

Manifestação neurológica na síndrome de Baggio-Yoshinari (Síndrome brasileira semelhante à doença de Lyme)

Samuel Katsuyuki Shinjo¹, Giancarla Gauditano¹, Paulo Euripedes Marchiori²,
Virgínia Lúcia Nazário Bonoldi³, Izaías Pereira da Costa⁴, Elenice Mantovani⁵, Natalino Hajime Yoshinari⁶

RESUMO

Introdução: A doença de Lyme (DL) é uma doença de picada de carrapato, causado pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi sensu lato*, transmitida por carrapatos do complexo *Ixodes ricinus*, que promove múltiplas manifestações clínicas sistêmicas. No Brasil, uma síndrome diferente é descrita e mimetiza sintomas de DL, mas também se manifesta com alta frequência de episódios recorrentes e manifestações alérgicas e imunológicas. É transmitida pelo carrapato *Amblyomma cajennense* e o agente etiológico é uma espiroqueta não cultivável de forma atípica. Devido a essas particularidades, esta zoonose emergente tem sido denominada síndrome brasileira semelhante à doença de Lyme ou síndrome de Baggio-Yoshinari (SBY). **Objetivo:** Descrever o espectro da manifestação neurológica da SBY. **Pacientes:** Foram analisados 30 pacientes com SBY e sintomas neurológicos. **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de $34,2 \pm 13,3$ anos (6 a 63 anos); 20 eram mulheres e 10 homens. Um alto número de episódios recorrentes (73,6%) e distúrbios psiquiátricos e psicossociais graves (20%) foram características típicas. *Eritema migrans* similar ao visto em hemisfério norte foi identificado em 43,3% dos pacientes no início da doença. A recorrência das lesões cutâneas diminuiu com a progressão da doença. Sintomas articulares (artrite) aconteceram em aproximadamente metade dos pacientes com SBY no início e durante o episódio de recidiva. **Conclusões:** A SBY é considerada uma nova doença transmitida por carrapato no Brasil que difere da clássica DL observada no hemisfério norte. A SBY reproduz sintomas neurológicos observados na DL, exceto pela presença adicional de recorrência de episódios e uma tendência de causar manifestações neurológicas crônicas e articulares.

Palavras-chave: doença de Lyme, doença de picada de carrapato, espiroqueta, neuroborreliose, síndrome semelhante à doença de Lyme.

INTRODUÇÃO

A doença de Lyme (DL) é uma doença transmitida por picada de carrapato causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi sensu lato* e transmitida pelo carrapato do complexo *Ixodes ricinus*. Causa múltiplas manifestações articulares, cardíacas, neurológicas e cutâneas. A lesão cutânea típica é denominada de *eritema migrans* (EM).¹⁻³

Desde o início da década de 1990, vários trabalhos sobre DL têm sido publicados no Brasil,⁴⁻²¹ mostrando que o quadro clínico apresentado pelos pacientes brasileiros é, em parte, similar ao apresentado no hemisfério norte, incluindo o surgimento de lesões de EM¹⁰ e todos os sintomas de DL.^{6,11} Entretanto, nossas pesquisas anteriores demonstraram diferenças significativas: 1 - o agente etiológico não foi cultivável; 2- estruturas similares a espiroquetas foram observadas em sangue periférico dos pa-

Recebido em 23/04/2009. Aprovado, após revisão, em 15/08/2009. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

1. Doutores, Médicos-assistentes, Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), São Paulo, Brazil

2. Professor Livre-docente do Departamento de Neurologia da FMUSP

3. Mestre, Farmacêutica da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

4. Doutor do Serviço de Reumatologia da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul

5. Doutoranda, Biomédica da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

6. Professor Livre-docente da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

Endereço para correspondência: Natalino Hajime Yoshinari. Av. Dr. Arnaldo, 455 - 3º andar, sala 3.139, CEP: 01246-903, São Paulo, SP, Brasil. Fax: (11) 3061-7490. Tel: (11) 3061-7492. E-mail: yoshinari@lim17.fm.usp.br

cientes; 3 - a análise de microscopia eletrônica destas estruturas revelou micro-organismos que lembram espiroquetas atípicas (bactéria com forma L); 4 - espiroquetas atípicas invadiam células endoteliais de cultura *in vitro*; 5 - ensaios com reação em cadeia de polimerase (PCR) foram sempre negativas, mesmo quando oligonucleotídeos conservados para o gênero *Borrelia burgdorferi* G 39/40 de origem americana mostraram baixa reatividade; 7 - ausência do carrapato hematófago *Ixodes ricinus* nas áreas de risco; 8 - alta incidência de episódios recorrentes quando os pacientes não eram tratados imediatamente no início da manifestação da doença (até 3 meses); 9 - alta frequência de autoanticorpos, como aqueles contra componentes neuronais; e 10 - tendência de desenvolver sintomas alérgicos induzidos por medicamentos ou alimentos, e também casos extraordinários e graves de angioedema.

Por estas razões, a denominação síndrome de Baggio-Yoshinari (SBY)¹⁰ foi proposta para substituir todas as nomenclaturas prévias dadas para as síndromes ou as síndromes brasileiras semelhantes à doença de Lyme (SSDL). Além disso, por causa de várias particularidades, essa doença foi considerada como doença original transmitida por carrapato, indicando que comparações inapropriadas com DL deveriam ser evitadas. Nesse sentido, a baixa resposta imunológica sorológica à *B. burgdorferi sensu lato* ou os ensaios com PCR com repetidos resultados negativos observados em pacientes com SBY poderiam representar um marco laboratorial da SSDL, apesar de falhas atribuídas a problemas técnicos.

A SBY tem sido atualmente definida como uma doença de carrapato causada por espiroqueta de morfologia atípica com apresentação vegetativa e transmitida por artrópodes não pertencentes ao complexo *I. ricinus*, que reproduz todos os sintomas clínicos descritos da DL clássica, com o acréscimo de alta frequência de episódios recorrentes e manifestações autoimunes.¹⁰ Provavelmente, os vetores transmissores de SBY pertencente ao gênero *Amblyomma* e *Boophilus*, e essa importante diferença poderia explicar todas as particularidades observadas em SBY.

Algumas características da SBY também se assemelham à enfermidade STARI (*Southern Tick-Associated Rash Illness*) ou doença de Masters, encontrada no sul dos Estados Unidos da América.²²⁻²⁴ Esse vetor pertence ao gênero *Amblyomma*, onde o agente etiológico *B. lonestari* não é cultivável em meio de BSK, e a doença desenvolve-se somente com hiperemia cutânea similar ao EM, sem sintomas sistêmicos, embora o tratamento com doxiciclina seja considerado prudente.²³ Como enfatizado anteriormente, a SBY difere bastante da STARI,

porque a zoonose brasileira causa manifestações clínicas similares às da DL clássica.

As manifestações neurológicas da SSDL foram inicialmente descritas por Yoshinari *et al.*¹² incluindo pacientes com neurite periférica, meningite e neurite craniana (paralisia do nervo facial, diplopia e surdez). Desde então, outras afecções neurológicas têm sido descritas na SSDL, tais como meningite típica,¹⁶ paralisia facial bilateral e vestibulococlear,¹⁷ papiledema bilateral e queratite corneana.²⁰

O objetivo deste manuscrito foi descrever o quadro neurológico da SBY, baseando-se na evolução de 30 pacientes consecutivos com estas manifestações orgânicas. Além disso, alguns pacientes foram acompanhados por um período prolongado para avaliar os sintomas relacionados com episódios de recidivas.

PACIENTES E MÉTODOS

Somente pacientes examinados por neurologistas ou psiquiatras provenientes de diferentes escolas médicas brasileiras foram incluídos. Dezenove pacientes eram provenientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), enquanto que outros eram de outras Instituições, a maioria localizada no Estado de São Paulo.

O critério diagnóstico da SBY¹⁰ compreende três parâmetros maiores e três menores. Os parâmetros maiores são: 1 - dados epidemiológicos positivos no início da doença; 2 - sorologia positiva para *B. burgdorferi* G 39/40 de origem norte-americana (ELISA ou WB) e 3 - presença de EM ou qualquer manifestação sistêmica (artrite, neurológica, cardíaca ou ocular). Os parâmetros menores são: 1 - sintomas de fadiga crônica durante pelo menos 6 meses; 2 - presença de estruturas semelhantes a espiroquetas no sangue periférico observadas em microscopia de campo escuro e 3 - episódios recorrentes de sintomas cutâneos ou sistêmicos. A SBY é considerada positiva na presença de três parâmetros maiores ou dois parâmetros maiores associados a dois menores. Lesões oculares intrínsecas, como arterite retiniana, uveíte ou neurite óptica, são consideradas importantes parâmetros de SBY devido a sua alta frequência e gravidade. Os ensaios sorológicos para identificação de anticorpos contra *B. burgdorferi* foram modificados no nosso laboratório com o intuito de melhorar a sensibilidade do teste. Portanto, os procedimentos laboratoriais e interpretação de WB diferem significativamente daqueles adotados no hemisfério norte. O antígeno de origem norte-americana foi gentilmente fornecido pelo Doutor Allen C. Steere.

Todos os pacientes apresentaram sintomas neurológicos da DL clássica e preenchiaram os critérios brasileiros de SBY. Os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o protocolo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital (nº 776/06).

Sorologia contra *B. burgdorferi* no soro de pacientes com SBY.

O ensaio foi realizado pelos métodos padronizados com algumas modificações²⁵⁻²⁷. Resumidamente, as placas de microtitulação (placas de EIA/RIA, Costar) foram cobertas com 200 mL de uma solução 0,015 mg/mL do sonicado total de *B. burgdorferi* linhagem G39/40 diluída em carbonato de sódio 0,05 M, pH 9,6, e incubado por 18 horas a 4 °C. As placas foram, então, lavadas três vezes com solução tampão fosfato [(PBS) contendo Tween 20% a 0,05%] e bloqueadas com PBS Tween 20 e leite desnatado 5%, pH 7,4. O processo de lavagem foi repetido e amostras testes e controles de soro foram diluídas em solução de bloqueio e plaqueadas em duplicata (200 mL/poço). As amostras, juntamente com oito soros controles negativos, foram diluídas a 1/400 para anticorpos IgG e 1/100 para IgM, e o soro controle positivo (fornecido pelo Doutor Allen C. Steere) foi diluído utilizando diluições seriadas pela metade começando a 1/400 (IgG) ou 1/100 (IgM). Após incubação em temperatura ambiente por 1 hora, o processo de lavagem foi repetido, e foram adicionados anticorpos de cabra anti-IgG e IgM humanos conjugados com fosfatase alcalina (Sigma Chemical Co.) diluídos a 1/1.000 em solução de bloqueio. Após a incubação e o processo de lavagens, foi adicionado o substrato p-nitrofenil fosfato (Sigma Chemical Co.) 1 mg/mL em tampão glicina, pH 10,5. As placas foram lidas a 405 nm em aparelho Titertek Multiscan MCC/340 (Flow Laboratories), e as reações interrompidas quando a primeira diluição do soro controle positivo atingia a densidade óptica no valor próximo a 1,0. O valor do ponto de corte foi obtido, considerando a densidade óptica média mais três desvios-padrão dos oito soros controles negativos. Densidade óptica (DO) maior que a do valor do ponto de corte foi considerada positiva e os títulos foram estimados por curva de regressão.

2) Western Blot (WB).^{25,26} Eletroforese e *immunoblotting* foram realizados como previamente descritos, com algumas modificações. Resumidamente, 750 mg de proteínas de espiroquetas totais sonicadas (linhagem G39/40), reduzidas com SDS foram submetidos à eletroforese (Mini-Protean II System, Bio Rad) em 10% de gel acrilamida. Após o processo de eletroforese, as proteínas foram transferidas para papel de nitrocelulose por 18 horas (Mini Trans Blot System, Bio Rad), e o papel cortado em tiras e, então, lavados com água destilada. Cada tira contendo antígeno de *B. burgdorferi* e outra contendo

marcadores de peso molecular foram separadas e coradas com uma solução diluída de 1:1 de ouro coloidal (Bio Rad). As outras tiras foram bloqueadas com solução de TBS Tween 20 0,1% e leite desnatado 5% por 1 hora em temperatura ambiente e lavadas cinco vezes com TBS Tween 200,1%. As amostras de soro a serem testadas (soros positivo, controles negativos e teste) foram diluídas 1/100 em solução de bloqueio e colocadas para incubar juntamente com as tiras por 1 hora em temperatura ambiente. Após lavagem, as tiras foram incubadas por 1 hora com anticorpos de cabra anti-IgG e IgM humanos conjugados com fosfatase alcalina (Sigma Chemical Co.) diluídos 1/1.000 com solução de bloqueio. As lavagens foram repetidas e foi adicionado um substrato consistindo de NBT/BCIP diluído em tampão carbonato, pH 9,8. A reação foi bloqueada quando o controle positivo desenvolveu cor.

O ensaio foi considerado positivo quando as amostras de soro apresentavam quatro ou mais bandas de IgG ou duas ou mais bandas de IgM, ou pelo menos duas bandas de IgG e uma de IgM. A padronização foi adotada porque o modelo de reatividade do WB é diferente no Brasil, quando comparado às observadas no hemisfério norte, possivelmente em virtude da presença da espiroqueta atípica no Brasil.

RESULTADOS

As características demográficas e clínicas de 30 pacientes com SBY e manifestações neurológicas estão descritas na Tabela 1. Destes pacientes, 24 (80%) relataram dados epidemiológicos relevantes no início da doença. Dezesesseis pacientes (53,3%) relataram história de picada por carrapato, 17 (56,7%) tinham visitado áreas de alto risco e 6 (20%) relataram contato direto com animais domésticos.

Dezesesseis pacientes (53,3%) foram incluídos no grupo do estágio precoce de SBY (doença iniciada há, no máximo, 3 meses da primeira consulta), nos quais os sintomas neurológicos tinham-se iniciado entre 3 e 45 dias. Quatorze pacientes foram classificados como pertencentes ao estágio tardio de SBY, nos quais os sintomas neurológicos tinham-se iniciado entre 3 meses e 4 anos do início da doença, com média de 20,6 meses.

Os sintomas neurológicos observados nos pacientes com SBY estão mostrados na Tabela 2. Sintomas de irritação meníngea foram leves, frequentemente acompanhados de queixas mínimas de cervicalgia, febre, náusea e vômitos. Radiculite periférica ocorreu em 24 (73,3%) pacientes. Queixas oculares foram muito frequentes (36,7%) e a maioria dos casos foi associada à lesão de nervo craniano ou radiculopatia periférica. As principais manifestações oculares foram ptose palpebral, anisocoria, estrabismo, midríase, papiledema, diplopia, oftal-

moparesia, fotofobia, distúrbio do reflexo corneano e síndrome de Claude Bernard.

Outro achado importante foi a alta frequência de distúrbios psiquiátricos e psicossociais, e os pacientes não apresentavam história de enfermidades psiquiátricas. Um paciente apresentou uma depressão grave, caracterizada por ideação suicida, perda de apetite e indiferença social. Outro indivíduo desenvolveu comportamento agressivo incomum. Distúrbios cognitivos manifestando-se com sintomas inespecíficos, incluindo perda de memória, alterações do sono, distúrbios da linguagem e alteração do humor, foram diagnosticados em oito pacientes.

As manifestações clínicas foram classificadas em síndromes neurológicas, foi observada meningite em metade dos pacientes (50%), radiculite periférica em 16 (53,3%) e neurite craniana em 13 casos (43,3%). Os nervos facial e oculomotor foram os mais comprometidos, sendo identificados, respectivamente, em 7 (23,3%) e 6 pacientes (20%). Em geral, havia coexistência de sintomas neurológicos múltiplos, especialmente com aqueles relatados em manifestações clássicas de neuroborreliose, incluindo meningite, neurite craniana e radiculite periférica.

A encefalomielite caracterizada por processo inflamatório uni- ou multifocal do sistema nervoso central e/ou da medula espinhal, foi definida como um comprometimento progressivo e lento da substância branca, e estava presente em 10 pacientes (33,3%), metade dos quais no estágio disseminado precoce da doença. A encefalomielite foi clinicamente caracterizada pela presença de paraparesia espástica, mielite transversa, síndromes cerebelares, hemiparesia ou distúrbios de movimentos. Nesse grupo de encefalomielite, três casos tinham ataxia cerebelar, dois apresentavam mielite transversa complicada com disfunção dos esfíncteres anal e vesical, seis pacientes desenvolveram manifestações psiquiátricas de origem orgânica e um apresentou convulsões.

Doze pacientes do grupo precoce da SBY receberam antibioticoterapia após o diagnóstico e todos apresentaram uma boa resposta terapêutica, confirmada pela resolução parcial ou total de sintomas. Os mesmos esquemas de antibióticos utilizados na DL clássica foram utilizados nos casos de SBY. Este tratamento baseou-se no uso de ceftriaxona 2 g/dia ou penicilina 2,4 milhões de unidades/dia durante 15 a 30 dias. Em virtude da alta frequência de recorrência da SBY, um curso adicional de doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia foi administrado durante um ou mais meses. Quatro pacientes do grupo precoce receberam antibioticoterapia, e dois destes apresentaram episódios de recidiva da doença durante o acompanhamento.

Dos 14 pacientes do grupo tardio de SBY, 11 foram tratados com antibióticos, e foi observada melhora clínica em 10 casos, enquanto que uma grande melhora foi observada

em um caso. Dos três casos desse grupo que não receberam antibioticoterapia, um apresentou piora clínica progressiva durante o acompanhamento.

A análise de líquido cefalorraquidiano foi realizada em 18 pacientes, 15 dos quais apresentaram discreta pleocitose linfomononuclear com concentração de proteínas normal ou levemente aumentada. Em três pacientes, o exame mostrou aumento da concentração da proteína. A ressonância magnética (RM) foi realizada em quatro pacientes, sendo que um dos exames mostrou espessamento da substância branca, do nervos trigêmeo e facial e paquimeningite. Um segundo exame mostrou ruptura da barreira hematoencefálica, o terceiro sugeria inflamação de gânglio de Gasse, enquanto que o quarto caso mostrou um aspecto de leucoencefalopatia. Um dos pacientes foi admitido com meningite, paralisia facial e surdez súbita e apresentou RM do crânio normal. No entanto, após 5 anos com muitos episódios neurológicos recorrentes, incluindo ideação suicida, uma nova RM mostrou imagens sugestivas de encefalopatia crônica.

Foi realizada eletromiografia em um paciente com fraqueza muscular significativa apresentando padrão de miopatia inflamatória. O potencial evocado realizado em um caso de paralisia facial confirmou o diagnóstico de neurite, e foi realizada audiometria em um paciente com distúrbio auditivo, revelando lesão neuronal bilateral.

Nove dos 16 pacientes (56,3%) pertencentes ao grupo precoce de SBY com comprometimento neuronal e 10 dos 14 pacientes (71,4%) do grupo tardio foram acompanhados por 2 meses a 13 anos, com uma média de período de 20,4 meses. Cinco dos nove pacientes (55,6%) pertencentes ao grupo precoce de SBY tinham pelo menos um episódio de recorrência. Quatro pacientes apresentaram sintomas neurológicos; cinco, artrite e somente um caso lesão cutânea. Em contraste, 9 dos 10 pacientes (90%) do grupo tardio de SBY desenvolveram pelo menos um episódio de recorrência. Oito destes pacientes apresentaram sintomas neurológicos recorrentes, seis artrites e somente um caso lesão cutânea. A primeira recidiva ocorreu meses ou anos após o diagnóstico de SBY.

Um longo período de acompanhamento dos 19 pacientes com SBY mostrou que 14 casos (73,6%) apresentaram pelo menos um episódio de recorrência, apesar do uso prévio de antibioticoterapia no início da manifestação neurológica. Queixas neurológicas foram identificadas em 12 casos (85,7%) das recidivas, artrites em 11 (77,1%), enquanto somente dois pacientes (14,2%) apresentaram lesões cutâneas. Alguns pacientes apresentavam mais de um episódio de recidiva e a maioria destes tinha simultaneamente sintomas neurológicos e articulares (artrite). A incidência das manifestações cutâneas

torna-se progressivamente menor com o tempo, dificultando bastante o diagnóstico da forma tardia de SBY na ausência de EM recorrente ou exantema cutâneo anelar secundário, típico da doença. Esse fato tem uma importância crucial para os médicos brasileiros, visto que a forma latente de SBY pode ser falsamente diagnosticada e confundida com quadro articular e neurológico idiopático. Além disso, a artrite pode ocorrer em ambos os grupos, precoce e tardio, da BYS. Os seguintes sintomas neurológicos e psiquiátricos foram encontrados em 12 pacientes com SBY durante o episódio de recorrência: neuropatia periférica em seis pacientes (50%), meningite linfocítica em dois (16,7%), neurite craniana (surdez súbita, diplopia) em dois (16,7%), distúrbio psiquiátrico (tentativa de suicídio, depressão grave e labilidade emocional grave) em três (25%), miopatia em dois (16,7%), sintomas cognitivos em três (25%) e fadiga crônica em dois (16,7%). Estes resultados sugerem que as frequências de meningite e neurite cranial diminuem com a progressão da SBY.

DISCUSSÃO

O presente estudo sobre a SBY contribui com dados atualizados pela análise temporal e prospectiva de uma casuística de 30 pacientes com sintomas neurológicos. Primeiramente, o estudo reforça a importância do questionamento cuidadoso da história epidemiológica do diagnóstico dessa nova zoonose emergente brasileira. O acompanhamento dos pacientes que apresentaram sintomas neurológicos iniciais confirmou que a SBY é uma enfermidade distinta e completamente diferente da DL clássica encontrada no hemisfério norte. As muitas particularidades relatadas para esta zoonose fornecem credenciais para a noção de que a SBY é virtualmente uma nova doença do carrapato e que a introdução do nome SBY foi uma tentativa de separar definitivamente da DL clássica.

Em nossa casuística de pacientes neurológicos, observamos que os sintomas foram muito semelhantes àqueles observados nos pacientes com DL, exceto pela alta frequência de recorrência da doença e distúrbios psiquiátricos e psicossociais específicos da SBY. Os episódios de recorrência ocorreram em 73,6% dos pacientes durante o período de acompanhamento médio de 20,4 meses. A frequência de lesões cutâneas características, meningite e neurite craniana diminuiu com a progressão da doença. A maioria dos pacientes apresentou simultaneamente comprometimento articular e neurológico. O EM foi identificado em 13 dos 30 pacientes (43,3%) no início de SBY com comprometimento neurológico. Entretanto, a frequência da recorrência das lesões cutâneas reduziu-se (14,2%), retardando o diagnóstico de SBY tardia. Episódios de recidiva ocorreram

em quase 50% dos pacientes diagnosticados no estágio inicial da SBY, e 9 dos 10 pacientes (90%) no estágio tardio da doença. Em geral, a antibioticoterapia nos episódios de recorrência mostrou ser eficiente, mas não preveniu as recorrências.

Todos os sintomas neurológicos clássicos de DL foram também relatados nos pacientes com SBY, incluindo sintomas típicos da tríade constituída de meningite asséptica e/ou comprometimento de nervos cranianos e/ou periféricos.^{28,29} Em geral, os pacientes com meningite apresentaram poucos sintomas, com cefaleia leve, febrícula e ausência de vômitos. Frequentemente, os pacientes foram diagnosticados somente por meio de análise de líquido cefalorraquidiano. A radiculite periférica foi caracterizada por uma dor assimétrica ou por lesão de nervos motores com paresias. A maioria dos nervos cranianos foi afetada, mas os nervos oculomotor, facial e abducente foram os mais comprometidos. A coexistência de múltiplas lesões neurológicas ou envolvimento simultâneo de sintomas articulares e neurológicas foram as características diagnósticas mais notáveis da SBY.

A encefalomielite, definida como processo inflamatório uni- ou multifocal do sistema nervoso central e/ou da medula espinhal, é relatada em mais de 10% dos pacientes da América do Norte e da Europa,^{2,28} e algumas vezes é confundida com sintomas presentes em esclerose múltipla.^{29,30} Esta é uma doença rara que progride lentamente com comprometimento da substância branca.³¹ A mielite transversa, caracterizada por vasculite da medula espinhal com sinal de Babinski e nível sensitivo e comprometimento da bexiga, é relatada em 4% dos pacientes com DL.³² No nosso grupo, 10 pacientes (33,3%) tinham diagnóstico de encefalomielite, clinicamente expressa pela presença de convulsões, ataxia cerebelar, mielite transversa, coma, perda de controle esfíncteriano e distúrbios psiquiátricos graves. Interessantemente, cinco pacientes no estágio inicial da SBY tinham encefalomielite, levando ao diagnóstico errôneo de esclerose múltipla.

Uma alta frequência de distúrbios psiquiátricos e psicossociais foi observada na SBY. As manifestações neuropsiquiátricas da DL são sempre subdiagnosticadas e os primeiros estudos nessa área foram publicados por Kohler³³ e Omasits *et al.*³⁴ De acordo com Kohler,³³ o espectro de manifestações psiquiátricas varia desde humor deprimido nos estágios precoces da doença a distúrbios orgânicos de personalidade e psicoses durante o seu curso, e demência e anorexia na fase tardia da doença. Omasits *et al.*³⁴ incluíram a possibilidade de ideação suicida. Outras alterações psiquiátricas, como mudança de personalidade, despersonalização, mania, alucinações, paranoia, catatonia, distúrbio obsessivo-compulsivo, ataques de pânico e desorientação, são passíveis de ocorrer.³⁵ No nosso grupo de

Tabela 1
Características demográficas e clínicas da síndrome de Baggio-Yoshinari com manifestações neurológicas

Casos, n (%)	30 (100)
Sexo, feminino (%)	20 (66,7)
Média de idade ± desvio-padrão (ano)	34,2 ± 13,3 (6 a 63 anos)
Procedência (Estado)	
São Paulo (%)	25 (83,3)
Rio de Janeiro (%)	2 (6,7)
Minas Gerais (%)	1 (3,3)
Mato Grosso do Sul (%)	1 (3,3)
Rio Grande do Sul (%)	1 (3,3)
Dados epidemiológicos de história de picada (%)	24 (80,1)
Sintomas constitucionais (%)	30 (100)
Eritema migrans (%)	13 (43,3)
Manifestações articulares (%)	17 (56,7)
Manifestação muscular (%)	3 (10,0)
Manifestação neurológica	
Precoce (%)	16 (53,3)
Tardia (%)	14 (46,7)

Tabela 2
Manifestações neurológicas observadas em 30 pacientes com síndrome de Baggio-Yoshinari

Sintomas	Frequência (n = 30)	SBY precoce (n = 16)	SBY tardia (n = 14)
Meningismo	15 (50,0%)	9 (56,3%)	6 (42,9%)
Radiculite motora periférica	12 (40,0%)	9 (56,3%)	3 (21,4%)
Radiculite sensitiva periférica	10 (33,3%)	7 (43,8%)	3 (21,4%)
Sintomas oculares	11 (36,7%)	7 (43,8%)	4 (28,5%)
Paralisia periférica do nervo facial	8 (26,7%)	5 (31,3%)	4 (28,5%)
Distúrbios auditivos	3 (10,0%)	2 (12,5%)	1 (7,1%)
Disfagia	2 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (7,1%)
Disartria	2 (6,7%)	0 (0,0%)	2 (14,3%)
Perda do equilíbrio	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)
Distúrbios psiquiátricos	6 (20,0%)	2 (12,5%)	4 (28,5%)
Distúrbio cognitivo	8 (26,7%)	4 (25,0%)	4 (28,5%)
Miofasciculação	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)
Convulsões	2 (6,7%)	0 (0,0%)	2 (14,3%)
Coma	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)
Marcha atáxica	3 (10,0%)	3 (18,8%)	0 (0,0%)
Perda do controle esfinteriano	2 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (7,1%)

SBY: síndrome de Baggio-Yoshinari

pacientes neurológicos, todos os casos com distúrbios psiquiátricos receberam assistência de especialistas que relataram manifestações como ideação suicida, estado depressivo profundo, anorexia, exclusão social, ataques de pânico e alucinações. Um exemplo dramático de comprometimento psiquiátrico foi o caso de uma paciente com história prolongada de SBY e que apresentou vários episódios de sintomas articulares e neurológicos recorrentes. Em um dos momentos, a paciente foi admitida no hospital com ideação suicida. A evolução psiquiátrica confirmou doença cerebral orgânica, enquanto que o exame de RM mostrou desmielinização da substância branca.

A encefalopatia foi identificada em oito pacientes com sintomas neurológicos de SBY caracterizada pela presença de distúrbios cognitivos, afetando a memória e causando alterações de fluência verbal, atenção, sono e concentração. Este quadro é bem documentado na literatura médica³⁵ e pode estar ligado à manifestação secundária de infecção do sistema nervoso central³⁶ ou refletir uma forma leve de encefalomielite.^{37,38} As manifestações leves de encefalopatia são muito frequentes, constantes e confirmadas pelos sintomas relatados por muitos pacientes com SBY, particularmente no estágio tardio da doença. Fadiga crônica e distúrbios cognitivos são sintomas frequentes, que se manifestam durante o longo período de acompanhamento da SBY. Estas são manifestações altamente mórbidas, difíceis de serem tratadas.

Os mesmos antibióticos utilizados no tratamento de DL são usados na SBY. Em geral, o tratamento é efetivo para minimizar e encurtar a duração do episódio da doença. No Brasil, os sintomas neurológicos são tratados com ceftriaxona 2 g/dia intravenosa ou penicilina 2,4 milhões de unidades/dia por 30 dias, com suporte adicional de antibiótico oral como a doxiciclina, administrada por 2 a 3 meses, com o intuito de prevenir recidivas futuras. No Brasil, é recomendado o uso de sulfato de hidroxiquina por um tempo prolongado para evitar recidiva da doença e minimizar sintomas apresentados. Infelizmente, apesar de todo esforço, o tratamento da SBY frequentemente não é satisfatório, especialmente quando a doença progride com episódios de recorrências. Nossos dados recentes (não publicados) têm mostrado a presença de autoanticorpos contra antígenos neuronais em quase 50% dos pacientes, especialmente contra aqueles localizados na membrana celular. Permanece ainda a dúvida se a patogênese de sintomas tardios de recidivas de SBY são decorrentes da persistência de infecção ou do distúrbio autoimune.

As razões intrínsecas para as diferenças observadas entre o quadro clínico de SBY e DL são desconhecidas. Presumimos que o episódio de recorrência ocorre na SBY porque a o agente etiológico no Brasil é muito diferente. Nossos

dados têm demonstrado a presença de espiroquetas atípicas, possivelmente na sua forma L (bactéria deficiente de parede celular) nos pacientes com SBY (dados não publicados). Estas estruturas não cultiváveis em meio de BSK possuem meia-vida curta em meio SP4 adequado para o espiroplasma, e são fracamente corados por Giemsa ou laranja de acridina, invadem as células endoteliais *in vitro* e, finalmente, testes de PCR feitos empregando oligonucleotídeos específicos ou conservados para o gênero *Borrelia* são sempre negativos. Essas estruturas similares à espiroqueta, quando examinadas por microscopia eletrônica, revelam várias estruturas diferentes semelhantes a cistos, corpúsculos densos (semelhantes a clamídias), bactérias não flageladas similares a espiroquetas, e microrganismos que lembram micoplasmas. Após muitos estudos e revisão da literatura, ficamos convencidos que estas estruturas são, de fato, espiroquetas que perderam conteúdo genético e, conseqüentemente, expressam menores quantidades de proteínas bacterianas, como flagelos e lipoproteínas da membranas.

De fato, estes estudos recentes realizados na FMUSP corroboram e são capazes de elucidar a maioria das particularidades observadas na SBY. Por exemplo, eles explicam: 1 - porque é tão difícil cultivar estas espiroquetas atípicas no meio de cultura; 2 - porque a sorologia contra *B. burgdorferi* apresenta baixa sensibilidade; 3 - porque a PCR é negativa; 4 - porque a SBY é uma doença recidivante; 5 - porque os antibióticos são menos eficazes nas recidivas da doença; 6 - porque os medicamentos modificadores do curso da doença como sulfato de

hidroxicloroquina e metotrexato são úteis no tratamento regular do comprometimento articular na SBY.

Postulamos que as espiroquetas morfológicamente atípicas, agentes etiológicos de SBY, emergiram no nosso país como consequência da ausência do carrapato do complexo *I. ricinus* no Brasil. Estudos conduzidos em áreas de alto risco de SBY mostraram a presença de carrapatos *Ixodes loricatus* e *Ixodes didelphidis*, mas estes hospedeiros invertebrados não picam humanos. Entretanto, eles participam no ciclo de transmissão da SBY, provavelmente auxiliando na manutenção da circulação de espiroquetas entre os animais selvagens. É aceitável que esta passagem de espiroquetas entre os hospedeiros vertebrados e invertebrados modifique a expressão genética e das proteínas, mecanismos necessários para sobrevivência de bactérias entre diferentes hospedeiros. Finalmente, acreditamos que a ausência de carrapato do complexo *I. ricinus* no Brasil é um fator-chave que previne o surgimento de espiroquetas helicoidais típicas em nosso país.

Em conclusão, a SBY reproduz a maior parte dos sintomas neurológicos observados em DL, exceto pela presença adicional de episódios de recorrência e uma tendência maior em causar manifestações neurológicas crônicas e articulares. A compreensão da SBY é um desafio profissional para a maioria dos médicos brasileiros de diferentes especialidades, por se tratar de uma nova doença de carrapato, completamente diferente da DL clássica. Além disso, uma vez que esta zoonose recidivante progride e desenvolve características autoimunes, traz preocupações sérias de diagnóstico diferencial com síndromes reumatológicas idiopáticas e neurológicas.

REFERÊNCIAS
REFERENCES

1. Steere AC, Malawista SE, Snyder DR. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 1977; 20:7-17.

2. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 1989; 21:586-96.
3. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001; 345:115-25.
4. Azulay RD, Abulafia L, Sodre CS. Lyme disease in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol.* 1991; 30:569-71.
5. Talhari S, Talhari A, Ferreira LCL. Eritema migrans, eritema migratório, doença de Lyme ou borreliose de Lyme. *An Bras Dermatol.* 1992; 67:205-9.
6. Yoshinari NH, Barros PJJ, Cruz FCI, Oyafuso LK, Mendonça M, Baggio D. Clínica e sorologia da doença de Lyme no Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 1992; 32:57.
7. Abel IS, Marzagão G, Yoshinari NH, Schumaker TTS. *Borrelia* like spirochetes recovered from ticks and small mammals collected in the Atlantic Forest Reserve, Cotia county, State of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2000; 95:621-4.
8. Costa IP, Bonoldi VLN, Yoshinari NH. Search for *Borrelia* sp in ticks from potential reservoir in an urban forest in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil: a short report. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002; 97:631-5.
9. Barros-Battesti DM, Yoshinari NH, Bonoldi VLN, De Castro Gomes A. Parasitism by *Ixodes didelphidis* and *Ixodes loricatus* (Acari: Ixodidae) on small wild animals from Atlantic Forest in State of São Paulo, Brazil. *J Med Entomol.* 2000; 37:820-8.
10. Mantovani E, Costa IP, Gauditano G, Bonoldi VLN, Higuchi ML, Yoshinari NH. Introducing Lyme Disease Like Syndrome or Lyme Disease Imitator Syndrome. Is it Borreliosis or a new Brazilian Tick-borne Disease? *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40:443-56.
11. Fonseca AH, Salles RS, Salles SAN, Madureira RC, Yoshinari NH. Borreliose de Lyme símile: uma doença emergente e relevante para a Dermatologia no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2005; 80:171-8.
12. Yoshinari NH, Barros PHL, Gauditano G, Fonseca AH. Report of 57 cases of Lyme-like disease (LLD) in Brazil. *Arthritis Rheum.* 1999; 43:S188.
13. Yoshinari NH, Barros PJJ, Bonoldi VL, *et al.* Outline of Lyme borreliosis in Brazil. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 1997; 52:111-7.
14. Yoshinari NH, Barros PJJ, Fonseca AH, *et al.* Borreliose de Lyme. Zoonose emergente de interesse multidisciplinar. *Newslab.* 1995; 12:90-104.
15. Yoshinari NH, Barros PJJ, Fonseca AH. Borreliose de Lyme. Zoonose emergente de interesse multidisciplinar. *Newslab.* 1995; 12:90-104.
16. Costa IP, Yoshinari NH, Barros PJ, Bonoldi VLN, Leon EP, Zeitune AD. Lyme disease in Mato Grosso do Sul State, Brazil: Report of three clinical cases, including the first of Lyme meningitis in Brazil. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 1996; 51:253-7.
17. Pirana S, Yoshinari NH, Bento RF, Silveira JAM. Paralisia facial e surdez súbita bilateral na doença de Lyme. *Rev Bras Otorrinol.* 1996; 62:500-2.
18. Pirana S, Yoshinari NH, Silveira AM, Bento RF, Bonoldi B. Serological reactivity to *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelli*, and *Borrelia garinii* antigens in patients afflicted by peripheral facial paralysis in Brazil. *Otol Neurotol.* 2002; 23(Suppl 1):S33.
19. Lorenzi MC, Bittar RSM, Pedalini MEB, Zerati F, Yoshinari NH, Bento FR. Sudden deafness and Lyme disease. *Laryngoscope.* 2003; 113:312-5.
20. Sato MT, Schmitt A, Greboge P, Arana J, Moreira ATR, Yoshinari NH. Neurorretinite associada à ceratite intersticial: relato do primeiro caso de doença de Lyme no Estado do Paraná. *Res Bras Oftal.* 2003; 62:275-83.
21. Costa IP, Bonoldi VLN, Yoshinari NH. Perfil clínico e laboratorial da doença de Lyme símile no Estado de Mato Grosso do Sul: análise de 16 pacientes. *Rev Bras Reumatol.* 2001; 41:142-50.
22. Varela AS, Luttrell MP, Howerth EW *et al.* First culture isolation of *Borrelia lonestari*, putative agent of Southern tick-associated rash illness. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:1163-9.
23. Blanton L, Keith B, Brzezinski W. Southern tick-associated rash illness: Erythema migrans is not always Lyme disease. *South Med J.* No prelo.
24. Masters EJ, Grigery CN, Masters RW. STARI, or Masters disease: Lone star tick-vectored Lyme-like illness. *Infect Dis Clin North Am.* 2008; 22:361-76.
25. Costa IP. Pesquisa de anticorpos anti-*Borrelia* e do agente etiológico, em soro e liquor de pacientes com manifestações clínicas compatíveis com a Doença de Lyme, no Estado de Mato Grosso do Sul. [tese de doutorado], São Paulo: Faculdade de Medicina de São Paulo, FMUSP; 1998.
26. Barros PJJ. Caracterização clínica e laboratorial da doença de Lyme no Brasil, através de métodos imunológicos e reação em cadeia de polimerase. [tese de doutorado], São Paulo: Faculdade de Medicina de São Paulo, FMUSP; 2000.
27. Mandell H, Steere AC, Reinhardt BN, Yoshinari NH, Munsat TL. Lack of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 1989; 320:255-6.
28. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology.* 1985; 111:47-53.
29. Kristoferitsch W. Neurological manifestations of Lyme borreliosis; clinical definition and differential diagnosis. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1991; 77:64-73.
30. Schmutzhard E. Multiple sclerosis and Lyme borreliosis, *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114:539-43.
31. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2003; 362:1639-47.
32. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. *Brain.* 1992; 115(Pt2):399-423.
33. Kohler VJ. Lyme disease in neurology and psychiatry. *Fortschr Med.* 1990; 108:191-4.
34. Omasits M, Seiser A, Brainin M. Recurrent and relapsing borreliosis of the nervous system. *Wien Klin Wochenschr.* 1990; 102:4-112.
35. Fallon BA, Nields J. Lyme disease. A neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry.* 1994; 151:1571-83.
36. Halperin JJ, Logigian EL, Finkel MF, Pearl RA. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). *Neurology.* 1996; 46:619-27.
37. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1990; 323:1438-44.
38. Kaplan RF, Meadows ME, Vincent LC, Logigian EL, Steere AC. Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy; comparison with fibromyalgia and non-psychotically depressed patients. *Neurology.* 1992; 42:1263-7.