

ENCEFALOMIELE DISSEMINADA AGUDA E VACINAÇÃO ANTIMENINGOCÓCICA A E C

RELATO DE CASO

MARCO O. PY*, CHARLES ANDRÉ**

RESUMO - Os autores descrevem o caso clínico de paciente do sexo feminino, de 25 anos, que desenvolveu encefalomyelite aguda disseminada (EDA) iniciando-se cinco dias após vacinação para meningococcus A e C (Pasteur-Merieux) na campanha de vacinação realizada em dezembro de 1995 na cidade do Rio de Janeiro. Houve excelente resposta clínica e neurorradiológica após tratamento com corticosteróides em altas doses (pulsoterapia). Não foram encontrados relatos sobre a associação entre a vacina antimeningocócica e a EDA. A associação entre EDA e leptospirose ou infecções por *Mycoplasma* sugerem porém que a síndrome pode ser precipitada não só por vírus ou vacinação antiviral como também pela exposição do organismo a proteínas e polissacarídeos de bactérias.

PALAVRAS-CHAVE: encefalomyelite aguda disseminada; vacina bacteriana efeitos adversos; *Neisseria meningitidis*.

Acute disseminated encephalomyelitis: association with meningococcal A and C vaccine. Case report

ABSTRACT - A 25-year-old woman developed acute disseminated post-vaccinal encephalomyelitis (ADEM) following vaccination with A plus C meningococcal vaccine (Pasteur-Merieux). Fast disappearance of symptoms and gradual resolution of MRI demyelinating lesions occurred after steroid treatment with high doses of intravenous methylprednisolone. To our knowledge, ADEM has not been previously described in association with meningococcal vaccine. Although most cases of ADEM occur following viral infections and vaccination, the syndrome has previously been related to leptospirosis and *Mycoplasma pneumoniae* infections. This suggests that it may also be related to exposure to polysaccharide-protein vaccines such as the Group A plus Group C meningococcal vaccine.

KEY-WORDS; encephalomyelitis acute disseminated, bacterial vaccine adverse effects, *Neisseria meningitidis*.

A encefalomyelite disseminada aguda (EDA) é doença desmielinizante monofásica. É descrita classicamente em associação com infecções virais, principalmente exantemáticas, ou após vacinas antivirais (raiva, varíola).

Os autores descrevem caso típico da doença, que se seguiu, ao uso de vacina antimeningocócica A e C, de procedência francesa (Pasteur-Merieux).

Estudo realizado no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (Chefia: Prof. Sérgio A. P. Novis): *Mestrando do Serviço de Neurologia, HUCFF/ UFRJ; **Professor Assistente de Neurologia da Faculdade de Medicina da UFRJ. Aceite: 20-abril-1997.

Dr. Charles André - Serviço de Neurologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Av. Brigadeiro Trompowsky s/nº, 10º andar - 21941-590 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

RELATO DO CASO

FPS, do sexo feminino, branca, 25 anos, solteira, auxiliar administrativa, trabalhando em clínica de saúde de médio porte no Rio de Janeiro. Foi vacinada durante período de vacinação antimeningocócica da população do município, em 8-dezembro-1995. Cinco dias após, surgiram sensação de “peso” cefálico, astenia, insônia e redução da produtividade no trabalho. Evolução nos dias subsequentes com cefaléia de intensidade crescente, vômitos, turvação visual, bradipsiquismo, desatenção e hipomnésia. Foi internada em 9-janeiro-1996, com papiledema bilateral e hiperreflexia universal, sem sinais neurológicos focais. Os exames complementares à internação revelaram: hemograma normal; glicemia, uréia, creatinina, eletrólitos e lipidograma normais.

Punção lombar - Pressão de entrada 26 cm H₂O; líquido cefaloraquidiano (LCR) de aspecto límpido e incolor; leucócitos 1/mm³ (linfócitos 91%, monócitos 9%), hemácias 0, glicose 63 mg/dL, cloretos 698 mg/dL, proteínas 34 mg/dL, IgG 5,4 mg/dL, IgA 0,85 mg/dL, índice de IgG 0,56 (N< 0,7). Eletroforese de proteínas: pré-albumina 5,1%, albumina 62,3%, alfa-1 2,9%, alfa-2 5,4%, beta 15,1%, gama 9,2%, (perfil albumina). Testes imunológicos para cisticercose, sífilis, toxoplasmose, herpes simplex, citomegalovírus, HIV e HTLV-1 não reagentes. Exame bacterioscópico, látex e culturas negativos.

Tomografia computadorizada - múltiplas áreas hipodensas supratentoriais bilaterais, captando o meio de contraste iodado. (Fig 1.a)

Ressonância magnética (RM) - múltiplas áreas isócronas de desmielinização focal exclusivamente supratentorial, com extensa captação de gadolínio (Fig 1.b)

O diagnóstico presuntivo de EDA pós-vacinal foi estabelecido e imediatamente iniciado tratamento com manitol por 72 horas e pulsoterapia com metilprednisolona 1g/d por 5 dias. Esta foi seguida por prednisona por via oral, inicialmente 1mg/Kg/dia (60 mg/dia), doses decrescentes ao longo de um mês. O tempo total de uso de corticosteróides foi 40 dias.

Houve regressão rápida dos sintomas, a paciente encontrando-se assintomática já no quinto dia de internação e tratamento. Sucessivos exames de controle por RM revelaram redução progressiva da extensão das lesões. (Fig 2) A persistência de pequena área isolada de captação de contraste, junto ao corno ventricular posterior esquerdo, 7 meses após o início da doença, levou à repetição da análise do LCR, novamente com resultados

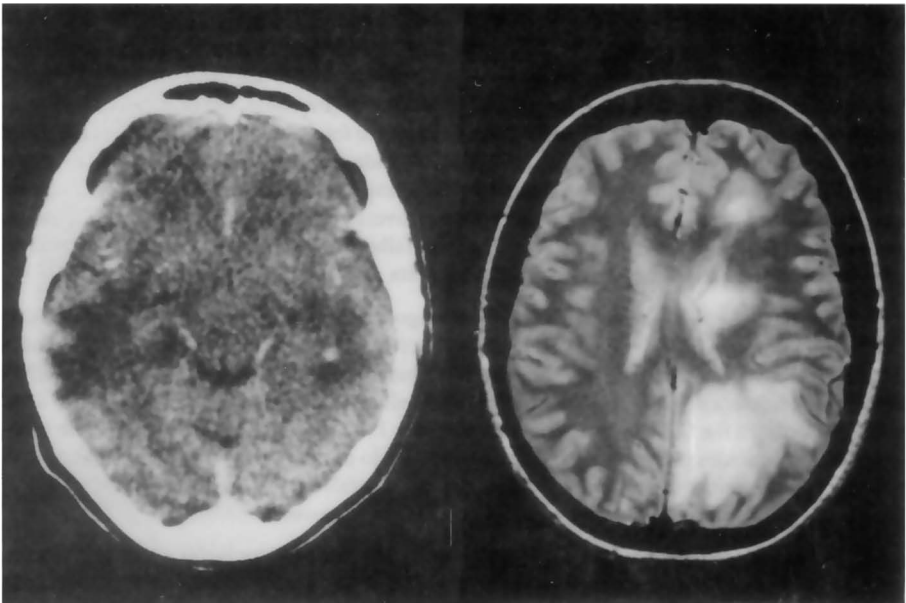


Fig 1. Exames de neuroimagem à internação. 1.a- Tomografia de crânio com contraste evidenciando múltiplas lesões hipodensas supratentoriais e bilaterais, captando contraste. 1.b- Ressonância magnética com aquisição de imagem em densidade protônica. Notam-se imagens hiperintensas acometendo substância branca subcortical e periventricular, predominando em hemisfério esquerdo, compatíveis com desmielinização.

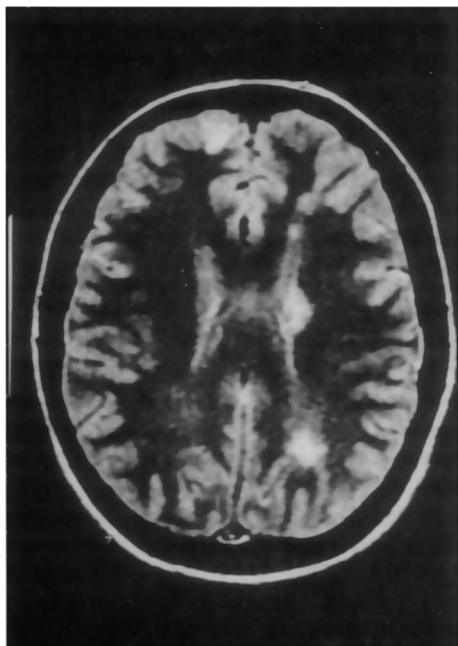


Fig 2. Ressonância magnética do crânio com aquisição de imagens em T2, realizada sete meses após o tratamento. Percebe-se redução importante das lesões desmielinizantes verificadas em exames anteriores. Ainda há áreas de desmielinização bilaterais, agora de pequenas dimensões, em lobos frontal e occipital esquerdos, região periventricular esquerda e lobo parietal direito.

complicações neurológicas (1:33.000)^{1,9,19}. Também comum foi a associação com vacina antivaricólica (1:100 - 1:100000), já agora sem indicação^{1,5,7,9}. Há ainda relatos esporádicos de associação com vacina contra sarampo (1:1 milhão)^{8,9}, influenza¹⁸ febre amarela¹⁴, e encefalite B japonesa¹⁵. A relação entre EDA e vacina anti-*pertussis* é no mínimo controversa. Muitos relatos foram publicados até a década de 70¹². Estudos epidemiológicos, entretanto, falharam em comprovar a associação, havendo hoje consenso sobre a indicação de vacinação rotineira anti-*pertussis*^{6,13}.

Efeitos colaterais graves da vacina antimeningocócica são infreqüentemente relatados (0,5 a 2%)^{2,20}. [Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro - Secretaria Municipal de Saúde: Superintendência de Saúde Coletiva - Coordenação de Programas e Epidemiologia. Informe Técnico - VAMENGOC B/C - Efeitos colaterais. 1995:1-10. Hospital Municipal Jesus. Efeitos colaterais associados à vacina antimeningocócica B e C. Informe Epidemiológico dez 1994 (n. 1):1-4]. Consistem, geralmente, em sintomas autolimitados e de curta duração, não persistindo por mais de 24-36 horas (grande maioria < 6 horas). São descritos: dor no local de aplicação, febre, cefaléia, sonolência, irritabilidade, vômitos, convulsões e, em crianças, síndrome hipotônico - hiporresponsiva.

Os autores não encontraram qualquer relato prévio da associação entre EDA e vacina antimeningocócica. Ainda que isto possa indicar a natureza casual da associação no presente caso, a íntima relação temporal dos dois eventos e a freqüência não desprezível de reações adversas com padrão encefalítico após a vacinação sugere a possibilidade de reação imunoalérgica aos conjugados de proteína e polissacarídeos da vacina em apreço. A exposição a polissacarídeos da parede do *Mycoplasma pneumoniae*, por exemplo, é considerada mecanismo plausível de gênese da EDA após esta infecção³. Ainda que originalmente se pensasse que somente infecções virais pudessem

normais: pressão inicial 12 cm H₂O, límpido e incolor; leucócito 2/mm³ (linfócitos 93%, monócitos 7%), hemácias 0, glicose 60 mg/dL, cloretos 692 mg/dL, proteínas 36 mg/dL. IgG 4,42 mg/dL, IgA 0,72 mg/dL, Índice de IgG 0,64; eletroforese de proteínas: pré-albumina 5,4%, albumina 55,1%, alfa-1 4,4%, alfa-2 6,0%, beta 19,5%, gama 9,6%, (perfil normal); testes imunológicos para cisticercose, sífilis, toxoplasmose, herpes simplex, citomegalovírus, HIV e HTLV-1 não reagentes; exames bacterioscópico, látex e culturas negativas. Exame por potenciais evocados multimodais nesta mesma época também foi normal.

DISCUSSÃO

A EDA já foi relacionada a diversas doenças virais exantemáticas, como: varíola (incidência de 1:250 casos)^{1,9}, sarampo (1:800-1:2.000)^{1,8,9}, rubéola e varicela. Menos freqüentemente, encontram-se relatos correlacionando a EDA e outras doenças, tais como caxumba, influenza e até mesmo citomegalovírus¹⁰ e *Mycoplasma pneumoniae*^{3,4}. Em alguns casos a etiologia não pode ser definitivamente apurada ou a síndrome é atribuída de modo vago a infecções virais das vias respiratórias altas.

Um número significativo de casos foi descrito em associação com vacinação anti-rábica produzida em tecido nervoso de coelhos (\pm 1:600). As vacinas produzidas em ovos embrionários de pato e especialmente em células diplóides humanas são praticamente isentas de

desencadear a EDA, o papel da infecção pelo *M. pneumoniae*^{3,4} e talvez da leptospirose como desencadeantes da síndrome é hoje reconhecido¹⁶.

A EDA é doença geralmente monofásica, causada por desmielinização multifocal do sistema nervoso central em seguida a exposição antigênica¹⁹. A confluência das lesões, sem predomínio periventricular, a ausência de lesões em diferentes estágios, na fossa posterior, tronco ou vias ópticas e a normalidade do LCR em diversos momentos da evolução falam contra a hipótese de esclerose múltipla^{19,11}.

A diferenciação com síndrome na qual os pacientes exibem lesões desmielinizantes muito grandes simulando tumor é mais difícil. Esta síndrome, considerada por alguns como forma intermediária entre a EDA e a esclerose múltipla¹¹ já foi descrita após vacinação contra influenza¹⁷. Em mais de 80% dos casos, entretanto, as lesões são únicas, e o efeito de massa é de regra muito proeminente, as lesões sendo confundidas com tumor ou grandes cistos¹¹. De todo modo, esta síndrome também exhibe, como regra, evolução monofásica e excelente resposta à corticoterapia¹¹.

A taxa de letalidade da EDA varia entre 10 e 30%, chegando a mais de 50% em algumas séries^{1,5,7-9,19}. Seu diagnóstico deve ser feito em caráter de urgência e o tratamento iniciado prontamente. A intervenção precoce no caso aqui relatado provavelmente contribuiu para a evolução clínica favorável. A utilização de manitol, associado aos corticosteróides, foi devida à presença de hipertensão intracraniana no momento da hospitalização da paciente.

Em conclusão, os autores descrevem um caso de EDA em associação temporal estreita com vacinação antimeningocócica A e C (Pasteur-Merieux). Esta vacinação deve, doravante, ser considerada entre as possíveis causas da síndrome. O constelação típica de sinais da EDA deve levar à rápida investigação e tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Adams RD, Victor M. In: Principles of neurology, Ed5. New York: McGraw-Hill, 1993:776-798.
2. Anderson EL, Bowers T, Mink CM, Kennedy DJ, Belske RB, Harabek H, Pais L, Holder P, Carlone GM. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. *Infect Immun* 1994;62:3391-3395.
3. Decarex G, Szyper M, Ectors M, Cornil A, Fronhon L. Central nervous system complications of Mycoplasma pneumoniae. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:883-887.
4. Donovan MK, Lenn NJ. Postinfectious encephalomyelitis with localized basal ganglia involvement. *Pediatr Neurol* 1989;5:311-313.
5. Feery BJ. Adverse reactions after smallpox vaccination. *Med J Aust* 1977;2:180-183.
6. Gale JL, Thapa PB, Wassilak SG, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA* 1994;271:37-41.
7. Gurvich EB. The age-dependent risk of postvaccination complications in vaccinees with smallpox vaccine. *Vaccine* 1992;10:96-97.
8. Johnson RT, Griffin DE, Hirsch RL, Wobinsky JS, Noedenbeck S, Soriano IL, Vaisberg A. Measles encephalomyelitis: clinical and immunologic studies. *N Engl J Med* 1984;310:137-141.
9. Jubelt B, Miller JR. Viral infections. In Rowland LP (ed). *Merritt's textbook of neurology*, Ed9. New York: Williams & Wilkins, 1995:142-179.
10. Kanzaki A, Yabuki S. Acute disseminated encephalomyelitis associated with cytomegalovirus infection: a case report. *Rinsko-Shinkeigaku* 1994;34:511-513.
11. Kepes JJ. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. *Ann Neurol* 1993;33:18-27.
12. Koplan JP, Schoenbaum SC, Weinstein MC, Fraser DW. Pertussis vaccine: an analysis of benefits, risks and costs. *N Engl J Med* 1979;301:906-911.
13. Menkes JH, Kinsbourne M. Workshop on neurologic complications of pertussis and pertussis vaccination. *Neuropediatrics* 1990;21:171-176.
14. Merlo C, Steffen R, Candis T, Tsai T, Karabatsos N. Possible association of encephalitis and 17D yellow fever vaccination in a 29-year-old traveler (letter). *Vaccine* 1993;11:691.
15. Ohtaki E, Matsuiki T, Hirano Y, Maekawa K. Acute disseminated encephalomyelitis after treatment with Japanese B encephalitis vaccine (Nakayama-Yoken and Beijing strains). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:316-317.
16. Pasternak JF, DeVivo DC, Prensly AL. Steroid-responsive encephalomyelitis in childhood. *Neurology* 1980;30:481-486.
17. Poser CM. Neurological complications of swine influenza vaccination. *Acta Neurol Scand* 1982;66:413-431.
18. Rosenberg GA. Meningoencephalitis following an influenza vaccination. *N Engl J Med* 1970;283:1209.
19. Swaddiwudhipong W, Prayoonwiwat N, Kunasol P, Choomkasien P. A high incidence of neurological complications following Semple anti-rabies vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987;18:526-531.
20. Twumasi PA Jr, Kumak S, Leach A, O'Dempsey TJ, Ceesay SJ, Todd J, Broome CV, Carlone GM, Pais LB, Holder PK. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in Africa infants. *J Infect Dis* 1995;171:632-638.