

Romboencefalite e Mielite Pós-Infeciosa: Descrição de um Caso Clínico

Post-Infectious Rhombencephalitis and Myelitis: Description of a Clinical Case

Catarina Medeiros¹ , Alexandra Dias¹ , Emanuel Martins² , Mário Santos¹ , Sónia Batista² , Ana Massano³ 

Resumo:

A mielite e a romboencefalite são provocadas pela inflamação da medula espinal e do rombencéfalo, respetivamente. Com uma clínica diversa, a anamnese, o exame objetivo, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e o exame de neuroimagem auxiliam na sua identificação.

Expomos o caso de um homem de 47 anos, com antecedentes de hiperuricemia e dislipidemia, admitido no serviço de urgência por diminuição da força muscular com 3 dias de evolução. Referia episódio de diarreia aquosa e febre, cerca de 7 dias antes. Ao exame neurológico, apresentava: discurso pobre e lentificado; movimentos oculares com decomposição do movimento, *nistagmus* unidirecional para a esquerda; diplopia evocada nos movimentos de verticalidade superior e horizontais para a direita; diparésia facial; tetraparésia (membro superior direito grau 4, esquerdo grau 3; membros inferiores grau 2); arreflexia no membro inferior direito; hipoestesia em luva e retenção urinária. Na avaliação analítica apresentava leucocitose e aumento da proteína c-reativa. Não apresentava alterações na tomografia computadorizada crânio-encefálica.

Foi realizada punção lombar com saída de LCR límpido, pressão normal com leucócitos de predomínio mononucleares e proteinorráquia. Iniciou dupla antibioterapia e antivírico. Na ressonância magnética apresentava alterações compatíveis com envolvimento encefálico e medular de natureza inflamatória ou metabólica. Pelo que, iniciou corticoterapia em dose elevada, seguida de plasmaférese com melhoria dos défices. O painel serológico no sangue revelou anticorpos IgM anti-*Campylobacter jejuni*.

A mielite e romboencefalite para-infeciosa secundária a infeção por *Campylobacter jejuni* são raras e a fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida. A sua identificação e tratamento precoce são fundamentais para o prognóstico.

Palavras-chave: *Campylobacter jejuni*; Encefalite Viral; Fraqueza muscular; Mielite; Rombencéfalo.

Abstract:

Myelitis and rhombencephalitis are caused by inflammation of the spinal cord and rhombencephalus, respectively. With a diverse presentation, clinical history, cerebro-spinal fluid (CSF) analysis and neuroimaging can help in its identification.

We report a case of a 47-years-old man with personal history of hyperuricemia and dyslipidaemia, who came to emergency department with a three days evolution of muscular weakness. He had started watery diarrhea and fever 7 days before.

Neurological examination showed poor speech, decomposition of eyes movement, unidirectional nystagmus to the left, upper vertical and horizontal to the right diplopia, facial diparesis, paresis of right upper limb (grade 4), left upper limb (grade 3) and both lower limb (grade 2), right lower limb areflexia, glove hypoesthesia by the middle third of the right forearm and by the left elbow and urinary retention.

*Blood tests showed leucocytosis and increased C-reactive protein. Brain computed tomography scan had no changes. Lumbar puncture was performed with normal pressure and clear CSF, leukocytes with mononuclear predominance and high grade of proteins. He started two antibiotics and one antiviral. Brain and spinal cord magnetic resonance imaging showed alterations compatible with brain and medullary involvement with possible inflammatory or metabolic nature. He started high-dose steroid therapy followed by plasma exchange with practically complete improvement. The blood serologic panel revealed anti-*Campylobacter jejuni* IgM antibodies.*

*Para-infectious myelitis and rhombencephalitis secondary to *Campylobacter jejuni* infection are rare and pathophysiology is not yet fully clarified. Its identification and prompt treatment are crucial for prognosis.*

Keywords: *Campylobacter jejuni*; Encephalitis Viral; Muscle Weakness; Myelitis; Rhombencephalon.

¹Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Médio Tejo, Tomar, Portugal

²Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

³Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar do Médio Tejo, Tomar, Portugal

Introdução

A mielite refere-se à inflamação da medula espinal.¹ Por sua vez, a romboencefalite diz respeito à inflamação do rombocéfalo, constituído por cerebelo, ponte, bulbo e região medial do quarto ventrículo.² São várias as causas que podem originar esta inflamação, mas entre as mais comuns estão a infecciosa e a imune.^{1,2} A clínica apresentada pelos doentes é dependente das áreas atingidas. A ressonância magnética (RM) do sistema nervoso central é indispensável para o diagnóstico destas patologias.¹⁻³ Uma abordagem cuidada, com anamnese detalhada e exame neurológico exaustivo são fundamentais para a suspeita clínica.^{2,3}

Caso Clínico

Apresentamos o caso de um homem de 47 anos, com antecedentes pessoais de hiperuricemia, com episódios de artrite gotosa e dislipidemia, sem medicação habitual, que deu entrada no serviço de urgência por diminuição da força muscular com 3 dias de evolução. O doente referia que 7 dias antes apresentara diarreia aquosa, sem sangue ou muco, com mais de 5 dejeções por dia e febre. Realizou dois testes PCR-SARS-CoV-2 negativos e foi medicado em conformidade com os sintomas. Durante os três dias anteriores à vinda ao serviço de urgência, apresentou: tenesmo urinário; noção de diminuição do débito urinário; lentificação motora e verbal e diminuição da força muscular nos membros inferiores. Por agravamento progressivo destas queixas, com fraqueza muscular mais evidente, encaminhou-se para o serviço de urgência. Ao exame objetivo, o doente apresentava-se normotenso, com frequência cardíaca controlada, apirético, sendo palpado globo vesical. Ao exame neurológico, apresentava: discurso pobre, lentificado, mas orientado; movimentos oculares com decomposição do movimento; *nistagmus* unidirecional para a esquerda; diplopia evocada nos movimentos de verticalidade superior e horizontais para a direita; diparésia facial; tetraparésia (força muscular membro superior direito grau 4 em 5, esquerdo grau 3 em 5; membros inferiores grau 2 em 5), arreflexia no membro inferior direito (aquiliano e rotuliano) e hipoestesia em luva no terço médio do antebraço direito e cotovelo à esquerda, sem outras alterações. A marcha não foi testada. O doente referia consumo frequente de queijo não pasteurizado, sem outros fatores de risco epidemiológicos. Nos exames analíticos apresentava ligeira leucocitose (10,19 G/L), com neutrofilia (87,1%), aumento da proteína c-reativa (12,85 mg/dL) e velocidade de sedimentação (73 mm/1ª h). Para exclusão de lesão cerebral e compressão medular, foi realizada tomografia computadorizada cerebral e cervical que não mostrou alterações. Para exclusão de infeção do sistema nervoso central (SNC), avançou-se para a realização de punção lombar com saída de líquido cefalorraquidiano (LCR) límpido, com pressão normal. A análise do LCR mostrou 203 leucócitos/mm³ 93% de mononucleares, 109 mg/dL de proteínas e glicose de 58 mg/dL (glicémia 127 mg/dL). O painel de pesquisa microbiológica por biologia molecular do

LCR foi negativo. Por não se ter conseguido excluir a infeção do SNC optou-se por iniciar ceftriaxone, ampicilina e aciclovir de forma empírica. Ao terceiro dia de internamento, foi realizada a ressonância magnética cerebral e da coluna que mostrou hipersinal em T2 do bulbo raquidiano, pedúnculos cerebelosos inferior e médio à esquerda periventricular (IV ventrículo), com extensão aos colículos inferiores e também alteração extensa de sinal intramedular de C2 a D3, mais exuberante entre C2 a C6, parecendo atingir predominantemente a substância cinzenta e sem expansão focal da imagem. As alterações descritas eram compatíveis com envolvimento encefálico e medular de possível natureza inflamatória ou metabólica (Fig. 1).

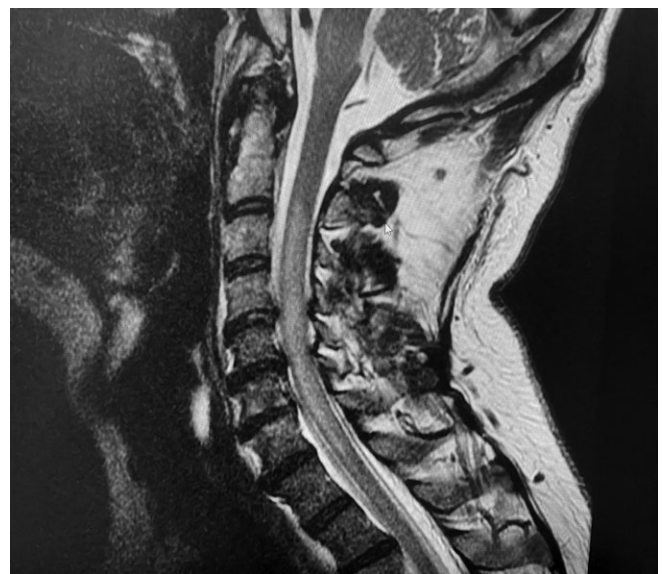


Figura 1: Ponderação T2 da ressonância magnética inicial.

Todo o estudo etiológico, nomeadamente infeccioso e autoimune, inicialmente desenvolvido foi negativo (Tabela 1). Os anticorpos (Ac.) anti-aquaporina 4 e Ac. anti-MGO foram negativos.

Assim, após descartada etiologia infecciosa, foi interrompida a terapêutica antimicrobiana empírica ao quinto dia de internamento. Optou-se por iniciar tratamento com metilprednisolona 1000 mg/dia por via endovenosa durante 5 dias, tendo-se verificado melhoria significativa dos défices.

Para observação, continuação do estudo etiológico e abordagem terapêutica, o doente foi transferido para o Serviço de Neurologia de um hospital terciário. Por manter défices incapacitantes, cumpriu cinco dias de tratamento de plasmáferese em dias alternados, com resolução quase total dos défices.

Ao 24º dia de internamento, o doente teve alta melhorado, apresentando paraparésia grau 4+ em 5 e retenção urinária, com necessidade de sonda vesical.

Aquando da reavaliação do doente em consulta externa de Neurologia, verificou-se que os Ac. IgM para *Campylobacter jejuni*, colhidos no início do internamento, se encontravam

Tabela 1: Estudo etiológico.

Sérico	Ácido fólico	Normal
	Vitamina B12	Normal
	Vitamina B1	Normal
	TSH e T4 livre	Normal
	Reação Paul Bunnell	Negativa
	Reação Rosa Bengala	Negativa
	Reação Huddleson/ Wright	Negativa
	Reação Widal Felix	Negativa
	Reação Weil Felix	Negativa
	Ac. VIH 1 e 2	Negativo
	Ac. Anti-VHC	Negativo
	VHB	Não imune
	VDRL	Negativo
	IGRA	Negativo
	Ac. <i>Treponema pallidum</i>	Negativo
	Ac. anti- <i>Echinococcus granulosus</i>	Negativa
	Ac. anti- <i>Borrelia burgdoferi</i>	Negativo
	Ac. anti- <i>Coxiella burnetii</i>	Negativo
	Ac. Anti-CMV	Negativo
	Ac. anti- <i>Toxoplasma gondi</i>	Negativo
	Ac. Anti-Rubéola	Negativo
	Ac. <i>Herpes simplex</i> 1 e 2	Negativo
	Ac. Anti-EBV	Negativo
	Ac. anti- <i>Vírus varicela-zóster</i>	Negativo
	Anticorpos antinucleares	1/160
	Ac. antinucleares e citoplasmático	Negativo
Ac. Anti ds-DNA	Negativo	
Exame cultural de sangue (bacteriológico, fúngico e micobacteriológico)	Negativo	
Exame cultural de LCR (bacteriológico, fúngico e micobacteriológico)	Negativa	
Painel de pesquisa microbiológica por biologia molecular do LCR (<i>E. coli</i> , <i>H. influenza</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Citomegalovírus</i> , <i>Enterovírus</i> , <i>Vírus Herpes simplex</i> 1/2/6, <i>Parechovirus humano</i> , <i>vírus Varicella zoster</i> , <i>Cryptococcus neoformans/ gattii</i>)	Não detetado	
LCR	VDRL	Negativo
	Ac. anti- <i>Coxiella burnetii</i>	Negativo
	Ac. anti- <i>Borrelia burgdoferi</i>	Negativo
	Ac. Anti-CMV	Negativo
	Ac. Anti-EBV	Negativo
	Ac. anti-aquaporina 4	Negativo
Ac. Anti-MOG	Negativo	

positivos (419 U/mL, normal < 60 U/mL), bem como os Ac. IgG (107 U/mL, normal <20 U/mL), não sendo possível a sua confirmação a nível do LCR por já não existir amostra disponível.

Após integração de toda a informação, o diagnóstico foi de romboencefalite e mielite longitudinalmente extensa para-infecciosa, secundária a infeção por *Campylobacter jejuni*.

Aos seis meses após o quadro inicial, a ressonância magnética mostrou resolução praticamente total de todas as alterações imagiológicas (Fig. 2), tendo o doente recuperado autonomia funcional total.

Atualmente, o doente mantém seguimento em consulta de Neurologia com melhoria dos défices. Não apresentou até ao momento nenhum sinal ou sintoma de recidiva da doença.



Figura 2: Ponderação T2 da ressonância magnética inicial após seis meses.

Discussão

As doenças que afetam a medula espinhal têm diversas etiologias. De uma forma geral, podem ser divididas em inflamatórias e não-inflamatórias.¹ A mielite diz respeito à inflamação da medula espinhal^{1,3,4} e a sua etiologia pode ser imuno-mediada, infecciosa, vascular, paraneoplásica, metabólica ou idiopática.⁵

O atingimento medular pode manifestar-se por alterações motoras, sensitivas e autonómicas.^{3,6} A clínica apresentada depende não só dos feixes afetados, mas também da sua extensão longitudinal.⁵ No doente que apresentamos era evidente o atingimento motor, sensitivo e autonómico, sendo que a RM permitiu confirmar a grande extensão dos segmentos afetados. Quando afeta mais que três segmentos da medula,⁷ designa-se mielite longitudinalmente extensa.⁵ Conseguir distinguir a mielite como síndrome isolado ou manifestação de uma doença desmielinizante, como a esclerose múltipla, é um desafio.⁵ A mielite longitudinalmente extensa surge menos frequentemente associada a esclerose múltipla,⁷ mas é frequente noutras doenças desmielinizantes como a neuromielite ótica.

A ressonância magnética do sistema nervoso central, o estudo do LCR e o doseamento de anticorpos podem ajudar no diagnóstico.¹ A pesquisa dos anticorpos IgG anti-aquaporina 4 e IgG anti-MOG têm permitido identificar muitos doentes cujo diagnóstico era anteriormente classificado como idiopático.¹

O diagnóstico diferencial é importante porque altera o tratamento,¹ reduzindo de forma significativa as sequelas neurológicas. Como apresentado no caso clínico, após a exclusão de compressão extrínseca, de enfarte medular e de infeções do sistema nervoso central, recomenda-se a administração de corticoide endovenoso em dose elevada (exemplo metilprednisolona 1 g por dia durante 5 dias).^{1,3} Em doentes que apresentem um quadro clínico grave ou défices severos, apesar do tratamento com corticoide, a plasmáfereze ou imunoglobulinas deverão ser consideradas.^{1,3} Neste doente a opção foi a realização de plasmáfereze, uma vez que o doente apresentava défices severos e o centro de referência apresentava mais experiência com esta opção.

O tratamento de forma atempada é fundamental para evitar sequelas neurológicas permanentes.¹ O tratamento a longo prazo vai depender da etiologia encontrada.¹

A romboencefalite é uma doença neurológica pouco comum, caracterizada por inflamação do romboencefalo.² Pode apresentar-se como encefalopatia, com ou sem sinais das vias nervosas, défices dos pares cranianos e/ou disfunção cerebelar, sendo que as causas são variadas.² A causa infecciosa pode ser bacteriana ou vírica, sendo a infeção por *Listeria* a mais comum.² A anamnese e o exame objetivo são de extrema importância para identificar a causa, tendo a ressonância magnética um papel fulcral no seu diagnóstico. O tratamento da romboencefalite depende da causa identificada.²

A infeção por *Campylobacter jejuni* é uma causa frequente de enterite, normalmente transmitida por comida mal cozinhada ou contacto com animais de quinta.⁴ O impacto que estas infeções têm sobre o hospedeiro tem sido extensamente estudadas, parecendo existir uma relação entre a imunidade do hospedeiro e o microrganismo que leva ao desenvolvimento de processos imuno-mediados.⁴ O mecanismo patogénico poderá estar relacionado com o mimetismo molecular dos lipopolisacáridos do *C. jejuni* com os gangliosídeos neuronais expressos ao longo do sistema nervoso.^{6,8} O *C. jejuni* é um microrganismo amplamente estudado como desencadeante de outras doenças neurológicas, como a síndrome de Guillian-Barré.^{3,4,6} Também no desenvolvimento de mielite, o *C. jejuni* tem sido implicado.^{3,4,6,9} Apesar dos gangliosídeos estarem muito expressos no sistema nervoso central, as doenças autoimunes do SNC são raras e a forma como o anticorpos antigangliosídeos afetam o SNC ainda não é clara,^{8,9} ao contrário do já demonstrado no desencadeamento da síndrome de Guillian-Barré.⁴

Apesar de já existirem algumas publicações de mielite associada a *C. jejuni*,^{6,8-10} no levantamento efetuado apenas

encontramos dois casos descritos de afeção simultânea do romboencefalo e medula espinal associada a infeção por *C. jejuni*.^{11,12} Apesar de não terem sido realizadas coproculturas, o doseamento de Ac. IgM anti-*Campylobacter jejuni* e a clínica descrita é altamente sugestivo de infeção recente. Assim, o processo inflamatório do SNC desencadeado pela gastroenterite por *C. jejuni*, que o doente tinha apresentado recentemente, é o diagnóstico mais provável. Consideramos que este caso representa uma entidade rara, cujo prognóstico depende de um diagnóstico atempado e tratamento eficaz.

Conclusão

O comprometimento do sistema nervoso central por doenças autoimunes é raro, mas quando ocorre implica um elevado grau de suspeição. Uma anamnese detalhada, associada a um exame neurológico minucioso ajudam na tentativa de identificar precocemente a sua etiologia. Também o estudo imagiológico e a análise do LCR desempenham um papel fundamental. A identificação precoce da causa, irá repercutir-se num tratamento adequado e atempado, bem como num melhor prognóstico. ■

Declaração de Contribuição

CM, AD - Conceção, redação, revisão do manuscrito e aprovação da versão final

EM, MS, SB, AM – Revisão do manuscrito e aprovação da versão final

Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

Contributorship Statement

CM, AD - Conception, writing, review of the manuscript and approval of the final version

EM, MS, SB, AM – Review of the manuscript and approval of the final version

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Catarina Medeiro - catarinafernandesmedeiros@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Médio Tejo, Portugal.

Rua Xanana Gusmão 45, 2350-754, Torres Novas

Recebido / Received: 2022/01/28

Aceite / Accepted: 2022/04/08

Publicado online / Published online: 2023/03/31

REFERÊNCIAS

- Lopez Chiriboga S, Flanagan EP. Myelitis and other autoimmune myelopathies. *Continuum*. 2021;27:62-92. doi: 10.1212/CON.0000000000000900.
- Cleaver J, James R, Rice CM. Rhomboencephalitis. *Pract Neurol*. 2021;21:108-18.
- Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, Frohman EM. Transverse myelitis. *Neurol Clin*. 2013;31:79-138. doi: 10.1016/j.ncl.2012.09.008
- Rodríguez Y, Rojas M, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, Monsalve DM, et al. Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases. *Cell Mol Immunol*. 2018;15:547-62. doi: 10.1038/cmi.2017.142.
- Young V, Quaghebeur G. Transverse Myelitis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Semin Ultrasound CT MR*. 2016;37:384-95. doi: 10.1053/j.sult.2016.05.004.
- Baar I, Jacobs BC, Govers N, Jorens PG, Parizel PM, Cras P. Campylobacter jejuni-induced acute transverse myelitis. *Spinal Cord*. 2007;45:690-4. doi: 10.1038/sj.sc.3102012.
- Goh C, Desmond PM, Phal PM. MRI in transverse myelitis. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40:1267-79. doi: 10.1002/jmri.24563.
- Gozzard P, Orr D, Sanderson F, Sandberg M, Kennedy A. Acute transverse myelitis as a rare manifestation of Campylobacter diarrhoea with concomitant disruption of the blood brain barrier. *J Clin Neurosci*. 2012;19:316-8. doi: 10.1016/j.jocn.2011.07.005.
- Llamas Y, Hazel K, Nicholson P, Costelloe L. Longitudinally extensive transverse myelitis after Campylobacter jejuni enteritis. *Pract Neurol*. 2018;18:143-5. doi: 10.1136/practneurol-2017-001777.
- Aberle J, Kluwe J, Pawlas F, Stellbrink HJ, Greten H. Severe myelitis following infection with Campylobacter enteritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:134-5. doi: 10.1007/s10096-003-1073-5.
- Gaig C, Valdeoriola F, Saiz A. Acute disseminated encephalomyelitis associated with Campylobacter jejuni infection and antiganglioside GM1 IgG antibodies. *J Neurol*. 2005;252:613-4. doi: 10.1007/s00415-005-0701-7.
- Orr D, McKendrick MW, Sharrack B. Acute disseminated encephalomyelitis temporally associated with Campylobacter gastroenteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:792-3. doi: 10.1136/jnnp.2003.013433.