

## ENCEFALITE POR *Trypanosoma cruzi* EM PACIENTE COM SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA – RELATO DE CASO

João Alves de Araújo Filho,<sup>1</sup> Luciana de Souza Lima de Oliveira Barreto<sup>2</sup> e  
Luciana Leite Pineli<sup>2</sup>

### RESUMO

É relatado um caso de reativação de doença de Chagas, manifestada por encefalite, em uma paciente de 44 anos com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, que apresentou perda súbita de consciência, parestesia em membro superior direito, seguida de confusão mental e sonolência. Ao exame neurológico, a paciente apresentou-se não responsiva aos estímulos verbais, reagindo aos estímulos dolorosos, com reflexos diminuídos globalmente e Babinski positivo. A tomografia computadorizada do crânio revelou lesões anelares envolvidas por edema em lobo frontal direito, em lobo occipital esquerdo e outras na cortical parietal bilateral. As reações de imunofluorescência, de hemaglutinação e de fixação de complemento para doença de Chagas foram positivas no soro. O exame do líquido cefalorraquiano (LCR) mostrou aspecto límpido, 2 leucócitos/ml, 4 hemácias/ml, glicose 58 mg%, proteínas 52 mg%, ausência de fungos, BAAR ou bactérias, e presença de inúmeras formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*. A paciente foi submetida à terapêutica com benzonidazol na dose de 600 mg/dia. Realizou-se revisão dos principais aspectos desta associação.

UNITERMOS: Doença de Chagas. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. SIDA. Encefalite. *Trypanosoma cruzi*. Tripanosomíase Americana. HIV.

### INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (Tripanosomíase Americana) é uma zoonose causada pelo *Trypanosoma cruzi*. Estima-se que existam de 16 a 18 milhões

de indivíduos infectados nas Américas do Sul e Central. No Brasil calcula-se em 5 milhões o número de chagásicos, os quais em sua maioria encontram-se nos grandes centros urbanos (1, 3, 4, 7). A maioria dos cronicamente infectados são assintomáticos (forma indeterminada da doença), mas cerca de 25% irão desenvolver doença cardíaca clinicamente manifesta e cerca de 1% desenvolverá megacólon ou megaesôfago (1, 7).

A reativação da doença de Chagas em indivíduos cronicamente infectados tem sido descrita em estados de imunodeficiência, tais como portadores de leucemias e linfomas, transplantados renais e cardíacos e portadores de hipogamaglobulinemia (1, 7, 10, 11). Com o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), foi levantada a possibilidade de reativação da doença de Chagas em pacientes com co-infecção pelo *Trypanosoma cruzi* e pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (1, 4). O primeiro caso desta associação foi descrito em 1990 por Del Castilho et al. (2), sendo que cerca de 60 casos já foram descritos em publicações ou em congressos médicos. A maioria dos casos de reativação manifestam-se como meningoencefalite ou encefalite, associadas ou não à miocardite (1, 2, 4, 5, 6, 9, 12, 14).

No presente trabalho relatamos o primeiro caso de encefalite por *Trypanosoma cruzi* em paciente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ocorrido no Hospital de Doenças Tropicais, em Goiânia-Goiás, unidade de referência estadual para tratamento de indivíduos com SIDA. Foram feitas considerações sobre o diagnóstico, o tratamento e a profilaxia desta associação.

### RELATO DE CASO

N.F.S., 44 anos, sexo feminino, natural de Itaberaí- GO, com relato de que há aproximadamente 20 dias teria iniciado parestesia em membro superior esquerdo, seguida de sonolência, confusão mental e perda de consciência. Havia residido em zona rural até os 8 anos de idade onde teve contatos com triatomíneos; heterossexual promíscua; sem passado de uso de drogas ilícitas injetáveis bem como de hemotransfusões. Ao exame físico geral encontrava-se em mau estado geral com palidez cutâneo-mucosa 2+/4+. O exame neurológico não demonstrou reação a estímulos verbais e evidenciou torpor e reação a estímulos dolorosos; não mostrava déficit motor aparente, mas reflexos globalmente hipo-reativos e sinal de Babinski presente. A fundoscopia não revelou edema de papila.

A investigação laboratorial constou de:

#### 1) Hemograma:

1 Médico do Hospital de Doenças Tropicais da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Goiás.

2 Médicas Residentes do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.

Endereço para correspondência: João Alves de Araújo Filho. Rua 28-A, 295, Apto. 1102, Setor Aeroporto, Goiânia, Goiás. CEP: 74.075-500. E-mail: caraujo@cultura.com.br

- Série vermelha: hemácias - 2,9 milhões/ $\mu$ l, hemoglobina - 7,5 g%, hematócrito - 25%;
  - Série branca: leucócitos totais - 1.800/ $\mu$ l, bastões - 4%, segmentados - 69%, linfócitos - 26%, monócitos - 1%.
- 2) Valores bioquímicos séricos:
- Uréia, creatinina, aspartato aminotransferase e alanino aminotransferase - normais.
- 3) Líquido cefalorraquiano (LCR):
- Aspecto límpido, 2 leucócitos/ml, 4 hemácias/ml, proteínas - 52 mg%, glicose - 58 mg%, ausência de fungos, de BAAR e de outras bactérias; presença de inúmeras formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi* (fig. 1).
  - Reação de imunofluorescência indireta para Tripanosomíase Americana - 1/20.
  - Reação de hemaglutinação para Tripanosomíase Americana - negativa.

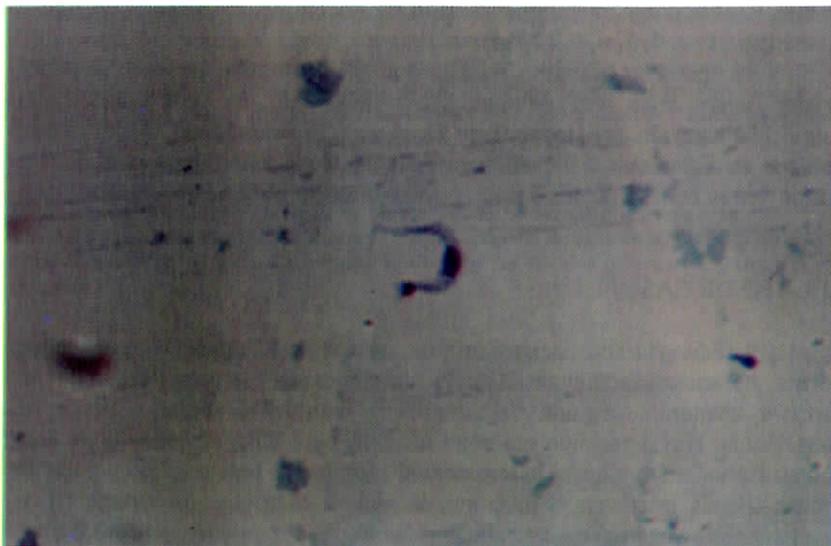


Figura 1. Forma tripomastigota do *Trypanosoma cruzi* no líquido cefalorraquiano (1.000x)

- 4) Pesquisa de anticorpos:
- Reação de imunofluorescência indireta, reação de hemaglutinação indireta e reação de fixação de complemento para Tripanosomíase Americana - reagentes;
  - Ensaio imunoenzimático (ELISA) e imunoeletrotransferência (Western Blot) para o Vírus da Imunodeficiência Humana - reagentes.

- 5) Linfócitos CD4 - 17/ $\mu$ l (Citometria de fluxo).
- 6) Quantificação da carga viral - 1.800.000 cópias do RNA do HIV/ml (Nucleic Acid Sequence-based Amplification).
- 7) Pesquisa direta de *T. cruzi* no sangue periférico - negativa.

O estudo eletroencefalográfico evidenciou atividade de fundo com lentificação difusa contínua e atividade delta-monomorfa em surtos, caracterizando disfunção córtico-subcortical e córtico-reticular inespecífica contínua de moderada a grave, sugestiva de encefalopatia aguda.

A tomografia computadorizada do crânio (Fig. 2) revelou lesões hipodensas, nodulares, em lobo frontal direito (com realce anelar ao contraste e edema), em lobo temporal direito e transição parieto-occipital esquerda.

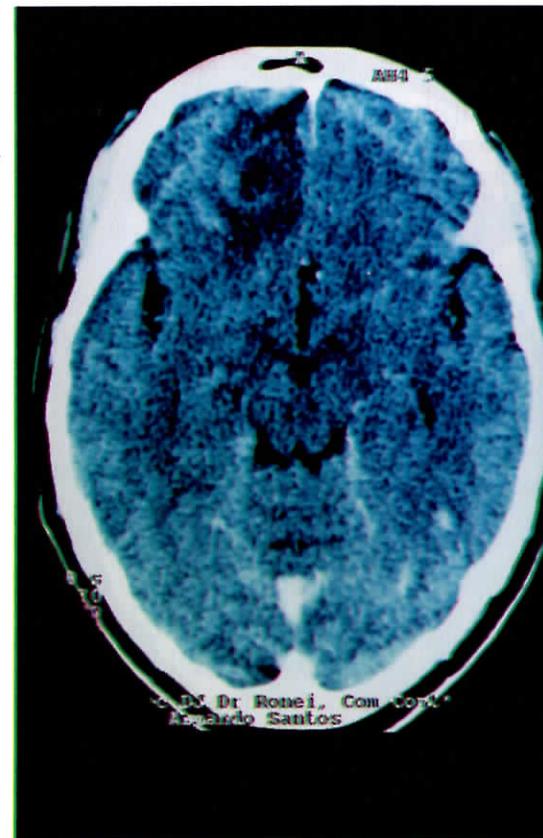


Figura 2. Tomografia computadorizada do crânio mostrando lesões hipodensas, nodulares, em região frontal direita (com realce anelar ao contraste e edema), em região temporal direita e lesão em transição parieto-occipital esquerda

Foi instituída terapia antitripanosomótica com benzonidazol (600 mg/dia) e anti-retroviral com zidovudina (600 mg/dia), lamivudina (300 mg/dia) e indinavir (2.400 mg/dia). Ocorreu melhora neurológica e clínica com clareamento da consciência e volta à deambulação espontânea, com desaparecimento das formas tripomastigotas do LCR e melhora acentuada do quadro tomográfico (Fig. 3). Permaneceu estável em acompanhamento ambulatorial por 39 dias, quando ocorreu diminuição do nível de consciência e crise convulsiva. Foi readmitida em internação sendo introduzido itraconazol (400 mg/dia) em associação ao esquema em uso, não se obtendo melhora do quadro neurológico. Desenvolveu pneumonia bacteriana intra-hospitalar evoluindo para o óbito após 18 dias, não se realizando necrópsia.

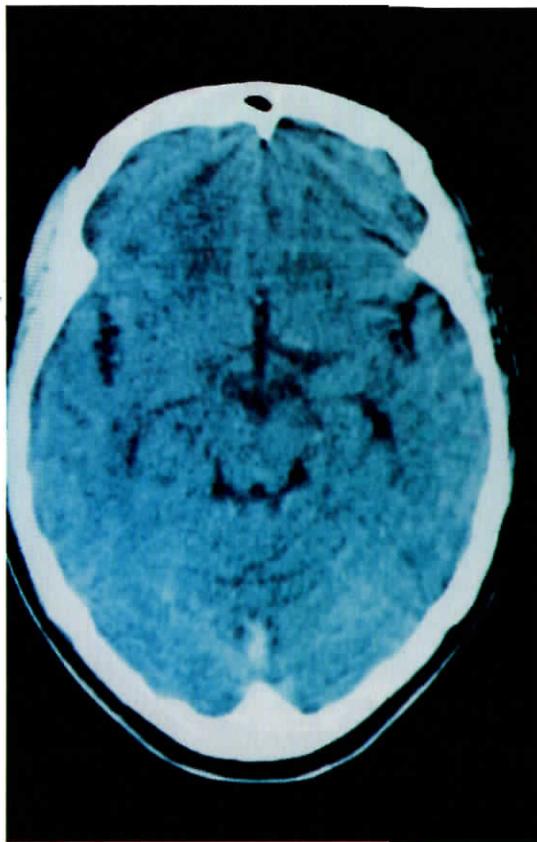


Figura 3. Tomografia computadorizada do crânio mostrando franca melhora das lesões após tratamento com benzonidazol

## DISCUSSÃO

O acometimento do sistema nervoso central (SNC) pelo *Trypanosoma cruzi* pode acontecer na fase aguda da infecção como encefalite, ocorrendo principalmente em crianças menores de dois anos de idade, sendo que a presença do *T. cruzi* no LCR é um achado freqüente na fase aguda, mesmo em pacientes sem sintomas neurológicos (10, 11).

Outra forma de acometimento do SNC pelo *T. cruzi* é a reativação da infecção, em sua fase crônica, em indivíduos imunossuprimidos, já tendo sido descrita a reativação em portadores de leucemias, de linfomas, em transplantados renais e cardíacos e em pacientes com hipogamaglobulinemia. Nesta situação há usualmente uma encefalite/meningoencefalite, uni ou multifocal com numerosos amastigotas, associada à necrose e hemorragia (7, 8, 10, 11, 13).

Desde o reconhecimento da epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, a possibilidade teórica da reativação da doença de Chagas em indivíduos co-infectados pelo HIV foi aventada (1, 4), cabendo a Del Castilho et al. (2) o primeiro relato desta associação na literatura médica, embora um caso anterior tenha sido relatado em congresso por Gluckstein et al. (5). O SNC é o sítio mais freqüentemente envolvido nesta situação, seguido pelo coração, podendo ocorrer acometimento simultâneo ou não (1, 4, 9).

As manifestações clínicas usuais do comprometimento do SNC são os de uma encefalite/meningoencefalite com febre, cefaléia, vômitos, convulsões, alterações cognitivas do nível de consciência assim como sinais neurológicos focais. A análise do LCR mostra pleocitose leve com predomínio de linfócitos, um aumento do nível de proteínas e a presença de tripomastigotas do *T. cruzi*, à semelhança dos achados em outros pacientes imunossuprimidos e na fase aguda da doença de Chagas. Os parasitas também podem ser encontrados no sangue periférico através de exame direto (1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 14).

A pesquisa de tripomastigotas do *T. cruzi* no LCR e no sangue periférico constituem-se meios eficazes e de fácil realização para o diagnóstico de tal reativação, sendo que exames repetidos aumentam a sensibilidade dos testes, já que um teste negativo não exclui o diagnóstico (1).

O exame tomográfico do cérebro revela lesões hipodensas múltiplas ou únicas, com ou sem hipercaptação anelar do contraste, achados estes muito similares aos vistos na meningoencefalite pelo *Toxoplasma gondii*. As lesões devidas à doença de Chagas localizam-se em áreas subcorticais e na substância branca, o que pode ser útil no diagnóstico diferencial com a toxoplasmose, na qual o acometimento é preferencialmente dos núcleos da base e do tálamo (4, 8).

Histopatologicamente há um acentuado processo inflamatório, predominando linfócitos e histiócitos, associado à necrose e à hemorragia. Os amastigotas são habitualmente abundantes parasitando células gliais e raramente neurônios. Os amastigotas do *T. cruzi* podem ser confundidos com outros parasitas, especialmente com o *T. gondii*. Esta diferenciação pode ser feita pelo encontro, no caso do *T. cruzi*, de grande cinetoplasto quando utilizada a coloração pela reticulina de Wilder, podendo-se realizar um estudo imunistoquímico ou microscopia eletrônica para confirmação (4, 8, 9).

O quadro de encefalite/meningoencefalite tripanosomótica ocorre usualmente em indivíduos com baixas contagens de linfócitos CD4 (<300/ $\mu$ l) e com relato de várias infecções oportunistas progressas, mas pode ser a primeira manifestação da infecção pelo HIV, como visto em nossa paciente.

O diagnóstico e o tratamento precoces são considerados importantes para o prognóstico, que se tem revelado sombrio na literatura, com sobrevida média de dez dias (somente três pacientes tiveram sobrevida igual ou superior a três meses) (1, 4). Nossa paciente teve sobrevida de 57 dias após o diagnóstico. Não tendo sido realizada a necropsia, não podemos afirmar que seu quadro neurológico final se deveu à recrudescência da encefalite tripanosomótica ou a outro processo.

O benzonidazol (5 mg/Kg/dia) e o nifurtimox (8-10 mg/Kg/dia) têm sido as drogas mais utilizadas na terapêutica específica contra o *T. cruzi*. O tempo mínimo proposto para a duração do tratamento é de 60 dias. O benzonidazol pode causar dermatite, neuropatia periférica e, mais raramente, granulocitopenia. Os efeitos colaterais relacionados com o nifurtimox são intolerância gástrica, neuropatia periférica, perda de peso, psicose, dermatite e leucopenia. Derivados triazólicos também foram utilizados com relatos de sucesso: itraconazol (400 mg/dia) e fluconazol (400 mg/dia) (1, 4, 6, 14).

A profilaxia secundária para os pacientes com SIDA deve ser indicada em bases teóricas, visto que não existe experiência com a profilaxia secundária e não há dados referentes à segurança do uso prolongado destas drogas. Tem sido proposto nesta situação o uso do benzonidazol em dose única diária de 5 mg/kg três vezes por semana ou o nifurtimox na dose de 5 mg/kg três vezes por semana. O alopurinol ou os derivados triazólicos são drogas alternativas, e talvez mais adequados para uso crônico. Se a profilaxia primária poderia beneficiar os pacientes soropositivos para o HIV com doença de Chagas em sua fase indeterminada é uma questão que resta ainda ser estabelecida (1, 4).

A pesquisa da infecção pelo *T. cruzi* deve ser realizada rotineiramente em indivíduos soropositivos para o HIV provenientes de regiões endêmicas para a doença de Chagas, visto que a reativação desta infecção faz parte dos diagnósticos diferenciais em pacientes com SIDA com quadros de encefalites/meningoencefalites e/ou miocardite. Provavelmente vários casos não estejam sendo reconhecidos devido à não-pesquisa rotineira

de anticorpos anti - *T. cruzi* em soropositivos para o HIV e à não-inclusão rotineira da pesquisa de tripomastigotas do *T. cruzi* no LCR e no sangue periférico de pacientes com manifestações neurológicas e/ou com miocardite. Torna-se, pois, imperioso incluir a reativação da doença de Chagas na lista de diagnósticos diferenciais das encefalites/meningoencefalites e das miocardites em indivíduos soropositivos para o HIV, e considerar a possibilidade de infecção pelo HIV em pacientes com encefalite/meningoencefalite e/ou miocardite por *T. cruzi*.

#### SUMMARY

*Trypanosoma cruzi* encephalitis in patient presenting the Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – case report.

A forty- four year old patient with AIDS, presented a sudden onset of mental confusion, paresthesia in the right superior limb, followed by obtundation and light-headedness. In the neurological exam the patient was reactive to painful stimuli, was unresponsive to verbal stimuli and showed globally diminished reflexes and a positive Babinsky reflex. Computerized tomography scan revealed ring shaped lesions involved by edema in the right frontal and occipital lobes, and bilaterally in the parietal cortex. The patient presented antibodies against *Trypanosoma cruzi* (immunofluorescence, hemagglutination, complement fixation). Microscopy exam of the cerebrospinal fluid showed numerous *Trypanosoma cruzi* tripomastigotes. The patient underwent treatment with benzonidazol, 600 mg/day.

**KEYWORDS:** Chagas disease. Acquired immune deficiency syndrome. Encephalitis. *Trypanosoma cruzi*. American trypanosomiasis, HIV

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Conceição Aparecida Peixoto e a José Breno Alvares de Brito, do Laboratório Clínico do Hospital de Doenças Tropicais, pela realização das pesquisas de *Trypanosoma cruzi* no LCR e no sangue.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burgarelli, M.K.N. Contribuição para o estudo clínico-laboratorial e imunológico da associação entre a doença de Chagas e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Rev.Pat.Trop.*, 25: 81-167, 1996.
2. Del Castillo, M.; Mendoza, G.; Oviedo, J.; Perez-Bianco, R.P.; Anselmo, A.E. & Silva, M. AIDS and Chagas' disease with central nervous System tumor-like lesion. *Am.J.Med.*, 88: 693-694, 1990.
3. Dias, J.C.P. & Silveira, A.C. Situação atual da doença de Chagas no Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 29 (supl. II):19-21, 1996.
4. Ferreira, M.S.; Nishioka, S.A.; Silvestre, M.T.A.; Borges, A.S.; Nunes-Araújo, F.R.F. & Rocha, A. Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS: report of three new cases and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.*, 25:1357-1400, 1997.

5. Gluckstein, D.; Ciferri, F. & Ruskin, J. Chagas' disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.*, 92:429-432, 1992.
6. Jesus, C.A.S.; Soares, C.A.S. & Pasternak, J. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) associada com infecção do sistema nervoso central. *J. Bras. Patol.*, 31:110-113, 1995.
7. Kirchhoff, L.V. American trypanosomiasis (Chagas' disease) – A tropical disease now in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 329: 639-644, 1993.
8. Lazo, J.E.; Mendes, A.C.O.; Rocha, A.; Frenkel, J.K.; Marquez, J.O.; Chapadeiro, E. & Lopes, E.R. Meningoencefalites toxoplásmica e chagásica em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana: diagnóstico diferencial anatomopatológico e tomográfico. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 31:163- 171, 1998.
9. Oddó, D.; Casanova, M.; Acuña, G.; Ballesteros, J. & Morales, B. Acute Chagas' disease (trypanosomiasis americana) in acquired immunodeficiency syndrome: report of two cases. *Hum. Pathol.*, 23:41-44, 1992.
10. Pentreath, V.W. Trypanosomiasis and the nervous system – pathology and immunology. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 89: 9-15, 1995.
11. Pittella, J.E.H. Central nervous system involvement in Chagas' disease. An updating. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 35:111-116, 1993.
12. Rocha, A.; Ferreira, M.S.; Nishioka, S.A.; Silva, M.; Burgarelli, M.K.N. Silva, A.M.; Moura, L.P.; Ugrinovich, R. & Raffini, C.N. *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis and myocarditis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 35:205-208, 1993.
13. Salgado, P.R.; Gorski, A.G.; Aleixo, A.R. & Barros, E.D.M. Tumor-like lesion due to Chagas' disease in a patient with lymphocytic leukemia. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 38:285-288, 1996.
14. Solari, A.; Saavedra, H.; Sepúlveda, C.; Oddó, D.; Acuña, G.; Labarca, J.; Muñoz, S.; Cuny, G.; Brengues, C.; Veas, F. & Bryan, R.T. Successful treatment of *Trypanosoma cruzi* encephalitis in a patient with hemophilia and AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, 16:255-259, 1993.