

# Encefalite associada à herpesvírus em pacientes transplantados e com câncer

Vanessa Emmel<sup>1</sup>, Bianca Gama<sup>1</sup>, Raquel Lima<sup>1</sup>, Rita Tavares<sup>1</sup>, Leonardo Arcuri<sup>1</sup>, Marcelo Schirmer<sup>1</sup>, Décio Lerner<sup>1</sup>, Ianick Souto Martins<sup>2</sup>, Eliana Abdelhayv, Rocio Hassan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Câncer (INCA), Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil;

<sup>2</sup>CCIH-HC1, Instituto Nacional de Câncer – INCA, Rio de Janeiro, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A encefalite viral é uma severa complicação em pacientes transplantados e com câncer, sendo associada a um distinto espectro de vírus patogênicos. Oito tipos de herpesvírus infectam os seres humanos. Após a infecção inicial, permanecem latentes dentro das células específicas do hospedeiro e podem subsequentemente se reativar (Tabela 1). Nós analisamos 247 amostras de líquor de 214 pacientes com sinais e sintomas de encefalite, enviadas ao laboratório para diagnóstico no período de 2012 à 2017, objetivando descrever os padrões da infecção por herpesvírus.

Tabela 1. Herpesvírus humanos, tempo de ciclo e local de latência.

Nome formal	Nome comum	Sub-família viral	Ciclo /latência
Human herpesvirus 1	Herpes Simplex 1 (HSV-1)	Alphaherpesvirinae	Curto / citolítico Gânglios sensoriais
Human herpesvirus 2	Herpes Simplex 2 (HSV-2)	Alphaherpesvirinae	
Human herpesvirus 3	Varicela zoster (VZV)	Alphaherpesvirinae	Longo / linfoproliferativo Linfócitos B
Human herpesvirus 4	Vírus Epstein-Barr (EBV)	Gammaherpesvirinae	
Human herpesvirus 5	Citomegalovírus (CMV)	Betaherpesvirinae	Longo / citomegálico Monócitos – glandular/renal Linfoproliferativo / Linfócitos
Human herpesvirus 6	HHV-6 (A ou B)	Betaherpesvirinae	
Human herpesvirus 7	HHV-7	Betaherpesvirinae	Variável / linfoproliferativo Linfócitos B – células Endoteliais
Human herpesvirus 8	Vírus do sarcoma de Kaposi (KSHV)	Gammaherpesvirinae	

## PACIENTES E MÉTODOS

As amostras foram recebidas de pacientes das unidades de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH, N=35) e de transplante de órgãos sólidos (TOS, N=19), ou de pacientes com doenças malignas hematológicas (pediátricos N=44; adultos N=68), tumores sólidos pediátricos (TSP, N=38), e tumores sólidos de adultos (TSA, N=10). Herpesvírus foram diagnosticados pelo teste de PCR-multiplex (LOD 5-25 cópias/mL) e, quando o resultado foi positivo para EBV, CMV ou HHV-6, estes foram confirmados por PCR em tempo-real. Adicionalmente, os poliomavírus BK e JC, e adenovírus foram detectados por PCR-nested e confirmados por sequenciamento direto (Figura 1).

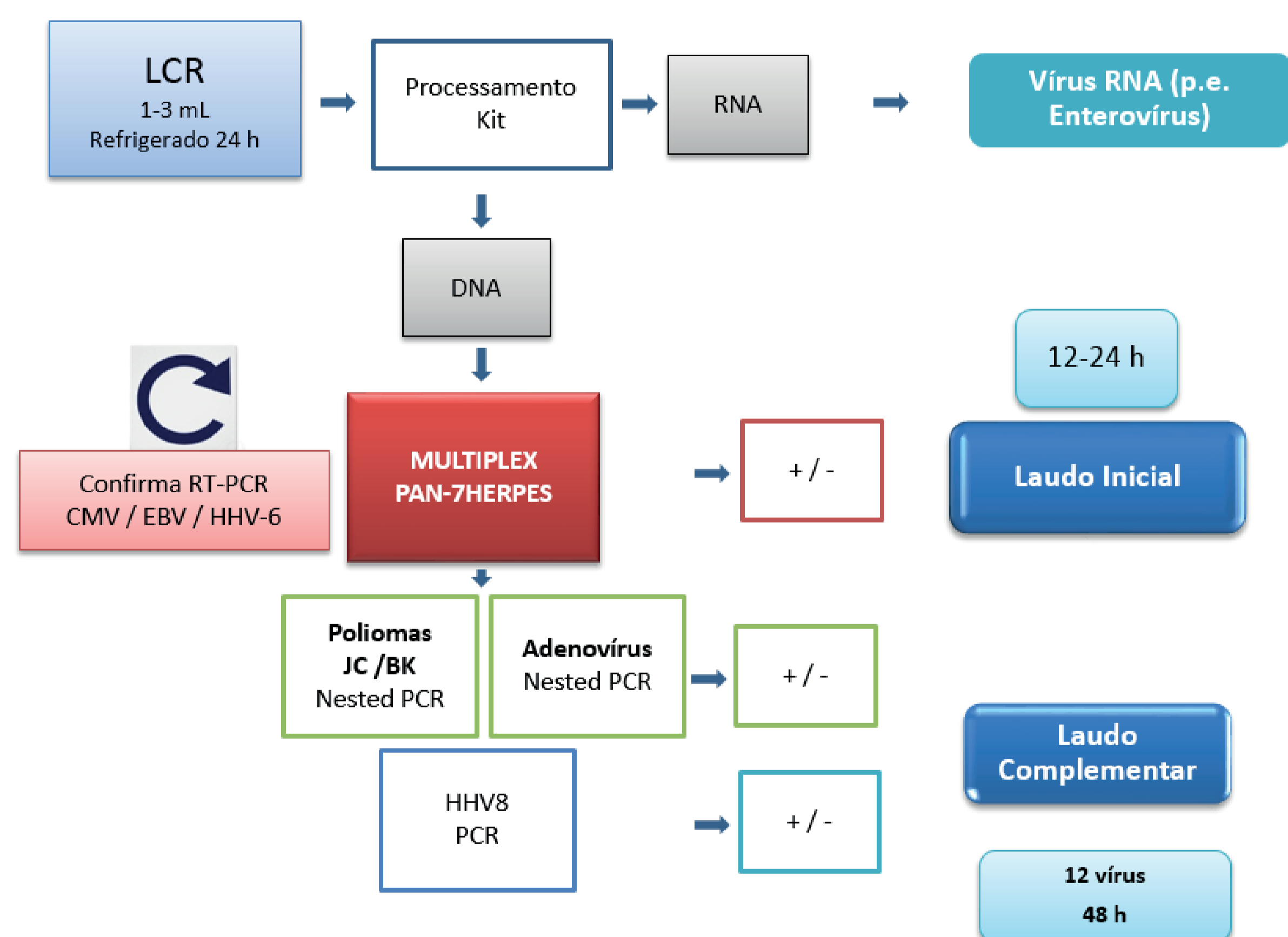


Figura 1. Algoritmos para o diagnóstico de encefalites virais nos pacientes transplantados e com câncer.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A frequência de detecção de pelo menos um herpesvírus foi de 19,6% (95% IC 14,2-26,35) em todo o grupo amostral, sendo 25,7% em pacientes TCTH e 5,3% em TOS. Nas neoplasias hematológicas, a infecção por herpesvírus teve a frequência de 19,6%, apresentando diferença, embora não significativa, entre pacientes adultos [N=68; 16 episódios (23,5%) sendo 4 com infecções múltiplas] e pediátricos [N=44; 5 episódios únicos (10,4%)] (p= 0,09). Pacientes com tumores sólidos também exibiram frequências diferentes de infecções por herpesvírus (30,0% em TSA vs. 18,4% em TSP) (Tabela 2). EBV foi o herpesvírus mais frequentemente detectado

(7,9%) (Figura 2); pacientes TCTH e adultos com câncer sólido ou hematológico tiveram entre 9 e 10%, enquanto crianças exibiram frequências mais baixas (6,8 e 5,3% em hematológico e TSP, respectivamente), provavelmente refletindo um efeito combinado da idade da soroconversão e status de imunossupressão. Interessantemente, 4 dos 7 herpesvírus detectados em TSP foram Roseolovirus (HHV-6 e 7, com HHV-7 como o único patógeno detectado em um caso) (Figura 3). Da mesma forma, a detecção de CMV (6,1%) foi maior em pacientes TCTH adultos do que em pacientes pediátricos (0 e 3%), sendo o principal patógeno em TSA. O vírus VZV foi o único patógeno detectado em TOS (3,7%). Infecção por poliomavírus BK foi detectada em pacientes TCTH e hematológicos na frequência de 5% (Figura 4).

Tabela 2. Frequência dos herpesvírus nas categorias amostrais avaliadas.

CATEGORIA	N	HERPES +	%
TCTH	35	9	25,7
TOS	19	1	5,3
Doenças Hematológicas	112	21	19,6
Pediátricas	44	5	10,4
Adultos	68	16	23,5
Tumores sólidos pediátricos	38	7	18,4
Tumores sólidos Adultos	10	3	30,0
<b>Total</b>	<b>214</b>	<b>41</b>	<b>19,2</b>

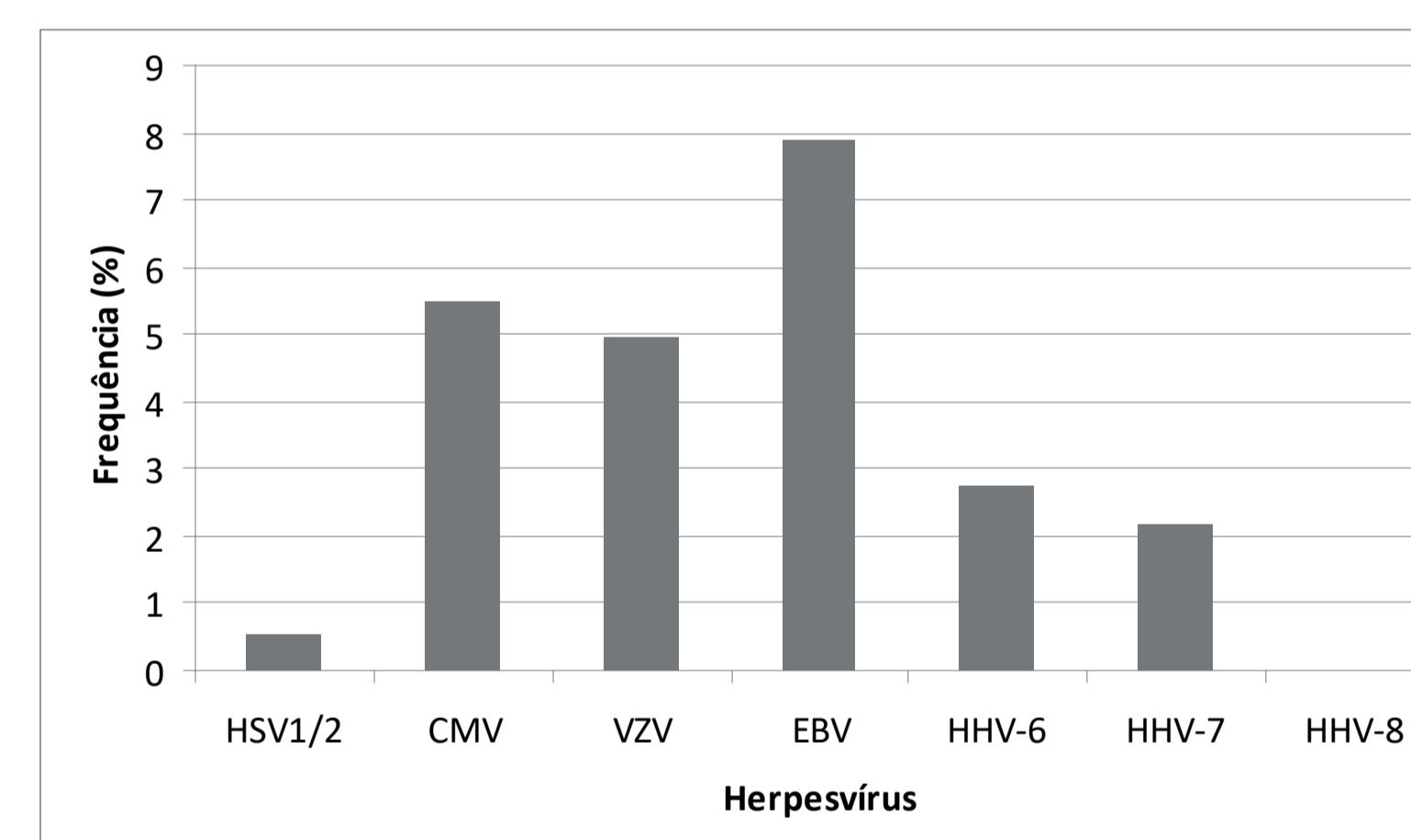


Figura 2. Frequência dos herpesvírus humanos no total de amostras analisadas.

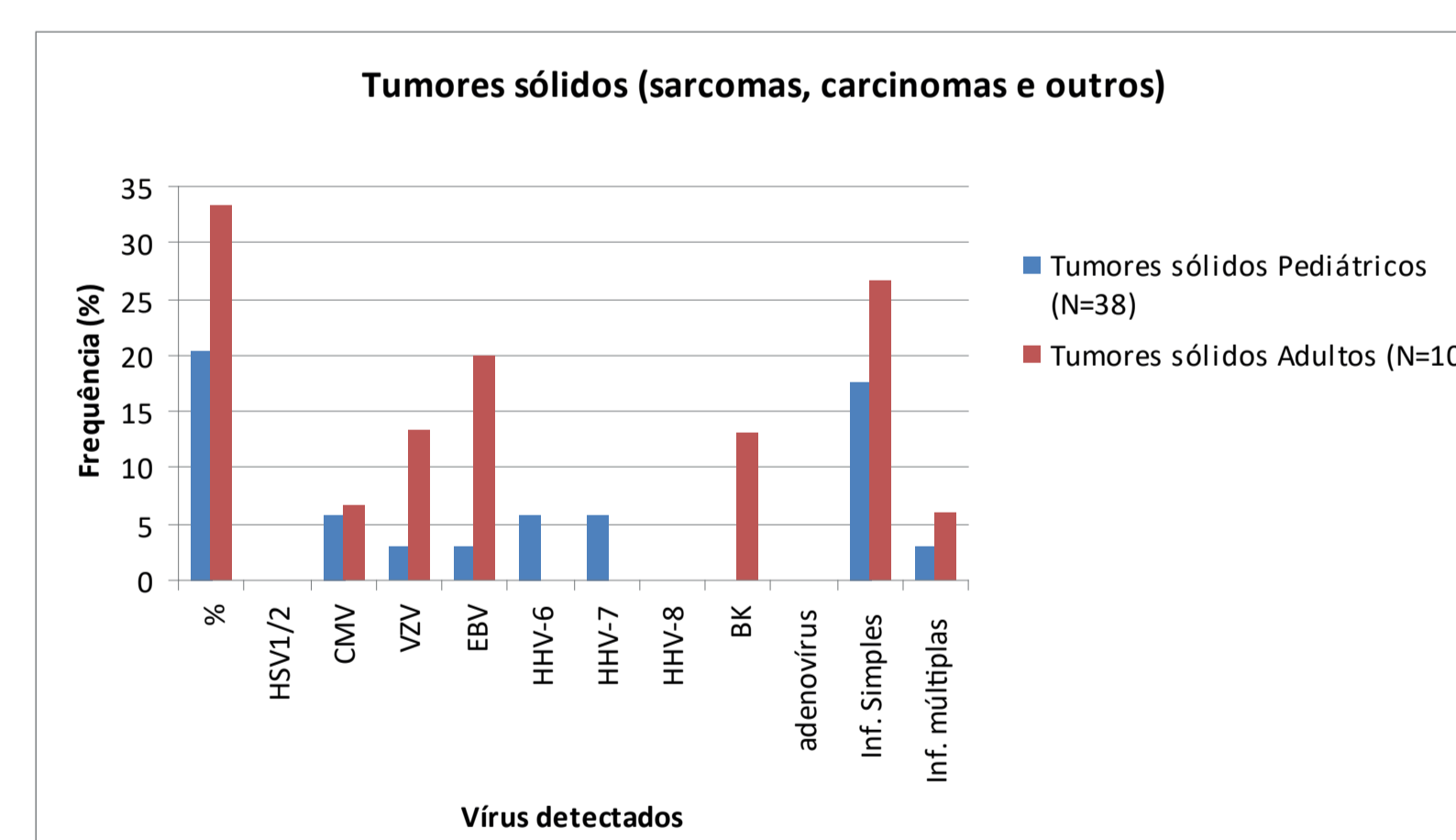


Figura 3. Frequência dos vírus detectados nos tumores de órgãos sólidos.

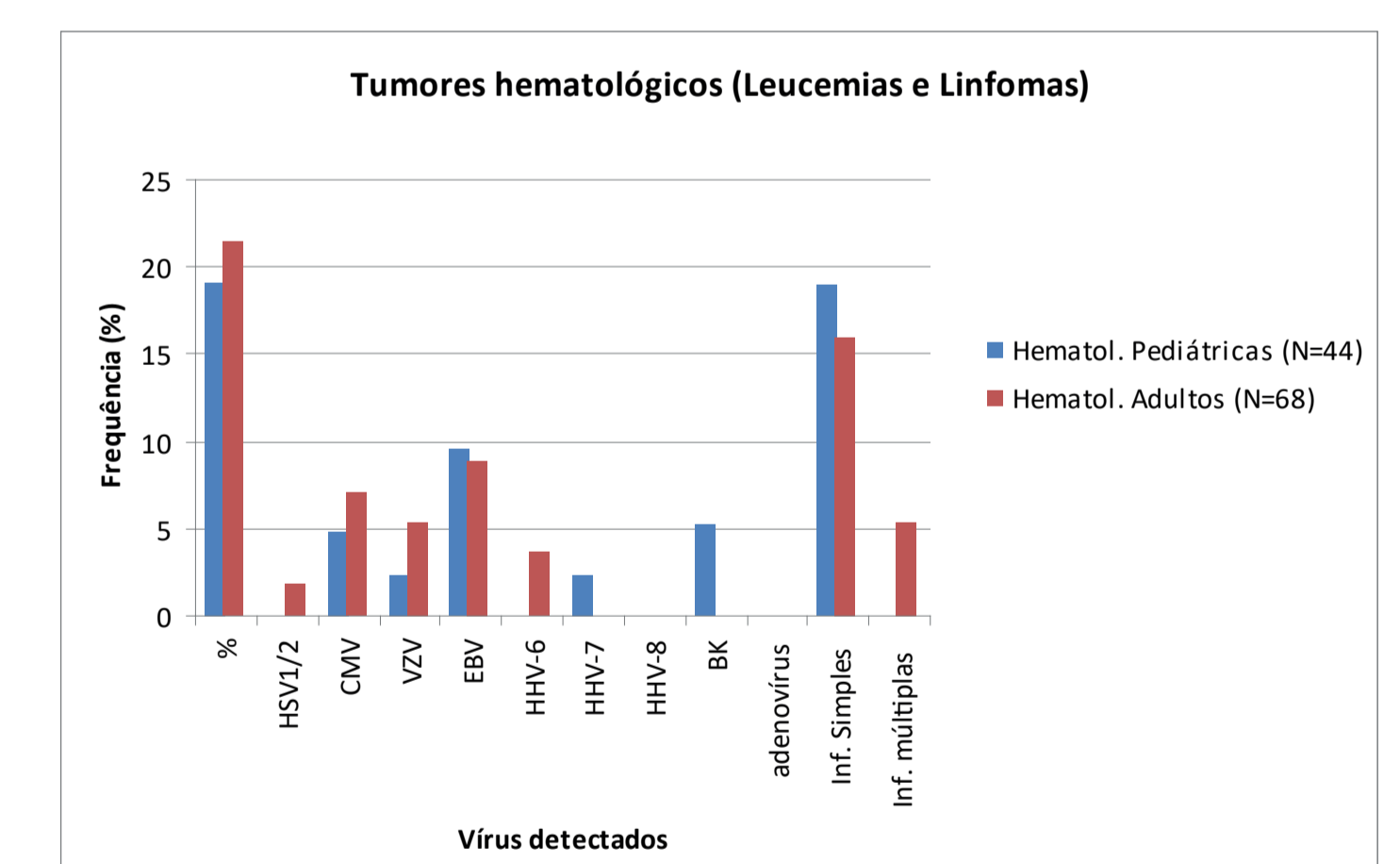


Figura 4. Frequência dos vírus detectados nos tumores hematológicos.

## CONCLUSÕES

Nossos resultados mostram uma alta frequência de encefalite associada a herpesvírus em pacientes transplantados e com câncer, com diferenças entre adultos e crianças bem como entre câncer sólido e hematológico. EBV foi o principal herpesvírus encontrado. Pacientes adultos com câncer tiveram um risco mais alto de encefalite associada à herpesvírus do que crianças. Estudos futuros com maior número de casos são necessários para confirmar nossos achados.

**Palavras-chaves:** Infecção SNC, vírus, Herpesviridae, TCTH.

Agências de Fomento:



Projeto Gráfico: Área de Edição e Produção de Materiais Técnico-Científicos / INCA