

Relato de Caso / Case Report

## Reativação da doença de Chagas com envolvimento do sistema nervoso central durante tratamento de linfoma não Hodgkin

### *Reactivation of Chagas' disease with central nervous system involvement during the treatment of non-Hodgkin lymphoma*

Leonardo R. Oliveira<sup>1</sup>

Larissa L. T. Assis<sup>2</sup>

André Luiz Maltos<sup>3</sup>

Meire Cristina F. R. Cali<sup>4</sup>

Helio Moraes-Souza<sup>5</sup>

*Estados de imunossupressão têm provocado mudanças na história natural da doença de Chagas com descrição de reativação da doença em pacientes com a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), durante transplantes de órgãos e em quimioterapia de malignidades hematológicas. É relatado caso de reativação de doença de Chagas com meningoencefalite durante quimioterapia de linfoma não Hodgkin não relacionado a transplante de células-tronco hematopoéticas com tardia detecção de Trypanosoma cruzi em sangue e líquido cefalorraquidiano. Apesar de tratamento específico com benzonidazol, paciente morreu após oito dias. Alta suspeição clínica com abordagens diagnósticas sensíveis é fundamental para diagnóstico precoce e início de tratamento com objetivo de diminuir mortalidade. Rev. Bras. Hematol. Hemoter: 2010;32(3):269-272.*

**Key words:** Doença de Chagas; Trypanosoma cruzi; linfoma; quimioterapia; imunossupressão; transplante de células-tronco.

### Introdução

A doença de Chagas (DC) é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, representando a terceira mais prevalente infecção parasitária do mundo, após malária e esquistossomose.<sup>1</sup> Amplamente distribuída pelo continente americano acomete ao redor de 11 milhões de pessoas, com 3-5 milhões de infectados no Brasil.<sup>1-4</sup> A sua reativação em casos de imunossupressão grave tem sido amplamente demonstrada.<sup>3,5-9</sup>

Os relatos de reativação da DC em pacientes com neoplasias hematológicas comumente associam-se ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) correlacionadas à imunossupressão devido à doença de base, terapia antitu-

moral e regimes de condicionamento.<sup>3</sup> Escassos são os relatos de reativação da doença na vigência de quimioterapia de doença onco-hematológica não associada a TCTH.<sup>3,10,11</sup>

O presente caso ilustra reativação da DC com comprometimento de sistema nervoso central em paciente em quimioterapia para linfoma não Hodgkin não relacionado à TCTH, com tardia detecção do parasita em sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) e desfecho fatal a despeito de tratamento.

### Relato do caso

Mulher, 67 anos, foi admitida no serviço de Hematologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em agosto de

<sup>1</sup>Médico hematologista e hemoterapeuta do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) – Uberaba-MG.

<sup>2</sup>Médica hematologista e hemoterapeuta – Santos-SP.

<sup>3</sup>Médico patologista clínico do Laboratório Central da UFTM – Uberaba-MG.

<sup>4</sup>Médica hematologista e hemoterapeuta do Hospital de Clínicas da UFTM e da Fundação Hemominas – Uberaba-MG.

<sup>5</sup>Professor Titular da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da UFTM e pesquisador da Fundação Hemominas – Uberaba-MG.

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) e Fundação Hemominas – Uberaba-MG.

**Correspondência:** Helio Moraes de Souza  
Rua Getúlio Guaritá, 250 – Bairro Abadia  
38025-440 – Uberaba-MG – Brasil  
Fax: (55 34) 3318-5560  
E-mail: helio.moraes@dcm.uftm.edu.br  
Doi: 10.1590/S1516-84842010005000080

2008 por febre vespertina diária, sudorese fria profusa, emagrecimento de 4 kg e linfonomegalia periférica generalizada, iniciados há seis meses. Ao exame físico, linfonomegalia periférica e hepatoesplenomegalia representaram achados mais marcantes com exame neuropsiquiátrico normal. Dentre os antecedentes pessoais destacou-se doença de Chagas na forma crônica mista (cardíaca arritmogênica e digestiva colônica).

Biópsia excisional de linfonodo inguinal com estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico definiram diagnóstico de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B em fase leucêmica, confirmada por imunofenotipagem de sangue periférico por citometria de fluxo. A análise do LCR foi normal (três linfócitos típicos/mm<sup>3</sup>; proteinorraquia 26 mg/dL; glicorraquia 85 mg/dL). Sorologias foram não reagentes para VDRL, HIV 1-2, HTLV I-II e hepatites B e C, e reagente para doença de Chagas em imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta e ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*).

Quimioterapia sistêmica (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) e intratecal (metotrexato, citarabina e dexametasona) a cada 21 dias foram iniciadas, totalizando oito ciclos. Paciente recebeu suporte com fator estimulante de colônias de granulócitos (filgrastima 300 µg/dia D4-D13) e profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* com sulfametoxazol e trimetopim, sem atrasos na administração de quimioterápicos.

No quinto ciclo de quimioterapia, iniciaram-se parestesias em membros superiores e cefaleia frontal pulsátil com progressão das mesmas culminando após fim de quimioterapia com tonturas, ataxia de marcha, tetraparesia e hiporreflexia global, persistindo ausentes os sinais de irritação meníngea. Estudo de imunofenotipagem de células do LCR por citometria de fluxo revelou padrão policlonal. Estudos seriados de LCR com pesquisa de parasitas e culturas (bactérias, fungos e micobactérias) foram negativos bem como hemoculturas seriadas. Tomografia computadorizada de crânio foi normal.

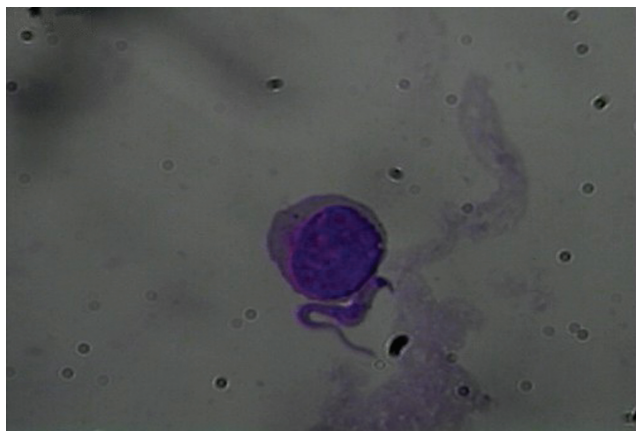


Figura 1. Forma tripomastigota de *T. cruzi* (próxima a linfócito) em LCR. Coloração de Leishman (1000X)

Por piora neurológica progressiva após término de quimioterapia, foi realizado novo estudo do LCR com demonstração de formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi* (Figura 1), também detectado em sangue periférico. Carga parasitária inicial foi de  $3 \times 10^4$  parasitas/mm<sup>3</sup> em LCR e sangue (micro-hematócrito). Caracterizada a reativação de DC (meningoencefalite) foi iniciado tratamento específico com benzonidazol 5 mg/kg/dia via oral. Avaliação de carga parasitária após terceiro dia de tratamento mostrou redução da mesma com micro-hematócrito negativo e 3-4 parasitas por campo em LCR. Sinais clínicos relativos ao comprometimento da função cardíaca não se fizeram presentes.

A despeito de redução de carga parasitária, houve deterioração do estado neurológico com progressivo rebaixamento no nível de consciência, necessidade de ventilação mecânica complicada por pneumonia bacteriana hospitalar e choque séptico, com óbito no oitavo dia após início de benzonidazol.

## Discussão

São escassos os relatos de reativação da DC durante quimioterapia de doenças onco-hematológicas, não relacionada ao TCTH. No presente caso, paciente iniciou manifestações neurológicas na segunda metade da quimioterapia e reativação de DC foi tardiamente reconhecida pela demonstração do *T. cruzi* no LCR e no sangue periférico com elevada carga parasitária, apesar de análises seriadas em LCR.

A reativação da DC em doenças onco-hematológicas é mais frequentemente associada ao TCTH. Todavia, são descritos casos esporádicos em quimioterapia de linfoma não Hodgkin, linfoma Hodgkin e leucemia linfóide aguda, não associados a TCTH.<sup>3,10,11</sup>

Em áreas não endêmicas para DC, sua reativação é reconhecida com frequência crescente devido a movimentos migratórios de pessoas infectadas pelo protozoário para estas áreas. Assim, tanto em áreas endêmicas como em não endêmicas, pacientes que necessitem de transplantes de órgãos como TCTH e doadores de órgãos cronicamente infectados pelo *T. cruzi* possuem risco elevado de infecção/reativação e transmissão da DC, respectivamente.<sup>8,12</sup>

Muito do conhecimento da reativação da DC deriva de pacientes com a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS). A importância da imunidade celular no controle do *T. cruzi* é demonstrada em estudo focando o papel de linfócitos T CD8. Há aumento de parasitas em tecidos e infecção grave com menor sobrevivência em ratos infectados quando de depleção qualitativa ou quantitativa de linfócitos T CD8, bem como aumento de resistência à infecção e seus danos com emprego de *boosting* destas células imunes.<sup>13</sup> A reativação da doença em pacientes imunossuprimidos por diferentes causas é mais uma evidência de tal fato.<sup>4,7,14</sup>

O envolvimento neurológico ocorre em 70%-90% dos casos, e o cardíaco em 10%-55%, podendo estes coexistir.<sup>2,4,5</sup>

O envolvimento neurológico pode se apresentar na forma de lesões expansivas, encefalite ou meningoencefalite, com estudos de neuroimagem podendo ser normais, como observado neste relato. Achados liquóricos comumente encontrados na meningoencefalite chagásica são pleocitose linfocítica, hiperproteínoorraquia e hipoglicorraquia.<sup>2,6</sup> O envolvimento cardíaco dá-se principalmente por meio de miocardite, que pode ser subclínica ou, provavelmente, surgir tardiamente na evolução natural da reativação.<sup>4,5</sup> No presente caso, apesar do alto parasitismo no sangue periférico, não foram evidenciados sinais de miocardiopatia aguda.

O diagnóstico requer alto índice de suspeição devendo ser considerado em pacientes chagásicos com febre ou sinais e sintomas neurológicos ou cardiológicos sob estado imunossupressor. Os métodos empregados baseiam-se na pesquisa de formas amastigotas do protozoário em tecidos e tripomastigotas em sangue periférico e outros líquidos orgânicos, e técnica da PCR (*Polymerase Chain Reaction*), sendo os estudos sorológicos para DC de limitada valia.<sup>3,4,8,15</sup> Hemocultura e xenodiagnóstico não devem ser interpretados como confirmatórios do diagnóstico de reativação pela possibilidade de positividade em qualquer fase da doença.<sup>6</sup> Outrossim, testes parasitológicos negativos não excluem a possibilidade de reativação da doença.<sup>8,15</sup>

A técnica da PCR, com detecção do DNA do protozoário trouxe importantes contribuições para o diagnóstico precoce pela detecção de reativação parasitária (precedendo à reativação clínica) e controle da efetividade do tratamento.<sup>1,14</sup> Apresenta alta sensibilidade (96%-100%) comparada à hemocultura e xenodiagnóstico, considerados de elevada especificidade, baixa sensibilidade, desconfortáveis e demorados.<sup>1,9,14,16</sup> Todavia, a técnica não está rotineiramente incorporada à prática clínica e requer padronização para seu emprego.<sup>1,14</sup>

O tratamento deve ser instituído rapidamente com benznidazol (5 mg/kg/dia por 60-90 dias) ou nifurtimox (8-10 mg/kg/dia por 60-120 dias). A profilaxia primária com benznidazol em chagásicos crônicos sob terapia imunossupressora em malignidades hematológicas não é recomendada a despeito da demonstração de efeito protetor da droga contra a reativação parasitária de pacientes em corticoterapia.<sup>7</sup> À profilaxia primária contrapõem-se efeitos colaterais da droga, como a mielotoxicidade, potencializados e superpostos aos efeitos de quimioterapia antitumoral (razão da sua não utilização no presente caso) e de regime de condicionamento em TCTH.

## Conclusão

Para diagnóstico precoce da reativação da DC em pacientes imunossuprimidos, como ilustrado neste caso, é fundamental alta suspeição baseada em achados clínicos e epidemiológicos. Além disto, a padronização de condutas e técnicas como a PCR para a detecção precoce de reativação

parasitária com vistas a início de tratamento precoce trará importante contribuição para redução de mortalidade.

## Abstract

*Immunosuppression has caused changes in the natural history of Chagas' disease with reports of reactivation of the disease in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and organ transplant patients and during chemotherapy treatment in patients with hematological malignancies. We report on a case of reactivation of Chagas' disease in a patient with meningoencephalitis during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma without any relation to hematopoietic stem-cell transplantation and with late detection of Trypanosoma cruzi in blood and cerebrospinal fluid. Despite specific treatment with benznidazole, the patient died 8 days later. High clinical suspicion and sensitive diagnostic methods are fundamental for early diagnosis and initiation of treatment in order to minimize mortality. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(3): 269-272.*

**Key words:** Chagas disease; *Trypanosoma cruzi*; lymphoma; chemotherapy; immunosuppression; stem cell transplantation.

## Referências Bibliográficas

1. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, et al. Usefulness of PCR strategies for the early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(6):1633-40.
2. Madalosso G, Pellini ACG, Vasconcelos MJ, Ribeiro AF, Weissmann L, Oliveira Filho GS, et al. Chagasic meningoencephalitis: case report of a recently included AIDS-defining illness in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2004;46(4):199-202.
3. Rezende REF, Lescano MA, Ramalho LN, Figueiredo JFC, Dantas RO, Meneghelli UG, et al. Reactivation of Chagas' disease in a patient with non-Hodgkin's lymphoma: gastric, oesophageal and laryngeal involvement. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100(1):74-8.
4. DiazGranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, Valderrama SL, Alquichire C, Franco-Paredes C. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):324-30.
5. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis.* 2008;12(6):587-92.
6. Ferreira MS. Chagas disease and immunosuppression. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94 Suppl I:S325-27.
7. Nishioka SA. Benznidazol na quimioprofilaxia primária da reativação de doença de Chagas em chagásicos crônicos em uso de corticosteróides em doses imunodepressoras: há evidência suficiente para a recomendação do seu uso? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33(1):83-5.
8. Dictar M, Sinagra A, Verón MT, Luna C, Dengra C, De Rissio A, et al. Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(4):391-3.
9. Lages-Silva E, Ramirez LE, Silva-Vergara ML, Chiari E. Chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency

- syndrome: diagnosis, follow-up, and genetic characterization of *Trypanosoma cruzi*. Clin Infect Dis. 2002;34(1):118-23.
10. Metze K, Lorand-Metze I, Almeida EA, Moraes SL. Reactivation of Chagas' myocarditis during therapy of Hodgkin's disease. Trop Geogr Med. 1991;43(1-2):228-30.
  11. Kohl S, Pickering LK, Frankel LS, Yaeger RG. Reactivation of Chagas' disease during therapy of acute lymphocytic leukemia. Cancer. 1982;50(5):827-8.
  12. Moraes-Souza H, Bordin JO. Strategies for prevention of transfusion-associated Chagas' disease. Transf Med Rev. 1996; X(3):161-70.
  13. Padilla AM, Bustamante JM, Tarleton RL. CD8+ T cells in *Trypanosoma cruzi* infection. Curr Opin Immunol. 2009;21(4): 385-90.
  14. Braz LMA, Amato Neto V, Okay TS. Reactivation of *Trypanosoma cruzi* infection in immunosuppressed patients: contributions for the laboratorial diagnosis standartization. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2008;50(1):65-6.
  15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38 Suppl III:S1-29.
  16. Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, Favaloro R, Perrone S, Laguens R, Levin MJ. Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by Polymerase Chain Reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. J Heart Lung Transplant. 2000;19(11):1114-7.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 26/01/2010

Aceito após modificações: 23/03/2010