



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Meningoencefalite linfomonocitária crônica, oligoartrite e eritema nodoso: relato de síndrome de Baggio-Yoshinari de longa e recorrente evolução[☆]

Nilton Salles Rosa Neto^{a,*}, Giancarla Gauditano^b, Natalino Hajime Yoshinari^a

^aFaculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^bServiço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 30 de outubro de 2011

Aceito em 14 de maio de 2013

Palavras-chave:

Borrelia burgdorferi

Infecções por *Borrelia*

Brasil

Spirochaetales

Doenças transmitidas por

carrapatos

RESUMO

A borreliose humana brasileira, também conhecida como Síndrome de Baggio-Yoshinari (SBY), é uma enfermidade infecciosa própria do território brasileiro, transmitida por carrapatos não pertencentes ao complexo *Ixodes ricinus*, causada por espiroqueta do gênero *Borrelia* e que apresenta semelhanças clínicas e laboratoriais com a Doença de Lyme (DL). A SBY distingue-se da DL por apresentar evolução clínica prolongada, com episódios de recorrência e importante disfunção autoimune. Descreveremos o caso de uma paciente jovem, que desenvolveu progressivamente durante cerca de um ano oligoartrite de grandes articulações, seguida de distúrbio do cognitivo, meningoencefalite e eritema nodoso. O diagnóstico foi firmado devido à concomitância de queixas articulares e neurológicas com sorologia positiva para *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. A paciente foi medicada com ceftriaxone 2 g/EV/dia por 30 dias, seguido de dois meses de doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia. Houve remissão dos sintomas e normalização dos exames sorológicos para a borreliose. A SBY é uma zoonose emergente descrita apenas no Brasil, cuja frequência tem crescido bastante, e que, em razão das importantes diferenças nos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais em relação à DL, merece especial atenção da classe médica do país. Trata-se de zoonose camuflada e de difícil diagnóstico, mas este deve ser perseguido com tenacidade, pois a enfermidade responde aos antibióticos no estágio inicial, podendo evoluir com sequelas neurológicas e articulares nos casos reconhecidos tardiamente ou recorrentes.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

[☆] Estudo conduzido no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: nsalles@yahoo.com (N.S. Rosa-Neto).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.010>

Chronic lymphomonocytic meningoencephalitis, oligoarthritis and erythema nodosum: report of Baggio-Yoshinari syndrome of long and relapsing evolution

ABSTRACT

Keywords:

Borrelia burgdorferi
Borrelia infections
 Brazil
 Spirochaetales
 Tick-Borne diseases

The Brazilian human borreliosis, also known as Baggio-Yoshinari Syndrome (BYS), is a tick-borne disease but whose ticks do not pertain to the *Ixodes ricinus* complex. It is caused by *Borrelia burgdorferi sensu lato* microorganisms and resembles clinical and laboratory features of Lyme disease (LD). BYS is also distinguished from LD by its prolonged clinical evolution, with relapsing episodes and autoimmune dysfunction. We describe the case of a young female who, over one year, progressively presented with oligoarthritis, cognitive impairment, meningoencephalitis and erythema nodosum. Diagnosis was established by means of the clinical history and a positive serology to *Borrelia burgdorferi sensu strictu*. The patient received Ceftriaxone 2 g IV/day during 30 days, followed by 2 months of doxycycline 100 mg bid. Symptoms remitted and the *Borrelia* serology tests returned to normality. BYS is a new disease described only in Brazil, which has a raising frequency and deserves the attention from the country's medical board because of clinical, epidemiological and laboratory differences from LD. Despite the fact that it is a hard-to-diagnose zoonosis, it is important to pursue an early diagnosis because the symptoms respond well to antibiotics or it might be resistant to treatment and may evolve to a chronic phase with both articular and neurological sequelae.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A *Borreliose* humana brasileira, ou Síndrome de Baggio-Yoshinari (SBY), é uma antropozoonose endêmica própria do Brasil, causada por espiroquetas do gênero *Borrelia*, transmitida por carrapatos dos gêneros *Amblyomma* e *Rhipicephalus* e que tem semelhanças clínicas com a Doença de Lyme (DL).¹⁻⁸ A SBY distingue-se da DL, pois os vetores transmissores desta pertencem ao complexo *Ixodes ricinus*. Adicionalmente, do ponto de vista clínico a enfermidade brasileira evolui com recorrências dos sintomas e desordens imunológicas.^{1,5-7}

Pesquisadores do Laboratório de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM-17) sugerem que condições de biodiversidade próprias do território brasileiro, como a presença de vetores exóticos e condições ecológicas propícias, tenham originado bactéria(s) do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato*, adaptadas ao país,^{1,6,7,9} desenvolvendo zoonose com aspectos clínicos e laboratoriais típicos.

A difusão dos conhecimentos clínicos e laboratoriais da SBY tem sido um grande desafio, pois além de esta enfermidade exibir quadro clínico e laboratorial distinto da DL existe enorme resistência, por parte de estudiosos internacionais e nacionais, em admitir a existência desta zoonose brasileira. Conceitos como infecção latente prolongada causada por espiroquetas na forma de cistos, recorrência clínica, diagnóstico sorológico diferente dos padrões adotados pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e preconização de tratamento por longo período com antibióticos não são aceitos em países do hemisfério norte.

Contudo, negar sua existência como entidade clínica emergente seria uma grave negligência, especialmente quando existem evidências mostrando que a doença pode evoluir para graves sequelas articulares e neurológicas quando não

tratada convenientemente.^{6,10} Descrevemos a enfermidade de evolução arrastada e sintomas recorrentes, em que o diagnóstico de SBY foi estabelecido após surgimento de meningoencefalite com sorologia positiva para *B. burgdorferi* nos padrões adotados pelo LIM-17.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 35 anos, branca, procedente do município de Cotia, São Paulo, onde mora desde a infância. Aos 23 anos apresentou poliartrite aditiva acometendo mãos, cotovelos, ombros, joelhos e tornozelos. Refere ter sido tratada com penicilina benzatina, por hipótese de febre reumática, porém devido à persistência dos sintomas procurou um reumatologista que diagnosticou artrite reumatoide, sendo medicada com sulfassalazina, com melhora. Cessou o uso da medicação após cinco anos por remissão clínica. Negava eritema migratório (EM), antecedentes infecciosos ou cirúrgicos. Em junho/2006 apresenta artrite em joelhos e tornozelo esquerdo e manchas eritematosas nas pernas. A seguir desenvolve quadro de raciocínio lento, amnésia para eventos recentes, nervosismo, humor deprimido e dificuldade em planejar atividades, disgrafia, perda de equilíbrio e episódios de diplopia intermitentes com piora gradativa. Relatou episódios febris não aferidos. A paciente reside em área urbana e convivia com cachorros em casa, mas sempre frequentou sítio na região de Ibiúna, São Paulo, onde há cavalos e vacas. A paciente não se recordava de picadas de carrapato nos últimos 12 meses, porém já fora picada várias vezes.

Em dezembro/2006 foi internada para investigação por ataxia cerebelar e neurite de II par craniano. À admissão encontrava-se em bom estado geral, descorada, normotensa e afebril, sem linfadenomegalias. À inspeção havia máculas hipercrômicas, com nodulação à palpação, em região anterior de ambas as

pernas, sem outras lesões cutaneomucosas. O exame cardiopulmonar e abdominal encontrava-se sem alterações.

Evidenciaram-se artrites de joelhos e tornozelo esquerdo, poupando pequenas articulações, sem limitação articular ou deformidades.

Encontrava-se lúcida e orientada no tempo e espaço, alerta e cooperativa, com amnésia para fatos recentes, porém com memória remota preservada. Notou-se marcha atóxica, com força motora grau V em todos os membros e discreta dismetria em membro superior esquerdo. Reflexos e sensibilidade estavam preservados, e não havia sinais de irritação meníngea.

Os exames laboratoriais mostraram anemia normocítica e normocrômica, velocidade de hemossedimentação de 85 mm/1^a h e proteína C-reativa de 99 mg/L. O teste tuberculínico era negativo, assim como os fatores antinúcleo e reumatoide. O liquor revelou pleocitose à custa de células linfomonocitárias. Foram negativas as pesquisas para agentes infecciosos e parasitários (toxoplasmose, tuberculose, hepatites B e C, herpes simples, citomegalovírus, cisticercose, HIV, HTLV, caxumba, criptococose, tripanosomíase, malária) no soro e liquor. A ressonância magnética do encéfalo evidenciou alargamento das cisternas basais, com hipersinal em T2 e FLAIR na substância branca cerebral no giro pré-central à esquerda e em giro orbitário à D sem impregnações anômalas após o contraste.

Apresentou melhora espontânea do quadro neurológico, e foi encaminhada para acompanhamento ambulatorial. Evolutivamente, as amostras de liquor firmaram o diagnóstico de meningoencefalite linfomonocitária crônica (tabela 1).

Em abril/2007 mantinha episódios intermitentes de diplopia e lesões cutâneas, cuja biopsia mostrou paniculite crônica septal compatível com eritema nodoso. Solicitou-se a sorologia para *B. burgdorferi*, cujos resultados foram ELISA IgM negativo e IgG 1/800 reagente, com o *Western blotting* revelando presença de uma banda IgM e três bandas IgG.

Frente às características clínico-laboratoriais e epidemiológicas, firmou-se o diagnóstico de SBY. Optou-se por tratamento com ceftriaxone 2 g/dia por trinta dias, seguido de doxiciclina 200 mg/dia por dois meses. Houve melhora da disfunção cognitiva ao final do primeiro ciclo de antibióticos, com desaparecimento do eritema nodoso e resolução da artrite. Devido à persistência da disfunção cerebelar, a paciente foi readmitida para investigação em julho/2007.

O exame neurológico revelava diminuição da velocidade de movimento à esquerda, disdiadocinesia, tremor intencional e

nistagmo evocado para a esquerda. Avaliação neuropsicológica demonstrou disfunção no processamento de informações e dificuldade nominativa e visuoespacial. Optou-se então por cinco dias de pulsoterapia com 1 g de metilprednisolona, seguidos por cinco dias de prednisona 60 mg/dia. Manteve-se a doxiciclina iniciada até se completarem 60 dias, associada a difosfato de cloroquina, 250 mg/dia. A sorologia para *B. burgdorferi* tornou-se negativa durante a evolução, conforme dados da tabela 2.

A paciente encontra-se atualmente assintomática, sem alteração à ressonância de encéfalo, porém permanece com alteração de memória.

Discussão

Apresentamos o caso de uma paciente com SBY diagnosticada tardiamente com grave lesão neurológica, associada a manifestações articular e cutânea. A sorologia positiva para *B. burgdorferi sensu stricto* auxiliou na confirmação diagnóstica. Antecedentes epidemiológicos positivos, presença de distúrbio cognitivo e sintomas neuropsiquiátricos, além da boa resposta ao tratamento, com desaparecimento de anticorpos contra espiroquetas, foram igualmente relevantes ao diagnóstico.

A zoonose no país pode apresentar longo período de latência entre o contágio inicial e o surgimento de sintomas, assim como episódios de recidivas durante sua evolução. O quadro articular da SBY em geral tem início em grandes articulações, especialmente joelhos, e pode, evolutivamente, simular a artrite reumatoide, como no presente caso.^{5,6,8} No Brasil, sempre que houver presença de oligoartrite de grandes articulações impõe-se a investigação de SBY, devendo-se pesquisar antecedentes epidemiológicos e clínicos.

O LIM-17 adota como critério diagnóstico da SBY a presença de parâmetros maiores: epidemiologia positiva, EM ou sintomas sistêmicos, e sorologia positiva; e menores: antecedentes de episódios sistêmicos compatíveis com SBY; sintomas de fadiga crônica ou disfunção cognitiva; distúrbios de autoimunidade e visualização de espiroquetídeos no sangue periférico.¹¹ A paciente frequentou áreas de risco, conviveu com animais domésticos e teve episódios de picadas por carrapatos. Os vetores da SBY costumam infestar animais de convívio próximo ao homem.^{1,6} O fato de a paciente negar história de picada recente não é surpresa, pois o contágio pode ter ocorrido meses ou anos antes dos sintomas atuais.

Tabela 1 – Análise evolutiva do líquido cefalorraquidiano

Liquor	Ref	Enf clínica médica	Enf clínica médica	Amb	Amb	Amb	Enf neurologia
Data		13/12/2006	15/12/2006	19/03/2007	04/04/2007	13/07/2007	30/07/2007
Leucócitos (/mm ³)	0 - 5	960	160	65	81	190	18
Neutrófilos		1	3	7	42	6	0
Linfócitos		94	90	76	41	73	67
Monócitos		3	6	17	15	19	21
Glicose (mg/dL)	50 - 90	41	44	55	48	63	80
Proteínas (mg/dL)	< 40	62	49	38	43	32	30
<i>B. burgdorferi</i>							
ELISA IgM		-	-	-	Negativo	Negativo	-
ELISA IgG		-	-	-	Negativo	Negativo	-

Ref, valor de referência; Enf, enfermária; Amb, ambulatório.

Tabela 2 – Análise evolutiva da sorologia para *Borrelia burgdorferi*

Sorologia <i>B. burgdorferi</i>	Ref	Amb	Amb	Enf neurologia	Amb	Amb
Data		11/04/07	11/07/07	23/07/07	26/09/07	14/11/07
ELISA IgM	1/100	Neg	1/100	Neg	Neg	Neg
ELISA IgG	1/400	1/800	Neg	Neg	Neg	Neg
WB IgM	^a	1 b	2 b	2 b	Neg	Neg
WB IgG	^a	3 b	3 b	Neg	Neg	Neg

Neg, negativo; Ref, valor de referência; Amb, ambulatório; Enf, enfermaria.

^aConsidera-se WB positivo a presença mínima de 4 bandas IgG; ou de pelo menos 2 bandas IgM; ou pelo menos 2 bandas IgG e 1 banda IgM simultâneas. Ceftriaxone foi iniciada em 29/06/07.

A ocorrência concomitante de meningoencefalite e acometimento do II par craniano, associados à manifestação articular, é aspecto relevante. Shinjo et al.,¹⁰ ao estudarem 30 pacientes com neuroborreliose na SBY, observaram que 73,6% haviam tido episódio de recorrência, 56,7% tiveram concomitância de queixas neurológicas com artrite e a meningoencefalite foi identificada em 33,3% dos casos.

A encefalomielite da borreliose humana pode ser confundida com esclerose múltipla.^{12,13} No presente relato, a exuberância de sintomas inflamatórios, a multiplicidade de queixas sistêmicas, a sorologia positiva para *B. burgdorferi* e a boa resposta aos antibióticos afastaram esta possibilidade diagnóstica. Outras causas de encefalomielite, infecciosas e autoimunes, também foram excluídas.

Não há menção sobre o EM no histórico da paciente, mas convém assinalar que esta lesão inicial, que surge no ponto de inoculação de espiroquetas, ocorre em menos de 50% dos casos no Brasil.^{6,8} Interessante é que outras apresentações cutâneas atípicas têm sido reportadas, como a paniculite, o linfocitoma e a placa escleroderma-símile.^{6,8,11,14} Não há registro de eritema nodoso associado à SBY, mas há relato de eritema nodoso em pacientes com DL.¹⁵

O presente artigo confirma a existência de surtos recorrentes na SBY. Este dado é altamente relevante, visto que sintomas atuais nem sempre são associados aos dados epidemiológicos e clínicos ocorridos no passado. Contudo, devido à gravidade da doença, boa resposta da enfermidade ao tratamento com antibióticos nas fases precoces e possibilidade de prevenir a evolução para estágios crônicos, médicos de diferentes especialidades devem estar atentos frente a casos suspeitos de borreliose humana brasileira.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Mantovani E. Identificação do agente etiológico da Doença de Lyme-símile brasileira (Síndrome de Baggio-Yoshinari): Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010: 117 pp. Disponível em <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5164/tde-04112010-145154/pt-br.php>
- Azulay RD, Azulay-Abulafia L, Sodré CT, Azulay DR, Azulay MM. Lyme disease in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol.* 1991;30:569-71.
- Yoshinari NH, Barros PJ, Cruz FCM, Oyafuso LK, Mendonça M, Baggio D. Clínica e sorologia da doença de Lyme no Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 1992;32.
- Melo IS, Gadelha AR, Ferreira LC. Estudo histopatológico de casos de eritema crônico migratório diagnosticados em Manaus. *An Bras Dermatol.* 2003;78:9.
- Yoshinari NH, de Barros PJ, Bonoldi VL, Ishikawa M, Battesti DM, Pirana S et al. [Outline of Lyme borreliosis in Brazil]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1997;52:111-7.
- Yoshinari NH, Mantovani E, Bonoldi VL, Marangoni RG, Gauditano G. [Brazilian lyme-like disease or Baggio-Yoshinari syndrome: exotic and emerging Brazilian tick-borne zoonosis]. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56:363-9.
- Gouveia EA, Alves MF, Mantovani E, Oyafuso LK, Bonoldi VL, Yoshinari NH. Profile of patients with Baggio-Yoshinari Syndrome admitted at "Instituto de Infectologia Emilio Ribas". *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2010;52:297-303.
- Costa IP, Bonoldi VL, 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;41:8.
- Derdáková M, Lencáková D. Association of genetic variability within the *Borrelia burgdorferi* sensu lato with the ecology, epidemiology of Lyme borreliosis in Europe. *Ann Agric Environ Med.* 2005;12:165-72.
- Shinjo SK, Gauditano G, Marchiori PE, Bonoldi VL, Costa IP, Mantovani E et al. Manifestação neurológica na síndrome de Baggio-Yoshinari (síndrome brasileira semelhante à doença de Lyme). *Rev Bras Reumatol.* 2009;49:13.
- Mantovani E, Costa IP, Gauditano G, Bonoldi VL, Higuchi ML, Yoshinari NH. Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil. Is it a new tick borne disease or Lyme disease variation? *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:443-56.
- Kristoferitsch W. Neurological manifestations of Lyme borreliosis: clinical definition and differential diagnosis. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1991;77:64-73.
- Schumutzhardt E. Multiple Sclerosis and Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114:5.
- Yoshinari N, Spolidorio M, Bonoldi VL, Sotto M. Lyme disease like syndrome associated lymphocytoma: first case report in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2007;62:525-6.
- Simakova AL, Popov AF, Dadalova OB. Ixodes tick-borne borreliosis with erythema nodosum. *Med Parazitol (Mosk).* 2005;4:2.