

Artigo de Revisão

# Manifestações neurológicas nas Hepatites Virais

## *Neurologic manifestations of viral hepatitis*

Denis Bernardi Bichuetti<sup>1</sup>, Acary Souza Bulle Oliveira<sup>2</sup>

### RESUMO

As infecções pelos agentes que causam hepatites virais têm-se tornado cada vez mais frequentes. Dentre eles os vírus da hepatite A, B e C são os mais encontrados na prática clínica. Manifestações neurológicas destes vírus podem ser divididas em agudas e crônicas. As primeiras relacionam-se a encefalites e meningites agudas e, raramente, mielites transversas e síndrome de Guillain-Barré. Infecções crônicas pelos vírus B e C têm sido relacionadas à polineuropatias autoimunes, crioglobulinemia mista e sintomas variados do sistema nervoso central. O tratamento específico antiviral pode reverter estes sintomas. Neste artigo revisamos as principais manifestações neurológicas das hepatites virais com um enfoque clínico e sugestão terapêutica.

**Unitermos:** *Hepatite, Manifestações Neurológicas.*

**Citação:** Bichuetti DB, Oliveira ASB. Manifestações Neurológicas nas Hepatites Virais. Rev Neurociencias 2005; 13(3):133-137.

### SUMMARY

Infections due to viral hepatitis are becoming more prevalent, mainly by hepatitis virus A, B and C. Neurologic Manifestations of viral hepatitis can be divided in acute and chronic, the former are related to acute encephalitis and meningitis and, rarely, transverse myelitis and Guillain-Barré syndrome. Hepatitis B and C virus chronic infections have been related to autoimmune polyneuropathies, cryoglobulinemia and diverse central nervous system symptoms. Specific antiviral therapy can revert these manifestations. In this article we review the main neurologic manifestations of viral hepatitis with a clinical focus and therapeutic suggestion.

**Keywords:** *Hepatitis, Neurologic Manifestations.*

**Citation:** Bichuetti DB, Oliveira ASB. Neurologic manifestations of viral hepatitis. Rev Neurociencias 2005; 13(3):133-137.

### INTRODUÇÃO

Hepatites virais correspondem a 50% dos casos de hepatites no Estados Unidos da América, sendo 95% causadas pelos vírus A, B, C, D e E. Apesar de chamados “vírus hepatotrópicos”, sabemos hoje que, principalmente os vírus B e C, podem levar a transtornos extra-hepáticos. Esta afirmação torna-se mais prevalente

para pacientes portadores de hepatite C e crioglobulinemias, como rashes cutâneos, artralguas, parestesias, glomerulonefrites, tireoidites, porfiria cutânea tarda, líqüem plano, sialoadenite linfocítica, linfoma não Hodgkin, e úlceras de Mooren na córnea<sup>1,2</sup>.

Esta revisão tem como foco as manifestações neurológicas nas hepatites virais, principalmente A, B e C, nas

Trabalho realizado: Departamento de Neurologia e Neurocirurgia – Disciplina de Neurologia Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Escola Paulista de Medicina (EPM)

1 - Médico residente

2 - Médico contratado

Endereço para correspondência: Denis Bernardi Bichuetti  
Rua Luiz Dib Zogaib, 80  
cep: 05613-020  
São Paulo – SP  
denisbichuetti@globocom

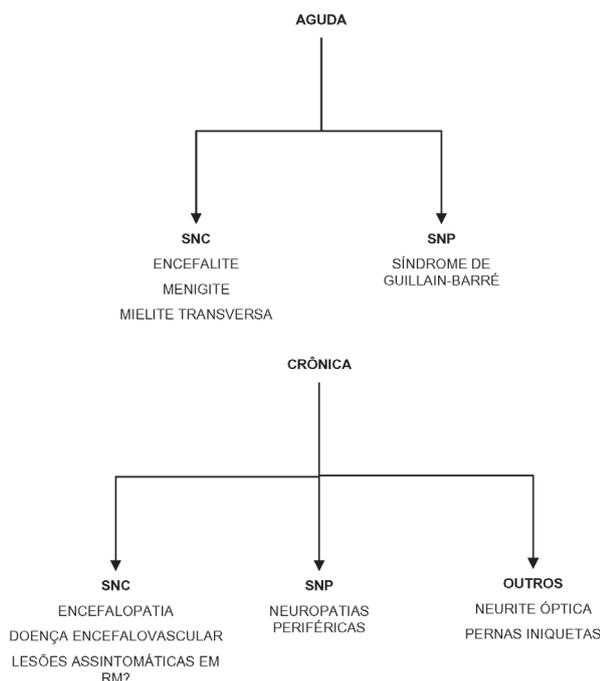
Trabalho recebido em 23/05/05. Aprovado em 02/09/05

quais encontramos um maior número de relatos, provavelmente pela sua prevalência em relação às demais (tabela 1). De uma forma didática dividiremos em manifestações agudas e crônicas (figura 1).

**Tabela 1.** Principais síndromes neurológicas nas hepatites virais.

HBV	HBC
Desmielinizantes	Desmielinizantes
Poliarterite nodosa	Crioglobulinemia
Crioglobulinemia	PDIC
Vasculite SNC	Neuropatias imunomediadas (neuropatia periférica, mononeurite múltipla)
	Encefalopatia crônica (demência)
	Neurite óptica
	Sintomas menores (fadigabilidade, vertigem, parestesias)
	Vasculite SNC

HBV: vírus da hepatite B; HBC: vírus da hepatite C



**Figura 1.** Manifestações Neurológicas das Hepatites Virais.

### Manifestações neurológicas nas hepatites agudas

Apesar de raras, hepatites virais podem ser causa de síndromes medulares (mielite transversa), meningites, encefalites. Estas manifestações podem ser concomitantes ao quadro icterico ou precedê-lo por meses<sup>3-8</sup>. Estes dados tornam-se importantes na avaliação destes pacientes, uma vez que sabemos que 5% dos casos de hepatites B (HBV) e 85% das infecções por

hepatite C (HCV) tornam-se crônicas<sup>1</sup>, devendo ser realizada sorologia na fase aguda e após alguns meses.

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) pode estar relacionada com diversos desencadeantes, como infecções (citomegalovírus, Epstein-Barr, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*) e vacinações (raiva e influenza)<sup>9</sup>. Chama a atenção, entretanto, que em um estudo prospectivo de 100 pacientes com SGB, onde 38% deles apresentassem alterações de enzimas hepáticas, nenhum deles desenvolveu sorologia positiva para hepatites A, B e C<sup>10</sup>. Em outra análise com 167 pacientes, 2 deles foram positivos para hepatite A<sup>11</sup>. Estes números são pequenos e representam uma pequena porcentagem dos pacientes com esta síndrome, no entanto a análise sorológica torna-se importante uma vez que relatos isolados desta associação vêm aumentar esta casuística<sup>12-14</sup>. Posteriormente, estes pacientes devem ser revistos para avaliar possível conversão sorológica.

O mecanismo de lesão neurológica nestes casos ainda é incerto. Acredita-se que mecanismos imunomediados relacionados devam estar relacionados a um mimetismo viral e atividade inflamatória, assim como efeito direto dos vírus no sistema nervoso central (SNC). Estas evidências são mais claras em casos de hepatites crônicas, como veremos adiante.

### Manifestações neurológicas nas hepatites crônicas

O comprometimento tanto do SNC quanto periférico (SNP), mesmo que incomum, é muito mais freqüentemente relatado que nas hepatites agudas. A lesão neurológica acontece com maior freqüência naqueles que apresentam comorbidades como poliarterite nodosa e crioglobulinemias, acreditando-se que o sintoma neurológico advenha de lesões vasculares, tanto de vasa nervorum, quanto de pequenos vasos intracranianos. Provavelmente, a capacidade de indução inflamatória e vascular destes vírus deve tardar a aparecer, justificando a maior relação entre hepatites crônicas e manifestações neurológicas.

### Manifestações neurológicas na hepatite B crônica

A infecção pelo HBV cursa com manifestações extra-hepáticas em até 20% dos casos<sup>15</sup>, sendo o acometimento do sistema nervoso ainda menos freqüente, geralmente associado à poliarterite nodosa. Esta relação é reforçada pelo fato do antígeno de superfície do HBV estar presente em até 60% dos pacientes com poliarterite nodosa (PAN)<sup>16</sup>, sendo relatada neuropatia periférica em 89% de pacientes com PAN e HBV e apenas 52% dos pacientes com PAN sem HBV<sup>17</sup>.

Interessantemente, em um acompanhamento prospectivo de 1400 pacientes portadores do HBV, nenhum desenvolveu sinais de doença neurológica ou crioglobulinemia<sup>18</sup>. Apesar de descrita, a relação entre HBV e crioglobulinemia permanece controversa<sup>19,20</sup>.

Existem, ainda, relatos de doença neuromuscular, SGB e alterações em ressonância magnética em pacientes com infecção crônica pelo HBV, porém a relação causa-efeito destas manifestações é incerta<sup>21-23</sup>.

### Manifestações neurológicas na hepatite C crônica

Dentre os portadores crônicos do HCV sintomas extra-hepáticos são relatados em até 74% dos pacientes, sendo sintomas neurológicos descritos em torno de 10 a 15% dos portadores do vírus<sup>2,24,25</sup>.

A maioria dos casos envolve o SNP, com relatos de neuropatia periférica, mononeurite múltipla e poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, sendo também quase metade dos casos associados à presença de crioglobulinas<sup>26</sup>, sendo as manifestações clínicas semelhantes às da síndrome neurológica, com parestesias, dores neuropáticas e perda de força, principalmente nos membros inferiores.

Nos casos em que foram realizadas biópsias de nervos, os achados são compatíveis com lesões inflamatórias perivasculares: vasculite perineural<sup>27-29</sup>, neuropatia axonal crônica<sup>27</sup>, vasculite necrotizante<sup>29</sup>.

Em relação ao SNC, são descritos casos de encefalopatias crônicas evolutivas com sintomas demenciais e manifestações epiléticas, hidrocefalia de pressão normal e doença encefalovascular isquêmica<sup>7,8,27,30</sup>. Interessantemente, sintomas menores como vertigem, hipoestésias e dificuldades de coordenação são relatados em pacientes portadores do HCV, também apresentando alterações em ressonância magnética descritas como focos de hipersinal em T2 e flair localizados na substância branca subcortical<sup>31</sup>. Estas alterações, acreditam os autores, podem corresponder a focos de isquemia relacionados à vasculites e crioglobulinemia, porém não se pode descartar efeito direto do vírus no SNC.

Casos de neuropatia óptica inflamatória e síndrome das pernas inquietas<sup>7</sup> já foram relatados, demonstrando a heterogeneidade da relação entre HCV e sintomas neurológicos, sugerindo que outros casos de portadores do vírus devam estar subdiagnosticados para esta infecção. Assim como para os portadores de HBV, alterações em ressonância magnética de pacientes cirróticos portadores de vírus C são também descritas, porém seu significado é incerto, podendo ser decorrentes de um estágio pré-clínico de degeneração hepatocerebral<sup>23</sup>.

O mecanismo de lesão é provavelmente multifatorial, e acredita-se estar relacionado à formação de imunocomplexos, ativação do complemento e presença de crioglobulinas. Como descrito acima, os sintomas relacionados ao SNP são atribuídos a vasculite de vasa nervorum e degeneração axonal. Já manifestações do SNC estão relacionadas à vasculites intracranianas levando a quadros isquêmicos bem definidos ou

lencoencefalopatia, esta provavelmente a microinfartos em substância branca evoluindo de forma lenta e progressiva. Em um caso de encefalomielite progressiva com rigidez generalizada, RNA viral foi demonstrado no tecido cerebral após necropsia, demonstrando um tropismo pelo SNC. Isso pode significar um mecanismo de lesão independente às lesões inflamatórias e vasculares do HCV no SNC, como efeito primário do vírus, principalmente em doenças degenerativas<sup>32</sup>. Em relação aos diferentes genótipos do HCV, os tipos 1b e 2a mostram-se mais freqüentes associados à crioglobulinemia, no entanto os portadores dos tipos 1b e 3 apresentaram maior envolvimento neurológico (88%) que os portadores dos tipos 2a e 2a/c<sup>33</sup>.

### Manifestações neurológicas após vacinação contra hepatite B

Complicações neurológicas da vacinação contra hepatite B já foram descritas, mais freqüentemente com quadros desmielinizantes (mielite transversa e SGB), neurite óptica, plexopatias lombossacra e braquial, podendo aparecer dias a semanas depois de administrada uma das doses da vacina (50% ocorreram após a primeira dose)<sup>34-36</sup>. A afirmação de que a vacinação tenha sido responsável pelo processo desmielinizante não possui significado estatístico, sendo hoje considerada coincidente e a vacina segura<sup>37</sup>.

### TRATAMENTO

Não existem trabalhos randomizados ou séries de casos uniformizadas com descrições sobre o tratamento de sintomas neurológicos secundário a hepatites virais. Os pacientes devem receber o suporte necessário em situações agudas, como encefalites e SGB, seguindo as recomendações para o tratamento da manifestação neurológica, como imunoglobulina humana hiperimune ou plasmaférese para SGB<sup>9</sup> e suporte intensivo se necessário.

Os sintomas de polineuropatia podem ser aliviados com medicações sintomáticas (carbamazepina, gabapentina, amitriptilina), porém a causa de base (nesse caso o vírus) deve ser tratada em conjunto com um profissional habituado a esta situação, visto os avanços com uso de interferons e agentes antivirais<sup>38</sup>.

O uso de altas doses de metilprednisolona em forma de pulsoterapia, ciclofosfamida e plasmaférese para pacientes com manifestação de encefalite aguda e uso de corticóides para neuropatia periférica mostraram resultados favoráveis<sup>7,8</sup>. Estas respostas devem estar relacionadas à modulação de resposta inflamatória, no entanto vale dizer que são relatos isolados e não devem ser interpretados como orientações definitivas, cabendo a cada serviço decidir utilizá-las ou não.

O tratamento de polineuropatias de origem autoimune envolve o uso de cortocosteróides,

plasmaférese, imunoglobulina humana hiperimune e ciclofosfamida<sup>39,40</sup>. Interessantemente, tratamento com interferon e antivirais foi capaz de reverter os sintomas de poliradiculoneurite desmielinizante inflamatória crônica em um paciente<sup>27,41</sup> e polineuropatia associada à vasculite e crioglobulinemia em outro<sup>28</sup>, sugerindo que a erradicação do vírus pode reverter os sintomas. Paradoxalmente, há relatos em que o próprio interferon alfa possa induzir resposta autoimune, exacerbando ou precipitando outras doenças autoimunes, incluindo artrite reumatóide, síndrome de Sjogren, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico e neuropatias imunomediadas (mononeurite múltipla e PDIC). O seu uso deve ser interrompido tão logo apareçam sinais e sintomas sugestivos destas doenças. Nestes casos, o tratamento com agentes imunossupressores pode controlar a evolução da neuropatia autoimune<sup>42</sup>.

O uso de interferon foi relatado em dois pacientes com vasculite cerebral, no entanto alterações de substância branca em ressonância magnética persistiram após o tratamento<sup>30</sup>. É incerto se o resultado do tratamento antiviral decorrente de sintomas do SNC pode ser tão eficaz quanto aos relatados para SNC, no entanto acreditamos que deva ser tentado, uma vez que ambos são decorrentes de processo inflamatório relacionado à infecção viral, como discutido acima.

## CONCLUSÕES

Sintomas neurológicos decorrentes de hepatites virais são infrequentes, porém não tão raro quanto se pensava. Este fato deve-se provavelmente à maior difusão dos testes para hepatite A, B e C, assim como aumento do conhecimento sobre o processo inflamatório consequencial à infecção viral.

Sintomas neurológicos devem ser objetivamente pesquisados em pacientes portadores crônicos do HBV e HCV, assim como as respectivas sorologias virais para hepatites A, B e C devem fazer parte da investigação de apresentações neurológicas agudas (principalmente encefalites, meningites, síndromes medulares e doença encefalovascular em jovens ou idosos sem outros fatores que a expliquem) e crônicas (principalmente neuropatias periféricas). Estudos prospectivos procurando identificar o RNA viral no líquido cefalorraquiano podem ajudar a ampliar o conhecimento da patofisiologia das lesões centrais não vasculares causadas pelo HCV.

O tratamento do vírus deve ser considerado mesmo na ausência de manifestação hepática sintomática, uma vez que os sintomas neurológicos podem ser incapacitantes. O uso de altas doses de metilprednisolona, ciclofosfamida, plasmaférese e imunoglobulina permanecem incertos, podendo ser usados como moduladores da resposta inflamatória em encefalites ou neuropatias periféricas graves.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hepatites, Viral. Wolf CD. Disponível no site: <http://www.emedicine.com/med/topic3180.htm> Last Updated: September 2, 2004. acessado em 01/05/2005.
- Cohen P. Les manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C. *Press Med* 2000;29:209-214.
- Mtsushima K, Niwa K, Fujita H, Yamamoto M, Shinohara Y. Acute hepatitis A (HA) presenting findings of meningoencephalitis. *Rinsho Shinkeigaku* 1992;32:441-443.
- Brenningstall GN, Belani KK. Acute transverse myelitis and brainstem encephalitis associated with hepatitis A infection. *Pediatr Neurol* 1995;12:169-171.
- Fujita H, Chuganji Y, Yaginuma M, Momoi M, Tanaka T. Case report: acute encephalitis immediately prior to acute onset of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1129-1131.
- Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981;31:966-971.
- Filippini D, Colombo F, Jann S, Cornero R, Canesi B. Central nervous system involvement in patients with HCV-related cryoglobulinemia: literature review and a case report. *Reumatismo* 2002;54:150-155.
- Tembl JI, Ferrer JM, Sevilla MT, Lago A, Mayordomo F, Vilchez JJ. Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection. *Neurology* 1999;53:861.
- Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998;352:635-641.
- Oomes PG, van der Meche FG, Kleyweg RP. Liver function disturbances in Guillain-Barre syndrome: a prospective longitudinal study in 100 patients. Dutch Guillain-Barre Study Group. *Neurology* 1996;46:96-100.
- Bosch VV, Dowling PC, Cook SD. Hepatitis A virus immunoglobulin M antibody in acute neurological disease. *Ann Neurol* 1983;14:685-687.
- Porst H, Hentschel R, Sauermann W, Lehmann HU, Lohmann J, Schentke KU. Guillain-Barre polyradiculitis in acute viral hepatitis type B—case report. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1983;43:146-149.
- Sood A, Midha V, Sood N. Guillain-Barre syndrome with acute hepatitis E. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3667-3668.

14. Lin SM, Ryu SJ, Liaw YF. Guillain-Barre syndrome associated with acute delta hepatitis virus superinfection. *J Med Virol* 1989;28:144-145.
15. World Health Organization. at [www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsrlyo20022/disease/extrahepatic\\_manifestations.html](http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsrlyo20022/disease/extrahepatic_manifestations.html). acessado em 1º de maio de 2005.
16. Trepo C, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun* 2001;16:269-274.
17. Godeau P, Guillevin L, Bletry O, Wechsler B. Periarteritis nodosa associated with hepatitis B virus. 42 cases (author's transl). *Nouv Presse Med* 1981;10:1289-1292.
18. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990;150:1051-1054.
19. Galli M, Monti G, Invernizzi F et al. Hepatitis B virus-related markers in secondary and in essential mixed cryoglobulinemias: a multicentric study of 596 cases. The Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias (GISC). *Ann Ital Med Int* 1992;7:209-214.
20. Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977;296:1501-1504.
21. Kamper AM, Van Der Merwe CF, Aspinall S. Chronic hepatitis B and neurogenic muscle disease: case report. *East Afr Med J* 1998;75:667-668.
22. Han HF, Wu JC, Huo TI et al. Chronic hepatitis B exacerbated by Guillain-Barre syndrome: a report of two cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1999;62:652-656.
23. Awada A, Sullivan S, Palkar V, Sbeih F, Naufal R, Al Rajeh S. Brain magnetic resonance imaging in non-alcoholic cirrhosis. *Eur J Radiol* 1995;21:84-88.
24. Ripault MP, Borderie C, Dumas P et al. Peripheral neuropathies and chronic hepatitis C: a frequent association? *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:891-896.
25. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-2212.
26. Adartis E, Cacoub P, Musset L et al. Peripheral neuropathies in essential mixed cryoglobulinemia: influence of positive serology for hepatitis C virus. *Rev Med Interne* 1993;14:1008.
27. Heckmann JG, Kayser C, Heuss D, Manger B, Blum HE, Neundorfer B. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. *J Neurol* 1999;246:486-491.
28. Khella SL, Frost S, Hermann GA et al. Hepatitis C infection, cryoglobulinemia, and vasculitic neuropathy. Treatment with interferon alfa: case report and literature review. *Neurology* 1995;45:407-411.
29. Apartis E, Leger JM, Musset L et al. Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: a role for hepatitis C virus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:661-666.
30. Petty GW, Duffy J, Houston J 3rd. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc* 1996;71:671-678.
31. Origgi L, Vanoli M, Carbone A, Grasso M, Scorza R. Central nervous system involvement in patients with HCV-related cryoglobulinemia. *Am J Med Sci* 1998;315:208-210.
32. Bolay H, Soylemezoglu F, Nurlu G, Tuncer S, Varli K. PCR detected hepatitis C virus genome in the brain of a case with progressive encephalomyelitis with rigidity. *Clin Neurol Neurosurg* 1996;98:305-308.
33. Origgi L, Vanoli M, Lunghi G, Carbone A, Grasso M, Scorza R. Hepatitis C virus genotypes and clinical features in hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Int J Clin Lab Res* 1998;28:96-99.
34. Maillfert JF, Farge P, Gazet-Mailfert MP, Tavernier C. Mental nerve neuropathy as a result of hepatitis B vaccination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:663-664.
35. Kakar A, Sethi PK. Guillain Barre syndrome associated with hepatitis B vaccination. *Indian J Pediatr* 1997;64:710-712.
36. Shaw FE Jr, Graham DJ, Guess HA et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988;127:337-352.
37. Piyasirisilp S, Hemachudha T. Neurological adverse events associated with vaccination. *Curr Opin Neurol* 2002;15:333-338.
38. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The Treatment of Chronic Viral Hepatitis. *NEJM* 1997;336:347-356.
39. H Köller, BC Kieseier, S Jander, H-P Hartung. Medical Progress: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *NEJM* 2005;352:1343-1356.
40. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001;24:311-324.
41. Corcia P, Barbereau D, Guennoc AM, de Toffol B, Bacq Y. Improvement of a CIDP associated with hepatitis C virus infection using antiviral therapy. *Neurology* 2004;63:179-180.
42. Boonyapisit K, Katirji B. Severe exacerbation of hepatitis C-associated vasculitic neuropathy following treatment with interferon alpha: a case report and literature review. *Muscle Nerve* 2002;25:909-913.