

Encefalomielite aguda disseminada por *Mycoplasma pneumoniae*

Diana Gonzaga^I; Marta Grilo^{II}; Amélia Bárto^{III}; Vitor Cruz^{IV}; Rui Carrapato^V

RESUMO

Introdução: A encefalomielite aguda disseminada (ADEM) é uma doença inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central, mediada imunologicamente, que atinge predominantemente a substância branca cerebral e medula espinal. Ocorre frequentemente após um quadro infeccioso ou imunizações. O diagnóstico infere-se pelo quadro clínico de alterações do nível da consciência e do comportamento, sinais neurológicos multifocais e pelos achados típicos da ressonância magnética (RM). O tratamento de eleição são os corticoides e o prognóstico é, geralmente, favorável.

Caso clínico: Este caso clínico refere-se a uma criança, com cinco anos de idade, internada por um quadro sugestivo de meningite de provável etiologia vírica, precedida por uma infeção das vias aéreas superiores umas semanas antes. No 2º dia de internamento, iniciou alterações do comportamento e apresentava sinais de envolvimento da via piramidal. A RM do neuroeixo revelou múltiplas lesões sugestivas de desmielinização com atingimento cerebral e medular, compatíveis com ADEM. Os exames serológicos foram sugestivos de infeção recente por *Mycoplasma pneumoniae*. Realizou tratamento com corticóides com evolução clínica favorável.

Conclusão: Pretende-se com este caso alertar para uma entidade clínico-imagiológica de diagnóstico crescente e salientar a importância das manifestações extrapulmonares do *Mycoplasma pneumoniae* em idade pediátrica.

Palavras-chave: Alteração do comportamento, corticoides, encefalomielite aguda disseminada, *Mycoplasma pneumoniae*, ressonância magnética.

Nascer e Crescer 2013; 22(4): 248-251

INTRODUÇÃO

A encefalomielite aguda disseminada (ADEM) é uma doença inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central (SNC), que atinge predominantemente a substância branca ce-

rebral e da medula espinal⁽¹⁾. De etiologia autoimune, surge geralmente dois dias a quatro semanas após um quadro infeccioso ou imunização^(2,3).

Entre os vírus implicados destacam-se o grupo herpesviridae e os enterovírus, sendo o *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) prevalente entre as bactérias^(4,5).

Trata-se de uma doença pouco frequente com uma incidência de cerca de 0,4/100.000 por ano⁽³⁾, mais comum nos meses de Inverno e Primavera⁽⁴⁾, no sexo masculino (1,3:1) e na raça caucasiana. Atualmente, o seu diagnóstico tem sido invocado de forma crescente em idade pediátrica, habitualmente entre os cinco e oito anos de idade.

A ADEM manifesta-se por alterações neurológicas, geralmente polissintomáticas, que envolvem as vias motoras (piramidal, extrapiramidal, cerebelosa), sensitivas e/ou o tronco cerebral, podendo haver também atingimento medular (mielite)⁽⁶⁾.

A ressonância magnética (RM) é o exame imagiológico de eleição, revelando lesões desmielinizantes multifocais com atingimento da substância branca subcortical, núcleos da base, tronco cerebral e /ou medula espinal⁽⁶⁾.

A corticoterapia em doses elevadas, revela-se geralmente uma terapêutica eficaz com resolução completa da sintomatologia ou défices mínimos, ainda que, estejam descritas sequelas neurológicas sustentadas.

Embora a ADEM geralmente apresente um curso monofásico, estão descritas formas recidivantes ou multifásicas, colocando-se o diagnóstico diferencial com a esclerose múltipla (EM), com importantes implicações terapêuticas e prognósticas^(6,7), reforçando a importância do seguimento destes doentes a médio-longo prazo.

CASO CLÍNICO

Trata-se de uma criança do sexo masculino, raça caucasiana, de cinco anos de idade, com antecedentes familiares e pessoais irrelevantes. Foi admitido na sequência de quadro febril (temperatura axilar 38,6°C) com 12 horas de evolução acompanhado de cefaleias holocranianas, letargia e vômitos. Cerca de três semanas antes teria apresentado uma infeção das vias aéreas superiores (IVAS), medicado com amoxicilina + ácido clavulânico e desloratadina. Nos dois dias anteriores ao internamento referia ainda dor abdominal na fossa ilíaca esquerda tipo cólica e obstipação. Não havia história de viagens ou imunizações recentes. À admissão apresentava-se prostrado e com rigidez da nuca. Por suspeita de meningite, de provável etiologia vírica, realizou

^I S. Pediatria, CH Porto, 4099-001 Porto, Portugal. diana.gonzaga@sapo.pt

^{II} S. Pediatria, CH São João, 4200-319 Porto, Portugal. martacadi-ma@gmail.com

^{III} S. Pediatria, CH Entre o Douro e Vouga, 4520-211 Santa Maria da Feira, Portugal. ambartolo@sapo.pt; rui.carrapato@chedv.min-saude.pt

^{IV} S. Neurologia, CH Entre o Douro e Vouga, 4520-211 Santa Maria da Feira, Portugal. vitor.cruz@chedv.min-saude.pt

punção lombar que mostrou leucorraquia (134 leucócitos/ μ L, 91% mononucleares) e ligeira proteinorraquia (59,5 mg/dL), com glicorraquia normal; não foi possível fazer colheita para vírus neurotrópicos. O hemograma revelou leucocitose com neutrofilia (21.6×10^9 leucócitos/L com 81% neutrófilos) e a proteína C reativa era de 7,2 mg/L. No 2º dia de internamento, já em apirexia, iniciou alterações do comportamento com períodos de agressividade e hipercinésia, alternando com apatia e letargia. Mantinha dor abdominal e obstipação, acrescidas de retenção vesical. Apresentava, para além da rigidez da nuca, tremor de ação bilateral, paraprésia com reflexos osteotendinosos (ROTs) dos membros inferiores exagerados e de área reflexogénea alargada nos, com

clónus e Babinski bilaterais sensibilidades mantidas. Perante o quadro clínico foram colocadas como hipóteses diagnósticas a encefalomyelite infecciosa primária ou pós-infecciosa pelos antecedentes prévios de IVAS.

A RM cerebral e medular efetuada ao 4º dia de internamento mostrou múltiplas lesões hiperintensas, compatíveis com áreas de desmielinização, na substância branca cerebral com atingimento dos lobos frontal, parietal e occipital e também nos gânglios da base (Figura 1); lesão hiperintensa medular ao nível cervical C5-C7 (Figura 2), muito sugestivas de ADEM. Efetuou também eletroencefalograma que revelou lentificação cerebral difusa.

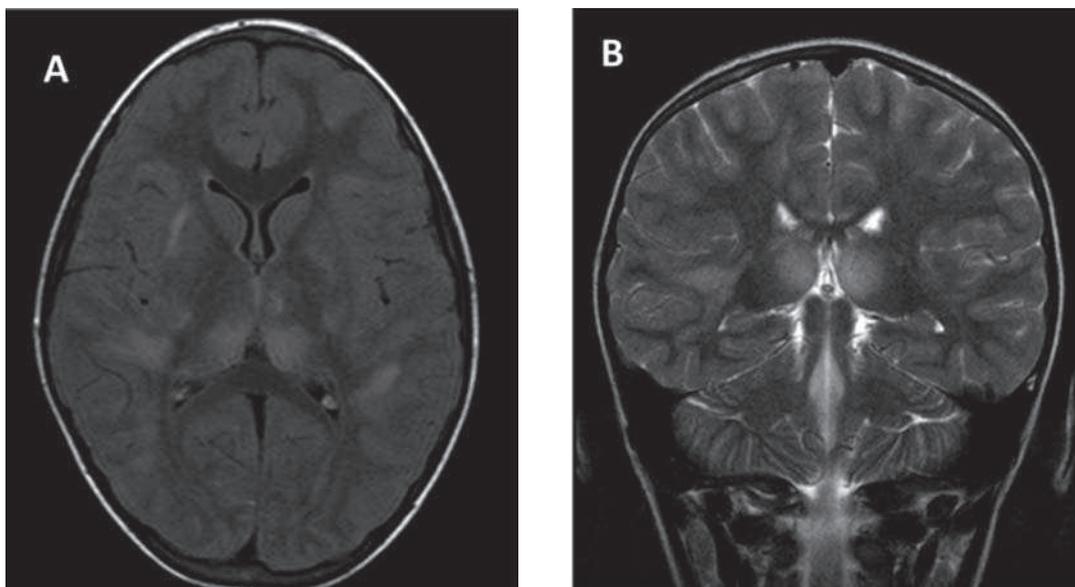


Figura 1 – (A) T2 FLAIR - plano axial, revelando múltiplas lesões hiperintensas (áreas de desmielinização) na substância branca dos hemisférios cerebrais (frontal, parietal, occipital) e gânglios da base.
(B) T2 - plano coronal, lesões hiperintensas a nível dos tálamos

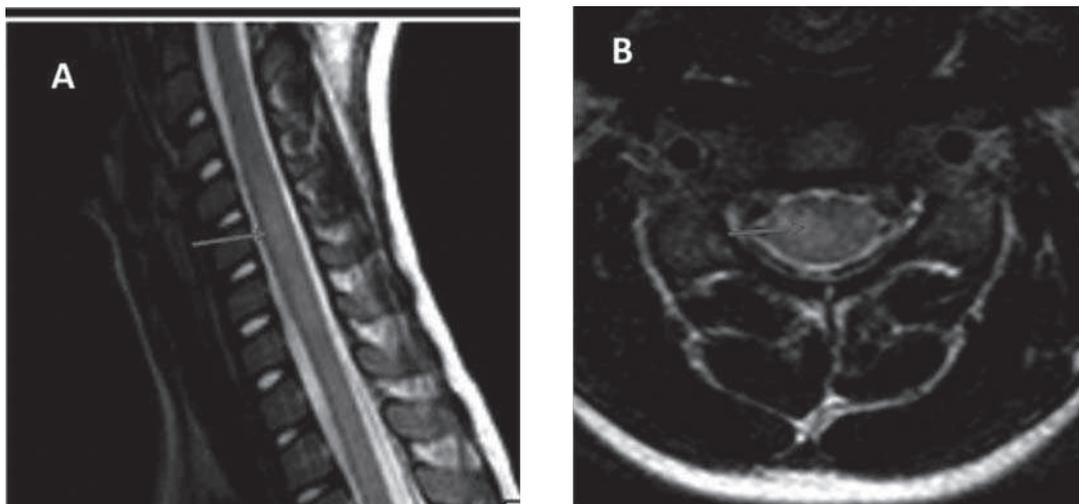


Figura 2 – (A) corte sagital e (B) corte axial do raquis medular, evidenciando lesão hiperintensa centro-medular, ao nível cervical C5-C7

A punção lombar subsequente (7º dia de internamento) revelou leucorraquia em regressão (66 leucócitos/ μ L, predomínio de mononucleares), bioquímica normal e bacteriológico negativo. O líquido cefalorraquidiano (LCR) foi enviado para estudo virológico (enterovírus, VHS 1 e 2, VH6, VHZ, EBV, CMV), Mp, coxiella burnetti e bandas oligoclonais, foram negativos. Das serologias sanguíneas efetuadas verificou-se a presença de IgM positivo para o Mp (IgM 1,60 RU/ml, IgG 15 RU/ml), compatível infeção recente; hemoculturas negativas.

Efetou tratamento com metilprednisolona em bólus endovenosos 30 mg/Kg/dia durante três dias e posteriormente prednisolona oral 2 mg/Kg/dia. O quadro evoluiu favoravelmente com melhoria progressiva das alterações neurológicas. Teve alta ao 8º dia de internamento, mantendo apenas uma alteração da marcha residual (parética e de base alargada) e ROTs vivos nos membros inferiores. Completou tratamento com prednisolona oral até perfazer quatro semanas.

As serologias às quatro semanas de evolução revelaram IgG positivo (76,5 RU/ml), sugerindo seroconversão e apontando o Mp como provável agente etiológico. Seis semanas após a alta, apresentava-se assintomático com exame físico e neurológico normais. O eletroencefalograma não apresentava alterações.

A RM cerebral e medular de controlo aos seis meses evidenciou regressão completa das lesões cerebrais e medulares. Três anos após o início da doença mantém-se assintomático, sem recorrências.

DISCUSSÃO

A ADEM ainda que uma entidade clínica pouco frequente é, no entanto, a causa mais frequente de lesão da substância branca na criança⁽²⁾. Enquanto na encefalite primária⁽⁹⁾, o quadro clínico resulta da invasão direta do SNC pelo vírus, na ADEM, habitualmente precedida por infeção ou imunização, as alterações pressupõem uma resposta imunomediada⁽⁸⁾. De fisiopatologia complexa e ainda não totalmente esclarecida invoca mecanismos inflamatórios e resposta autoimune secundária a antigénios (agentes infecciosos, imunizações) que num processo de "mimetismo molecular" se traduzem na desmielinização do SNC⁽⁴⁾.

Na ausência de um marcador biológico específico, o diagnóstico da ADEM é clínico-imagiológico. Implica diagnóstico diferencial com outras entidades como encefalites, encefalopatia metabólica ou tóxica, tumores. Ao contrário destas entidades, é frequentemente precedida por uma fase prodrómica, umas semanas antes (quadro infeccioso, imunizações) e as manifestações neurológicas são geralmente polissintomáticas, envolvendo as vias motoras, sensitivas e o tronco cerebral, havendo também frequentemente atingimento medular⁽⁶⁾.

Os exames auxiliares de diagnóstico revelam elevação dos marcadores inflamatórios, LCR com citologia normal ou com pleiocitose (com predomínio de monócitos) e proteinorraquia, e não há geralmente isolamento do agente no LCR, como na encefalite primária.

Do ponto de vista imagiológico, a RM cerebral e medular apoia o diagnóstico, revelando lesões desmielinizantes multifo-

cais com principal atingimento da substância branca subcortical e medular⁽⁵⁾.

Embora a ADEM geralmente apresente um curso monofásico, estão descritas formas recidivantes ou multifásicas, que colocam dúvidas diagnósticas na distinção entre esta entidade e outras doenças desmielinizantes, nomeadamente a EM. Ao contrário da ADEM, a EM é mais frequente no sexo feminino, manifesta-se geralmente após os 10 anos de idade, a clínica é monossintomática e sem síndrome febril associado e as bandas oligoclonais são persistentemente positivas no LCR. A RM revela alterações assimétricas da substância branca, tipicamente periventriculares com disseminação no tempo.

No presente caso, os antecedentes de IVAS e a seroconversão com duas colheitas sanguíneas realizadas com intervalo de quatro semanas, apontam o Mp como o provável agente etiológico.

O Mp, agente frequente nas infeções do trato respiratório na criança, tem sido implicado em manifestações extrapulmonares estimando-se que ocorram em 5 a 10% dos casos⁽¹⁰⁾. Uma das manifestações extrapulmonares que se tem vindo a observar com frequência crescente é o atingimento do SNC, que parece estar afetado em cerca de 0,1% das infeções por Mp, mesmo na presença de manifestações respiratórias frustes, como no presente caso^(10,11).

O uso de antibióticos (macrólidos) na ADEM por Mp é ainda controverso⁽¹⁰⁾, uma vez que as manifestações neurológicas não resultam de invasão direta do SNC por este agente, mas sim de uma resposta imunológica secundária, além da fraca penetrância destes antibióticos na barreira hemato-encefálica. Até ao momento não há estudos que suportem a sua administração⁽¹⁰⁾.

O tratamento de eleição são os corticoides, havendo porém necessidade de outras terapêuticas como a imunoglobulina endovenosa e plasmáferese nos casos refratários^(4,5).

Como no presente caso clínico o prognóstico, ainda que dependente da gravidade da doença, idade da criança e agente específico, é geralmente bom com recuperação completa ou défices mínimos com o tratamento correto. Contudo, estão descritas sequelas como alterações motoras, neurocomportamentais, cognitivas e epilepsia⁽⁵⁾.

ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS DUE TO MYCOPLASMA PNEUMONIA

ABSTRACT

Introduction: Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) is an immune-mediated inflammatory white matter demyelinating disease of the Central Nervous System involving the brain and spinal cord, often following, previous infections or immunizations. The diagnosis is inferred by the clinical features of altered mental status, behavioral changes and multifocal neurological signs in association with typical findings on magnetic resonance imaging (MRI). Steroids are the first choice for treatment and prognosis is generally favorable.

Case report: The authors report a five-year old boy admitted with a clinical picture suggestive of viral meningitis, following an upper respiratory tract infection a couple of weeks previously. On the second day of admission, he developed behavioral changes, with neurological signs of pyramidal tract involvement. MRI showed multiple lesions, of white matter demyelination widespread to the brain and spinal cord, compatible with ADEM. Serological testing suggested recent *Mycoplasma pneumoniae* infection. He responded to steroids with favorable clinical outcome.

Conclusion: The aim of this report's to illustrate a clinical-imagiological entity, highlighting the importance of *Mycoplasma pneumoniae* involving extrapulmonary manifestations in childhood.

Key-words: Acute disseminated encephalomyelitis, behavioural changes, magnetic resonance imaging, *Mycoplasma pneumoniae*, steroids.

Nascer e Crescer 2013; 22(4): 248-251

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angelini L, Bardare M, Martini A. Mariani Foundation Paediatric Neurology. Immune-mediated disorders of the Central Nervous System in children. Eastleigh: John Libbey & Company; 2002. Vol. 10, Ch. 3, 4, 6.
2. Silvia MT, Licht DJ. Pediatric central nervous system infection and inflammatory white matter disease. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1107-76.
3. Leakage JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute Disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatric Infect Dis J* 2004; 23:756-64.
4. Erazo-Torricelli R. Encefalomiélitis aguda disseminada en la niñez. *Rev Neurol* 2006; 42:S75-S82.
5. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. International Pediatric MS Study Group Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68:S23-S36.
6. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59:1224-31.
7. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum SI. International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related childhood disorders. *Neurology* 2007; 68:S7-S12.
8. Lotze TE, Chadwick DJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: pathogenesis, clinical features, and diagnosis. *Uptodate* 2009.
9. Lewis P, Glaser C. Encephalitis. *Pediatr Rev* 2005; 25:352-62.
10. Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, Gavali SS, Preas C, Pan CY, et al. Pediatric Encephalitis: What is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics* 2007; 120:305-13.
11. Yiss U, Kurul SH, Cakmakçi H. *Mycoplasma pneumoniae*: nervous system complications in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2008; 167:973-8.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Diana Gonzaga
Centro Hospitalar do Porto
Serviço de Pediatria
Largo do Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto, Portugal
e-mail: diana.gonzaga@sapo.pt

Recebido a 16.08.2013 | Aceite a 27.11.2013