

Neuroesquistossomose

Otávio Augusto Moreno de Carvalho*

O conhecimento básico sobre a esquistossomose e suas formas de apresentação clínica é necessário para o adequado entendimento da neuroesquistossomose. A reação inflamatória em torno dos ovos é mais intensa, e os granulomas formados nas fases iniciais da doença são maiores, com característica necrótico-exsudativas, fase na qual uma resposta imunológica de tipo Th1 predomina. À medida que o tempo passa e a doença se cronifica, a reação inflamatória em torno de novos ovos tende a ser mais discreta, com formação de granulomas menores mediados por uma resposta imunológica predominantemente Th2.

ESQUISTOSSOMOSE

Introdução

A esquistossomose é uma doença parasitária causada por vermes do gênero esquistossoma, trematódeos digenéticos e únicos a habitar a corrente sanguínea do ser humano. Cinco espécies de esquistossoma infectam o homem: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma intercalatum* e *Schistosoma mekongi*. Em 2002, a Organização Mundial da Saúde estimou que mais de 200 milhões de pessoas estavam infectadas pelo esquistossoma em todo o mundo, primariamente crianças e adultos jovens. No Brasil, onde a única espécie existente é o *S. mansoni*, cerca de 6 milhões de pessoas são infectadas, e os Estados de Minas Gerais e Bahia são os que apresentam maior prevalência. Devido aos programas de saneamento básico, as formas mais graves da doença, que são a esquistossomose hepatoesplênica e a esquistossomose cardiopulmonar, têm sido diagnosticadas com frequência cada vez menor em nosso meio. Globalmente, existe uma tendência, não só ao aumento da prevalência onde

a doença já é endêmica, mas também à sua expansão em novas áreas, em decorrência do crescimento populacional, da expansão das áreas irrigadas e de novas fontes de água (oferecendo novos *habitats* ao hospedeiro intermediário), do aumento das viagens internacionais e de migração populacional.

Etiologia

O hospedeiro definitivo, entre os quais está o ser humano, é infectado, através do contacto com água contaminada com cercárias, o estágio de vida livre infectante do parasita. Na presença da luz solar e com temperatura ótima da água, as cercárias emergem dos caramujos, que são os hospedeiros intermediários do esquistossoma, e nadam ativamente. A penetração na pele humana intacta se faz por atividade mecânica e secreção de enzimas proteolíticas. Ao penetrar na pele do hospedeiro definitivo, a cercária perde sua cauda bifurcada e se transforma em esquistossômulo, que invade o sistema linfático e é transportado pela corrente sanguínea aos pulmões de onde, após curto período de tempo, finalmente vai à circulação portal para se transformar em verme adulto. Quando atingem maturidade sexual, os vermes adultos migram para sítios anatômicos específicos característicos para cada espécie de esquistossoma, dando origem às síndromes específicas associadas a cada uma delas. *S. mansoni* é encontrado no plexo venoso mesentérico inferior, *S. japonicum*, nas veias mesentéricas superiores, *S. haematobium*, no plexo venoso perivesical e periuretral, *S. intercalatum* e *S. mekongi* nos vasos mesentéricos. Ao contrário dos outros vermes, o esquistossoma é digenético, sendo o macho diferente da fêmea. Os vermes adultos medem cerca de 1 a 2 cm de comprimento e o macho alberga a fêmea no canal ginecóforo. Quando fertilizadas, as fêmeas iniciam a oviposição nas pequenas veias tributárias. Os ovos das três espécies mais importantes de esquistossoma têm características morfológicas distintas, e esta distinção concorre para diferenças na fisiopatogenia da neuroesquistossomose: o ovo do *S. mansoni* mede 155 × 66 micrômetros e tem espinho proeminente e lateral, o do *S. hae-*

* As repetições existentes neste texto são propositais e partem do princípio de que “a repetição é a alma do ensino por promover a retenção da informação”; e as ilustrações foram colocadas porque “uma imagem vale mais que mil palavras” (Confúcio).

matobium mede 143×60 micrômetros e tem espinho terminal e o do *S. japonicum* é de tamanho menor, medindo 74×66 micrômetros, arredondado, com pequeno espinho curvo. Os ovos chegam ao lúmen do trato urinário (*S. haematobium*) ou digestivo (demais espécies) e são levados ao meio ambiente pela urina ou fezes do hospedeiro, eclodindo quando depositados em água doce, liberando miracídeos móveis, que infectam caramujos específicos. Nos caramujos, os miracídeos se dividem assexuadamente e, em 4 a 6 semanas, cercárias infectantes são liberadas na água.

Epidemiologia

O ser humano é hospedeiro definitivo, mas não único, para as cinco espécies de esquistossoma com importância clínica. O *S. mansoni* pode, também, infectar roedores, marsupiais e gado; o *S. haematobium* é o menos adaptável a hospedeiros não humanos, mas outros primatas e mesmo alguns roedores podem ser por ele infectados; o *S. japonicum* é o menos hospedeiro-específico e infecta uma grande variedade de mamíferos. O *S. mansoni* é prevalente na África e Oriente Médio, no Caribe e América do Sul; o *S. haematobium*, na África e Oriente Médio; o *S. japonicum* na China, Filipinas e Indonésia. As outras duas espécies são menos prevalentes: *S. intercalatum* é encontrado na África Central e Oriental e *S. mekongi* nas regiões mais afastadas do Oriente.

Formas Clínicas da Esquistossomose

Esquistossomose aguda, forma toxêmica, febre de Katayama ou síndrome de Katayama

Ocorre, principalmente, em pessoas provenientes de áreas não endêmicas, 4 a 6 semanas após infecção em águas contaminadas. É uma síndrome “doença do soro-like”, com aumento das globulinas séricas, formação e deposição de imunocomplexos, que são suscitados como resposta a antígenos do ovo e do verme adulto após intensa disseminação visceral do ovo e formação de granulomas. Tem início agudo, com febre, calafrios, sudorese, perda do apetite, dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, urticária, cefaleia, tosse seca, mialgia, rash maculopapular, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e eosinofilia são comuns. Essas manifestações clínicas, via de regra, são transitórias, persistindo por alguns dias ou semanas e são, em geral, revertidas completamente com tratamento. Acomete, mais amiúde, adolescentes e adultos jovens, e qualquer das cinco espécies de esquistossoma pode ser responsável, porém é mais comum nas infecções pelo *S. japonicum*, provavelmente, porque esta espécie produz maior número de ovos.

Forma intestinal ou hepatointestinal

Consideradas formas leves, ou formas crônicas leves, nos indivíduos infectados pelo *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* e/ou *S. mekongi*, cerca de 90 a 95% dos indivíduos infectados pelo *S. mansoni* evoluem para esta forma da doença. Clinicamente, “não” apresentam sintomas da parasitose.

Formas crônicas hepatoesplênica e cardiopulmonar

Cerca de 5% dos pacientes infectados pelo *S. mansoni* evoluem para as formas mais graves da doença, que são a esquistossomose hepatoesplênica e a cardiopulmonar. Na forma hepatoesplênica, a obliteração dos espaços portais por fibrose decorrente dos granulomas, promove hepatomegalia e hipertensão portal com conseqüente formação de *shunts* portosistêmicos venosos e esplenomegalia congestiva. Nesta forma, os ovos podem escapar para os pulmões, causando hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (forma cardiopulmonar). Cerca de 11 a 33% dos pacientes com a forma hepatoesplênica desenvolvem *cor pulmonale* (forma cardiopulmonar). Havendo formação de *shunts* arteriovenosos, ovos podem passar para a circulação arterial e ser embolizados para outros órgãos, particularmente, para o cérebro.

Esquistossomose do trato urinário

A esquistossomose devido ao *S. haematobium* acomete o trato urinário. A maioria dos vermes adultos migra das veias mesentéricas para as veias pélvicas. Seus ovos são depositados na parede vesical e uretral, embora alguns possam ser depositados na mucosa retal. Disúria e hematúria são comuns. Obstrução vesical pode ocorrer nos casos mais graves. Nos estágios finais, estão associadas insuficiência renal crônica, infecções secundárias e câncer vesical.

NEUROESQUISTOSSOMOSE

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer em qualquer tempo após o início da oviposição, e pode ser sintomático ou assintomático. Em se tratando da neuroesquistossomose mansônica, única existente no Brasil, a grande maioria das formas sintomáticas ocorre nos estágios iniciais da infecção, durante sua lenta evolução para as formas crônicas e graves, ou, concomitantemente às formas leves, ou seja, forma intestinal ou hepatointestinal. A neuroesquistossomose é a forma ectópica mais comum e mais grave da esquistossomose. Entre suas diferentes apresentações, a forma mielorradicular é a mais frequente. Estudos demonstram que 5 a 6% das mielopatias não traumáticas e não neoplásicas, em áreas endêmicas para *S. mansoni*, são de origem esquistossomótica. Estudos *post-mortem* demonstraram que 20 a 30% dos pacientes com esquistossomose mansônica têm comprometimento do SNC e que a prevalência da forma assintomática é 3 a 4 vezes maior que a da forma sintomática. O tamanho e o formato do ovo das diferentes espécies de esquistossoma desempenham papel importante na determinação da forma de apresentação da neuroesquistossomose.

Envolvimento Neurológico na Fase Aguda ou Toxêmica: Encefalite, Encefalomielite, Vasculite Cerebral

Na vigência ou logo após a forma aguda ou toxêmica da esquistossomose (Síndrome de Katayama), embora pouco

frequente, pode ocorrer quadro de encefalite ou encefalomielite, como parte constituinte da própria manifestação aguda ou toxêmica e, provavelmente, tendo a mesma fisiopatogenia. Sintomas e sinais como delírio, confusão mental, perda da consciência, cefaleia, convulsões, disfasia, perturbações visuais, déficits motores focais, desvio conjugado do olhar, síndrome cerebelar e incontinência vesical e fecal podem ocorrer. Estudos de imagem podem evidenciar edema cerebral e múltiplas lesões focais encefálicas, notadamente em território das artérias comunicantes. O exame do liquor pode revelar citometria normal ou pleocitose discreta e conteúdo proteico discreta ou moderadamente elevado. Tratamento de suporte, uso de corticosteroides e tratamento específico resultam, via de regra, em completo restabelecimento.

Vasculite do SNC também pode ocorrer na fase aguda da esquistossomose, podendo, inclusive, ser desencadeada pelo uso de praziquantel (sem uso associado de corticosteroides) para tratamento específico da infecção nesta fase. A vasculite é de provável origem imunotóxica, mediada por eosinófilos (liberação de substâncias existentes em seus grânulos, como a proteína básica maior e a peroxidase), e ocorre mais frequentemente em pacientes com eosinofilia acentuada. A RNM evidencia múltiplas lesões corticais e subcorticais localizadas em territórios das artérias comunicantes, como acontece na encefalite previamente descrita, no entanto com presença de infartos *border zone* sugestivos de vasculite cerebral. Tratamento com corticosteroides reverte o quadro, após o que se trata especificamente a infecção.

Neuroesquistossomose cerebral

A neuroesquistossomose cerebral é mais frequentemente causada pelo *S. japonicum*, seguida do *S. mansoni* e, depois, do *S. haematobium*.

A neuroesquistossomose cerebral, devido à presença do ovo do parasita *in situ*, pode ser sintomática ou assintomática. A presença de sintomas depende: 1) da quantidade de ovos numa região circunscrita do cérebro; 2) da intensidade da reação inflamatória em torno dos ovos (podendo chegar a formar um pseudotumor); 3) da existência de efeito de massa com compressão e deslocamento de estruturas cerebrais; 4) da localização da lesão.

Neuroesquistossomose cerebral sintomática

Devido às características do ovo, menor, arredondado e com espinho pequeno e curvo (o que facilita seu embolismo para o cérebro), e por ser a espécie que põe maior número de ovos, independentemente de sua forma clínica, a esquistossomose pelo *S. japonicum* é a que apresenta forma cerebral sintomática com maior frequência (2 a 4% dos pacientes infectados).

Nas formas não graves da esquistossomose mansônica, a migração anômala de vermes em acasalamento para locais próximos ao SNC, promovendo a deposição de vários ovos em uma área restrita do SNC ou seguida de oviposição *in situ*, ou a embolização maciça de ovos, a partir do sistema

venoso mesentérico portal para o SNC, compreendem os principais mecanismos para o estabelecimento da neuroesquistossomose mansônica sintomática. Em ambos os casos, o trajeto é feito através do fluxo venoso retrógrado no plexo venoso vertebral avalvular de Batson, o qual liga o sistema venoso portal e a veia cava inferior às veias da medula espinhal e do cérebro.

Qualquer uma das cinco espécies em apreço pode causar neuroesquistossomose cerebral sintomática. Crises convulsivas (parciais ou generalizadas), sinais e sintomas de hipertensão intracraniana e sinais focais (nas formas pseudotumorais), cefaleia aguda, alterações visuais, hemorragias cerebrais e meníngeas, com suas manifestações, podem ocorrer. Cefaleia, ataxia, nistagmo, náusea e vômitos estão presentes nas formas pseudotumorais cerebelares.

Neuroesquistossomose cerebral assintomática

A forma cerebral assintomática da neuroesquistossomose mansônica é mais frequente nas formas mais graves da esquistossomose, isto é, forma hepatoesplênica e, principalmente, forma cardiopulmonar. O ovo tem acesso ao cérebro pelo sistema arterial, através de *shunts* arteriovenosos pulmonares previamente estabelecidos ou por anastomoses portopulmonares via veia ázigos, ou através do plexo venoso de Batson, como previamente descrito, com a ressalva de que a presença de hipertensão portal facilita a abertura das anastomoses, que conectam as veias da medula espinhal e cerebrais ao sistema venoso portal. Anastomoses portopulmonares, através das veias ázigos, permitem que ovos e vermes adultos cheguem aos pulmões, de onde podem, por meio das veias pulmonares, se transformar em êmbolos arteriais. A distribuição esparsa dos ovos no cérebro desses pacientes indica que a embolização de ovos isolados é a forma principal de invasão do SNC pelo *S. mansoni* nas formas graves da esquistossomose. A esparsa distribuição dos ovos e a reação inflamatória discreta ao seu redor explicam a ausência de sintomas, embora possam ser causa de crises convulsivas.

Neuroesquistossomose cerebral: diagnóstico e tratamento

A história epidemiológica e a demonstração da parasitose são dados importantes para a orientação diagnóstica.

As alterações à ressonância nuclear magnética na neuroesquistossomose podem ser inespecíficas ou sugestivas dessa patologia. As imagens com contraste em T1, que mostram lesão com realce linear central arrodada por múltiplos nódulos puntiformes realçados, formando uma imagem de aparência arborizada, são consideradas características dessa patologia, porém não patognomônicas.

Dependendo da localização da lesão, o líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser normal ou alterado. A descrição do LCR na neuroesquistossomose será apresentada adiante.

Alguns pacientes têm sido tratados cirurgicamente, sobretudo aqueles com a forma pseudotumoral, nos quais o diagnóstico não é estabelecido antes da cirurgia. Não havendo

indicação cirúrgica imediata, os pacientes podem ser tratados, clinicamente, com corticosteroides (para diminuir a reação inflamatória em torno dos granulomas e a hipertensão intracraniana) e drogas específicas para o *S. mansoni*. O detalhamento do tratamento será apresentado adiante.

Neuroesquistossomose da medula espinhal (NEME): aqui, o termo “medula espinhal” designa o conjunto formado pela medula, raízes nervosas, cone medular e cauda equina.

Ao contrário da forma cerebral, a neuroesquistossomose da medula espinhal é sintomática na grande maioria dos casos. Exceto pelo *S. japonicum*, que causa mais frequentemente neuroesquistossomose cerebral, as outras espécies estão mais relacionadas à NEME, sendo o *S. mansoni* o mais frequentemente associado a esta patologia. Considerada inicialmente entidade rara, a NEME tem sido cada vez mais diagnosticada em pacientes provenientes de áreas endêmicas. Sua real importância epidemiológica não é conhecida, mas sabe-se que, devido às dificuldades diagnósticas, à falta de difusão do seu conhecimento, de atenção, de treinamento e de experiência para o seu reconhecimento, sua identificação é dificultada, levando à falsa impressão de que é menos comum do que é na realidade, subestimando sua prevalência. Acomete mais frequentemente adultos jovens, do sexo masculino, portadores da forma intestinal ou hepatointestinal, em plena fase produtiva da vida. Quando não diagnosticada e tratada precocemente, com frequência deixa sequelas irreversíveis com consequentes prejuízos pessoais, familiares, sociais e para a força de trabalho. Os próximos grupos mais afetados são os adolescentes e crianças, ambos do sexo masculino. Isso provavelmente se deve ao fato de uma maior exposição do sexo masculino, tanto às atividades aquáticas na infância, quanto às atividades profissionais em área rural.

A intensidade, a gravidade e as características clínicas dos sintomas e dos sinais dependem da quantidade de ovos na região acometida, da intensidade da reação inflamatória em torno destes ovos e do local da medula espinhal atingido. Desde as formas leves às gravíssimas e, provavelmente, formas subclínicas, ou mesmo assintomáticas, podem acontecer. A intensidade e gravidade dos sintomas podem, também, variar no mesmo paciente, durante a evolução da doença.

De acordo com os sinais e sintomas (que dependem da localização da lesão), pode-se dividir a NEME em três formas clínicas: forma medular com predomínio do envolvimento medular (a que apresenta pior prognóstico), forma mielorradicilar, quando se associam manifestações medulares e de raízes nervosas, e a forma da síndrome do cone-cauda equina (de prognóstico mais favorável). A forma mielorradicilar é a mais frequente seguida da forma medular e da forma da síndrome do cone-cauda equina. A forma mielorradicilar pode evoluir com piora e predomínio dos sintomas medulares, havendo passagem de uma forma clínica para outra (de mielorradicilar para medular). Os pacientes com NEME, raramente, apresentam evidência da esquistossomose sistêmica. Visitantes às áreas endêmicas, considerados *naïve*, geralmente, quando expostos à infecção maciça, podem desenvolver NEME associada à fase aguda da esquistossomose.

Fisiopatogenia

Fisiopatogenia I – Mecanismos de Acesso

Ambos, a migração anômala de vermes adultos em acasalamento para veias próximas à medula espinhal seguida de oviposição com consequente direcionamento destes ovos para uma área restrita do tecido nervoso ou a embolização direta de ovos, a partir das veias mesentéricas, podem ocorrer e, nas duas hipóteses, a via de acesso é o fluxo retrógrado, através do plexo venoso epidural vertebral avascular de Batson, que liga o sistema venoso portal e a veia cava inferior às veias da medula espinhal e cerebral.

Manobras que promovem o aumento da pressão intra-abdominal, como tosse ou defecação, podem facilitar a migração dos vermes ou a embolização dos ovos para a medula espinhal. Alguns pacientes referem realização de esforço físico importante ou de carregamento de peso, imediatamente, ou alguns dias antes do surgimento dos sintomas. Esse é um dado importante na anamnese e não deve ser esquecido. O tamanho pequeno e a forma arredondada dos ovos do *S. japonicum* lhes permitem a ascensão direta para o cérebro. O tamanho grande e a presença de espinho (terminal no ovo do *S. haematobium* e lateral e proeminente no ovo do *S. mansoni*) dificultam a progressão destes ovos, através do plexo venoso vertebral, para níveis mais altos do SNC, ficando eles aprisionados nas partes mais baixas da medula espinhal. O exame clínico revela, na maioria dos casos, comprometimento igual ou abaixo de T6, particularmente em T11 – L1. Isso é atribuído à presença mais frequente de anastomoses entre o plexo venoso de Batson e o sistema venoso portal nesta região.

Fisiopatogenia II – O ovo

A doença é deflagrada pela reação inflamatória que se forma em torno do ovo no tecido nervoso, e a gravidade e intensidade dos sintomas, bem como suas características clínicas, dependem da quantidade de ovos, da magnitude da reação inflamatória ao seu redor e de sua localização. A reação inflamatória granulomatosa, que se forma em torno do ovo, é suscitada por substâncias imunogênicas secretadas e excretadas pelo embrião maduro em seu interior, e por substâncias liberadas após sua morte. A reação inflamatória periovular é mais intensa nas fases iniciais da esquistossomose com tendência à formação de granulomas maiores, mais exsudativos e com maior formação de necrose, na qual há predomínio de uma resposta inflamatória de tipo Th1. Com o passar do tempo, essa resposta Th1 é regulada negativamente, dando lugar a uma resposta predominantemente Th2. O tempo total de vida do embrião é, no máximo, de 18 a 20 dias. A resposta imune, inicialmente discreta aos ovos imaturos, se intensifica à medida que o embrião amadurece, atingindo seu máximo (traduzido pelo maior volume que o granuloma atinge) em 4 a 8 dias. Após a morte e desintegração do embrião, a reação inflamatória gradualmente involui. A resolução total do processo requer pelo menos três meses.

Fisiopatogenia III – Imunopatogênese

A chegada do ovo ao tecido nervoso com consequente secreção e excreção de substâncias imunogênicas pelo miracídio maduro, entre elas o antígeno ovular solúvel, deflagra uma resposta inflamatória mediada por células T-helper CD 4 +, predominantemente de tipo Th2. Neste caso, os T-helpers, bem como outras células engajadas na resposta imunológica, produzem citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, que é um potente inibidor da resposta Th1; a IL-5 que promove a diferenciação, proliferação, maturação e ativação dos eosinófilos; IL-4 e IL-13 que promovem a maturação e ativação de células B, produção de IgE, IgG 1, IgG 3, IgA e inibição da produção de TNF alfa e IL-1 por parte dos macrófagos e monócitos. A resposta Th1 se caracteriza no engajamento das células T-helper CD4 + e das outras células envolvidas na resposta imunológica em produzir citocinas pro-inflamatórias, IL-2, IFN gama e TNF alfa, que têm, como um de seus resultados finais, a ativação de macrófagos e a síntese de IgG-2, partes de uma reação de hipersensibilidade do tipo retardada (DTH).

Fisiopatogenia IV – Mecanismos de Lesão Neurológica

Os mecanismos de lesão ao tecido nervoso na neuroesquistossomose são complexos e não estão totalmente esclarecidos. É provável que o tecido nervoso seja agredido, tanto por mecanismos diretos (agressão direta à mielina e aos axônios) ligados à resposta inflamatória, quanto por mecanismos indiretos decorrentes das alterações surgidas com o aparecimento da lesão e por ela mantidas. Agressão direta ao tecido nervoso, em decorrência da resposta inflamatória, como citotoxicidade celular anticorpo dependente, reação cruzada de anticorpos contra o tecido nervoso, toxicidade pela presença de IFN gama, TNF alfa e IL-6 são passíveis de acontecer. Substâncias existentes nos grânulos dos eosinófilos, como a proteína básica maior e a peroxidase (ambas envolvidas na imunidade contra a invasão por cercárias, em pacientes previamente infectados, e no combate ao esquistossômulo e ao miracídio), podem ser tóxicas ao tecido nervoso e estão implicadas na gênese da vasculite do SNC, que pode ocorrer na fase aguda da esquistossomose, e provavelmente participam da gênese da vasculite de etiologia imunológica que ocorre na lesão da NEME. Esta vasculite, que produz neoformação angiomatoide, flebite, arterite necrotizante, trombose e infiltrado inflamatório perivascular, causa alterações circulatórias isquêmicas e metabólicas danosas ao tecido nervoso. Ocorre, também, sofrimento por ocupação de espaço.

O conjunto desses fatores, atuando de forma prolongada e persistente, pode causar dano mielínico e axonal irreversível com consequentes sequelas permanentes.

Diagnóstico

O principal ingrediente para desencadear o diagnóstico da neuroesquistossomose da medula espinhal é a consciência de sua possibilidade.

Embora o padrão-ouro para o diagnóstico da NEME seja a demonstração histopatológica de reação inflamatória em torno dos ovos no tecido nervoso raquimedular, ele não é utilizado, porque a obtenção de tecido medular para estudo histopatológico depende de procedimento invasivo e, obviamente, arriscado, potencialmente lesivo para as funções neurológicas do paciente. Sendo assim, esse procedimento é reservado a casos graves, que não respondem ao tratamento e nos quais persiste dúvida diagnóstica. Na prática, o diagnóstico da NEME é presuntivo e se baseia em dados clínicos, epidemiológicos, na confirmação da infecção pelo *S. mansoni*, através de exame de fezes e/ou biópsia retal e na exclusão de outras possíveis causas de acometimento medular. O exame do LCR e a ressonância nuclear magnética são de valia para a corroboração diagnóstica. O afastamento de “outras possíveis causas de acometimento medular” é tarefa difícil, dispendiosa, requer a realização de exames específicos, sofisticados e caros, nem sempre disponíveis em pequenas cidades e na área rural. Por outro lado, o acometimento idiopático da medula espinhal não é condição infrequente, e nada impede que um paciente portador de esquistossomose sistêmica tenha uma mielopatia de outra causa qualquer, especialmente, em áreas endêmicas. A tríade clínica clássica da NEME é composta por dor lombar ou de membros inferiores (MMII), disfunção vesical e fraqueza de MMII. Qualquer paciente apresentando estes sintomas deve ser investigado para NEME. A instalação do quadro pode ser aguda ou subaguda, geralmente iniciada com dor lombar seguida de disfunção vesical e fraqueza de MMII de forma aguda ou com evolução em alguns dias. Com frequência esses pacientes, a maioria vinda de área rural, nos chegam para exame ambulatorial em cadeira de rodas e em uso de sonda vesical. A anamnese é importante para orientação diagnóstica. Nela, dados epidemiológicos, informação sobre diagnóstico prévio de esquistossomose, história de levantamento de peso ou de atividade com grande esforço físico, que possa ter levado a episódio de aumento da pressão intra-abdominal precedendo os sintomas, evolução e duração dos sinais e sintomas são de muita valia. Outros sintomas e sinais, que podem ocorrer, são parestesias, paraplegia flácida, disfunção fecal, disfunção sexual, diminuição ou exacerbação de reflexos tendinosos profundos.

Líquido cefalorraquidiano

O exame do LCR é importante para o diagnóstico da NEME porque: 1) as alterações inespecíficas, porém sugestivas, associadas à presença de anticorpos no LCR contra o *S. mansoni* estão presentes na grande maioria desses pacientes; 2) pode identificar condições clínicas capazes de mimetizar a NEME; 3) pode servir como um dos parâmetros para avaliação da resposta terapêutica e de duração do tratamento. Patologias, como infiltração por leucemias, linfomas ou metástases de tumores sólidos; mielorradiculite devido ao *C. neoformans*; sífilis; tuberculose; infecção pelo HTLV I/II e mielites bacterianas podem ser identificadas, através do exame do LCR. Pleocitose linfomononuclear (de ligeira a moderada) com pre-

sença de eosinófilos, hiperproteinorraquia moderada (podendo chegar à intensa) e anticorpos da classe IgG anti *S. mansoni* (facilmente identificados através de reações de ELISA, de imunofluorescência indireta e de inibição da hemaglutinação) estão presentes na maioria destes pacientes. Os eosinófilos podem estar presentes no LCR de mais de 80% dos pacientes sem uso prévio de corticosteroides. No entanto, independentemente de seu percentual, estas células sugerem infecção parasitária e, quando associadas aos dados clínicos característicos da NEME, reforçam este diagnóstico. Um exame de liquor normal ou a ausência de eosinófilos não afasta a possibilidade de NEME. Citoquinas e outros fatores envolvidos na resposta inflamatória podem ser identificados e quantificados no liquor e soro destes pacientes. A dosagem dessas citoquinas e de substâncias correlatas têm demonstrado que a resposta inflamatória na NEME é, predominantemente, do tipo Th2. Índice de IgG elevado pode ser demonstrado no liquor desses pacientes.

Ressonância nuclear magnética (RNM)

A RNM evidencia alterações na grande maioria dos casos de NEME. Aumento do diâmetro da medula e/ou de raízes, do cone medular e/ou de raízes da cauda equina podem ser observados em T1; hiperintensidade em T2 na região acometida, refletindo edema; e captação heterogênea de contraste com pequenas áreas focais de acentuação mais intensa, formando um padrão granular, podem ser observadas e sugerem o diagnóstico. A imagem considerada característica (porém não patognomônica) da NEME é composta de lesão linear central arrodeada por múltiplos nódulos puntiformes realçados (em T1 com contraste), formando uma imagem de aparência arborizada. No entanto, imagens menos específicas também podem ocorrer.

Eletroneuromiografia (ENMG)

Embora não específicas para NEME, alterações na ENMG são encontradas praticamente em todos os casos. Este exame evidencia em mais de 90% dos casos quadro de mielorradiculopatia bilateral, acometendo as raízes L2, L3, L4, L5, S1, S2, de intensidade variável entre elas e de maneira assimétrica em aproximadamente 40% dos casos. Reflexo H ausente ou anormal e onda F normal estão presentes em cerca de 80% dos casos. A ENMG pode ser útil no diagnóstico diferencial entre a forma mielítica da NEME e mielites transversas puras de outras etiologias, sem comprometimento radicular, por evidenciar, mesmo nestes casos de NEME, uma multiradiculopatia.

Tratamento e Prognóstico

O tratamento da NEME é feito primariamente com corticosteroides (CRT) e drogas específicas contra o *S. mansoni*, particularmente o praziquantel (PZQ). Como têm sido descritos alguns casos de morte, devido à disseminação sistêmica pelo *S. stercoralis*, por causa da imunossupressão decorrente da corticoterapia, o uso da ivermectina deve ser considerado.

Tão logo uma razoável suspeita de NEME seja feita, baseada em dados clínicos e epidemiológicos, o uso de CRT deve ser imediatamente iniciado, mesmo antes do resultado do liquor, da RNM e da confirmação da infecção pelo *S. mansoni*. O prognóstico pode depender grandemente da precocidade da atuação antiinflamatória e imunossupressora dessas drogas sobre a reação inflamatória, existente em torno dos ovos, no tecido nervoso. O esquema mais indicado é iniciar pulsoterapia com metilprednisolona (15 mg/kg/dia por 5 dias com dose máxima de 1 g/dia), divididos em duas doses, seguindo-se prednisona (1,5 a 2 mg/kg/dia) divididos em três doses, por 3 a 4 semanas, seguida de redução gradativa, com apenas uma dose diária, até completar sua parada total, em 3 a 4 meses. O uso isolado da prednisona, como descrito, também pode ser feito e é mais adequado a pacientes sem possibilidade de internamento hospitalar. O racional para a escolha desse esquema se baseia no conhecimento de que o tempo máximo de vida do embrião dentro do ovo é de 18 a 20 dias, que a reação inflamatória atinge seu máximo (caracterizado pelo maior volume do granuloma) em 4 a 8 dias, com o embrião maduro, a partir do que passa a involuir gradativamente, e que a resolução total do processo requer pelo menos 3 meses, não perdendo de vista a noção de que não necessariamente os ovos que chegaram ao SNC o fizeram no mesmo dia e/ou foram postos no mesmo dia. A maioria dos pacientes apresenta melhora clínica rapidamente após a introdução dos CRT, e em 2 a 3 meses estão curados ou estabilizados. No entanto, a necessidade da manutenção do CRT pode ser muito variável de um paciente para outro. Não é rara a piora dos sintomas num paciente que vinha melhorando ou mesmo uma “recaída” após a redução da droga, obrigando um novo aumento das doses. A retirada da droga, em pacientes cujo liquor ainda apresenta alterações inflamatórias importantes, deve ser avaliada com cautela. A intensidade e rapidez da melhora clínica dependem da forma clínica da NEME (sendo mais favorável e rápida na forma da síndrome do cone-cauda equina e menos favorável e mais lenta nas formas medulares), da extensão do dano neurológico e do tempo de regeneração do tecido nervoso lesado (mielina e axônios).

O uso do PZQ (60 mg/kg/dia por três dias, em duas doses diárias, com intervalo de 4 h entre as doses, com dose máxima diária de 5 g e dose total máxima de 15 g), deve ser iniciado tão logo a infecção pelo *S. mansoni* seja demonstrada, pelo achado de ovos nas fezes e/ou na biópsia retal. A busca por essa confirmação deve ser rápida e intensiva. A biópsia retal é exame simples e causa pouco ou nenhum incômodo ao paciente. Alguns pacientes em uso de CRT, mesmo em altas doses, só apresentam melhora clínica após o uso do PZQ e este fármaco tem sido utilizada isoladamente no tratamento da NEME com bons resultados.

Para aqueles pacientes com sequelas graves e incapacitantes são necessários tratamento e apoio multidisciplinar que envolve a presença de psicólogos, fisioterapeutas, enfermeiros, clínicos, neurologistas e terapeutas ocupacionais.

REFERÊNCIAS

- Araújo MI, de Jesus AR, Bacellar O, et al. Evidence of a T helper type 2 activation in human schistosomiasis. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1399-403.
- Betting LE, Pirani Jr C, de Souza Queiroz L, et al. Seizures and cerebral schistosomiasis. *Arch Neurol* 2005; 62: 1008-10.
- Boros DL. Immunopathology of *Schistosoma mansoni* infection. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 250-69.
- Braga BP, Costa Junior LB, Lambertucci JR. Magnetic resonance imaging of cerebellar schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36: 635-6.
- Carod Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, et al. *Schistosoma mansoni* myelopathy: clinical and pathologic findings. *Neurology* 2004; 63: 388-91.
- Carod-Artal FJ. Neurological complications of *Schistosoma* infection. *Trans Roy Soc Med Hyg* 2008; 102: 107-16.
- Cheever AW, Yap GS. Immunologic basis of disease and disease regulation in schistosomiasis. *Chem Immunol* 1997; 66: 159-76.
- Correa-Oliveira R, Malaquias LC, Falcão PL, et al. Cytokines as determinants of resistance and pathology in human *Schistosoma mansoni* infection. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 171-7.
- El-Cheikh MC, Dutra HS, Borojevic R. Eosinophil granulocyte proliferation and differentiation in schistosomal granulomas are controlled by two cytokines. *Lab Invest* 1991; 64: 93-7.
- Ferrari TC, Moreira PR, Cunha AS. Spinal cord schistosomiasis: a prospective study of 63 cases emphasizing clinical and therapeutic aspects. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 246-53.
- Ferrari TC. Involvement of Central Nervous System in the Schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99 (suppl. 1): 59-62.
- Ferrari TCA, Gazzinelli G, Corrêa-Oliveira R. Immune response and pathogenesis of neuroschistosomiasis mansoni. *Acta Tropica* 2008; 108: 83-8.
- Ferrari TCA, Moreira PR, Sampaio MJ, et al. Intrathecal cytokines in spinal cord schistosomiasis. *J Neuroimmunol* 2006; 177: 136-41.
- Ferrari TCA, Moreira PRR, Cunha AS. Clinical characterization of neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansoni* and its treatment. *Acta Tropica* 2008; 108: 89-97.
- Granier H, Potard M, Diraison P, et al. Acute encephalitis concurrent with primary infection by *Schistosoma mansoni*. *Med Trop (Mars)* 2003; 63: 60-3.
- Grzych JM, Pearce EJ, Cheever A, et al. Egg deposition is the major stimulus for the production of Th2 cytokines in murine Schistosomiasis mansoni. *J Immunol* 1991; 146: 1322-7.
- Haribhai HC, Bhigjee AI, Bill PL, et al. Spinal cord schistosomiasis. A clinical, laboratory and radiological study, with a note on therapeutic aspects. *Brain* 1991; 114: 709-26.
- Infante-Duarte C, Kamrati T. Th1/Th2 balance in infection. *Springer Semin Immunopathol* 1999; 21: 317-38.
- Jauréguiberry S, Ansart S, Perez L, et al. Acute neuroschistosomiasis: two cases associated with cerebral vasculitis. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 964-6.
- King CH. Schistosomiasis (*Schistosoma*). In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16. ed. Philadelphia: Saunders, 2000: 1073-4.
- Liu HQ, Feng XY, Yao ZW, et al. Characteristic magnetic resonance enhancement pattern in cerebral schistosomiasis. *Chin Med Sci J* 2006; 21: 223-7.
- Livramento JA, Machado LR, Silva CL, et al. Síndrome do líquido cefalorraquiano na neuroesquistossomose. *Arq Neuropsiquiatr* 1985; 43: 372-7.
- Magalhães-Santos IF, Lemaire DC, Andrade-Filho AS, et al. Antibodies to *Schistosoma mansoni* in human cerebrospinal fluid. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 294-8.
- Metwali A, Elliott D, Blum AM, et al. Granuloma eosinophils enhance IL-5 production by lymphocytes from mice infected with *Schistosoma mansoni*. *J Immunol* 1993; 151: 7048-56.
- Moreno-Carvalho OA, Nascimento-Carvalho CM, Bacelar AL, et al. Clinical and cerebrospinal fluid (CSF) profile and CSF criteria for the diagnosis of spinal cord schistosomiasis. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(2-B): 353-8.
- Mwatha JK, Kimani G, Kamau T, et al. High levels of TNF, soluble TNF receptors, soluble ICAM-1, and IFN-gamma, but low levels of IL-5, are associated with hepatosplenic disease in human schistosomiasis mansoni. *J Immunol* 1998; 160: 1992-9.
- Nascimento-Carvalho CM, Moreno-Carvalho OA. Clinical and cerebrospinal fluid findings in patients less than 20 years old with a presumptive diagnosis of neuroschistosomiasis. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 98-100.
- Nascimento-Carvalho CM, Moreno-Carvalho OA. Neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansoni*: a review of pathogenesis, clinical syndromes and diagnostic approaches. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2005; 47: 179-84.
- Naus CW, Chipwete J, Visser LG, et al. The contribution made by *Schistosoma* infection to non-traumatic disorders of the spinal cord in Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97: 711-21.
- Nobre V, Silva LC, Ribas JG, et al. Schistosomal myeloradiculopathy due to *Schistosoma mansoni*: report on 23 cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96 (Suppl.): 137-41.
- Pearce E, Caspar P, Grzych J, et al. Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*. *J Exp Med* 1991; 173: 159-66.
- Peregrino AJP, Puglia PMK, Bacheschi LA, et al. Diagnosis of schistosomiasis of the spinal cord: contribution of magnetic resonance imaging and electroneuromyography. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 597-602.
- Peregrino AJP, Puglia PMK, Nóbrega JPS, et al. Esquistossomose Medular. Análise de 80 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 603-8.
- Pittella JE, Lana-Peixoto MA. Brain involvement in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Brain* 1981; 104: 621-32.
- Pittella JE. Neuroschistosomiasis. *Brain Pathol* 1997; 7: 649-62.
- Richards F, Sullivan J, Ruiz-Tiben E, et al. Effect of praziquantel on the eggs of *Schistosoma mansoni*, with a note on the implications for managing central nervous system schistosomiasis. *Ann Trop Med Parasitol* 1989; 83: 465-72.
- Roberts M, Cross J, Pohl U, et al. Cerebral schistosomiasis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 820.
- Rodrigues Jr V, de-Melo FA, Magalhães EP, et al. Interleukin-5 and Interleukin-10 are major cytokines in cerebrospinal fluid from patients with active neurocysticercosis. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 1059-63.
- Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1212-20.
- Ross AG, Vickers D, Olds RG, et al. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 218-24.
- Sanelli PC, Lev MH, Gonzalez RG, et al. Unique linear and nodular MR enhancement pattern in schistosomiasis of the central nervous system: report of three patients. *Amer J Roentgenol* 2001; 177: 1471-4.
- Sarazin M, Caumes E, Cohen A, et al. Multiple microembolic borderzone brain infarctions and endomyocardial fibrosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome and in *Schistosoma mansoni* infestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 305-7.
- Scrimgeour EM, Gajdusek DC. Involvement of the central nervous system in *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infection. A review. *Brain* 1985; 108: 1023-38.
- Secor WE, Stewart SJ, Colley DG. Eosinophils and immune mechanisms. *J Immunol* 1990; 144: 1484-9.
- Silva LC, Maciel PE, Ribas JG, et al. Treatment of schistosomal myeloradiculopathy with praziquantel and corticosteroids and evaluation by magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1618-24.
- Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, et al. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke* 1995; 26: 1393-8.
- Trysberg E, Carlsten H, Tarkowski A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus* 2000; 9: 498-503.
- van der Werf MJ, de Vlas SJ, Brooker S, et al. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Trop* 2003; 86: 125-39.
- Watt G, Adapon B, Long GW, et al. Praziquantel in treatment of cerebral schistosomiasis. *Lancet* 1986; 2: 529-32.
- World Health Organization. Prevention and Control of Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminthiasis: Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, Technical Report Series No. 912, 2002.