

RELATO DE CASO

MENINGITE NEUTROFÍLICA PERSISTENTE EM PACIENTE COM SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

**Sonia Fontes Marinho, Vera Helena Adensohn Paciullo, Marise Oliveira
Fonseca, Zarifa Houry, Mariângela Alvarez Yamin, Ricardo Minkoves,
Mônica Oliveira Santos Ramos Andrade e Marta Musa Cavallari**

A meningite neutrofílica persistente é raramente diagnosticada e é caracterizada pelo predomínio neutrofílico na contagem diferencial do número de leucócitos nas amostras de líquido cefalorraquidiano retiradas após sete dias de tratamento adequado. O paciente aqui descrito é soropositivo para o HIV, apresentou febre e confusão mental durante 4 meses e pleocitose neutrofílica na análise líquórica por mais 5 meses. Foi tratado desde o início com tuberculostáticos. Durante três meses as reações imunológicas, as culturas e as pesquisas diretas foram negativas. No sexagésimo dia de internação, a pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no líquor foi positiva e a cultura confirmou a presença de Mycobacterium tuberculosis resistente à isoniazida. Vários fatores podem provocar esta evolução incomum. O comprometimento da imunidade celular, principalmente na liberação de citocinas pró-inflamatórias como a IL 8 e o FNT. O uso concomitante de medicações que poderiam alterar a concentração líquórica dos tuberculostáticos e o aparecimento crescente de cepas multirresistentes foram discutidos.

Palavras-chaves: Meningite neutrofílica persistente. Meningite tuberculosa. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

A meningite bacteriana é caracterizada pela presença de pleocitose neutrofílica no exame do líquido cefalorraquidiano (LCR); após o início do tratamento apropriado ocorre: diminuição do número de leucócitos, predomínio linfomonocitário na contagem diferencial e a normalização gradual dos níveis de proteínas e de glicose^{9 19 20}.

Existe um pequeno grupo no qual a mudança do predomínio neutrofílico para o linfomonocitário não acontece; eles formam um subconjunto da síndrome de meningite crônica chamada de meningite neutrofílica persistente; esses possuem as seguintes características: 1) cefaléia, alteração da consciência, febre e/ou meningismo; 2) análise inicial do LCR mostrando 50% de neutrófilos na contagem diferencial de leucócitos acompanhada do aumento da concentração de proteínas e da diminuição da concentração de glicose; 3) tratamento com regime antimicrobiano apropriado para a etiologia

presumível da meningite; 4) negatividade dos esfregaços, reações imunológicas e culturas na amostra líquórica inicial, quando pesquisadas as bactérias de rotina e 5) análise do LCR repetida sete dias ou mais após o estudo inicial demonstrando pleocitose neutrofílica (50% neutrófilos) persistente, hipoglicorraquia e elevação da concentração de proteínas^{19 20}.

Relatamos o caso de um paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida que também apresentava meningite neutrofílica persistente.

RELATO DO CASO

Um homem de 23 anos, usuário de drogas intravenosas ilícitas e soropositivo para o HIV, foi internado no Instituto de Infectologia "Emílio Ribas" com história de febre, diarreia e tosse com expectoração amarelada há três dias. Apresentava-se taquipnéico, febril, com monilíase oral, com crepitações disseminadas à ausculta pulmonar e hepatoesplenomegalia. O exame radiológico do tórax revelou infiltrado com padrão intersticial difuso bilateral, a gasometria arterial não evidenciava alterações e o hemograma mostrava leucocitose, sem desvio à esquerda, linfopenia e anemia. A contagem dos linfócitos CD4 foi menor que 50cel/μl, a

Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo, SP.
Endereço para correspondência: Sonia Fontes Marinho.
Unidade de Internação do 8º andar, Instituto de Infectologia
"Emílio Ribas". Av. Dr. Arnaldo 165, 01255-090. São Paulo,
SP, Brasil.

Recebido para publicação em 06/11/95.

dos linfócitos CD8 481cel/ μ l e a razão CD4/CD8 menor que 0,1. Foram prescritos cotrimoxazol, hidrocortisona, rifampicina (RMP), isoniazida (INH), pirazinamida (PZA) e anfotericina B. Durante a primeira semana de internação, o paciente evoluiu com cefaléia e confusão mental; foi puncionado para a retirada de LCR; o resultado do exame quimiocitológico foi 2473cel/ mm^3 - 43 hemácias/ mm^3 , diferencial com 14% de linfócitos, 3% de monócitos e 83% de neutrófilos, proteínas de 105mg/dl e glicose de 32mg/dl. Administramos ampicilina e ceftriaxone. O paciente continuou apresentando febre, cefaléia e confusão mental; foi puncionado várias vezes e a análise do LCR sempre mostrou pleocitose neutrofílica, hipoglicorraquia e hiperproteinorraquia (Tabela 1). Durante a primeira semana de internação a pesquisa direta no escarro foi positiva para BAAR; as culturas de sangue, urina e LCR foram inicialmente negativas e as reações imunológicas para: lues, toxoplasmose,

citomegalvírus, herpesvírus, cisticercose, fungos e bactérias mostraram-se não reagentes. Mudamos a antibioticoterapia, pois o paciente mantinha febre e confusão mental, para vancomicina e ceftazidima. No sexagésimo dia de internação, a pesquisa direta no LCR foi positiva para BAAR, apesar do uso de RMP, INH e PZA durante todo este período; a cultura confirmou a presença de *Mycobacterium tuberculosis* resistente à INH, sendo então mantido o tratamento com RMP, PZA e acrescentado etionamzda e etambutol. A análise do LCR mostrou diminuição do número de leucócitos, ainda com predomínio neutrofílico e níveis de proteína e glicose próximos aos normais. O paciente foi encaminhado para seguimento ambulatorial mas usou a medicação irregularmente; um mês depois/ foi reinternado com história de febre e cefaléia, foram reintroduzidos os tuberculostáticos, mas o paciente faleceu em consequência de sepsis / por *Staphylococcus aureus*.

Tabela 1 - Resultados dos exames do líquido cefalorraquidiano do paciente.

	Dia de internação								
	15 ^o	19 ^o	25 ^o	32 ^o	42 ^o	60 ^o	80 ^o	115 ^o	145 ^o
número de células/ mm^3	2474	2901	1194	1194	1536	3328	1962	300	610
número de hemácias/ mm^3	43	12	2	2	4	437	2	768	31
contagem diferencial (%)									
linfócitos	14	9	31	4	5	19	1	26	25
monócitos	3	2	1	1	3	5	6	1	6
neutrófilos	83	89	68	95	91	76	93	73	69
plasmócitos					1				
proteínas mg/dl	105	142	174	90	180	275	255	150	114
glicose mg/dl	32	21	17	18	19	25	15	16	29
pesquisa direta do BAAR	-	-	-	-	-	+	+	-	-
Cultura do BAAR	-	-	-	-	+	+	+	-	-

DISCUSSÃO

A pleocitose encontrada no quimiocitológico do LCR, na maioria dos casos de meningite crônica, tem predomínio linfomonocitário; a neutrofilia é rara e geralmente secundária a infecções por: *Nocardia*, *Actinomyces*, *Brucella*, *Mycobacterium* ou fungos, principalmente *Candida*, *Aspergillus*, fungos dematiáceos e *Zygomycetes*, mas *Pseudallescheria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma* e *Coccidioides immitis* também foram descritos^{10 19 20}. Condições não infecciosas como: meningite química endógena ou exógena, hipersensibilidade a drogas e doenças imunológicas, também podem provocar meningite neutrofílica persistente^{19 20}.

O primeiro passo no processo de defesa do organismo contra microagressores é a mobilização

e ativação dos neutrófilos; após horas ou dias segue-se a resposta celular mononuclear; o mecanismo pelo qual esta conversão ocorre é desconhecido. Na meningite neutrofílica persistente deve haver contínua liberação de fatores quimiotáticos para neutrófilos, impedindo o predomínio das células linfomonocitárias²⁰. Nas primeiras cinco horas após a lesão inicial, a neurotaxia é mediada pelo fator de necrose tumoral gama, pelo componente do complemento C5a e pelos leucotrienos B4 (LTB4); a interleucina 8 (IL8) e a interleucina 6 (IL6) atuam após as primeiras cinco horas e a interleucina 1 beta, o fator de estimulação de colônias de granulócitos e monócitos e o fator de necrose tumoral alfa após as primeiras oito horas. As ações das

interleucinas 1 alfa, 2 e 4 permanecem obscuras. O C5a, os LTB₄, a IL8, o ácido hidroxieicoso tetraenóico e os oligopeptídios análogos são fozmilmetionilpeptídio são potentes fatores quimiotáticos para os neutrófilos^{4 6 14}.

Schaffher e cols²² e Diamont e cols³ demonstraram que organismos constituídos por elementos híficos, por exemplo, aspergilos e zigomicetos que formam hifas e nocardia e actinomicos que tem morfologia filamentososa provocam a persistente liberação desses fatores quimiotáticos²⁰.

A meningite neutrofílica persistente causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* é aparentemente contraditória, pois esta bactéria necessita da resposta imunocelular para ser controlada. Os achados mais comuns no quimiocitológico do LCR de pacientes com meningite tuberculosa são: hiperproteinorraquia, hipoglicorraquia e pleocitose linfocitária^{11 15}; apenas raros casos de neutrofilia persistente^{13 17 19} e alguns com pleocitose mínina ou ausente^{9 15} foram descritos.

Talvez o comprometimento da imunidade celular em pacientes infectados pelo HIV possa provocar uma resposta parcial à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, ocasionando a constante liberação de fatores quimiotáticos para neutrófilos e a persistente resposta da fase aguda. Nestes pacientes a concentração do fator de necrose tumoral e da IL6 podem estar aumentadas e são capazes de provocar a resposta da fase aguda, entretanto a secreção do FNT e da IL6 estão diminuídas após o estímulo com lipopolissacárides⁸.

Poucos trabalhos foram realizados com o objetivo de demonstrar a existência de diferenças significativas no quadro clínico e laboratorial da meningite tuberculosa entre pacientes com ou sem infecção pelo HIV^{1 5}.

Os resultados sugerem que o comprometimento do sistema nervoso central é mais freqüente nos pacientes soropositivos para o HIV, e que nesse grupo a ocorrência de sinais meníngeos seja menos usual. Sinais clínicos e radiológicos de tuberculose extrameníngea são comuns aos dois grupos, mas a adenopatia intratorácica ou intrabdominal parece ser mais encontrada entre os pacientes infectados pelo HIV. Outras diferenças não são significativas, a evolução clínica e a taxa de mortalidade foram similares nos dois grupos¹⁵.

Apesar destes resultados, há alguns fatos que devem ser considerados no manejo dos

pacientes soropositivos para o HIV com tuberculose: eles desenvolvem rapidamente a doença ativa a partir da reativação do foco endógeno ou da infecção primária^{2 22}; a duração dos sintomas por mais de duas semanas (antes da internação) e a contagem de linfócitos CD4 menor que 200cel/μl são indicadores de mau prognóstico¹⁰ e que alguns pacientes evoluem para a forma disseminada da tuberculose apesar do uso adequado e precoce dos tuberculostáticos^{1 5}.

Os estudos sobre a influência das alterações na imunidade mediada por células do paciente infectado pelo HIV na evolução da tuberculose estão incompletos, mas parecem não explicar a ocorrência da meningite neutrofílica persistente que também é rara no paciente com AIDS avançada.

Alguns autores^{1 5} acreditam que a evolução mais arrastada em paciente com co-infecção pelo HIV e *Mycobacterium tuberculosis* decorre do uso concomitante de outras drogas que poderiam diminuir os níveis séricos ou líquóricos dos tuberculostáticos. O paciente aqui descrito iniciou tratamento com INH, RMP, PZA e corticóide no primeiro dia de internação, além de outras medicações; a única droga usada que pode alterar o metabolismo ou a absorção das drogas do esquema tríplice foi o corticóide¹⁷, cujo uso não pode ser evitado por fazer parte do tratamento da meningite tuberculosa.

Outro fator que pode modificar a resposta terapêutica é o encontro, cada vez mais freqüente, de cepas de micobactérias resistentes às drogas. Pessoas com comportamento de risco ou já infectadas pelo HIV (especialmente usuários de drogas intravenosas ilícitas) parecem ter maior possibilidade de adquirir tuberculose provocada por cepas resistentes, principalmente a partir da infecção primária⁷.

Embora seja raro o isolamento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a drogas de líquido¹², este fato deve se tornar mais freqüente após o recente aumento do número de casos de tuberculose causada por micobactérias resistentes aos tuberculostáticos.

SUMMARY

Persistent neutrophilic meningitis is rarely found and it is characterized by predominance of the number of neutrophils in samples of C SF (cerebrospinal fluid) from the patient after seven days of treatment. The above patient in HIV positive;

he has developed fever and mental disorder for 4 months and has presented neutrophilic pleocytosis in analysis of CSF for more than 5 months. Since the beginning or the treatment he has taken antituberculous drugs and corticosteroids. For 3 months, the serologic avaluation, smears and cultures were negative. On the 60th day in hospital, the investigation of acid-fast bacilli in CSF was positive and culture confirmed the presence of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to isoniazid. Several factors that may have caused this uncommon development were discussed: the disturbance of cell-mediated immunity, mainly in realse of IL 8 and TNF; the simultaneous use of medicines that could alter the CSF concentration of antituberculous drugs, and the increasing number of multiresistant strains.

Key-words: Persistent neutrophilic meningitis. Tuberculous meningitis. AIDS.

AGRADECIMENTO

Agradecemos à Dr^a Rita Manzano Sarti pela versão português-inglês do resumo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A, Gonzáles-LaHoz J, Bouza E. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *The New England Journal of Medicine* 326:668-672, 1992.
2. Daley CL, Small PM, Schecter GE, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs Jr WR, Hopewell PC. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *The New England Journal of Medicine* 326:231-235, 1992.
3. Diamond RD, Krzesicki R, Epstein B, Jao W. Damage to hyphal forms of fungi by human leukocytes *in vitro*. *American Journal of Pathology* 91:313-323, 1978.
4. Downey GP, Fukushina T, Fialkow L. Signaling mechanisms in human neutrophils. *Current Opinion in Hematology* 2:76-88, 1995.
5. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *American Journal of Medicine* 93:520-524, 1992.
6. Faitlwciz AR. Neutrófilos: novos agentes nos seus mecanismos de ação e aplicações clínicas. *Revista da Associação Médica Brasileira* 39:243-248, 1993.
7. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *The New England Journal of Medicine* 328:521-526, 1993.
8. Friedland JS, Hartley JC, Hartley CGC, Shattock RJ, Griffin GE. Inhibition of ex vivo proinflammatory cytokine secretion in fatal *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clinical Experimental Immunology* 100:233-238, 1995.
9. Greenlee JE. Abordagem ao diagnóstico de meningite. *Clínicas de Doenças Infecciosas da América do Norte* 4:575-590, 1990.
10. Grispshove BM, Ellner JJ. Chronic meningitis. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and practice of infectious diseases*, 4^a edição, Churchill-Livingstone, London p. 865-874, 1995.
11. Haas DW, Des Prez RM. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and practice of infectious diseases*, 4^a edição, Churchill-Livingstone, London p. 2213-2243, 1995.
12. Horn DL, Hewlett Jr D, Peterson S, Sabido D, Opal SM. RISE-resistant tuberculous meningitis in AIDS patient. *The Lancet* 341:177-178, 1993.
13. Jeren T, Beus I. Characteristics of cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. *Acta Cytologica* 26:678-680, 1982.
14. Kuhns DB, DeCarlo E, Hawk DM, Gallin JI. Dynamics of the cellular and humoral components of the inflammatory response elicited in skin blisters in humans. *The Journal of Clinical Investigation* 89:1734-1740, 1992.
15. Laguna F, Abrades M, Outrage A, Gonzalez-Lahoz JM. Tuberculous meningitis with acellular cerebrospinal fluid in AIDS patients. *Current Science* 6:1165-1167, 1992.
16. Leonard JM, Des Prez RM. Meningite tuberculosa. *Clínicas de Doenças Infecciosas da América do Norte* 4:761-778, 1990.
17. Lopez MT, Lluch M, Fernandez-Sola J, Coca A, Urbano-Marquez A. Tuberculous meningitis with atypical presentation in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Medicine Clinical (Barcelona)* 98:543-544 1992.
18. Ministério da Saúde - Secretaria de Assistência à Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis. Interações de tuberculostáticos com outras drogas. In: *Co-Infecção TB/HIV/AIDS* p.17, 1994.

Relato de Caso. Marinbo SF, Paciullo VHA, Fonseca MO, Kboury Z, Yamin MA, Minkoves R, Andrade MOSR, Cavallari MM. Meningite neutrofílica persistente em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 30:241-245, mai-jun, 1997.

19. Peacock Jr JE. Meningite neutrofílica persistente. *Clínicas de Doenças Infecciosas da América do Norte* 4:739-759, 1990.
20. Peacock Jr JE, McGinnis MR, Cohen MS. Persistent neutrophilic meningitis. *Medicine* 63:379-395, 1984.
21. Schaffner A, Douglas H, Braude A. Selective protection against conidia by mononuclear and against mycelia by polymorphonuclear phagocytes in resistance to *Aspergillus*. *The Journal of Clinical Investigation* 69: 617-631, 1982.
22. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, Walker AT, Friedland GH. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection *The New England Journal of Medicine* 320:545-550, 1989.