

Controvérsias da Vacinação: A Propósito de Um Caso de Encefalomielite Aguda Disseminada em Adulto

Vaccination Controversies: An Adult Case of Post-Vaccinal Acute Disseminated Encephalomyelitis



João Melo ALVES¹, Inês Brás MARQUES², Raquel GIL-GOUVEIA²
Acta Med Port 2019 Jan;32(1):81-85 • <https://doi.org/10.20344/amp.9809>

RESUMO

A encefalomielite aguda disseminada é uma rara doença inflamatória desmielinizante multifocal do sistema nervoso central, tipicamente pediátrica, que ocorre após vacinação ou após infeções virais exantemáticas, com elevado potencial de sequelas neurológicas se não for identificada e tratada precocemente. Apresentamos um caso de encefalomielite aguda disseminada num adulto após vacinação contra sarampo, papeira e rubéola, que se apresentou com febre sem focalização e défices neurológicos progressivos, com resolução clínica sob corticoterapia sistémica. No contexto da polémica contemporânea em torno da vacinação universal e ressurgimento de surtos de doenças previamente controladas, pretendemos com este caso ilustrar a necessidade de caracterização epidemiológica rigorosa da segurança vacinal em adultos de forma a evitar a desinformação da população geral, e sensibilizar os clínicos para o reconhecimento precoce da encefalomielite aguda disseminada nesta faixa etária, cuja incidência prevemos que possa aumentar.

Palavras-chave: Adulto; Encefalomielite Aguda Disseminada/induzida quimicamente; Vacina contra Sarampo-Papeira-Rubéola/efeitos adversos

ABSTRACT

Acute disseminated encephalomyelitis is a rare inflammatory demyelinating multifocal disease of the central nervous system that typically occurs in children following vaccination or exanthematous viral infections and conveys an elevated risk of neurological sequelae unless promptly recognized and treated. We describe an adult case of acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against Mumps, Measles and Rubella, presenting with fever and progressive neurological deficits which improved under systemic corticosteroid therapy. Considering the ongoing public debate regarding universal vaccination and the surge of previously controlled infectious diseases, we aim not only to underline the need for a rigorous assessment of vaccination safety on adult patients in order to prevent misguidance of public opinion, but also to alert clinicians for an early diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis in these patients, the incidence of which we speculate may be rising.

Keywords: Adult; Encephalomyelitis, Acute Disseminated/chemically induced; Measles-Mumps-Rubella Vaccine/adverse effects

INTRODUÇÃO

A encefalomielite aguda disseminada (*acute disseminated encephalomyelitis*, 'ADEM') é uma rara doença inflamatória desmielinizante multifocal do sistema nervoso central, tipicamente pediátrica, com 0,6 – 0,8 casos/100 000/ano.¹⁻³ Foi primeiro descrita em 1724 num doente com varíola,⁴ identificando-se o seu correlativo patológico em 1928.⁵ Surge em três quartos dos casos após vacinação ou após infeções virais precedentes ou concomitantes,⁶ associação comentada por Ricardo Jorge na Lancet em 1932.⁷ Estão descritos casos isolados após transplantação de órgão sólido ou como síndrome paraneoplásica em neoplasias hematológicas.⁶ Os sintomas surgem uma a três semanas após a administração da vacina ou uma semana após o exantema de uma infeção viral, progredindo em horas a dias.⁶ A apresentação é altamente variável, dependente da distribuição multifocal das lesões no sistema nervoso central, podendo incluir, entre outros, sinais piramidais, cerebelosos, neuropatias cranianas e disfunção medular, sendo a presença de encefalopatia essencial ao diagnóstico.^{2,3,6}

CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso clínico de um doente do sexo

masculino de 39 anos, previamente saudável, sem medicação habitual ou alergias conhecidas, que recorreu ao Serviço de Urgência por quadro com dois dias de evolução de dor hipogástrica e perceção de febre. Negava sintomas acompanhantes, especificamente disúria, poliaquiúria, urgência miccional, dor lombar, alterações do trânsito gastrointestinal ou outros sintomas constitucionais. Apurámos que realizara vacinação contra sarampo, papeira e rubéola (VASPR; M-M-RVAXPRO[®]) cerca de três semanas antes do início dos sintomas por indicação do médico assistente, atendendo a que o doente não fora imunizado na infância e estava à data um surto de sarampo em curso na Europa com 46 casos identificados em Portugal.^{8,9}

Na admissão o doente estava febril (temperatura timpânica 39,4°C), com tremor em repouso interpretado como calafrio, taquicardia sinusal de 110 bpm, pressão arterial 120/80 mmHg, saturação periférica de oxigénio de 90% em ar ambiente, auscultação cardiopulmonar sem alterações, identificando-se globo vesical na palpação do abdómen. Foi algaliado, com saída de 800 mL de urina clara, cujo exame citoquímico não mostrou alterações. A avaliação laboratorial revelou discreta neutrofilia relativa, proteína C

1. Unidade de Urgência Médica. Hospital de São José. Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

2. Departamento de Neurologia. Hospital da Luz. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: João Melo Alves. joaomeloalves@gmail.com

Recebido: 17 de outubro de 2017 - Aceite: 14 de junho de 2018 | Copyright © Ordem dos Médicos 2019



reativa e velocidade de sedimentação normais e ausência de alteração dos parâmetros de função renal ou enzimas hepáticas. O doente realizou tomografia axial computadorizada toraco-abdomino-pélvica que não mostrou alterações.

Após colheita de sangue e urina para exame microbiológico, iniciou antibioterapia empírica de largo espectro com piperacilina/ tazobactam por febre de origem indeterminada. No primeiro dia de internamento verificámos que em

Tabela 1 – Investigação realizada não detalhada no texto

Análises clínicas	Produto	Método	Resultado
Anticorpos anti-gangliósidos (GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b, sulfatido)	Soro	Imunoblot	Negativos
Anticorpo IgG* anti-aquaporina 4	Soro	IFI†	Negativo
Anticorpo anti-recetores NMDA‡	Soro	IFI†	Normal
Imunofixação do líquido cefalorraquidiano	LCR§	Focagem isoeletrica	Sem bandas oligoclonais
Anticorpos anti-nucleares	Soro	IFI† (células Hep2)	Negativos
Fator reumatóide	Soro	Neflometria	Negativo
Eletroforese das proteínas séricas	Soro	Eletroforese capilar	Padrão normal
Antigénio específico da próstata (PSA)	Soro	CLIA	0,39 ng/mL (normal)
Marcadores de inflamação sistémica (valores máximos)			
Proteína C reativa	Soro	Imunoturbidimetria	1,02 mg/dL
Velocidade de sedimentação eritrocitária	Sangue	Westergren modificado	28 mm/h
Procalcitonina	Soro	Neflometria	0,19 ng/mL
Doenças infecciosas			
Exames direto (Gram, Ziehl-Neelsen) e cultural (42 dias de incubação)	Sangue, urina e LCR§		Negativos
<i>Borrelia burgdorferi</i>			
Anticorpo IgM¶	Soro	CLIA	Índice 0,38 (negativo)
Anticorpo IgG*	Soro	CLIA	7,8 UA/mL (negativo)
Anticorpo IgM¶	LCR§	IFI†	Negativo
Anticorpo IgG*	LCR§	EIA**	Amostra insuficiente
<i>Herpes simplex 1 e 2</i>			
Anticorpos IgM¶ e IgG*	Soro	EIA**	Negativos
DNA††	LCR§	PCR‡‡	Não detetável
<i>Brucella melitensis</i>			
Anticorpos	Soro	Aglutinação	Negativos
Reação de Huddleson	Soro	Aglutinação	Negativa
<i>Listeria monocytogenes</i>			
Anticorpos IgM¶ e IgG*	Soro	IFI†	Negativo
DNA††	LCR§	PCR‡‡	Não detetável
Vírus da imunodeficiência humana			
Anticorpos anti-HIV 1 e 2; antigénio p24	Soro	CLIA 4ª geração	Negativos
Enterovírus RNA§§	LCR§	PCR‡‡	Não detetável
<i>Herpes zoster</i> DNA††	LCR§	PCR‡‡	Não detetável
Vírus da rubéola RNA§§	LCR§	PCR‡‡	Amostra insuficiente
Sarampo, IgG* – n.b. pós vacinal; ao 10º dia de internamento	Soro	CLIA	Positivo > 300 UA/mL
Exames de imagem			
Ecografia abdominal superior			
Ecografia vesical	Sem alterações relevantes		
Ecografia prostática transrectal			

*imunoglobulina G; † imunofluorescência indireta; ‡ N-metil-D-aspartato; § líquido cefalo-raquidiano; || método quimioluminescência; ¶ imunoglobulina M; ** método imunoenzimático; †† ácido desoxirribonucleico; ‡‡ polymerase chain reaction; §§ ácido ribonucleico

repouso mantinha tremor de alta frequência do tronco e membros superiores sem relação com a febre, e hiperreflexia generalizada simétrica; adicionalmente assinalámos uma perturbação marcada da vigília com hipersonolência (e.g. adormecia durante uma conversa), mantendo-se facilmente despertável. Não encontramos movimentos clónicos/mioclónicos, défices motores ou sensitivos, alterações dos pares cranianos, sinais de disfunção cerebelosa, sinais meníngeos ou alterações das funções superiores. O eletroencefalograma revelou atividade lenta bifrontal inespecífica, sem atividade epileptiforme, registando-se durante o exame vários períodos breves de sono com padrão eletroencefalográfico normal. O doente mantinha-se febril, embora com picos progressivamente menos frequentes e que resolveram em 48 horas.

Ao segundo dia de internamento, o doente evoluiu com instalação de paraparésia de predomínio proximal e nos músculos flexores (grau 2/5), reflexos osteotendinosos patológicos (inesgotáveis, com área reflexogénica aumentada), dismetria dos membros superiores (sem défice de força), diplopia horizontal (sem oftalmoparésias evidentes) e retenção urinária com necessidade de algaliação. Realizámos punção lombar, com aumento da pressão de abertura (29,5 cmH₂O) e saída de líquor límpido com proteinorráquia 99 mg/dL, pleocitose 32 leucócitos/ μ L (sem predomínio), glucose 55 mg/dL; pedimos estudos imunológicos (Tabela 1), e iniciámos aciclovir endovenoso 10 mg/kg q8h pela hipótese diagnóstica de encefalite viral. Realizou ressonância magnética (RM) encefálica e medular (3 Tesla; com gadolínio) que documentou alterações de hipersinal em T2 e *flair* envolvendo bilateral e simetricamente corpo estriado, hipotálamo, amígdalas temporais, substância cinzenta periaquedutal (Fig.s 1-3), e a vertente central da medula na sua totalidade (Fig. 4), achados compatíveis com ADEM.

Suspendemos a antibioterapia empírica e o aciclovir e iniciámos metilprednisolona EV 1 g qd durante cinco dias. Assistimos então à progressiva recuperação dos défices neurológicos a partir do segundo dia de terapêutica dirigida (quarto dia de internamento).

O doente teve alta ao 11^o dia de internamento, capaz de marcha autónoma com ataxia residual, sob corticoterapia sistémica com prednisolona 40 mg qd. Na consulta de reavaliação, um mês após a alta, verificou-se resolução total dos défices neurológicos. Notificámos o evento adverso e lote da vacina.

DISCUSSÃO

A vacinação é uma das grandes conquistas da medicina, responsável pela erradicação ou controlo de várias doenças outrora prevalentes, com grande impacto em mortalidade e morbidade na humanidade.¹⁰ O seu desenvolvimento acompanhou-se *ab initio* de movimentos anti-vacinação que prejudicam a universalização necessária à imunidade de grupo^{11,12} e estão na base do ressurgimento de surtos de doenças previamente controladas.¹³ A defesa contra estes movimentos implica o estabelecimento científico da segurança vacinal com a adequada caracterização epidemiológica dos efeitos adversos. O resumo das características da VASPR¹⁴ descreve várias contra-indicações para a administração, particularmente em indivíduos com defeitos da imunidade primários ou adquiridos, cujo cumprimento diminui o risco de complicações iatrogénicas. Assinalamos que o doente descrito não reunia qualquer das contra-indicações descritas.

A ADEM é referida na literatura médica como uma entidade tipicamente pediátrica,^{2,3} conceito que sugerimos ser indissociável do facto de que é essa mesma faixa etária o alvo simultâneo da imunização universal e das infeções

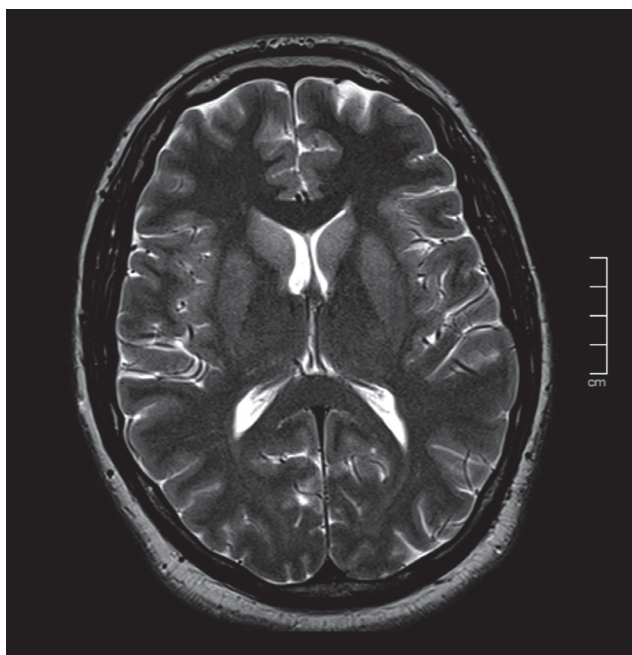


Figura 1 – Caudado e putamina (axial T2)

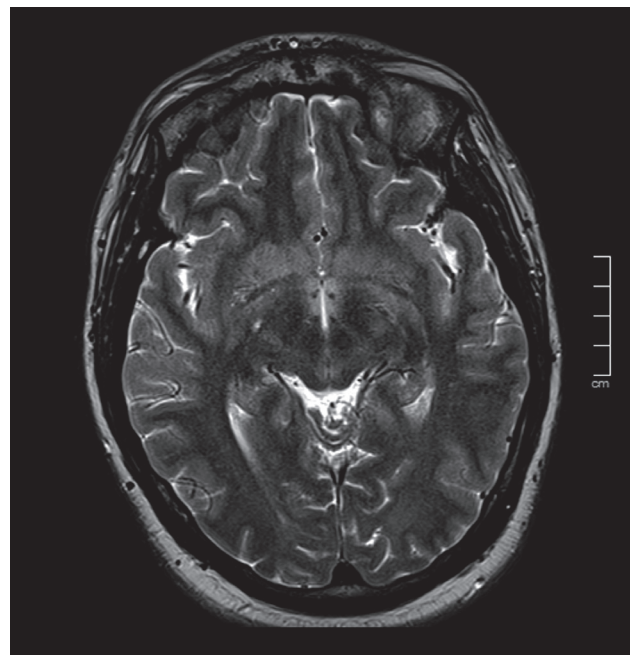


Figura 2 – Hipotálamo (axial T2)

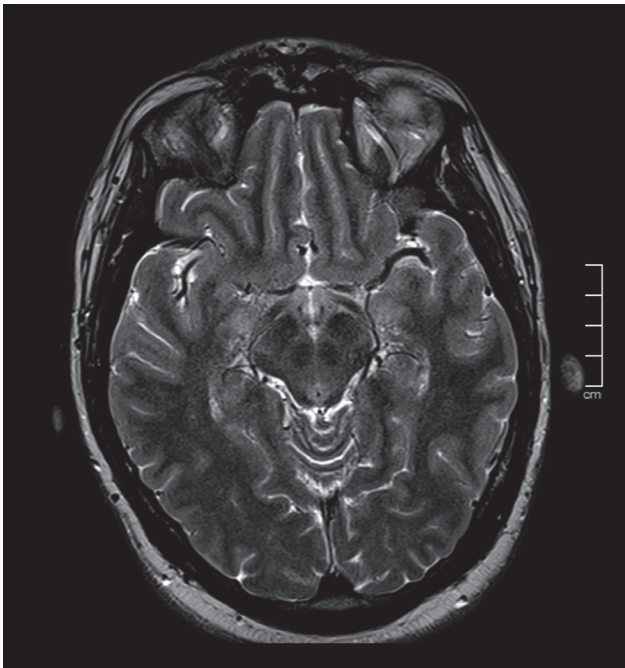


Figura 3 – Substância cinzenta periaqueductal (axial T2)

virais exantemáticas. Porém, a maior coorte publicada à data ilustra a importância da incidência na idade adulta: um estudo retrospectivo de todos os casos diagnosticados em quatro centros universitários americanos identificou 228 doentes, 106 (46%) dos quais adultos.¹

Por cada dez casos de sarampo um complica-se com ADEM,¹⁵ em contraste com a raridade dos casos pós vacinais (0,1 – 0,2/100 000).² Especulamos que, havendo mais indivíduos a atingir a idade adulta não vacinados, a incidência da ADEM poderá aumentar: primeiro, o prejuízo da imunidade de grupo correlacionar-se-á presumivelmente com surtos mais frequentes e de maiores dimensões; segundo, a população de indivíduos adultos não-imunes (*ergo* em risco de ADEM pós-viral) será correspondentemente mais numerosa; por último, durante surtos infecciosos existirão iniciativas de vacinação tardia, propiciando casos de ADEM pós-vacinal em adultos.

Pretendemos com este artigo dois propósitos: assinalar a necessidade da caracterização epidemiológica da segurança vacinal em adultos evitando que casos como este sirvam de argumento para desinformar a opinião pública; alertar os clínicos para o reconhecimento precoce da ADEM, dado o bom prognóstico expectável em 70% dos doentes se instituída terapêutica precocemente.¹

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Carla Conceição (Neuroimagem, Hospital da Luz Lisboa) pela seleção e legenda das imagens de ressonância magnética.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica



Figura 4 – Medula (sagital T2)

e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram subsídios ou bolsas que tenham contribuído para a realização do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Koelman D, Chahin S, Mar S, Venkatesan A, Hoganson G, Yeshokumar A, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: a retrospective, multicenter US study. *Neurology*. 2016;86:2085-93.
2. Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13:215-24.
3. Tardieu M, Banwell B, Wolinsky JS, Pohl D, Krupp LB. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology*. 2016;87:S8-11.
4. Clifton F. *Dissertatio medica inauguralis, de distinctis et confluentibus variolis*. Leiden: Leiden University; 1724.
5. Perdrau J. The histology of post-vaccinal encephalitis. *J Pathol*. 1928;31:17-32.
6. Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, Masters LT, Dedousis C. Post-vaccination encephalomyelitis: Literature review and illustrative case. *J Clin Neurosci*. 2008;15:1315-22.
7. Jorge R. Post-vaccinal encephalitis: its association with vaccination and with post-infectious and acute disseminated encephalitis. *Lancet*; 1932.
8. World Health Organization. Measles outbreaks across Europe threaten progress towards elimination. Press release: Copenhagen, 28 March. [consultado 2017 set 4]. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2017/measles-outbreaks-across-europe-threaten-progress-towards-elimination>.
9. Direção-Geral da Saúde. Comunicado nº C132_03_v2: Sarampo - atualização a 19 de abril de 2017. [consultado 2017 out 17]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/a-direccao-geral-da-saude/comunicados-e-despachos-do-director-geral/sarampo-atualizacao-em-19-de-abril-de-2017-pdf.aspx>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program. Achievements in public health, 1900-1999: impact of vaccines universally recommended for children - United States, 1900-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:243-8.
11. Wolfe RM, Sharp LK. Anti-vaccinationists past and present. *BMJ*. 2002;325:430-2.
12. Fine P, Eames K, Heymann D. Herd immunity: a rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011;52:911-6.
13. Garrett L, Sherlick J, Ariav H, Builder M, Liberman Z, Salucka K, et al. Vaccine-preventable outbreaks map. Council on Foreign Relations. [consultado 2017 set 4]. Disponível em: https://www.cfr.org/interactives/GH_Vaccine_Map/#introduction.
14. European Medicines Agency. Vacina contra o sarampo, papeira e rubéola - resumo das características do medicamento. [consultado 2018 fev 28]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000604/WC500030170.pdf.
15. Atkinson W, Wolfe C, Hamborsky J, editors. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases (The Pink Book)*. 12th ed. Washington: The Public Health Foundation; 2011.