

# NECROSE MEDULAR MACIÇA APÓS VACINAÇÃO ANTIRRÁBICA

JOSÉ PAULO CARVALHAL \*

A observação que registramos nos dá oportunidade para discutir a etiopatogenia e a importância da vascularização na distribuição das lesões no sistema nervoso central após vacinação antirrábica.

## OBSERVAÇÃO

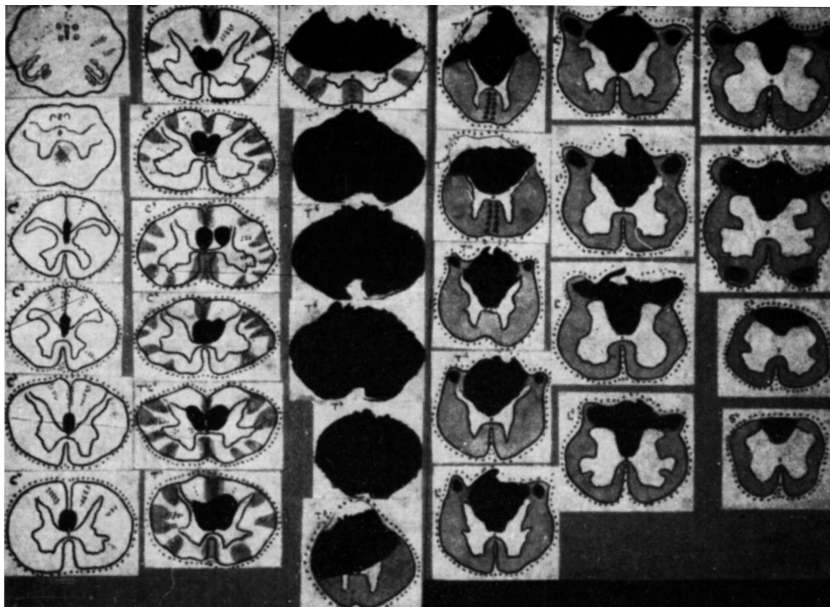
J. A. B., sexo masculino, com 22 anos de idade, faiodermo, marinheiro, internado no Hospital da Marinha em 3-10-1960. O paciente relatou que dias antes fôra agredido e mordido por um colega e que, por êste ferimento, um médico o encaminhara para tratamento antirrábico, no Instituto Pasteur. Em 2 de outubro, após a 6.<sup>a</sup> injeção de vacina antirrábica tipo Fermi (4 cc de suspensão de massa nervosa em glicerina fenicada) surgiram os primeiros sintomas da moléstias atual sob forma de dores nas costas e no epigástrio e sensação de febre; no dia seguinte o paciente teve vômitos, dispnéia, dores abdominais e retenção de fezes. Nos antecedentes há a assinalar, de importante, que o paciente é alérgico a peixe. *Exame clínico* — Indivíduo de tipo atlético em bom estado geral, apresentando-se irritado e inquieto. Temperatura 36,8°C. Pressão arterial 12-8. Ruídos cardíacos normais. Pulsos radiais cheios batendo 88 vezes por minuto. Diminuição da expansibilidade e do murmúrio vesicular na base do pulmão direito. Imobilidade e tensão muscular (contratura) em tôda a parede abdominal. Não havia rigidez de nuca. Reflexos profundos normais. Reflexos cutâneos plantares em flexão. *Exames complementares* — *Radiografia do tórax* normal. *Radiografia do abdome*: ausência de pneumoperitônio. *Hemograma*: 11.120 leucócitos por mm<sup>3</sup>, sendo 85% de neutrófilos (jovens 1%, em bastão 8%, segmentados 76%), 11% de linfócitos e 4% de monócitos. *Exame do líquido cefálorraqueano*: 35 células por mm<sup>3</sup> (100% de linfócitos); 0,40% de proteínas; reação para globulinas positiva. *Evolução* — Em 4 de outubro, com o diagnóstico de abdome agudo, o paciente foi transferido para o Serviço de Cirurgia: aberto o peritônio, foi feita a exploração das vísceras abdominais nada de patológico sendo encontrado. Em 5 de outubro começaram a se manifestar sintomas neurológicos: além de fortes dores radiculares, foram assinalados paraparesia crural flácida e distúrbios na micção. A partir de 6 de outubro, apesar de estar sendo feita medicação antibiótica, surgiu hipertermia que se acentuou progressivamente. Em 10 de outubro a paralisia atingiu os membros superiores, ocorrendo também distúrbios respiratórios e queda da pressão arterial (9-7), sendo o paciente colocado em pulmão de aço. O quadro continuou a se agravar nos dias subsequentes, apesar do emprêgo de medicamentos anti-alérgicos (Fenergan), de ACTH, de Butazolidina, de antibióticos, administrados desde 5 de outubro. A partir de 15 de outubro agravaram-se os distúrbios respiratórios, com freqüentes crises de apnéia, e circulatórios com hipotensão arterial. Óbito em 18 de outubro.

---

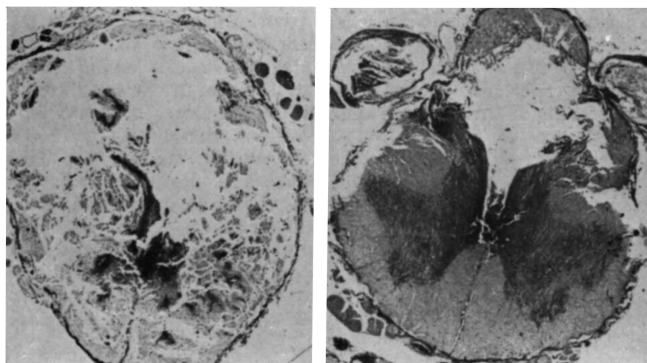
\* Professor adjunto de Anatomia (Regente de Neuranatomia) na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro; Consultor de Neurologia do Isolamento Francisco de Castro (Rio de Janeiro, GB).

*Nota do autor* — Agradeço a colaboração dos médicos do Hospital Central da Marinha, ressaltando o auxílio dos Drs. Carlos Murta e Silva Araujo.

*Exame necroscópico* — Visceras torácicas e abdominais sem alterações dignas de nota. *Sistema nervoso central* — Macroscopicamente foi assinalado: edema no encéfalo; medula espinhal com coloração amarelada, com vasos túrgicos e tortuosos na sua face posterior; zonas de amolecimento em toda a extensão da medula,



*Fig. 1* — Caso J. A. B. Desenhos de cortes de medula espinhal e parte inferior do bulbo mostrando as zonas de necrose (em preto), zonas de desmielinização (em cinzento), infiltrados linfocitários (em pontilhado) e hemorragias (triângulos).



*Fig. 2* — Caso J. A. B. Cortes de medula espinhal: à esquerda, segmento torácico apresentando necrose total; à direita, segmento sacro mostrando necrose do cordão posterior e das raízes posteriores (coloração H.E.; oc. 10 × obj. 1).

verificadas mediante cortes transversais. *Exame microscópico* (fixação em formol a 10%, inclusão em parafina, coloração pela hematoxilina-eosina e pelos métodos de Nissl, de Mallory, de Gomori e de Heidenheim-Woelke) — Cortes no telencéfalo, no diencéfalo, no mesencéfalo e no metencéfalo não revelaram qualquer alteração. Cortes do bulbo ao nível da extremidade inferior da oliva mostraram infiltrados perivenosos linfocitários e de células gliais (glia de Hortega em grande quantidade, oligodendroglia e macroglia). Na medula espinhal, extensa zona de necrose total ( $T_3$  e  $T_6$ ), prolongando-se para baixo, na parte posterior da medula, até  $S_4$  e, para cima, na parte central da medula, até  $C_1$  (Figs. 1, 2 e 3). Necrose total das raízes raqueanas posteriores de  $T_{11}$  a  $S_4$ . Desmielinização total nos funículos anteriores e laterais de  $T_9$  a  $S_4$ . Pequenas zonas de desmielinização parcial entre  $C_3$  e  $T_1$ . Hemorragias por rotura de ramos das artérias espinhais anteriores em  $T_9$  e  $T_{10}$ . Infiltrados linfocitários nas leptomeninges e infiltrados linfocitários perivenosos de  $C_1$  a  $T_1$  (Fig. 4). Como alterações neuronais, foram assina-

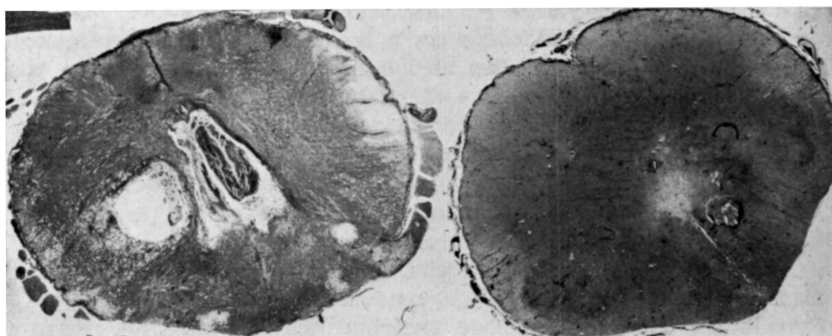


Fig. 3 — Caso J. A. B. Cortes de medula espinhal: à esquerda, segmento  $C_7$ , com necroses na região mediana e desmielinização periférica; à direita, segmento  $C_1$ , com necrose centro-mediana (coloração H.E.; oc. 10 × obj. 1).

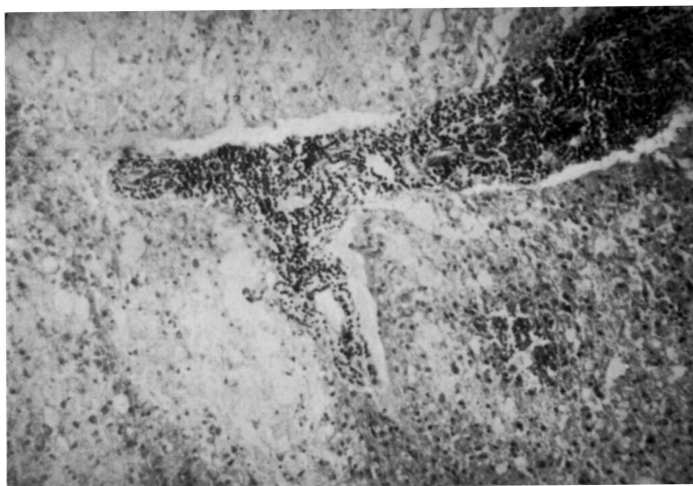


Fig. 4 — Caso J. A. B. Infiltrado linfocitário perivenoso no segmento cervical da medula espinhal (coloração H.E.; oc. 10 × 10).

ladas: irritação primária e tumefação aguda de células nervosas e axônios, pigmentação férrica em células nervosas (coluna de Clarke em T<sub>9</sub> e T<sub>10</sub>). Também foram anotadas alterações vasculares (alterações das paredes arteriais e trombozes).

#### COMENTARIOS

No caso relatado merecem ser destacadas as seguintes lesões: no bulbo, infiltrados perivenosos de células gliais (glia de Hortega, oligodendroglia e macroglia), semelhantes aos que foram relatados por De Vries<sup>6</sup> na encefalite pós-vacinal (encefalite microglial) e consideradas como reações de tipo alérgico; na medula cervical, infiltrados linfocitários perivenosos predominando na substância branca que têm sido assinalados nos processos alérgico-hiperérgicos por vários pesquisadores<sup>8, 14, 19</sup>; infiltrados linfocitários leptomenígeos que também obedecem a mecanismo alérgico-hiperérgico; hemorragias ao nível dos segmentos medulares T<sub>9</sub> e T<sub>10</sub>, que também podem ser devidas a processo de natureza alérgico-hiperérgica (Kersting e Pette<sup>15</sup>); desmielinizações na medula que podem ser primárias por ação direta do fator encefalomiélogeno (Pette<sup>19</sup>) ou secundárias às alterações vasculares (Seitelberger e Jellinger<sup>22</sup>, Kalm<sup>14</sup>); finalmente, necrose medular.

O termo *neurálgia* foi consagrado em 1942 por Pette e, mais ou menos na mesma época, por Ferraro. O processo patológico resultaria de uma reação entre antígeno e anticorpo, no sentido de um fenômeno imunológico mediante sensibilização de sistema nervoso. Esta concepção foi confirmada por diversos trabalhos experimentais (Alvord Jr.<sup>1</sup>, Ferraro e col.<sup>8</sup>, Frick e Lamp, 1<sup>9</sup>, Heitmann e Manweiler<sup>12</sup>, Kersting e Pette<sup>15</sup>). De modo geral é admitido que o aparecimento de anticorpos após a injeção de substância cerebral homóloga ou heteróloga não tem relação direta com a ocorrência e gravidade da encefalomielopatia pós-vacinal. Não se conhece ainda a constituição química do fator encefalógeno: alguns falam de uma lipoproteína (Goldstein e col.<sup>10</sup>) ao passo que outros referem-se a uma proteína de baixo peso molecular (Alvord Jr.<sup>1</sup>). Também não é conhecido o modo de ação do fator encefalógeno, não se sabendo ainda se ele atua sobre a oligodendroglia ou sobre as células de Schwann ou, ainda, diretamente sobre a mielina, destruindo-a. Nessa destruição parece que existe participação intermediária do S.R.E. Os trabalhos de Kersting e Pette<sup>15</sup> demonstraram que o fator encefalógeno provoca lesões vasculares (perivenosas), hemorragias, necroses e granulomas e que estas reações dependem de diversas condições individuais (carência alimentar, diátese alérgica, stress).

Os estudos clínicos e anatomopatológicos de 9 casos de acidentes pós-vacinação antirrábica permitiram a Uchimura e Shiraki<sup>23</sup> concluir pela grande semelhança que existe entre as lesões de esclerose em placas e as produzidas pela vacina antirrábica. Kersting e Pette<sup>15</sup> consideram a encefalomielite experimental e a doença pós-vacina antirrábica como uma unidade etiológica ao passo que a encefalomielite desmielinizante e a doença pós-vacina antirrábica seriam unidades patomorfológicas.

Na encefalite experimental, Morrison<sup>17</sup> e Wacksman<sup>24</sup> verificaram haver estreita relação entre a sensibilidade da pele e a doença neurológica.

Em dois casos de acidentes neurológicos conseqüentes à vacinação antirrábica Coelho e col.<sup>4</sup> observaram lesões urticariformes no local da vacina dois a três dias antes do aparecimento dos sintomas neurológicos. O autor do presente trabalho observou, no Isolamento Francisco de Castro, 5 casos de acidentes pós-vacinação antirrábica nos quais os sinais neurológicos foram precedidos de lesões cutâneas. Morrison<sup>17</sup>, Pette e Pette<sup>21</sup> e Waksman<sup>24</sup> referem-se à possível significação da reação cutânea alérgica à tuberculina na patogênese das doenças desmielizantes e polineuríticas.

Ministrando grandes doses da ACTH Jervis<sup>13</sup> impediu o aparecimento de encefalite experimental. Ferraro e col.<sup>8</sup> conseguiram o mesmo efeito administrando cortisona, o que também foi obtido por Wolff e col. Daí seguiram-se as tentativas terapêuticas em serem humanos. Em nosso país, Assis e Duchénne<sup>2</sup> trataram alguns pacientes com ACTH. Depois foram empregadas associações hormonais. Blatt e Lepper<sup>3</sup> usaram associação de ACTH e cortisona, o que tamém fizeram, em nosso país, Coelho e col.<sup>4</sup>. Nos 5 casos que observamos tentamos o tratamento com Delta-Cortryl. No caso aqui relatado foi empregado o ACTH sem resultado. De grande interesse é o trabalho de Frick e Lamp, l<sup>9</sup> que observaram modificações no quadro da doença em coelhos hipofisectomizados.

Os trabalhos anatomopatológicos de Kalm<sup>14</sup> salientam a significação que o tipo de circulação tem no tocante à distribuição de processos patológicos no encéfalo e na medula. Destas observações chega-se às conclusões que: *a*) as viroses e as infecções bacterianas metastáticas têm predileção para os capilares; *b*) as encefalomielites pós-vacinais e para-infecciosas (sarampo, varíola, varicela, rubeola) preferem as vênulas; *c*) na esclerose múltipla, na encefalomielite disseminada, na neuromielite óptica e nos acidentes pela vacina antirrábica a predileção é para as vênulas mais calibrosas.

A topografia de certos tipos de necrose da medula espinhal exige, para sua melhor compreensão, o conhecimento da circulação sangüínea dessa parte do sistema nervoso central. A concepção clássica da distribuição das artérias medulares reproduzida em quase todos os tratados de anatomia não corresponde à realidade. Das 62 artérias descritas pelos clássicos e que penetram pelos buracos de conjugação, somente 6 a 8 vascularizam a medula espinhal, como já o demonstrara Kadyi em 1889.

Em 1961 Lazorthes<sup>16</sup> dividiu a medula em três territórios vasculares: 1) superior, correspondente à medula cervical e aos dois ou três primeiros segmentos torácicos, irrigados pelos ramos da artéria vertebral; 2) inferior, correspondendo aos quatro últimos segmentos torácicos e às regiões lombar e sacra, irrigado por uma artéria volumosa (grande artéria radicular anterior de Adamkiewcs ou artéria da intumescência lombar de Lazorthes), ramo da aorta que atinge a medula acima da intumescência lombar e divide-se logo em dois ramos, um superior outro inferior; 3) intermediário, correspondente aos segmentos torácicos de T<sub>4</sub> a T<sub>8</sub>, cuja vascularização é muito pobre, admitindo Corbin<sup>5</sup> que este território seja irrigado por uma única artéria radicular muito fina.

Quanto à distribuição, segundo Lazorthes, as artérias medulares se dispõem em dois grupos: um constitui a rede superficial formada pelos ramos das artérias radiculares, tendo sob sua dependência a vascularização de quase toda a substância branca e parte das pontas posteriores; outro, constituído pelas artérias do sulco anterior, vascularizando as pontas anteriores, a base das pontas posteriores e a região central. As artérias do sulco anterior são mais numerosas na intumescências cervical (3 a 5 por cm) e lombar (3 a 7 por cm). Na região torácica existem apenas uma ou duas por cm.

É útil também destacar as seguintes particularidades da circulação arterial da medula: não existe rede anastômica em toda a extensão da medula como era descrita pelos clássicos; as artérias radiculares posteriores são mais delgadas que as anteriores; os segmentos medulares compreendidos entre T<sub>4</sub> e T<sub>8</sub>, assim como a região centro-mediana são pobremente vascularizados. Para Zülch<sup>25</sup> a região centro-mediana é uma região limítrofe, ou de perigo, pois é a primeira a sofrer em consequência de qualquer variação circulatória, quer de ordem geral ou local. Para Grossiord e col.<sup>11</sup> é sempre difícil explicar se as necroses que ocorrem nestas zonas são devidas a trombozes locais ou a distúrbios gerais da circulação.

#### RESUMO

Descrição de um caso de necrose maciça da medula espinhal por vacinação antirrábica. A doença caracterizou-se por paralisia de tipo ascendente e hipertermia. As investigações histológicas revelaram, na medula espinhal, extensas áreas de necrose, hemorragias, zonas de desmielinização, infiltrados linfocitários, além de infiltrados linfocitários no bulbo e nas meninges. A neuralgia explicaria o mecanismo patogênico e a distribuição da rede arterial condicionaria a topografia das lesões.

#### SUMMARY

##### *Massive necrosis of the spinal cord after anti-rabic vaccination.*

A case of acute necrosis of the spinal cord after antirabic vaccination is reported. The clinical course was characterized by Landry's ascending paralysis and hyperthermia. The histopathological examination showed extensive necrotic areas, demyelinated zone, haemorrhagic and lymphocytic infiltrates in the spinal cord; in the medulla and meninges there were lymphocytic infiltrates. Neuroallergy would explain the pathogenic mechanism and the arterial distribution the lesion's topography.

#### REFERÊNCIAS

1. ALVORD Jr., E. C. — Pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis. *Annals New York Acad. Sciences* 122:245, 1965.

2. ASSIS, J. L. & DUCHENNE, G. H. — Complicações neurológicas da vacinação anti-rábica. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 17:235, 1959.
3. BLATT, N. H. & LEPPER, M. H. — Reactions following antirrabies vaccination. *Am. J. Dis. Child* 86:395, 1953.
4. COELHO, R. S.; ALVES, A. & MOREIRA, A. — Tratamento antirrábico (de 1950-1956) no Instituto Pasteur do Rio de Janeiro. *Brasil Médico* 72:129, 1958.
5. CORBIN, J. L. — Anatomie et Pathologie Arterielles de la Moelle. Masson & Cie., Paris, 1961.
6. DE VRIES, E. — Postvaccinial Perivenous Encephalitis. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1960.
7. FERRARO, A. — Research project on ethiopathogenesis and treatment of demyelinating diseases. *World Neurology* 2:343, 1961.
8. FERRARO, A.; ROIZIN, L. & CAZZULO, C. L. — Experimental studies in allergic encephalomyelitis: prevention and production. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 9:18, 1950.
9. FRICK, E. & LAMP, I' — Experimentelle Untersuchungen ueber eine allergische Tuberculin-Reaktion des Zentralnervensystems. *Z. Hyg.* 137:130, 1953.
10. GOLDSTEIN, N. P.; KIES, M. W.; KARSON, A. C.; KOLB, L. C.; MASSON, H. L. & SAYRE, G. P. — Experimental allergic encephalomyelitis following administration of homologous brain lipid fractions. *Neurology* 5:550, 1955.
11. GROSSIORD, A.; LAPRESLE, J. & HELD, J. P. — Tetraparesie par ramollissement cervical inferieur dans le territoire de la spinale anterieure. *R. Neurol.* 100:430. 1959.
12. HEITMANN, R. & MANNWEILER, K. — Untersuchungen ueber allergische Polyneuritis. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 177:28, 1958.
13. JERVIS, G. A. — Experimental allergic encephalitis in animals. *Bull. World Health Org.* 10:837, 1954.
14. KALM, H. — Zur Bedeutung des Hirnkreislaufes fuer die Entwicklung und Lokalisation der entzuendlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. 5.º Congresso Int. Neurologia, Lisboa, 1954.
15. KERSTING, G. & PETTE, E. — Zur Pathologie und Pathogenese der experimentellen allergischen Encephalomyelitis des Affen. *Dtsch. Z. Nervenheik.* 176:387, 1957.
16. LAZORTHES, G. — Vascularisation et Circulation Cerebrales. Masson & Cie., Paris, 1961.
17. MORRISON, L. R. — Disseminated encephalomyelitis experimentally produced by use of homologous antigen. *Arch. Neurol. & Psychiat.* 58:391, 1947.
18. PELLET, H. — Encephalomyelites et polyradiculonéurites allergiques experimentales. *Prêsse Méd.* 74:661, 1966.
19. PETTE, H. — Postvacinale Encephalitis. *In* Hdb. d. Neurologie, Bumke & Foerster, B. 13, 2. Teil. Julius Springer, Berlin, 1936.

20. PETTE, H. & KALM, H. — Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute. In Hdb. d. Inn. Med., Mohr & Staehlin, 4. Auflage, Teil 3. J. Springer, Berlin-Goettingen-Heidelberg, 1953.
21. PETTE, H. & PETTE, E. — Zur Ethio-pathogenese der Entmarkungs-Encephalomyelitis. Klin. Wschr. 34:713, 1956.
22. SEITELBERGER, F. & JELLINGER, K. — Die pathologische Anatomie der allergischen Erkrankungen des Nervensystems. Wien. Klin. Wschr. 75:475, 1963.
23. UCHIMURA, Y. & SHIRAKI, H. — A contribution to the classification and the pathogenesis of demyelinating encephalomyelitis. J. Neuropath. exp. Neurol. 16:139, 1957.
24. WAKSMAN, B. H. — Further study of skin reactions in rabbits with experimental allergic encephalomyelitis. Reactions to tests with purified white matter fractions. Use of a quantitative technique for evaluating production of sensitization and disease by intradermal injection of antigen without adjuvant. J. Infect. Dis. 99:258, 1956.
25. ZUELCH, K. J. — Mangeldurchblutung and den Grenzen zweier Gefaessgebiete als Ursache bisher ungeklaerter Rueckenmarksschaedigungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 172:81, 1954.

*Rua Sambaiba 63, Leblon — Rio de Janeiro, GB — Brasil.*