



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Meningites virais

Enrique Boccardo

Depto. Microbiologia – ICB/USP

eboccardo@usp.br

Meningite aguda

Principais agentes etiológicos VIRAIS

- **Meningite:** inflamação das meninges

Meningite aguda por vírus

- **Enterovírus** (não pólio): ecovírus e coxsackievírus
- **Arbovírus:** vírus *California*, *St. Louis*, *Eastern equine*, *Western equine*, *Venezuelan equine encephalitis*, *West Nile* e o *tick-borne Colorado tick fever virus*.
- **Herpesvírus:** principalmente o vírus herpes simplex vírus tipo 2, mas também HSV 1, vírus varicela-zoster, citomegalovírus, EBV e HHV-6.
- **Vírus do Sarampo, Vírus Parainfluenza tipo 3, Caxumba**
- **Vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) - Zoonose**
- **HIV**
- **Adenovírus**
- **Vírus Influenza**

Meningite aguda por vírus

- **Enterovírus** (não pólio): ecovírus e coxsackievírus
- **Arbovírus:** vírus *California*, *St. Louis*, *Eastern equine*, *Western equine*, *Venezuelan equine encephalitis*, *West Nile* e o *tick-borne Colorado tick fever virus*.
- **Herpesvírus:** principalmente o vírus herpes simplex virus tipo 2, mas também HSV 1, vírus varicella-zoster, citomegalovírus, EBV e HHV-6.
- **Vírus do Sarampo, Vírus Parainfluenza tipo 3, Caxumba**
- **Vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) - Zoonose**
- **HIV**
- **Adenovírus**
- **Vírus Influenza**
 - **Detalhes na aula de enterovírus**

Meningite aguda por vírus

- **Enterovírus** (não pólio): echovírus e coxsackievírus

Echovírus 6, 7, 9, 11, 13, 16, 18, 25 e 30. (“Echo” acrônimo de “enteric cytopathogenic human orphan”)

Coxsackievírus A9, B1, B2, B3 e B4.

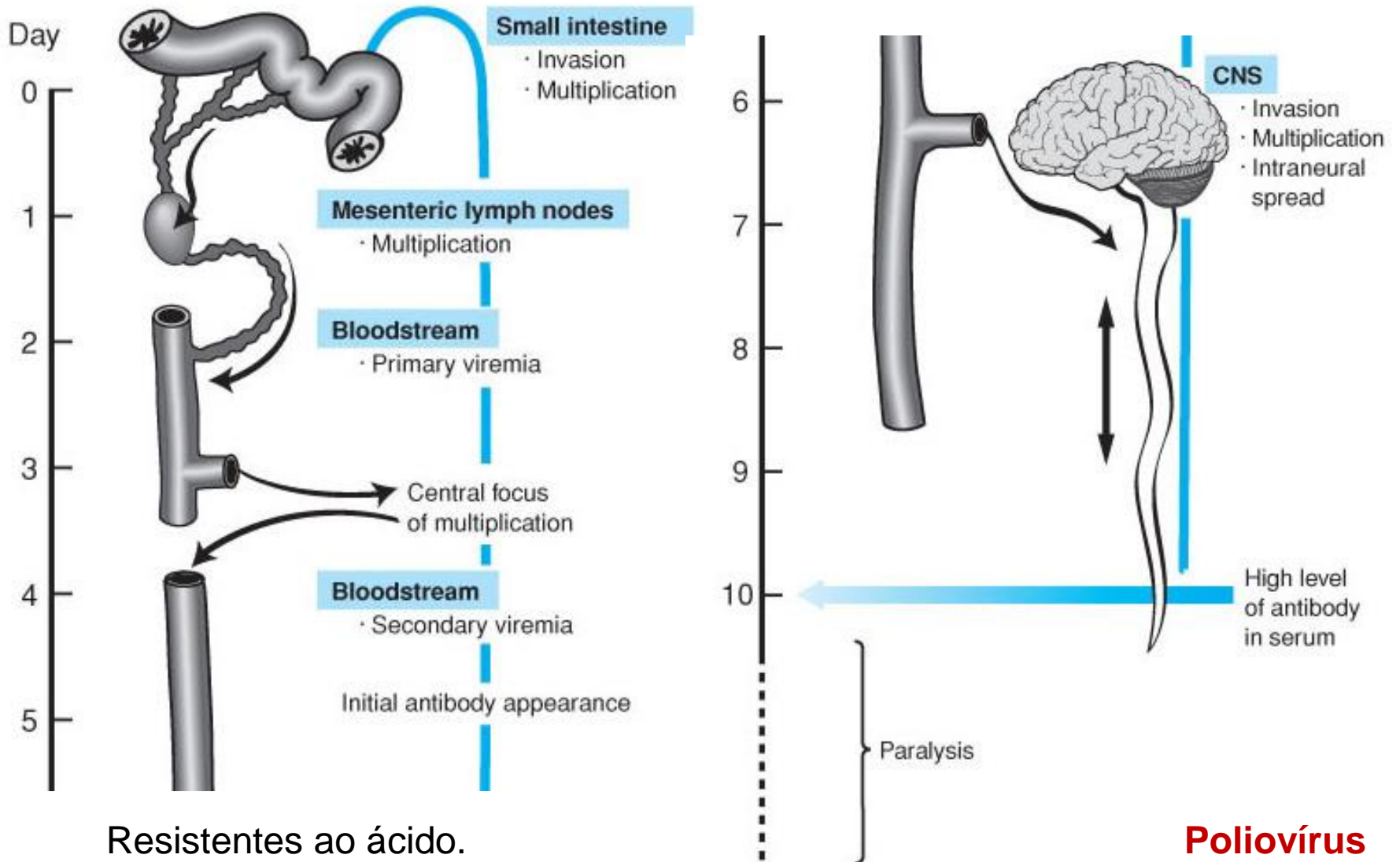
Enterovírus 70 e 71.

Outros...

Principal causa de meningites virais confirmadas (até 95% dos casos)

Meningite aguda por vírus

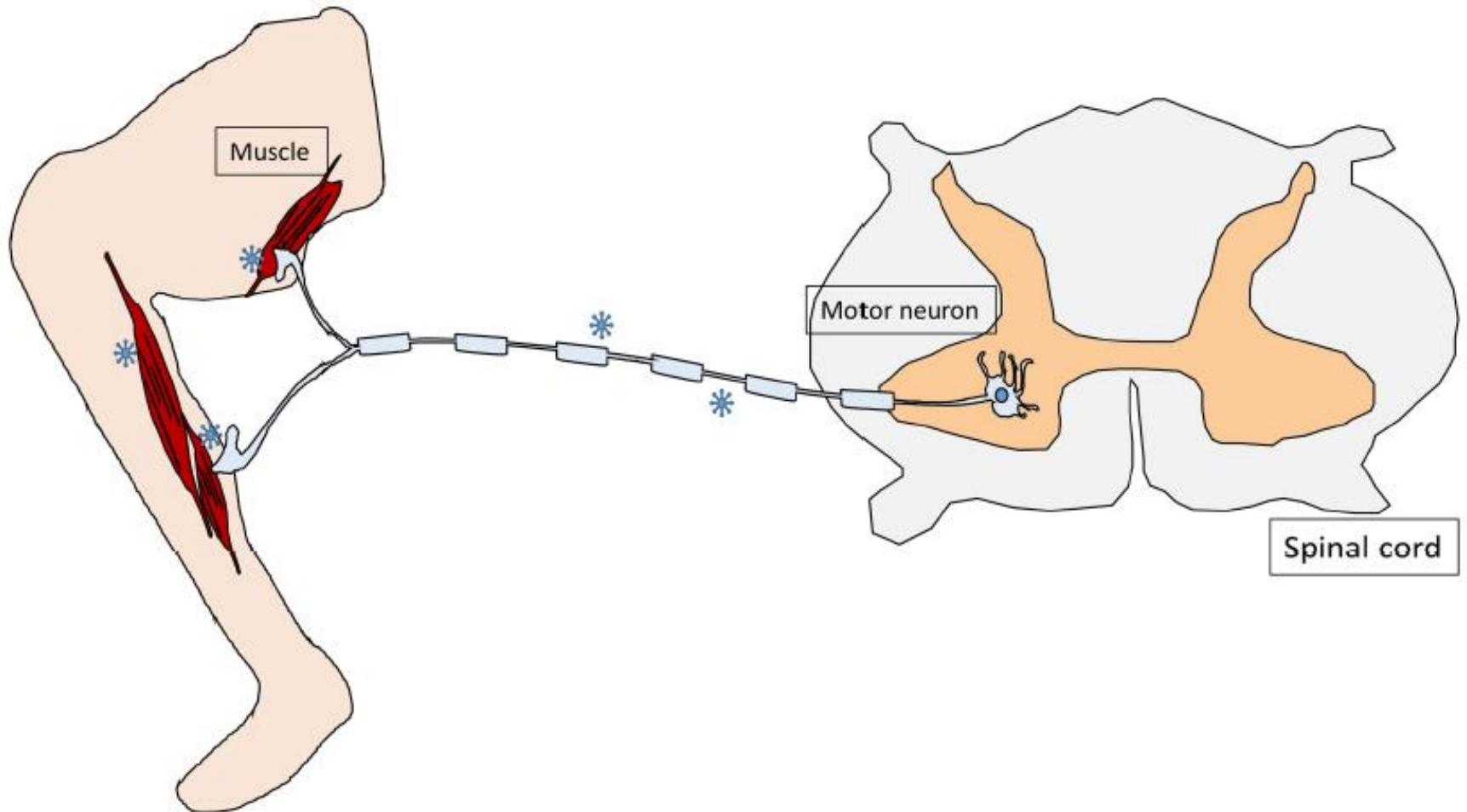
Enterovírus: ciclo



Meningite aguda por vírus

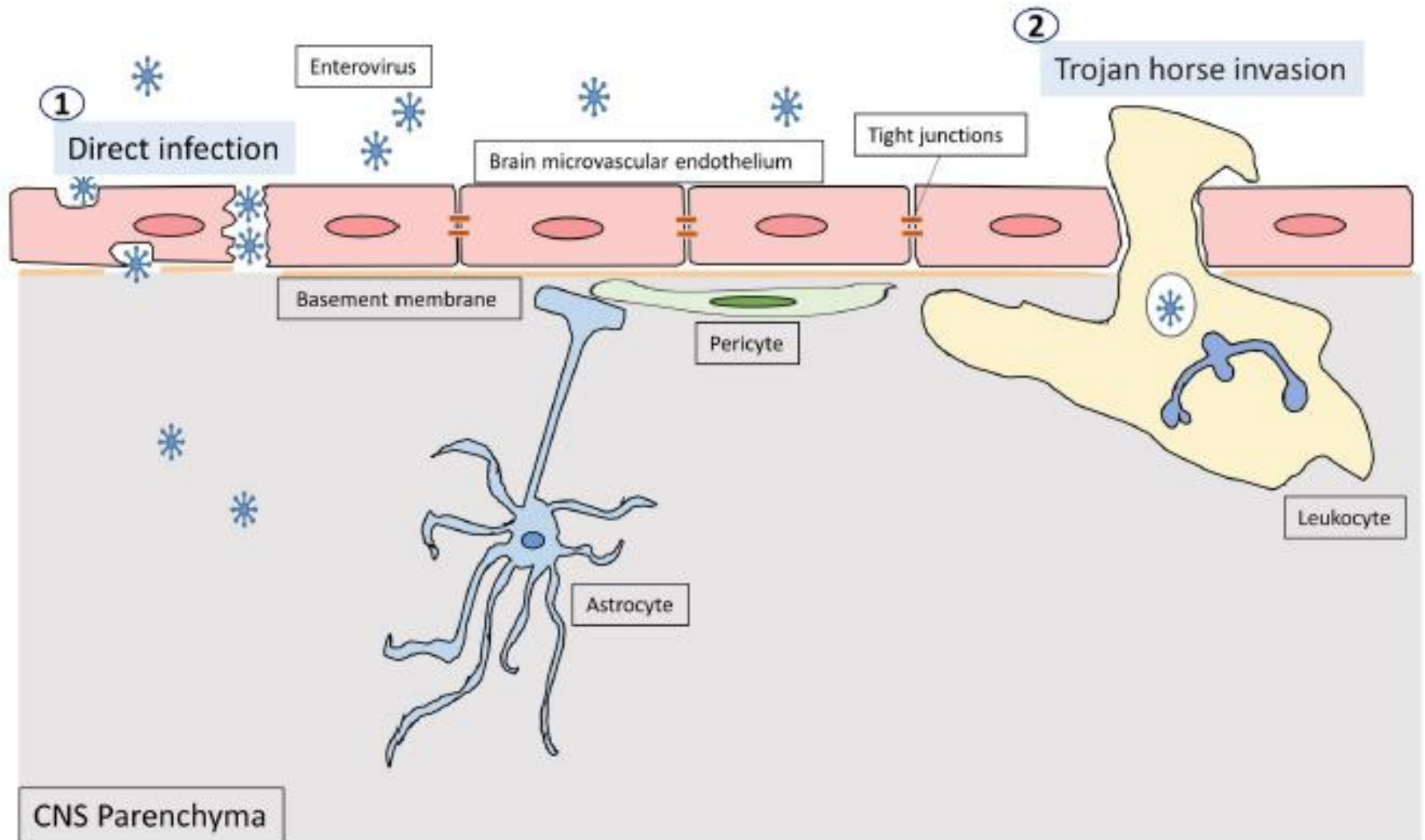
Enterovírus: acesso ao SNC

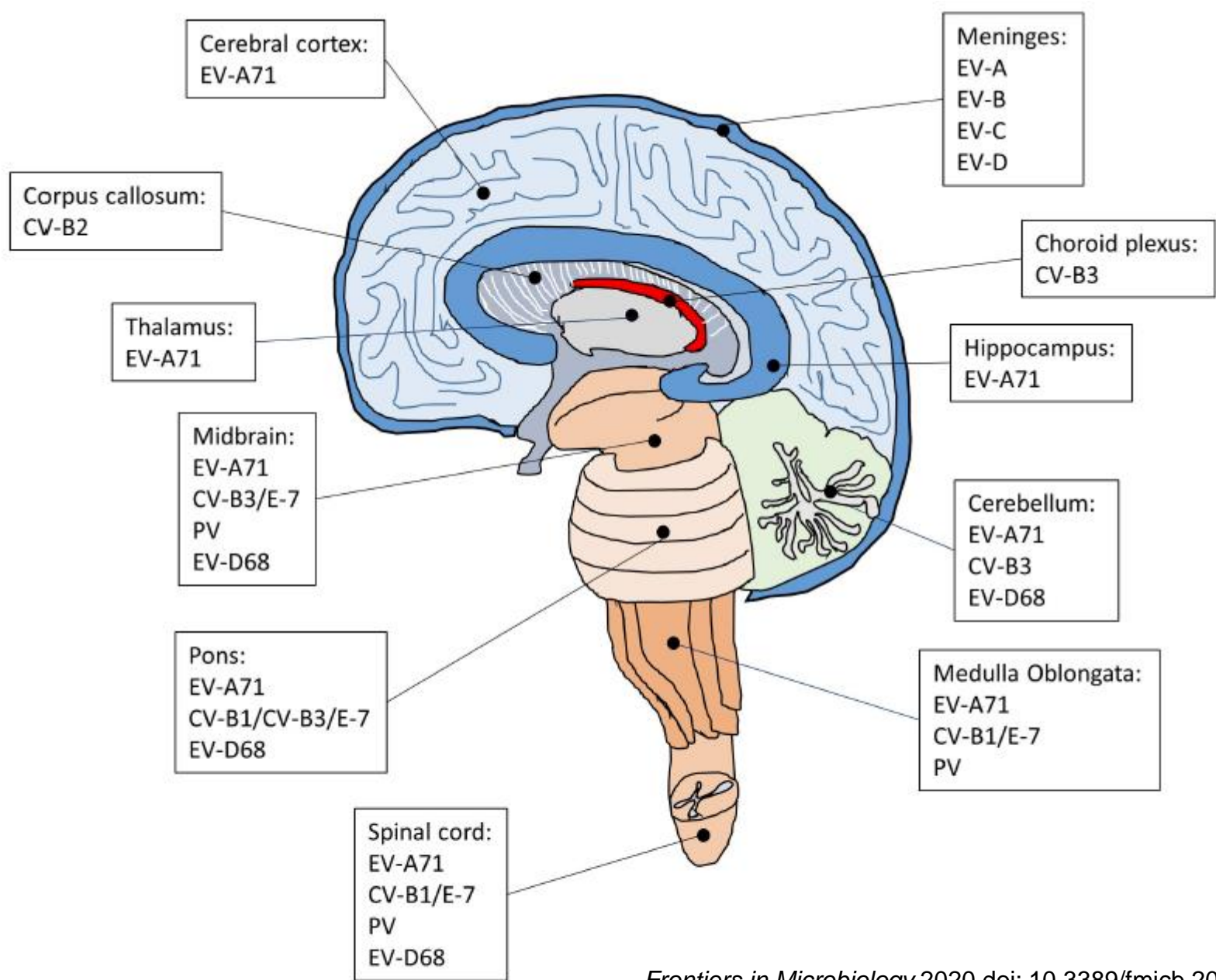
③ Retrograde



Meningite aguda por vírus

Enterovírus: acesso ao SNC





Frontiers in Microbiology 2020 doi: 10.3389/fmicb.2020.00261

FIGURE 2 | The regions of the CNS affected by enteroviruses that cause encephalitis, meningitis and AFP. The CNS is composed of cerebrum, diencephalon, cerebellum, brainstem, and spinal cord. Following enteroviral infection of the CNS, inflammation can occur in different anatomical regions such as the brain (encephalitis), meninges (meningitis), and spinal cord (myelitis), or simultaneously in multiple regions (meningoencephalitis, encephalomyelitis).

Meningite aguda por vírus

Enterovírus: tropismo pelo CNS

Enterovirus tropism in the CNS

| Virus | CNS Localization | Cell Types Infected - Acute | Cell Types Infected - Persistence |
|----------------|--|---|--|
| Poliovirus | entire CNS | neurons, astrocytes, oligodendrocytes | neurons |
| Enterovirus-71 | CNS - but not dorsal root ganglia or trigemina | neurons, astrocytes | persistence documented; site unknown |
| Coxsackievirus | choroid plexus, neurogenic regions (SVZ, SGZ), hippocampus, cortex | nestin ⁺ myeloid cells, NPSCs, neurons | NPSCs (in culture) |
| TMEV | grey matter (acute) white matter (persistence) | neurons, astrocytes, oligodendrocytes | macrophages, microglia, oligodendrocytes |

Meningite aguda por vírus

- **Enterovírus** (não pólio): ecovírus e coxsackievírus
- **Arbovírus:** vírus *California*, *St. Louis*, *Eastern equine*, *Western equine*, *Venezuelan equine encephalitis*, *West Nile* e o *tick-borne Colorado tick fever virus*.
- **Herpesvírus:** principalmente o vírus herpes simplex virus tipo 2, mas também HSV 1, vírus varicella-zoster, citomegalovírus, EBV e HHV-6.
- **Vírus do Sarampo, Vírus Parainfluenza tipo 3, Caxumba**
- **Vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) - Zoonose**
- **HIV**
- **Adenovírus**
- **Vírus Influenza**
- **Raiva**
 - **Detalhes na aula de arboviroses**

Meningite aguda por vírus

Flavivírus: e doenças

- 73 sorotipos ≠, 40 já foram associados a doenças humanas.
- Os mais importantes são:

Dengue 1
Dengue 2
Dengue 3
Dengue 4

Sorogrupo DEN
62 a 77% de identidade

Febre amarela

→ Sorotipo único

West Nile
Encefalite de Saint Louis
Encefalite Japonesa

Sorogrupo JE
72 a 93% de identidade

“Tick-borne” encefalite

→ Sorogrupo TBE
77 a 96% de identidade

Meningite aguda por vírus

Flavivírus: e doenças

Japanese encephalitis virus

- “Japanese encephalitis” grupo sorológico de flavivírus composto por 8 espécies e dois subtipos.

Principais:

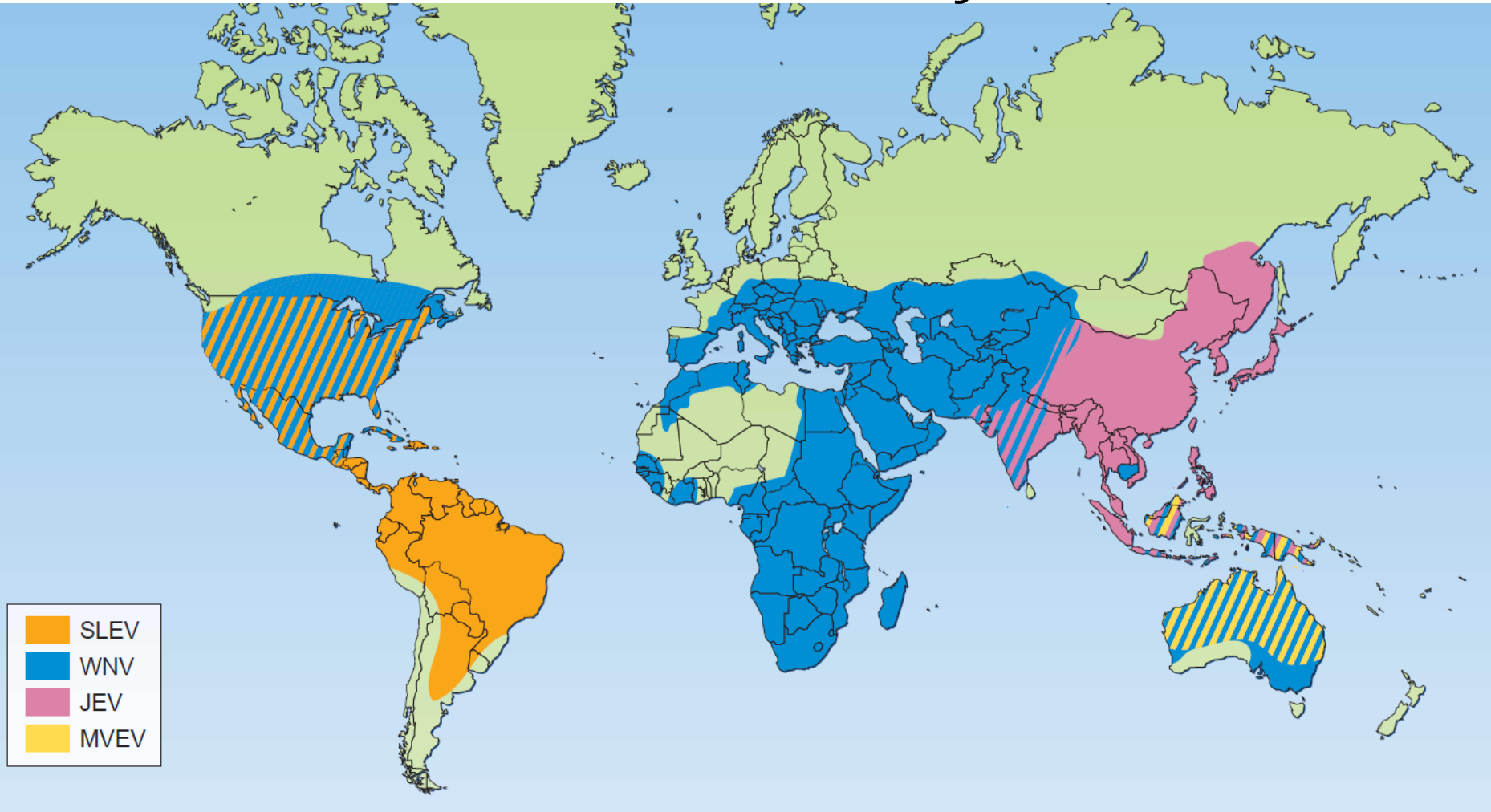
- Japanese encephalitis virus (JEV)
- West Nile virus (WNV) + subtipo Kunjin
- Murray Valley encephalitis virus (MVEV)
- St. Louis encephalitis virus (SLEV)
- Normalmente, com hospedeiro vertebrado (aves) e transmitido por mosquitos *Culex* spp.

Secundários:

- Vírus Usutu (USUV), Koutango e Yaounde viruses
- Vírus Cacipacore , vírus Alfuy (subtipo de MVEV).

Meningite aguda por vírus

Flavivírus: e doenças



Japanese encephalitis virus (JEV); West Nile virus (WNV), Murray Valley encephalitis virus (MVEV); St. Louis encephalitis virus (SLEV)

Meningite aguda por vírus

- **Enterovírus** (não pólio): ecovírus e coxsackievírus
- **Arbovírus:** vírus *California*, *St. Louis*, *Eastern equine*, *Western equine*, *Venezuelan equine encephalitis*, *West Nile* e o *tick-borne Colorado tick fever virus*.
- **Herpesvírus:** principalmente o vírus herpes simplex virus tipo 2, mas também HSV 1, vírus varicella-zoster, citomegalovírus, EBV e HHV-6.
- **Vírus do Sarampo, Vírus Parainfluenza tipo 3, Caxumba**
- **Vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) - Zoonose**
- **HIV**
- **Adenovírus**
- **Vírus Influenza**
- **Raiva**

Meningite aguda por vírus

Herpesvírus

- Vírus envelopados de DNA dupla fita linear.
- Família *Herpesviridae*
- Três subfamílias:
 - *Alphaherpesviridae* (5 gêneros)
 - *Betaherpesviridae* (4 gêneros)
 - *Gammaherpesviridae* (5 gêneros)
- Após infecção inicial estabelecem infecções latentes ou persistentes
- Reativação principalmente durante períodos de imunossupressão
- Infecção primária e reativação tendem a ser mais severas em indivíduos imunossuprimidos.

Meningite aguda por vírus

Herpesvírus

- Vírus envelopados, com capsídeo icosaédrico.
- Partícula de diâmetro entre 180-200nm.
- Genomas de DNA dupla fita, linear, grandes (até 235kbp)
- São vírus complexos (vírions com ~35 proteínas diferentes)
- Codificam uma variedade de enzimas envolvidas no metabolismo e síntese de DNA e no processamento de proteínas.
- Os tipos diferem na sequência do seu genoma e suas proteínas, mas são semelhantes em termos de estrutura do vírion e organização genômica.
- **Replicação: Nuclear.**
 - Detalhes na aula de Mono-símile
- **Montagem: Nuclear.**

Meningite aguda por vírus

Herpesvírus

Alfa

Vírus Herpes simplex (HSV-1/**HSV-2**, HHV1/2)

Vírus Varicela zoster (VZV/HHV-3)

Beta

Citomegalovírus humano (HCMV/HHV-5)

Herpesvírus humano 6, 7 (HHV-6, HHV-7)

Gama

Vírus Epstein Barr (EBV/HHV-4)

Herpesvírus humano 8 (HHV-8/KSHV)

Meningite aguda por vírus

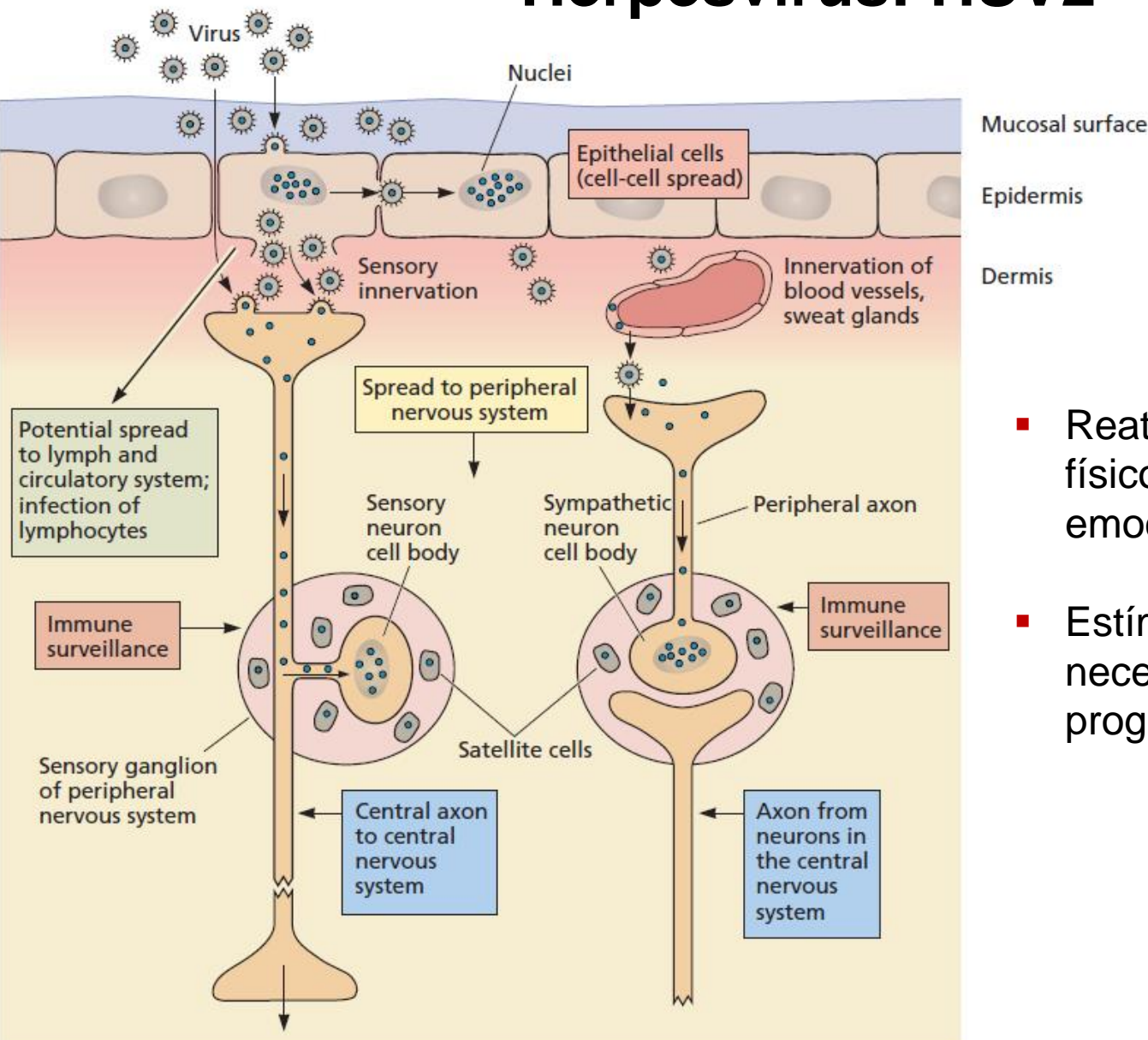
Herpesvírus

- 0,5% a 3,0% de casos de meningite asséptica

HSV-2 > HSV-1, VZV, EBV, HHV-6, CMV

Meningite aguda por vírus

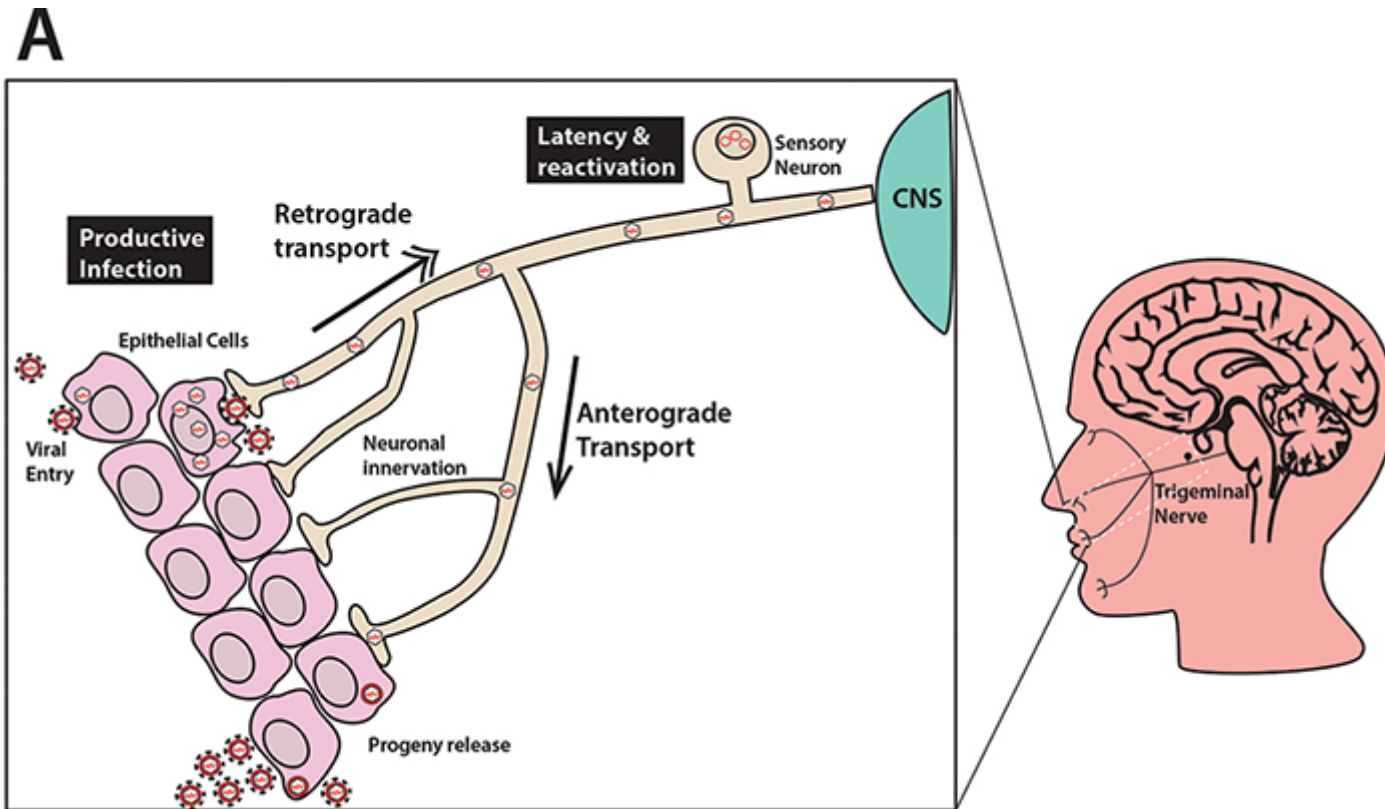
Herpesvírus: HSV2



- Reativação por estresse físico (UV, dano físico), emocional e hormonal.
- Estímulo de proteínas necessárias para retomar o programa transcricional.

Meningite aguda por vírus

Herpesvírus: HSV2



- Movimento no sentido do CNS associado a mutações em TLR3.

Meningite aguda por vírus

- **Enterovírus** (não pólio): ecovírus e coxsackievírus
- **Arbovírus:** vírus *California*, *St. Louis*, *Eastern equine*, *Western equine*, *Venezuelan equine encephalitis*, *West Nile* e o *tick-borne Colorado tick fever virus*.
- **Herpesvírus:** principalmente o vírus herpes simplex virus tipo 2, mas também HSV 1, vírus varicella-zoster, citomegalovírus, EBV e HHV-6.
- **Vírus do Sarampo, Vírus Parainfluenza tipo 3, Caxumba**
- **Vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) - Zoonose**
- **HIV**
- **Adenovírus**
- **Vírus Influenza**
- **Raiva**
 - Detalhes na aula de vírus exantemáticos e respiratórios.

Meningite aguda por vírus

Paramixovírus

- Nucleocapsídeo helicoidal, envelopado, de 150-330nm.
- Genoma de RNA linear, de fita simples, (-).
- Principal via de transmissão: Respiratória.
- Possui 4 subfamílias, 14 gêneros com 72 espécies, com vírus que infectam humanos e animais.

Meningite aguda por vírus

- **Enterovírus** (não pólio): ecovírus e coxsackievírus
- **Arbovírus:** vírus *California*, *St. Louis*, *Eastern equine*, *Western equine*, *Venezuelan equine encephalitis*, *West Nile* e o *tick-borne Colorado tick fever virus*.
- **Herpesvírus:** principalmente o vírus herpes simplex virus tipo 2, mas também HSV 1, vírus varicella-zoster, citomegalovírus, EBV e HHV-6.
- **Vírus do Sarampo, Vírus Parainfluenza tipo 3, Caxumba**
- **Vírus da coriomeningite linfocítica** (LCMV) – **Zoonose** (Arenavírus)
- **HIV**
- **Adenovírus**
- **Vírus Influenza**
- **Raiva**

Meningite aguda por vírus

Table 1 Summary of virus-induced neurological disorders, diagnostic, therapy, pathology and virus-specific findings in humans

| | Alphaviruses viruses | Bunyavirus (VSBV-1) | Flaviviruses | Herpesviruses | Influenza virus | Picornaviruses | Paramyxoviruses | Rhabdoviruses |
|-----------------------|---|---|---|---|---|---|--|--|
| Virus characteristics | (+) ss RNA (alphavirus) (-) ts RNA (bunyavirus) | (-) ss RNA | (+) ss RNA | Large enveloped dsDNA | Segmented (-) ss RNA | (+) ss RNA | Non-segmented (-) ss RNA | Non-segmented (-) ss RNA |
| Clinical presentation | Encephalitis, meningitis, hemorrhagic manifestations | Encephalitis, myoclonus, ocular paresis | Encephalitis, meningitis, | Encephalitis, Meningitis, myelitis, polyradiculitis and neuropathies | Acute: varies from seizures to encephalitis/encephalopathy In utero: psychiatric disorders | Meningitis, encephalitis, poliomyelitis | Encephalitis, meningitis | Encephalitis, dysautonomia |
| Diagnosis | Clinical picture and IgM detection | Metagenomic analysis, RT-qPCR | IgM in CSF or serum neuroimaging | Clinical picture, neuroimaging and qPCR of CSF | Clinical picture, qPCR of CSF or post-mortem CNS tissues | RT-PCR CSF, stool, throat | Clinical picture, neuroimaging, IgG detection, RT-PCR CSF | Clinical picture RT-PCR, DFA detection |
| Pathology | VI | IP | VI and IP | VI: HSV and VZV IP: CMV, EBV and HHV6 | VI and IP | VI | VI: MV, MuV, NiV, HeV IP: MV | VI |
| Specifics | Risk of sustained neurological sequelae | Fatal outcome; zoonotic infection | Patient age can affect prognosis Risk of neuropsychiatric sequelae | Risk factor for diseases such as vasculitis, neuralgia, limbic encephalitis, acute retinal necrosis | | Acute infections with sometimes severe sequelae Chronic meningoencephalitis in hypogammaglobulinemia | Acute and persistent infections High fatality rate | Flaccid limb weakness invariably fatal outcome |
| Therapy | No antivirals supportive (IVIG) | No antivirals supportive (IVIG) | No antivirals supportive | ACV: HSV and VZV GCV and FC: CMV and HHV6 | Antivirals, efficacy has not been proven | No antivirals Supportive (IVIG) | MV: Supportive (IVIG) MuV: Corticosteroids NiV: hMAb tested in AGM | Supportive (HRIG) Vaccine therapy No antivirals |

ACV acyclovir, AGM African green monkey, CHIK Chikungunya, CMV cytomegalovirus, CSF cerebrospinal fluid, dsDNA, DFA direct fluorescent antigen; double-stranded DNA, EBV Epstein-Barr virus, EEE Eastern Equine encephalitis, GCV ganciclovir, FC foscarnet, HSV herpes simplex virus, HeV Hendra virus, HHV6 human herpesvirus 6, HRIG human rabies immunoglobulin, IP immunopathology, IVIG intravenous immunoglobulin, LACV La Crosse virus, MV measles virus, MuV mumps virus, NiV Nipah virus, qPCR quantitative PCR, RVFV Rift Valley fever virus, RT-PCR reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR reverse transcription quantitative PCR, (+) ss positive-sensed single-strand, (-) ss negative-sensed single-strand, TOSV Toscana virus, ts three-segmented, VEE Venezuelan equine encephalitis, VI virus-induced, VSBV-1 variegated squirrel 1 bornavirus, VZV varicella zoster virus

OBRIGADO!!!