



SERVIÇO DE NEUROLOGIA

Dir. de serviço: Dr. Vasco Salgado

VASCULITE DO SNC A VÍRUS VARICELLA ZOSTER: uma causa tratável de paraparésia espástica progressiva

Sessão Clínica do HFF
12-06-2014

Mariana Santos
Cristina Costa

1. CASO CLÍNICO

The background of the slide is a dark blue gradient. On the right side, there is a large, abstract graphic element consisting of curved, overlapping lines that create a sense of depth and movement. A grid pattern is visible within these curves, particularly in the upper right quadrant. The overall aesthetic is modern and technical.

1. CASO CLÍNICO

♂ 56a, caucasiano, natural de Luanda, residente em S. Tomé

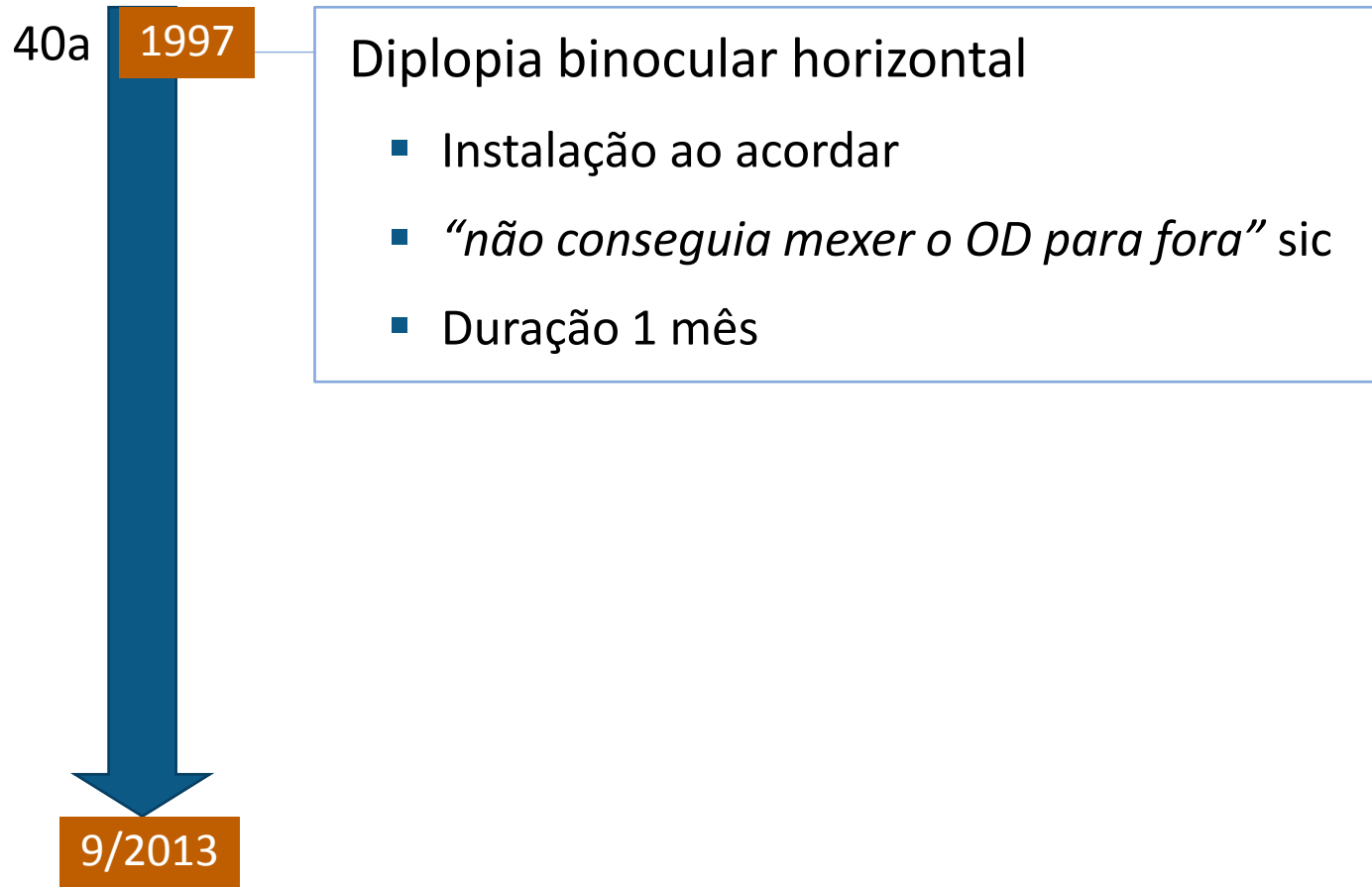
a. Antecedentes pessoais

- Malária (1996 e 2010)
- Hepatite viral (?) aos 12 anos
- Hernioplastia inguinal 2000
- Sem hábitos tabágicos, etanólicos ou terapêutica habitual
- Sem história de varicela ou zona

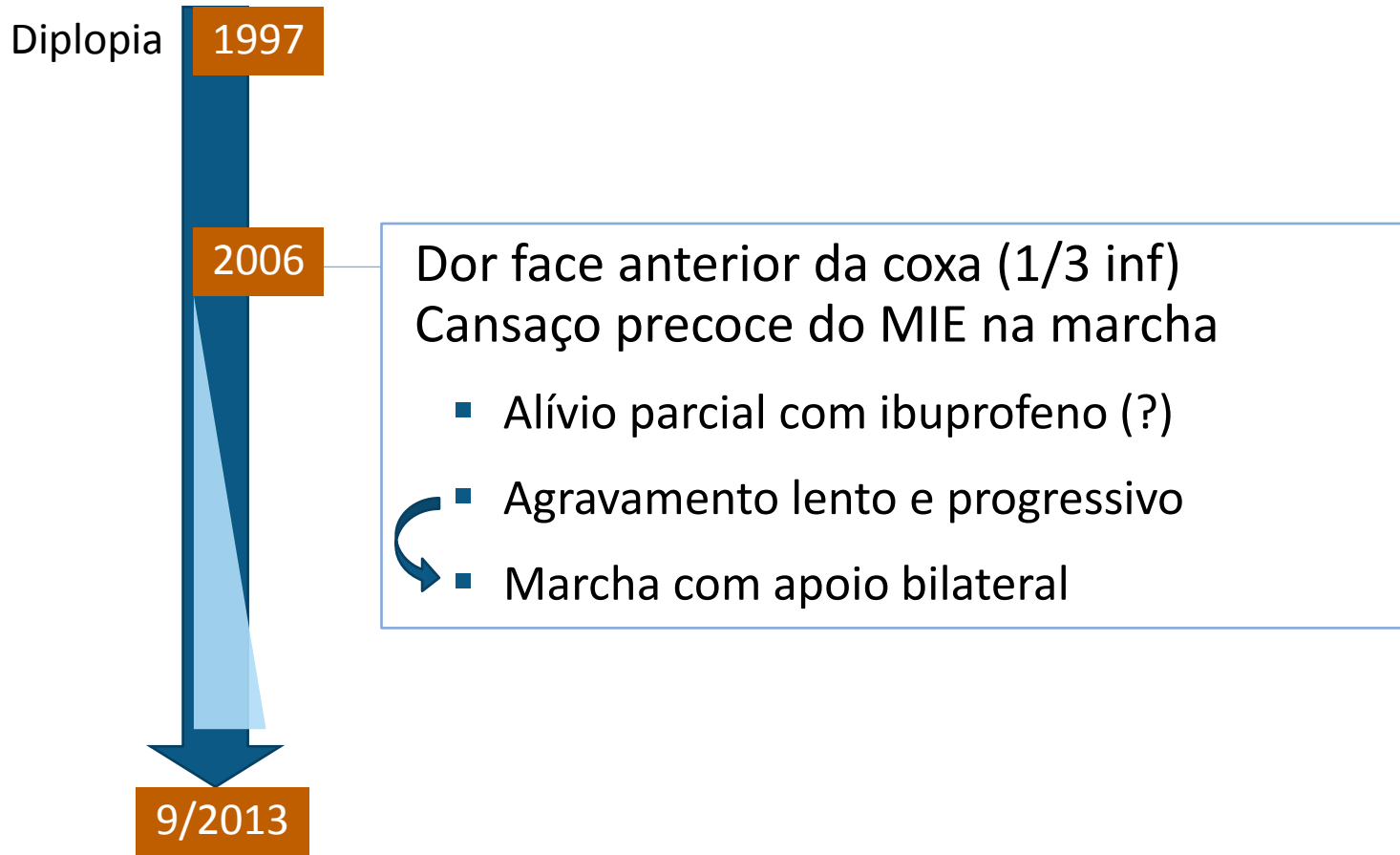
b. Antecedentes familiares

- Esposa – história sugestiva de episódios recorrentes de Zona (desde 1997)

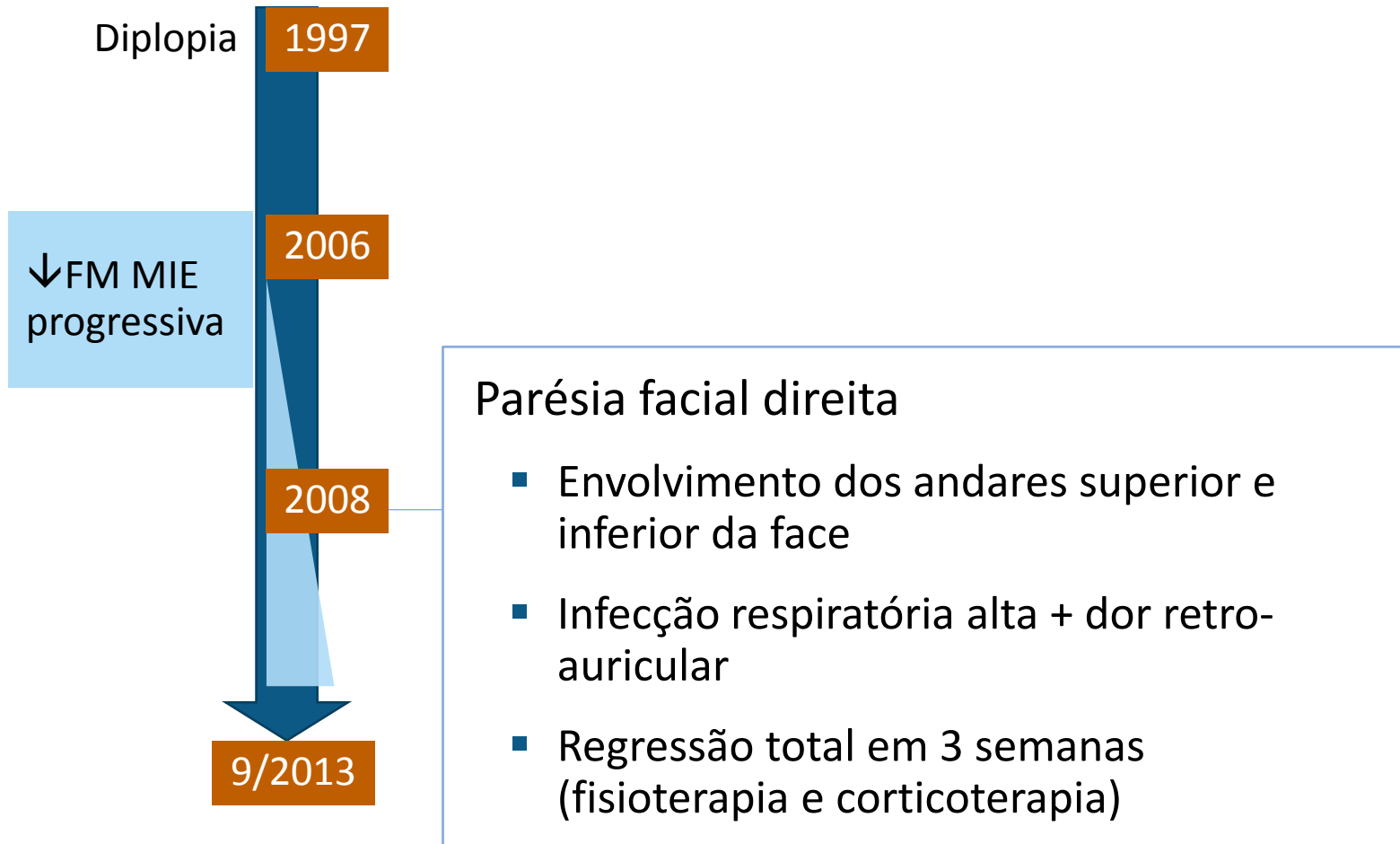
C. História da Doença Atual



C. História da Doença Atual

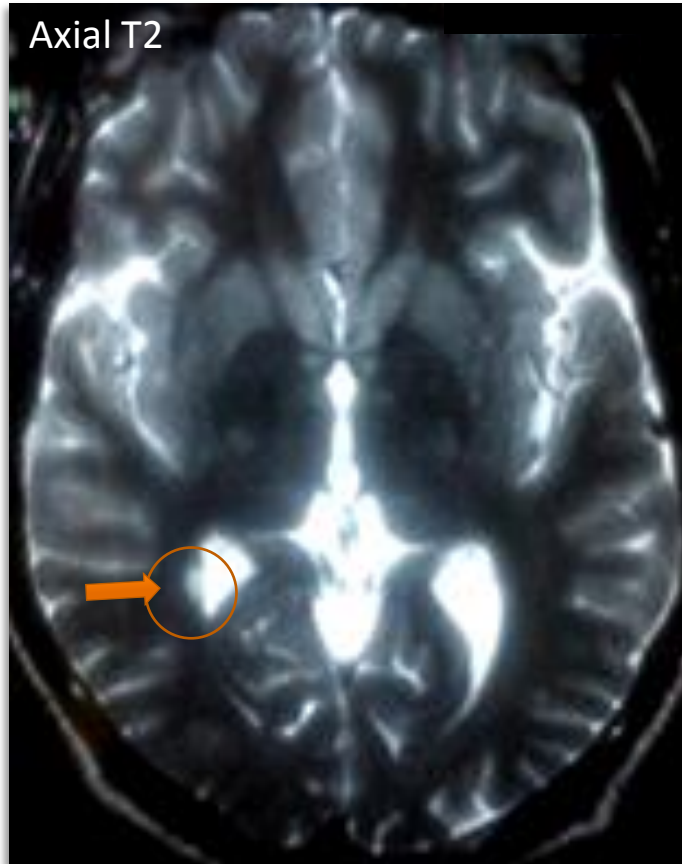
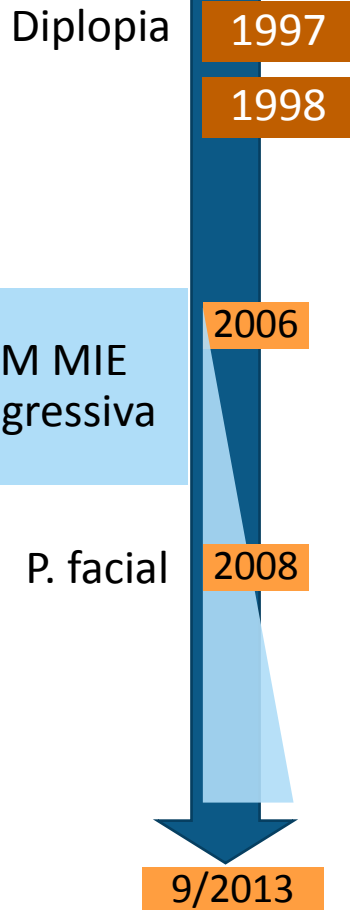


C. História da Doença Atual



1. CASO CLÍNICO

C. HDA – Seguimento médico prévio: RM



1. CASO CLÍNICO

C. HDA – Seguimento médico prévio: RM

Diplopia 1997

1997

2001

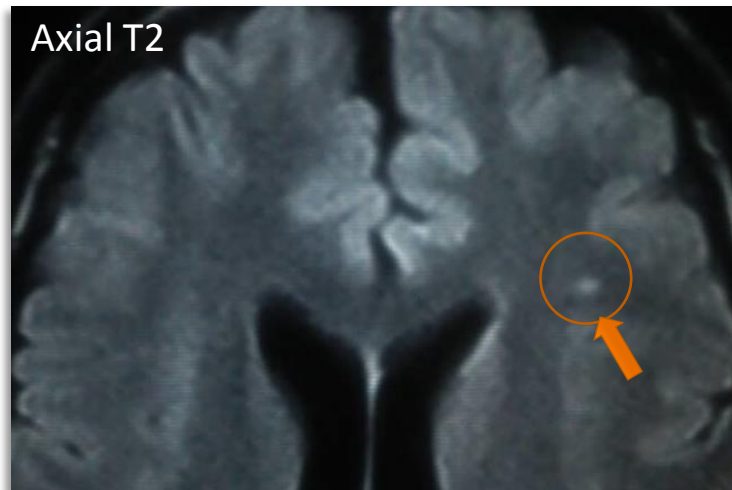
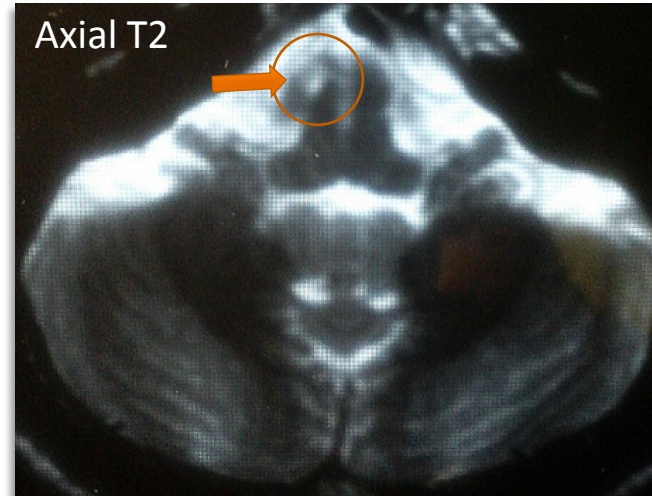
2006

↓FM MIE
progressiva

P. facial 2008

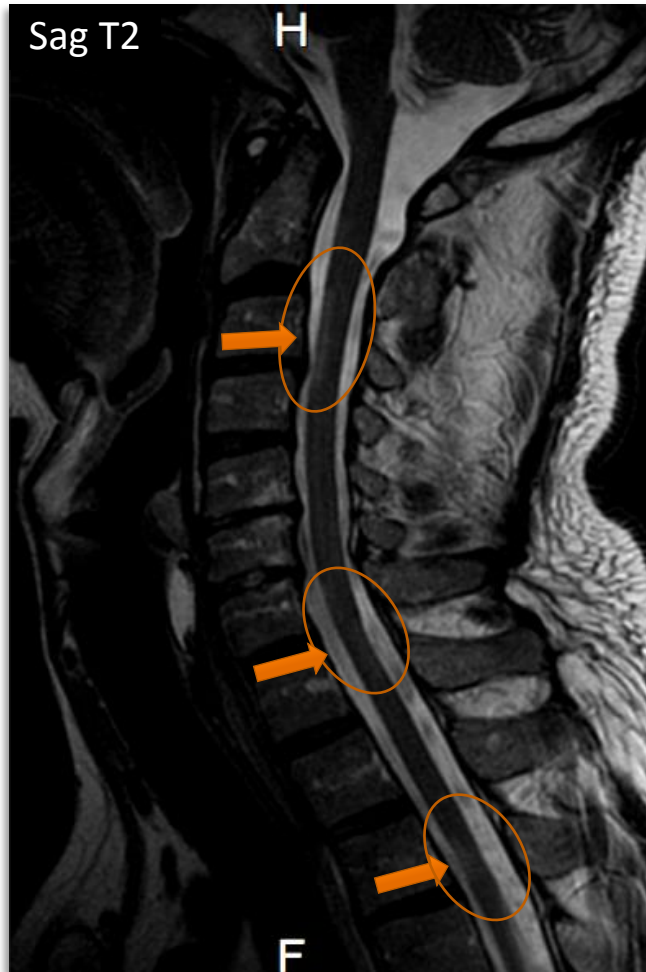
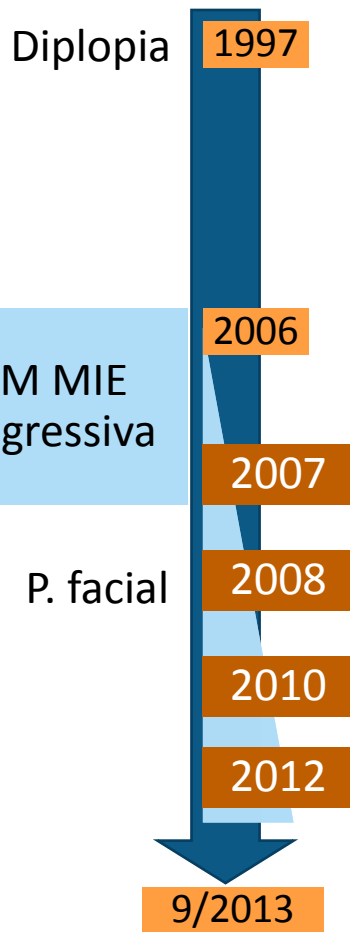
2008

9/2013



1. CASO CLÍNICO

C. HDA – Seguimento médico prévio: RM



1. CASO CLÍNICO

C. HDA – Seguimento médico prévio

Hipótese diagnóstica e tratamento

Doença desmielinizante primária?

Diplopia 1997

1997

↓ FM MIE
progressiva

2006

P. facial 2008

2008

2010

2012

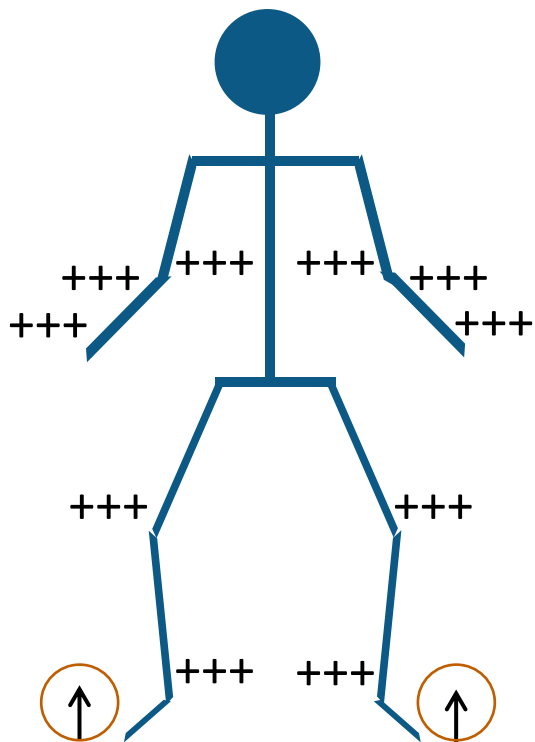
9/2013

- Angioplastia com balão de ambas as veias jugulares internas (“insuficiência venosa crónica crânio-cervical”)
- Injeção de medula óssea autóloga iv + no espaço subaracnoideu

1. CASO CLÍNICO

9/2013

d. Exame Objetivo



MS

- Hiperreflexia miotática

MI

- Paraparésia espástica assimétrica (↑esquerda)
- Hiperreflexia miotática

		MID	MIE
Coxa	Abdução	5-	4+
	Flexão	4+	4-
Perna	Extensão	5	4-
	Flexão	5-	3+
Pé	Extensão	5	2
	Flexão	5	4

- Hipostesia vibratória maleolar e rotuliana **MIE**

1. CASO CLÍNICO

9/2013

d. Exame Objetivo

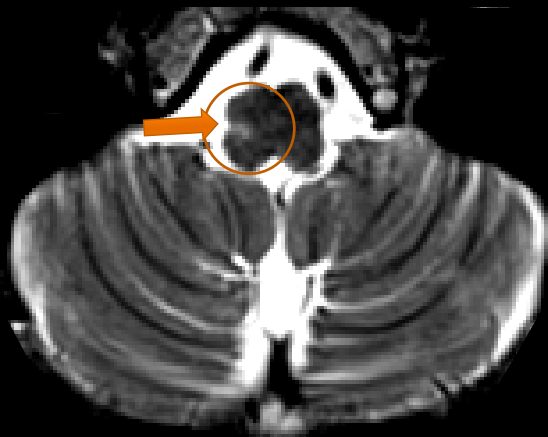
- Marcha espástica com circundução e inversão dos pés, mais acentuadas à esquerda



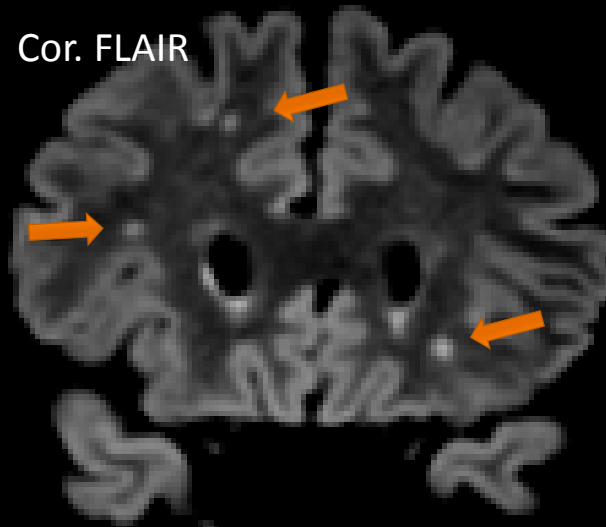
9/2013

e. Exames complementares de diagnóstico – RM-CE

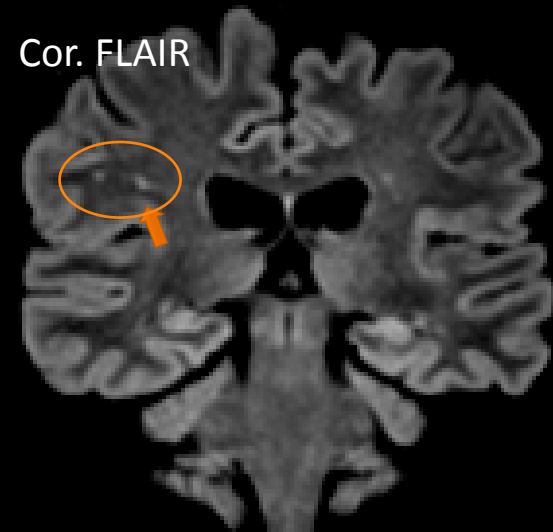
Ax. T2



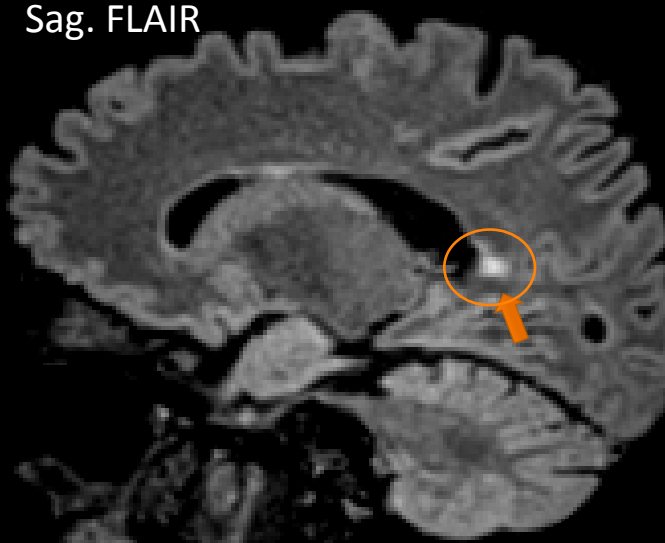
Cor. FLAIR



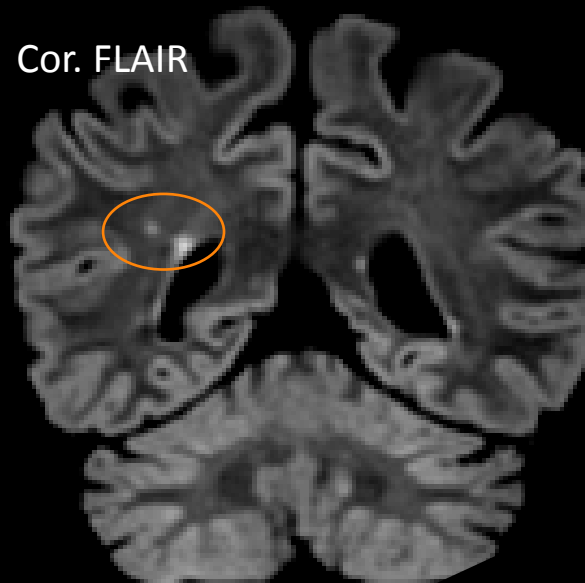
Cor. FLAIR



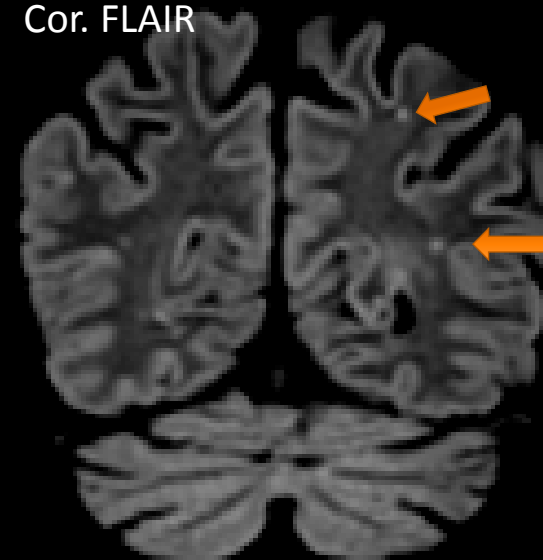
Sag. FLAIR



Cor. FLAIR

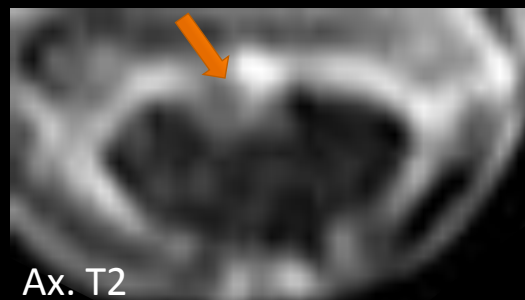


Cor. FLAIR



9/2013

e. Exames complementares de diagnóstico – RM medular



1. CASO CLÍNICO

9/2013

e. Exames complementares de diagnóstico

■ Análises

A.Gerais sem alt significativas

Hb 13.2, GB 7700, plaq 230.000; VS 22, PCR 0.44
Ionograma, perfil hepático, renal e lipídico, urina II normais
Proteínas totais 6.23, albumina 3.63, ácido fólico 6.41, Vit B12 311

D. Infeciosas – IgG anti-VZV 1773mU/mL; IgM neg

Negativo: serologia HIV 1 e 2, EBV, adenovírus e Mycoplasma pneumoniae; VDRL e P.Rosa Bengala

Doenças auto-imunes sistêmicas – negativo

Normal/negativo: FR, ANA, Ac anti-SSA, -SSB, -Sm, dsDNA c e p-ANCA neg,
HLA B*07,*40, estudo SAF, ECA

1. CASO CLÍNICO

9/2013

e. Exames complementares de diagnóstico

- Análises – LCR

Ex. Citoquímico: 1 célula, prot 67.3, glicose 57 (soro 96)

Bandas oligoclonais IgG
presentes

Índice de Tibbling 0.7
Coeficiente da albumina
normal
IgG, IgA, IgM normais

IgG anti-VZV **118 U**

Índice LCR/soro **2.80**

Negativo: IgG/IgM anti-EBV, anti-CMV e anti-
Mycoplasma pneumoniae, R. Rosa Bengala, VDRL
Ex cultural negativo

- Potenciais evocados visuais e auditivos – normais
- EMG – “redução da ativação voluntária dos músculos tibial anterior e gêmeo interno do lado esquerdo (défice motor piramidal?)”

1. CASO CLÍNICO

9/2013

f. Impressão diagnóstica

Vasculopatia do SNC a vírus Varicella zoster

- ✓ Evolução prolongada
- ✓ Multifocal e com envolvimento de pequenos vasos
 - Lesões focais encefálicas
 - Mielopatia – lesões isquémicas +/- infecção parenquimatosa
 - Neuropatia(s) craniana (isquémica) *versus* lesões tronco cerebral

10/2013



g. Tratamento

- Aciclovir IV 750mg tid durante 14 dias
- Prednisolona 1mg/Kg/d nos primeiros 5 dias
- Valaciclovir 1g tid – 2 meses

1. CASO CLÍNICO

h. Evolução

Alta hospitalar

- ↓FM MIE residual (G5-/5, excepto extensão do pé G4+/5)
- Melhoria da qualidade de marcha



1. CASO CLÍNICO

h. Evolução

Alta hospitalar

- ↓FM MIE residual (G5-/5, excepto extensão do pé G4+/5)
- Melhoria da qualidade de marcha



8 meses

- Estável

2. REVISÃO TEÓRICA: Vasculopatias do SNC a vírus Varicella zoster

1. Introdução
2. Patogenia da infecção vascular por VZV
3. Apresentação clínica
4. Apresentação imagiológica
5. LCR e confirmação virológica
6. Tratamento

Revisão Teórica: VASCULOPATIAS DO SNC POR VÍRUS VARICELLA ZOSTER

2.1 INTRODUÇÃO

2.1) INTRODUÇÃO

VZV – vírus DNA
Família α -Herpesviridae

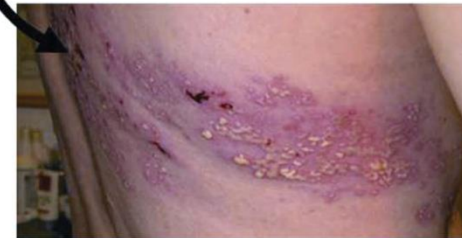
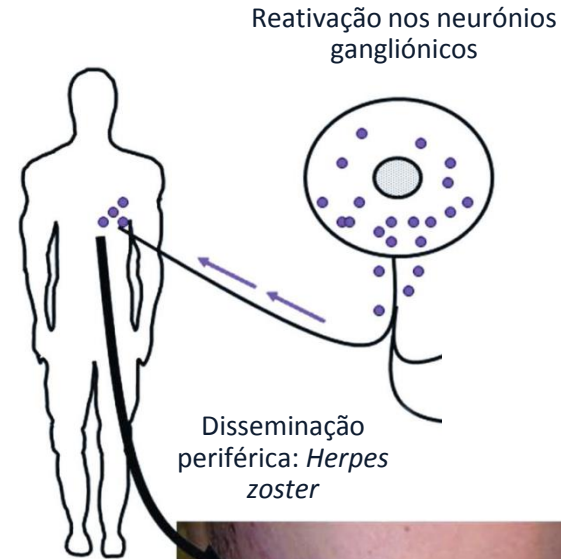
Infeção primária
VARICELA

Latência
Neurónios ganglionares

Reativação
ZONA

Complicações Neurológicas

ZOSTER SINE
HERPETE



NEURALGIA PÓS-
HERPÉTICA

VASCULOPATIA

MIELOPATIA

MENINGO-
ENCEFALITE /
CEREBELITE

D. OFTALMOLÓGICA

2.1) INTRODUÇÃO

VASCULOPATIA

1^{os} casos descritos há ~50 anos

- Arteriopatia pós herpes zoster oftálmico com hemiparésia contralateral

Angeíte granulomatosa, vasculite/encefalite a VZV

Últimas décadas

↑ casos descritos – ↑ **ESPECTRO CLÍNICO**

- D. Aguda vs prolongada
- Isquémia (AVC e AIT) vs hemorragia
- Grandes vs pequenos vasos

- IMUNOCOMPETENTES e IMUNODEPRIMIDOS
- Após zona, varicela ou na ausência de exantema (37%)
- Incidência em adultos difícil de estimar
- ↑risco AVC após Zona: ↑127% nos primeiras 2S, ↑17% 2S-1A, 5% >1^a *
- Crianças: 31% de todos os AVC

Revisão Teórica: VASCULOPATIAS DO SNC POR VÍRUS VARICELLA ZOSTER

2.2 PATOGENIA DA INFEÇÃO VASCULAR

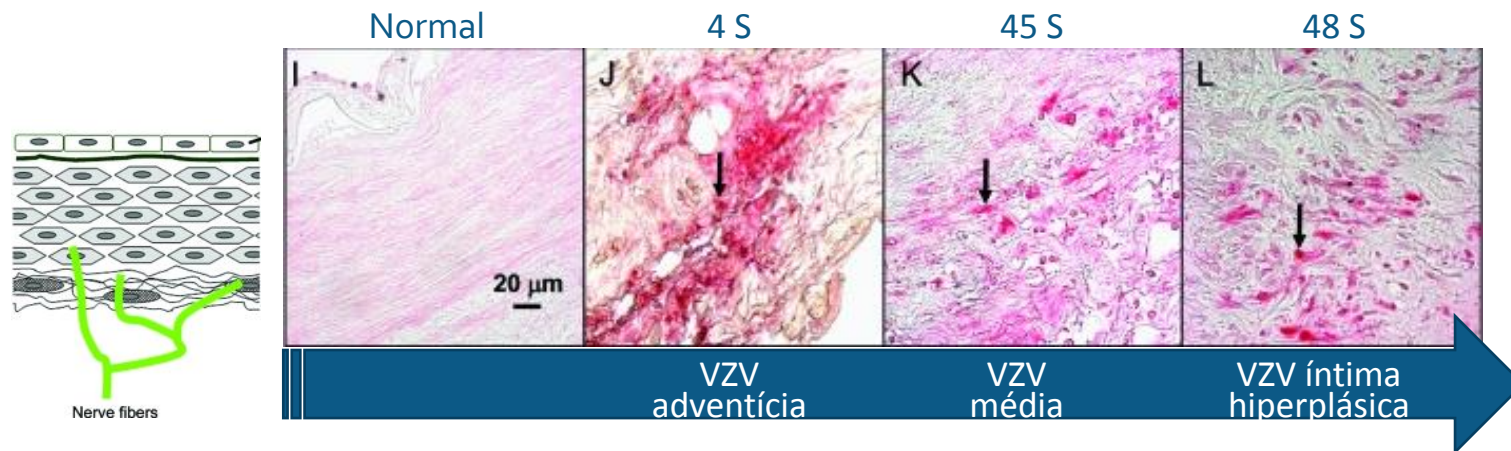
2.2) PATOGENIA DA INFEÇÃO VASCULAR

1. Reativação VZV nos neurónios ganglionares

2. Transporte até à parede arterial

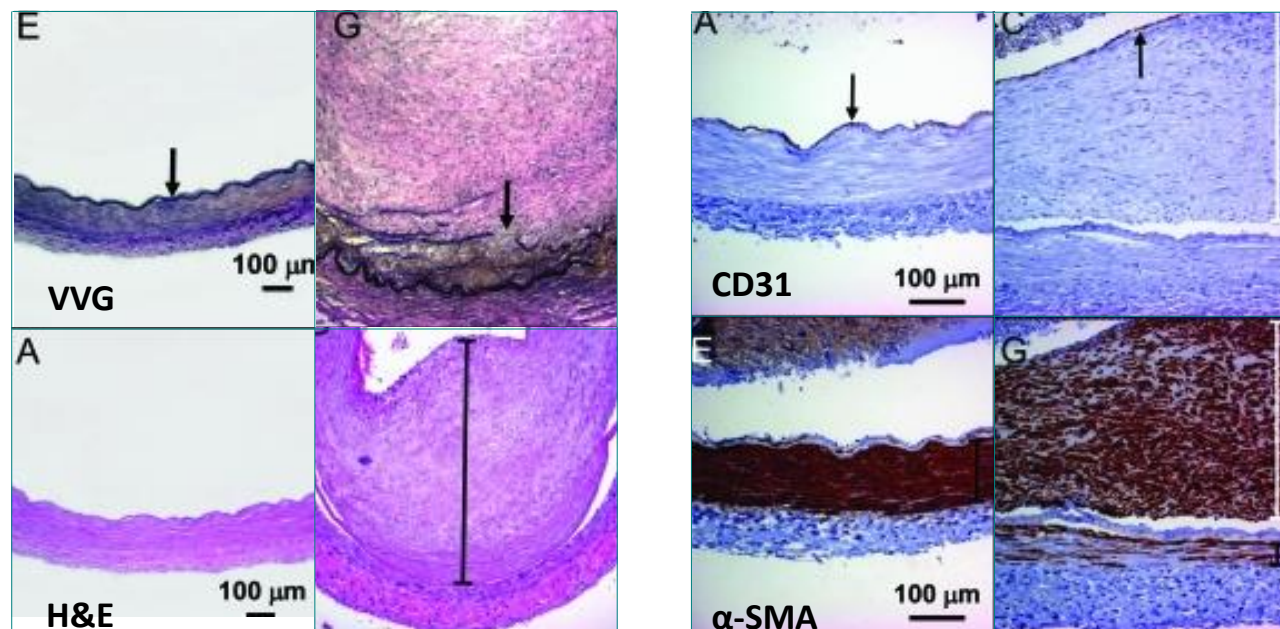
■ Transmissão Neuronal Retrógrada

- Aferentes do gânglio de Gasser → art. da circulação anterior
- Aferentes dos gânglios das raízes dorsais cervicais → art. da circulação posterior



2.2) PATOGENIA DA INFEÇÃO VASCULAR

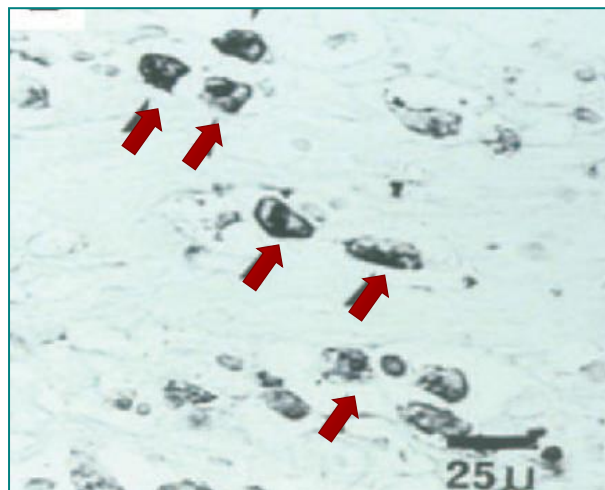
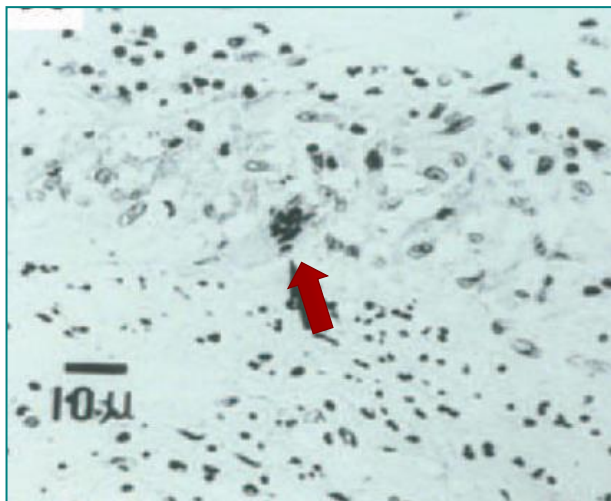
3. Infecção da parede arterial → Recrutamento de céls inflamatórias
→ Remodelação vascular → Lesão parenquimatosa



- Disrupção da lâmina elástica interna
- Espessamento progressivo da íntima com células musculares lisas(CML) e miofibroblastos / \downarrow CML na média

2.2) PATOGENIA DA INFEÇÃO VASCULAR

3. Infecção da parede arterial → Recrutamento de céls inflamatórias
→ Remodelação vascular → Lesão parenquimatosa



Vários graus de envolvimento vascular

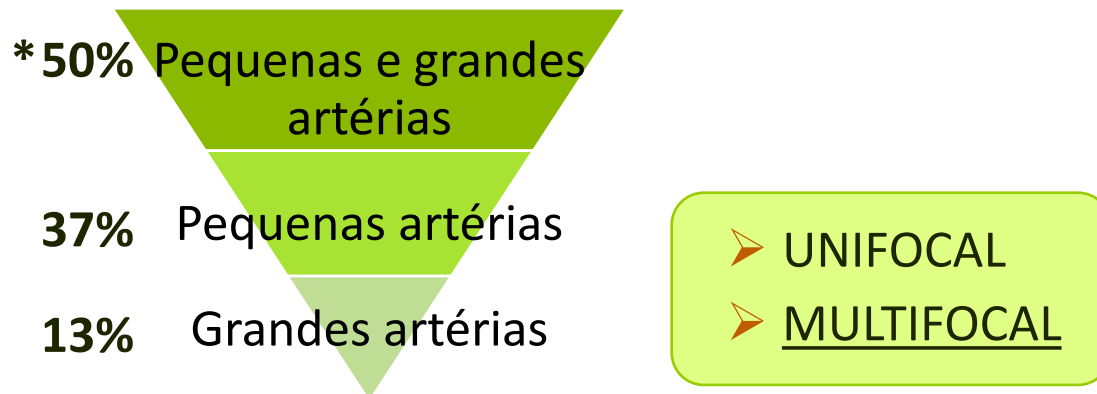
- ✓ Arterite necrosante
- ✓ Inflamação vascular crónica:
 1. Células gigantes multinucleadas
 2. Corpos de inclusão Cowdry tipo A

Grandes vasos	Pequenos vasos
<ul style="list-style-type: none">▪ Enfartes isquémicos e hemorrágicos▪ Junção SB-SC	<ul style="list-style-type: none">▪ Pequenos focos isquémicos▪ Necrose vs desmielinização

Revisão Teórica: VASCULOPATIAS DO SNC POR VÍRUS VARICELLA ZOSTER

2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

2.3) APRESENTAÇÃO CLÍNICA



Características clínicas comuns

- Cefaleias
- Alterações do estado mental
- Sinais focais - Afasia, hemianópsia, hemiplegia, hemi-hipostesia, ataxia
- Perda de visão monocular

Características clínicas menos frequentes

- Vasculopatia multifocal com arterite temporal

Neurology. 2013 May 28;80(22):2017-21. doi: 10.1212/WNL.0b013e318294b477. Epub 2013 May 1.

Multifocal VZV vasculopathy with temporal artery infection mimics giant cell arteritis.

Nagel MA¹, Bennett JL, Khmeleva N, Choe A, Rempel A, Boyer PJ, Gilden D.



Biópsias de AT negativas, em doentes com suspeita de arterite de células gigantes (clínica+ lab.):

- ✓ **21%(5/21)** Ag VZV+ na parede arterial

2.3) APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Características clínicas menos frequentes

- Vasculopatia multifocal com arterite temporal
- Aneurisma, HSA e hemorragia intracerebral
- Neuropatias cranianas
- Enfarte medular
- Ectasia e disseção arterial
- Vasculopatia extracraniana
- Trombose de seio venoso
- Doença arterial periférica

Mielopatia VZV

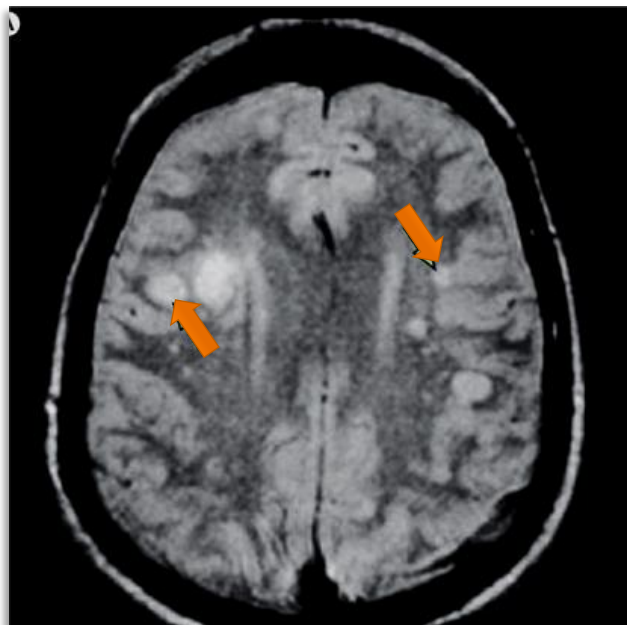
- ✓ (Mielite pós infecciosa)
- ✓ Invasão do parênquima – mielite
- ✓ Vasculopatia – enfarte medular

Revisão Teórica: VASCULOPATIAS DO SNC POR VÍRUS VARICELLA ZOSTER

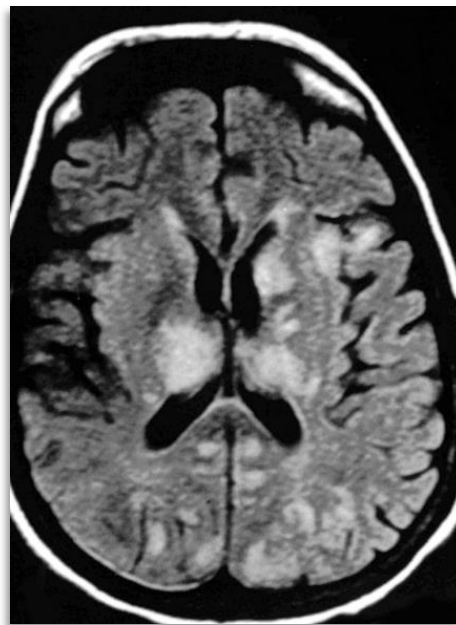
2.4 APRESENTAÇÃO IMAGIOLÓGICA

2.4) APRESENTAÇÃO IMAGIOLÓGICA

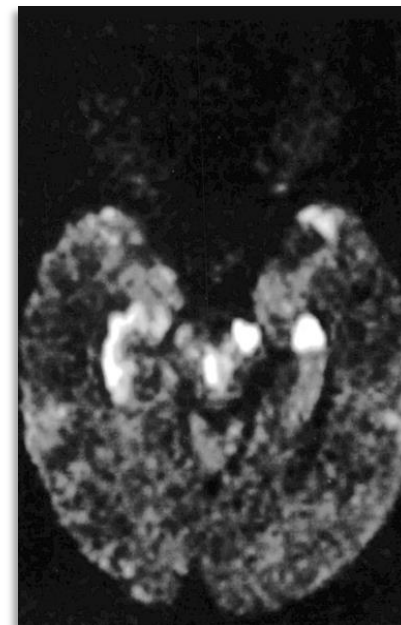
Alterações na MAIORIA dos casos



1



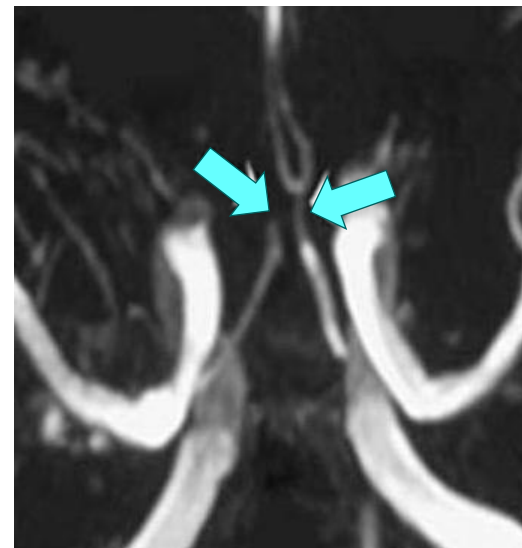
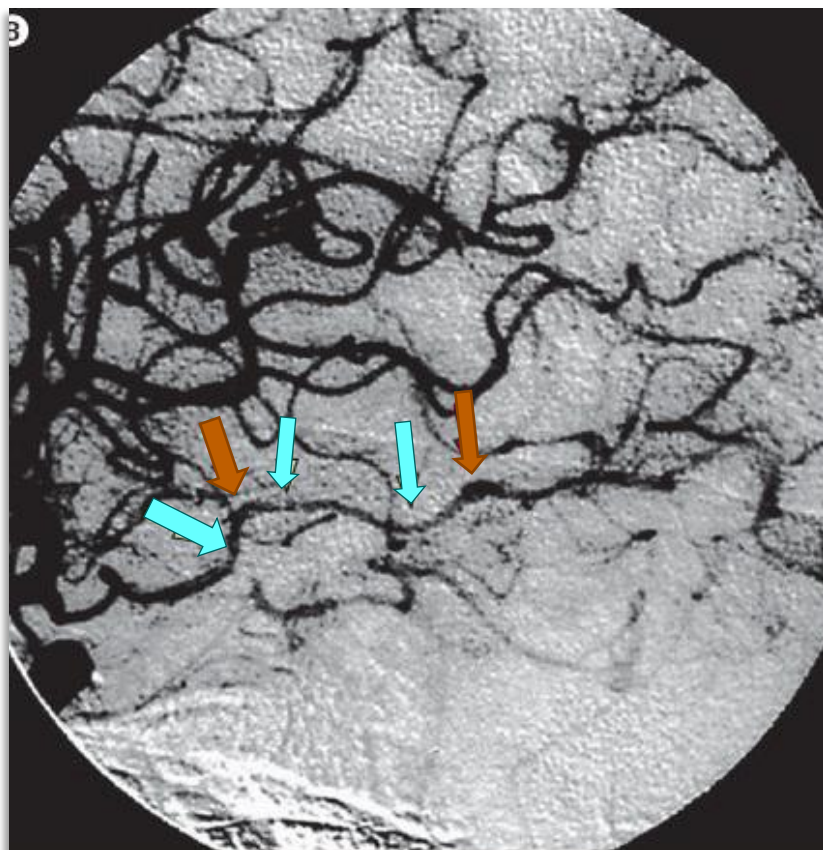
2



2

- Lesões tanto da SC como da SB e particularmente da **junção entre SC e SB**
- Maioria são **isquêmicas**; hemorrágicas também podem existir
- Algumas captam contraste

2.4) APRESENTAÇÃO IMAGIOLÓGICA



Angiografia negativa
NÃO exclui o diagnóstico

70% positivas¹

- Constrição segmentar
- Dilatação pós-estenótica

¹Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. Don Gilden, Lancet N 2009

²The varicella zoster virus vasculopathies. Clinical, CSF, imaging, and virologic features. Nagel MA, Neurology 2008 70

Revisão Teórica: VASCULOPATIAS DO SNC POR VÍRUS VARICELLA ZOSTER

2.5 LCR E CONFIRMAÇÃO VIROLÓGICA

2.5) LCR E CONFIRMAÇÃO VIROLÓGICA

Anomalias no LCR são comuns

- **2/3** Pleocitose moderada (<100 céls)
 - Predomínio mononucleares
 - Eritrócitos
- [Proteínas] normalmente ↑
- Glicose normal
- Bandas oligoclonais – IgG anti-VZV

- ✓ Suspeita clínica de vasculopatia a VZV
- +
- ✓ ≥ 1 lesões características em RM ou TC

Confirmação virológica

2.5) LCR E CONFIRMAÇÃO VIROLÓGICA

30 doentes *	DNA VZV	IgG anti-VZV
Sensibilidade	30%	93.3%



* 14d após início dos Sx

	1ºd	7ºd	14ºd	50ºd
PCR VZV	+	+		
IgG antiVZV				

Curso clínico prolongado

- Exantema – início dos sintomas neurológicos: 1 dia a 2,5 anos (média **4.1m**)
- Início dos sintomas neurológicos – análise virológica: 1 dia a 2 anos (média **4.2m**)

Síntese de IgG anti-VZV intratecal?

- Q Albumina LCR/SORO

$$\text{Índice de anticorpos} = \frac{Q \text{ spec}}{Q \text{ IgG}} = \frac{\text{IgG VZV LCR/SORO}}{\text{IgG total LCR/SORO}}$$

- Qspec / Qalb

Revisão Teórica: VASCULOPATIAS DO SNC POR VÍRUS VARICELLA ZOSTER

2.6 TRATAMENTO

2.6) TRATAMENTO

- ✓ ACICLOVIR iv 10-15 mg/Kg 3x/dia, durante um mínimo de **14 dias**
- +
- ✓ PREDNISOLONA oral 1 mg/Kg/dia, durante **5 dias**

+

Doentes que continuam a ter sintomas neurológicos após terapêutica iv com aciclovir (maioria HIV+, DM):

- ✓ VALACICLOVIR oral 1 g 3x/dia, durante mais **1-2 meses**

<i>Doentes tratados com:</i>	* Melhoraram ou estabilizaram
ACICLOVIR	66%
ACICLOVIR + CORTICÓIDE	75%

* *The varicella zoster virus vasculopathies. Clinical, CSF, imaging, and virologic features. Nagel MA, Neurology 2008 70*

3. CONCLUSÕES

The background of the slide is a dark blue gradient. On the right side, there is a large, abstract graphic element consisting of curved, overlapping lines that create a sense of depth and movement. A grid pattern is visible within these curves, particularly in the upper right quadrant. The overall aesthetic is modern and technical.

3. CONCLUSÕES

- Ocorre tanto em imunodeprimidos como em imunocompetentes
- Espectro clínico cada vez mais amplo:
 - Manifestações isquémicas (AIT) e hemorrágicas; Pode mimetizar A.Céls Gigantes.
 - D. aguda e evolução prolongada
 - Multifocal, incluindo doença de pequenas artérias

Critérios mais consistentes suportando o diagnóstico:

- Lesões isquémicas na RM (junção SB-SC)
- IgG antiVZV no LCR (ou DNA VZV)

Nem sempre estão presentes:

- Exantema (37%)
- Pleocitose (1/3)
- Alterações angiográficas (30%)

Caso Clínico

Pesquisa de IgG anti-VZV no LCR se déficit neurológico progressivo com lesões RM isquémia/desmielinização → otimização do diagnóstico de doença com tratamento etiológico específico



SERVIÇO DE NEUROLOGIA

Dir. de serviço: Dr. Vasco Salgado

VASCULITE DO SNC A VÍRUS VARICELLA ZOSTER: uma causa tratável de paraparésia espástica progressiva

Sessão Clínica do HFF
12-06-2014

Mariana Santos
Cristina Costa

Critérios de Diagnóstico de Vasculopatia do SNC a VZV- PROPOSTA

J Neurol Sci. 2014 Mar 15;338(1-2):34-8. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.009. Epub 2014 Jan 14.

Varicella-zoster virus vasculopathy. A review description of a new case with multifocal brain hemorrhage.

González-Suárez I¹, Fuentes-Gimeno B¹, Ruiz-Ares G¹, Martínez-Sánchez P¹, Diez-Tejedor E².

⊖ Author information

¹Department of Neurology, Stroke Center, Neurosciences Area of IdiPAZ Health Research Institute, La Paz University Hospital, Madrid Autonoma University, Spain.

²Department of Neurology, Stroke Center, Neurosciences Area of IdiPAZ Health Research Institute, La Paz University Hospital, Madrid Autonoma University, Spain. Electronic address: exuperio.diez@salud.madrid.org.

Critérios de diagnóstico

A: Sintomas neurológicos compatíveis com AVC isquémico ou hemorrágico

B: Exame de imagem demonstrando lesão isquémica ou hemorrágica encefálica

C: Exantema (especialmente se distribuição oftálmica)

D: Estudo angiográfico revelando vasculopatia

E: Demonstração de infecção VZV: PCV VZV no LCR; síntese intratecal de IgM ou IgG anti-VZV; ou Ag VZV em biópsia de parênquima ou vasos encefálicos

Categorias diagnósticas

Vasculopatia a VZV possível: A + B ± C^a

Vasculopatia a VZV provável: A + B ± C^a+ D

Vasculopatia a VZV definitiva: A + B ± C^a+ D + E

^aC (exantema) pode não estar presente

Diagnóstico diferencial EM

Doenças desmielinizantes do SNC idiopáticas

ADEM, doenças do espectro da neuromielite óptica

Infeções crónicas

Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Brucella melitensis, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia conorii, Leptospira serovars, D.Whipple, HIV, HTLV 1 e 2, HHV 6, HVC, Vírus JC (PML)

Doenças auto-imunes sistémicas

LES, Síndromes anticorpos anti-fosfolípidos, Síndrome de Sjogren, Doença de Behçet, Doença celíaca, Sarcoidose

Doenças hereditárias

Adrenoleucodistrofia / XALD, Leucodistrofia metacromática, Leucodistrofia com alongamento do factor 2ª, Leucodistrofia laminina B, Doença de Fabry, Xantomatose cerebrotendinosa, Lipofuscinose ceróide neuronal, Doença de Alexander, Gangliosidose GM2, Doença de Kabbre; Doenças mitocondriais; CADASIL ; Doença de Wilson

Nutricional

Déf vitamina B12

Doenças malignas

Linfoma primário do SNC; Síndromes paraneoplásicas

Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.

Polman CH¹, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS.

In applying the McDonald Criteria, it remains imperative that alternative diagnoses are considered and excluded. Differential diagnosis in MS has been the sub-

TABLE 1: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIS

DIS Can Be Demonstrated by ≥ 1 T2 Lesion^a in at Least 2 of 4 Areas of the CNS:

Periventricular

Juxtacortical

Infratentorial

Spinal cord^b

Based on Swanton et al 2006, 2007.^{22,27}

^aGadolinium enhancement of lesions is not required for DIS.

^bIf a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, the symptomatic lesions are excluded from the Criteria and do not contribute to lesion count.

MRI = magnetic resonance imaging; DIS = lesion dissemination in space; CNS = central nervous system.

TABLE 2: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIT

DIT Can Be Demonstrated by:

1. A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
2. Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time

Based on Montalban et al 2010.²⁴

MRI = magnetic resonance imaging; DIT = lesion dissemination in time.

Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.

Polman CH¹, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS.

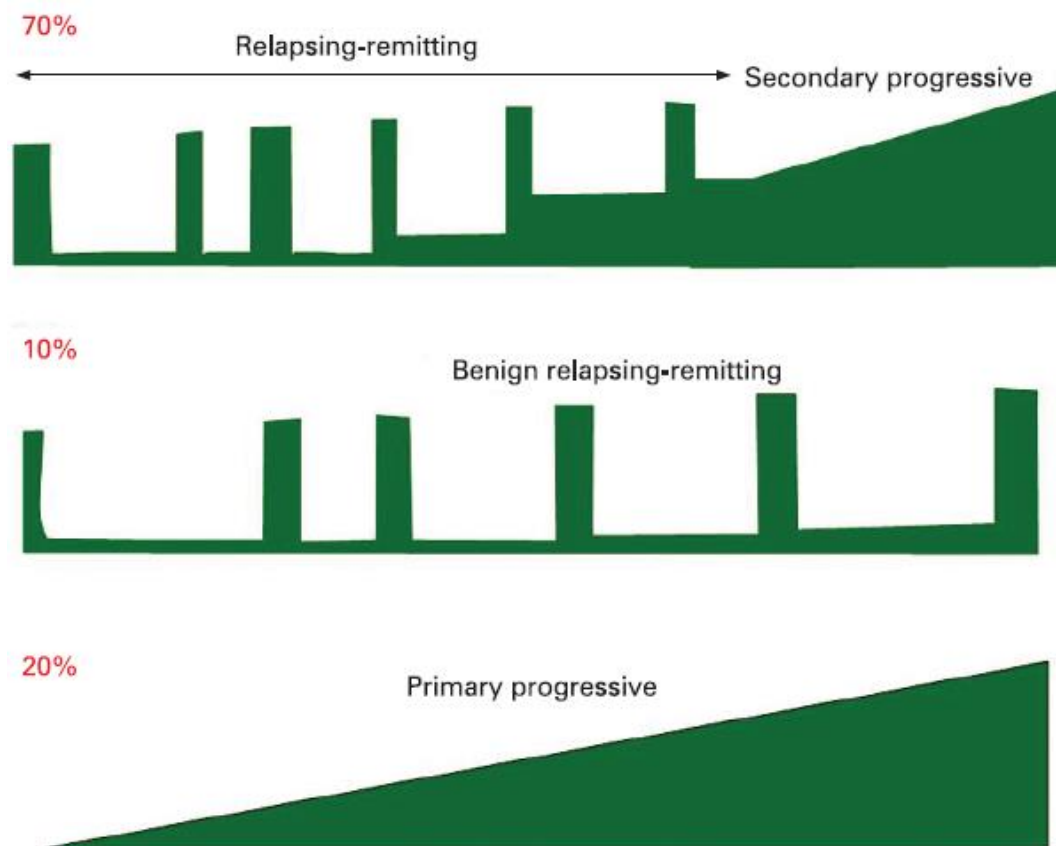


Figure 1 The natural history of the three types of multiple sclerosis. Horizontal axis is time passing, vertical axis is "disability".

TABLE 3: 2010 McDonald Criteria for Diagnosis of MS in Disease with Progression from Onset

PPMS May Be Diagnosed in Subjects With:

1. One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined)
2. Plus 2 of the 3 following criteria^a:
 - A. Evidence for DIS in the brain based on ≥ 1 T2^b lesions in at least 1 area characteristic for MS (periventricular, juxtacortical, or infratentorial)
 - B. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥ 2 T2^b lesions in the cord
 - C. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

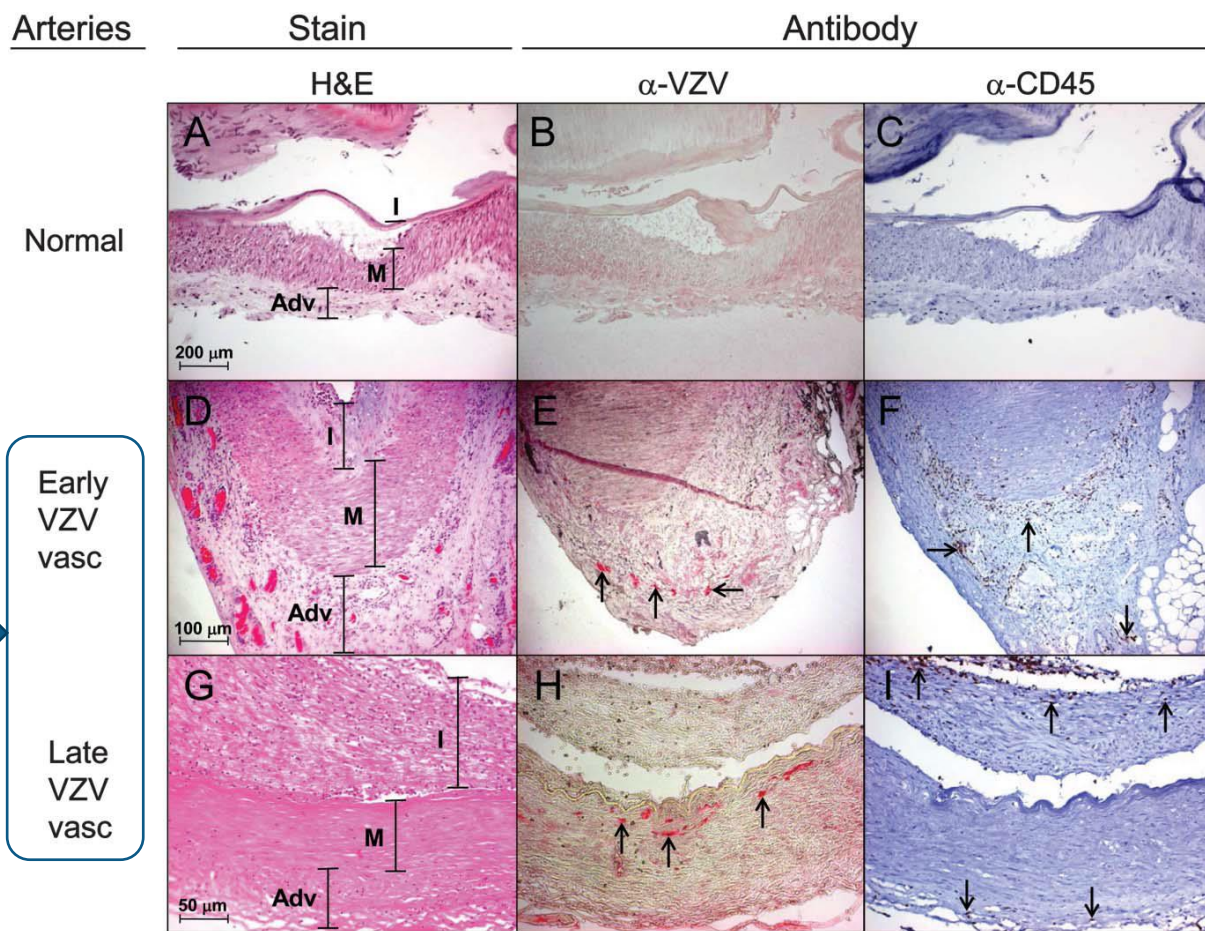
^aIf a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, all symptomatic lesions are excluded from the Criteria.

^bGadolinium enhancement of lesions is not required.

MS = multiple sclerosis; PPMS = primary progressive MS; DIS = lesion dissemination in space; CSF = cerebrospinal fluid; IgG = immunoglobulin G.

2.2) PATOGENIA DA INFEÇÃO VASCULAR

3. Infeção da parede arterial → Recrutamento de céls inflamatórias → *Remodeling* vascular → Lesão parenquimatosa



Estadio precoce (3d)

- Ag VZV e leucócitos (CD45) na adventícia

Estadio tardio (10m)

- Ag VZV na média
- Leucócitos na íntima (>adventícia)

2.6) TRATAMENTO

- ✓ Doente com história recente de varicela ou zona , com AIT ou AVC isquémico

+

- ✓ Lesões vasculares na RMN (particularmente na junção SB-SC)
 - LCR com pleocitose com predomínio de monócitos, incluindo eritrócitos
 - Angiografia com estenoses focais e dilatações pós-estenóticas

Diagnóstico fortemente suspeito
Iniciar tratamento enquanto se aguarda a confirmação virológica