

REACÇÃO LEUCEMÓIDE E FEBRE

Após Vacinação *Anti-Pneumocócica Polissacarídica* 23-Valente

VICENS DIAZ-BRITO, MARIA HELENA GOMES, PAULO FIGUEIREDO-DIAS, ANTÓNIO MOTA-MIRANDA.
Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital de S. João/Faculdade de Medicina do Porto. Porto

RESUMO

O pneumococo é um agente etiológico comum de pneumonia adquirida na comunidade, infecções do aparelho respiratório superior e, menos frequentemente, de várias doenças invasivas. Estas situações são mais prevalentes e graves em doentes com idade ≥ 65 anos ou co-morbilidades e associam-se a maior morbilidade e mortalidade.

A vacinação é a forma mais eficiente de prevenir a doença invasiva por *S. pneumoniae*. A sua eficácia e boa tolerância, mesmo após a revacinação, são habituais. No entanto, pode causar vários efeitos adversos, sendo mais frequentes reacções locais, ligeiras e auto-limitadas. Porém, podem ocorrer manifestações sistémicas graves que, embora raras, podem ter importante repercussão.

Os autores apresentam o caso de um doente de 66 anos de idade que, algumas horas após a primo-vacinação anti-pneumocócica, desenvolveu reacção local e sistémica grave e, a este propósito, fazem algumas considerações sobre a actualidade desta vacina.

SUMMARY

LEUKEMOID REACTION AND FEVER

After Polyvalent Polysaccharide Pneumococcal Vaccination

Streptococcus pneumoniae is one of the leading causes of pneumonia and several other invasive diseases as well as upper respiratory tract infections. They are more prevalent and serious in elderly and in those with chronic diseases and with high morbidity and mortality.

Invasive pneumococcal diseases can most effectively be prevented by vaccination. The vaccine is effective and safe, even after revaccination. Nevertheless, some adverse events can occur, the most frequent being local, mild and self-limited. Although unusual, serious systemic reactions can eventually have a great impact in the individual health. The authors report a clinical case of a 66 years old man who was vaccinated with polyvalent polysaccharide pneumococcal vaccine and who developed a serious local and systemic reaction, including leukemoid reaction and respiratory insufficiency. In this respect they make some comments regarding the value of this vaccine.

INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pneumoniae* é um dos agentes etiológicos mais comuns de pneumonia adquirida na comunidade e, menos frequentemente, de outras doenças invasivas, de que se salientam o empiema, a meningite, a sépsis, a peritonite e a artrite séptica¹. Além disso, é também uma causa usual de otite média, sinusite e bronquite¹.

Apesar de ser um agente microbiano que, habitualmente, coloniza a nasofaringe de indivíduos saudáveis, pode causar doença invasiva, especialmente prevalente e grave, em doentes com idade igual ou superior a 65 anos ou co-morbilidades que comprometem os mecanismos de defesa humoral ou dos fagócitos^{1,2}. Nestes grupos são mais frequentes as complicações, as hospitalizações e a mortalidade^{1,2}.

A vacinação anti-pneumocócica é a forma mais eficiente de prevenir a doença invasiva por *S. pneumoniae*²⁻⁶. A vacina, de natureza polissacarídica, é eficaz e, de um modo geral, bem tolerada^{2,5-8}, mesmo após a revacinação^{9,10}. A diminuição da morbidade e da mortalidade associada a doença pneumocócica invasiva nas pessoas com idade igual ou superior a 65 anos tem sido citada em vários estudos^{2,5,6}, provando o benefício de vacinar este grupo populacional.

No entanto, não é uma vacina inócua, podendo surgir vários efeitos adversos. Os mais frequentes são as reacções locais, habitualmente, ligeiras e auto-limitadas^{2,5,7-10}. Porém, estão também referidas manifestações sistémicas graves que, embora raras, podem ter importante repercussão, incluindo a morte^{2,5,7-17}.

Os autores apresentam o caso de um doente de 66 anos de idade que, 5-6 horas após a primo-vacinação anti-pneumocócica, desenvolveu reacção local e sistémica grave à vacina, bem como fazem algumas considerações sobre a actualidade desta vacina.

CASO CLÍNICO

Doente de 66 anos de idade, sexo masculino, raça caucasóide, casado e residente em meio rural. O doente, músico reformado, negou tabagismo, hábitos etílicos ou comportamentos de risco associados à sexualidade ou à toxicoddependência. Referiu acidente vascular cerebral isquémico em 2003, hipertensão arterial, dislipidemia, nefrolitotomia à esquerda e cirurgia de hérnia inguinal bilateral. Não tinha história prévia de alergias medicamentosas, nem mencionou contacto com doentes.

Quadro I - Indicações da Vacina Anti-Pneumocócica.

- Idade \geq 65 anos.
- Doentes imunocompetentes com doenças crónicas: Diabetes *mellitus*, alcoolismo, cirrose hepática, DPOC, IRC, síndrome nefrótica, doença cardíaca crónica.
- Doentes imunodeprimidos: Asplenia congénita ou adquirida, leucemia, linfomas, mieloma múltiplo, anemia de células falciformes, infecção VIH, transplantados, tratamento crónico com corticóides.
- Fístulas de LCR.
- Residentes em lares ou em locais com maior risco de ocorrência de surtos ou indivíduos com predisposição genética.

Por indicação do médico assistente fez, pela primeira vez, uma dose de 0.5 ml de vacina anti-pneumocócica (*Pneumo23*[®]) por via intramuscular no músculo deltoide direito. No momento da vacinação estava assintomático. Cerca de 5-6 horas após a inoculação surgiu febre elevada (39°C), arrepios, cefaleias, fotofobia e vômitos. A persistência desses sintomas e o aparecimento de tosse com expectoração mucóide motivou, cerca de 24 horas depois da vacinação, a sua admissão no Serviço de Urgência (SU) do hospital. O doente apresentava-se febril (39.6 °C de temperatura auricular), pulso 105 bpm, TA 90/60 mmHg, FR 24 cpm; sem evidência clínica de dificuldade respiratória; estava prostrado e com ligeira lentificação cognitiva; tinha marcado eritema no local da administração da vacina, com aspecto infiltrativo, mas sem flutuação, e com dimensões de 12/8 cm (Figura 1). Além de importante limitação dos movimentos do braço, não apresentava outras alterações no exame físico, incluindo neurológicas e cárdiorespiratórias.

No quadro II mostra-se o estudo analítico efectuado ao doente no SU.

Quadro II - Estudo Analítico.

	Admissão
Hemoglobina (g/dl)	13,0
Leucócitos (/mmc)	42610
PMN*/ MN (%)	82,9/ 16,9
Plaquetas (/mmc)	261000
Proteína C reactiva (mg/L)	181
LDH (UI/L)	254
Na ⁺ / K ⁺ / Cl ⁻ (mEq/L)	140/3,9/105
Função renal e hepática	Normal
Sedimento de urina	Normal
p _a O ₂ / p _a CO ₂ / pH (mmHg)	59/ 26.2/ 7.506
HCO ₃ (mEq/L)	22
Saturação de oxigénio (%)	92%
(FiO ₂ de 21%)	

* hipossegmentados e em banda

A radiografia do tórax e o TAC cerebral não tinham alterações, e a ecografia abdominal mostrou hepatomegalia ligeira. O estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) foi normal (Quadro III). As hemoculturas e os exames microbiológicos de urina, secreções brônquicas e LCR foram negativos. Não foram realizadas culturas do frasco da vacina.

Quadro III – Estudo do LCR	
Aspecto Macroscópico	Límpido
Células (/mmc)	0
Proteínas (mg/dL)	12
Glicose (mg/dL)	73
Estudo microbiológico	Negativo

Perante os diagnósticos prováveis de septicemia, pneumonia, celulite ou reacção de hipersensibilidade à vacina anti-pneumocócica o doente foi internado e medicado com ceftriaxona e azitromicina, fluidoterapia, oxigenoterapia, além de outras medidas de suporte. A evolução foi favorável, com rápida melhoria clínica, ficando apirético ao terceiro dia de internamento e atenuação do eritema da região deltóide. Sete dias após o início dos sintomas apresentava ainda eritema discreto, mas sem infiltração. A hemoglobina era de 13,5 g/dl, tinha 14640 leucócitos/mmc, com 73.3% de neutrófilos e 12.4% de linfócitos; a PCR era de 7.7 mg/L; as restantes análises não tinham alterações. A radiografia do tórax mantinha-se normal. O doente teve alta medicado com cefixima, por via oral, e com a indicação de fazer a medicação por mais três dias. Duas semanas após a alta hospitalar o doente foi observado na consulta externa do Serviço de Doenças Infecciosas, encontrando-se assintomático e já sem manifestações locais.



Fig. 1- Eritema e infiltração no local da inoculação

Na ausência de identificação de agente microbiano foi considerado o diagnóstico de reacção de hipersensibilidade à vacina e comunicado o caso ao centro nacional de fármaco-vigilância.

DISCUSSÃO

O pneumococo é uma bactéria capsular, não móvel e não esporulada, que se apresenta sob a forma de coco Gram positivo. A cápsula, de natureza polissacarídica, protege-o da fagocitose pelos leucócitos polimorfonucleares, assim como lhe confere maior patogenicidade^{1,3}. As características antigénicas dos polissacarídeos da cápsula permitem identificar vários serótipos, cada um induzindo uma resposta imunológica protectora específica, através da produção de anticorpos. Actualmente, estão identificados 90 serótipos, sendo o 14, 9, 19, 6, 23, 3, 1, 8, 4 e 7 os mais frequentes na Europa⁴.

A vacina anti-pneumocócica polissacarídica 23-valente abrange 96% dos serótipos mais frequentemente isolados⁴ e está indicada em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos ou com co-morbilidades⁵ (Quadro I). Diversos estudos mostram que a vacinação desse grupo etário é eficaz e segura. Além do benefício individual, julga-se que, em consequência da diminuição da incidência de infecções por pneumococo pela vacinação, haja um menor uso de antibióticos e, portanto, um menor aparecimento de estirpes resistentes aos antimicrobianos usualmente prescritos para o seu tratamento^{2,5,6}. Os efeitos adversos da vacina são, normalmente, ligeiros e de curta duração. Estima-se que em 28-90% dos vacinados^{2,5,7,8} e em 60-74% dos revacinados^{9,10} surjam reacções locais ligeiras, traduzidas por dor no local da injeção, induração, eritema ou edema. As reacções sistémicas são pouco habituais, mesmo em pessoas submetidas a revacinação^{9,10}. Estes efeitos adversos são avaliados em 1-8% e apresentam-se sob a forma de febrícula, mialgias e artralguas, habitualmente, com duração inferior a 72 horas^{2,5,7,8}. As reacções sistémicas são raras (< 1%) e as descritas na literatura médica incluem febre elevada (>39 °C), dermatite disseminada, cefaleias, fotofobia, alterações analíticas e, mesmo, morte^{2,5,7-17}.

Uma pesquisa da literatura médica, entre 1978 e 2005, identificou oito publicações com a descrição de 11 casos de reacção sistémica grave à vacina anti-pneumocócica¹⁰⁻¹⁷ (Anexo I).

Na revisão desses casos, limitada pela falta de estandarização dos registos dos dados, verificou-se que as idades variaram entre os 17 e 73 anos, a maioria era do sexo masculino, dois tinham feito revacinação e um havia tido contacto recente com o *S. pneumoniae*. A febre foi a manifestação clínica mais comum (7/11), sendo elevada em cinco e ocorrendo nas primeiras 24 horas em seis doentes. Seis doentes tinham eritema, cinco com induração com dimensões que variaram entre 7-25 cm e acompanhava-se

de incapacidade funcional do membro em dois doentes. Em cinco doentes o quadro clínico teve início após 48 horas, tendo em quatro surgido entre o 7º e o 14º dia. Nos doentes com manifestação tardia, só um tinha sido revacinado e dois, com o diagnóstico prévio de trombocitopenia imune, tiveram agravamento da trombocitopenia e desenvolveram manifestações hemorrágicas – epistáxis, púrpura ou petéquias; num outro doente, submetido a primovacinação e também com trombocitopenia imune, houve agravamento da plaquetopenia nas primeiras 48 horas, mas sem surgirem hemorragias. Neste contexto, sugere-se que os doentes com trombocitopenia submetidos a vacinação devam ter vigilância clínica mais intensa.

Apenas em dois doentes há registo do leucograma, tendo sido verificado, como no caso descrito, leucocitose, entre 20000 e 50000/mm³, neutrofilia e desvio esquerdo da fórmula leucocitária. Nesses dois doentes, vacinados pela primeira vez, o aparecimento dos sintomas foi precoce, a febre elevada e os sintomas locais intensos.

O doente descrito neste artigo teve também um quadro clínico de início agudo, com manifestações locais e sistémicas graves, com exuberante reacção leucemóide e insuficiência respiratória. A manifestação de insuficiência respiratória é, segundo o nosso conhecimento, descrita pela primeira vez no contexto de reacção adversa à vacinação.

Nos estudos publicados não é possível tirar ilações que possibilitem um uso seguro da vacina, pois a heterogeneidade dos dados relatados (sintomas, número de vacinações, idade, sexo, entre outros), bem como a falta de standardização dificultou a obtenção de conclusões práticas. Predisposição individual, jovens com contacto prévio com o pneumococo, componentes da vacina e produção de anticorpos anti-plaquetares são sugeridos como causas das reacções adversas graves^{7,12-14}. Não sendo nenhum destes trabalhos conclusivos serão necessários mais estudos para confirmação destas hipóteses.

Embora as reacções adversas sistémicas à vacinação anti-pneumocócica possam ser graves, são pouco frequentes e não devem obstar à vacinação de pessoas com maior probabilidade de desenvolver doença invasiva pneumocócica ou com maior risco de morbidade e mortalidade.

BIBLIOGRAFIA

- MUSHER DM: *Streptococcus pneumoniae*. In Gerald L. Mandell, John E. Bennett, and Raphael Dolin, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone 2005;2392-2411
- Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), HHS: Medicare and medicaid programs; condition of participation: immunization standard for long term care facilities. Fed Regist 2005;70(194):58833-52
- TUOMANEN EI, AUSTRIAN R, MASURE HR: Pathogenesis of pneumococcal infection. N Engl J Med 1995;332:1280-1284
- NOAH N, HENDERSON B: Pneumococcal sero-types in Europe. Annual surveillance report 1999. London: Communicable disease surveillance centre April 2002
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997;46(RR-8):1-24
- JACKSON LA, NEUZIL KM, YU O et al: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. N Engl J Med 2003;348(18):1747-55
- PONKA A, LEINONEN M: Adverse reactions to polyvalent pneumococcal vaccine. Scand J Infect Dis 1982;14:67-71
- NICHOL KL, MACDONALD R, HAUGE M: Side effects associated with pneumococcal vaccination. Am J Infect Control 1997; 25(3):223-8
- RODRIGUEZ R, DYER PD: Safety of pneumococcal revaccination. J Gen Intern Med 1995;10:511-12
- JACKSON LA, BENSON P, SNELLER VP et al: Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA 1999;281(3):243-8
- HASAN S, YOUSEF M, SHRIDHARANI S: Severe febrile systemic reaction to pneumococcal vaccine. J Natl Med Assoc 2005; 97(2):284-5
- HOLDINESS MR: Rare systemic dermatologic reaction after pneumococcal vaccine administration. South Med J 2003;96 (1):64-5
- GABOR EP, SEEMAN M: Acute febrile systemic reaction to polyvalent pneumococcal vaccine. JAMA 1979;242(20):2208-9
- KELTON JG: Vaccination-associated relapse of immune thrombocytopenia. JAMA 1981;245:369-371
- CITRON ML, MOSS BM: Pneumococcal-vaccine-induced thrombocytopenia. JAMA 1982;248:1178
- SEMEL JD, SESKIND C: Severe febrile reaction to pneumococcal vaccine. JAMA 1979;241:1792
- UHL G, FARBER J, MOENCH T et al: Febrile reactions to pneumococcal vaccine. N Engl J Med 1978;299:1318

Anexo I – Reacções Adversas sistémicas graves encontradas na literatura médica

	Uhl 1	Uhl 2	Gabor	Semel	Kelton 1	Kelton 2	Citron	Holdiness	Jackson 1	Jackson 2	Hasan	Diaz-Brito
HISTÓRIA CLÍNICA												
Idade (anos)	45	66	73	49	38	48	17	65	-	-	38	66
Sexo	masc	masc	masc	fem	masc	fem	masc	masc	-	-	masc	masc
Motivo vacinação	espl	hem	espl	-	DPOC	espl	espl	≥65 anos	-	-	asma	≥65 anos
Revacinação	n	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	n
Hx. contacto pneumococo	n	n	n	s	-	-	n	n	-	-	n	n
SINTOMAS												
Tempo de aparecimento	7h	12 h	10 h	24 h	14 d	10 d	48 h	24 h	7 d	7 d	4 h	5-6 h
Tempo de resolução	40 h	48 h	5 d	7 d	3 m	-	14 d	10 d	-	-	7 d	7 d
Febre	elevada	elevada	elevada	elevada	-	-	ligeira	ligeira	-	-	elevada	elevada
Arrepios	s	-	s	n	-	-	-	-	-	-	s	s
Astenia	s	s	s	n	-	-	-	-	-	-	-	s
Mal estar geral	-	-	-	s	-	-	-	-	-	-	s	s
Cefaleias	-	-	s	s	-	-	-	-	-	-	n	s
Fotofobia	-	-	s	s	-	-	-	-	-	-	-	s
Náuseas/vómitos	-	-	-	s	-	-	-	-	-	-	n	s
Alt. Neurológicas	-	-	s	n	-	-	-	-	-	-	n	s
Epistáxis	-	-	-	-	s	s	-	-	-	-	-	n
Púrpura/Petéquias	-	-	-	-	s	s	-	s	-	-	-	n
Exantema	-	-	-	-	-	-	-	s	s	s	-	n
Eitema Local	s	s	s	s	-	-	-	s	-	-	s	s
Com Infiltração (cm ø)	10	7	-	7	-	-	-	s	-	-	25	12
Dor Local da Injecção	-	-	n	s	-	-	-	-	-	-	s	s
Com Capacidade Funcional	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	s	s
EXAMES SUBSIDIÁRIOS												
Hemograma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Leucócitose/Neutrofilia	-	-	s	-	-	-	-	-	-	-	s	s
Trombocitopenia	-	-	n	-	s	s	s	-	-	-	n	n
Alterações Função Hepática	-	-	n	-	-	-	-	-	-	-	s	n
Alterações Gasometria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	s

* masc: masculino; fem: feminino; espl: esplenectomia; hem: hematológica; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; h: horas; d: dias; m: meses; n: não; s: sim; “-”: sem dados



Secção Regional do Norte da Ordem dos Médicos