

Revista Brasileira de Neurologia 2007;43(4):21-26.

Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM)

Breve revisão

Péricles Maranhão-Filho.

Professor Adjunto de Neurologia no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Neurologista do Instituto Nacional de Câncer HC I– RJ.

Correspondência para:

Dr. Péricles Maranhão-Filho

Av. Canal de Marapendi, 1680 / 1802.

22631-050 Rio de Janeiro – RJ. Brasil

Resumo

A Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM) é uma doença rara, inflamatória - desmielinizante, monofásica e auto-limitada que acomete o SNC. Expressa comprometimento neurológico multifocal afetando predominantemente crianças e adultos jovens. De modo geral, seu despertar clínico é antecedido por uma doença infecciosa ou imunização. Eventualmente é difícil diferenciar a ADEM da esclerose múltipla, mesmo após biópsia das lesões.

Considera-se que altas doses de corticosteróides e o emprego de imunoglobulina endovenosa são opções válidas de tratamento. Plasmaferese pode ser indicada caso os esteróides não atuem de maneira satisfatória. Por outro lado, há o registro de pacientes que se recuperam espontaneamente.

Palavras chave: encefalomielite disseminada aguda, doença inflamatória desmielinizante, tratamento.

Abstract

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Brief review.

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is a rare acute inflammatory demyelinating, self-limiting and monophasic disorder of the central nervous system (CNS), with multifocal neurologic disturbances, affecting predominantly children and young adults. Typically, it is antedated by an infectious illness or follows immunizations. Eventually ADEM and MS can be difficult to distinguish between one and another even by biopsy. Regarding the treatment, high-dose steroids and Immunoglobulina IV are valid options. Plasma exchange may be used if corticosteroids don't work. Spontaneous improvement has been repeatedly described.

Key words: Acute disseminated encephalomyelitis, inflammatory demyelinating disease, treatment.

A Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM) é uma doença rara, inflamatória - desmielinizante do sistema nervoso central que acomete principalmente crianças (incidência estimada de 0,4 - 0,8/100.000/ano^{12, 21}) e adultos jovens. Em mais de ¾ dos casos, infecções virais, bacterianas, infecções inespecíficas, mormente das vias respiratórias superiores, ou imunizações, antecedem o início dos sintomas^{4, 12, 14, 15} (quadro 1).

Apesar de ser uma doença monofásica, alguns pacientes apresentam desmielinização recidivante (encefalomielite disseminada multifásica), dificultando diferenciação com a esclerose múltipla^{12, 14}.

Embora o mecanismo patogênico de ambas as doenças (ADEM / EM) ainda não tenha sido elucidado, aparentemente estas condições dividem mecanismos comuns que envolvem sensibilização célula-mediada. Considera-se que na ADEM ocorre uma resposta auto-imune voltada para a proteína básica da mielina, desencadeada por uma infecção ou imunização^{15, 18}, resultando numa reação em cascata. Células T dirigidas aos epítomos microbiais podem reconhecer seqüências de aminoácidos da mielina como antígenos e desencadear um ataque auto-agressivo visando estruturas do SNC (mimetismo molecular)¹². Super-antígenos virais ou bacterianos podem ativar as células T autoreativas^{3, 15, 16}, mas, infelizmente, neste terreno muitas perguntas permanecem sem respostas. Não sabemos ainda, por exemplo, por que a ADEM é, na maioria das vezes, auto-limitada, e o que impede que o processo se torne recorrente como acontece na forma de apresentação mais comum da EM¹⁵.

Quadro 1

ADEM: Precipitantes alegados^{1, 2, 4, 13, 15, 19}

- Vírus: varicela-zoster, Epstein-Barr, herpes simples, herpes 6, coxsackie, citomegalovírus, varíola, caxumba, influenza A e B, rubéola, hepatite A ou B, dengue, *St Louis*, *West Nile*.
- infecções inespecíficas.

- Imunizações *: sarampo, catapora, raiva, rubéola, pertussis, difteria, influenza e BCG.
 - *Mycoplasma pneumoniae* (principal bactéria envolvida), Brucella, Borrellia, Bartonella, Streptococcus, Leptospira, Clamidia, Legionella, Campilobacter.
 - Plasmódio (malária cerebral).
 - Drogas: anfetamina, sulfonamidas, antihelmínticos.
- * Imunizações reduziram muito a prevalência de ADEM
-

Os sintomas iniciais da ADEM são inespecíficos incluindo, cefaléia, febre, mialgia e mal estar, podendo ocorrer também, redução do nível de consciência, que varia de letargia ao coma, crise convulsiva focal ou generalizada, e psicoses. Em alguns pacientes, as manifestações mentais se apresentam como alterações de comportamento que variam de irritabilidade, depressão e desilusão, não havendo relação entre o quadro mental e as lesões observadas na substância branca cerebral ⁴.

Sintomas neurológicos multifocais, tais como neurite óptica, defeitos do campo visual, afasia, déficit motor e sensitivo, ataxia, movimentos anormais, sinais de meningoencefalite aguda com hemi, para, ou tetraparesia e paralisia de nervos craniais podem dominar o quadro clínico ³. Meningismo raramente ocorre ¹⁵ (Quadro 2).

ADEM por definição é considerada doença aguda e monofásica, porém 10-30% dos pacientes podem apresentar recidiva em 2 anos ¹⁶.

Quadro 2

ADEM quadro clínico ^{1, 4, 12, 15, 18}

- Pródromo (71 - 86%, de 2 - 31 dias)
- Cefaléia * (58%)
- Febre * (52% - 91%)
- Meningismo * (31%)
- Início abrupto (94%).

- Estado mental alterado (88%).
- Ataxia de início precoce (65%)
- Crise convulsiva * (17 - 25%)
- Neurite óptica (usualmente bilateral) (23%).
- Neuropatia cranial (51%)
- Paresias (80 - 94%). HP: 37%;TP: 34%; PP: 23%.
- Mielite clínica (23%)

* Cefaléia, febre, crise convulsiva e meningismo são infreqüentes no adulto ¹³.

** Déficit sensitivo predomina nos adultos ²¹.

HP: hemiparesia; TP: tetraparesia; PP: paraparesia

No passado, altas taxas de mortalidade (acima de 20%) eram freqüentes ⁴, particularmente quando a ADEM ocorria após infecção pelo vírus do sarampo. Atualmente, devido ao declínio na incidência desta virose, que se seguiu à introdução de um programa de vacinação efetiva ², e possivelmente também ao emprego de esteróides em altas doses como forma de tratamento, os óbitos passaram a ser pouco freqüentes.

O exame de ressonância magnética (RM), poderosa ferramenta de auxílio diagnóstico, é o exame de escolha ⁴. Pode revelar áreas multifocais e confluentes de aumento de intensidade de sinal na seqüência FLAIR e na seqüência ponderada em T2, que se contrastam ao emprego do gadolínio ¹⁰ (Fig. 1 e 2). Frequentemente estão envolvidas a substância cinzenta cortical e a gânglia basal ^{4,13}. A última de forma assintomática ² (Quadro 3).

Quadro 3

Ressonância Magnética e lesões na ADEM ^{1, 4, 9, 12, 18, 20}

- Subcorticais confluentes (50 - 90%)
- Envolvendo os gânglios da base (61%)
- Envolvendo tálamos (40%)
- Aumento da intensidade pelo *Gadolineum* (30-100%)
- Efeito de massa (26%)

- Periventriculares (21%)
 - Ausência de “black holes” na RM ponderada em T1.
 - Envolvimento da medula (11 – 28%)
 - Resolução completa após tratamento (37 – 75%)
-

Vale lembrar que mesmo o exame de RM do encéfalo, por vezes, não consegue diferenciar a ADEM da EM ⁹, sendo de particular importância o fato que 50% dos pacientes com ADEM apresentam imagens à RM sugestivas de EM ^{2, 3, 11, 15, 16}.

Ocasionalmente, imagens de lesões indistinguíveis de um tumor são notadas ¹¹, até mesmo com áreas sugestivas de necrose central (pseudo-necrose). O emprego do meio de contraste, que resalta diversas lesões, pode distribuir-se de modo homogêneo, ou sob a forma de um anel que não se completa “sinal do anel aberto” (*open ring sign*) ¹⁵ (Fig. 2 e Fig. 4). Lesão que se impregna como um anel completamente fechado é difícil de ser vista na ADEM. Neste caso, vale mais a pena considerar a possibilidade de abscesso cerebral, tuberculoma, neurocisticercose, toxoplasmose ou histoplasmose ²¹.

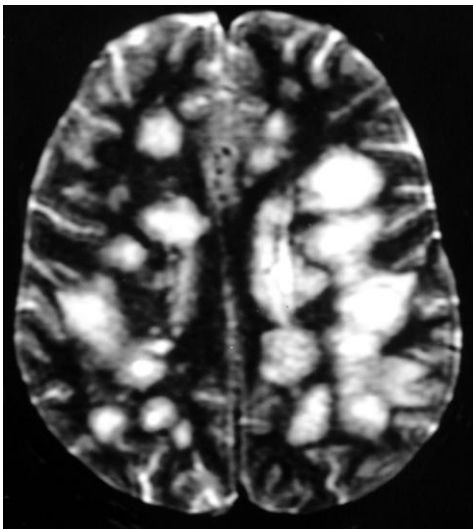


Fig. 1. RM ponderada em T2. Corte axial. Múltiplas imagens hiperintensas e confluentes na substancia branca da região córtico-sub-cortical bilateral. Tratava-se de uma mulher de 28 anos, que dez dias após episódio infeccioso “viral” apresentou cefaléia, irritabilidade e confusão mental, seguida por crise convulsiva e hemiparesia esquerda. LCR normal exceto pela pleocitose linfocítica. Após um ciclo de pulsoterapia com corticosteróides houve recuperação do quadro clínico-neurológico e atenuação das lesões. Diagnóstico: ADEM.

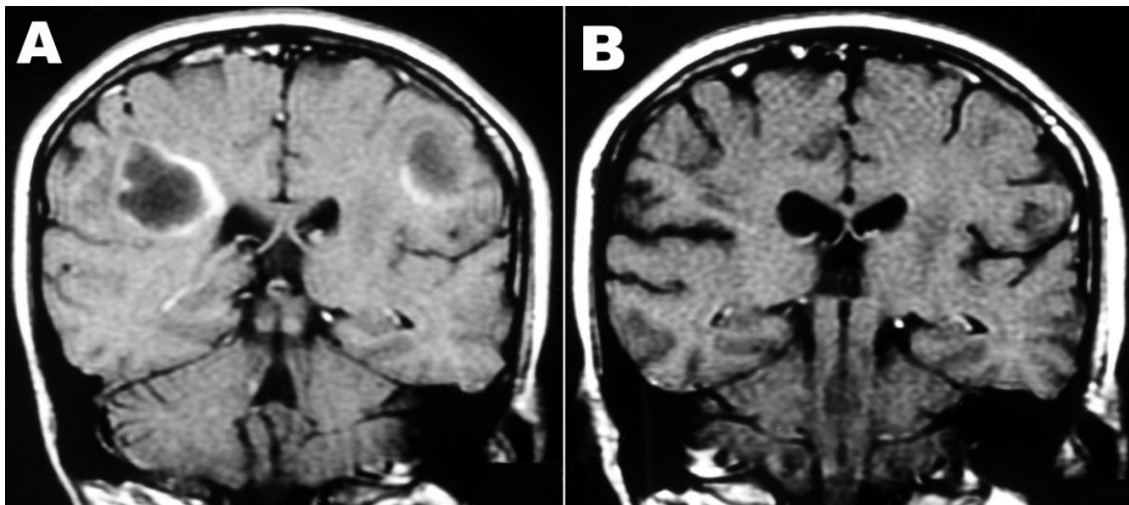


Fig. 2. RM's ponderadas em T1 com contraste em corte coronal. Duas imagens com o característico "sinal do anel aberto" na substância branca sub-cortical fronto-parietal bilateral (A). RM realizada três meses e meio após com desaparecimento das lesões (B). Trata-se de uma mulher de 42 anos, disfásica e hemiparética a direita. A paciente foi encaminhada ao INCa com suspeita de metástase cerebral sem evidência de tumor primário. Não havia relato de doença infecciosa ou de vacinação antecedendo os sintomas atuais. LCR sem aumento de IgG ou bandas oligoclonais. Houve regressão completa do déficit motor e da alteração da linguagem com uso de corticosteróide. Diagnóstico: ADEM (relato de caso completo na referência 10).

A avaliação por espectroscopia das lesões com alto sinal em T2, na fase aguda, demonstrou baixos níveis de N-acetilaspártato, com lactato elevado e colina normal. O SPECT utilizando 99m Tc-HMPAO destas mesmas lesões, foi consistente com áreas de hipoperfusão ²¹.

O estudo do líquido céfalo-raquidiano (LCR) frequentemente se mostra anormal na ADEM (>67%) ¹³, com aumento do número de células linfo-monocitárias e proteínas ^{3, 12}. Além disso, por vezes, um foco isoeétrico de proteínas no LCR pode revelar bandas oligoclonais (BOC), indicativas de produção de anticorpos intra-tecais ¹³. BOC são observadas em 58% dos casos em adultos, variando de 3-12,5% na população pediátrica com ADEM ¹², mas geralmente são transitórias e desaparecem em alguns meses ¹⁶. Este padrão contrasta com o que se observa nos pacientes sofredores de EM cujas BOC são detectadas em 65-95% dos casos e não são transitórias ¹².

O diagnóstico diferencial da ADEM inclui doenças das mais diversas categorias. Como já visto, a EM se encontra em primeiro lugar, porém neoplasias, infecções e inflamações também devem ser consideradas (Tabela 4). Na avaliação prospectiva de 40 adultos com diagnóstico inicial de ADEM, Schwarz e cols.¹⁸, descobriram que 35% dos pacientes desenvolveram EM clinicamente definitiva num período médio de 38 meses.

Duas variantes raras da ADEM, ambas de apresentação hiperagudas, fulminantes, monofásicas e rapidamente progressivas são a leucoencefalite hemorrágica aguda e a leucoencefalite necrotizante hemorrágica aguda ou Doença de Weston Hurst. Nestes casos, a catástrofe encefálica, oriunda da inflamação desmielinizante e hemorrágica tipicamente sucede a infecção da via aérea superior causada pelo vírus influenza¹³. A análise do LCR evidencia pleocitose com a presença de hemácias, e a incidência de óbitos devido ao edema cerebral maligno é elevada já na primeira semana de doença^{3, 8, 13, 21}.

Quadro 4

Doenças que simulam ADEM^{12, 15}

- Esclerose múltipla
 - Encefalite pelo HIV, meningoencefalites (viral, bacteriana, parasitária)
 - Tumores do SNC (glioblastoma multiforme; linfoma; metástase)
 - Encefalopatia mitocondrial (MELAS)
 - Neurocisticercose
 - Neurosarcoïdose
 - Vasculites
 - Linfangiomatose histiocítica do SNC
 - Doença de Fabry
 - Abscesso cerebral
 - Leucodistrofia
 - Síndrome anticorpo anti-fosfolípídeos
 - Doença de Behçet
-

Estudos patológicos da ADEM enfatizam a abrogação da barreira hematoencefálica e o processo de desmielinização, com preservação – nem sempre completa – do axônio. A ADEM permanece sendo uma doença cujo diagnóstico definitivo é patológico, mas cuja distinção com a EM nem sempre é fácil ¹⁵. A avaliação histopatológica revela inflamação predominante nos espaços de *Virchow Robin* com infiltrado perivascular de células mononucleares e neutrófilos (Fig. 3) similares àsquelas observadas nos casos de EM. Macrófagos com lipídios e astrogliose são achados característicos durante estádios tardios da doença ^{13, 17}.

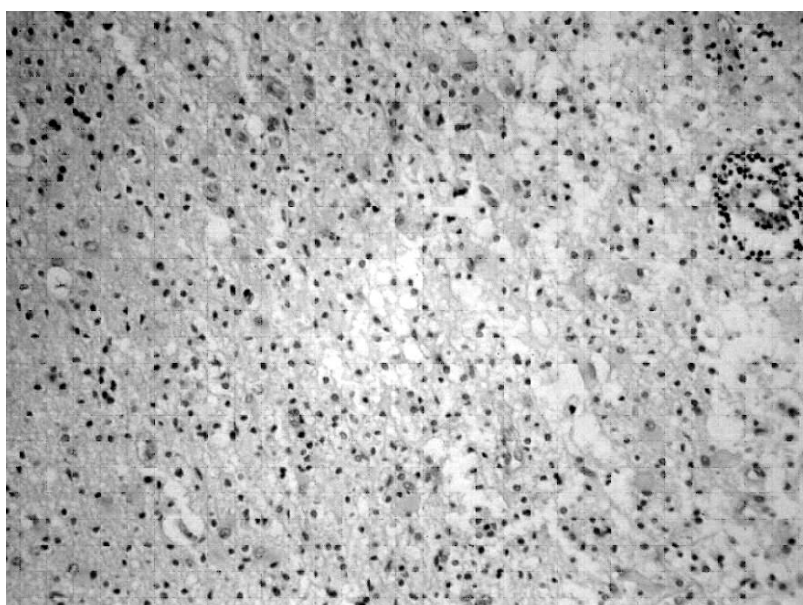


Fig. 3. ADEM. Corte histológico de tecido cerebral infiltrado por macrófagos xantomatosos, sobretudo na metade direita do campo, onde há vaso circundado por linfócitos. Nota-se ainda astrocitose reacional (H&E 400x).

Não há tratamento padronizado e específico para ADEM. A maioria dos tratamentos empregados envolve alguma forma de imunossupressão inespecífica semelhante à utilizada no tratamento de pacientes com EM ou outras doenças autoimunes, e inclui: esteróides em altas doses ^{13, 16, 20}; imunoglobulina EV ¹⁷; e plasmaférese ⁶.

ADEM tratamento pediátrico²¹

DROGA	DOSE
Metilprednisolona	10-30mg/kg/dia (máximo 1g/dia) 3 – 5

	dias ou
Dexametasona	1mg/kg/dia. 3 – 5 dias.
Imunoglobulina EV	1 – 2 g/kg (dose única ou por 3-5 dias)

Nos adultos, não se obtendo resposta satisfatória, a administração de mitoxantrona ou ciclofosfamida pode ser considerada ¹². Muitos registros a respeito do tratamento da ADEM são provenientes de relato de casos e a análise de pequenas séries, não havendo até o momento nenhum ensaio randomizado, controlado de tratamento para ADEM tanto em adultos quanto em crianças ²¹.

Apesar disso, se por um lado a maioria dos autores recomenda, logo no primeiro momento diagnóstico, uma abordagem agressiva com o emprego imediato de corticosteroides ^{12, 13, 16, 20} ou de imunoglobulina EV ¹⁷, outros autores assinalam melhora espontânea da doença, sem o emprego de nenhuma substância imunossupressora ^{5,7} (Fig. 4).

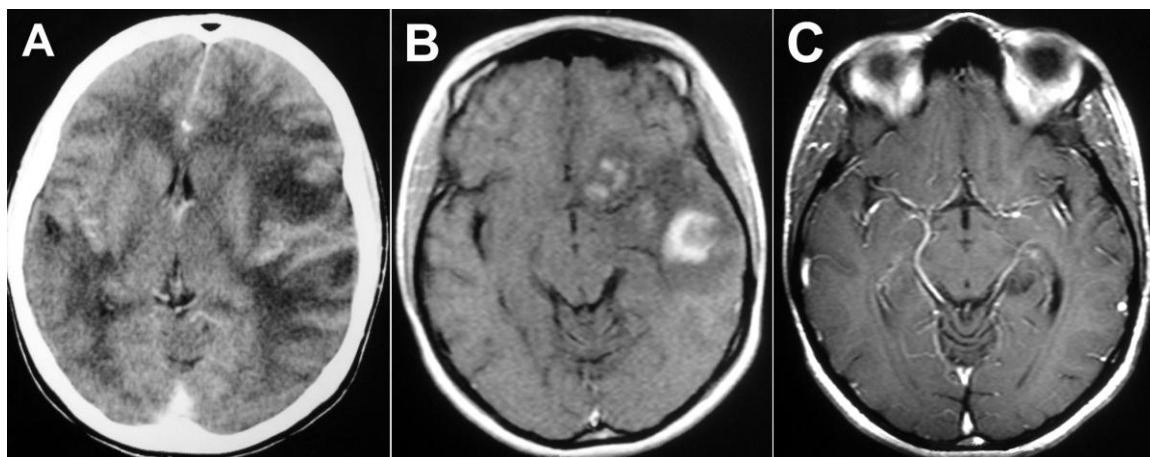


Fig. 4. Feminina, 16 anos. Uma semana após infecção “viral” das vias aéreas superiores, apresentou disfasia, disgrafia, confusão mental, cefaléia, vômitos, hemiparesia direita e crise convulsiva tônico-clônica generalizada, seguida em poucos dias por amaurose unilateral a direita. TC de crânio com contraste (A) levantou a suspeita diagnóstica de tumor no hemisfério cerebral esquerdo com edema cerebral difuso. A RM ponderada em T1 com gadolínio, realizada trinta dias após, revelou duas imagens com “sinal do anel aberto” circundada por edema, na região fronto-temporal do hemisfério cerebral direito (B). Num período de três semanas a paciente recuperou-se completamente da hemiparesia e do déficit visual mantendo, porém, palidez de papila à direita. RM ponderada em T1 com contraste realizada 4 meses após, não mais evidenciou alterações (C). Exceto pelo emprego de difenilhidantoina sódica, não fez uso de nenhum outro medicamento (relato de caso retrospectivo, a paciente foi

examinada por nós, pela primeira vez, um mês após a resolução do quadro neurológico e radiológico).

A avaliação geral destes artigos aponta para o fato que aproximadamente 2/3 dos pacientes evoluem para completa recuperação neurológica sem tratamento farmacológico, mas que esta recuperação é mais demorada e requerendo várias semanas²¹. Além disso, menos exuberante do que aquela apresentada pelos pacientes que receberam alguma forma de tratamento imunossupressor¹³. A decisão médica de não tratar estes pacientes na fase aguda é muito difícil, ainda mais se considerarmos que mesmo na vigência de doses altas de corticosteróides ou de imunoglobulina endovenosa, a ADEM apresenta índices de mortalidade que giram em torno de 5 -20%^{12, 13}.

Na ausência de marcador biológico, um dos muitos desafios a ser vencido consiste em se distinguir, num primeiro momento, se estamos frente a um caso de ADEM ou de EM^{4, 9, 14}. Embora nenhum aspecto clínico, laboratorial ou de imagem seja específico para ambas as condições, crianças ou adolescentes com história de doença infecciosa (viral) ou imunização antecedendo o evoluir dos sintomas, o início precoce com ataxia ou déficit motor, a imagem de RM compatível com o “sinal do anel aberto”, a presença de lesões infratentoriais, o envolvimento da substância cinzenta cerebral, a atenuação relativamente rápida das imagens da RM, e a ausência de bandas oligoclonais no LCR, são aspectos que sugerem tratar-se de ADEM^{4, 13, 18}.

Agradecimentos

O autor é grato a Dra. Leila Chimelli, Professora Titular de Patologia da UFRJ, que gentilmente nos enviou a lâmina com o estudo histológico.

Referências

1. Dale CR, Souza C, Chong WK. et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Brain 2000;123:2407-2422.

2. Hartung H-P. ADEM: Distinct disease or part of the MS spectrum? *Neurology* 2001;56:1257-1260.
3. Honkaniemi J, Dastidar P, Ka ha ra V, Haapasalo H. Delayed MR Imaging Changes in Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1117–1124.
4. Hynson J.L, Kornberg A.J, Coleman LT. et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001;56:1308-1312.
5. Zh. R. Idrissovaa ZR, Boldyrevab MN, Dekonenkoc EP. et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: clinical features and HLA-DR linkage. *Eur J Neurol* 2003;10:537–546.
- 6 Kanter DS, Horensky D, Sperling RA, Kaplan JD, Malachowski, ME, Churchill WH Jr. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1995;45:824–827.
7. Kimura SK, Nezu A, Ohtsuki N, Kobayashi T, Osaka H, Uehara S. Serial magnetic resonance imaging in children with postinfectious encephalitis. *Brain & Development* 1996;18:461–465.
8. Kuperan S, Ostrow P, Landi MK, Bakshi R. Acute hemorrhagic leukoencephalitis vs ADEM: FLAIR MRI and neuropathology findings. *Neurology* 2003;60:721-722.
9. Lawrence PR, Sinclair DB, Bhargava R. Neuroimaging Features of Acute Disseminated Encephalomyelitis in Childhood. *Pediatr Neurol* 2005;32:30-36.
10. Maranhão-Filho PA. Multiple sclerosis or multiphasic disseminated encephalomyelitis? A new question about an old problem case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54(3):505-509.

11. Maranhão-Filho PA, Moares Filho L, Câmara LSA, CC Salema. Fulminant form of multiple sclerosis simulating brain tumor. A case with parkinsonian features and pathologic study. *Arq Neuropsiquiatr* 1995;53(3-A):503-508.
12. Mengea T, Kieseiera BC, Nessler S et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol* 2007;20:247–254.
13. Murthy JMK. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurol India* 2002;50:238-243.
14. Richer LP, Sinclair DB, Bhargava R. Neuroimaging features of acute disseminated encephalomyelitis in childhood. *Pediatr Neurol* 2005;32:30-36.
15. Rust R. Acute Disseminated Encephalomyelitis. Syllabi on CD-ROM of 58th Annual Meeting – AAN 2006.
- 16 Rust R., Wonell Jr T. Acute Disseminated Encephalomyelitis. Syllabi on CD-ROM of 57th Annual Meeting – AAN 2005.
17. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, Veilleux M, Francis G. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000;54:1370–1372.
18. Schwarz S, Mohr A, Knauth M. Acute disseminated encephalomyelitis: A follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;56:1313-1318.
19. Sejvar JJ, Bode AV, Curiel M, Marfin AA. Post-infectious encephalomyelitis associated with St. Louis encephalitis virus infection. *Neurology* 2004;63:1719-1721.
20. Straub J, Chofflon M, Delavelle J. Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: a successful recovery. *Neurology* 1997;49:1145–1147.

21. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68(Suppl 2):S23-S36.

