

SÍNDROME DE ALICE NO PAÍS DAS MARAVILHAS E REATIVAÇÃO DE INFEÇÃO POR EPSTEIN-BARR

ALICE IN WONDERLAND SYNDROME AND REACTIVATION OF INFECTION BY EPSTEIN-BARR

Ana Paula Rocha¹; Joana Regala¹; José Pedro Vieira²; Maria João Brito¹.

RESUMO

Introdução: O síndrome de Alice no País das Maravilhas (SAPM) é uma entidade rara que pode ocorrer no contexto de várias condições clínicas, sendo a infecção por vírus Epstein-barr (EBV) a mais comum nas causas infecciosas. Apresenta-se um caso de SAPM associado a infecção a EBV alertando para a necessidade de investigação etiológica destes casos.

Relato de caso: Criança de 8 anos, com síndrome de Asperger que, no contexto de amigdalite aguda e febre, surgiu com episódios paroxísticos de alguns minutos de metamorfopsias (macro e micropsia), distorção da percepção das vozes e sensação de medo. A ressonância magnética e o eletroencefalograma foram normais, e o exame citológico do líquido foi normal mas a polimerase chain reaction (PCR) foi positiva para vírus EBV. As serologias para EBV, repetidas 3 e 10 semanas após a avaliação inicial, confirmaram uma reativação da infecção por este agente. O doente ficou assintomático após 2 semanas e não houve recidivas.

Conclusões: A investigação de metamorfopsias ou síndrome de SAPM é mandatória pois podem indicar patologia grave, nomeadamente lesão cerebral ou epilepsia focal. Embora a doença seja rara a etiologia infecciosa deve ser excluída mesmo em doentes com perturbação prévia do comportamento.

Palavras-chave: síndrome de Alice no país das maravilhas; vírus Epstein-barr

ABSTRACT

Introduction: Alice in wonderland syndrome (AWS) is a rare condition which may occur as a sign of multiple conditions, with the most frequent infectious etiology being Epstein-barr virus (EBV) infection. We present a case of an AWS caused by EBV infection to alert for the need to investigate these cases.

Case report: 8-year-old boy with Asperger syndrome who developed, in the context of tonsillitis and fever, brief paroxystic episodes of metamorphopsias (macro and micropsia), with voice perception distortion and fear. Physical exam was otherwise normal. Brain magnetic resonance and electroencephalogram were normal, liquor cytochemical exam was normal but Epstein-barr virus (EBV) polymerase chain reaction was positive. EBV blood serologies, repeated 3 and 10 weeks after the initial evaluation, confirmed the reactivation of this agent's infection. Symptoms succumbed 2 weeks after its beginning, with no relapses.

Conclusions: Metamorphopsias or AWS impose etiological investigation because they may occur due to severe disease, namely cerebral lesion or focal epilepsy. Although it is a rare disease, infectious causes should be excluded, even in patients with previous disturbed behaviour.

Keywords: Alice in wonderland syndrome; Epstein-barr virus

¹Unidade de Infeciologia, Serviço de Pediatria Médica, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal;

²Unidade de Neurologia, Serviço de Pediatria Médica, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Endereço para correspondência: Ana Paula Rocha paulasacrocha@gmail.com

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Alice no País das Maravilhas (SAPM) é uma entidade rara que se caracteriza por episódios paroxísticos de distorção da percepção.^{1,2} Foi descrito pela primeira vez em 1952 por Lippman em doentes com enxaqueca¹ e assim designado em 1955 por Todd.^{1,2} Desde a sua descrição inicial, os casos reportados foram incluindo outros sintomas, diferentes dos que o definiam inicialmente (distorção da percepção da imagem corporal do próprio)², maioritariamente metamorfopsias com distorção da dimensão, cor e movimento dos objetos e/ou pessoas, da distância e relação interespaçial entre objetos, podendo haver noção de persistência de uma imagem após sua retirada, falsa orientação dos objetos no espaço e percepção de várias imagens de um único objeto.² Pode haver distorção dos sons e estímulos táteis, e perda da noção da passagem do tempo e, frequentemente, ocorre desrealização e despersonalização.^{2,3}

Apesar de rara, é uma entidade que pode ocorrer em várias condições clínicas, nomeadamente enxaqueca (sendo a causa mais frequente), epilepsia, doenças infecciosas, tóxicos/fármacos, lesões cerebrais ou patologia psiquiátrica.³ A infeção por vírus Epstein-Barr (EBV) é a causa infecciosa mais frequente.³

CASO CLÍNICO

Criança de 8 anos, sexo masculino, sem antecedentes pessoais ou familiares de enxaqueca ou epilepsia, com síndrome de Asperger. Foi observado por febre e odinofagia com uma semana de evolução e alteração do comportamento: falava mais do que o habitual e estava agitado. Referia ver os objetos “mais pequenos” (micrópsia) e “mais distantes” (teleópsia) e a voz dos pais parecia distorcida e “assustadora”, causando-lhe grande ansiedade, com duração inferior a 15 minutos. Observou-se amigdalite bilateral exsudativa. Não tinha sinais meníngeos, e o exame neurológico e a fundoscopia foram normais. A pesquisa do antigénio do *streptococcus* β -hemolítico grupo A no exsudado orofaríngeo foi negativa. Analiticamente com hemoglobina 12,1 g/dL, leucócitos $15600 \times 10^9/\mu\text{L}$ (20% linfócitos atípicos), proteína C reativa 3,47 mg/L, testes hepáticos e função renal sem alterações. A pesquisa de tóxicos foi negativa. O exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano (LCR) foi normal. A avaliação por Pedopsiquiatria excluiu patologia deste foro. Foi medicado com ceftriaxone e aciclovir. O eletroencefalograma (EEG) revelou eletrogénese de base estruturada, sem atividade

paroxística epiletiforme e a ressonância magnética cranioencefálica (RM CE), realizada no quarto dia de doença, não apresentava alterações. A *polimerase chain reaction* (PCR) para vírus herpes simplex, enterovírus, *Mycoplasma pneumoniae* e *Borrelia burgdorferi* no LCR foi negativa, mas a PCR para EBV foi positiva; a imunoelectroforese do LCR foi normal. Após estes resultados, a terapêutica previamente instituída foi suspensa. Manteve episódios de micropsia e distorção da percepção dos sons nos primeiros cinco dias de internamento, progressivamente menos frequentes. Teve alta após duas semanas com resolução completa dos sintomas.

As serologias iniciais para EBV revelaram anti-corpo anti antigénio capsídeo viral (VCA) IgM negativo e IgG positivos, com anticorpos anti antigénio nuclear (EBNA) e anti-antigénio precoce (EA) duvidosos. Após 3 semanas apresentava anticorpos anti-EA positivos, às 4 semanas título de IgG três vezes superior ao inicial, e às 10 semanas anti-EBNA positivos. Manteve seguimento e, dois anos após o internamento, não houve recidivas.

DISCUSSÃO

A infeção por EBV pode ter um amplo espectro de manifestações e múltiplas complicações.^{4,5,6} Das complicações neurológicas, a mais frequente é a encefalite, estando associada encefalomielite aguda disseminada, cerebelite, psicose, alterações da personalidade, estenose aguda do aqueduto cerebral, mielite transversa, síndrome de *Guillain-Barré*, neuropatia periférica, paralisia de nervos cranianos e SAPM.⁶

As alterações da percepção visual são as mais comuns nos doentes com SAPM³, mas no caso descrito havia também alteração na percepção dos sons. A sensação de medo ou terror é frequente porque o *insight* do doente está preservado³, e os episódios de metamorfopsias têm geralmente duração breve, inferior a 15 minutos.³ Neste caso, os sintomas foram coincidentes com a amigdalite e febre, mas o SAPM pode, inclusivamente, ser a primeira e única manifestação de uma infeção a EBV.⁴

O diagnóstico diferencial do SAPM é extenso³, pelo que é mandatória a realização de exames complementares de diagnóstico, nomeadamente avaliação analítica, punção lombar, EEG e exame de imagem do sistema nervoso central. Relativamente a outras causas infecciosas, existem relatos associados a varicela-zoster, citomegalovírus, coxsackie B1 e influenza A (H1N1).^{3,7}

Pensa-se que o mecanismo fisiopatológico

subjacente envolva uma diminuição da perfusão por alteração da microcirculação decorrente do edema cerebral associado a infecções³, traduzindo-se em alterações de estudos funcionais e eletrofisiológicos.³ Os estudos de imagem no SAPM associado ao vírus EBV geralmente são normais³, como se verificou neste caso, mas há relato de um doente com hiperintensidade temporal bilateral em T2 transitória.⁸ Alguns autores que avaliaram crianças com SAPM com enxaqueca ou mononucleose infecciosa reportam hipoperfusão cerebral focal transitória^{3,9}, bem como elevação da amplitude dos potenciais evocados visuais P₁₀₀-N₁₄₅.¹⁰ No nosso doente, o EEG foi normal mas também têm sido descritas alterações eletroencefalográficas como lentificação ou ondas agudas hipervoltadas parieto-occipitais^{3,10}, e ritmo delta difuso.⁵

No caso descrito, estamos perante uma provável reativação da infecção a EBV. A maioria dos casos de SAPM por EBV ocorre na infecção primária⁵, mas numa série de três casos todos ocorreram em reativação da infecção.⁴ A subida de títulos dos anticorpos anti-EA e EBNA e presença anticorpos IgG anti-VCA, na ausência de anticorpos IgM anti-VCA, sugere reativação por EBV, podendo justificar a ausência de outras manifestações como linfadenopatia, hepatoesplenomegália e elevação de transaminases.⁷ Os resultados da PCR para EBV no LCR são frequentemente negativos, ao contrário do que aconteceu neste caso.⁴

Esta entidade é descrita como tendo um curso benigno e transitório, resolvendo geralmente com a cura da infecção e, sobretudo nos casos de etiologia infecciosa, sem recidivas³. Habitualmente, a resolução dos sintomas ocorre em 1 a 2 semanas de doença³, podendo ir até 3 meses.⁴ Não estão descritas sequelas neurológicas, ao contrário dos casos de encefalite a EBV.⁴

Este caso pretende chamar a atenção para a neces-

sidade de investigação dum quadro de metamorfopsia, que pode ser desvalorizada e atribuída a causa psicológica e/ou psiquiátrica, sobretudo num doente com alteração prévia do comportamento. Embora possam estar implicados outros diagnósticos como lesão cerebral ou epilepsia focal, a infecção por EBV é uma das causas mais frequentes de SAPM e deve ser pesquisada ativamente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Lippman CW. Certain hallucinations peculiar to migraine. *Ment Dis* 1952;116:346-51.
2. Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. *Can Med Assoc J* 1955;73:701-4. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1826192/>
3. Losada-Del Pozo R, Cantarín-Extremera V, García-Peñas JJ, Duat-Rodríguez A, López-Marín L, Gutiérrez-Solana LG, Ruiz-Falcó ML. Characteristics and evolution of patients with Alice in Wonderland syndrome. *Rev Neurol* 2011; 53:641-8. Disponível em: <https://www.neurologia.com/articulo/2011435>
4. Häusler M, Ramaekers VT, Doenges M, Schweizer K, Ritter K, Schaade L. Neurological Complications of Acute and Persistent Epstein-Barr Virus Infection in Pediatric Patients. *J Med Virol* 2002;68(2):253-63. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12210416>
5. Orti A, Otero MC, Tallón P, Merlos R, Pérez-Tamarit D, Morant A, et al. Epstein-Barr Virus Mononucleosis: Neurologic Complications. *Clin Pediatr* 2003;42:361-4. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000992280304200410>
6. Augarten A, Aderka D. Alice in Wonderland Syndrome in H1N1 influenza: case report. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27(2):120. Disponível em: https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/2011/02000/Alice_in_Wonderland_Syndrome_in_H1N1_Influenza_.10.aspx
7. Jenson HB. Epstein-Barr virus. *Peds in Rev* 2011;32(9):375-84. Disponível em: <http://pedsinreview.aappublications.org/content/32/9/375>
8. Kamei A, Sasaki M, Akasaka M, Chida S. Abnormal magnetic resonance imaging in a child with Alice in Wonderland syndrome following Epstein-Barr virus infection. *No To Hattatsu* 2002;34:348-52.
9. Brumm K, Walenski M, Haist F, Robbins S, Granet D, Love L. Functional magnetic resonance imaging of a child with Alice in Wonderland syndrome during an episode of micropsia. *Journal of AAPOS* 2010; 4:317-22. Disponível em: [https://www.jaapos.org/article/S1091-8531\(10\)00257-0/fulltext](https://www.jaapos.org/article/S1091-8531(10)00257-0/fulltext)
10. Lahat E, Berkovitch M, Barr J, Paret G, Barzilai A. Abnormal visual evoked potentials in children with "Alice in Wonderland" syndrome due to infectious mononucleosis. *J Child Neurol* 1999;14:732-5. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/088307389901401109>