

Panencefalite Esclerosante Subaguda do Sarampo. Relação com a Infecção Precoce e o Esquema Vacinal

ARIANE BRAND, PAULA PEREIRA, ANA SERRÃO NETO, J. MARTINS PALMINHA

Serviço de Pediatria. Hospital S. Francisco Xavier

Resumo

A panencefalite esclerosante subaguda (PEES) é uma complicação tardia do sarampo, sobretudo se este surge abaixo dos dois anos de idade.

No intervalo de 10 anos foram diagnosticados no serviço de Pediatria do Hospital S. Francisco Xavier (HSFX) oito casos de PEES, número significativo, o que levou os autores a fazerem uma revisão desta patologia relacionando a idade do sarampo, calendário vacinal, início e evolução da doença.

Dos resultados salienta-se: 50% das crianças tiveram Sarampo até aos 6 meses. Uma criança foi vacinada aos 15 meses e teve sarampo três meses depois. Em média, a PEES iniciou-se pelos oito anos de idade e a maioria dos casos foi diagnosticada no estadio II da doença.

Os autores, face aos resultados encontrados propõem uma reflexão sobre a data da primeira inoculação da vacina do Sarampo e o respectivo esquema de vacinação.

Palavras-Chave: Vacina do Sarampo, Panencefalite Esclerosante Subaguda (PEES).

Summary

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a late complication of measles infection arising mainly in children infected before the age of two years.

During the last ten years, 8 children were admitted for SSPE at the Department of Pediatrics of S. Francisco Xavier Hospital. This figure leads us to reevaluate this pathology relating the age of measles, immunization schedule as well as the beginning and evolution of the disease. From the results we point out: 50% of the children had measles before six months. One child had measles immunization at the age of 15 months and report of measles three months later. In average children were eight years old when SSPE was diagnosed at stage II of the disease.

According to these results, the authors propose a reflexion on the age of the first inoculation of measles vaccine and the reimmunization calendar.

Key-Words: Measles Immunization, Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE).

Introdução

A panencefalite esclerosante subaguda (PEES) é uma doença do sistema nervoso central (S.N.C.) do grupo das infecções lentas por vírus, devido à persistência de uma estirpe defeituosa do vírus do sarampo. Atinge o cortex cerebral e afecta mais gravemente a substância branca que a cinzenta. Surge na criança e adulto jovem evoluindo de um modo progressivo e lento para a morte, a qual pode ocorrer após meses ou anos ⁽¹⁾.

É uma das três formas de encefalite que complica o sarampo. A mais frequente (cerca de 1/1000 casos) é a encefalite aguda que ocorre entre o 2.º e 3.º dia após o início do exantema. As manifestações habituais são: febre, cefaleias, vômitos, convulsões e coma. O curso é variável e imprevisível, desde as formas ligeiras com cura completa em poucos dias até formas fulminantes e fatais em 24 horas. Curam completamente cerca de 60% das crianças, morrem perto de 15%, e as restantes ficam com sequelas tais como atraso mental, convulsões, surdez e hemiplegia. Uma segunda forma surge dois a três meses após o sarampo, tem início súbito e ocorre sobretudo em doentes imunocomprometidos. A maioria dos casos é

Entregue para publicação em 19/11/97.

Aceite para publicação em 09/10/98.

fatal, entre os sete e os sessenta dias. As convulsões são as principais manifestações do quadro, podendo conduzir ao coma. A terceira das encefalites é a P.E.E.S., complicação tardia que surge meses ou anos após o sarampo com uma incidência referida entre 1/100.000 e 1/1.000.000 de casos^(2,3,4). Quanto à patogenia, ainda mal esclarecida, parece resultar da infecção persistente no S.N.C. pelo vírus do sarampo, devido a uma resposta imune alterada do hospedeiro, ou à presença de um vírus mutante, ou ainda pela combinação dos dois mecanismos^(2,3). A resposta imunológica alterada poderá levar à indução ou à expressividade da doença. A cronicidade da infecção pelo vírus do sarampo poderá ser explicada pela falência do hospedeiro na eliminação do agente⁽⁴⁾.

Os achados epidemiológicos encontrados na maior parte dos doentes com PEES que contraíram o sarampo na 1.^a infância sugerem que um sistema imune imaturo poderá ter influência na indução de uma infecção persistente⁽⁴⁾. O vírus do sarampo responsável pela PEES não apresenta a proteína M (proteína de membrana), provavelmente devido a uma população viral mutante defeituosa na síntese desta proteína gerada durante a PEES, ou por estar condicionada a factores específicos celulares do S.N.C. que regulam a expressividade desta proteína⁽⁴⁾. A ausência desta proteína M impede que as nucleocápsides se dirijam normalmente até à superfície da célula. Replicam assim dentro das células mas não resultam em vírus completos. A acumulação dos nucleocápsides dentro das células vai interferir com a função celular resultando daí uma infecção persistente^(2,4,5). A colonização cerebral pelo vírus faz-se logo após penetração deste no organismo ou um pouco mais tarde.

O quadro clínico da PEES tem um início insidioso por vezes difícil de precisar com transtornos psíquicos, alterações de comportamento, regressão intelectual com compromisso de certas faculdades como sejam a linguagem, a leitura e a escrita. Numa segunda fase tornam-se manifestas as mioclonias localizadas, afectando os membros e o tronco, ou generalizadas, assim como movimentos coreicos ou atetósicos. No estadio seguinte evidencia-se a disfunção extrapiramidal e/ou piramidal com rigidez e espasticidade. Por último, surge a rigidez descerebrada, coma e opistótonus⁽⁵⁾.

Um dos grandes factores de risco da PEES é o aparecimento do sarampo em idade precoce, sobretudo abaixo dos dois anos, não havendo contudo qualquer relação com a gravidade da doença em si.

Num intervalo de 10 anos foram diagnosticados no Serviço de Pediatria do Hospital S. Francisco Xavier oito casos de PEES, o que motivou os autores a fazerem uma revisão desta patologia relacionando a idade do sarampo, cumprimento de calendário vacinal, início e evoluções da PEES.

Material e Métodos

Foi feito o estudo retrospectivo dos oito processos clínicos das crianças internadas com PEES no Serviço de Pediatria do H. S. F. X. (1987-1997).

O diagnóstico foi feito com base no quadro clínico, no padrão do EEG e confirmado pela presença de anticorpos IgG e/ou IgM (método de ELISA) do vírus do sarampo no Liquor Cefalo-Raquidiano (LCR)⁽⁴⁾.

Dos processos clínicos foram recolhidos os seguintes dados: ano de diagnóstico da PEES, idade, sexo, raça, área de residência, classe social (Escala de Graffard adaptada), idade e ano do sarampo, idade da inoculação vacinal, estadio clínico à data do diagnóstico, padrão EEG, evolução e terapêutica efectuada.

Para a classificação dos estadios da doença foi utilizada a escala da American Medical Association⁽⁵⁾ definida da seguinte forma: Estadio I – disfunção psico-intelectual. Estadio II – mioclonias, movimentos coreicos e atetósicos. Estadio III – espasticidade e/ou rigidez, disfunção piramidal e extrapiramidal. Estadio IV – coma e rigidez descerebrada.

Resultados

Ao longo dos 10 anos houve um caso em 1991, outro em 1993, dois respectivamente em 1995, 1996 e 1997.

Sete crianças eram do sexo masculino e uma do sexo feminino.

Quatro crianças eram de raça branca e quatro de raça negra.

Todas as crianças pertenciam às classes sociais IV/V de Graffard. Cinco residiam em bairros degradados da periferia de Lisboa e três tinham vindo dos Países de Língua Oficial Portuguesa (PALOP), das quais uma de Cabo Verde, outra da Guiné Bissau e a restante de S. Tomé.

Das oito crianças, quatro tiveram sarampo até aos 6 meses, das quais uma teve-o ao mês de idade. Três crianças tiveram sarampo respectivamente aos 12, 18 e 24 meses. Numa desconhece-se história anterior de sarampo, uma vez que a criança não vive com a mãe biológica, sabendo-se contudo que tem registo da vacina aos 15 meses. Para a totalidade do grupo a média das idades em que ocorreu o sarampo foi de 10 meses.

Das oito crianças, três haviam sido vacinadas: duas aos 15 meses de idade e outra aos 31 meses, tendo esta última tido sarampo com poucos meses de vida. Quanto às duas primeiras, uma teve sarampo com 18 meses e na outra desconhece-se história de sarampo, conforme referido no parágrafo anterior.

Três crianças tiveram sarampo nas epidemias de 1984/85, uma na de 1988 e outra na de 1991. Como já foi

dito, desconhecia-se história anterior de sarampo numa criança e as duas últimas tiveram sarampo, em 1986 e 1994, fora de um contexto epidémico.

À data do diagnóstico da PEES três crianças tinham 7 anos, duas 11 anos e as restantes 3, 8 e 10 anos, o que corresponde a uma média de idade de 8 anos.

Todos os doentes foram diagnosticados no estágio II, à excepção de três que se encontravam já no estágio III.

O padrão do EEG em todas as crianças foi característico, ou seja: paroxismos de ondas e pontas de grande amplitude, recorrendo em intervalos regulares por vezes síncronos com as mioclonias e mantendo o mesmo aspecto morfológico em cada paroxismo e para cada derivação.

No LCR encontraram-se imunoglobulinas, predominantemente da classe IgG, embora 5 crianças tivessem simultaneamente IgM elevadas. (Método ELISA)

Relativamente à evolução clínica, das cinco crianças que se encontravam no estágio II, quando foi estabelecido o diagnóstico, três evoluíram posteriormente para estágio III e duas faleceram. As três crianças que foram diagnosticadas no estágio III mantêm ainda o mesmo quadro clínico. O tempo de evolução do estágio II para o III variou entre 6 e 12 meses. A morte das duas crianças surgiu entre 3 e 6 meses após a entrada no estágio III.

Quanto à terapêutica, todas iniciaram Isoprinósina na dose de 100 mg/Kg/dia. Apenas três crianças fizeram terapêutica anticonvulsivante associada: duas com valproato de sódio e outra com clonazepam.

No quadro I resumem-se os dados mais importantes de todos os doentes.

QUADRO I
Panencefalite Esclerosante Subaguda - Oito Casos Clínicos

Nome	Raça	Sexo	Vacina Sarampo	Idade Sarampo	Ano Sarampo	Idade PEES	Ano PEES	Estadio	Evolução	Terapêutica	EEG Típico	Globulinas
LMP	C	F	Não	6 meses	1984	7 anos	1991	II	II / III 12 M	Isoprinósina	Sim	IgG+
NSF	C	M	Não	24 meses	1985	10 anos	1993	II	II / III 12 M	Isoprinósina	Sim	IgG+IgM+
JMP	N	M	31 meses	4 meses	1988	7 anos	1995	II	II / III 6 M	Isoprinósina	Sim	IgG+IgM+
LPS	C	M	Não	4 meses	1984	11 anos	1995	II	II / Morte 4M	Isoprinósina	Sim	IgG+IgM+
RSE	C	M	15 meses	?	?	8 anos	1996	II	II / Morte 6M	Isoprinósina	Sim	IgG+IgM+
MO	N	M	15 meses	18 meses	1991	7 anos	1996	III	III / III	Isoprinósina	Sim	IgG+IgM+
AP	N	M	Não	12 meses	1986	11 anos	1997	III	III / III	Valproato Na	Sim	IgG+IgM+
JS	N	M	Não	1 mês	1994	3 anos	1997	III	III / III	Isoprinósina	Sim	IgG+

C = Caucasiana / N = Negra / F = Feminina

Discussão

Dos oito casos de PEES, cinco ocorreram na área populacional abrangida pelo H. S. F. X., com cerca de 450.000 habitantes, o que excede a prevalência de 1/100.000 referida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) nos países industrializados⁽⁸⁾. Os três outros casos referem-se a doentes residentes nos PALOP's, onde não existem dados estatísticos disponíveis.

O sarampo no nosso país só se tornou doença de declaração obrigatória a partir de 1987, não havendo até à data estatísticas quanto à incidência de PEES⁽⁶⁾.

Sete dos oito doentes eram do sexo masculino o que se aproxima do referido na bibliografia, onde se descreve uma incidência cinco vezes superior neste sexo^(2, 5).

Todos os doentes pertenciam a estratos sociais baixos, sendo as zonas residenciais degradadas consideradas como as responsáveis pelos focos epidémicos devido às precárias condições de higiene, elevada densidade populacional e grande número de crianças na pri-

meira infância com falência no cumprimento do Programa Nacional de Vacinação (P.N.V.)⁽⁷⁾.

Um dos dados mais relevantes deste trabalho é o facto de 50% dos doentes terem tido sarampo até aos 6 meses, dos quais um teve-o ao mês de idade. Todos os países adoptaram os 15 meses como idade da primeira inoculação da vacina em períodos não epidémicos, concluindo posteriormente pela necessidade de um reforço entre os 11 e os 13 anos, na tentativa de diminuir a falência da vacina⁽⁸⁾.

Neste estudo, 75% dos casos de sarampo coincidiram com as epidemias de 1984/85, 1988 e 1991 sugerindo que o nível de imunidade da população Portuguesa era insuficiente⁽⁹⁾. As restantes crianças do nosso estudo tiveram a doença nos países africanos de origem, descobrindo-se nos mesmos as taxas de imunização⁽⁴⁾.

O vírus do sarampo é altamente contagioso e pode circular numa comunidade na qual 90% estejam imunes à doença. A eliminação do sarampo numa comunidade só é possível após a vacinação em massa e num curto inter-

valo de tempo. Admite-se que a situação da imunidade ideal de grupo só se conseguirá se na comunidade estiverem imunizados 94% a 97% dos indivíduos⁽⁷⁾. Como referimos anteriormente, neste estudo a maioria das crianças era oriunda de classes sociais desfavorecidas com precárias condições de habitação e de higiene, pertencentes a famílias que, em princípio, recorrem aos serviços de saúde apenas em situação de doença. As taxas de vacinação encontradas nestas bolsas residenciais são da ordem dos 70%, constituindo reservatórios de vírus potencialmente capazes de infectar as crianças com idade inferior a 15 meses^(7, 8).

A vacinação contra o sarampo foi introduzida no PNV no ano de 1974, sendo nessa altura aconselhada a idade de 12 meses para a sua inoculação. A Direcção Geral dos Cuidados de Saúde Primários (D.G.C.S.P.) estabeleceu então como objectivo uma taxa de vacinação de 90% para 1985 e a erradicação da doença no ano 2000 (Circular Normativa da D.G.C.S.P. 12/85). A primeira parte do objectivo não foi atingida, como foi comprovado pelas epidemias com cobertura vacinal da ordem dos 70 a 72%^(7, 9). Países como os E.U.A. tiveram dificuldade no cumprimento desta vacina, conseguindo uma taxa de vacinação de 90% nos primeiros anos de obrigatoriedade vacinal. Contudo, nos finais dos anos 80 observou-se um recrudescimento do sarampo devido a um menor implemento da vacina⁽⁸⁾. O exemplo da Holanda parece demonstrar que é possível alcançar índices de vacinação superiores a 95% através de uma política vacinal vigorosa associada a um controlo disciplinado de todos os casos novos, tendo em dez anos conseguido uma redução da prevalência de PEES de 1/1.000.000 para 1/10.000.000⁽¹⁰⁾.

Sendo a PEES uma complicação do sarampo, com etiopatogenia e terapêutica desconhecida a sua única forma de controlo é através da obtenção de uma taxa de vacinação eficaz, ou seja, acima dos 95% como já foi afirmado. A prevalência da PEES parece assim proporcional à incidência do sarampo. Por exemplo, a alta incidência de PEES na Índia e Paquistão está relacionada com a falência do programa de vacinação contra o sarampo⁽¹¹⁾. Apesar de terem sido documentados casos de PEES após a vacina, não está suficientemente esclarecido se estes doentes teriam ou não sido infectados antes da inoculação^(12, 13). Recordamos que um dos nossos doentes foi vacinado aos 15 meses e teve sarampo aos 18 meses. Um estudo recente no Japão sugere que somente 5,4% dos casos de PEES podem ser associados com a vacina do sarampo⁽¹⁷⁾. Um outro estudo sugere que o risco de PEES após o sarampo é de $4,0 \times 10^{-5}$ abaixo de 1 ano de idade e que o risco após vacinação é de $0,14 \times 10^{-5}$ argumentando-se assim que um programa de vacinação contra o sarampo poderá eliminar a PEES⁽¹³⁾.

À excepção de um, todos os nossos doentes tiveram um intervalo livre de 7 anos entre a doença e os primeiros sintomas da PEES o que está de acordo com o descrito na literatura. Nenhum caso foi diagnosticado numa fase precoce da doença (estadio I), o que é coincidente com trabalhos de outros autores sendo devida à pouca especificidade da sintomatologia característica do estadio I, traduzida sobretudo por perturbações psico-afectivas e dificuldades escolares.

Face aos resultados e à discussão, a grande interrogação que formulamos é a de saber se a primeira inoculação deverá ser efectuada de acordo com o PNV aos 15 meses ou se deverá ser antecipada para os 6-9 meses, com reforços aos 15 meses e aos 5-6 anos ou na adolescência. Estudos recentes apontam para o facto de as crianças vacinadas em idades precoces apresentarem uma protecção vacinal eficaz, sobretudo após reforço aos 15 meses. Na altura da revacinação (aos 15 meses) estas não mostram subida de títulos de anticorpos da classe IgM, o que faz pensar que já tenha havido uma impregnação do sistema imunitário aquando da primovacinação, com resposta imunitária eficaz logo aos 6 meses^(14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Sublinhamos ainda os riscos de um grupo não suficientemente estudado, com que cada vez mais nos deparamos, constituído por mães previamente vacinadas, portadoras de níveis mais baixos de anticorpos, aparentemente menos eficazes e com vida média menor, comparativamente aos adquiridos pela doença natural⁽²⁰⁾. Serão estes anticorpos eficazes e protectores até aos 15 meses de vida dos filhos? Bastará uma política vacinal rigorosa, global e controlada, conforme o sugerido pelo estudo Holandês⁽¹⁰⁾, ou ter-se-á de antecipar a primeira inoculação para os 6-9 meses e revacinar as crianças aos 15 meses?

BIBLIOGRAFIA

1. Ferreira, MWC, Virus e Panencefalite Esclerosante Subaguda. Monografia complementar de concurso para professor auxiliar, Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Lisboa: 1976.
2. Dias PG, Valente P, Mota et al. Doenças eruptivas agudas. In: Dias PG ed. Temas de infectologia pediátrica, Lisboa; 1981: 15-17.
3. Bale JF. Viral encephalites. *Med-Clin-North-Am.* 1993; 77: 20-42.
4. Britt WJ. Slow Virus Diseases. In: Feijin RD, Cherry JD. Text Book of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. WB Saunders 1992: 1818-37.
5. Lyan G, Evrard P. Encephalites Virales. In: Pathologie Infectieuse. Neuropediatrie. Masson 1987: 180-1.
6. Leitão AE. Sarampo em Portugal - 1989. Alguns Aspectos do Surto Epidémico. *Boletim Epidemiológico. INSRJ* 1989; 4: 1-13.
7. Aguiar M.H.H.V.. Imunização e cobertura vacinal contra o Sarampo. Inquérito Epidemiológico num grupo escolar. *Rev Port Pediatr* 1994; 25: 103-7.
8. Marowitz LE, Orenstein WA. Measles Vaccines. *Ped Clin North Am* 1990; 37: 603-25.

9. Coutinho G, Freitas C, Águas B, Mota L, Dias PG. Epidemia de Sarampo 1988-1989. Boletim Epidemiológico. INSRJ 1989; 12: 1-13.
10. Beersna MFC, Galama JMD, Druten HAMV, Renier WO, Lucas CY, Kapsenberg JG et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis in the Netherlands - 1976-1990. International Journal of Epidemiology. 1992; 21: 583-8.
11. Schoub BD, Johnson S, Mlamerney JM. Subacute Sclerosing Panencephalitis in the developing world. Lancet 1990; 24: 1314.
12. Farrington CP. Subacute Sclerosing Panencephalitis in England and Wales: transient effects and risk estimates. Stat-Med 1991; 10: 1733-44.
13. Sá MJ, Campos MM, Rio ME. Estudo epidemiológico da Panencefalite Esclerosante subaguda e sua relação com a vacina do sarampo. Arq-Med. 1995; 9: 310-5.
14. Reuman PD, Rathore MH, Ayoub EU. Childhood Immunization update. Advances in Paediatrics. Mosby-Year Book 1993; 40: 50-64.
15. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M et al. The Elimination of Indigenous Measles, Mumps and Rubella from Finland by a 12 year two-dose vaccination Program. N-Engl-J-Med 1994; 331: 1397-1402.
16. Hersh BS, Markowitz LE, Maes EF, Funkhouser AW, Banghman AL et al. The geographic distribution of measles in the United States, 1980 through 1988. Jama 1992; 267: 1936-41.
17. Terrence T, McGraw. Reimmunization Following Early Immunization with Measles Vaccine: A Prospective Study. Pediatrics 1986; 77: 45-8.
18. Murphy MD, Brunell PA, Lievens AW, Shehab ZM. Effect of Early Immunization on Antibody Response to Reimmunization with Measles Vaccine as Demonstrated by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Pediatrics 1984; 74: 90-3.
19. Steler HC, Ornenstein WA, Bernier RH, Herrmann KL, Sirotkin B, Hopfensprengs D. et al. Impact of Revaccinating Children Who Initially Received Measles Vaccine Before 10 Months of Age. Pediatrics 1986; 77: 471-6.
20. Johnson CE, Nalin DR, Chui LW, Whitwell J, Marusyk RG et al. Measles Vaccine Immunogenicity-Versus 15 Month Old Infants Born to Mothers in the Measles Vaccine Era. Pediatrics 1994; 93: 939-43.

Correspondência: Ariane Brand
Serviço de Pediatria Hospital S. Francisco Xavier
Est. Forte do Alto do Duque
1495 Lisboa