

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA MÉDICA EM RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

LARISSA MARQUES SANTANA

ENCEFALITE POR LINFÓCITOS T CD8+: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

VITÓRIA
2019

LARISSA MARQUES SANTANA

Encefalite por Linfócitos T CD8+: Uma revisão sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada à Comissão de Residência Médica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem.

Orientador:

Prof. Dr. Marcos Rosa Júnior.

Co-orientadores:

Dr. Carlos Urbano Gonçalves Ferreira Júnior

Prof. Dra. Maria Carmen L. F. S. Santos

VITÓRIA
2019

LARISSA MARQUES SANTANA

Encefalite por Linfócitos T CD8+: Uma revisão sistemática

Orientador:

Prof. Dr. Marcos Rosa Junior.

Professor Adjunto de Radiologia da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES.

Médico Radiologista do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes.

Co-orientador:

Dr. Carlos Urbano Gonçalves Ferreira Júnior

Médico Infectologista do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes.

Prof. Dra. Maria Carmen Lopes Ferreira Silva Santos

Professora de Patologia da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES.

Médica Patologista do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes.

BANCA EXAMINADORA

Avaliadores Internos:

Prof. Ben-Hur Albergaria

Professor Assistente do Departamento de Medicina Social da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES.

Prof Dr. Ricardo Andrade Fernandes de Mello

Professor Adjunto de Radiologia da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES.

Aos meus pais, Levy e Alzenir, por me ensinarem que os sonhos e o amor são capazes de nos levar a lugares inimagináveis e por estarem sempre ao meu lado. Aos meus familiares e amigos que sempre acreditaram em mim e que por muitas vezes entenderam a minha ausência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por mais essa vitória alcançada em minha vida, por nunca desistir de mim e por me cercar de tantas pessoas especiais. Agradeço a meus pais, Levy e Alzenir, meu irmão, Rafael, por nunca deixarem me faltar amor e apoio, aos meus tios e tias que sempre acreditaram em mim e nunca mediram esforços para me ajudar, em especial minha tia Célia e meu tio César que me acolheram como filha durante a faculdade.

Também agradeço aos meus pais de intercâmbio, Beatrice Kurth e Bradley Kurth, por me permitirem sonhar e por me amarem incondicionalmente e aos meus amigos que se alegram com minhas conquistas e me apoiam nos momentos tristes, em especial minha prima Ana Paula que caminhou ao meu lado nesses três anos de residência.

Agradeço ao Dr. Marcos Rosa Júnior por sua orientação não só nesse trabalho, mas como em vários outros e por ser um entusiasta do ensino e pesquisa, certamente é um exemplo de profissional que irei levar para a vida.

Por fim, agradeço aos meus colegas da residência, médicos preceptores e demais funcionários do setor de Radiologia e diagnóstico por imagem por todo conhecimento transmitido e ajuda nesses três anos de residência.

RESUMO

Introdução: A encefalite por linfócito T CD8+ foi descrita pela primeira vez em 2013 e depois alguns outros casos semelhantes foram publicados. O aumento de linfócitos T CD8+ no parênquima e nos espaços perivasculares de pacientes com encefalopatia relacionada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) já foi relatado em alguns estudos, sendo que nos pacientes tratados com terapia antiretroviral combinada observa-se o predomínio perivascular.

Objetivo: Analisar, avaliar e sintetizar os artigos de encefalite por linfócitos T CD8+ descritos na literatura.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática conforme o protocolo PRISMA usando os bancos de dados do PubMed, Scopus, Lilacs e IBECs. Todas as etapas foram feitas por dois avaliadores independentes e nos casos de divergência, um terceiro avaliador foi consultado. Foram incluídos no estudo os artigos de pacientes HIV positivos com quadro de encefalite por linfócito T CD8+ confirmado por biópsia ou presumido por imagem e clínica.

Resultados: Sete artigos foram incluídos, duas série de casos e 5 relatos de caso, dando um total de 19 indivíduos. Na ressonância magnética, observou-se alteração do sinal da substância branca em todos os casos e impregnação pelo meio de contraste em 84,2% dos casos. Na histopatologia observou-se um predomínio de linfócitos T CD8+ e ausência ou reação fraca da proteína HIV-p24.

Conclusão: Os achados de ressonância magnética e da patologia descritos até o momento podem se assemelhar à síndrome inflamatória de reconstituição imune. Novos estudos sobre o tema são necessários na tentativa de caracterizar as diferenças entre estas duas doenças.

Palavras-chaves: HIV, Linfócitos T CD8+, Encefalite, Ressonância magnética

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Estratégia de busca do Pubmed	11
Figura 2 - Fluxograma da seleção dos artigos	13
Tabela 1 - Características dos estudos	14
Tabela 2 - Análise de qualidade das séries de casos	16
Tabela 3 - Análise de qualidade dos relatos de caso	17
Tabela 4 - Síntese da extração de dados de cada indivíduo.....	22
Tabela 5- Síntese dos achados de RM.....	23

LISTA DE SIGLAS

ABC- Abacavir
ADEM- Encefalomielite disseminada aguda
ATV- Atazanavir
AZT- Zidovudina
cART- Terapia antirretroviral combinada
DDI- Didanosina
DILS- Síndrome da linfocitose infiltrativa difusa
Estabil.imun.- Estabilidade imunológica
F- Feminino
fAPVr- Fosamprenavir + ritonavir
FLAIR- Fluid-attenuated inversion recovery
FTC- Emtricitabina
HIV - Vírus da imunodeficiência humana
HIVE - Encefalite por HIV
IDV- Indinavir
Ind.- Indivíduo
Inf. menor- Infecção menor
IRIS- Síndrome inflamatória de reconstituição imune
LPVr- Lopinavir + ritonavir
M- Masculino
NI- Não informado
RAL- Raltegravir
RM- Ressonância magnética
RTV- Ritonavir
T20- Enfuvirtide
TDF- Tenofovir
3TC- Lamivudina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. MÉTODOS	10
2.1 Protocolo e Cadastro.....	10
2.2 Critérios de Elegibilidade.....	11
2.3 Banco de Dados.....	11
2.4 Estratégia de Busca da Literatura.....	11
2.5 Seleção dos Artigos.....	12
2.6 Avaliação da Qualidade dos Artigos.....	12
2.7 Extração de Dados.....	12
3. RESULTADOS	12
3.1 Seleção dos Estudos.....	13
3.2 Características dos Estudos.....	14
3.3 Risco de Viés.....	15
3.4 Síntese Qualitativa dos Resultados.....	17
3.5 Síntese Quantitativa dos Resultados.....	20
4. DISCUSSÃO	24
5. CONCLUSÃO	26
6. REFERÊNCIAS	28

1 - INTRODUÇÃO

No contexto do vírus da imunodeficiência humana (HIV), o linfócito T CD8+ auxilia no controle de replicação viral, exercendo efeito citotóxico sobre os linfócitos T CD4+ infectados pelo vírus. Alguns pacientes com HIV, incluindo os tratados com terapia antirretroviral combinada (cART) cursam com linfocitose por CD8+ e esse achado tem sido relacionado a algumas doenças devido à infiltração de alguns órgãos pelo mesmo (MOULIGNIER, et al., 2013).

Desde 2003 alguns estudos têm evidenciado um aumento de linfócitos T CD8+ no parênquima e nos espaços perivascularares no cérebro de pacientes com HIVE encefalopatia relacionada ao HIV (HIVE) (ANTHONY et al. 2005, PETITO et al. 2006 e PETITO et al. 2003), sendo que nos pacientes tratados com cART observa-se o predomínio perivascular (ANTHONY et al., 2005).

Apesar dos estudos prévios sugerirem a doença, a encefalite por linfócito T CD8+ foi assim denominada e descrita pela primeira vez em 2013 por LESCURE et al. 2013 que observaram um padrão de realce linear perivascular pelo meio de contraste na ressonância magnética (RM) e extenso infiltrado de linfócitos T CD8+ com predomínio perivascular no estudo anatomopatológico. Depois deste estudo, alguns outros casos semelhantes foram publicados, alguns tratados com corticoterapia como proposto por LESCURE et al. 2013 e outros tratados com outra forma de imunossupressão (SALAM et al. 2016) ou apenas com troca do cART (MORIOKA et al. 2016).

Essa revisão sistemática tem como objetivo sumarizar e analisar todos os casos descritos na literatura como encefalite por linfócitos T CD8+ uma vez que se trata de uma doença recém descrita e com padrões e fisiopatologia ainda incertos.

2 - MÉTODOS

2.1 – PROTOCOLO E CADASTRO

Essa revisão sistemática foi conduzida conforme os critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER et al., 2009).

O protocolo foi registrado no banco de dados do Prospero (International Prospective Register of Systematic Reviews) é CRD42018090258.

2.2- CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos os artigos que tratavam de encefalite por linfócitos T CD8+ em humanos infectados pelo vírus do HIV. Foram excluídos os artigos de revisão, artigos que tratavam de encefalite por outras etiologias e estudos em animais.

2.3- BANCO DE DADOS

Os seguintes banco de dados foram utilizados: PubMed, Lilacs, IBECs e Scopus. De forma complementar, foi realizada análise manual de referências dos artigos incluídos na revisão, assim como análise de citações por meio do *Google Scholar*.

2.4- ESTRATEGIA DE BUSCA DA LITERATURA

A busca de artigos nos bancos de dados foi realizada no dia 03 de fevereiro de 2018 e foram utilizados os seguintes termos de títulos de assuntos médicos (Mesh terms): HIV, CD8-Positive T-Lymphocytes e Encephalitis com seus respectivos termos de entrada. A estratégia de busca do PubMed encontra-se disponível na **figura 1**. Não foi utilizado limite de data ou de idioma durante a busca.

Figura 1- Estratégia de busca no Pubmed.

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#11	Add	Search ((#10) AND #8) AND #9	17	08:37:25
#10	Add	Search "CD8-Positive T-Lymphocytes"[Mesh] OR "CD8 Positive T Lymphocytes"[All Terms] OR "CD8-Positive T-Lymphocyte"[All Terms] OR "T-Lymphocyte, CD8-Positive"[All Terms] OR "T-Lymphocytes, CD8-Positive"[All Terms] OR "T8 Lymphocytes"[All Terms] OR "Lymphocyte, T8"[All Terms] OR "Lymphocytes, T8"[All Terms] OR "T8 Lymphocyte"[All Terms] OR "T8 Cells"[All Terms] OR "Cell, T8"[All Terms] OR "Cells, T8"[All Terms] OR "T8 Cell"[All Terms] OR "CD8-Positive Lymphocytes"[All Terms] OR "CD8 Positive Lymphocytes"[All Terms] OR "CD8-Positive Lymphocyte"[All Terms] OR "Lymphocyte, CD8-Positive"[All Terms] OR "Lymphocytes, CD8-Positive"[All Terms]	57689	08:36:09
#9	Add	Search "HIV"[Mesh] OR "Human Immunodeficiency Virus"[All Terms] OR "Immunodeficiency Virus, Human"[All Terms] OR "Immunodeficiency Viruses, Human"[All Terms] OR "Virus, Human Immunodeficiency"[All Terms] OR "Viruses, Human Immunodeficiency"[All Terms] OR "Human Immunodeficiency Viruses"[All Terms] OR "AIDS Virus"[All Terms] OR "AIDS Viruses"[All Terms] OR "Virus, AIDS"[All Terms] OR "Viruses, AIDS"[All Terms] OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus"[All Terms] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus"[All Terms]	143691	08:35:28
#8	Add	Search "Encephalitis"[Mesh] OR "Brain Inflammation"[All Terms] OR "Inflammation, Brain"[All Terms] OR "Brain Inflammations"[All Terms]	45491	08:33:02
#7	Add	Search ((CD8+) AND encephalitis) AND HIV	104	08:32:44

2.5- SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A análise de título e resumo dos artigos encontrados foi realizada por 2 revisores independentes (LMS e EJA), com remoção das duplicatas, e os resumos que não forneceram dados suficientes foram mantidos para a análise de texto completo. Os revisores independentes realizaram a análise do texto completo e julgaram conforme os critérios de inclusão e exclusão os artigos a serem incluídos no estudo. Divergências foram resolvidas por consenso e, quando necessário, a opinião de um terceiro revisor (MRJ) foi levada em consideração.

2.6- AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ARTIGOS

A qualidade dos artigos foi avaliada por meio de instrumentos validados específicos para cada tipo de delineamento incluso no estudo por dois revisores independentes (LMS e EJA). Para as séries de casos foi utilizado o instrumento publicado por GUO et al. 2016 que leva em conta o objetivo do estudo, a população do estudo, a intervenção, a avaliação dos resultados e a análise estatística.

Já para os relatos de caso foi utilizado o instrumento publicado por MOOLA et al., 2015 que consiste em oito perguntas que analisam a descrição do caso, os métodos diagnósticos utilizado, a intervenção, a clínica pós intervenção, os efeitos adversos da intervenção e a relevância do caso para a literatura.

Foram considerados artigos de qualidade aceitável aqueles que preencheram pelo menos 70% dos critérios de avaliação.

2.7- EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois revisores independentes realizaram a extração dos dados (LMS e EJA) e discordâncias foram analisadas por um terceiro revisor (MRJ). Foram coletados: último nome do primeiro autor; ano de publicação; país de origem; objetivo do estudo; delineamento do estudo; tempo de seguimento; número de indivíduos analisados; idade; sexo; etnia; níveis de linfócitos T CD4+ e T CD8+; características de imagem; características da patologia; clínica; tratamento e desfecho.

3 - RESULTADOS

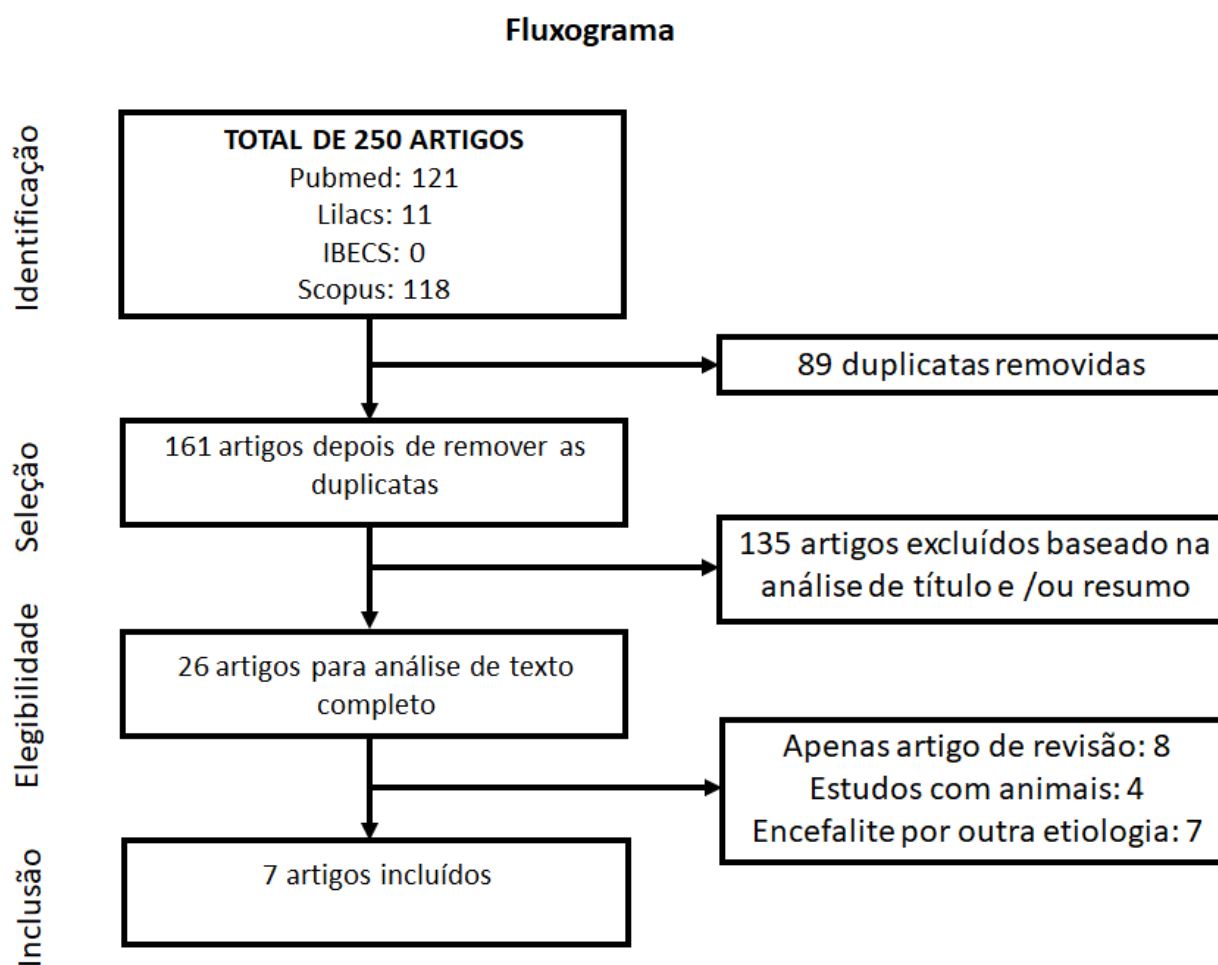
3.1- SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A pesquisa inicial identificou 250 artigos, sendo 89 duplicatas. Após remoção das duplicatas, 161 artigos foram para a análise de título e resumo, desses, 26 artigos foram selecionados para a análise do texto completo e 7 preencheram os critérios de inclusão.

A análise de referências e citações identificou 6 artigos para a análise do texto completo porém, nenhum desses preencheu todos os critérios de inclusão, de modo que 7 artigos foram incluídos na revisão sistemática.

A **figura 2** mostra o fluxograma da seleção dos artigos.

Figura 2- Fluxograma da seleção dos artigos.



3.2- CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os estudos incluídos foram publicados entre 2013 e 2016 sendo duas séries de casos e cinco relatos de caso. O número de indivíduos relatados nas séries de casos foram 14 e 10, sendo os últimos em comum com o primeiro estudo, de modo que 19 indivíduos foram avaliados nesta revisão sistemática, 9 homens e 10 mulheres, com idades entre 27 e 59 anos. O tempo de seguimento dos pacientes variou de 2 a 13 anos entre os estudos.

As características dos estudos incluídos são apresentadas na **tabela 1**.

Tabela 1- Características dos estudos.

Características dos estudos								
Estudo	Ano	País	Objetivo do estudo	Definimento	Tempo de acompanhamento	Idade	Etnia	N total
Lescure et al.	2013	França	Descrever as características clínicas, radiológicas e anatomopatológicas de 14 casos de uma nova forma de encefalite relacionada ao HIV.	Série de casos	13 anos	25-59	9 africanos 5 caucasianos	14
Gravet et al.	2013	França	Descrever os achados anatomopatológicos de 10 biópsias e uma autópsia de encefalite com intensa infiltração de linfócitos TCD8+ em indivíduos com HIV tratados com CART.	Série de casos	-	25-54	-	10
Moullignier et al.	2013	França	Descrever o primeiro caso comprovado por biópsia de encefalite focal por linfócitos TCD8+ imitando um tumor cerebral.	Relato de caso	2 anos	27	Africano	1
Moullignier et al.	2014	França	Relatar o primeiro caso de envolvimento da medula espinhal na encefalite por linfócitos TCD8+.	Relato de caso	5 anos	52	Africano	1
Morioka et al.	2016	Japão	Relatar um caso de na encefalite por linfócitos TCD8+ com causa presumida de resistência ao CART.	Relato de caso	-	52	Japoneses	1
Zarkali et al.	2016	Inglaterra	Relatar um caso de na encefalite por linfócitos TCD8+ com níveis normais de CD4+ e carga viral negativa que teve uma boa recuperação.	Relato de caso	-	52	Africano	1
Sajam et al.	2016	Inglaterra	Relatar um caso de na encefalite por linfócitos TCD8+ que teve boa resposta ao tratamento inicialmente e importante piora com a interrupção do mesmo.	Relato de caso	9 anos	34	-	1

3.3- RISCO DE VIÉS

A série de casos de LESCURE et al., 2013 preencheu 77% dos critérios da escala adotada para análise de qualidade enquanto a série de casos de GRAY et al., 2013 preencheu 72% dos critérios.

Dentre os relatos de casos, apenas o de SALAM et al., 2016 e MORIOKA et al., 2016 não preencheram 100% dos critérios de qualidade, mas ainda assim foram considerados satisfatórios.

Quatro dos 7 artigos incluídos na revisão pertencem ao mesmo grupo de pesquisa LESCURE et al., 2013, GRAY et al., 2013, MOULIGNIER, et al., 2013 e MOULIGNIER, A. et al., 2014, dentre eles as duas séries de casos.

Quatro pacientes da série de LESCURE et al., 2013 e o caso de SALAM et al., 2016 tiveram diagnóstico presumido pela clínica, enquanto os demais pacientes tiveram comprovação por biópsia.

A **tabela 2** e **3** sintetizam a análise de qualidade dos estudos incluídos.

Tabela 2- Análise da qualidade das séries de casos.

Análise de qualidade das series de casos (modified Delphi technique)	Lescurre et al.	Gray et al.
A hipótese / objetivo do estudo está claramente indicado na seção resumo, introdução ou métodos?	+	+
As características dos participantes incluídos no estudo são descritas?	+	+
Os casos foram coletados em mais de um centro?	+	+
Os critérios de elegibilidade (critérios de inclusão e exclusão) para entrar no estudo são explícitos e apropriados?	+	+
Os participantes foram recrutados consecutivamente?	-	-
Os participantes entraram no estudo em um ponto similar na doença?	+	+
A intervenção foi claramente descrita no estudo?	+	+
Foram intervenções adicionais (co-intervenções) claramente relatadas no estudo?	+	+
As medidas de desfecho são claramente definidas na introdução ou seção de métodos?	+	+
Os resultados relevantes foram medidos adequadamente com métodos objetivos e / ou subjetivos?	+	+
Os resultados foram medidos antes e depois da intervenção?	+	+
Os testes estatísticos utilizados para avaliar os resultados relevantes foram apropriados?	-	-
A duração do acompanhamento foi relatada?	+	-
A perda de acompanhamento foi relatada?	-	-
O estudo fornece estimativas da variabilidade aleatória na análise dos resultados relevantes?	-	-
Os eventos adversos são relatados?	+	+
As conclusões do estudo são apoiadas por resultados?	+	+
Os conflitos de interesse e fonte de apoio para o estudo foram relatados?	+	-

Tabela 3- Análise da qualidade das séries de casos.

Análise qualidade dos relatos de caso (The Joanna Briggs Institute)	Moullignier et al. (2013)	Moullignier et al. (2014)	Morioka et al.	Zarkali et al.	Salam et al.
As características demográficas do paciente foram claramente descritas?	+	+	+	+	Não claro
A história do paciente foi claramente descrita e apresentada como uma linha do tempo?	+	+	+	+	+
A condição clínica atual do paciente em apresentação foi claramente descrita?	+	+	+	+	+
Os testes de diagnóstico ou métodos de avaliação e os resultados foram claramente descritos?	+	+	+	+	+
A (s) intervenção (ões) ou procedimento (s) de tratamento foram claramente descritos?	+	+	+	+	+
A condição clínica pós-intervenção foi claramente descrita?	+	+	+	+	+
Os eventos adversos (danos) ou eventos imprevistos foram identificados e descritos?	+	-	Não claro	+	+
O relatório do caso fornece lições para o aprendizado?	+	+	+	+	+

3.4- SÍNTESE QUALITATIVA DOS RESULTADOS

LESCURE et al., 2013 foi o primeiro a correlacionar os achados anatomopatológicos com alterações na RM e a apresentação clínica, denominando tal doença de encefalite por CD8+. Foram descritos 14 casos de pacientes HIV+ com diagnóstico de encefalite de etiologia indeterminada que apresentaram realce linear ou

puntiforme e múltiplo pelo meio de contraste na RM com lesões menores que 2 mm, sendo que todos apresentaram sintomas neurológicos agudos ou subagudos. A sequência de difusão foi realizada em apenas 4 dos 14 pacientes e todos eles apresentaram restrição à livre difusão de água nas regiões que apresentaram realce pelo meio de contraste. Oito dos 14 pacientes foram considerados imunologicamente estáveis, 10 foram submetidos a biópsia cerebral e 4 tiveram o diagnóstico presumido pela apresentação clínica, sendo 1 caso submetido a necrópsia. As biópsias mostraram ativação microglial e astrócitos reativos com infiltração por linfócitos T com predomínio de linfócitos T CD8+. Como possíveis gatilhos da doença foram identificados a interrupção do cART, o escape viral, as infecções menores como de vias aéreas superiores e de trato gastrointestinal e a síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS). Os pacientes foram tratados com metilprednisolona 1g intravenosa por 5 dias e prednisona via oral 1 mg/Kg por 2 meses seguido da redução gradual de 5 mg a cada 2 semanas, sendo que apenas 30% dos pacientes se recuperou completamente e quanto mais cedo foi iniciado o tratamento, melhor foi o prognóstico.

GRAY et al., 2013 descreve detalhadamente o estudo anatomopatológico dos 10 pacientes submetidos à biópsia cerebral descritos na série de LESCURE et al., 2013. Astrócitos reativos e ativação microglial foram encontrados nos 10 casos, sendo que 5 apresentaram reação fraca da proteína HIV-p24 nos macrófagos e células microgliais. Células gigantes multinucleadas não foram observadas. Foi observado em todos os casos infiltração difusa de linfócitos T, majoritariamente CD8+, com quantidade variável de linfócitos T CD4+, sendo que nos pacientes que foram a óbito foi observada inflamação severa quase que totalmente composta por linfócitos T CD8+, com reação fraca ou ausente de CD4+ e um deles tinha alguns CD4+ mas uma baixa relação CD4+/CD8+. Apesar da distribuição difusa, a infiltração por linfócitos T CD8+ predominou nas regiões perivascularares. Na maioria dos casos houve infiltração das paredes dos vasos por linfócitos, sugestivo de vasculite linfocítica, mas um caso mostrou alterações semelhantes a esclerose múltipla ou encefalomielite disseminada aguda (ADEM). No caso submetido à necropsia observou-se encefalite nos hemisférios cerebrais e ADEM no cerebelo.

MOULIGNIER et al., 2013 relatou um caso de encefalite focal por CD8+ que na RM se apresentava como múltiplas lesões intra-axiais hipercaptantes no hemisfério cerebral direito com importante edema perilesional e efeito de massa, semelhante a lesão tumefativa. A biópsia mostrou intensa infiltração por linfócitos T CD8+ e ativação microglial como descrito por GRAY et al., 2013. O paciente foi tratado com corticoterapia no esquema proposto por LESCURE et al., 2013 apresentando melhora clínica, vindo a falecer 1 ano após a primeira internação.

MOULIGNIER, A. et al., 2014 descreveu o primeiro caso de mielite transversa por CD8+ em uma paciente que também foi diagnosticada com encefalite por CD8+ após biópsia cerebral. A RM mostrou inúmeras lesões intramedulares com hipersinal em T2, algumas com realce pelo meio de contraste e realce irregular na cabeça do núcleo caudado. A paciente foi tratada conforme o esquema de LESCURE et al., 2013 e apresentou melhora clínica completa.

MORIOKA et al., 2016 relatou o primeiro caso de encefalite por CD8+ baseado na biópsia cerebral e clínica, que teve como tratamento a troca do esquema antirretroviral. Na RM observou-se atrofia cerebral severa e leucoencefalopatia difusa na sequência de fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sem realce pelo meio de contraste.

ZARKALI et al., 2016 relatam um caso de encefalite por CD8+ em que a RM mostrou hipersinal difuso e simétrico em T2 da substância branca e substância cinzenta profunda com restrição a difusão na periferia da confluência da substância branca. A biópsia demonstrou meningoencefalite linfocítica com predomínio de linfócitos T CD8+. A paciente foi tratada com corticoterapia e troca do esquema antirretroviral e apresentou melhora clínica completa.

SALAM et al., 2016 descreveu o primeiro caso de encefalite por CD8+ que associou micofenolato e corticoterapia ao tratamento. A RM mostrava alterações de sinal da substância branca, sem realce pelo meio de contraste e com efeito expansivo. A paciente apresentou vários episódios de encefalopatia de origem indeterminada responsiva a corticoterapia que durante o desmame voltava a apresentar os sintomas. Dessa forma, optou-se pelo uso de micofenolato como alternativa para redução de dose da corticoterapia.

Em todos os casos foram excluídas infecções oportunistas do SNC.

3.5- SÍNTESE QUANTITATIVA DOS RESULTADOS

No total, 19 indivíduos foram avaliados nesta revisão sistemática, 14 nas séries de casos e 1 em cada relato de caso, sendo 12 (63,1%) de etnia afrodescendente. A idade dos pacientes variou de 27 anos a 59 anos e a média foi de 41,8 anos. Houve um discreto predomínio no gênero feminino (52,6%) e o desfecho foi mais favorável no gênero masculino onde 5 dos 9 indivíduos avaliados tiveram recuperação total e apenas 1 foi a óbito durante o tempo de seguimento. No gênero feminino por sua vez, 4 tiveram recuperação total e 4 foram a óbito durante o seguimento. Os óbitos ocorreram entre 1 e 12 meses com média de 6,8 meses.

Sete indivíduos apresentaram sintomas de infecções menores dias antes do início do quadro, dois haviam parado o tratamento com cART, dois foram tidos como escape viral, dois abriram o quadro com IRIS, um foi identificado resistência ao tratamento antirretroviral e os demais não tiveram possíveis gatilhos identificados ou relatados.

Dentre os casos relatados, 11 indivíduos tiveram os níveis de linfócitos T CD8+ no LCR durante o quadro de encefalite reportados. Tais níveis variaram de 47% a 87% de predomínio dos linfócitos T do subtipo CD8+ com média de 72,8% e apenas um paciente desses 11 apresentou valores menores que 65%.

Dentre as alterações observadas na RM, 16 indivíduos apresentaram algum tipo de realce pelo meio de contraste, destacando-se o padrão linear perivascular descrito nas séries de casos e todos apresentaram alteração de sinal na substância branca na sequência FLAIR e, por vezes, na substância cinzenta.

Nove pacientes foram considerados imunologicamente estáveis, 6 não contém dados o suficiente para análise e 4 foram considerados não estáveis. Os valores plasmáticos de linfócitos T CD4+ seis meses ou mais antes do quadro de encefalite variaram de 10/ μ L a 900/ μ L enquanto os valores na admissão variaram de 84/ μ L a 1.076/ μ L. Os valores plasmáticos de linfócitos T CD8+ antes e na admissão estavam normais exceto por um paciente que nos dois anos prévios ao quadro de encefalite apresentou níveis de 853/ μ L a 7.020/ μ L. A carga viral plasmática na

admissão variou de 0 cp/mL a 65.800 cp/mL enquanto no líquido variou de 0 a 36.242 cp/mL.

Dentre os sintomas mais comumente citados nos artigos, 57,9% apresentaram alterações cognitivas e/ou confusão mental, 47,4% cefaleia, 36,8% convulsões e 31,6% tonturas.

Todos os 14 pacientes que foram submetidos a biópsia cerebral apresentaram infiltração difusa por linfócitos T CD8+, a maioria com predomínio perivascular e 57,1% apresentou a proteína HIV-p24 negativa e a mesma, quando positiva, foi considerada fracamente positiva.

Foi possível realizar a análise da relação carga viral do soro com a carga viral no líquido de 11 indivíduos, sendo que desses, 7 (63,6%) apresentou níveis mais altos no líquido do que no soro.

A **tabela 4** resume os dados de cada indivíduo e a **tabela 5** os achados de RM de cada um.

Tabela 4- Síntese dos dados de cada indivíduo.

Ind.	Idade	Sexo	Estabil. imun.	Galinho	CD4+*	CV (cp/ml)*	CV líquor (cp/ml)	Realce na RM	HIV- p24	CAART*	Tratamento	Desfecho
1	46	M	Sim	Inf menor	121	4500	NI	Sim	+	DDI 3TC IDVr	corticoide	Óbito 9m depois
2	41	M	Sim	Parou CAART	120	35561	NI	Sim	+	Parou	corticoide	Recuperação total
3	36	M	Não	IRIS	93	0	0	Sim	+	DDI 3TC LPVr	corticoide	Recuperação total
4	47	F	Sim	Inf menor	275	692	2236	Sim	+	LPV fAPVr T20	corticoide	Óbito 3m depois
5	39	F	Não	IRIS	NA	NA	1120	Sim	-	DDI ABC ATVr	corticoide	Óbito 9m depois
6	33	F	NI	NI	283	2660	10300	Sim	-	FTC TDF ATVr	corticoide	Óbito 12m depois
7	37	F	Sim	Inf menor	495	65800	NI	Sim	-	ABC 3TC LPVr	corticoide	Vivo, com sequelas
8	54	F	Não	Inf menor	402	NA	672	Sim	-	Nenhum	corticoide	Recuperação total
9	33	M	Sim	Escape	210	2379	1230	Sim	+	FTC TDF ATVr	corticoide	Vivo, com sequelas
10	43	M	Não	Escape	84	2765	36242	Sim	-	3TC ABC ATVr	corticoide	Vivo, com sequelas
11	35	M	Sim	Inf menor	214	21700	1200	Sim	NI	AZT 3TC IDVr	corticoide	Recuperação total
12	59	F	NI	NI	NA	NA	NA	Sim	NI	ABC 3TC LPVr	corticoide	Óbito 1m depois
13	49	M	Sim	Inf menor	114	200	3200	Sim	NI	LPV ABV 3TC	corticoide	Vivo, com sequelas
14	39	M	Sim	NI	742	201	3294	Sim	NI	3TC ABC ATVr	corticoide	Recuperação total
15	27	F	NI	Parou CAART	175	23032	NI	Sim	-	RAL FTC, TDF	corticoide	Melhora clínica com o tratamento e óbito ao interromper
16	52	M	NI	Resistência CAART	632	660	910	Não	-	ATV TDF FTC RTV	Troca do CAART	Recuperação total
17	52	F	Sim	Inf menor	220	0	NI	Não	-	TDF FTC RTV ATV	corticoide / Troca do CAART	Recuperação total
18	34	F	NI	Inf menor	1076	191	3383	Não	NI	NI	Corticoide/ micofenolato	Recuperação total
19	52	F	Sim	Inf menor	409	7500	72	Sim	NI	Nenhum	corticoide	Recuperação total

*- Dados referentes ao início do quadro de encefalite

Tabela 5- Síntese dos achados de RM de cada indivíduo.

Ind.	Localização e padrão	Hipersinal em FLAIR	Impregnação pelo meio de contraste	Padrão de Impregnação	Restrição a difusão*	RM pós tratamento
1	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	NI
2	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	Realice ausente e redução das lesões em FLAIR
3	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	Realice ausente e redução das lesões em FLAIR
4	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	NI
5	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	NI
6	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	NI
7	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	Realice ausente e redução das lesões em FLAIR
8	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	Realice ausente e redução das lesões em FLAIR
9	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	Realice ausente e redução das lesões em FLAIR
10	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	Realice ausente e redução das lesões em FLAIR
11	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	Realice ausente e redução das lesões em FLAIR
12	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	NI
13	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	Realice ausente e redução das lesões em FLAIR
14	Substância branca e cinzenta bilateral	Sim	Sim	Punifforme ou linear	NI	Realice ausente e redução das lesões em FLAIR
15	Lobo frontal com padrão tumefativo	Sim	Sim	Homogêneo	NI	NI
16	Acometimento difuso da substância branca bilateral	Sim	Não	-	NI	NI
17	Acometimento difuso e bilateral da substância branca cerebral e infratentorial e da substância cinzenta profunda	Sim	NI	-	Sim	Redução das lesões da substância branca subcortical e da substância cinzenta profunda com quase resolução completa das áreas de restrição a difusão
18	Substância branca bilateral com efeito de massa e núcleos da base.	Sim	Não	-	NI	Lesão estáveis com o tratamento com redução do efeito de massa
19	Substância branca encefálica, núcleo caudado e lesões intramedulares.	Sim	Sim	Punifforme	NI	Sem RM de crânio. Persistência das lesões intramedulares mas sem impregnação pelo contraste

*Quatro dos 14 primeiros indivíduos apresentaram restrição à livre difusão de moléculas de água porém não é possível identificar quais foram pelos dados fornecidos.

4 - DISCUSSÃO

Sete estudos foram incluídos nesta revisão sistemática totalizando a descrição de 19 casos de encefalite por linfócitos T CD8+. Devido a esse pequeno número de estudos disponíveis na literatura até o momento, esta revisão sistemática não foi capaz de gerar uma meta-análise para elucidar a patogênese da doença, porém, foi capaz de resumir e sugerir os achados de imagem de RM e de patologia, além dos tratamentos disponíveis e o desfecho da doença. Apesar das séries de casos (LESCURE et al., 2013 e GRAY et al., 2013) identificarem um padrão típico de alteração na RM, caracterizada por alteração de sinal bilateral na sequência FLAIR e realce perivascular linear e múltiplo na RM, apenas os casos relatados por MOULIGNIER et al., 2013 e por Moulignier et al., 2014 também apresentou realce pelo meio de contraste, sugerindo variações de apresentação na imagem da doença, sendo necessária realização de biópsia em alguns casos.

A encefalite por linfócitos T CD8+ possui uma apresentação clínica/patológica semelhante à IRIS sem a presença de uma infecção oportunista. O quadro clínico mais observado foi caracterizado por confusão mental, cefaleia, vertigem e convulsão.

A imunossupressão medicamentosa com corticoterapia aparenta ser uma boa opção de tratamento tendo em vista a melhora clínica significativa da maioria dos pacientes, tendo também como opção a associação do micofenolato. O tratamento apenas com a troca do cART relatada por MORIOKA et al., 2016 sugere a resistência ao tratamento antirretroviral como possível gatilho para o desenvolvimento da doença, enquanto nos demais casos sugerem como gatilho o escape viral, infecções menores, a interrupção do tratamento com cART e IRIS sendo necessário mais estudos sobre o assunto para elucidação de sua fisiopatologia e fatores de risco.

O achado da carga viral no líquido mais alta que a do soro de alguns pacientes favorece a hipótese de escape viral como gatilho, apesar dos casos apresentarem a proteína HIV-p24 negativa ou fracamente reativa. Esse mecanismo já foi sugerido

em outros casos relatados na literatura como os de CANESTRI et al. 2010 e de RAWSON et al. 2012.

A maioria dos indivíduos analisados nos estudos incluídos nesta revisão sistemática foram considerados imunologicamente estáveis pelos autores sugerindo a participação do tratamento antirretroviral na patogênese da doença.

As semelhanças da encefalite por CD8+ com outras entidades neurológicas comuns em pacientes com HIV torna o seu diagnóstico muitas vezes desafiador e levanta o questionamento se trata-se de fato de uma doença distinta das demais ou se é um espectro de alguma das doenças previamente descritas na literatura, dentre elas destacam-se a IRIS, ADEM, HIVE e a síndrome da linfocitose infiltrativa difusa (DILS).

O estudo de ANTHONY et al. 2005 comparou os achados da biópsia encefálica de indivíduos HIV positivos sem evidência de distúrbios neurológicos não tratados com cART com indivíduos tratados, evidenciando-se um aumento dos níveis de ativação da microglia/macrófagos semelhante aos encontrados em indivíduos com HIVE que não usaram cART. Nos indivíduos que usaram cART, o infiltrado perivascular e parenquimatoso por CD8+ foi menor do que nos casos de HIVE. Os casos relatados de encefalite por CD8+ na literatura até o momento observaram esse aumento de ativação da microglia/macrófagos assim como o aumento do infiltrado pelo linfócito T CD8+, mas ao contrário do esperado nos casos de HIVE, não foi observado a forte reação com a proteína HIV-p24 nem células multinucleadas gigantes, sugerindo assim, ser uma doença distinta da HIVE.

A DILS é descrita em pacientes com linfocitose persistente por linfócitos T CD8+ que apresentam infiltração visceral e das glândulas salivares pelo CD8+ com a proteína HIV-p24 positiva (TIBERIO et al., 2015 e GHERARDI et al. 1998). Apesar de possuir algumas semelhanças com a encefalite por CD8+ no estudo anatomopatológico e achados laboratoriais, a apresentação clínica dessas duas doenças são diferentes e não houve relato de acometimento de glândulas salivares em nenhum dos casos relatados de encefalite por CD8+.

Focos de desmielinização verdadeira só foram encontrados em um dos casos relatados por GRAY et al. e LESCURE et al., favorecendo a distinção da encefalite

por CD8+ de ADEM. O padrão de realce pelo meio de contraste na RM encontrado nos casos relatados também diferem do padrão de realce esperado para ADEM que geralmente se apresenta com um realce anelar periférico completo ou incompleto. GRAY et al., e LESCURE et al., destacam a semelhança dos achados anatomopatológicos da encefalite por CD8+ com a IRIS e sugerem a hipótese de que a reconstituição imune pode gerar uma resposta exagerada a uma infecção ativa latente ou uma resposta imune paradoxal a um antígeno latente ou agente infeccioso inativo. ZARKALI et al. 2016 também chamam a atenção para a semelhança clínico-patológica da IRIS com a encefalite por CD8+ concluindo que essas duas doenças se sobrepõem. LESCURE et al. 2013 encontrou associação da IRIS com encefalite por CD8+ apenas em 2 pacientes sugerindo a hipótese de IRIS como um possível gatilho e não a mesma doença. Os critérios diagnósticos para IRIS ainda não são consenso, mas no estudo anatomopatológico geralmente cursa com predomínio de linfócitos T CD8+ (GRAY et al., 2013 e SHELBURNE et al. 2006), dificultando a distinção dessa doença da encefalite por CD8+. Casos de IRIS sem a identificação de um agente infeccioso já foram relatados (VENKATARAMANA et al. 2006 e RUSHING et al. 2008), e poderiam resultar de encefalite por CD8+ ou uma forma atípica de apresentação da IRIS.

5 - CONCLUSÃO

O padrão típico de alteração na RM nos casos de encefalite pelo CD8+ foi caracterizado por alteração de sinal bilateral na sequência FLAIR, além de impregnação perivascular linear e múltipla após o uso de contraste. As biópsias demonstraram ativação microglial e astrócitos reativos com infiltração por linfócitos T com predomínio de linfócitos T CD8+. Entre os possíveis gatilhos da doença foram identificados a interrupção do cART, o escape viral, as infecções menores e a IRIS. O tratamento mais utilizado foi a corticoterapia, com a opção de micofenolato e a troca do esquema antirretroviral.

Os achados de ressonância magnética e também anatomopatológicos dos casos de encefalite por CD8+ descritos até o momento podem se assemelhar aos

descritos na IRIS. Apesar disto alguns autores sugerem que a IRIS seja apenas um dos gatilhos para a encefalite por CD8+ e não a mesma entidade. Entretanto, devido à paucidade dos casos de encefalite por CD8+ disponíveis até o momento, fazem-se necessários novos estudos sobre o tema, principalmente focando na tentativa de elucidar a patogênese e a etiologia da encefalite pelo CD8+, além de caracterizar as diferenças entre estas duas doenças.

6 - REFERÊNCIAS

- Anthony IC, Ramage SN, Carnie FW, et al. Influence of HAART on HIV-Related CNS Disease and Neuroinflammation. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2005; 64:529–36.
- Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, et al. Discordance Between Cerebral Spinal Fluid and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:773–8.
- Gray F, Lescure FX, Adle-Biassette H, et al. Encephalitis with Infiltration by CD8 Lymphocytes in HIV Patients Receiving Combination Antiretroviral Treatment. *Brain Pathology* 2013; 23:525–33.
- Gherardi RK, Chretien F, Delfau-Larue M-H, et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: An HIV neuropathy, not a lymphoma. *Neurology* 1998; 50:1041–4.
- Guo B, Moga C, Harstall C, et al. A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist. *Journal of Clinical Epidemiology* 2016;69.
- Lescure F-X, Moulignier A, Savatovsky J, Amiel C, Carcelain G, Molina J-M, et al. CD8 Encephalitis in HIV-Infected Patients Receiving cART: A Treatable Entity. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(1):101–8.
- Moher D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(4):264.
- Moola S et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. *JBI Reviewer's Manual*. Available in: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org>

Morioka H, Yanagisawa N, Sasaki S, Sekiya N, Suganuma A, Imamura A, et al. CD8 Encephalitis Caused by Persistently Detectable Drug-resistant HIV. *Internal Medicine*. 2016;55(10):1383–6.

Moulinier A, Lescure F-X, Savatovsky J, Campa P. CD8 transverse myelitis in a patient with HIV-1 infection. *Case Reports*. 2014;2014(feb06 1).

Moulinier A, Savatovsky J, Polivka M, Boutboul D, Depaz R, Lescure F-X. CD8 T lymphocytes encephalitis mimicking brain tumor in HIV-1 infection. *Journal of NeuroVirology*. 2013;19(6):606–9.

Petito C, Torres-Muñoz J, Zielger F, McCarthy M. Brain CD8 and cytotoxic T lymphocytes are associated with, and may be specific for, human immunodeficiency virus type 1 encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of NeuroVirology*. 2006;12(4):272–83.

Petito C, Adkins B, McCarthy M, Roberts B, Khamis I. CD4 and CD8 Cells Accumulate in the Brains of Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients with Human Immunodeficiency Virus Encephalitis. *Journal of Neurovirology*. 2003;9(1):36–44.

Rawson T, Muir D, Mackie NE, Garvey LJ, Everitt A, Winston A. Factors associated with cerebrospinal fluid HIV RNA in HIV infected subjects undergoing lumbar puncture examination in a clinical setting. *Journal of Infection*. 2012;65(3):239–45.

Rushing EJ, Liappis A, Smirniotopoulos JD, Smith AB, Henry JM, Man Y-G, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome of the Brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2008;67(8):819–27.

Salam S, Mihalova T, Ustianowski A, Mckee D, Siripurapu R. Relapsing CD8 encephalitis—looking for a solution. *BMJ Case Reports*. 2016;

Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;57(2):167–70.

Tiberio PJ, Ogbuagu OE. CD8 T-Cell Lymphocytosis and Associated Clinical Syndromes in HIV-Infected Patients. *AIDS Review*. 2015;17(4): 202-11.

Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, Kerr DA, Irani DN, Griffin JW, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology*. 2006;67(3):383–8.

Zarkali A, Gorgoraptis N, Miller R, John L, Merve A, Thust S, et al. CD8 encephalitis: a severe but treatable HIV-related acute encephalopathy. *Practical Neurology*. 2016;17(1):42–6.