada e em 4% na doença do SNC. O desenvolvimento neurológico ocorre normalmente até os 12 meses em 83% dos casos de RN com doença disseminada e 31% com doença do SNC. Além disso, a morbidade após a doença não localizada também melhorou drasticamente <sup>(17)</sup>.



## **METODOLOGIA**

A metodologia consiste em um relato de caso. Os materiais utilizados consistem em prontuário e anamnese do paciente em dois hospitais, seus exames complementares, e análise de artigos científicos buscados através de bases indexadas MEDLINE (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (Scielo) e SciVerse Scopus. Os artigos escolhidos constam de assuntos relacionados à encefalite herpética, encefalite viral, herpes simplex e meningoencefalite. O conteúdo de tais artigos foi correlacionado com o relato de caso de encefalite herpética com crises convulsivas de difícil controle, apresentado por um recém-nascido da Maternidade Leila Diniz.

## **RELATO DO CASO**

A. C. V. B, RN com 24 dias de vida, sexo feminino, compareceu ao Hospital Municipal Lourenço Jorge devido à febre de 38°C há dois dias, seguida de abalos em boca, olho e braço esquerdos. Em anamnese dirigida, mãe relata início de quadro febril há dois dias, que regredia com medicação. Havia história pregressa de tínea cruris, tratada eficazmente.

À admissão, a criança se apresentava chorosa, com abalos de membro superior esquerdo (MSE), pequeno desvio do olhar e discreto abaulamento de fontanela anterior. Houve melhora imediata dos abalos com dose de diazepam, e foi solicitada a internação para rastreio de quadro infeccioso e início de antibioticoterapia empírica, com ampicilina e gentamicina, além de fenobarbital.

No rastreio inicial obteve-se os seguintes resultados: leucocitose de 14800 células/mm<sup>3</sup> (bastões 13%, segmentados 45%, linfócitos 32%, monócitos 10%), PCR 25,9, hemocultura negativa, EAS sem alteração, com urinocultura negativa, radiografia de tórax (Figura 1) sem alteração, e LCR xantocrômico, com 2 células/mm<sup>3</sup> (100% de mononucleares, glicose 34mg%, proteínas 86mg%, cloro 107,8 mEq/l), sem coloração de Gram e látex não realizado.



Figura. 1: Radiografia de tórax realizada no primeiro dia de internação hospitalar, sem alteração.

A criança evoluiu com abalos em região superior de face, além do MSE, apesar de afebril. Iniciou uso de fenitoína e foi realizada uma ultrassonografia transfontanela (USGTF), que demonstrou áreas hiperecogênicas em tálamo, principalmente à direita, sem dilatação ventricular, com restante do parênquima sem alterações (Figura 2). Apresentou ainda um sopro sistólico, com estenose pulmonar relativa no Ecocardiograma (ECO). Havia grande dificuldade na aceitação da dieta devido aos inúmeros abalos, que permaneciam mesmo em vigência do fenitoína. Optou-se por dieta zero, hidratação venosa e midazolam.

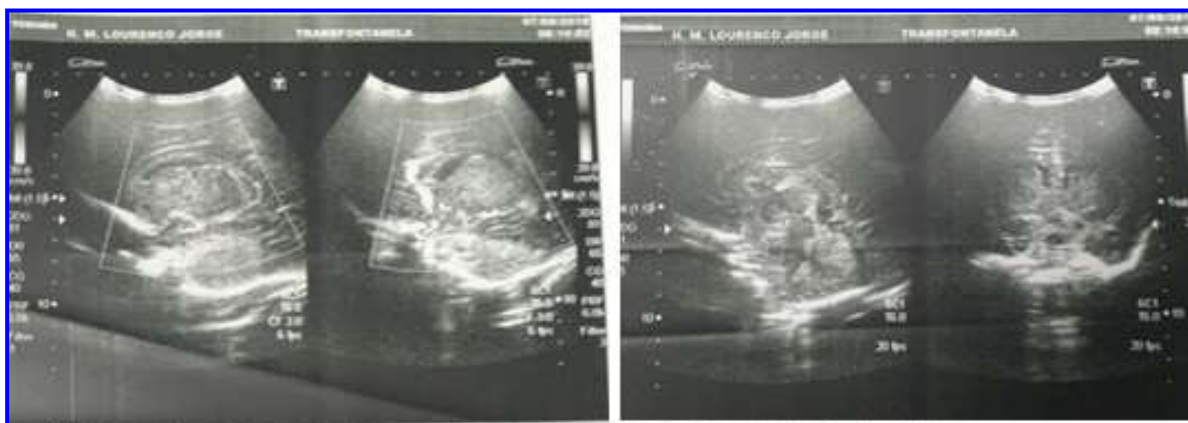


Figura 2: USGTF realizada no sexto dia de internação hospitalar, mostrando áreas hiperecogênicas em tálamo, principalmente à direita, sem dilatação ventricular, com restante de parênquima sem alterações.

No terceiro dia de internação, devido ao seu quadro persistente, foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal da Maternidade Leila Diniz, onde chegou hidratado, hipocorado, acianótico, com perfusão periférica adequada, pulsos periféricos palpáveis, taquipneico, hipertônico, em crise convulsiva. Fontanela anterior abaulada. Ausculta pulmonar e cardiovascular sem alterações neste relato. Abdome globoso e peristáltico, com fígado a 2 cm do rebordo costal inferior direito. Foi realizada intubação orotraqueal e colocado em ventilação mecânica, com controle gasométrico e iniciado, no terceiro dia de internação, aciclovir após resultado de sorologia com IgM e IgG positivo para HSV. Posteriormente, a pressão arterial caiu para 50 x 26 mmHg, levando à necessidade de uso de dobutamina. Foi acrescentado o fentanil para sedação e analgesia.

No mesmo dia, foi instalado um cateter central de inserção periférica (PICC), retornou à dieta com leite materno associado ao Aptamil 1, através de sonda gástrica. Manteve midazolam e fenobarbital, suspendendo o fentanil e reduzindo o fenitoína e a dobutamina. Foi observado distúrbio metabólico de cálcio (8,1 mg/dL) e magnésio (1,2 mg/dL) e coletado paratormônio e vitamina D.

No sexto dia de internação, o PCR se apresentava em 41,2 mg/dL e o magnésio se elevou para 3,2 mg/dL. A criança se encontrava com pupilas mióticas e edemaciada, sendo iniciado furosemida. A leucocitose continuava elevada, porém sem desvio.

Com nove dias de internação, a fontanela já se apresentava normotensa e o RN estava em ar ambiente, sendo transferido para a Unidade Intensiva (UI). A partir daí houveram tentativas de redução do fenitoína sem sucesso.

Com 16 dias de internação, foi realizada uma nova USGTF, que mostrou área hiperecogênica nos núcleos da base e córtico-subcortical, com perda de dissociação córtico-medular. Foi solicitado um parecer da neurologista, que observou nistagmo horizontal e abalos, reflexo de Moro exacerbado, irritabilidade, sucção débil e hiperreflexia, sendo orientado associar clonazepam intravenoso, o que reduziu as crises convulsivas, porém permanecendo a hipoatividade e a hiperreflexia.

Após diversas opções de diagnósticos diferenciais, como sepse, hipoparatiroidismo, hipocalciúria, hipomagnesemia, erro inato do metabolismo, infecção, o infectologista decidiu completar 21 dias de aciclovir devido à forte evidência de encefalite herpética. Foi realizada uma nova punção liquórica, com

LCR enviado para a Fiocruz, a fim de pesquisar o PCR para herpes. O resultado deste LCR foi de 4 células (50% polimorfonucleares e 50% mononucleares, glicose 32mg% e proteína 108mg%, PCR e cultura negativos).

Com 25 dias de internação hospitalar, lactente completou o esquema do aciclovir venoso e retirou a PICC, porém ainda apresentava hipertonia de membros, taquicardia, abalos e movimentos mastigatórios. O infectologista optou por usar aciclovir via oral (VO) até os 6 meses de idade, a fim de evitar recidiva. Foi observada uma lesão crostosa em dorso de pé que, segundo a mãe, se iniciou como vesícula, o que contribui ainda mais para o diagnóstico de HSV.

No 27º dia de internação surgiu hiperemia em tronco e face, com vesículas, logo após a dose de ataque do fenitoína, sendo então prescrito ácido valpróico em seu lugar, por ter sido interpretado como uma farmacodermia. Porém, existe a possibilidade de ter sido manifestação cutânea da infecção herpética.

Após 13 dias sem convulsão, o lactente foi encaminhado para a enfermaria Canguru da Maternidade Leila Diniz, a fim de treinar a sucção para prepará-lo para a alta hospitalar, onde permaneceu por 11 dias e obteve a alta.

## **DISCUSSÃO**

O diagnóstico do caso em questão, assim como na literatura, se baseou na junção da clínica com os exames complementares <sup>(1, 3, 4)</sup>. Assim, a junção de diversos fatores apontaram para o diagnóstico de encefalite herpética, como o fato do RN apresentar febre (38º C por dois dias), abalos em MSE e face, irritabilidade, desvio do olhar, discreto abaulamento de fontanela anterior, leucocitose não responsiva à antibioticoterapia (gentamicina e ampicilina), áreas hiperecogênicas em USGTF, LCR xantocrômico e resposta adequada ao aciclovir, além de sorologia IgM e IgG positiva para HSV e lesões crostosas que tiveram início por lesões vesiculares.

Como a sorologia para HSV não foi testada na mãe, e ela nunca havia sido questionada quanto a nenhum sinal ou sintoma, não é possível afirmar com certeza se a transmissão ocorreu de forma intrauterina, perinatal ou pós-parto.

De acordo com a literatura, o período de incubação varia de 7 a 14 dias, podendo ocorrer de forma mais precoce quando a tinge o SNC, através dos pródromos inespecíficos <sup>(17)</sup>, porém no caso apresentado, a febre surgiu com 22 dias de vida, e em dois dias evoluiu com as crises convulsivas.

A lesão de pele costuma surgir em algum momento do curso da doença entre 60 a 70% dos casos de infecção por HSV que acometem o SNC <sup>(17)</sup>. O RN apresentou lesão de pele por duas vezes, porém não foi dada a importância devida, sendo interpretado como uma farmacodermia. A observância dessas lesões poderia servir para alertar para o diagnóstico correto.

O exame mais utilizado para o diagnóstico ainda é a análise do PCR para HSV no LCR, mesmo com alto índice de falsos negativos, o que não exclui o diagnóstico. O desta criança foi negativo, assim como em grande parte dos casos da literatura, a qual afirma que é bastante comum ocorrer, principalmente dentro de 24 a 48 horas ou entre 10 e 14 dias. Segundo as pesquisas, nos casos típicos a análise costuma se evidenciar com pleocitose, predomínio de mononucleares, glicose normal ou elevada e proteínas aumentadas. No RN apresentado, sua análise de LCR consistiu inicialmente, no primeiro dia de internação, de líquido xantocrômico, sem pleocitose, com predomínio de células mononucleares, proteínas aumentadas e glicose reduzida. Posteriormente, no 16º dia, o LCR se apresentou novamente sem pleocitose e com glicose reduzida, porém sem predomínio de células e com aumento mais acentuado das proteínas <sup>(2, 22)</sup>.

Como recomendado, foi iniciado precocemente, no terceiro dia de internação hospitalar, o aciclovir intravenoso na dose de 60mg/kg/dia, dividido em 3 doses, e continuado por 21 dias. Além disso, optou-se acertadamente por realizar aciclovir oral até os 6 meses de idade, para evitar recidiva <sup>(3, 15, 16, 17, 19)</sup>.

## CONCLUSÕES

A partir da apresentação do caso, pode-se concluir que as sequelas oriundas de uma encefalite herpética não diagnosticada adequadamente, ou até mesmo diagnosticada tardiamente vão desde graves problemas neurológicos ao óbito. Daí a importância de iniciar tratamento empírico com o antiviral, reduzindo a possibilidade das sequelas como hemorragia cortical, microcefalia, encefalomalácia megacística com necrose laminar, atrofia cortical e gliose, egromas subdurais, hemorragias infratentoriais, atraso no neurodesenvolvimento, quadriplegia e cegueira.

Apesar de rara, a infecção por HSV é muito grave e, portanto, seria de grande valia adotar medidas preventivas desde o pré-natal até o parto e pós-parto imediato. É importante investigar história pregressa de HSV na gestante e no parceiro sexual, checando sinais e sintomas de atividade da doença. Pode-se fazer uso de aciclovir

em gestantes acima de 36 semanas de idade gestacional com primo-infecção ou risco de recorrência. O parto cesáreo está indicado na presença de doença em atividade. Nos casos de sepse não controlada por antibioticoterapia, devem ser realizados cultura e PCR para HSV. E, caso haja lesões na mama, o aleitamento materno deve ser impedido.

Foi de suma importância a suspeição clínica precoce e o início da terapia específica com antiviral para a evolução do caso. Os exames realizados serviram para excluir outros possíveis diagnósticos. Após a alta hospitalar é importante que a criança seja acompanhada pelo neurologista, a fim de observar o seu desenvolvimento neuromotor. A mãe também deve ser orientada a buscar auxílio médico em caso de surgimento de lesões vesiculares, que podem ser recidivas do vírus.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Takayanagui, O. Viral encephalitis: a clinician's guide. 2007. Boletim Neuro Atual; Vol 3; N° 5.
2. Lopes, A. C., et al. Encefalite herpética em paciente do sexo feminino de 48 anos previamente hígida. Rev Soc Bras Clin Med. Abril, 2008. Vol 6 n° 2: 79-82.
3. Andrade, C., Mocho, L., Carragoso, A. Um caso de encefalite herpética sem febre. Ver de saud Amato Lusitano. 2014. Vol 35: 15-18.
4. Rodrigues, L. C. Encefalite herpética em lactente: relato de caso. Rev Med de MG. 2007; 17: 149-152.
5. Nogueira, J. A., et al. Diagnóstico etiológico da meningite vírica estudo de 142 casos. Acta Med Portuguesa. 1999. Vol 12: 341-4.
6. Moreno, C. L., Uribe, M. G. e Prada, D. M. Encefalitis herpética: Um caso em la unidad de cuidado intensivo pediátrica del Hospital Occidente de Kennedy, Bogotá. Acta Neurol Colomb. Junho, 2004; Vol 20; N° 2: 85-89.
7. Carlucci, R. H., Figueiredo, L. T. M. Os vírus herpes simplex e a infecção herpética. Med Robeirão Preto. Dezembro, 1995. Vol 28 n° 4: 841-51.
8. Menke, B. L., et al. Encefalite por vírus herpes simples: considerações diagnósticas e terapêuticas. Pesqui Med Porto Alegre. 1993. Vol 27: 31-4.
9. Domingues, R. B., et al. Diagnósticos alternativos em pacientes com suspeita de encefalite por Herpes simplex e negativos à reação em cadeia por polimerase. Arq neuropsiquiatr. Dezembro, 2000. Vol 58 n° 4: 1073-80.

10. Takayanagui, O. Herpes simplex vírus encephalitis: new infections or reactivation? 2011. Boletim Neuro Atual; Vol 3; N° 2.
11. Lamego, I., et al. Encefalite neonatal pelo vírus do herpes simplex. Arq neuropsiquiatr. 1993. Vol 51: 377-381.
12. Pinzón, O., Páez, J. Encefalitis herpética: clinica y hallazgos. Rev colomb radiol. Junho, 2004. Vol 15: 1568-72.
13. Woestenberg, P. J. et al. Herpes simplex vírus type 1 and 2 in the Netherlands: seroprevalence, risk factors and changes during a 12-year period. BMC Infectious Diseases. 2016. Vol 16: 364.
14. Pinninti, S. G. e Kimberlin, D. W. Preventing HSV in the newborn. Clin Perinatol. Dezembro, 2014. Vol 41, n° 4: 945-955.
15. Bache, M. et al. Antiviral drug-resistance typing reveals compartmentalization and dynamics of acyclovir-resistant herpes simplex vírus type-2 in a case of neonatal herpes. Journal of Pediatric Infectious Diseases Society. 2014. Vol 3, n° 2: e24-e27.
16. Wang, Y. e Smith, K. P. Safety of alternative antiviral agents for neonatal herpes simplex vírus encephalitis and disseminated infection. J Ped Pharmacol Ther. Abril-Junho, 2014. Vol 19, n° 2: 72-82.
17. Kimberlin, D. W. et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. N Engl J Med. Outubro, 2011. Vol 6, n° 14: 1284-92.
18. Kumar, K. B., Kiran, A. G. e Kumar, B. U. Diagnostic pitfalls of neonatal herpes infection. Indian J Dermatol. Fevereiro, 2006. Vol 61 n° 1: 122.
19. Allen, U. D. e Robinson, J. L. Prevention and management of neonatal herpes simplex vírus infections. Paediatr Child Health. Abril, 2014. Vol 19, n° 4: 201-5.
20. Romanelli, R. M. C., Loutfi, K. S., Filho, J. M. C. Herpes simplex neonatal recorrente: relato de caso. Rev Med MG. 2010. Vol 20: 422-6.
21. Caramanti, R. L., et al. Craniectomia descompressiva para encefalite viral: relato de dois casos. Novembro, 2015. Arq Bras Neurocir: DOI: 10.1055/s-0036-1572505
22. Moreno, C. L., Uribe, M. G. e Prada, D. M. Encefalitis herpética: Um caso em la unidad de cuidado intensivo pe-diátrica del Hospital Occidente de Kennedy, Bogotá. Acta Neurol Colomb. Junho, 2004; Vol 20; N° 2: 85-89.



23. Miller, A. S. e Bennett, J. S. Challenges in the care of Young infants with suspected neonatal herpes simplex vírus. Hosp Ped. Fevereiro, 2015. Vol 5: 106-8.
24. Pires, L. H. Z. e Reis, C. H. M. Encefalite herpética por HSV-1 – Relato de caso. Ver cient da FMC. Julho, 2016. Vol 11; N° 1: 18-21