

ESQUISTOSSOMOSE AGUDA COM COMPROMETIMENTO CEREBRAL

RELATO DE CASO

CÍCERO DE ANDRADE URBAN*, ELCIO JULIATO PIOVESAN**, SÉRGIO MONTEIRO DE ALMEIDA***,
PEDRO ANDRÉ KOWACS****, GUILBERTO MINGUETTI*****, LINEU CÉSAR WERNECK*****

RESUMO - É relatado um caso de esquistossomose na fase aguda com comprometimento cerebral precoce, síndrome piramidal nos membros inferiores, líquido cefalorraquidiano (LCR) normal e lesões com padrão desmielinizante na ressonância magnética (RM) encefálica. O diagnóstico foi comprovado através da imunofluorescência indireta para esquistossomose no LCR. O envolvimento encefálico pelo *Schistosoma mansoni* é menos frequente do que o medular e a resposta ao tratamento com o praziquantel e a prednisolona foi eficaz neste caso. São poucos os relatos de neuroesquistossomose encefálica. Devido a esse fato sua fisiopatologia e terapêutica necessitam de melhores estudos. Os aspectos imunológicos e apresentação na RM foram enfatizados.

PALAVRAS-CHAVE: esquistossomose, esquistossoma mansoni, sistema nervoso central, cérebro, ressonância magnética.

Acute schistosomiasis of the brain: case report

ABSTRACT - A case of acute schistosomiasis with magnetic resonance images (MRI) of the brain suggestive of demyelinating lesions, pyramidal disorder in the lower limbs and normal cerebrospinal fluid is presented. Diagnosis could be established by detection of antibodies on blood and cerebrospinal fluid. *Schistosoma mansoni* involves the spinal cord more often than the brain. Praziquantel associated to prednisolone was effective in this case. There are few reports of brain involvement with *S. mansoni*, but its prevalence is probably greater. Due to the paucity of studies, its pathophysiology and therapeutics remain to be better clarified. The immune and MRI aspects are emphasized.

KEY WORDS: schistosomiasis, schistosoma mansoni, central nervous system, brain, magnetic resonance.

A esquistossomose é uma das endemias mais importantes no Brasil, com prevalência aproximada de 10% da população⁶. Qualquer órgão pode ser acometido nas formas ectópicas da doença. No entanto, o sistema nervoso central (SNC) é o local mais frequentemente envolvido nesses casos e geralmente nas fases crônicas (hépató-esplênica e cardíaco-pulmonar). Mesmo assim, a neuroesquistossomose é considerada como forma rara de apresentação^{1-6,9,10,17,19-21,30}. Entretanto, com os métodos de imagem e a imunofluorescência, um número maior de casos vem sendo diagnosticado.

Especialidade de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba: *Residente; **Mestrando; ***Neurologista; ****Professor Substituto; *****Professor Adjunto; *****Professor Titular. Aceite: 25-julho-1996.

Dr. Pedro André Kowacs - Especialidade de Neurologia, Hospital de Clínicas UFPR - Rua General Carneiro 181, 12º andar - 80060-900 Curitiba PR - Brasil.

Apresentamos um caso de comprometimento precoce do SNC, na forma aguda da esquistossomose, com diagnóstico através de imagens por RM e imunofluorescência indireta do líquido cefalorraquidiano (LCR), bem como revisão da literatura.

RELATO DO CASO

JARC, 28 anos, branco, solteiro, vulcanizador, começou em abril-1995, 15 dias antes do internamento, a apresentar febre acompanhada de anorexia. Cinco dias após notou diminuição de força nos membros inferiores, não progressiva. Houve piora do quadro, traduzida por cefaléia frontal latejante de média intensidade, associada a calafrios, sudorese, náuseas, vômitos, tosse não produtiva e diarreia. O paciente era procedente do interior do Paraná, havendo estado em Belo Horizonte-MG e seus arredores durante os 8 meses precedendo o início dos sintomas. Exame Físico - Bom estado geral, PAs/PAD 130/100 mmHg, temperatura axilar 37,8°C, frequência cardíaca 80 batimentos por minuto e respiratória 20 movimentos respiratórios por minuto. À palpação abdominal, fígado a 2cm da borda costal direita (D), com hepatimetria e consistência normais. O espaço de Traube apresentava maciez à percussão e a ponta do baço podia ser palpada na inspiração. Exame Neurológico - Orientado no tempo e no espaço, exame de nervos cranianos e cerebelar sem alterações. Não havia sinais meníngeos. Padrão de marcha claudicante à D, força muscular diminuída nos membros inferiores, grau 4 à esquerda (E) e 4+ à D, associada a hiperreflexia patelar e aquiliana à D, e sinal de Babinski bilateralmente. O tônus e a sensibilidade eram normais. Houve piora progressiva e no terceiro dia de internamento o paciente não conseguia deambular (força grau 3+ à E e 3 à D), apresentando ainda clônus patelar e aquileo, retenção urinária (sonda vesical por 7 dias) e dor lombar de média intensidade. Exames Laboratoriais - Hemograma com leucocitose (19.300/uL), 14% de bastões, 14% de eosinófilos, série vermelha normal. A urinalíse, a glicemia, a creatinina e as bilirrubinas não apresentaram alterações. Tempo de ativação da protrombina (TAP) e tempo da tromboplastina parcial ativada (KPTT) estavam próximos ao valor de controle. A sorologia completa para hepatite foi realizada e sendo o anti HBC-T positivo, SGOT 62 U/L, SGPT 74 U/L, CK 107 U/L, CK-MB 3,3 U/L. O anti HIV (ELISA) foi não-reagente. A imunofluorescência indireta (IFI) para *S. mansoni* no soro foi reagente 1:320 e o ELISA, 324 U/dL. No seguimento estes títulos mostraram-se mais elevados atingindo os valores de 1:1280 (IFI), 194 U/dL (ELISA) e 1:640 (hemaglutinação). No exame parasitológico de fezes havia ovos viáveis de *S. mansoni* e *Ancylostoma duodenalis*. O LCR estava límpido e incolor, com: eritrócitos 98/mm³, leucócitos 0,6/mm³, glicose 67 mg/dL, proteínas 33,5 mg/dL, Pandy negativo, VDRL negativo, bacterioscopia e cultura negativas. A imunofluorescência indireta para *S. mansoni* no LCR foi reagente 1:16 e o ELISA 273U/dL, valores que no seguimento mostraram títulos de 1:30 (IFI) e 160U/dL (ELISA). O imunoblotting do soro e LCR

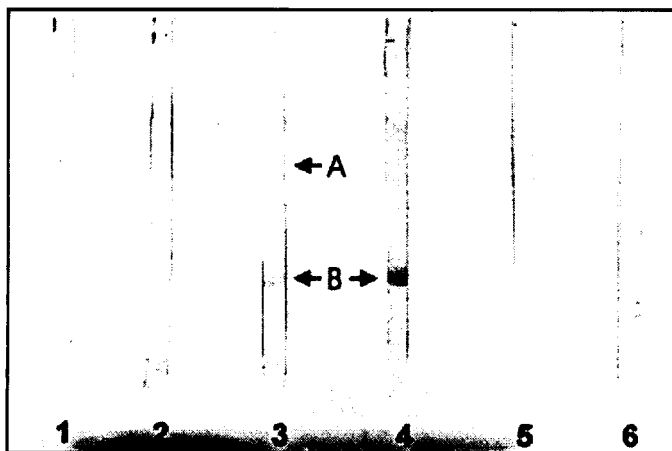
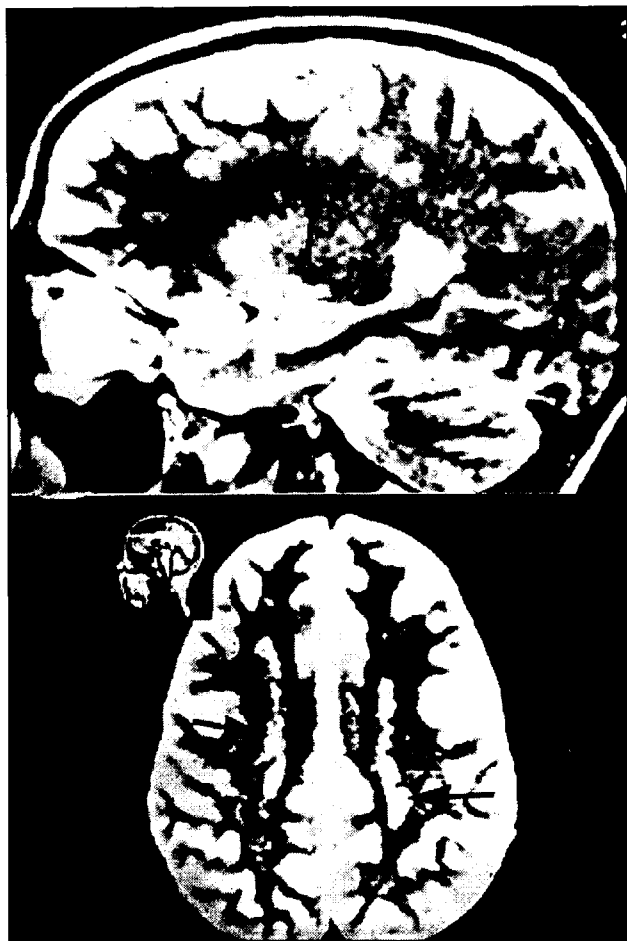


Fig 1. Imunoblotting para identificação de anticorpos específicos para o *S. mansoni*, em LCR e soro a partir de proteínas totais de extrato solúvel de verme adulto. A, proteína de 58 kD; B, proteína de 15,9 Kd; 1, controle positivo (LCR); 2, controle positivo (soro); 3, amostra do paciente (LCR); 4, amostra do paciente (soro), 5, controle negativo (LCR); 6, controle negativo (soro).



Figs 2 e 3. Imagens (figura 2, sagital; figura 3, coronal) por ressonância magnética do encéfalo revelando lesões de T2 longo, periventriculares, sugestivas de desmielinização e/ou edema (setas).

do paciente confirmou a presença de proteína com peso molecular de 15,9 Kd, compatível com anticorpo específico para o *S. mansoni* (Fig 1). Exames Complementares - O eletrocardiograma mostrava taquicardia sinusal e alteração de repolarização ventricular em parede inferior. A tomografia computadorizada de crânio (TAC) revelou lesões hipodensas em centros semi-ovais e região frontal D e na RM essas lesões eram compatíveis com desmielinização ou microangiopatia (Figs 2 e 3). A RM da coluna não evidenciou anormalidades medulares, porém demonstrou virtual ausência da gordura na medula óssea dos corpos vertebrais. A radiografia de tórax e a ecografia abdominal foram normais.

Foi iniciado o tratamento com prednisolona 60 mg/dia e praziquantel 2500 mg, seguidos por 1000 mg/dia de praziquantel durante 17 dias. A prednisolona foi retirada, com diminuição progressiva da dose a partir do último dia do praziquantel. No terceiro dia de tratamento o paciente começou a apresentar melhora progressiva do quadro motor. Três semanas após, o paciente caminhava sem apoio, seus reflexos haviam normalizado e sua força havia se estabilizado com grau 4+ à E e 4 à D, com resolução da obstipação e da retenção urinária.

DISCUSSÃO

Descrito pela primeira vez em nosso meio por Mattosinho-França e col. em um portador da forma pan-visceral da esquistossomose mansônica¹⁶, o comprometimento cerebral pelo *S. mansoni* é menos frequente do que o comprometimento medular, do cone e das raízes da cauda equina^{1,2,4,9,17,20}. A apresentação neurológica é variável e não existe manifestação típica que possa orientar no diagnóstico. Acredita-se que o envolvimento do SNC ocorra em 20 a 30% de todos os casos de esquistossomose, sendo em sua grande maioria assintomáticos ou na forma crônica da doença^{1-3,5,9,26,28}. No entanto, não é infrequente o achado de lesões no SNC na fase aguda¹¹. Através dos estudos de necrópsias constatou-se que a neuroesquistossomose assintomática é 3 a 4 vezes mais frequente do que a sintomática²⁷. Esses dados indicam que a neuroesquistossomose está sendo pouco diagnosticada no nosso meio e que o número de casos deve ser maior do que os relatados na literatura. Sua endemicidade no Brasil foi estimada como elevada em diversas regiões dos Estados da Bahia, Minas Gerais, Alagoas, Sergipe e Pernambuco, onde observam-se também áreas de média endemicidade. Focos de esquistossomose existem em praticamente todos os demais estados brasileiros, com a exceção do Rio Grande do Sul e estados da região norte, salvo o Estado do Pará, onde também

ocorre a doença²⁵. Devido ao comprometimento assintomático do SNC, a prevalência da neuroesquistossomose continua desconhecida.

O paciente em questão apresentou a forma aguda da esquistossomose, que ocorre 2 a 6 semanas após a exposição ao *S. mansoni* ou ao *S. japonicum* e se caracteriza por febre, cefaléia, astenia, angioedema, perda de peso, tosse não produtiva, dor abdominal e diarreia^{17,25}. Nessa fase, pode-se encontrar leucocitose, eosinofilia (por vezes maior que 50%), aumento dos complexos imunes circulantes, IgM, IgG e IgE elevados. Caracteristicamente, as formas agudas mais graves ocorrem em indivíduos que entram em contato ocasional com águas infectadas²⁵, como no caso deste paciente que procedia de região não-endêmica e veio a adquirir a doença em foco de endemicidade.

A presença de *A. duodenalis* nas fezes tornou necessário o diagnóstico diferencial com ancilostomíase aguda, porém nesta o prurido cutâneo é mais acentuado e não ocorrem a febre e a hepatoesplenomegalia. Envolvimento do SNC pelo *Strongyloides stercoralis*, helminto da mesma superfamília que o *A. duodenalis*, foi descrito em indivíduos imunossuprimidos³¹. Diversas espécies de *Toxocara*, outro tipo de ancilostomídeo, podem determinar comprometimento sistêmico (*larva migrans visceralis*) e inclusive do SNC⁵. Como no caso por nós descrito, o paciente pode apresentar-se com febre, leucocitose, eosinofilia e hepatomegalia, havendo por vezes comprometimento pulmonar associado. Nestes casos, o comprometimento do SNC pode ocorrer sob a forma de meningoencefalite ou mielite. A tuberculose miliar pode apresentar comprometimento cerebral e medular associados¹⁵ porém, assim como outras causas de paraparesia como as mielites transversa, herpética, cisticercótica ou lúpica¹⁰ não costuma ocorrer associada a diarreia febril. Já surtos de esclerose múltipla podem ser desencadeados por elevação da temperatura corporal²⁴, devendo no entanto constituir diagnóstico de exclusão, especialmente em áreas de menor prevalência¹⁸. Por sua vez, os granulomas esquistossomóticos encefálicos podem simular neoplasia, como nos casos recentemente descritos por Pittella e col.²³

O diagnóstico da esquistossomose é estabelecido pelo achado dos ovos nas fezes ou na biópsia retal. A detecção dos anticorpos contra antígenos de esquistossomose no intestino também é útil¹⁷.

A maneira como o *S. mansoni* se dissemina para o SNC ainda não está completamente elucidada. Os ovos provavelmente atingem o SNC através de refluxo sanguíneo do sistema porta para o plexo perimedular (plexo de Batson), onde não há válvulas. A hipertensão portal e o aumento da pressão intra-abdominal possivelmente facilitem esse refluxo, porém estes fatores estão presentes apenas na forma hepato-esplênica da doença. Outra hipótese é a de embolizações de ovos através do sistema arterial, especialmente se existirem fístulas artério-venosas a nível pulmonar. Há relatos da migração anômala do parasita para o plexo medular, realizando a postura ectópica dos ovos e também de vermes encontrados em veias leptomeningeas^{8,13}, o que pode ocorrer em qualquer fase da doença²³.

As lesões no SNC são de natureza vascular ou imunológica. Os vasos no SNC podem ser atingidos por dois mecanismos básicos: 1) arterite com necrose fibrinóide, com estreitamento da parede arterial; 2) perda do tônus da camada elástica interna por ação direta do ovo²². A lesão imunológica ocorre na presença do ovo e mesmo na ausência dele. A formação de granuloma dentro da parede arterial e a presença do ovo induzem reação inflamatória em cadeia, onde células linfocitárias são atraídas com objetivo de destruir o agressor. Sua presença entretanto acaba produzindo necrose da parede vascular, com obstrução luminal secundária. Quando os ovos se localizam na camada elástica, promovem o enfraquecimento dela, formando aneurismas saculares, que eventualmente rompem, originando sangramentos.

Fora do fígado, o ovo habitualmente evolui para morte e destruição, sendo degradado e dando origem a glicoproteínas como a MSA1, MSA2, MSA4 e o MEG (maior glicoproteína do ovo)). Estas glicoproteínas são interceptadas pelo linfócito T-helper, que produz fator inibidor dos macrófagos e fator estimulador dos eosinófilos. A produção de interleucina II diminui a ação dos linfócitos T-helper e estimula a ação dos linfócitos T-supressores. Essas reações imunológicas desencadeiam proliferação astrocitária, pleomorfismo microglial, tumefação e necrose neuronal,

desmielinização da substância branca, das vias piramidais cruzadas e de focos isolados no cordão anterior da medula. As toxinas liberadas pelo ovo ou pelo granuloma podem causar lesões onde não há presença de ovos¹. Acredita-se que nesses casos a extensão da lesão neurológica esteja relacionada à intensidade da resposta do hospedeiro. Complexos antígeno-anticorpo circulantes também podem causar lesões no SNC^{3,27}.

O diagnóstico definitivo pode ser realizado somente através do estudo histológico, mas este nem sempre se faz necessário ou é possível. No LCR, a neuroesquistossomose caracteriza-se por pleocitose leve ou moderada, com predomínio de monomorfonucleares, percentual variável de eosinófilos, hiperproteínoorraquia, elevação de gama-globulinas e eventualmente hipoglicorraqia^{12,19,29,32}, em síndrome bem caracterizada por Livramento e col.¹⁴. A imunofluorescência indireta, o ELISA, Western-blot e hemaglutinação também são utilizados. No nosso caso o ELISA e a imunofluorescência indireta auxiliaram na confirmação do diagnóstico, pois a bioquímica e a citologia do LCR estavam normais ao primeiro exame.

Nos exames de imagem, podemos encontrar na TAC edema difuso, imagens nodulares hipodensas com efeito de massa, sem calcificações ou hemorragias². Ching e col.⁷ apresentaram pela primeira vez imagens na RM de um paciente com neuroesquistossomose, como imagens nodulares occipitoparietais à direita, isointensas ao parênquima cerebral e circundadas por T1 e T2 longos. Já nas imagens por RM encefálica do caso por nós descrito as lesões apresentam T1 e T2 longos com distribuição periventricular (Figs 2 e 3). Enquanto as lesões descritas por Ching e col. são sugestivas de granulomas esquistossomóticos, aquelas apresentadas por nosso paciente são sugestivas de lesões por reação imune e lembram as lesões desmielinizantes da esclerose múltipla. Já a ausência da gordura na medula óssea dos corpos vertebrais constitui achado inespecífico e indicativo de atividade aumentada a este nível.

O praziquantel é a droga de escolha no tratamento da neuroesquistossomose pois penetra bem a barreira hemato-encefálica (atinge no SNC de 15% a 20% das concentrações plasmáticas)¹¹ e pelo surgimento na África de *S. mansoni* resistente à oxamniquina¹⁷. Ao praziquantel deve ser associado um corticóide, mas tanto a dose quanto a duração de ambos ainda não foram definidos e podem ser variáveis⁴. O próprio uso do praziquantel é controverso, pois ele atua no verme adulto e não no ovo. A remissão do quadro neurológico pode ocorrer até 3 a 4 meses após o tratamento¹⁻³. As sequelas neurológicas podem ser irreversíveis.

A apresentação do caso deste paciente em uma fase aguda da esquistossomose com comprometimento cerebral, síndrome piramidal, LCR inicial normal e lesões com padrão de desmielinização à ressonância magnética, demonstram mais uma vez o pleomorfismo desta doença. Desconhece-se ainda se os pacientes na fase aguda da doença apresentam melhor prognóstico do que os pacientes na forma crônica, quanto ao comprometimento neurológico. Ressaltamos que todo o paciente com manifestações neurológicas e epidemiologia positiva para a esquistossomose deva ser investigado para a mesma, pois a resposta ao tratamento específico é boa, e para que se possa conhecer melhor a fisiopatologia desta apresentação da doença.

Agradecimentos - Os autores agradecem ao Prof. Dr. José A. Livramento e a Viviane Bocardi Palou, do Centro de Investigações em Neurologia do HC-FMUSP, pelo auxílio quanto às provas imunológicas no LCR.

REFERÊNCIAS

1. Andrade AN. Neuroesquistossomose. Arq Neuropsiquiatr 1986;44:275-279.
2. Andrade AN, Bastos CL. Esquistossomose mansônica cerebral. Arq Neuropsiquiatr 1989;47:100-104.
3. Andrade AS Filho, Queiroz AC. Meningorradiculite esquistossomótica. Arq Neuropsiquiatr 1991;49:80-82.
4. Andrade AS Filho, Reis MG, Souza AL, Martins ER, Santos SRS, Ancilon M, Lima JMPF, Moreno-Carvalho OA, Rêgo MF. Neuroesquistossomose mansônica: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. Arq Neuropsiquiatr 1996;54:232-237.
5. Bia FJ, Barry MPH. Parasitic infections of the central nervous system. Neurol Clin North Am 1986;4:171-206.
6. Brito JCF, Silva JAG, Silva EB, Viana NO. Neuroesquistossomose medular: avaliação clínico-laboratorial de 5 casos. Arq Neuropsiquiatr 1992;50:207-211.
7. Ching HT, Clark AE, Hendrix VJ, Kobrine AI, Schwartz AM. MR imaging appearance of intracerebral schistosomiasis. Am J Roentgenol 1994;162:693-694.

8. Corrêa RLB, Lima JMB, Alencar A, Bastos IC, Duro LA. Comprometimento neurológico na esquistossomose mansônica. *Rev Bras Neurol* 1983;19:101-104.
9. Coutinho A. Factors related the development of clinical forms of schistosomiasis mansoni. *Rev Ass Med Bras* 1979;25:185-188.
10. Dawson DM, Potts F. Acute nontraumatic myelopathies. In: Young RR, Woolsey RM (eds.) *Diagnosis and management of disorders of the spinal cord*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:67-83.
11. Ferreira MS, Costa-Cruz JM, Gomes MA. Esquistossomose do sistema nervoso central: relato de um caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1990;48:371-375.
12. Galhardo I, Galhardo N; Spina-França A. Proteínograma do líquido cefalorraqueano na esquistossomose mansoni. *Arq Neuropsiquiatr* 1972;30:126-130.
13. Gonzales EJ, Putschar WG. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1985;312:1376-1383.
14. Livramento JA, Machado LR, Silva LC, Spina-França A. Síndrome do líquido cefalorraqueano na neuroesquistossomose. *Arq Neuropsiquiatr* 1985;43:372-377.
15. London E, Teive HAG, Piovesan E, Kowacs PA, Minguetti G, Werneck LC. Neurotuberculose: relato de caso com granulomas no encéfalo e na medula espinhal. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52(Suppl):P-023.
16. Mattosinho-França LC, Melarango R Filho, Tenuto RA. Comprometimento cerebral na esquistossomose mansoni. *Rev Paul Med* 1965;67:223-230.
17. Nash TE. Schistosomiasis and other trematode infections. In *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1994:924-930.
18. Papais-Alvarenga RM, Alvarenga H. Esclerose múltipla: manifestações clínicas, aspectos epidemiológicos e critérios diagnósticos. *Rev Bras Neurol* 1995;31:61-70.
19. Peregrino AJP, Oliveira SP, Porto CA, Santos LA, Menezes EE, Silva AP, Brito AL, Pinheiro SP, Pinheiro S, Dias AR. Meningiomielorradiculite por *S. mansoni*: protocolo de investigação e registro de 21 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1988;46:49-60.
20. Pitella JEH. Brain involvement in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Brain* 1981;104:621-632.
21. Pitella JEH. Vascular changes in cerebral schistosomiasis mansoni: a histopathological study of fifteen cases. *Am J Trop Hyg* 1985;34:898-902.
22. Pitella JEH. The relation between involvement of the central nervous system in schistosomiasis mansoni and the clinical forms of the parasitosis: a review. *J Trop Med Hyg* 1991;94:15-21.
23. Pitella JEH, Gusmão SNS, Carvalho GTC, Silveira RL, Campos GF. Tumoral form of cerebral schistosomiasis mansoni: report of four cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1996;98:15-20.
24. Poser CM. Exacerbations, activity, and progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1980;37:471-474.
25. Prata A. Esquistossomose mansoni. In Veronesi R. *Doenças infecciosas e parasitárias*. Ed8, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1995:838-855.
26. Puccioni M, Denecke CE, Freitas MRG. Neurobilharziose: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Neurol* 1987;23:43-46.
27. Queiroz AC. Lesões do plexo coróide na esquistossomose mansoni. *Arq Neuropsiquiatr* 1981;39:317-320.
28. Salomão JF, Duarte F, Ancilon M, Paola F, Almeida Filho S. Esquistossomose medular forma tumoral: relato de um caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1987;45:312-323.
29. Salum PNB, Machado LR, Spina-França A. Meningiomielorradiculopatia na esquistossomose mansoni: avaliação clínica e do líquido cefalorraqueano em 16 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1981;39:289-295.
30. Schiis J, Hermanus N, Flament-Durant J. Cerebral schistosomiasis. *Am J Neuroradiol* 1985;6:840-841.
31. Scowden EB, Schaffner W, Stone W. Overwhelming strongyloidiasis: an unappreciated opportunistic infection. *Medicine* 1978;57:527-544.
32. Spina-França A Netto, Amato V Neto. O líquido cefalorraquidiano na esquistossomose mansoni. *Rev Paul Med* 1955;46:274-281.