

SÍNDROME NEUROLÓGICO AGUDO PÓS-MALÁRIA

Gonçalo MATIAS, Nuno CANAS, Isabel ANTUNES, José VALE

RESUMO

O aparecimento de manifestações neurológicas na malária associa-se habitualmente a infecção grave por *Plasmodium falciparum*. Menos frequentemente, a presença de alterações da consciência, convulsões e défices visuais e auditivos está relacionada com hipoglicémia (pela malária ou quinino) ou com toxicidade dos anti-maláricos.

Nos últimos anos, foi reconhecida uma complicação neurológica rara após o tratamento eficaz da malária a *Plasmodium falciparum* – síndrome neurológica aguda pós-malária (SNAPM). O SNAPM ocorre dias a semanas após a erradicação da parasitémia, manifestando-se por encefalopatia de gravidade variável. Os mecanismos patogénicos do SNAPM são ainda mal conhecidos, admitindo-se como mais provável uma causa imunológica.

Descreve-se um doente de 61 anos, observado por encefalopatia grave (delirium, ataxia cerebelosa e oftalmoparésia), dois dias após a recuperação completa de malária a *Plasmodium falciparum*. A pesquisa de plasmódio no sangue periférico (gota espessa e PCR) foi sistematicamente negativa. Na fase aguda, a RM crânio-encefálica mostrou lesões multifocais extensas da substância branca. Foi tratado com metilprednisolona em alta dose, tendo-se verificado uma resolução completa dos défices. Aos nove meses, a RM mostrava apenas lesões residuais mínimas.

SUMMARY

POST-MALARIA NEUROLOGIC SYNDROME

The neurologic symptoms in malaria are usually associated with a severe infection by *Plasmodium falciparum*. Less frequently, the presence of impaired consciousness, seizures and visual and auditory deficits is related with hypoglycemia (by malaria or quinine) or with the toxicity of anti-malarial drugs.

In the last years, it was recognized a rare neurologic complication after the efficient treatment of *Plasmodium falciparum* malaria – post-malaria neurologic syndrome (PMNS). PMNS occurs days to weeks after the parasite clearance, presenting as an encephalopathy of variable severity. The pathogenic mechanisms involved in PMNS are not well understood, being admitted a possible immunological cause.

We describe a case of a 61-year-old man presenting with a severe encephalopathy (delirium, cerebellar ataxia and ophthalmoparesis), 2 days after complete recovery from *Plasmodium falciparum* malaria. Peripheral blood smears were repeatedly negative for malaria parasites. MRI during acute phase showed extensive multifocal white matter abnormalities. He was treated with high-dose methylprednisolone with complete resolution of neurological deficits. After 9 months the MRI showed minimal residual lesions.

G.M.: Serviço de Neurologia. Hospital de Egas Moniz. Lisboa

N.C.: Serviço de Neurologia. Hospital de Egas Moniz. Instituto de Farmacologia e Neurociências. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

I.A.: Serviço de Doenças Infecciosas e Medicina Tropical. Departamento de Doenças Infecto-contagiosas. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Lisboa

J.V.: Serviço de Neurologia. Hospital de Egas Moniz. Departamento de Neurologia. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Lisboa

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

A malária atinge 300 a 500 milhões de indivíduos em todo o mundo, sendo responsável, só em África, por mais de um milhão de mortes por ano¹. Em Portugal, são declarados em média 80 casos por ano (incidência de 0,8 por 100000; DGS 2001b), correspondendo a doença importada por imigrantes ou viajantes regressados de áreas endémicas².

No contexto de malária aguda, podem ocorrer várias complicações neurológicas, sendo a sua presença associada habitualmente a um pior prognóstico. A complicação mais comum e mais grave resulta do envolvimento cerebral pelo *Plasmodium falciparum*^{1,3}. Esta está relacionada com a sequestração de eritrócitos parasitados na microcirculação e manifesta-se por encefalopatia aguda com estupor/coma, convulsões e sinais focais^{3,4}. Mesmo com o tratamento adequado, a malária cerebral é fatal em 15 a 20% dos casos e cerca de 10% dos doentes ficam com sequelas neurológicas⁵.

A hipoglicémia, resultante da malária ou do tratamento com quinino, também pode causar depressão da consciência e, se não for tratada em tempo útil, pode levar à morte ou gerar danos cerebrais permanentes⁶. Em doses elevadas, o quinino pode ainda provocar cefaleias, náuseas, acufenos, hipoacusia transitória e perturbações visuais (chinchonismo)⁷; o uso de mefloquina e cloroquina pode associar-se ao aparecimento de um síndrome neuropsiquiátrico agudo auto-limitado, com o desenvolvimento de psicose e convulsões⁴.

Em alguns casos, as manifestações neurológicas podem ocorrer dias ou semanas após a recuperação completa de uma infecção a *Plasmodium falciparum*. Esta complicação rara, descrita como *síndrome neurológico agudo pós-malária* (SNAPM) ou *ataxia cerebelosa pós-malária* (ACPM), tem uma provável causa imunológica e, na generalidade, segue um curso favorável^{4,8}.

CASO CLÍNICO

Homem de 61 anos, com antecedentes de HTA ligeira, regressado da Índia (Bombaím e Goa) 12 dias antes, foi admitido por quadro agudo de febre (39°C), calafrios, cefaleias, náuseas e vômitos com cinco dias de evolução. Os exames laboratoriais revelaram trombocitopenia (71000 x 10⁶/l), hiperbilirrubinemia (3,03 mg/dl) e transaminases aumentadas (TGO 312 UI/l; TGP 385 UI/l). O esfregaço sanguíneo periférico revelou a presença de *Plasmodium falciparum* em >50% dos glóbulos vermelhos. Foi iniciada terapêutica com sulfato de quinino (600 mg e.v., 8/8 h) e doxiciclina (100 mg PO, 12/12h) com boa evolução clíni-

ca. Ao terceiro dia, encontrava-se apirético, os valores laboratoriais normalizaram e a parasitemia era negativa.

Dois dias depois, reiniciou febre baixa (38°C) e vômitos, associadas a síndrome confusional, vindo a ser transferido para o nosso hospital. À entrada, estava sub-febril (37,6°C) e a pressão arterial era normal (127/84 mmHg). No exame neurológico salientava-se a presença de *delirium*, com períodos de sonolência, disartria, disfagia, ataxia cerebelosa marcada com marcha possível apenas com apoio bilateral, sinais piramidais bilaterais sem alteração da força, nistagmo horizonto-rotatório no olhar lateral, *bobbing* ocular invertido e parésia do palato.

As pesquisas de plasmódio (sangue periférico e PCR) foram sistematicamente negativas e, apesar da síndrome febril, não apresentava resposta inflamatória sistémica; a proteína C-reactiva e a contagem diferencial dos leucócitos manteve-se dentro dos parâmetros normais.

A TC-CE com contraste mostrou apenas pequenas lesões hipodensas na substância branca subcortical, atribuíveis a micro-angiopatia hipertensiva. A RM-CE evidenciou extensas lesões desmielinizantes envolvendo os pedúnculos cerebelosos e a substância branca subcortical (Figura 1-A). O exame do LCR revelou apenas hiperproteïnorráquia (138 mg/dl), com glicorráquia (58 mg/dl), celularidade (4 leuc/μl) e Índice de IgG (0,44) normais; o VDRL era também negativo.

O EEG, realizado na fase de recuperação, mostrou um aumento difuso de actividade lenta (teta-delta), com predomínio nas regiões anteriores e mais constante à esquerda.

As hemoculturas para aeróbios e anaeróbios, uroculturas, serologias para legionella, mycoplasma, toxoplasma, coxiella, chlamydia, adenovirus, VSR, vírus influenza A e B, vírus parainfluenza, CMV, HBV, HCV, VIH 1 e 2, bem como as reacções de Hudleson-Wright, rosa de Bengala e Paul-Bunnell foram negativas.

O quadro manteve-se inalterado nos dias seguintes, apresentando períodos de agitação, incapacidade para a marcha e necessidade de entubação nasogástrica. Após a exclusão de outra causa infecciosa, admitiu-se a hipótese de Síndrome Neurológico Agudo Pós-Malária, tendo-se iniciado, ao 13º dia de internamento, metilprednisolona (1 g e.v./dia durante três dias). Após o início do tratamento registou-se uma melhoria significativa dos défices neurológicos, com normalização do estado de consciência e recuperação progressiva da função motora. À data da alta (25º dia), mantinha um síndrome cerebeloso com ligeira disartria e ataxia da marcha, já possível sem apoio.

Na reavaliação nove meses depois, o exame neurológico era normal e a RM-CE mostrava apenas lesões sequelares mínimas (Figura 1-B).

DISCUSSÃO

A descrição inicial do SNAPM deve-se a Nguyen et al (1996), que definiram como critérios de diagnóstico: infecção recente sintomática a *Plasmodium falciparum* tratada de forma eficaz e aparecimento de sintomas neurológicos e/ou psiquiátricos nos dois meses seguintes à doença aguda⁴. No essencial, a definição pretende distinguir o SNAPM das complicações cerebrais da malária, reconhecendo-se que, embora a expressão clínica possa ser similar, tratam-se de duas entidades com patogénese e prognóstico muito distintos.

No nosso caso, a ocorrência do SNAPM nos dias imediatos à resolução da infecção aguda, levantou problemas adicionais de diagnóstico. Para além da possibilidade de malária cerebral (excluída pela ausência de parasitémias), o quadro neurológico poderia estar eventualmente relacionado com um efeito tóxico dos anti-maláricos ou com uma outra intercorrência infecciosa.

A intoxicação pelo quinino pode causar hipocaliémia, hipoglicémia, cardiotoxicidade, perturbações visuais e várias manifestações neurológicas como convulsões, ataxia ou coma⁷. Neste caso, à excepção dos sintomas neurológicos, nenhuma das outras manifestações acima descritas estava presente e as doses utilizadas foram as recomendadas. Estes factos e os achados da RM crânio-encefálica tornam a hipótese de intoxicação por quinino altamente improvável.

Uma extensa investigação laboratorial permitiu excluir a presença de outras doenças infecciosas, particularmente, outras causas (virais e bacterianas) de meningoencefalite.

A expressão clínica do SNAPM é muito variável, distinguindo-se dois subtipos predominantes⁸:

1) forma ligeira e localizada, caracterizada por ataxia cerebelosa isolada ou tremor postural⁹⁻¹¹;

2) encefalopatia difusa, manifestada por síndrome confusional, convulsões, afasia, mioclonias e ataxia cerebelosa^{4,12}.

A forma mais ligeira, caracterizada já em 1984 por Senanayake et al como ACPM⁹, representa a apresentação mais vezes descrita na literatura. Esta é habitualmente

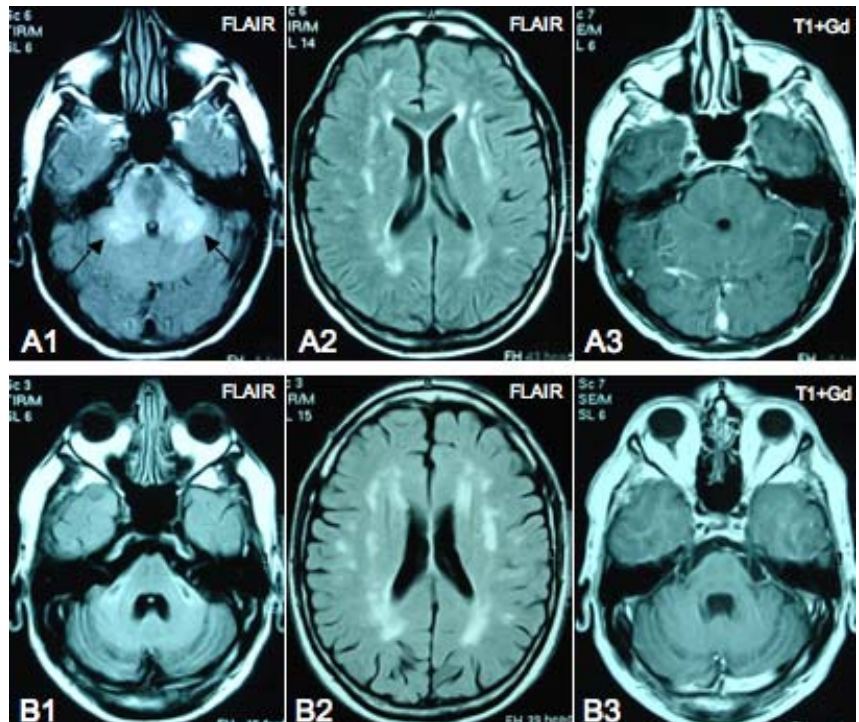


Fig. 1 – A RM-CE ao 7º dia de internamento (A) mostrava a presença de extensas lesões hiperintensas em T2 e FLAIR e hipointensas em T1 envolvendo os pedúnculos cerebelosos, protuberância, vérmis e região antero-superior do cerebelo (A1); coexistiam ainda pequenas lesões da substância branca subcortical (A2) atribuíveis a leucoencefalopatia hipertensiva crónica. O estudo com gadolínio não revelou captações anómalas (A3). Aos 9 meses (B) verificou-se a regressão das lesões, persistindo imagem de lesão sequelar em fenda sobre os pedúnculos cerebelosos (B1) e discreta atrofia cerebelosa (B3). As lesões de leucoencefalopatia mantinham-se (B2).

auto-limitada e traduz uma encefalopatia focal, com atingimento quase exclusivo do cerebelo¹⁰. A grande maioria dos casos de ACPM foi descrita no Sri Lanka, tendo sido sugerido que esta poderia corresponder a uma variante regional do SNAPM, relacionada com estirpes locais do *Plasmodium falciparum*^{10,13}.

A segunda forma, com encefalopatia difusa, foi reconhecida pelos autores que identificaram o SNAPM⁴. Num estudo prospectivo que incluiu 18 124 doentes de origem vietnamita, Nguyen et al reconheceram a presença de SNAPM em 22 (incidência global de 1.2 por 1000), tendo este ocorrido quase exclusivamente (21/22) em doentes com antecedentes de infecção severa⁴. Foi encontrada ainda uma associação significativa entre o SNAPM e o uso de mefloquina, achado que pode ser confundidor já que a própria mefloquina pode causar sintomas neuropsiquiátricos⁴. Na grande maioria dos casos, o SNAPM manifestou-se na primeira semana após a erradicação da parasitémia (média de quatro dias), apresentando-se por delirium ou psicose, alucinações visuais, alterações do tónus muscular, tremor e convulsões⁴. Outras descrições de SNAPM em doentes oriundos de África reproduzem

estes achados^{8,14-16}, e de acordo com Schnorf et al, é possível distinguir uma forma mais grave de encefalopatia com alterações da linguagem, mioclonias e ataxia cerebelosa; em muitos destes casos, só foi observada melhoria após o tratamento com corticosteróides¹².

Apesar de alguma heterogeneidade clínica, parece razoável admitir que as várias formas de SNAPM traduzem apenas diferentes graus de severidade de encefalopatia. Tal como no nosso caso, é muito comum o envolvimento cerebeloso, desconhecendo-se as razões desta susceptibilidade.

A RM-CE pode dar um contributo importante no diagnóstico. Enquanto na malária cerebral a RM mostra apenas edema/aumento do volume cerebral, e, por vezes, pequenos enfartes corticais¹⁷, no SNAPM o achado mais comum é a presença de lesões multifocais localizadas na substância branca e/ou cerebelo^{12,14,18}. Estas têm uma provável natureza inflamatória e regridem, muitas vezes sem sequelas, com a resolução do quadro clínico^{12,18}.

A patogénese do SNAPM é ainda mal conhecida, mas algumas evidências sugerem a participação de mecanismos imunológicos^{3,4,12,18}. Um dos principais argumentos é a boa resposta à corticoterapia. Existem muitas semelhanças entre o SNAPM e a encefalomielite disseminada aguda (EMDA)^{3,15,18}. A EMDA é uma doença desmielinizante inflamatória multifocal que ocorre 1 a 3 semanas após uma infecção viral, bacteriana ou vacinação. Em termos fisiopatológicos, a EMDA representa uma consequência da resposta hiperimune a estes agentes, manifestando-se por depressão da consciência, convulsões, psicose e défices focais. As lesões características da EMDA consistem em focos de desmielinização perivenular, com infiltração variável de células inflamatórias; estas lesões tendem a coalescer, traduzindo-se na RM por lesões desmielinizantes multifocais. A evolução é habitualmente favorável e os corticóides podem ser úteis no tratamento. A quase completa sobreposição das características clínicas e radiológicas entre o SNAPM e a EMDA levou a que alguns autores tivessem proposto a inclusão do *Plasmodium falciparum* na lista das infecções precipitantes de EMDA¹⁸.

Na maior parte dos casos, o SNAPM manifesta-se por uma encefalopatia ligeira, auto-limitada, regredindo sem sequelas. A expressão clínica é heterogénea, existindo contudo uma preponderância dos sintomas/sinais cerebelosos^{9,10,12}. Embora não existam ensaios controlados, é recomendada a utilização de corticóides nas formas mais severas ou com curso mais arrastado¹². Admite-se que a SNAPM seja mediada por mecanismos imunológicos, sendo indistinguível da EMDA^{3,15,18}.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. ROMÁN GC: Cerebral malaria: the unsolved riddle. *J Neurol Sci* 1991;101:1-6
2. CASIMIRO E, CALHEIROS J, SANTOS FD, KOVATS S: National assessment of human health effects of climate change in Portugal: approach and key findings. *Environ Health Perspect* 2006;114(12):1950-6
3. VAN DER WAL G, VERHAGEN WIM, DOFFERHOFF ASM: Neurological complications following *Plasmodium falciparum* infection. *Neth J Med* 2005;63(5):180-3
4. NGUYEN TH, DAY NP, LY VC et al: Post-malaria neurological syndrome. *Lancet* 1996;348:917-921
5. IDRO R, JENKINS NE, NEWTON CR: Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 2005;4(12):827-840
6. WHITE NJ, MILLER KD, MARSH K et al: Hypoglycaemia in African children with severe malaria. *Lancet* 1987;1:708-711
7. BOLAND ME, ROPER SM, HENRY JA: Complications of quinine poisoning. *Lancet* 1985;1:384-5
8. LAWN SD, FLANAGAN KL, WRIGHT SG, DOHERTY TF, GODFREY-FAUSSETT P: Postmalaria neurological syndrome: two cases from the Gambia. *Clin Infect Dis* 2003;36(2):e29-31
9. SENANAYAKE N, DE SILVA HJ: Delayed cerebellar ataxia complicating falciparum malaria: a clinical study of 74 patients. *J Neurol* 1994;241:456-9
10. KOCHAR DK, SHUBHAKARAN, KUMAWAT BL, THANVI I, AGRAWAL N: Cerebellar syndrome in *Plasmodium falciparum* malaria. *QJM* 1999;92(4):233-4
11. MOHIRE MD: *Plasmodium falciparum* delayed cerebellar ataxia and late cerebral malaria. *Mov Disord* 2005;20(8):1087-8.
12. SCHNORF H, DISERENS K, SCHNYDER H et al: Corticosteroid-responsive postmalaria encephalopathy characterized by motor aphasia, myoclonus, and postural tremor. *Arch Neurol* 1998;55(3):417-420
13. SENANAYAKE N: Delayed cerebellar ataxia: a new complication of falciparum malaria? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1253-4
14. FALCHOOK GS, MALONE CM, UPTON S, SHANDERA WX: Postmalaria neurological syndrome after treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;37(2):e22-4
15. MIZUNO Y, KATO Y, KANAGAWA S et al: A case of postmalaria neurological syndrome in Japan. *J Infect Chemother* 2006;12(6):399-401
16. MARSALA SZ, FERRACCI F, CECOTTI L et al: Post-malaria neurological syndrome: clinical and laboratory findings in one patient. *Neurol Sci* 2006;27(6):442-4.
17. CORDOLIANI YS, SARRAZIN JL, FELTEN D, CAUMES E, LEVEQUE C, FISCH A: MR of cerebral malaria. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(5):871-4
18. MOHSEN AH, MCKENDRICK MW, SCHIM ML, GREEN ST, HADJIVASSILIOU M, ROMANOWSKI C: Postmalaria neurological syndrome: a case of acute disseminated encephalomyelitis? *J Neurol NeuroSurg Psychiatry* 2000;68(3):388-9