

Mielite transversa pelo vírus varicela-zoster na ausência de lesões cutâneas

Varicella-zoster virus transverse myelitis in the absence of skin lesions



Adriana Calil Bernardes^{1*}

Claudia Figueiredo Mello¹

¹Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - São Paulo - Brasil



Submetido: 25 Outubro 2023

Aceito: 18 Dezembro 2023

Publicado: 27 Fevereiro 2024

***Autor para correspondência:**

Adriana Calil Bernardes

E-mail: adrianacalilmed@gmail.com

RESUMO

A mielite pelo vírus varicela-zoster (VZV) é uma complicação rara em indivíduos sem disfunção imunológica, porém relativamente frequente em imunocomprometidos. As alterações neurológicas podem ser graves e levar ao óbito ou resultar em sequelas, principalmente se houver atraso para o início do tratamento. Relatamos o caso clínico de uma mulher trans, infectada pelo vírus HIV com queixa de retenção urinária, parestesia e parestesia de membros inferiores depois de 10 dias do aparecimento de alodínia em um dermatomo torácico acometido por herpes zoster no passado. Não havia qualquer outra lesão cutânea como as vesículas e bolhas típicas da reativação do VZV e os exames complementares todos não foram capazes de estabelecer um diagnóstico etiológico inequívoco. Mesmo assim, o tratamento empírico com aciclovir endovenoso em altas doses por 14 dias apresentou boa resposta clínica, com imediata reversão parcial dos déficits neurológicos.

Descritores: Infecção pelo vírus da varicela-zoster; Mielite transversa; Zoster sine herpete; Relato de caso.

ABSTRACT

Varicella-zoster virus (VZV) myelitis is a rare complication in individuals without immune dysfunction, but relatively frequent in immunocompromised individuals. Neurological changes can be serious and lead to death or sequelae, especially if there is a delay in starting the treatment. We report the clinical case of a human immunodeficiency virus-infected trans woman complaining of urinary retention, paresis, and paresthesia of the lower limbs 10 days after the appearance of allodynia in a thoracic dermatome affected by herpes zoster in the past. There were no skin lesions at all, such as the vesicles and blisters typical of VZV reactivation, and all the complementary tests were unable to establish an unequivocal etiological diagnosis. Even so, empirical treatment with high-dose intravenous acyclovir for 14 days exhibited a satisfactory clinical response, with immediate partial reversal of the neurological deficits.

Headings: Varicella zoster virus infection; Myelitis, Transverse; Zoster sine herpete; Case report.

INTRODUÇÃO

O vírus varicela-zoster (VZV) ou herpesvírus humano 3 é um vírus neurotrópico que tem o ser humano como único reservatório¹. A primoinfecção ocorre principalmente na infância e se manifesta como catapora, marcada por exantema vesicular difuso. Após a resolução do quadro, o vírus se torna latente nos gânglios nervosos da raiz dorsal posterior². Mediante disfunção da imunidade celular, o VZV pode sofrer reativação e ser levado à superfície cutânea através do transporte axonal¹,

DOI: 10.5935/2764-734X.e20231231

ocasionando lesões cutâneas caracterizadas pela presença de vesículas e bolhas em diferentes estágios de evolução, tipicamente dolorosas e em localização delimitada por dermatômos.

Menos frequentemente, o vírus também pode se disseminar através do sistema nervoso central, podendo dar origem a quadros como: meningite, encefalite, ventriculite, radiculite e mielite²⁻⁴ – manifestações neurológicas em muito semelhantes a várias outras etiologias, inclusive não infecciosas.

Apresentamos aqui um caso em que a reativação do VZV provocou uma mielite transversa sem as suas habituais alterações cutâneas (fenômeno conhecido como *zoster sine herpete*^{1,3}), desafiando assim ainda mais o seu diagnóstico, todavia corroborado pela boa resposta ao tratamento empírico.

RELATO DE CASO

Mulher trans de 53 anos procurou pronto atendimento com queixa de retenção urinária aguda e perda súbita da força em ambos os membros inferiores (MMII) há um dia. Relatava ainda dor na transição toracoabdominal direita há 10 dias, ora em aperto, ora em fisgada, contínua, de intensidade moderada, que piorava à palpação e melhorava parcialmente mediante o uso de dipirona. Era portadora do HIV desde 1992, atualmente sob tratamento antirretroviral regular com tenofovir, lamivudina e atazanavir com ritonavir, mantendo carga viral indetectável e CD4 de 437 células/ μ l. Na admissão, apresentava-se consciente e orientada no tempo e no espaço. Ao exame físico, constatou-se alodínia (quando um estímulo não nocivo é percebido como sendo doloroso) ao simples toque em dermatômo a nível de T8, à direita, sem quaisquer alterações cutâneas – a paciente lembrou que nesta topografia teve “herpes” com *rash* vesicular há cerca de 10 anos. As pupilas eram isocóricas e fotorreagentes, o fundo de olho foi normal, a paciente era eumétrica e euidococinética, e não manifestava alterações de nervos cranianos. Apresentava força grau V em membros superiores (MMSS), porém em grau III nos MMII, associada à parestesia e reflexo cutâneo-plantar indiferente.

Os exames laboratoriais realizados que merecem ser citados neste contexto foram: teste treponêmico (FTA-ABS) e não treponêmico (VDRL) para sífilis não reagentes; anticorpos IgG e IgM negativos para hepatite C, HTLV e citomegalovírus (CMV); anti-HBs reagente e anti-HBc não reagente, confirmando imunidade vacinal para o vírus B; teste antigênico para *Cryptococcus sp.* negativo e PCR (reação em cadeia de polimerase) sérico

qualitativo para CMV não detectado. A pesquisa de *Schistosoma sp.* nas fezes resultou negativa.

Tomografias computadorizadas (TC) contrastadas de crânio e de coluna não evidenciaram fatores compressivos ou quaisquer outras alterações significativas, sendo que a paciente se recusou a realizar ressonância magnética (RM) alegando claustrofobia.

Foi coletada amostra de líquido lombar para análise laboratorial, a celularidade foi de 27 células/ mm^3 (linfócitos típicos: 64%, monócitos: 10% e neutrófilos: 26%), a glicorraquia de 54mg/dl e a dosagem de proteína 232mg/dl. Tinta da china foi negativa, assim como a bacterioscopia e a cultura aeróbia. A pesquisa de vírus herpes por biologia molecular foi negativa, com PCR para todos os tipos (1, 2, 3, 4, 5, 6) não detectável.

A ultrassonografia da próstata foi normal, sem fator obstrutivo. A eletroneuromiografia de MMII também foi normal. Após a exclusão dos principais diagnósticos diferenciais e diante do quadro de alodínia coincidente com o dermatômo acometido por zoster no passado, priorizou-se a hipótese diagnóstica de mielite secundária ao VZV.

Foi iniciado aciclovir endovenoso na dose de 10mg/kg a cada 8 horas, logo nos primeiros dias a paciente apresentou melhora da força nos MMII, voltando a se sustentar em posição ortostática uma semana após o início do tratamento. A medicação foi mantida por 14 dias, verificando-se melhora da marcha, resolução da dor e das alterações sensitivas; a retenção urinária, entretanto, manteve-se até a alta hospitalar que aconteceu no 36º dia de internação, tendo a paciente recebido as devidas orientações para realizar auto sondagem vesical de alívio em casa. Embora programado retorno e seguimento ambulatorial, a paciente não mais compareceu às consultas agendadas no serviço. A Figura 1 ilustra os principais fatos e acontecimentos relatados através de uma linha do tempo, para fins didáticos.

DISCUSSÃO

As mielopatias podem ser divididas entre compressivas ou inflamatórias e ambas possuem sinais e sintomas semelhantes, incluindo mais frequentemente perda de força e sensibilidade abaixo do nível medular em que se encontra a lesão, além de retenção urinária e/ou intestinal². Uma vez excluída compressão medular (através de TC e/ou RM), deve-se prosseguir a investigação visando identificar o fator inflamatório específico, pois são muitas as possíveis etiologias de uma mielite, incluindo causas infecciosas, vasculares, paraneoplásicas, doenças do tecido conjuntivo,

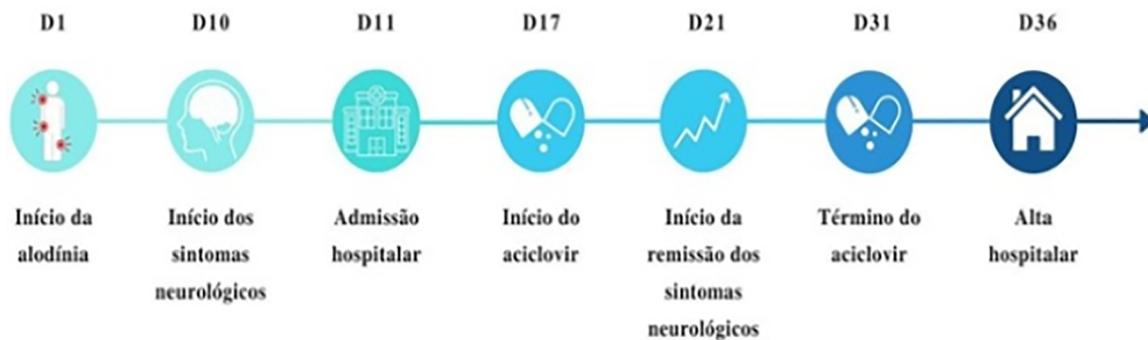


Figura 1. Linha do tempo em dias (D) ilustrando os principais fatos relacionados ao caso.

autoimunes, deficiências nutricionais, intoxicações e idiopáticas^{5,6}.

Clinicamente, a presença de febre, sinais e sintomas meníngeos, alterações cutâneas, infecção sistêmica, história de viagem recente, imunossupressão e adenopatia são alguns dos fatores que podem sugerir etiologia infecciosa. Diante de um quadro de mielite transversa, tais etiologias devem ser as primeiras a serem consideradas (ainda mais em pacientes imunossuprimidos), já que representam causas graves, porém tratáveis e potencialmente reversíveis⁶.

Dentre as causas infecciosas, os principais agentes são: enterovírus, vírus do grupo herpes, HIV, vírus da leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), vírus Zika, vírus do Nilo Ocidental, tuberculose e sífilis⁷; no Brasil, a esquistossomose deve ser adicionada a essa lista⁵. É interessante observar que a tuberculose também se apresenta como possível fator compressivo (não só inflamatório) e geralmente acomete outros órgãos e sistemas. Já a esquistossomose está associada ao achado peculiar de eosinófilos no líquido, correspondendo à forma hepatointestinal da doença⁵.

No caso aqui relatado, a tomografia computadorizada excluiu causas compressivas e garantiu a coleta de líquido com segurança, cuja análise evidenciou inflamação inespecífica (através do aumento da celularidade e da proteína). Os exames microbiológicos, sorológicos e genéticos não foram diagnósticos, mas nos permitiram descartar (pelo menos parcialmente) as principais etiologias suspeitas. Nesse complexo cenário, portanto, o exame físico constatando a alodínia restrita a um dermatomo coincidente com o passado de herpes zoster foi o principal fator para justificar a forte suspeita de invasão do sistema nervoso central por este agente.

A prevalência de complicações neurológicas ocasionadas pelo VZV na população saudável é baixa,

variando na literatura entre 0,1% e 0,3%^{8,9}. Em pacientes imunocomprometidos, no entanto, pode chegar a 35%, especialmente nos portadores de linfoma, leucemia, tumor metastático, infecção por HIV, insuficiência renal e lúpus eritematoso sistêmico⁹. As típicas vesículas e bolhas cutâneas presentes nas infecções por VZV costumam antecipar os sinais e sintomas neurológicos em cerca de 21 dias, sendo que a sua ausência é fenômeno raro, embora certamente subnotificado^{6,10}. Não há relação entre *zoster sine herpette* e imunossupressão, sendo que este nem era o caso da nossa paciente, aderente à terapia antirretroviral.

De qualquer forma, os sintomas motores em geral iniciam-se unilateralmente, em topografia adjacente ao nível do dermatomo acometido, logo se tornando, na maioria das vezes, bilaterais. Em seguida surgem sintomas sensitivos espinotalâmicos e da coluna posterior, além da retenção urinária ou intestinal². Estudos histopatológicos *post-mortem* têm demonstrado que a patogênese das lesões neurológicas parece estar relacionada diretamente à invasão viral e consequente degeneração axonal⁴, sendo que a medula espinhal pode ser acometida em toda a sua extensão (embora a região torácica seja a mais frequente)⁵.

O diagnóstico da mielite transversa é feito, essencialmente, com base na história clínica, exame físico, exames de imagem, de laboratório e na análise líquórica. Os métodos de imagem geralmente não apresentam alterações específicas, sendo a mais comum um hipersinal intramedular em topografia localizada, visto na RM². Os testes sorológicos demoram entre 7 e 14 dias para positivar e são de difícil interpretação, uma vez que se deve utilizar o índice IgG para analisar a produção intratecal de anticorpos; e as sorologias, como de hábito, perdem sensibilidade em pacientes imunocomprometidos^{2,8}. A análise do LCR mostra, mais

comumente, alterações inespecíficas como pleocitose linfomonocitária e/ou hiperproteínoorraquia, mas também permite a pesquisa de anticorpos contra VZV e a detecção do DNA viral por PCR². Na verdade, as técnicas de PCR são de elevada especificidade, porém apenas na fase aguda da infecção, dentro dos primeiros 7 a 10 dias do início das erupções cutâneas. Nesta fase, a sensibilidade do teste varia entre 60% a 100%, podendo cair para menos de 25% após esse período – fato que pode justificar a negativa do PCR na nossa paciente, pois o exame foi coletado após o 10º dia do início dos sintomas e não havia lesões cutâneas, fator já apontado antes como de risco para a falha na detecção do DNA viral⁸. Percebe-se, assim, que muitas vezes os exames complementares não são suficientes para confirmar inequivocadamente o acometimento central pelo VZV, mas no contexto clínico suspeito, esta hipótese não deve ser jamais descartada, mesmo que não haja a detecção de DNA ou IgG específicos^{2,11}.

Não encontramos na literatura ensaios clínicos capazes de estabelecer um regime de tratamento padronizado para a mielite por VZV. O achado histopatológico *post-mortem* de infecção viral ativa em tecidos neuronais⁴, no entanto, tem sido o argumento principal para justificar o uso da terapia antiviral em altas doses. O aciclovir é o antiviral mais utilizado, embora o valaciclovir e o fanciclovir possam ser usados como tratamento alternativo⁸. Seguindo o mesmo raciocínio, evidências de vasculite em tecidos de pacientes com sequelas neurológicas têm sido utilizadas para justificar a utilização concomitante de corticosteroides. Vários relatos de caso com uso de terapia combinada foram publicados com bons resultados, contudo ainda sem evidências suficientes para sedimentar tal recomendação².

No nosso caso, a paciente foi tratada somente com aciclovir (sem corticosteroides), tendo evoluído com boa resposta clínica e reversão parcial dos sintomas logo após poucos dias do início da terapia. Vale lembrar que, apesar do tratamento (sendo este combinado ou não), o índice de sequelas nestes pacientes é elevado e fatores como a rápida progressão dos déficits neurológicos, imunossupressão, paraplegia e retenção urinária parecem estar associados a uma maior morbidade. O diagnóstico e tratamento precoce, por outro lado, é o fator prognóstico mais favorável².

CONCLUSÃO

Esse relato ilustra bem a importância de considerar sempre a invasão do sistema nervoso central pelo VZV como hipótese diagnóstica para os casos de mielite,

principalmente em pacientes com disfunção imunológica e mesmo na ausência de exames bioquímicos, radiológicos, sorológicos e genéticos específicos – até mesmo na ausência de lesões cutâneas. Embora o tratamento nesse caso tenha sido empírico (motivado pela alodínia e um raciocínio clínico criterioso), sua introdução foi relativamente precoce e possibilitou evidente sucesso terapêutico a curto prazo.

“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”

REFERÊNCIAS

1. Moshayedi P, Thomas D, Rinaldo CR, Moossy JJ, Maroon JC, Murdoch GH, et al. Subacute histopathological features in a case of varicella zoster virus myelitis and post-herpetic neuralgia. *Spinal Cord Ser Cases*. 2018 Apr;4(1):33. DOI: 10.1038/s41394-018-0068-5
2. Lameiras C, Patrocínio de Jesus R, Flor-de-Lima B, Silva J, Pacheco P. A case of varicella-zoster virus meningomyelitis in an HIV-1-infected patient: facing the challenges related to its management and prognosis. *Cureus*. 2022 Aug;14(8):e27652. DOI: 10.7759/cureus.27652
3. Liu Q, Zhou X, Li Z. Acute myelitis with multicranial neuritis caused by varicella zoster virus: a case report. *BMC Neurol*. 2022;22(1):45. DOI: 10.1186/s12883-022-02571-y
4. Yun D, Cho SY, Ju W, Seo EH. Transverse myelitis after infection with varicella zoster virus in patient with normal immunity: a case report. *World J Clin Cases*. 2021 Nov;9(33):10308-14. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i33.10308
5. Cree BAC. Acute inflammatory myelopathies. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:613-67. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00027-3
6. Simone CG, Emmady PD. Transverse Myelitis. [Updated 2022 Nov 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559302/>
7. West TW. Transverse myelitis – a review of the presentation, diagnosis, and initial management. *Discov Med*. 2013;16(88):167-77. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24099672/>

8. Miyake Z, Tomidokoro Y, Nohara S, Tamaoka A. Chronic myelitis associated with zoster sine herpete. A case report. *Medicine*. 2019 Aug;98(32):e16671. DOI: 0.1097/MD.00000000000016671
9. Blanchardiere AD, Rozenberg F, Caumes E, O Picard, F Lionnet, J Livartowski, et al. Neurological complications of varicella-zoster virus infection in adults with human immunodeficiency virus infection. *Scand J Dis*. 2000;32(3):263-9. DOI: 10.1080/00365540050165893
10. Zhou J, Li J, Ma L, Cao S. Zoster sine herpete: a review. *Korean J Pain*. 2020 Jul;33(3):208-15. DOI: 10.3344/kjp.2020.33.3.208
11. Takahashi T, Tamura M, Miki K, Yamaguchi M, Kanno A, Nunomura S, et al. Varicella zoster virus myelitis in two elderly patients: diagnostic value of nested polymerase chain reaction assay and antibody index for cerebrospinal fluid specimens. *Case Rep Neurol*. 2013 Apr;5(1):81-90. DOI: 10.1159/000350714