

# Toxoplasmose humana

## Meningoencefalomielite toxoplasmica: Ocorrência em adulto e em recém-nascido (\*)

por

F. Nery Guimarães

(Com 2 estampas, 28 figuras, 2 gráficos, 2 quadros e 1 mapa)

Em uma "nota preliminar" lida na Sociedade de biologia (sessão de 9-8-41) pelo prof. Carlos Chagas, comunicamos o encontro de um caso de meningoencefalomielite granulomatosa associada à miocardite e hepatite, por cuja etiologia foi responsabilizado um microorganismo encontrado nas lesões, o qual foi identificado a *Toxoplasma*. O presente trabalho constitui o estudo detalhado desse caso, juntamente com o relato de um outro provável, encontrado posteriormente em criança.

### REVISÃO HISTÓRICA

Cinco anos depois de terem sido descritos os microorganismos do gênero *Toxoplasma* (1908), independentemente, por Splendore (49, 50) no coelho do Brasil, e por Nicolle & Manceaux (34, 35, 36) no gundi (*Ctenodactylus gundi*), roedor norte-africano, Castellani (10) pretendeu ter encontrado este parasito no homem. Tratava-se de um rapaz de 14 anos, do Ceilão, que sofria de febre prolongada, anemia e esplenomegalia, em preparações de sangue e polpa esplênica do qual Castellani verificou organismos microscópicos que relacionou aos toxoplasmas, chamando-os *Toxoplasma pyrogenes*. Em 1916, Fedorovitch (21) concluiu ter achado este parasito de Castellani no sangue de uma criança de 10 anos, do Mar Negro, a qual apresentava quadro clínico semelhante E, em 1920, Chalmers & Kamar (11) também pretenderam ter encontrado *Toxoplasma pyrogenes* no baço de um soldado falecido no Sudão,

---

(\*) Trabalho da Divisão de Estudos de Endemias do Instituto Oswaldo Cruz. Chefe : Professor Aristides Marques da Cunha.

\* Recebido para publicação a 5 de março e dado à publicidade em junho de 1943.

com febre crônica, cefaléia, esplenomegalia, anemia e diarréia. Porém, Wenyon (57, 58), estudando estas verificações, pensa que os achados de Castellani e Fedorovitch são contaminações dos preparados por organismos vegetais (levedos, cocos, grandes bacilos) enquanto que os de Chalmers & Kamar são leishmanias degeneradas.

Bland (5), em 1931, inoculando o sangue de dois indivíduos com febre glandular em coelhos, viu um destes animais adoecer e morrer. Em seguida, com material do mesmo transmitiu essa doença de coelho a coelho em várias passagens, verificando, finalmente, que a mesma era causada por *Toxoplasma*. Pensou, então, que este parasito era originário do sangue humano inoculado e que, conseqüentemente, a febre glandular era causada por ele. Mas, parece claro, subsiste também certa possibilidade dos parasitos isolados serem do coelho e não do material humano inoculado.

Alem desses casos duvidosos acima transcritos, a partir de 1923 tem sido relatados casos de u'a moléstia predominante do sistema nervoso central e de maior incidência infantil. Em todos eles, ao lado das lesões, foram encontrados parasitos em condições tais, que permitiram concluir serem os mesmos os responsáveis pela etiologia dos processos patológicos descritos. Tais parasitos, a princípio não classificados, ou classificados diferentemente, foram por fim identificados a *Toxoplasma*. Esses casos são os seguintes:

1) — *Caso de Janku* — (24). O paciente era uma criança de aproximadamente um ano de idade, falecida em Praga, em 1923. Nascida de sete meses, ficara cega desde os três meses de vida. Desde cedo apresentou hidrocefalia progressiva e, finalmente, convulsões e vômitos. Um exame oftalmoscópico revelou uma corio-retinite bilateral. À autopsia, foi constatada obliteração do aqueduto de Sylvius. Não foi examinado microscopicamente o encéfalo, mas em cortes do olho direito foram vistos parasitos dispostos em esporocistos, os quais Janku relacionou a um *Sporozoa*, e concluiu serem o agente etiológico das lesões encontradas.

2) — *Caso de Torres* — (51, 52, 53, 54). Em 1927, Torres relatou o encontro de uma meningoencefalomielite, associada a miocardite e miosite, congêntas, na autopsia de uma recém-nascida de dois dias de vida, falecida no Rio de Janeiro. Tratava-se de uma criança branca e nascida a termo a qual, durante o curto período de vida, apresentara contraturas musculares generalizadas e convulsões. Ao lado das lesões encontradas nos órgãos do sistema nervoso central, coração, músculos esqueléticos e tecido celular subcutâneo, era constante a presença de um parasito intracelular. Torres relaciona o parasito aos gêneros *Toxoplasma* e *Encephalitozoon* e, embora afirme que as lesões inflamatórias encontradas se assemelhem muito às obser-

vadas na toxoplasmose experimental, termina classificando-o provisoriamente como *Encephalitozoon*, chamando-o *Encephalitozoon chagasi*, em homenagem a Carlos Chagas.

Levaditi, e Levaditi & colaboradores (25, 27, 29), estudando as comunicações de Jankú e Torres, ressaltam a semelhança das lesões descritas por estes autores com aquelas por eles encontradas no encéfalo de coelhos infectados com *Toxoplasma cuniculi*.

3) — *Caso de Wolf & Cowen* — (59). Foi publicado em 1937. Tratava-se de uma criança de New York, de vinte e nove dias de idade, a qual nascera a termo, após um parto laborioso. Esteve hospitalizada apenas cinco dias, observando-se então febre alta, distúrbios respiratórios, ataques convulsivos, pulso rápido e aumento do crânio. Uma oftalmoscopia, mostrou retinite bilateral. Na autópsia, foi encontrada obstrução do aqueduto de Sylvius e múltiplas lesões no cérebro. Microscopicamente, foi constatada uma meningoencefalomielite caracterizada pela presença de granulomas, ao lado de áreas inflamatórias, às vezes necróticas. Ao lado das lesões, foram encontrados parasitos intra e extracelulares. Estes parasitos foram identificados pelos autores àqueles descritos por Jankú e Torres, cujas comunicações concluíram representar casos do mesmo processo mórbido de que se ocupavam. Concordando com Torres, classificaram o parasito como *Encephalitozoon*, denominando-o — *Encephalitozoon hominis*.

4) — *Caso de Richter* — (42). No ano seguinte, Wolf & Cowen (60) foram atraídos pela semelhança que apresentava com o do seu caso anterior, o quadro anátomopatológico descrito por Richter em 1936, em uma "meningoencephalomyelite neo-natorum". Reexaminando as preparações de Richter, concluíram que estavam em presença de um novo caso da doença, pois encontraram parasitos morfológicamente idênticos àqueles que tinham descrito no caso anterior. Tratava-se de uma criança de sete semanas de idade, de Chicago, a qual apresentara febre, convulsões e opistótono. Estudando novamente os parasitos neste caso. Wolf & Cowen acharam haver mais probabilidade dos mesmos serem *Toxoplasma* do que *Encephalitozoon*.

5) — *Caso de Wolf, Cowen & Paige* — (61, 62). Em 1939, Wolf, Cowen & Paige publicaram o relato de um novo caso da doença. O paciente era um recém-nascido internado no Hospital de Crianças de New York, sofrendo de ataques convulsivos, distúrbios respiratórios, cianose, labilidade de temperatura e dispnéia. Oftalmoscopicamente, foi encontrada coriorretinite bilateral. O óbito ocorreu aos trinta e um dias de vida com dispnéia e cianose intensas. Ao exame microscópico, as lesões encontradas no sistema nervoso, assim como os parasitos a elas associados, eram idênticos aos descritos nos

casos anteriores. Os autores conseguiram transmitir a doença a animais de laboratório, nos quais encontraram lesões e parasitos semelhantes aos verificados na criança. Dado o comportamento dos parasitos nos animais de experiência, concluíram serem os mesmos *Toxoplasma*. Provas de imunidade cruzada feitas com os parasitos isolados da criança e u'a amostra de *Toxoplasma* de cobaio, amostra Sabin & Olitsky (45), demonstraram que animais imunes para os primeiros também o eram para a segunda e "vice-versa".

Sabin (43), trabalhando com estas duas mesmas amostras, confirmou estas experiências de imunidade cruzada e, finalmente, chegou à conclusão de que *Toxoplasma* de origem humana e animal são idênticos biológica e imunologicamente, confirmando, deste modo, a opinião de numerosos autores, que sempre consideraram os toxoplasmas como uma espécie única, infectando animais de diferentes espécies zoológicas: Mesnil (32), Arantes (3), Carini (28), Chatton & Blanc (12), Aragão (2), Coutelen (16), entre outros. Deste modo, as chamadas espécies: *canis*, (31), *caviae* (9), *musculi* (46), *ratti* (47), *columbae* (7), *cuniculi* (49, 50), *brumpti* (11), *laidlawi* (16), *wenyoni* (15), etc. — cáem todas em sinonímia prevalecendo a espécie mais antiga — *Toxoplasma gondii* Nicolle & Manceaux, 1909.

Wolf, Cowen & Paige, propuseram à nova doença o nome de *encefalomielite toxoplásmica* e ao agente etiológico da mesma — *Toxoplasma hominis*. Mas, em virtude das razões expostas, está claro que tal designação serviria apenas para indicar de onde procede a amostra. Porém, desde que Torres, que foi quem primeiro classificou os parasitos em questão, chamou-os *Encefalitozoon chagasi*, uma vez os mesmos, sendo relacionados a outro gênero, pelas leis da sistemática, deve ser conservado o nome específico, passando-se a chamá-los — *Toxoplasma chagasi* (Torres, 1927).

6) — *Caso de Pinkerton & Weinman* — (40). Em 1940, Pinkerton & Weinman referem o primeiro caso da doença em adulto, encontrado em exames "post-mortem" em Lima (Perú). O paciente era um peruano de vinte e dois anos que fora hospitalizado em 1937, com febre, anemia e fraqueza, datando de uma semana. No hospital, revelou-se uma infecção por *Bartonella baciliformis*. Nada obstante as bartonelas terem quasi desaparecido do sangue, o doente morreu depois de cinco dias de hospitalizado. Microscopicamente, foram encontrados em diferentes órgãos lesados parasitos uninucleares, os quais os autores identificaram a *Toxoplasma*.

7) — *Caso de Hertig* — Nessa mesma publicação (40) Pinkerton & Weinman reestudam uma observação descrita por Hertig (23) em 1934, a qual foi então classificada como um caso de *Sarcocystis*, e chegam à conclusão de que os parasitos em causa são na realidade *Toxoplasma*. O caso re-

fere-se a uma criança nascida em Massachusetts após uma prenhez de sete meses e falecida aos vinte e cinco dias de vida. A criança externamente era normal. Microscopicamente, foram encontrados múltiplos focos inflamatórios e necróticos, de origem bacteriana, no cérebro e em outros órgãos. Mas, não somente no cérebro, como também na medula espinal, coração, pulmões e suprarrenais, foi encontrado *Toxoplasma*.

8 e 9) — *Casos de Sabin* — Em 1941, Sabin (44), comunicou o encontro de dois casos de uma encefalite clinicamente atípica, encontrados em outubro de 1939, em Cincinnati. Os pacientes eram dois meninos de seis e oito anos respectivamente, os quais apresentaram febre, convulsões generalizadas, desorientação, cefaléia intensa e pleocitose, sem sinais de irritação meningéia. O primeiro faleceu ao cabo de trinta dias de moléstia, e o segundo restabeleceu-se completamente após nove dias de doença.

No cérebro do primeiro foram encontrados pequenos focos granulomatosos e necróticos, junto aos quais foram vistas estruturas semelhantes a *Toxoplasma*. Oito camundongos foram inoculados com emulsão de tecido cerebral retirado na autópsia, e cinco deles apresentaram toxoplasmose. Por outro lado, foram demonstrados anti-corpos neutralizantes para *Toxoplasma* no sangue do paciente.

Com liquor do segundo paciente, foram inoculados seis camundongos e dois cobaios. Como não havia suspeita de toxoplasmose, os camundongos foram desprezados após três semanas de observação. Os cobaios morreram entre a quinta e sexta semana de inoculação e deles foi isolado *Toxoplasma* por passagem para cobaios.

10 e 11) — *Casos de Pinkerton & Henderson* — (39). Estes casos descritos também em 1941, foram observados pelos autores no ano anterior em St. Louis. Os pacientes eram um homem e u'a mulher de respectivamente 50 e 43 anos de idade. Não havia quasi nenhuma semelhança clínica com os casos anteriores, sendo essencialmente uma doença aguda febril e exantemática, com pneumonia atípica. Tanto clínica como patologicamente, os autores acharam notavel semelhança do processo mórbido em questão com a febre maculosa das Montanhas Rochosas. Ambos foram fatais após curta evolução. Organismos intracelulares com estrutura de *Toxoplasma*, foram encontrados nos pulmões, baço e coração do primeiro caso e nos pulmões, coração, baço, fígado e cérebro do segundo. A principal lesão encontrada em ambos os casos foi uma pneumonia intersticial, a qual foi posteriormente estudada aos raios X por Sante (48). Verificou-se, assim, na mulher, que apresentava manifestações iniciais da moléstia", um quadro muito semelhante à congestão pulmonar aguda com edema"; e no homem, que apresentava o último estágio

da doença "um quadro indistinguível de broncopneumonia atípica de qualquer outra causa". Em cortes de encéfalo deste último caso, Pinkerton & Henderson encontraram u'a meningoencefalite focal. Não foi examinado o sistema nervoso do outro caso.

Sangue retirado do homem foi inoculado em dois cobaios os quais morreram e não foram examinados. Mas, Pinkerton & Henderson acham provável que tenham morrido de toxoplasmose.

Com sangue da mulher foram inoculados também dois cobaios, os quais morreram de toxoplasmose. Os parasitos isolados dos cobaios foram transmitidos em série nos mesmos animais.

12, 13 e 14) — *Casos de Paige, Cowen & Wolf*. Em 1941-42 (37, 38), Paige, Cowen & Wolf publicaram a observação de mais três casos da doença em recém-nascidos, tendo oportunidade de confirmar o conceito da congenicidade da meningoencefalomielite toxoplásmica infantil. Esses casos, todos de New York, são os seguintes: I) Em uma recém-nascida branca, prematura, foi constatada hidrocefalia progressiva duas horas após o nascimento e, no sexto dia de vida, foi verificada pelos raios-X, calcificação cerebral. Em seguida, observou-se microftalmia e massas membranosas no vítreo de cada olho. O liquor era xantocrômico e com alto conteúdo proteico. Últimos sintomas foram tremores e convulsões, falecendo a paciente com nove semanas de idade. A autopsia revelou uma encefalomielite necrosante difusa, com extensa calcificação, ao lado de granulomas miliares. A acentuada hidrocefalia interna era devida à oclusão do aqueduto de Sylvius. Foi verificada também corio-retinite bilateral. *Toxoplasma* era presente nas lesões do cérebro, medula espinal e olhos. Camundongos inoculados com emulsão de tecido cerebral, morreram de toxoplasmose; II) Outra criança, verificada com hidrocefalia "in utero" foi retirada após craniotomia. Resultado de gravidez a termo, esta criança era normalmente desenvolvida, exceto quanto ao alargamento da cabeça. Ao exame anátomo-patológico foi encontrada uma avançada encefalomielite toxoplásmica, com extensa calcificação das lesões, ao lado de corio-retinite. Parasitos foram encontrados no sistema nervoso central, coração, músculos esqueléticos e suprarrenais; III) Uma outra recém-nascida, branca, prematura, apresentou uma infecção pulmonar no segundo dia de vida. No dia seguinte, foi observada falência circulatória e febre, tendo a criança morrido com três dias e meio de vida. O exame microscópico constatou a presença de toxoplasmas nos pulmões, coração, cérebro, suprarrenais, tireoide, músculos esqueléticos e tecido adiposo. As lesões principais foram: pneumonia intersticial, miocardite aguda difusa e encefalomielite granulomatosa.

Foram verificadas anticorpos neutralizantes para *Toxoplasma* no sangue das mãis das duas primeira crianças.

15) — *Caso de De Lange*. Em 1929, De Lange (19) publicou a observação feita em Amsterdam, de um caso de hidrocefalia interna devida à oclusão parcial do aqueduto de Sylvius, secundária a meningoencefalite. Os quadros macro e microscópico das lesões do sistema nervoso central, levaram Paige, Cowen & Wolf (38) a suspeitar que se tratava de um novo caso da doença. Tendo tido oportunidade de reexaminar as preparações desse caso, encontraram toxoplasmas nas lesões. O resumo da observação, é o seguinte: uma recém-nascida, branca, de nove dias de idade, foi hospitalizada, apresentando consideráveis flutuações de temperatura, variando de febre alta até níveis subnormais. Tremores dos braços foram observados e, aos 16 dias de idade, constatou-se hidrocefalia. Finalmente, vômitos eram frequentes, e a criança morreu aos quatro meses, com respiração com ritmo de Cheyne-Stokes. À autopsia, verificou-se: estenose do aqueduto de Sylvius, intensas lesões inflamatórias necrosantes do cérebro, com extensa calcificação, ao lado de granulomas miliares. Numerosos toxoplasmas eram observados nas lesões.

Em 1942, Dyke, Wolf, Cowen, Paige & Caffey (20) fazendo cuidadosos estudos roentgenológicos, sobre 10 casos de toxoplasmose infantil (incluindo seis novos casos diagnosticados clinicamente), verificaram que "calcificação intracerebral difusa é a mais notável evidência radiológica da encefalite toxoplásmica infantil ou congênita" (88,9 % dos casos examinados a apresentaram).

## CASO — I

A) — *História do observado* — J. M., 18 anos, preto, lavrador e residente em Caxias (E. do Rio). Deu entrada no Hospital Evandro Chagas em 15-4-41.

Os genitores que o acompanhavam disseram que ele adoecera a 10-3-41, com febre, sudorese abundante e dor de cabeça. Tomara cápsulas de quinino e uma injeção, tendo melhorado. Voltou depois a febre com muita intensidade, acompanhada de forte dor de cabeça e dor nas pernas. À marcha tornou-se difícil. Ao tentar andar, o paciente arrastava as pernas "jogando-as para os lados" (sic). Dois médicos que foram chamados para vê-lo, acharam que ele tinha malária. Dez dias antes de vir para o hospital, o doente piorara muito. Quase não evacuava e sentia "falta de ar". A língua "enrolava", não pronunciando direito as palavras (sic). O doente entrou carregado; estava dispneico e não falava. A temperatura era 38° 6 C. e o pulso — 140. Dadas as condições do paciente não foi possível fazer um exame geral. Tomando por base a procedência (zona malarígena) e as informações paternas, suspeitou-se de terçã maligna. Como o estado geral do doente era péssimo,

foi prescrita um gr. de qq. em 250 cc. de soro glicosado na veia, com prévia aplicação de adrenalina, ao mesmo tempo que eram tiradas lâminas em gota espessa e estiraço para pesquisa de hematozoários. À tarde do mesmo dia, às 18 horas, a temperatura tinha subido para 39° 4 C., não obstante a terapêutica empregada. Estava com extrema adinamia e delirava. A alimentação era difícil. O exame de sangue fora negativo para plasmódios, apesar de termos realizado uma pesquisa exaustiva. Uma contagem diferencial que então fizemos deu o seguinte resultado: total neutrófilos — 47 % (jovens — 1,0 %, em bastão — 2.7 %, segmentados — 43.7 %); linfócitos — 27.7 %; monócitos — 24.7 % e eosinófilos — 0.7 %.

Durante toda a noite o doente passou mal, sem dormir, e delirando.

Dia 16-4. — Observou-se durante o dia pequenas variações de temperatura, respiração e pulso, sendo que este aumentava sempre, atingindo às 14 horas 168, quando a temperatura era de 39° 8 C. e a respiração 44. Fígado e baço não eram palpáveis e estas manobras provocaram reação de defesa abdominal e expressão dolorosa. O doente tentava falar, mas a língua, em absoluto descontrolo, não conseguia articular nenhuma palavra. A perna direita mantinha-se sempre parcialmente flétida e, às tentativas para distendê-la, seguiam-se gemidos profundos. Era observada franca rigidez da nuca. Novas lâminas de sangue foram tiradas, e o exame continuou negativo para plasmódios. Apesar disso, e como medida última, foi prescrita mais uma grama de qq. em 250 cc. de soro glicosado. Durante o dia toda a alimentação do paciente só foi possível derramando-se líquidos na garganta, os quais eram dificilmente deglutidos. À noite, passou sem dormir e gemendo muito.

Dia 17-4. — Às 2 horas apresentava 168 pulsações por minuto, a temperatura era 39° 4 C. e a respiração 44. Registou-se ligeira evacuação de urina e fezes, sendo que destas pela primeira vez desde a entrada no hospital. Às 6 horas o ritmo respiratório era de 40, a temperatura subira três décimos e o pulso caíra para 100. A reação aos estímulos exteriores era nula. O coma sobreveio às 10 horas e, 20 minutos depois o doente falecia. (Fig. 1).

B) — *História da família do observado* — Os pais estão casados há mais de vinte anos, tendo sempre residido no interior do Estado do Rio. Viviam geralmente em casas de barro “à sopapo”, cobertas de telhas, o genitor dedicando-se aos trabalhos agrícolas. A alimentação da família era a comum: carne, arroz, feijão, milho, etc. Às vezes, caças também faziam parte dos alimentos, sendo estas representadas geralmente por tatús, e, menos frequentemente por coelhos e gambás, os quais eram ingeridos depois de cozidos ou assados. Como todas as famílias do interior, quase sempre possuíam animais domésticos (cães, gatos, pássaros). Suas condições de higiene foram

sempre precárias. Além de dois abortos, a mulher já teve dez filhos, metade dos quais faleceu. A história mórbida dos filhos, é a seguinte: 1) — Maria Lélia, nascida estrábica, morreu com dezesseis meses, após doença de evolução rápida (vinte dias), caracterizada por febre e diarréia; 2) — Manoel, falecido com seis anos em consequência de uma doença evoluindo rapidamente (dez dias) e representada por febre, e forte dor abdominal com parada

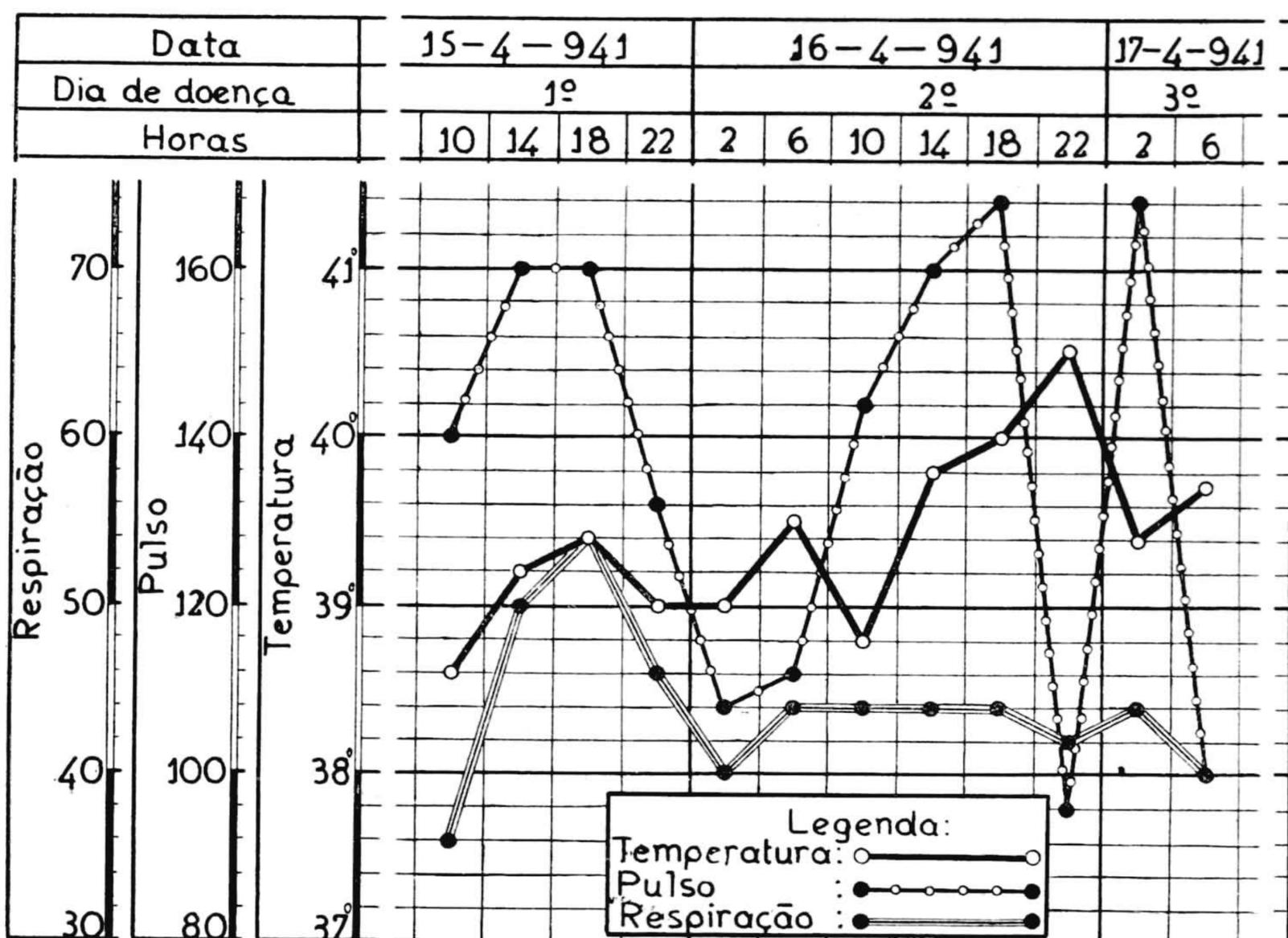


Fig. 1 — Curvas de respiração, pulso e temperatura apresentadas pelo obs. J. M. (Caso-I) no hospital.

de evacuação sobrevindo dois dias antes da morte; 3) — Maria, falecida com dez anos, de doença aguda e de evolução rápida (treze dias aproximadamente) a qual foi dada como paratifo por um farmacêutico; além de febre alta, a criança sentia cefaléia, dispnéia e dor nas pernas, tendo deixado de caminhar com poucos dias de doente e instada para isto, dizia não ter firmeza nas pernas; 4) — Erondina, falecida com onze anos, mais ou menos um mês antes da anterior, com doença semelhante e aproximadamente da mesma duração.

Examinamos todos os membros da família, nada encontrando de anormal no pai e em três filhos. A mulher e os outros dois filhos estavam com malária.

A mãe tem atualmente 45 anos, e várias vezes sofreu de malária. Há cerca de seis anos teve uma "polinevrite", uma "dormência" nos pés e nas pernas (sic), a qual reaparece periodicamente. A marcha é então difícil, as pernas não tendo firmeza. Com injeções de estriçnina, melhora.

Quando fomos visitar a família, havia cinco dias que ela estava com febre, cefaléia e "tonteiras". No hospital (21-4-41), constatou-se a infecção pelo *P. falciparum*, assim como num filho internado ao mesmo tempo. Fizemos uma contagem diferencial, em ambos, encontrando linfocitose (36.5% e 59.5% respectivamente) e eosinofilia (14.5% e 12.1% respectivamente). Um exame neurológico feito em ambos, nada revelou de anormal. Do mesmo modo, um exame oftalmoscópico. Foi feita uma punção lombar nos pacientes, obtendo-se em ambos, sob pressão normal, líquido límpido e incolor, com albumina e células normais, e com reações de Pandy, Takata-Ara, Wassermann e benjoim coloidal negativas.

Com o fim de despistar uma provavel infecção latente por *Toxoplasma*, principalmente na mulher, foram feitas as seguintes pesquisas: a) exames de sangue em estiraço e gota grossa feitos, a princípio de duas em duas horas e depois de quatro em quatro horas, durante dez dias, incluindo períodos febrís e apiréticos, não demonstraram nenhum outro parasito, além de plasmodios. Do mesmo modo, outros exames de sangue feitos irregularmente durante o resto da permanência de ambos no hospital; b) exame do liquor corado ao Giemsa. Na mãe foram feitos mais os seguintes exames: c) secreção vaginal; d) sangue menstrual centrifugado; e) escarificação da pele; f) escarificação da parede de um abcesso; g) hepatopunção; h) escarro. Todos estes preparados, corados pelo Giemsa, foram negativos para organismos com estrutura de *Toxoplasma*. Do mesmo modo, esfregaços após biópsia de pele e gânglio.

Posteriormente, a criança (Clauber) adoeceu e foi hospitalizada novamente encontrando-se malária (*P. falciparum*).

Uma tia materna (Celina) e um primo irmão (Santos), do observado J. M. adoeceram posteriormente e foram internados no hospital. Ambos apresentavam febre e sintomas pulmonares. Todas as tentativas para despistar num ou noutro diretamente uma infecção toxoplásmica, foram negativas. (\*).

*Inoculações* — Nenhum dos animais inoculados quer com liquor, quer com sangue do observado Clauber (irmão), apresentou toxoplasmose, nem nos exames diretos, nem nas sub-inoculações. Do mesmo modo, nenhum dos

---

(\*) Toda a família continúa em observação até ao presente.

animais inoculados com liquor ou sangue da observada Maria (mãe), foi encontrado com toxoplasmose. Porém, entre as sub-inoculações, um coelho (59 T) que tinha sido inoculado com emulsão de cérebro de um dos coelhos injetados com liquor da paciente, morreu em 4-8-41, tendo sido encontrados em esfregaços de cérebro do mesmo, organismos com estrutura de *Toxoplasma*. Emulsão de cérebro deste coelho foi inoculada em cinco camundongos e dois cobaios. Em apenas dois camundongos (66 T e 67 T), a inoculação foi positiva. Passagem do 67 T para camundongos foi negativa. Como parece evidente, tratava-se de uma infecção toxoplásmica espontânea



Fig. 2 — Vista panorâmica da zona onde se encontra a fazenda onde adoeceu o observado J. M. (Caso I) a mata seguida de colinas.

provavelmente do coelho 59 T. Também foram negativas as inoculações em animais feitas com o sangue dos outros dois parentes do observado J. M. que estiveram hospitalizados (Celina e Santos).

*Soro proteção* — Material virulento, emulsionado no soro da observada Maria (mãe), e injetado no dorso de coelhos, desenvolveu lesões semelhantes às encontradas nos pontos inoculados com esse mesmo material emulsionado em soro fisiológico, (test de Sabin).

Camundongos inoculados com material virulento emulsionado no soro da paciente, morreram de toxoplasmose em tempo normal.

C — *Local onde adoeceu o observado* — Como já ficou dito, o chefe da família é agricultor e o observado J. M. desde os quinze anos ajuda seu pai nos trabalhos agrícolas. Quando o rapaz adoeceu, a família se encontrava em P. das Caixas, Itaboraí, (Estado do Rio) onde o pai trabalhava em plantações de uma fazenda.

Esta fazenda, situada em um terreno bastante acidentado, com sucessão de pequenas colinas, (fig. 2), compreende uma área onde a mata foi desbastada, e dista 2 horas de automovel de Niterói. A fazenda é de plantação de fibras para tecidos.



Fig. 2A — Casa onde adoeceu o observado J. M. (Caso I).

Alem da “casa grande”, que é um prédio de alvenaria e protegido com tela milimetrada nas portas e janelas, a fazenda compreende cerca de dez casas para trabalhadores, edificações grosseiras, de barro “à sopapo”, servindo quase todas de habitação coletiva. Numa destas (fig. 2-A) residiu e aí adoeceu o observado J. M.; é uma casa de parede de barro, piso de terra batida e coberta de telhas. Há menos de 1 k. da mesma, encontra-se vegetação alta com vários animais silvestres: ratos, preás, tatús, gambás e coelhos, os quais são, às vezes, caçados para alimentação dos habitantes do local.

Presentemente, a casa encontra-se ocupada por nove trabalhadores, todos sofrendo de febres e quatro deles portadores de úlceras. Neste domicílio, foram capturados: dois anofelinos: *A. (N.) albitarsis*, dois piolhos: [*Pediculus humanus* (Linneu, 1758)] quatro percevejos: [*Cimex hemipterus* (Fabricius, 1803)] e duas pulgas: [*Ctenocephalides felis* (Bouché 1853)] (\*\*).

Apesar de pesquisa intensiva, não foram encontrados "barbeiros" os quais eram desconhecidos pelos habitantes, não só por este, mas também por outros nomes vulgares. Quer neste domicílio e em outros, quer em cães domésticos, também não foram capturados flebotomos. Pertencentes a vizinhos, foram trazidos três cães, os quais, sacrificados, verificou-se estarem livres de toxoplasmose. Um deles albergava um exemplar macho de *Dioctophime renale*, no rim direito. Outro, era uma cadela que com poucos dias no laboratório, pariu cinco filhotes, um dos quais nati-morto. Este, como os demais, foram também negativos para *Toxoplasma*, não só por exames diretos mas também por inoculações.

Um dos trabalhadores, residente na casa onde adoeceu o observado J. M. estava com febre e em grande adinamia. Conduzimo-lo para o hospital, onde constatamos infecção pelo *P. falciparum*, com intensa fagocitose de hemozoina. (Quadro periférico de bloqueio).

Um homem de aproximadamente cinquenta e cinco anos, o qual viera para o local com o pai do observado faleceu neste domicílio, em consequência de um "ataque" (morte súbita).

Todos os trabalhadores, homens e mulheres, queixam-se de grande quantidade de carrapatos, os quais muito os molestem nas plantações, e neles veem agarrados quando à tarde voltam para os domicílios. Tivemos ocasião de capturar em alguns deles várias larvas de *Amblioma sp.* Em cães que os acompanhavam, capturamos adultos e larvas de *Rhipicephalus sanguineus*.

Foi feito um exame sumário de numerosos trabalhadores da fazenda, dos quais, aproximadamente, 20 % são portadores de úlceras nos membros inferiores. Quatro destas, as quais eram suspeitas de leishmanióticas, foram examinadas microscopicamente após biópsia, com resultados negativos para leishmanias. Em uma delas foi vista associação fuso-espirilar. Os trabalhadores atribuem tais úlceras a ferimentos em capins secos.

Foram feitas 17 lâminas de sangue em estiraço e gota espessa, em quatro das quais foram encontrados plasmódios ( três *P. falciparum* e um *P. vivax*).

---

(\*\*) Com exceção dos anofelinos, estes insetos foram classificados no Laboratório do Prof. Lauro Travassos, a quem agradecemos.

D — *Autópsia* — Trinta minutos depois da morte iniciamos a autópsia pelo crânio: cadáver de um homem jovem, de cor preta e em más condições de nutrição, medindo 1,76 m de comprimento. Conjuntivas amarelas, pupilas igualmente dilatadas, dentes bem conservados.

*Meninges* fortemente aderentes à parede interna do crânio, onde não se observa nenhum defeito de ossificação.

*Leptomeninges* oferecem um aspecto gelatinoso e os vasos superficiais são grandemente congestos. Secções praticadas em diferentes sentidos no *encéfalo*, põem em evidência, além de hiperemia, pontos muitos restritos de desintegração tissular.

*Abdome* — Ao corte, os músculos abdominais são delgados e vermelhos e o panículo adiposo reduzido. Bexiga, grandemente dilatada por urina. Fígado, não atinge o rebordo costal, ultrapassando o apêndice xifóide na extensão de dois centímetros.

*Torax* — Cavidades pleurais vasias de líquido e livres de aderências. Saco fibroso do pericárdio contendo líquido em quantidade ligeiramente aumentada.

*Pulmão esquerdo* tem a pleura lisa e delgada. Crepitação, normal ao nível do lobo superior, é muito diminuída no inferior. Este, ao corte, mostra o parênquima cinzento avermelhado e, pela compressão deixa sair abundante líquido vermelho e espumoso. Gânglios do hilo antracosados.

*Pulmão direito* apresenta leve espessamento da pleura ao nível do lobo inferior. Lobos superior e médio com a crepitação conservada. O lobo inferior, onde a crepitação é abolida, mostra extensas zonas de consolidação e ao corte, o parênquima é cinzento avermelhado e consistente.

*Coração* com o volume aumentado, tem a ponta formada pelo VE. Gordura epicardial, conservada. Pericárdio com áreas de espessamento. Aurícula direita contendo coágulos cruóricos. Aparelhos valvulares sem lesões macroscópicas. Parede do VE. espessadas.

*Fígado* pesando 1,600 g e medindo 25x18x18. A cápsula é lisa. Ao corte, o parênquima é de cor castanha, com o desenho lobular nítido, e tem a sua consistência aumentada.

*Baço* aumentado de volume, pesando 230 g. e medindo 13x9x4. Mostra-se flácido, deformando-se quando colocado sobre um plano sólido. A cápsula deixa ver pequenas áreas de espessamento. Ao corte, o parênquima é de cor vermelha escura. Observa-se aumento do tecido linfóide, e a polpa é difluente.

*Rim esquerdo* pesa 200 g. e mede 13x7x3.5. A cápsula, lisa e delgada, destaca-se facilmente. Ao corte, o órgão mostra-se congesto, o desenho piramidal é nítido e a cortical é aumentada e túmida.

*Rim direito* pesa 170 g. e mede 11x6x3. Oferece o mesmo aspecto que o esquerdo.

*Hipófise, suprarrenais, pâncreas e estômago*, sem alterações macroscópicas.

*Intestinos* mostram hiperemia da mucosa. De mistura com fezes, foram encontrados quatro exemplares de *Áscaris*.

Durante a autópsia foram feitas impressões dos órgãos do S. N. central, baço e fígado, nas quais, coradas ao Giemsa, foram vistos os parasitos que serão descritos em seguida. No fígado e no baço foi constatado pigmento malárico.

Infelizmente, terminada a autópsia, a família realizou imediatamente o enterro, de maneira que não foi possível fazer inoculações em animais.

## LESÕES MICROSCÓPICAS

*Leptomeninges* — De ordinário apresentam hiperemia e moderada infiltração monocitária, sendo as células redondas frequentes em torno de seus vasos sanguíneos. Em relação com as mais severas lesões parenquimais, observa-se inflamação intensa, frequentemente associada à necrose. Aí, podem ser vistos parasitos livres, alterados, e também coleções de parasitos (pseudocistos). São numerosos então os polinucleares, os quais vêm associar-se aos linfócitos, plasmócitos e monócitos. Eosinófilos, são também aí encontrados, assim como células granulo-adiposas. Capilares e arteriolas, mostram-se hiperplásicos.

*Cérebro* — Foram vistos vários cortes de diferentes regiões do cérebro. As lesões são distribuídas muito irregularmente, sendo predominantes na cortiça. Dois principais tipos de lesões foram encontrados: a) zonas inflamatórias mais ou menos extensas, com ou sem necrose; b) lesões focais granulomatosas. Ambas aparecem quer na substância branca, quer na cinzenta, sendo todavia muito mais frequentes nesta última. Ao lado dessas, outras lesões, menos características, ocorrem em diversos pontos do parênquima. Tais são: edema, hiperemia, hemorragias microscópicas, infiltração de células redondas em torno dos pequenos vasos. Em alguns destes, situados na vizinhança das áreas inflamatórias, nos espaços de Wirchow-Ro-

bin, grandemente aumentados pelo edema, observa-se a presença de linfócitos, plasmocitos e células grânulo-adiposas. Esses vasos mostram hiperplasia da íntima e da adventícia, estando muitos deles congestionados (fig. 3).

Na corteza, nas zonas inflamatórias sem necrose, encontra-se uma infiltração de células redondas, as quais se aglomeram em torno dos pequenos vasos hiperplásicos aí contidos (fig. 4). Os neurônios comprometidos, apresentam vacuolização do plasma ou aglutinação e desaparecimento da substância de Nissl. Nos processos mais avançados, necrose em maior ou menor extensão, ocupa a parte central dessas áreas inflamatórias. Aí então, o exsudato é constituído principalmente por células grânulo-adiposas e polinucleares. (fig. 5).

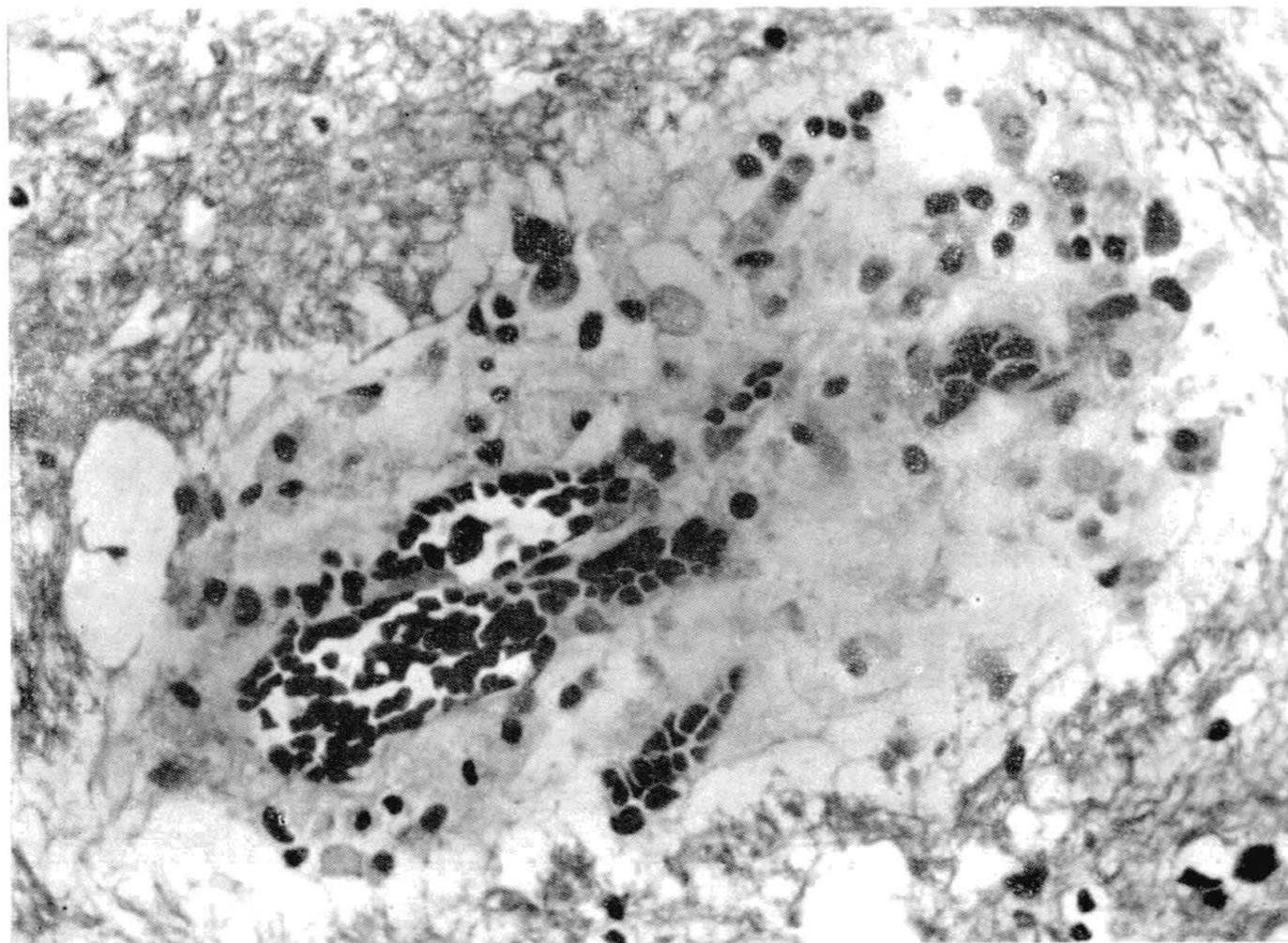


Fig. 3 — Corte de um pequeno vaso cerebral contido em um foco de encefalite. No espaço de Virchow-Robin, dilatado pelo edema, vêem-se linfócitos, plasmocitos e células grânulo-adiposas. Caso-I.

Frequentemente o processo inflamatório atinge as três camadas: zonal, granulosa e piramidal, apresentando esta, nas lesões mais extensas, zonas relativamente consideráveis, nas quais toda a estrutura se mostra alterada, havendo completo desaparecimento das células piramidais. Uma ou outra destas células, ainda existente na periferia, mostra graves lesões (cromatolisis, degeneração vacuolar).

Nessas áreas inflamatórias necróticas, observa-se frequentemente tendência à formação de cavidade cística, no interior da qual aparecem células

grânulo-adiposas e polinucleares. Áreas inflamatórias semelhantes, comprometem também em menor intensidade a substância branca.

Próximo às paredes dos ventrículos, acompanhado o epitélio de revestimento em alguns pontos desorganizado, nota-se hipertrofia da glia, cujas células estão aumentadas em número. Pseudocistos parasitários são também encontrados na imediata vizinhança do epitélio.

Junto às zonas inflamatórias, de um modo geral, a glia apresenta hipertrofia e proliferação. Nos cortes pela hematoxilina férrica, pode-se observar presença de células em bastonetes. Parasitos são geralmente abundantes nes-

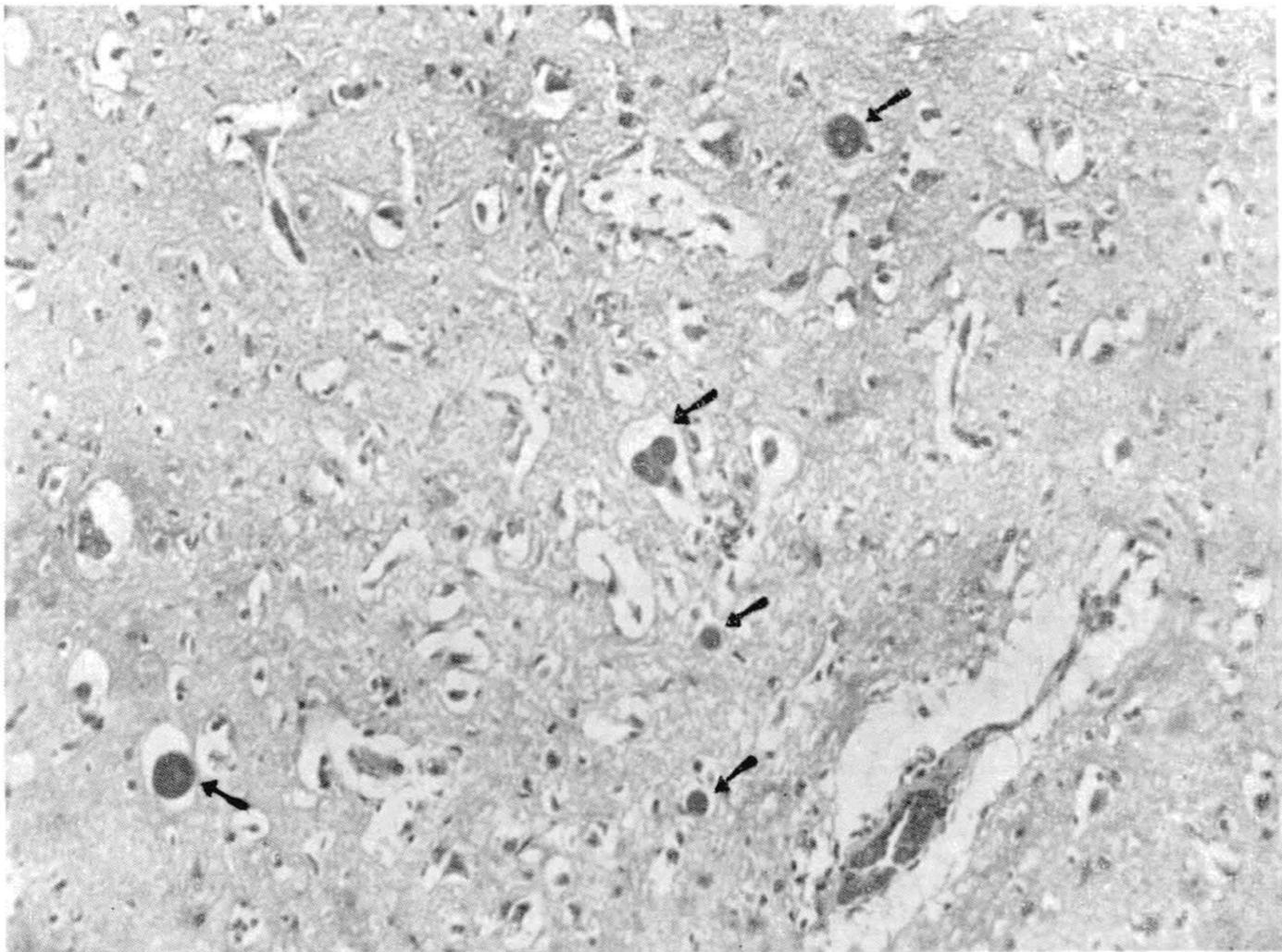


Fig. 4 — Córte de cérebro. Zona inflamatória com infiltração de células redondas, acentuadas em torno dos vasos. As setas mostram "pseudocistos" de toxoplasmas. Caso-I.

sas lesões, tanto intra — como extracelularmente e, quer isolados, quer em pseudocistos. Também, fora dessas lesões graves, a presença dos parasitos é frequente, ocorrendo mesmo em pontos do parênquima aparentemente normais. Nestas condições, entretanto, eles se mostram geralmente intracelulares. As células parasitadas são geralmente elementos da glia, ou dos endotélios vasais, porém, ocasionalmente, neurônios albergam também os parasitos. Quando são muito numerosos os parasitos contidos numa célula (pseudocistos) esta não é reconhecível. Os granulomas, cuja estrutura se repete em todos os órgãos do sistema nervoso central, serão estudados adiante.

*Cerebelo* — As lesões variam muito de intensidade. Enquanto certos cortes mostram lesões mínimas, outros apresentam largas zonas de necrose, atingindo às vezes, todas as camadas do órgão.

No parênquima, a camada molecular apresenta zonas inflamatórias às vezes extensas, acompanhadas de degeneração e necrose, continuando-se com as lesões meningéias. As células de Purkinge são também mais ou menos alteradas (fig. 6). Teem o plasma vacuolar e o nucleo acidófilo. Outras vezes, estão inteiramente transformadas em massas grosseiras, sem estrutura. Ocasionalmente, sofrem neuronofagia. A camada granulosa é também atin-

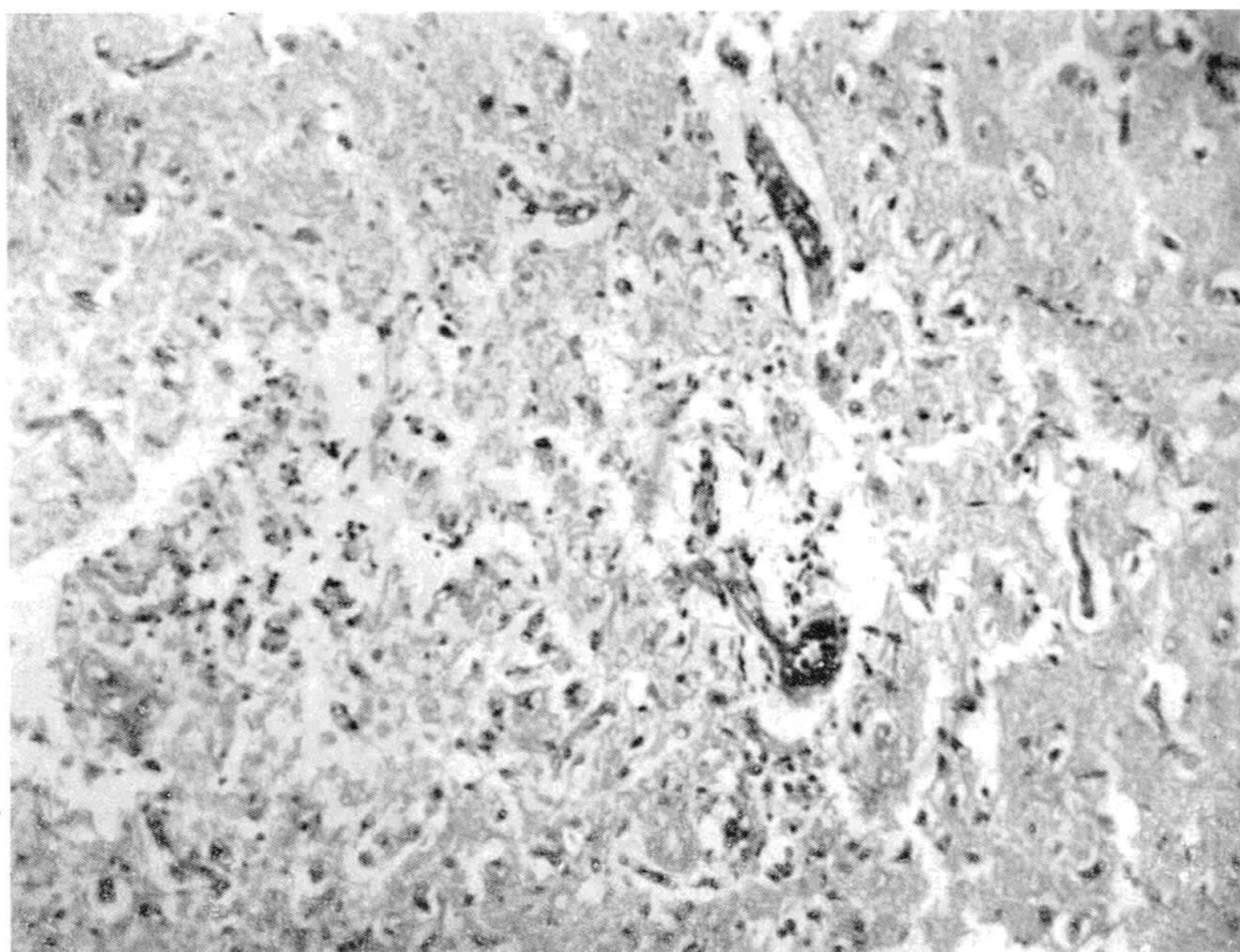


Fig. 5 — Cerebro. Área inflamatória da cortiça. Polinucleares e células granulo-adiposas constituem o foco. Dois pequenos vasos são comprometidos no processo. Caso-I.

gida pela inflamação e necrose em áreas de maior ou menor extensão. Os eosinófilos estão sempre presentes, sendo às vezes, relativamente abundantes. Além de macrófagos mononucleares, veem-se também aí, grandes células com três e quatro núcleos. Entre as células inflamatórias alteradas, encontram-se alguns parasitos. A substância branca é, pouco lesada. Em torno de seus pequenos vasos sanguíneos, hiperplásicos, agrupam-se células monocíticas, raras. Mas, junto aos grandes focos inflamatórios necróticos comprometendo toda a granulosa, ela compartilha também do processo, embora menos intensamente. De um modo geral há hipertrofia e proliferação da glia.

Os granulomas são encontrados indistintamente em todas as camadas, sendo raros na granulosa e mais frequentes na camada molecular (fig. 7). Nesta, são também mais frequentes os pseudocistos parasitários, os quais são vistos tanto nas proximidades das lesões como afastados das mesmas.

*Bulbo e protuberância* — As lesões aqui são menos intensas que no cérebro e cerebello. Veem-se pequenos focos inflamatórios com proliferação da glia. Raras zonas inflamatórias apresentam centro necrótico, na vizinhança do epitélio endimário, de células entumecidas. No interior do canal, em pequenos pontos onde o epitélio é mais lesado, aparece um exsudato com

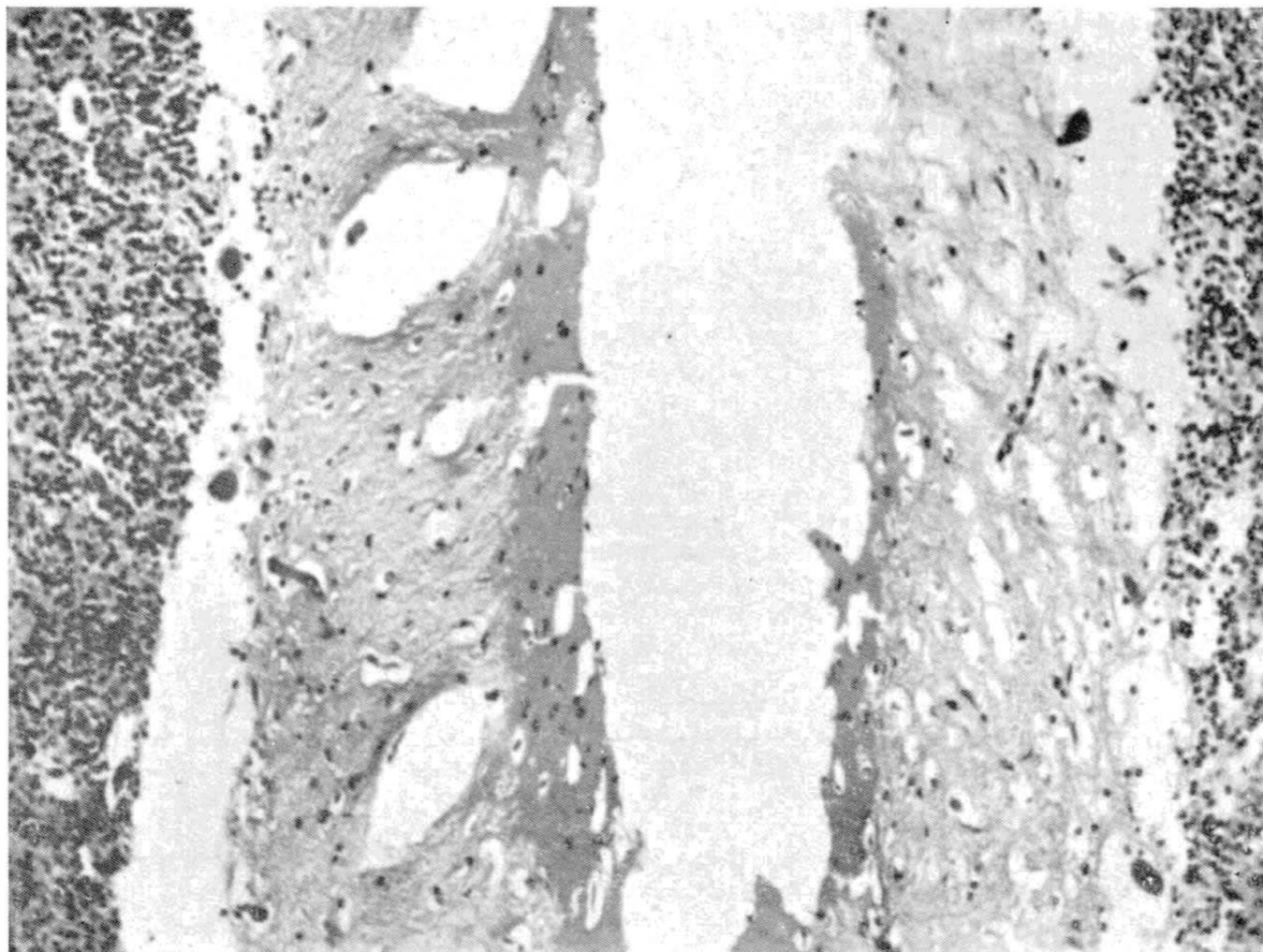


Fig. 6 —Cerebêlo. Extensa inflamação e necrose atingindo até a camada granulosa. As células de Purkinge aparecem aí transformadas em massas hialinas sem estrutura. Caso-I.

raras células redondas e hemácias. Pequenos vasos, congestionados e hiperplásicos, apresentam-se circundados por células redondas. Hemorragias microscópicas, aparecem na substância cinzenta. Os parasitos, relativamente raros, aparecem mais frequentemente reunidos em pseudocistos. Granulomas, semelhantes aos encontrados no cérebro e de distribuição irregular, aparecem tanto na substância branca como na cinzenta.

*Medula* — Na substância branca as lesões são mínimas. Além do edema, concentração perivascular moderada de células mononucleares pode ser

observada. Raros pseudocistos são encontrados, sem nenhuma reação inflamatória em torno. Na substância cinzenta, as lesões são tanto mais acentuadas quanto mais próximas do canal central. O epitélio ependimário mostra-se desorganizado e proliferado (fig. 8), e está em grande parte desaparecido, tendo arrastado consigo porções necrosadas do tecido nervoso. Células inflamatórias, raras, mono — e polinucleares, ao lado de elementos gliais proliferados, avançam pelo cordões. Em torno da porção destacada, veem-se zonas necrosadas e soluções de continuidade no tecido nervoso. Edema e células inflamatórias monocitárias cercam os vasos sanguíneos. Gra-

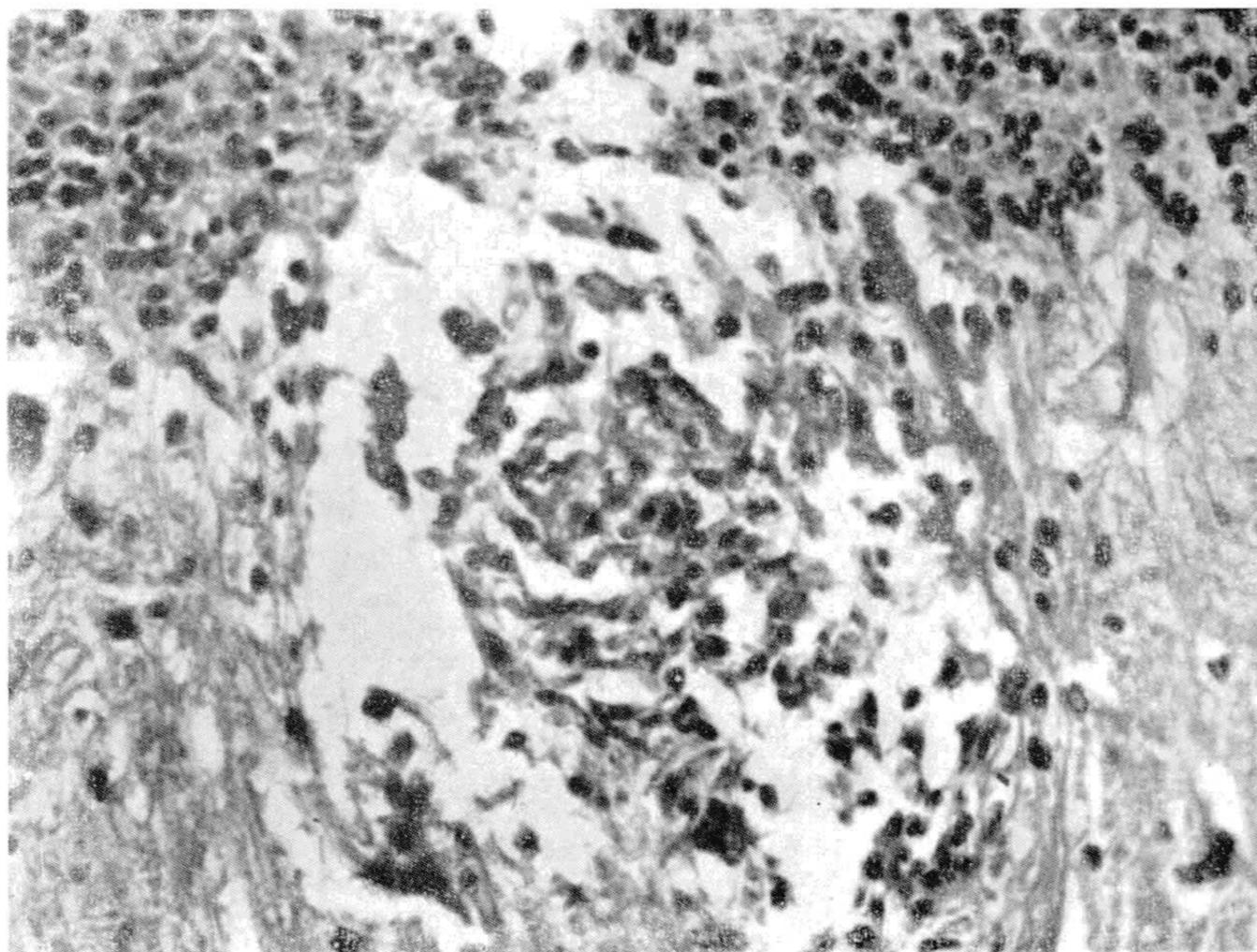


Fig. 7 — Corte de cerebello. Granuloma localizado na camada molecular. Podem ser vistas células de Purkinge degeneradas. Caso-I.

nulomas raros, e geralmente junto destes últimos, podem ser encontrados. Hemorragias microscópicas, que raramente ocorrem na substância branca, são aqui frequentes.

Alguns neurônios, principalmente dos cordões posteriores, sofrem cromatólise. Os parasitos, pouco abundantes, são encontrados também agrupados em pseudocistos na vizinhança das lesões.

*Granulomas* — A presença dos granulomas é o principal caraterístico das lesões encontradas no sistema nervoso central. São nódulos miliares e submiliares espalhados com grande irregularidade no tecido nervoso, tanto

na substância branca como na cinzenta. Certos cortes os mostram em número reduzido, ao passo que em outros, eles são relativamente abundantes, principalmente no cérebro e cerebelo. Na medula, de um modo geral, são raros. Quase todos se mostram organizados junto de pequenos vasos sanguíneos (fig. 9) e, cortes seriados, provavelmente poriam em evidência essa relação vascular, naqueles granulomas em que os vasos não aparecem. São formações arredondadas ou ovais e tanto sua forma como sua estrutura, são praticamente as mesmas em todos os órgãos do neuroeixo. Em pequeno nú-

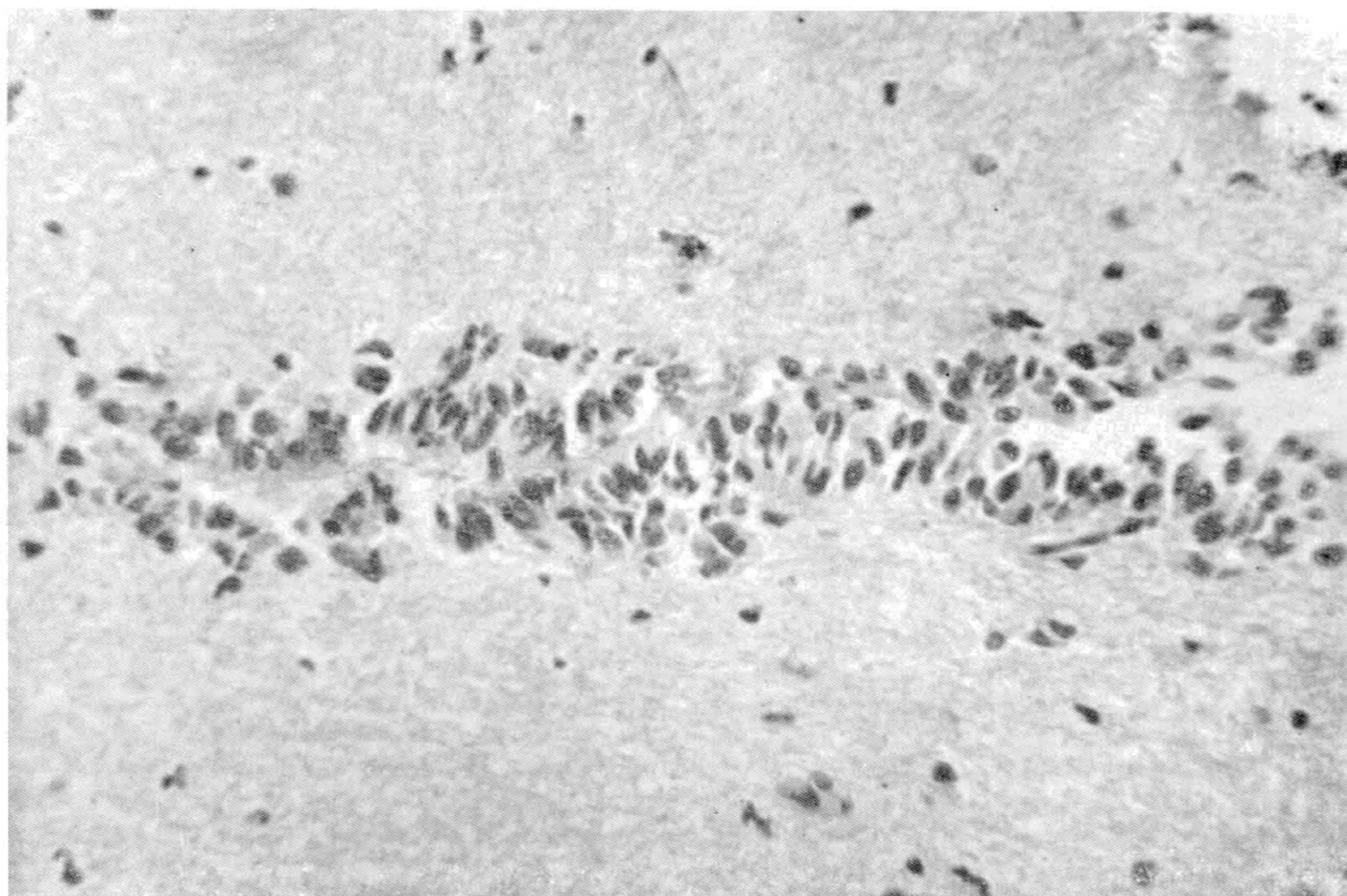


Fig. 8 — Corte transverso da medula cervical, mostrando acolamento das paredes do ependíma e proliferação do epitélio ependímario. Caso-I.

mero deles, porém, não se observa uma estrutura granulomatosa típica. As medidas feitas em 20 granulomas, mostraram diâmetros variando desde 67 x 67 micra até 222 x 166 micra, sendo mais numerosos os diâmetros compreendidos entre 110 e 150 micra.

Eles são constituídos principalmente por grandes células alongadas de forma muito irregular, frequentemente poligonais, medindo de 8 a 16 micra em seu maior diâmetro. O núcleo, claro, vesiculoso, mostra-se geralmente arredondado ou oval, outras vezes muito grande e irregularmente chanfrado; a substância cromática dispondo-se em um a três grânulos, ligados à membrana nuclear por filamentos. Em algumas destas células, o núcleo é corado mais intensamente, embora conserve a mesma estrutura. O plasma cora-se pela eosina e, às vezes, apresenta-se vacuolar. Estas células mantem estreita relação entre si,

parecendo frequentemente anastomosarem-se reciprocamente. Raramente, elas aparecem organizadas em torno de uma célula completamente cheia de parasitos (pseudocisto), (fig. 10) e, frequentemente, algumas delas encerram pequeno número de parasitos em seu plasma. Essas células parecem originar-se à custa de transformação da "glia". Os capilares relacionados aos granulomas, sofrem hiperplasia da íntima, e as arteriolas, também hiperplasia adventicial.

Alem das células epitelióides, células redondas em muito menor número tomam parte na constituição dos granulomas. A maior frequência é de linfócitos, sendo estes mesmos, às vezes, extremamente raros, contando-se apenas

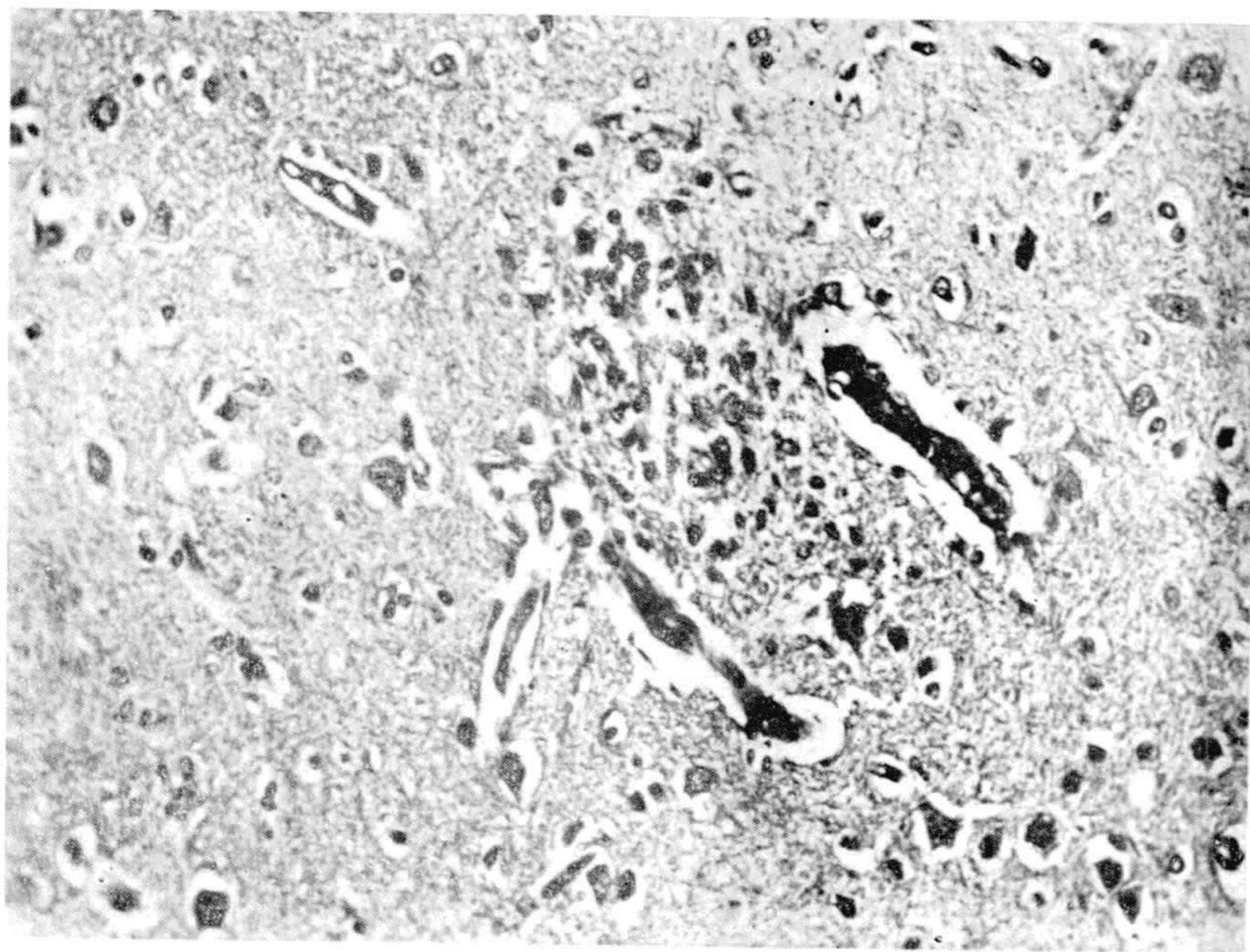


Fig. 9 — Corte de cérebro. Granuloma mostrando estreita relação vascular. Caso-1.

dois ou três por corte. Excepcionalmente, podiam ser também encontrados eosinófilos. Todos esses elementos, não assumem nenhuma disposição regular; dispoem-se arbitrariamente entre as células epitelióides.

Frequentemente, os elementos celulares dos granulomas são afastados pelo edema (fig. 11). Alguns deles, raros, apresentam degeneração de suas células mais centrais. Aí, observam-se também parasitos livres, a maior parte com sinais de alteração. Excepcionalmente, pode-se ver um granuloma com o centro em completa necrose. Muitos granulomas não mostram nenhum parasito, quer intra quer extracelularmente, talvez porque os cortes não os tivessem atingido.

*Hipófise* — No lobo anterior, encontram-se largas zonas de necrose invadidas por polinucleares. (fig. 12). Aí, parasitos livres, também alterados, são vistos ao lado de resíduos nucleares. De um modo geral, as células acidófilas parecem diminuídas em número, e, mesmo fora das áreas necróticas, os cordões celulares apresentam elementos degenerados. Uma infiltração difusa, moderada, de células redondas (linfocitos, plasmocitos e macrófagos) espalha-se no estroma, reunindo-se em torno dos pequenos vasos, os quais apresentam hiperplasia da íntima. Em células cromófilas aparentemente in-

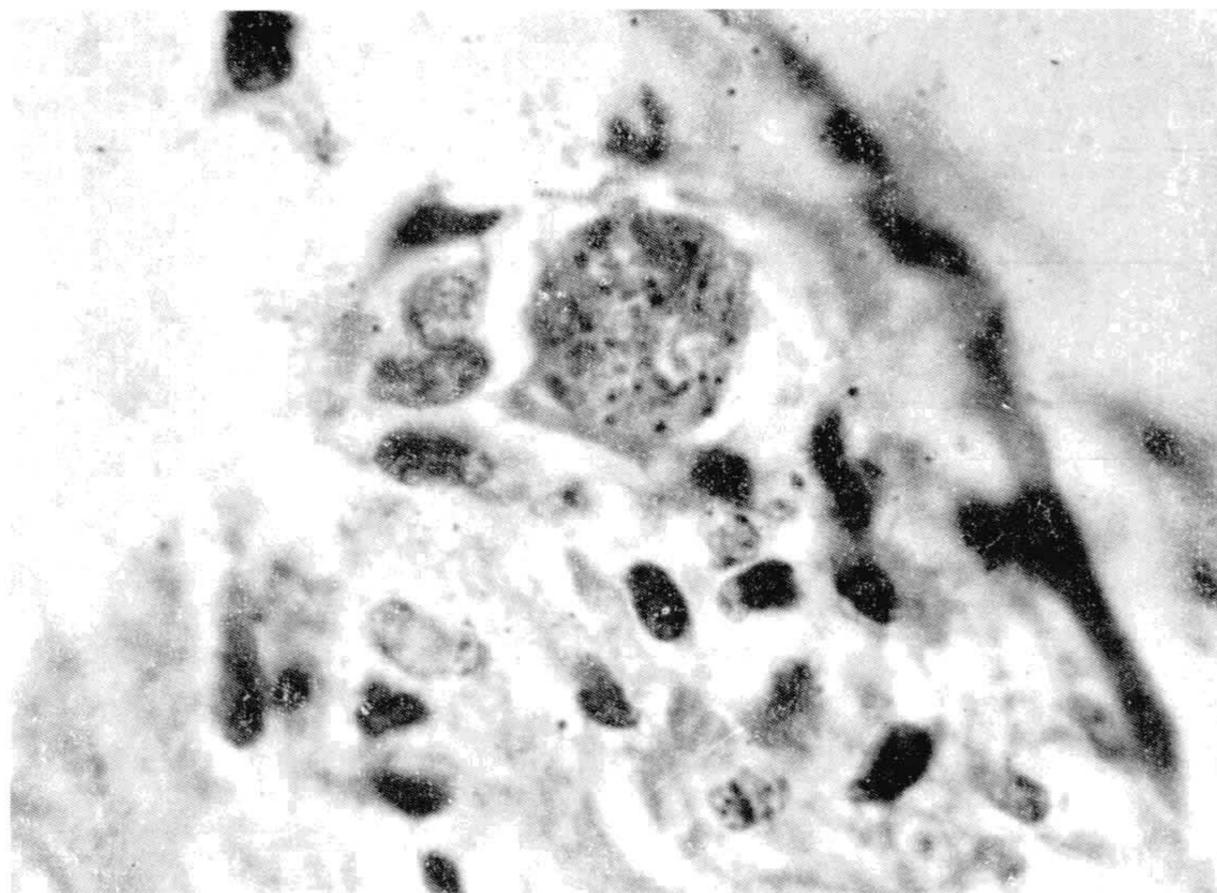


Fig. 10 — Cerebro. Foco granulomatoso centrado por uma célula cheia de parasitos, na qual o núcleo é bem nítido. Caso-I.

tegras, os parasitos aparecem geralmente isolados. Assim também nos endotélios capilares. Quando as células continentas estão alteradas, os parasitos também mostram maior ou menor sinal de degeneração: núcleo picnótico, plasma vacuolar, corado palidamente.

*Coração* — No “pericárdio” observa-se uma infiltração de células mononucleares, as quais às vezes se reúnem em focos circunscritos, geralmente na vizinhança de capilares (fig. 13). Os elementos aí encontrados são plasmocitos, linfocitos, grandes monocitos, sendo os eosinófilos e os polinucleares em menor número. Encontram-se aí também grandes células poligonais de plasma eosinófilo e núcleo único, as quais medem de 15 a 25 micra. Estão geralmente situados entre as células adiposas, e muitas delas mostram sinais de degeneração. São provavelmente de origem histiocitária. Às vezes

as células infiltrativas aglomeradas mostram sinais de necrose. Essa infiltração monocítica do pericárdio invade ocasionalmente o parênquima através do tecido conjuntivo. Os parasitos, relativamente raros, podem ser vistos reunidos em pseudocistos, organizados em células provavelmente de origem adventicial (fig. 14).

No "endocárdio", observa-se às vezes infiltração celular, descontínua e em grau muito menor.

No parênquima, observam-se focos de miocardite com ou sem necrose central. Os elementos que aí se encontram são, de um modo geral, os mesmos

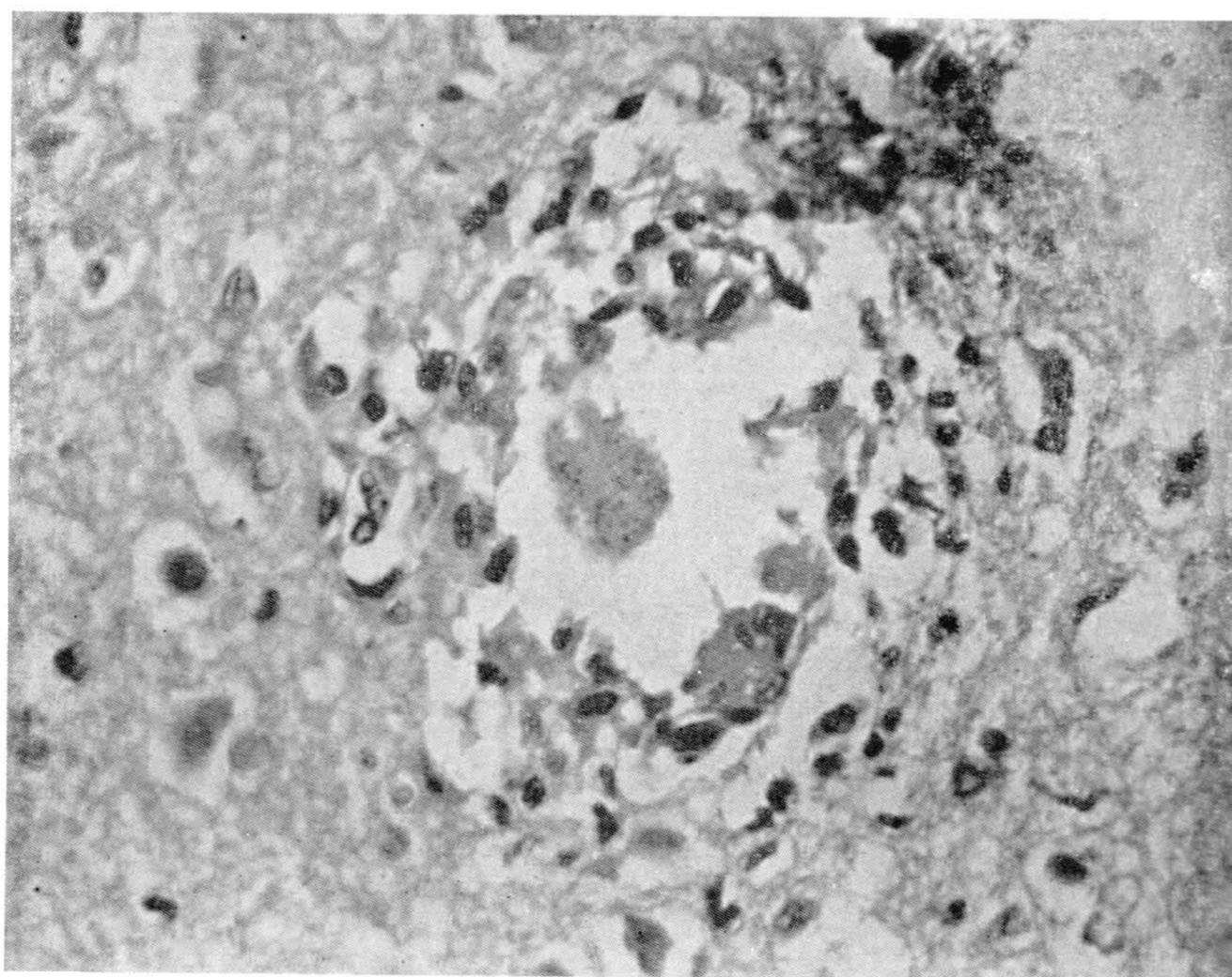


Fig. 11 — Corte de cérebro. Granuloma apresentando edema e degeneração de seus elementos mais centrais. São vistos numerosos parasitos alterados. Caso-I.

que infiltram o pericárdio, sendo todavia bem maior a ocorrência de eosinófilos. Capilares, pre-capilares e arteríolas comprometidas no processo, apresentam acentuada hiperplasia da íntima, e também da adventícia nestas últimas. É à custa dessa hiperplasia adventicial que parece originarem-se os grandes macrófagos que tomam parte no processo.

Nos estádios iniciais, as poucas fibras cardíacas comprometidas, perdem a estriação, e tem o mioplasma transformado em blocos homogêneos, quando o núcleo ainda é íntegro ou pouco alterado. Junto às mesmas veem-se pequenos vasos hiperplásicos cercados de raras células redondas e macrófa-

gos. Este aspecto pode ser visto muito bem nos cortes transversais. Avançando o processo, essas fibras terminam por necrosar-se completamente, sendo invadidas pelos macrófagos e polinucleares. As células infiltrativas, que aumentaram em número, envolvendo novas fibras, acabam também participando da necrose, isto é, aquelas situadas no centro do processo. Observam-se então, massas hialinas com resíduos nucleares, circundadas pelas células inflamatórias e fibrina onde estão imersas fibras cardíacas mais ou menos alteradas.

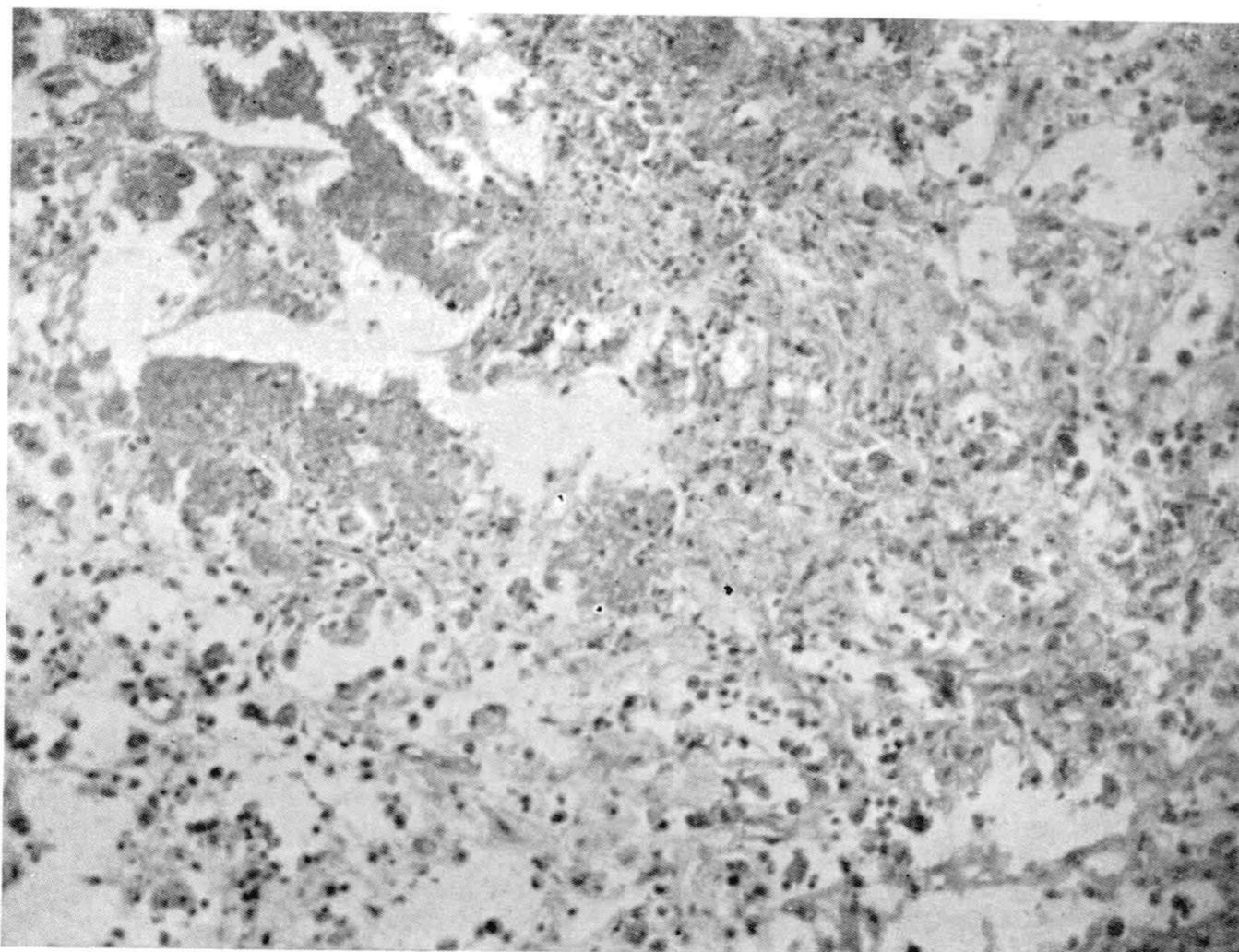


Fig. 12 — Hipofise. Corte do lobo anterior mostrando inflamação e necrose. Células mono — e polinucleares constituem o exsudato inflamatório. Na parte menos lesada observa-se descamação do revestimento tubular. Caso-I.

Às vezes, a inflamação perde o caráter focal, estendendo-se a largas zonas. As paredes dos vasos de maior calibre, são também circundadas e invadidas pelos mesmos elementos infiltrativos. Lipofucsina é abundante em todo o parênquima.

Os toxoplasmas ocupam no coração não somente as fibras cardíacas, mas também os endotélios capilares e os macrófagos de infiltração. Nas fibras o parasitismo parece iniciar-se ao nível do sarcoplasma perinuclear. Com efeito, muitas vezes, são aí encontrados parasitos em número limitado (2, 3, a 6). Daí a multiplicando-se ativamente, eles comprimem de encontro o sarcolema os feixes de miofibrilas, e formam as grandes coleções, que acompa-

nham o eixo longitudinal da fibra, chegando a medir até 90 micra de comprimento. Em fibras incluídas nos focos inflamatórios ou situadas na sua periferia, é comum o encontro de aglomerados parasitários. Mas também em zonas aparentemente íntegras, sem lesão inflamatória circundante, é frequente a observação de fibras parasitadas, as quais não parecem lesadas pela presença do parasito (fig. 15).

O fato de se encontrarem células parasitadas sem lesão inflamatória circundante, faz suspeitar que esta última é resultante do rompimento daquelas, com o conseqüente derrame dos parasitos no estroma. Entretanto, se

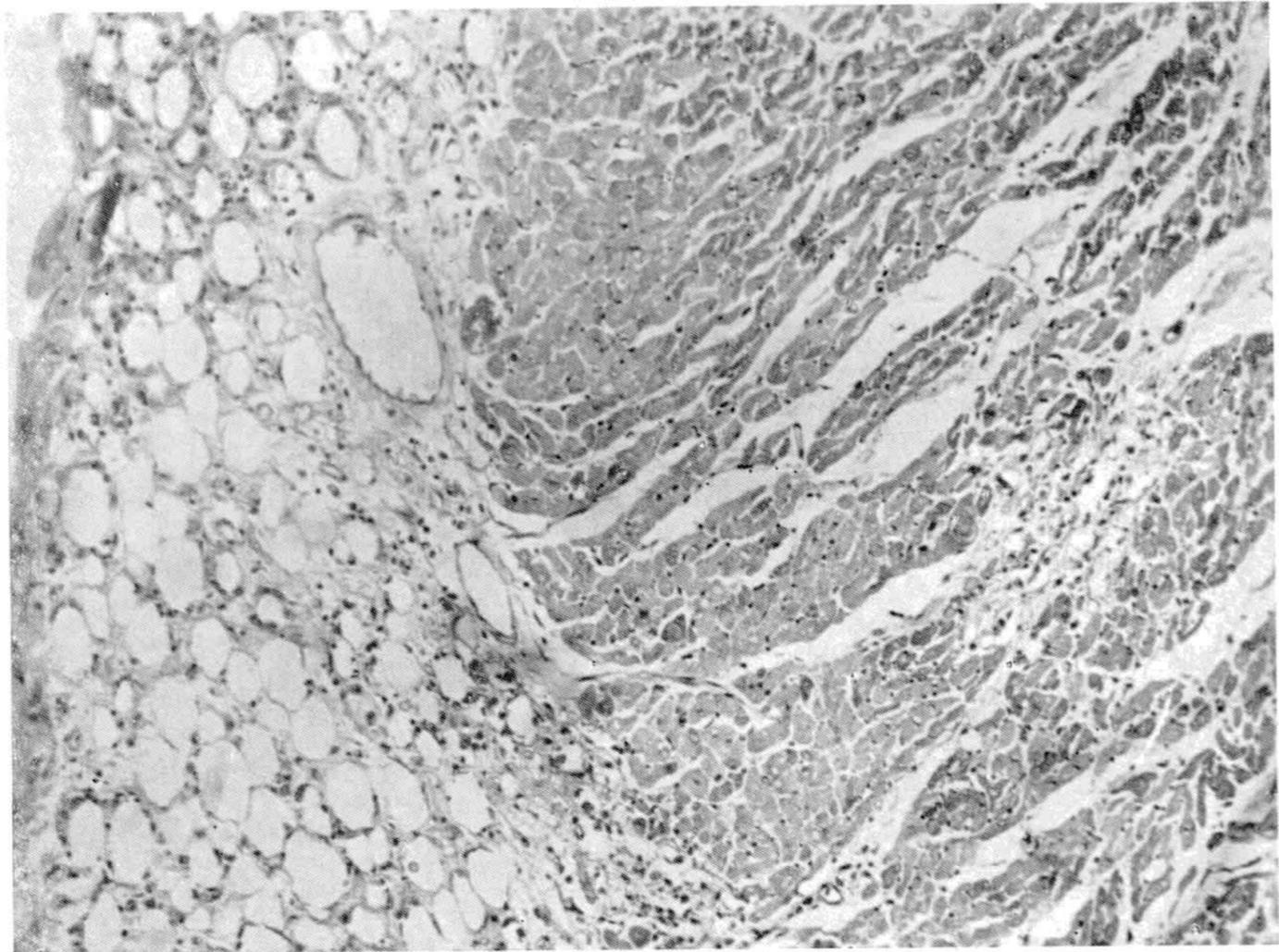


Fig. 13 — Corte do ventrículo esquerdo, mostrando pericardite e miocardite. Caso-I.

às vezes, parasitos livres são vistos no centro inflamatório, outras vezes o que aí se constata é um pseudocisto bem delimitado, além de que, frequentemente, nenhum parasito é visto centrando tais lesões (fig. 16).

*Fígado* — A lesão característica no fígado é representada pela existência de pequenos nódulos inflamatórios, com o centro necrótico, os quais são vistos espalhados no parênquima em número de três a quatro por corte (figura 17). Tais formações, arredondadas ou ovais, medem de 90 a 150 micra de diâmetro e são constituídas principalmente por grandes células poligonais, de plasma eosinófilo e núcleo único, vesiculoso. Esses elementos medem de 10 a 15 micra, e alguns contêm núcleos picnóticos englobados, núcleos

esses pertencentes às células hepáticas necrosadas, as quais se encontram envolvidas no processo em diferentes estádios de degeneração. Ao lado desses grandes macrófagos, são vistos, plasmocitos, linfocitos, e eosinófilos e polinucleares raros. As células de Kupfer, mostram-se hiperplásicas e, nos sinusóides, em maior número que em condições normais, existem células mononucleares.

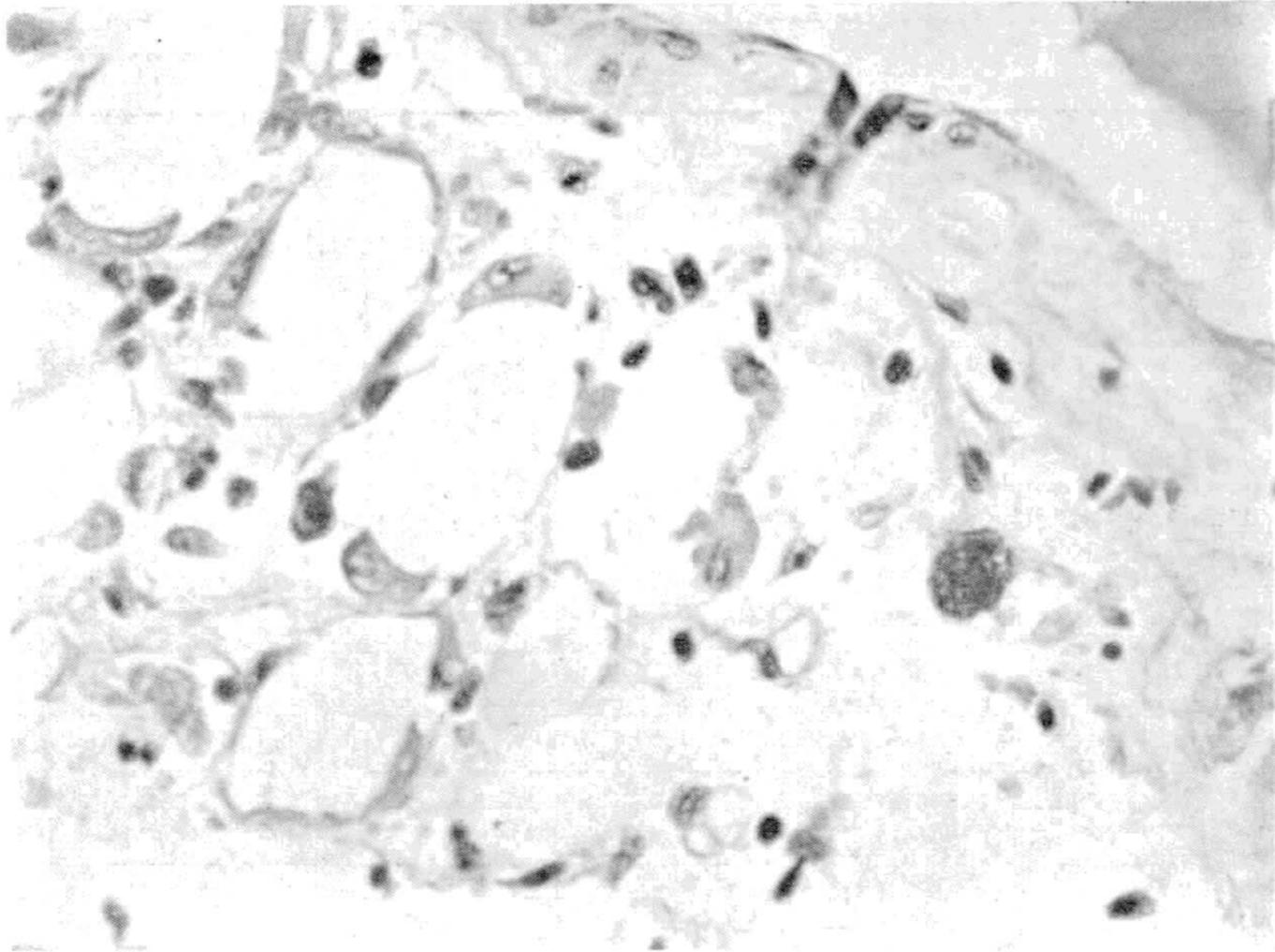


Fig. 14 — Pericardio. Células redondas e grandes macrófagos histiocitários, aparecem entre as células adiposas. À direita vê-se um pseudocisto parasitário organizado provavelmente em uma célula adventicial. Caso-I.

Os parasitos, são pouco frequentes no fígado. Isolados ou em número de dois a três são vistos nas células de Kupfer e nas células poligonais dos nódulos inflamatórios, onde, no centro, às vezes, se encontram livres. Também nas células hepáticas encontram-se formas isoladas. Só foi visto um pseudocisto (fig. 18). (Tanto as células de Kupfer, como os macrófagos dos nódulos inflamatórios, encerram também pigmento malárico).

*Pâncreas* — Raros acúmulos de células redondas, em maior ou menor número, são vistos nos septos conjuntivos. No interior dos lobos, esses elementos se reúnem geralmente em torno dos capilares e arteriolas, os quais mostram hiperplasia da íntima. Essa infiltração, atinge, às vezes, zonas relativamente extensas. Entre as células infiltrativas, figuram linfocitos, plasmocitos,

ao lado de grandes monocitos. Ocasionalmente, encontram-se também polinucleares e eosinófilos. Em certas áreas, os alvéolos se apresentam mais ou menos alterados, sofrendo até necrose completa. Vários alvéolos mostram-se ectásicos, contendo no seu interior um exsudato composto de células mono e polinucleares. Um tecido conjuntivo infiltrado de células redondas, substitue em pontos limitados, porções desaparecidas do parênquima. Algumas "ilhas" também oferecem degeneração e necrose celulares, com invasão de células inflamatórias do tipo monocitário (macrófagos).

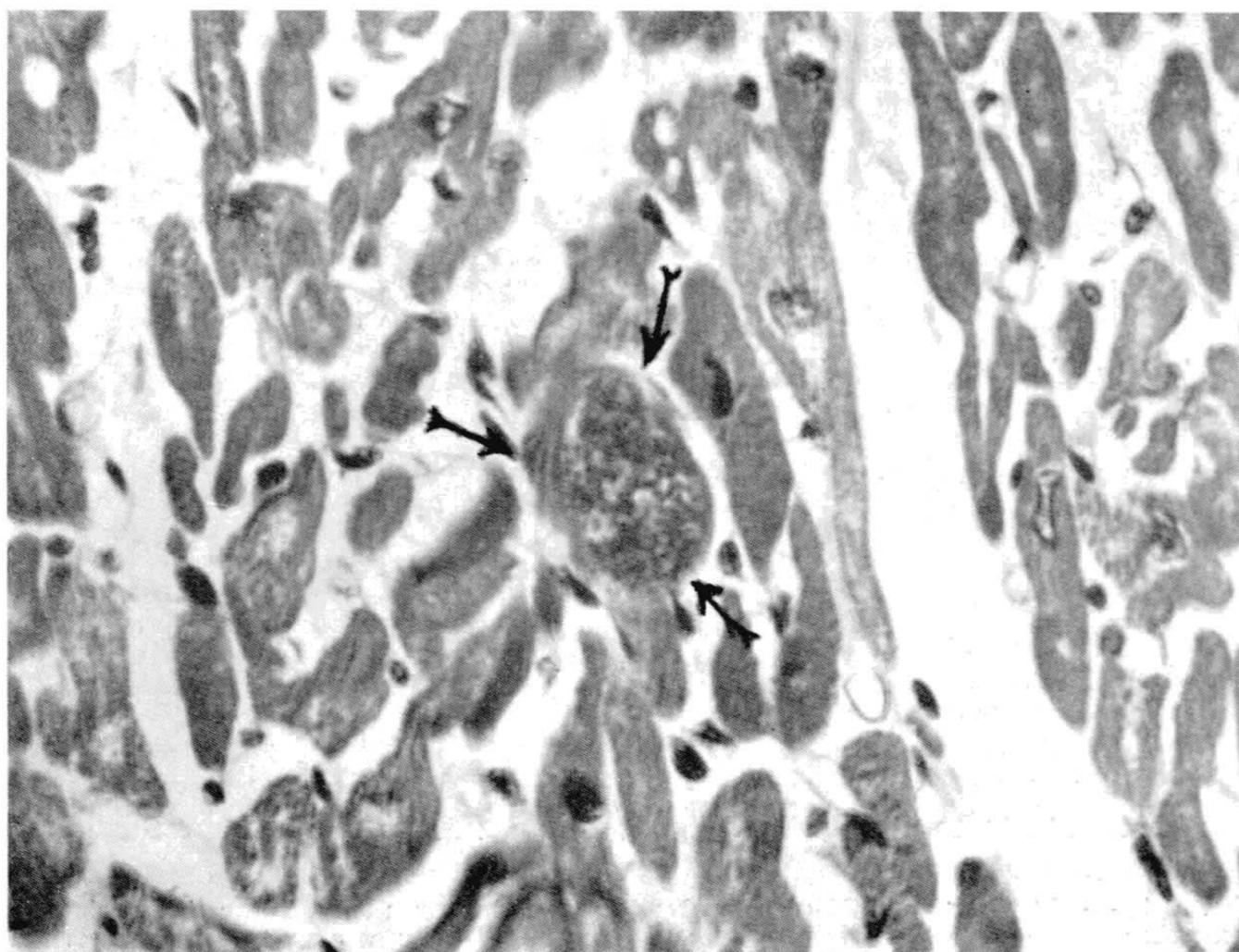


Fig. 15 — Miocárdio. Fibra parasitada, sem reação inflamatória circundante apreciável. Caso-I.

Não somente nas zonas lesadas, mas em outras aparentemente íntegras, são vistos raros parasitos, isolados ou em pequeno número, ocupando os endotélios capilares e as células pancreáticas.

*Pulmão* — Broncopneumonia. Em alguns pontos, nos septos alveolares e em torno dos vasos e bronquíolos, infiltração monocítica. Aí, ocasionalmente, podiam ser vistos parasitos isolados ou agrupados nas paredes alveolares. Nos alvéolos, ao lado dos polinucleares, e, às vezes, em muito maior número que estes, eram vistos grandes macrófagos derivados das células alveolares, as quais se mostravam entumescidas, com tendência à transformação cubóide.

*Intestino delgado* — No intestino delgado, nada mais foi encontrado na mucosa além de hiperemia. Na muscular, ao nível dos microgânglios nervosos (*plexus* de Meisner e Auerbach) observou-se infiltração de células redondas e polinucleares. Os neurônios aí eram mais ou menos lesados, alguns sofrendo neuronofagia. Raríssimos parasitos podiam ser observados entre os elementos de infiltração.

*Baço* — Esplenite aguda. Hiperplasia do retículo e dos endotélios. Encontro fortuito de parasitos isolados.

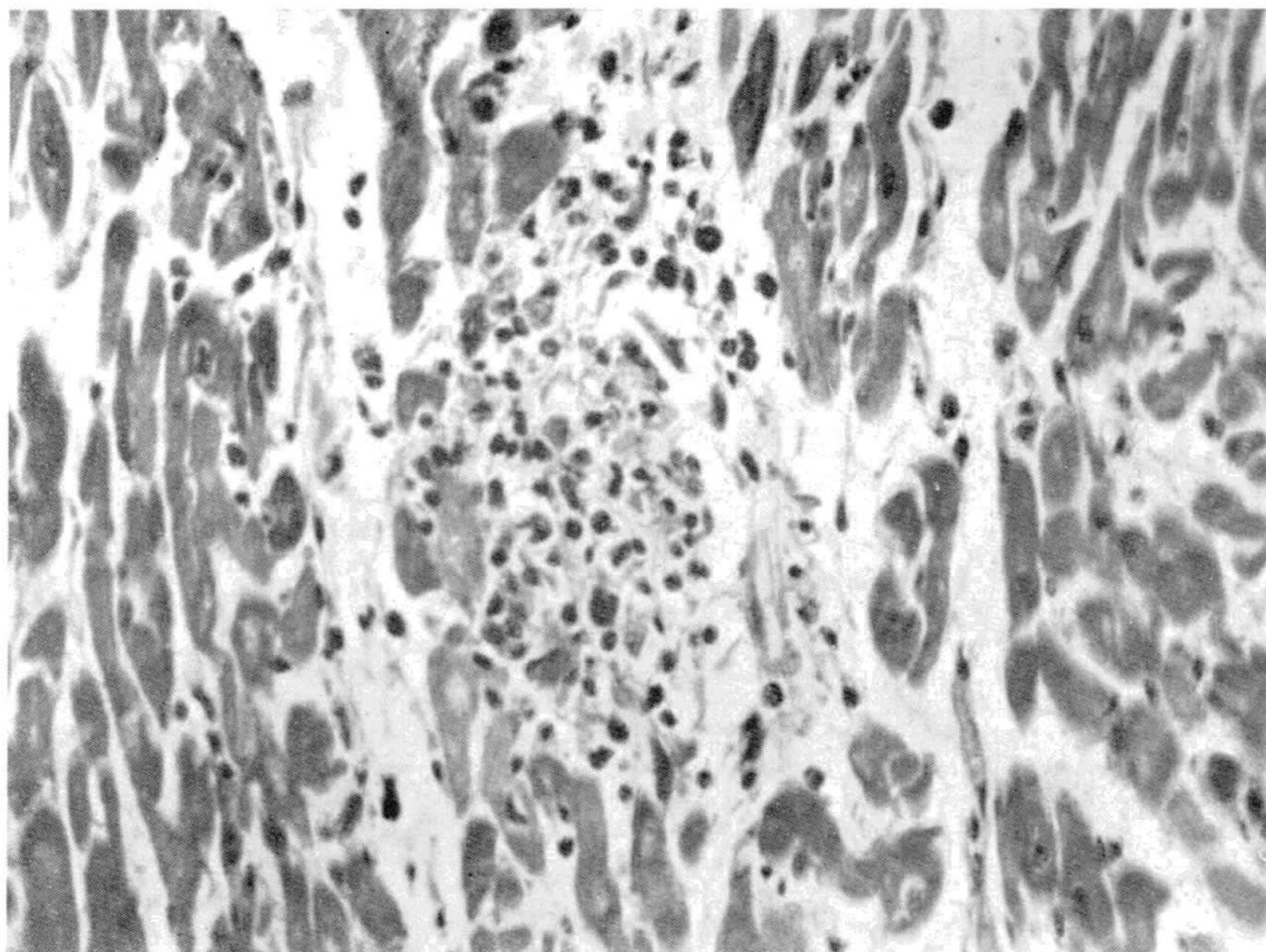


Fig. 16 — Foco de miocardite, no qual não é visto nenhum toxoplasma. Caso-I.

*Rim* — As lesões renais são principalmente parenquimatosas. Espalhados na cortical, veem-se focos degenerados, parecendo consequentes à trombose de pequenos vasos. Cilindros hemorrágicos, enchem numerosos tubulos. Ocasionalmente, encontram-se acúmulos restritos de células redondas, relacionados aos vasos sanguíneos. Excepcional, é a presença dos parasitos, sempre isolados, junto a esses pequenos nódulos infiltrativos e nos endotélios capilares.

*Gânglios* — Linfadenite. Grande hiperplasia dos endotélios, e também do retículo. Não foram encontrados parasitos.

*Suprarrenais* — Não foram encontrados parasitos.

## ESTUDO DO PARASITO

Os microorganismos aqui estudados, mostraram-se geralmente como parasitos intracelulares. Intracelularmente, se apresentavam ora isolados, ora em maior ou menor número com disposição arbitrária, ora agrupados formando pseudocistos. Raramente eles eram vistos livres. Nestas condições eram observados nas áreas de necrose e, tal aspecto, parecia resultante da degeneração e rutura das células continentas. Aí, o parasito sofria também o efeito degenerativo, traduzido por palidez plasmática e picnose nuclear.

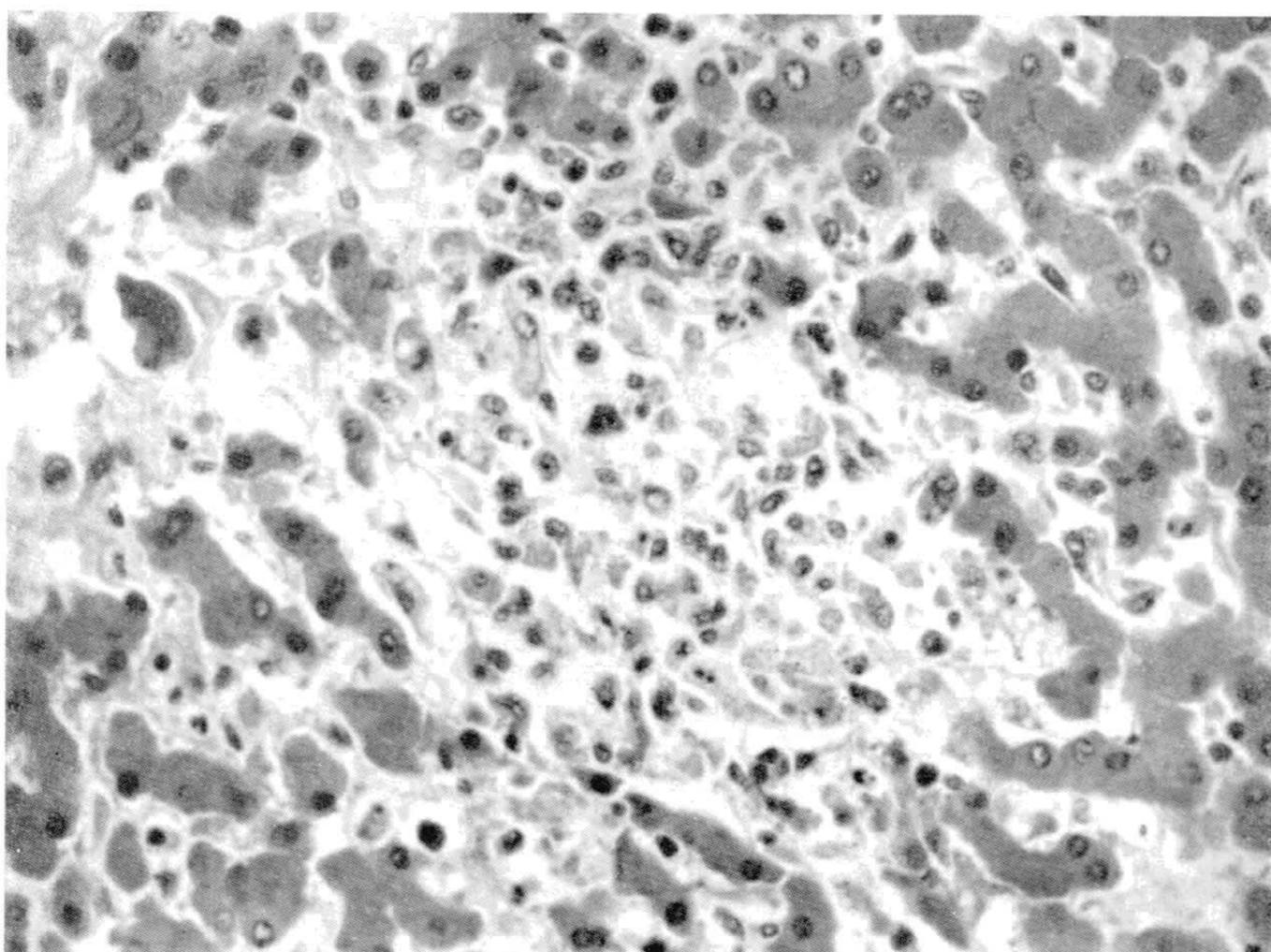


Fig. 17 — Foco inflamatorio necrótico no parenquima hepatico. Vêem-se polinucleares raros e macrófagos, estes derivados provavelmente dos células de Küpfer. Caso-I.

O estudo microscópico revelou em primeiro plano o parasitismo dos órgãos do sistema nervoso central acompanhados do miocárdio. Nos órgãos nervosos, as células parasitadas eram representadas por elementos da neuroglia, endotélis capilares, células epitelióides dos granulomas, macrófagos polinucleares, sendo ocasional o parasitismo dos neurônios. Um grupo de seis parasitos foi visto aparentemente no cilindro-eixo de uma célula piramidal. Não foram vistos parasitos no epitélio ependimário nem nas cavidades que ele reveste. Tanto no interior das zonas inflamatórias e dos granulomas, como junto aos mesmos, os parasitos eram abundantes. Frequentemente-

mente, estes também eram encontrados em pontos onde existiam apenas lesões discretas e, mesmo em outros onde havia integridade estrutural (figura 19), sendo este fato observado em todos os órgãos do sistema nervoso central, e com maior frequência na medula espinhal. Nas meninges, nos pontos correspondentes às áreas inflamatórias do encéfalo, também eram encontradas células com maior ou menor número de parasitos.

O parasitismo do coração era intenso. Além das fibras cardíacas, elementos mesenquimatosos também eram parasitados, embora em menor intensidade. É assim que os parasitos podiam ser vistos nos endotélios dos capi-

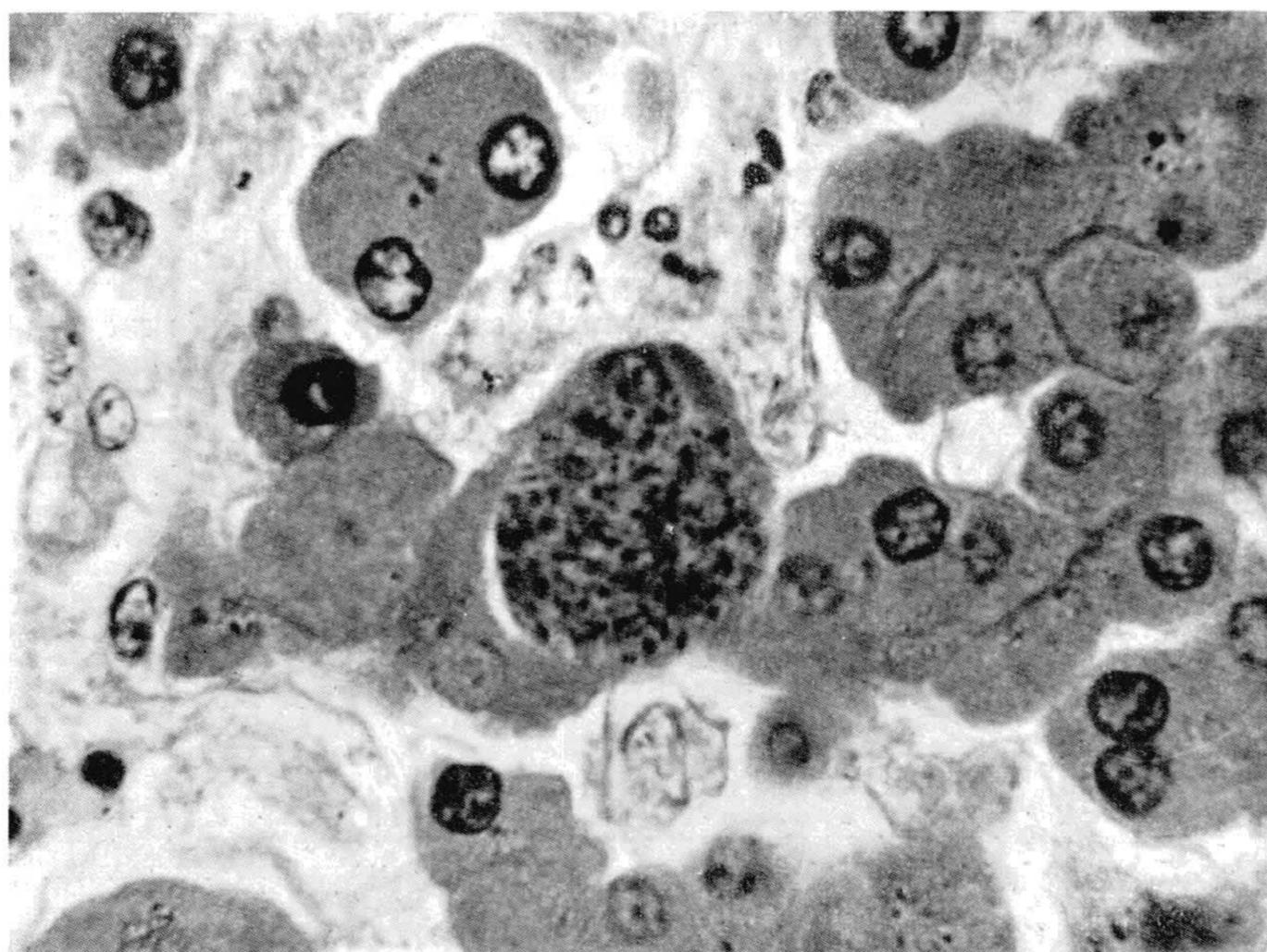


Fig. 18 — Pseudocisto parasitario contido provavelmente numa célula de Küpfer e comprimindo as células hepáticas. Estas não se mostram alteradas. Caso-1.

lares e em macrófagos provavelmente de origem adventicial e, não só no miocárdio, como também no pericárdio. Como no sistema nervoso central, no coração também era observado o parasitismo em zonas aparentemente normais.

Na hipófise e no pâncreas, os parasitos podiam ser encontrados, ocupando não só o endotélio dos capilares, como também as próprias células glandulares. No fígado, as células de Kupfer e mais raramente as células hepáticas, albergavam parasitos, raros, em zonas em que havia ausência de lesão inflamatória. Por outro lado, nos focos inflamatórios espalhados no parên-

quima, poucos parasitos podiam ser vistos contidos em celulas ai existentes. No pulmão, eram poucos os parasitos e no baço e rim, seu encontro era accidental. No intestino, junto aos microgânglios nervosos da muscular, o mesmo pode ser observado. Nos gânglios linfáticos e suprarrenal, os parasitos não foram encontrados. Não foi possível encontrá-los também no sangue, quer nos estiraços e gotas grossas feitos em vida, quer nos cortes de vasos; nem livres nem em macrófagos ou polinucleares. Outros órgãos não foram examinados.

Os parasitos apresentam pequenas diferenças de ordem morfológica e de talhe, segundo são estudados nos cortes ou nas impressões de órgãos. Estes últimos preparados facilitam a observação de certos detalhes estruturais, não evidenciáveis na intimidade tissular, embora se prestem a confusão, fornecendo aspectos irreais.

*Impressões de órgãos* — Estas preparações foram feitas com os órgãos do sistema nervoso central e coradas pelo Giemsa com fixação prévia pelo álcool metílico. Nelas, são numerosos os parasitos livres, os quais na sua maioria são consequentes à rutura dos pseudocistos por ação mecânica na feitura do preparado. (Estampa I, fig. 15). Microorganismos isolados ou em número de dois a cinco incluídos no plasma de polinucleares, e de macrófagos, e aí tomando uma disposição arbitrária, são também encontrados. (Estampa II, fig. 3). Esses macrófagos tem às vezes o plasma completamente tomado pelos parasitos, estando o núcleo disposto na periferia (pseudocisto). São numerosos os pseudocistos, nos quais não é visto nenhum resquício da célula continente.

Os *parasitos isolados*, apresentam os caracteres seguintes: “*Forma*” — De um modo geral, são falciformes (“em crescente”), com maior ou menor curvatura, sendo uma das extremidades frequentemente mais afilada que a outra (Estampa II, fig. 8). Às vezes um dos bordos do parasito é retilíneo e o outro convexo. Parasitos fusiformes, ovais (e ovais alongados) são também vistos (Estampa II, fig. 8).

“*Tamanho*” — Das medidas realizadas sobre 300 exemplares, verificou-se que, nestes preparados, o tamanho do parasito varia de 3.3 a 6.5 micra de comprimento e de 1.0 e 3.5 micra de largura, sendo frequentemente, mas não sempre, os exemplares mais longos os menos largos. A média se encontra entre 4 a 4.5 micra de comprimento por 1 a 1.5 *micron* de largura.

“*Plasma*” — O protoplasma mostra-se corado em azul, sendo às vezes a zona periférica tingida mais intensamente que a central. Em alguns exem-

plares a coloração azul é particularmente intensa. Em torno do núcleo é constante a existência de um halo claro, descorado. Raramente, granulações grosseiras róseo-arroxeadas, são vistas em pequenos acúmulos isolados, ou irregularmente esparsas em todo o plasma. Muitos parasitos mostram no plasma, além do núcleo uma formação mais ou menos regular, medindo 0.3 *micron* e corada em violeta intenso (*corpo paranuclear*) (Estampa II, fig. 8-A). Pode acontecer que vários parasitos juntos apresentem tal formação, de modo que, a um exame rápido, poderiam ser tomados por leishmanias.

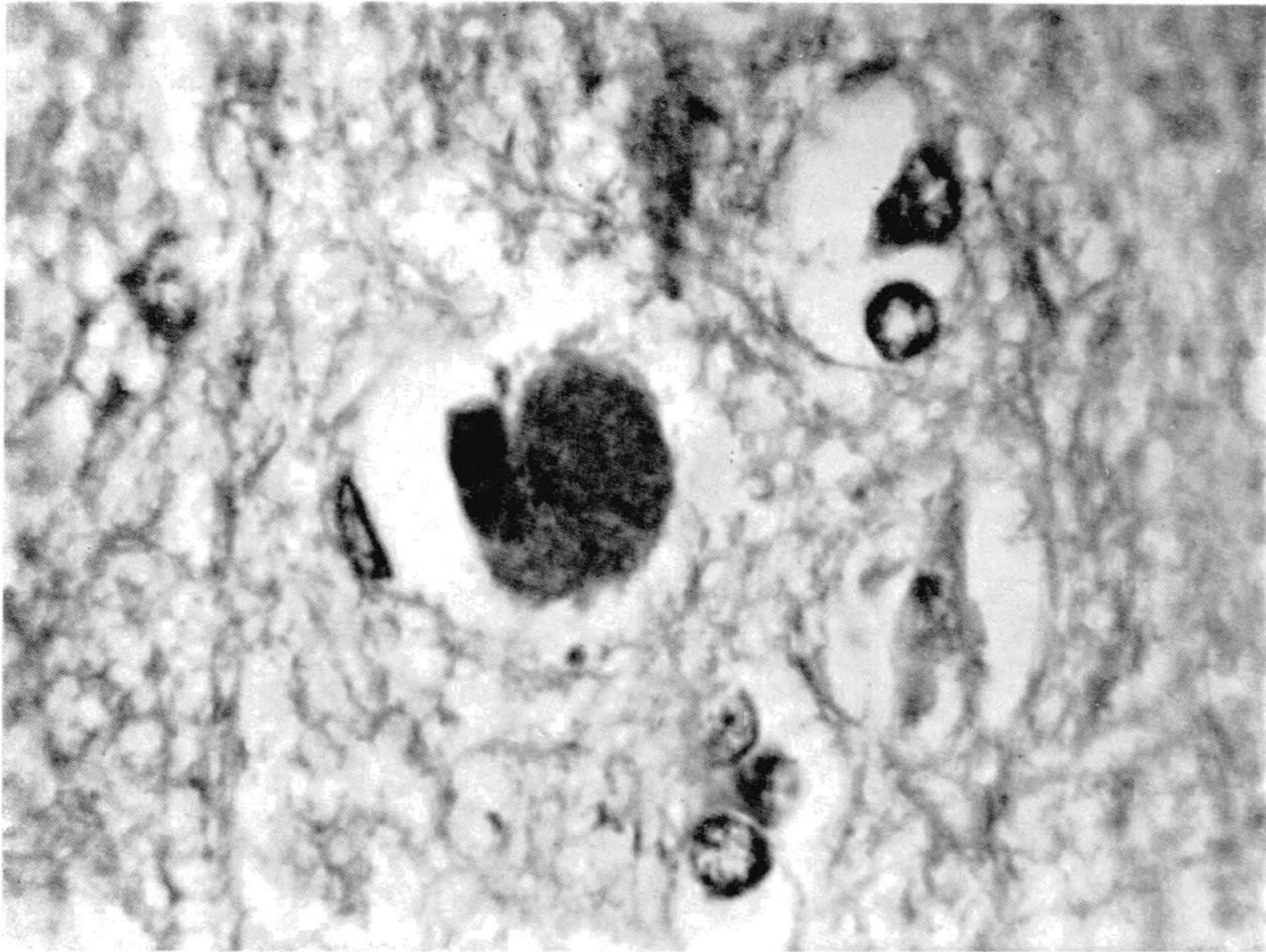


Fig. 19 — Pseudocisto parasitario, situado junto de um capilar em zona aparentemente normal do cérebro. Não é visto o núcleo da célula continente. Caso-I.

“*Núcleo*” — O núcleo único, mostra-se nestes preparados, granuloso e de contornos irregulares. É geralmente excêntrico. Em 150 exemplares, apenas 21 tinham o núcleo na parte central. A cromatina, corada em violeta, dispõe-se frequentemente em grânulos e bastonetes, os quais assumem uma disposição irregular; às vezes, o núcleo se apresenta em anel, mas, raramente, se mostra redondo. Este fato, como iremos ver pelo estudo dos cortes, constitui um artifício de técnica. O núcleo mede de 1 a 2 micra de diâmetro e, em geral, ele ocupa toda a largura do parasito, exceto nas formas ovais e também naquelas que, embora se ajustem aos tipos morfológicos descritos como “em crescente” plano-convexas e fusiformes, apresentam-se muito

ricas de plasma e de extremidades rombas. Tais formas representam exemplares preparando-se para dividir-se.

O parasito parece multiplicar-se exclusivamente por divisão binária longitudinal. As formas de divisão apresentam-se frequentes. (Estampa I, figuras 3 e 4 e Estampa II, fig. 8-b). São parasitos largos, de citoplasma abundante e geralmente de forma oval ou arredondada. Mostram, dois núcleos colocados lado a lado em um mesmo plano em relação ao eixo longitudinal por onde se processará a separação dos dois elementos. Excepcionalmente, esse plano de divisão mostra-se em diagonal. (Estampa I, fig. 14 e Estampa, II, fig 8-c).

Alguns parasitos, mostram o plasma corado grosseiramente em róseo e vacuolar. Tais elementos apresentam geralmente lesões nucleares (picnose) e representam organismos degenerados. Devem provir das áreas de necrose, assim como aqueles englobados nos polinucleares, pois, tais parasitos, frequentemente, mostram lesões semelhantes. Por outro lado, esses polinucleares também apresentam sinais de alteração (vacuolização, aglutinação das granulações, separação dos lóbulos nucleares).

Os *pseudocistos* são coleções de parasitos redondos ou ovais. Nestes preparados, muitas vezes não são evidenciáveis os elementos celulares onde os mesmos se formaram, consequência, naturalmente, de um efeito mecânico. Assim é que, muitos deles estavam rompidos. Todavia, como numerosos mostravam-se íntegros, inclusive alguns de talhe reduzido, isto faria suspeitar a existência de uma membrana isolando-os das células continentais. Entretanto, como tal membrana, não pode ser evidenciada, parece claro que os parasitos provenientes de um mesmo exemplar penetrado numa célula, guardam entre si relações de contiguidade estreitas. Os aglomerados de parasitos de maior diâmetro, são delimitados pelo próprio plasma, sendo o núcleo rechaçado para a periferia (Estampa II, fig. 7). O tamanho desses pseudocistos é extremamente variável. Medidas feitas em 50 deles, demonstraram diâmetros variando desde 6.5 x 4.4 micra até 54.3 x 45.6 micra. Do mesmo modo, varia ao extremo o número de parasitos contidos nos mesmos, contando-se desde poucos exemplares até muitas centenas deles. Em 30 pseudocistos em que foram contados os parasitos, obteve-se, entre outros, tais números: 7, 16, 20, 38, 60, 110, etc., até quantidades incontáveis (Estampa I, figs. 6 a 13).

Nestes preparados, frequentemente não são reconhecíveis os contornos dos parasitos incluídos nos pseudocistos de maior diâmetro. Tais aspectos dão a impressão da ocorrência de um processo esquizogônico. Com efeito, neste caso, o conjunto oferece um aspecto sincicial, observando-se tão somente uma lâmina plasmática contínua, corada em azul-arroxeadado, na qual se encontram espalhados os grânulos de cromatina, tingidos de violeta (Estampa I, figs. 8,

11, 12 e Estampa II, fig. 4). Entretanto, muitas vezes, e principalmente nos pseudocistos de talhe reduzido, os parasitos mostram-se bem individualizados (Estampa I, figs. 6, 7, 9 e Estampa II, figs. 2 e 5), o que parece demonstrar que o aspecto sincicial nada mais é que um artifício de técnica decorrente do preparado. E tanto parece ser verdade, que não são vistos estádios iniciais de esquizogonia.

Nos cortes, os parasitos isolados mostram-se ovais. Alguns são alongados e recurvos. Parecem estar contidos sempre num vacuolo, no interior das células parasitadas. Medem de 1.5 a 3.3 micra de comprimento por 1.0 a 2.5 micra de largura, a maioria medindo entre 2 a 3 micra de comprimento e entre 1 e 2 micra de largura. O protoplasma cora-se de róseo pela eosina e o núcleo, ora compacto, ora vesiculoso, apresenta-se excêntrico, de contornos regulares e sempre redondo, medindo de 0,8 a 1 *micron* de diâmetro. Em torno do mesmo, é constante no plasma a presença de um halo claro, descolorado. As formas de divisão, binucleadas, apresentam-se arredondadas. Pelo método de Mann, os parasitos coram-se em azul palido.

Os parasitos contidos nos pseudocistos, em consequência da compressão recíproca que suportam, apresentam-se geralmente de talhe mais reduzido que as formas isoladas. Além disso, embora muitos assumam uma forma ovoide, frequentemente eles se mostram fusiformes e falciformes, sendo este aspecto muito frequente nos aglomerados parasitários do coração (fig. 20). Aqui no miocárdio, alguns exemplares são relativamente longos (3.8 micra), seu diâmetro transversal entretanto, raramente passando de 1 *micron*.

Os pseudocistos foram observados, além do sistema nervoso central, no coração e no fígado. Como já ficou dito, o seu tamanho é variável. Medimos 30 exemplares em cortes de encéfalo, verificando variações indo de 4.5 x 4.0 micra até 30.0 x 26.6 micra, sendo a maior frequência à de diâmetros entre 10 a 20 micra. No encéfalo, quando o pseudocisto é de pequeno talhe, torna-se reconhecível a célula continente. Na maior parte das vezes porém, os parasitos ocupam toda a célula, da qual raramente resta o núcleo deslocado para a periferia. O todo apresenta-se então corado em róseo, destacando-se no interior os núcleos dos parasitos. (Fig. 21 e Estampa II, fig. 1). Nos cortes delgados (4 micra) cada microorganismo mostra seu contorno bem delineado, porém nos cortes mais espessos a maior parte dos pseudocistos não permite ver os contornos dos parasitos neles contidos, oferecendo o conjunto um aspecto sincicial. Foram vistos 4 pseudocistos de diferentes tamanhos evoluindo na mesma célula, aparentemente, um neurônio (fig. 22).

Torna-se interessante destacar os aglomerados parasitários do miocárdio, os quais somente foram estudados nos cortes. Ao contrário daqueles observados no sistema nervoso central, os acúmulos parasitários das fibras car-

díacas mostravam-se fusiformes seguindo o eixo longitudinal das mesmas, alcançando, deste modo, tamanhos muito maiores. Com efeito, enquanto aqueles raramente atingiam a 30 micra, os aglomerados parasitários do coração mediam até 90 micra em seu maior diâmetro (fig. 23), sendo, conseqüentemente, muito maior o número de parasitos incluídos. Em 10 desses aglomerados parasitários em que medimos os respectivos diâmetros, estes variaram de 24 a 90 micra, o longitudinal, e de 7 a 22 micra, o transverso. Em fibras cortadas transversalmente, um pseudocisto media 25 micra de largura, dois, 27 micra e um 36 micra, estando neste ponto a fibra parasitada reduzida a

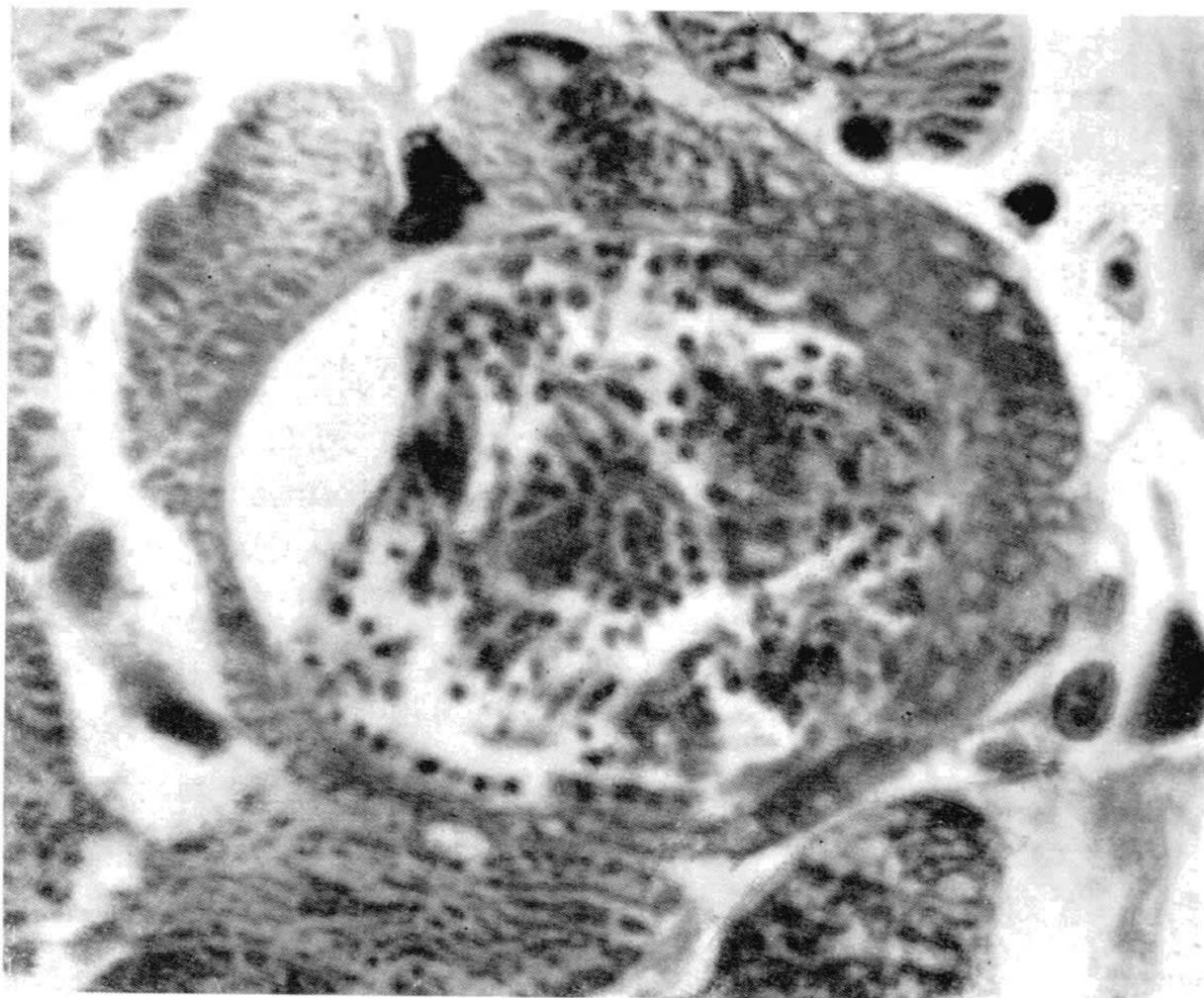


Fig. 20 — Corte transverso de uma fibra cardíaca parasitada, cujas miofibrilas são comprimidas pelos toxoplasmas. Muitos destes mostram-se fusiformes e falciformes. Caso-I.

uma cápsula com os feixes de miofibrilas, comprimidas de encontro ao miolema. As grandes dimensões das coleções de parasitos do coração, demonstram como o tamanho e a forma dos pseudocistos, decorrem da célula parasitada.

*Estudo comparativo das lesões e dos parasitos* — Professor Torres, gentilmente nos cedeu alguns dos seus preparados do caso que descreveu em 1927. Podemos assim, compará-los com os nossos, verificando que as lesões do sistema nervoso central e do miocárdio, assim como os parasitos, são extremamente semelhantes em ambos os casos. Apenas, no caso de Torres, os

parasitos eram menos abundantes naqueles órgãos, assim como as lesões do encéfalo eram menos graves.

Por outro lado, as lesões encontradas no sistema nervoso central, num e noutro caso, semelham muito às da toxoplasmose experimental, conforme já tinha sido assinalado por Torres para o seu caso. O que acontece, é que na toxoplasmose experimental, os processos necróticos são muito mais intensos. Isto não só nas áreas inflamatórias extensas, semelhantes às encontradas na doença humana, mas, também nas lesões de caráter focal. Daí talvez, a estrutura apagada destas últimas lesões nos animais infectados experimentalmente, enquanto que na doença humana, as mesmas assumem uma estrutura

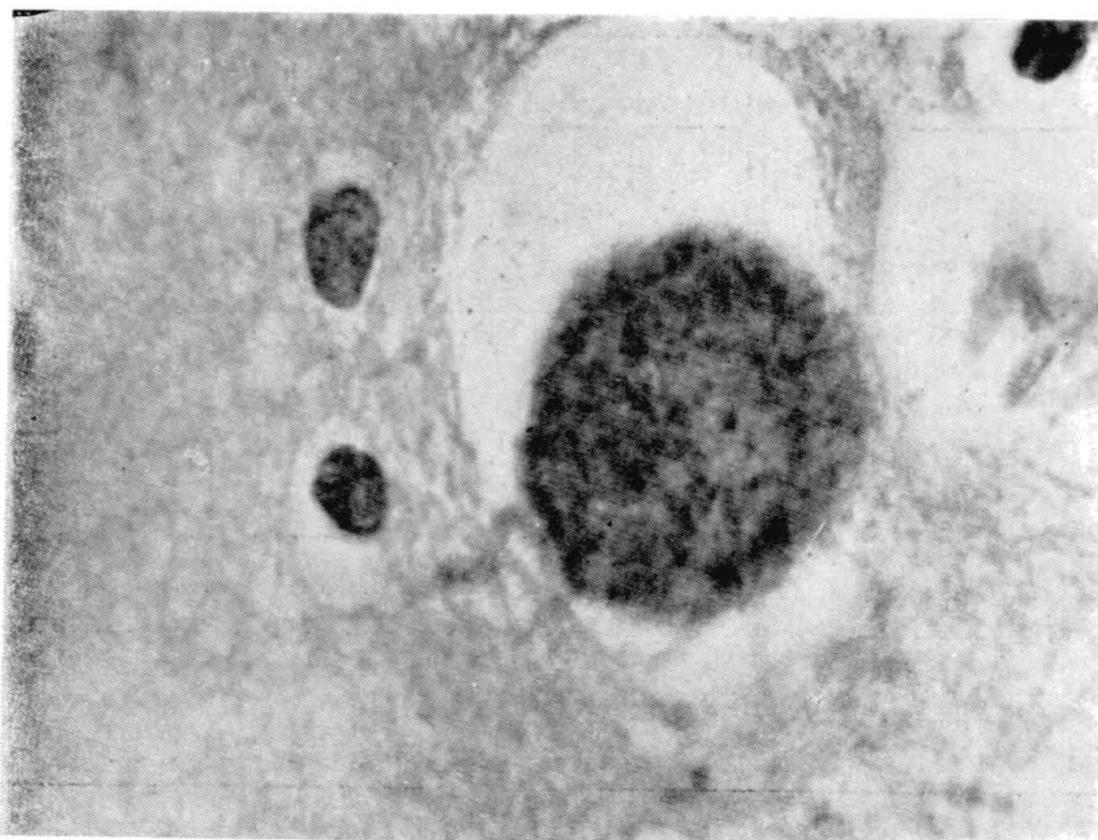


Fig. 21 — Corte de cérebro. Agrupamento de toxoplasmas (pseudocisto) no qual não se observa nenhum vestígio da célula continente. Caso-I. Microfoto de J. Pinto.

granulomatosa. Com efeito, no caso aquí relatado, as lesões focais sofrendo processos necróticos eram em número reduzido, de maneira que se pode bem apreciar sua estrutura granulomatosa, o que não acontece com os animais que infectamos experimentalmente. (\*) Neles, o que se observa é uma encefalite em focos, nos quais a necrose mascara a estrutura primitiva, cujas células próprias ainda íntegras, são abafadas pelas células de invasão, pelos parasitos extravazados e pelos resíduos nucleares e plasmáticos das células degeneradas (Fig. 24).

Já na toxoplasmose espontânea dos animais, a estrutura de tais focos parece ser melhor apreciada. Assim é que, no pombo, por exemplo, Pires &

(\*) Trabalhamos com *Toxoplasma* originário de pombo doméstico (amosta Dr. Reis) obtida em São Paulo por intermédio do Professor Carlos Chagas Jr.

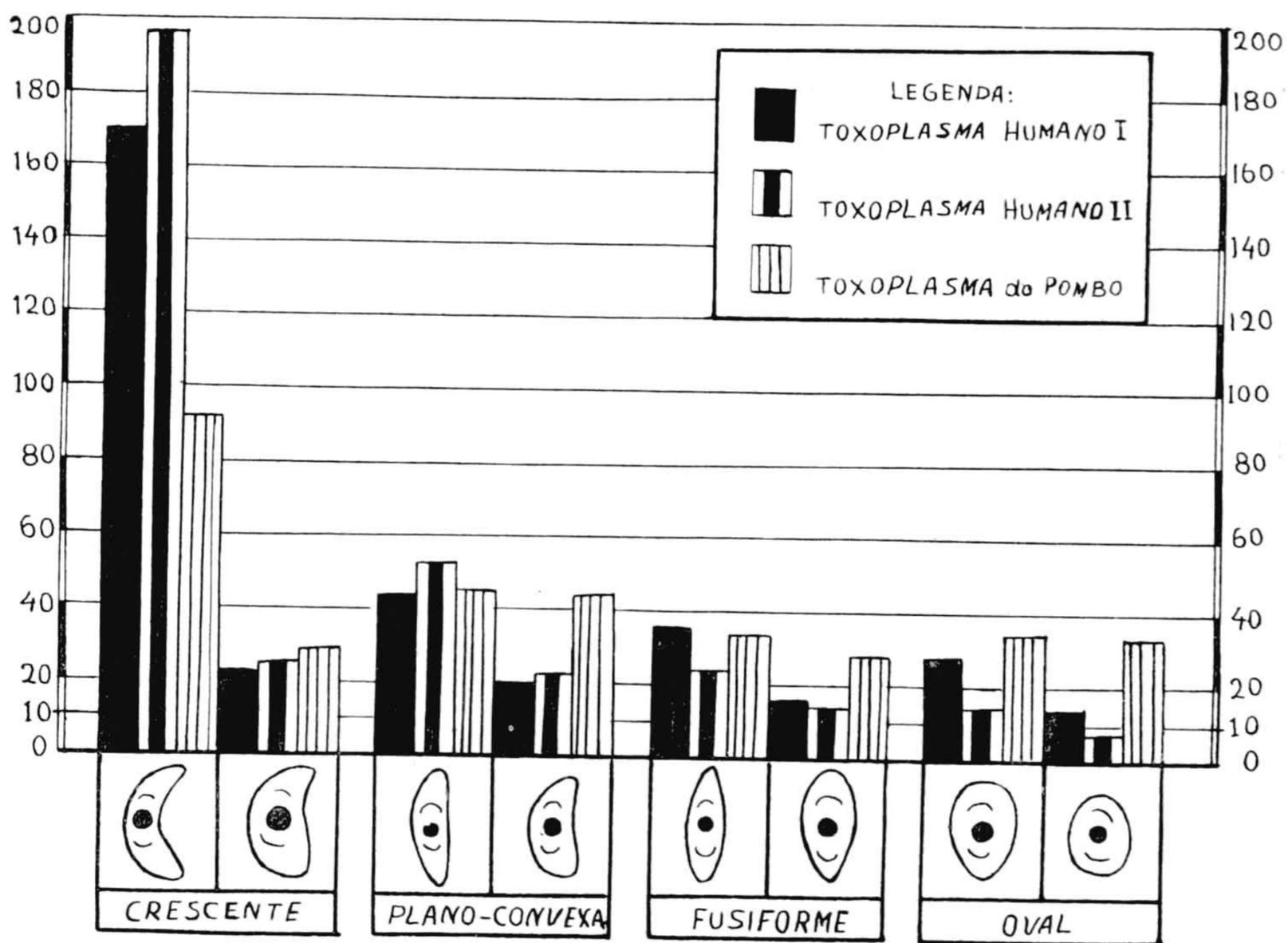


Grafico-I Incidência (sobre 350 exemplares) dos tipos morfológicos apresentados pelos toxoplasmas do caso-I, pelos isolados provavelmente do caso-II e por u'a amostra originaria de pombo.

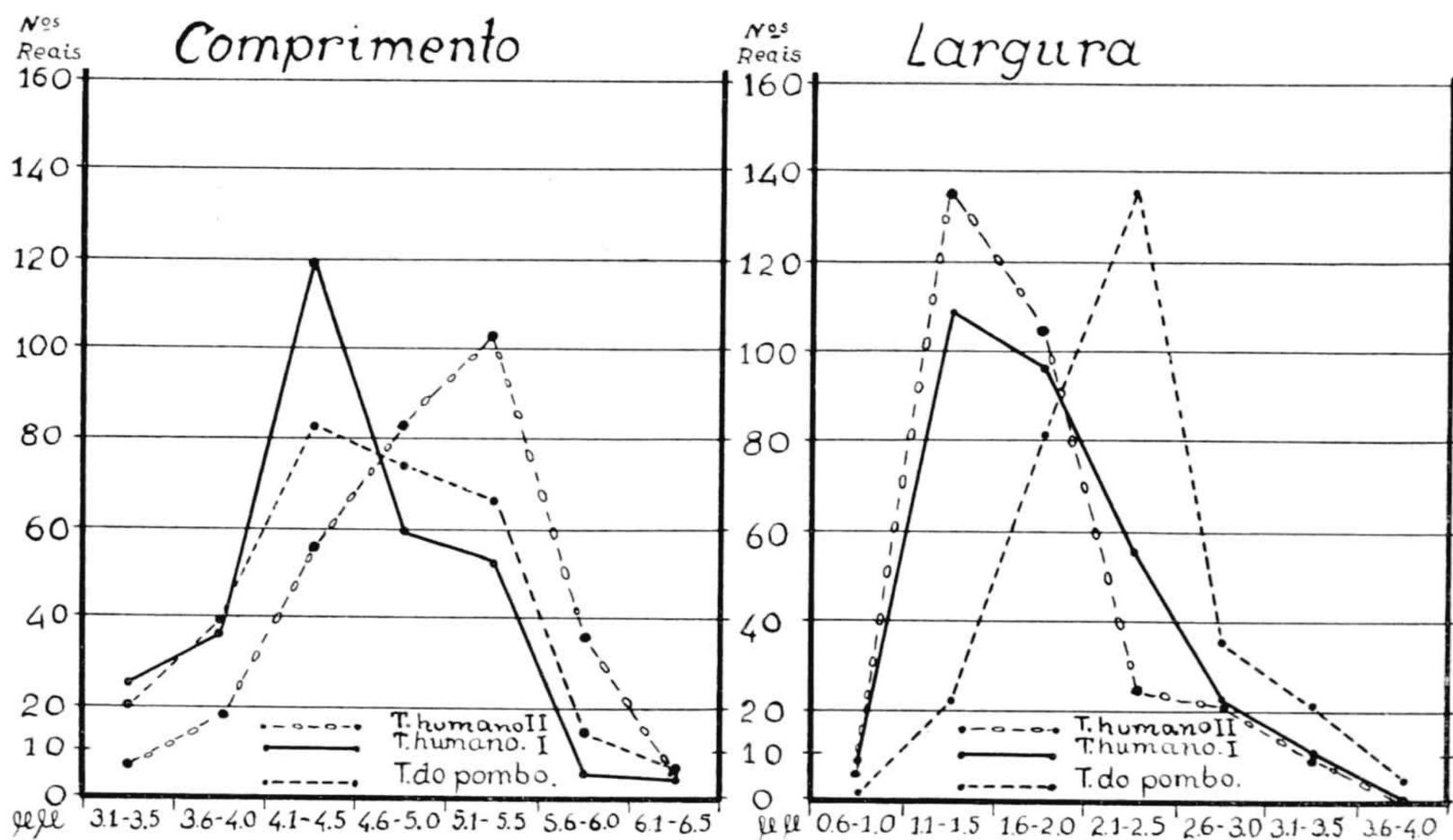


Grafico-II Medidas apresentadas pelos toxoplasmas do caso-I, pelos isolados provavelmente do caso-II e por u'a amostra originaria de pombo. (Sobre 300 exemplares de cada um.)

Santos (52), descrevem nódulos formados pelo agrupamento de células de origem neuróglia, e de caracter epitelióide, como se pode verificar pela figura que ilustra o trabalho referido.

A distribuição dos parasitos no encéfalo e no miocárdio é praticamente a mesma, na infecção humana e na toxoplasmose experimental. Do mesmo modo, a morfologia dos parasitos, num e noutro caso (Gráfico I). Os toxoplasmas do pombo, porém, são de maiores dimensões (Gráfico II), além de que o número de parasitos colonizados intracelularmente no encéfalo, nunca atinge cifras tão altas como no caso humano. Por outro lado, na toxoplasmose ex-

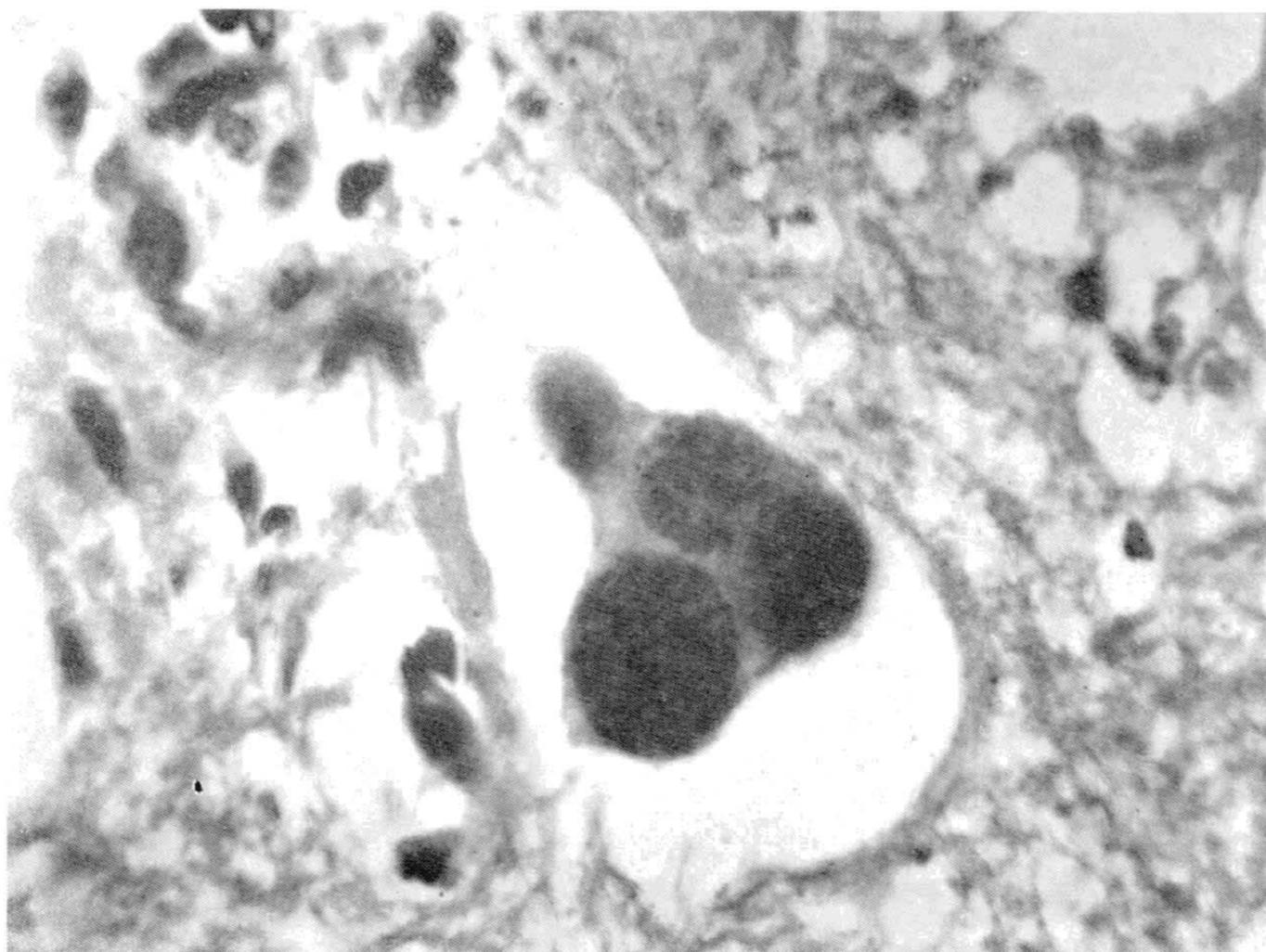


Fig. 22 — Cérebro. Pseudocistos parasitarios cuja localização celular é difícil precisar. Aparentemente parecia tratar-se de um neurônio. Caso-I.

perimental, nas lesões focais do encéfalo são numerosos os parasitos livres, enquanto que na infecção humana, os mesmos são relativamente raros.

Estas diferenças encontradas, nos parece poderem ser explicadas pela virulência exaltada dos toxoplasmas depois de muitas passagens em animais. Sabin & Olitsky (45) trabalhando com *Toxoplasma* proveniente de cobaio, após numerosas passagens seriadas observaram que os parasitos rompiam as células parasitadas, antes que o número deles fosse suficientemente grande para distendê-las completamente, e assim rompê-las mecânicamente. Fato se-

melhante foi observado com toxoplasma evoluindo em culturas de tecidos (22). Deste modo se explicaria o menor tamanho dos pseudocistos encontrados no encéfalo na toxoplasmose experimental.

Tais pseudocistos não atingem as dimensões dos maiores encontrados no caso I aqui descrito (30 micra), dimensões essas que podem, entretanto, ser até duplicadas em casos da doença espontânea em animais. Com efeito, Levaditi & Schoen (28) encontraram no cérebro de um macaco (*Cynocephalus babuin*) com toxoplasmose espontânea, pseudocistos medindo de 60 a 80 micra de diâmetro.

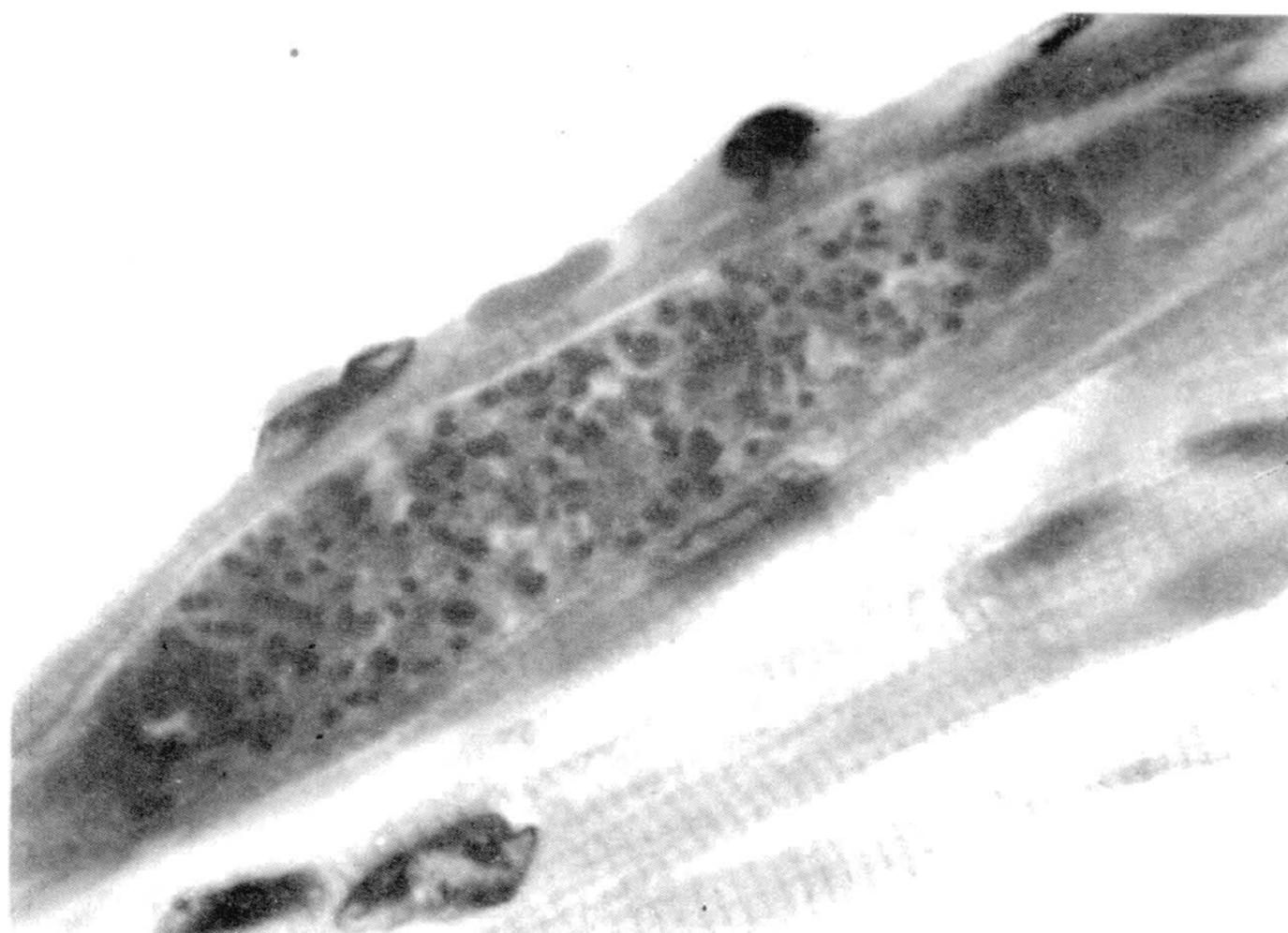


Fig. 23 — Coleção de parasitos em uma fibra muscular cardíaca. Parasitismo semelhante ao destas células pelos sarcosporídios e pelas leishmanias do *Trypanosoma (S.) cruzi* — caso-1.

Deste modo, concluimos pela inclusão dos parasitos aqui descritos no gênero — *Toxoplasma*.

## CASO II

M. A. T., nascida à termo com hidrocefalia em 12-12-40, no Hospital Getúlio Vargas de mãe primípara. Estava sendo observada desde 14-1-41 no Ambulatório de Neuro-psiquiatria do Instituto da Criança, pelo Dr. Joubert Barbosa. A paciente apresentou febre e diarreia, e, segundo as informações maternas sofreu convulsões algumas vezes. Durante todo o ano fez intensivo

tratamento anti-luético. Apesar disso, a cabeça crescia sempre. Em 6-11-41 o diâmetro cefálico era de 70 cm. Inúmeras vezes foi feita punção ventricular. Liquor retirado em 16-1-41 foi enviado para exame dando o seguinte resultado: xantocrômico; albumina 0.20; cloretos 661 mmg. 0/00; linfocitos 70 %; granulocitos 24 %; endoteliais 6 %. Pandy, None, Weisch, Ross, positivas.

E 13-8-41 foi feita radiografia do crânio e dos membros inferiores. Estudos posteriores dessas radiografias, mostraram além de *hidrocefalia*, destruição dos ossos das paredes do crânio e pequenos focos de calcificação cerebral (Figura 25). Por outro lado, observou-se deficiência de ossificação das extremidades dos ossos longos (Fig. 26).

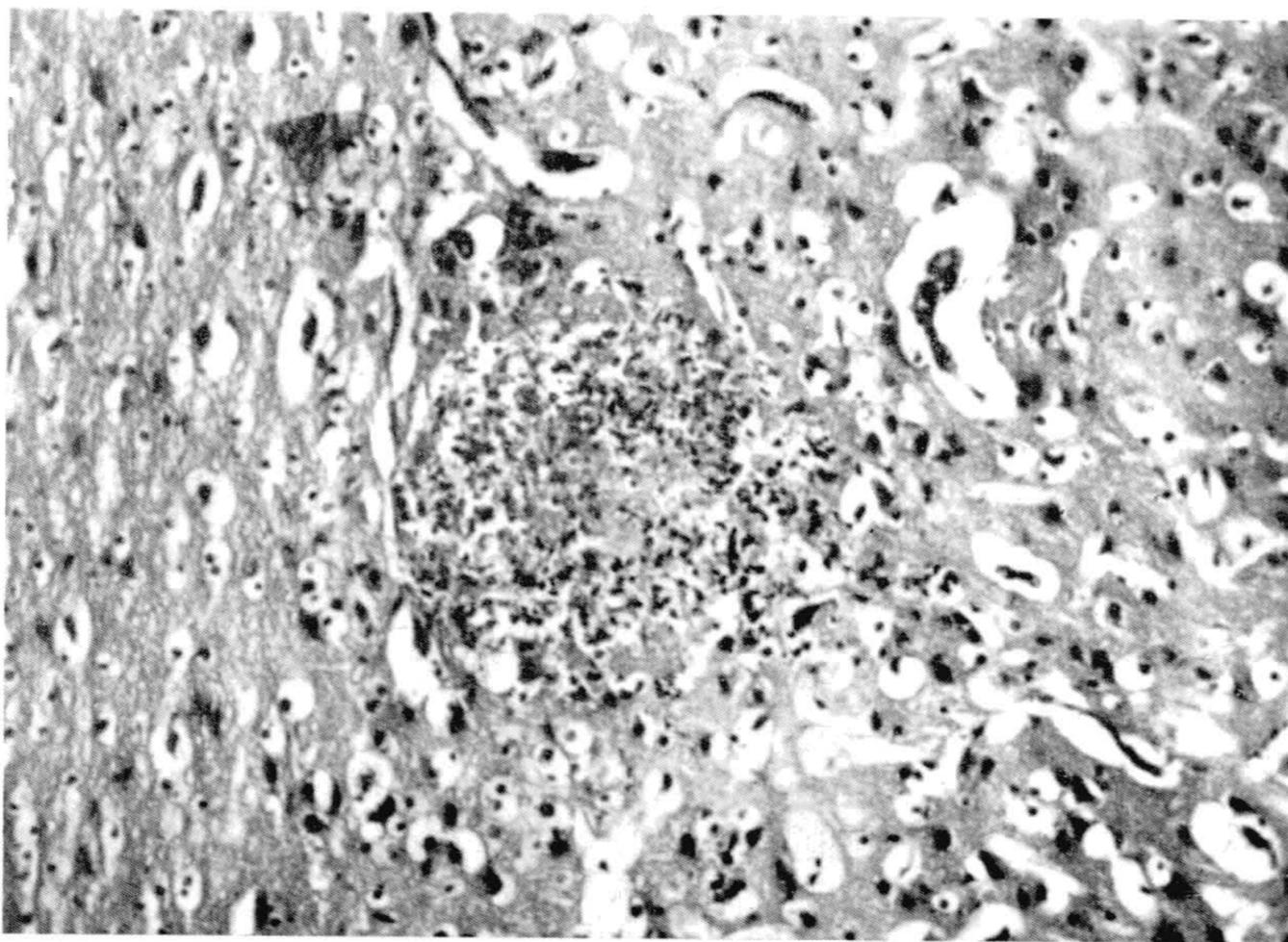


Fig. 24 — Cérebro de gato. Toxoplasmose experimental. Encefalite focal, apresentando necrose central, mascarando a estrutura primitiva.

Com as facilidades que nos foram dadas pelo Dr. Mario Olinto, vimos essa criança em 6-11-41, combinando seu internamento no Hospital Evandro Chagas, o que somente se verificou em 27-11. Pela suspeita de toxoplasmose nesse dia foi feita uma punção ventricular e inoculados dois cobaios e quatro camundongos. Quatro dias depois, o pai retirou a criança do hospital. Durante os poucos dias em que esteve hospitalizada, observou-se febre (38.º a 38.º6), agitação, choro contínuo, tremores dos glóbulos oculares e tremores do braço direito.

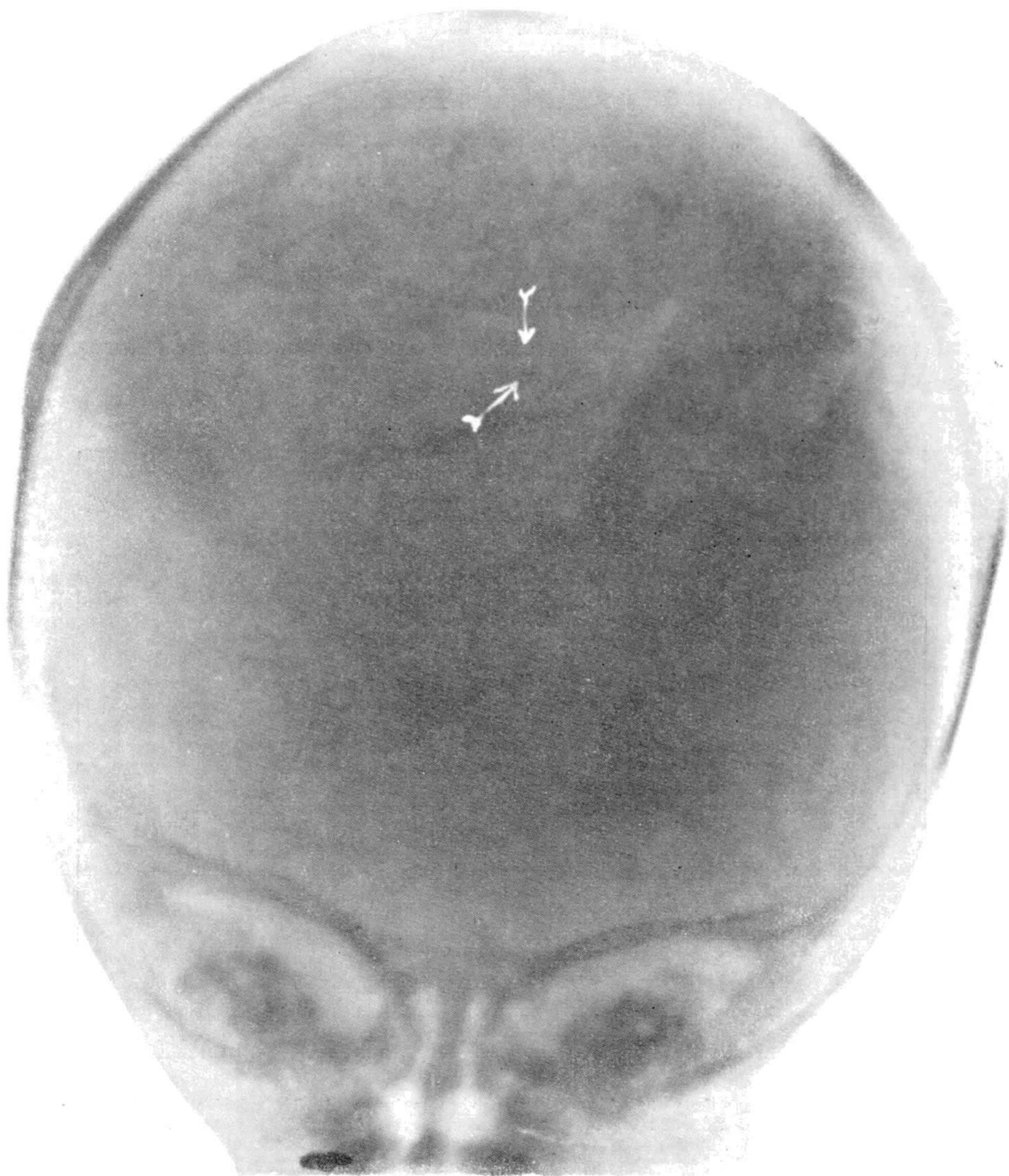


Fig. 25 — Radiografia do crâneo da obs. M.A.T. (Caso-II) aos 32 dias de idade. As setas mostram pequeno foco de calcificação cerebral profunda, além do hidrocefalus. (Gentileza do dr. Joubert Barbosa.)

O pai da criança só reapareceu no Instituto da Criança em 3-2-42 pela manhã para avisar que a filha tinha morrido e pedir o atestado de óbito que foi dado pelo Dr. Joubert Barbosa. Nesse mesmo dia tentamos proceder à exumação, não tendo para isso conseguido a devida licença.

Em ambos os genitores foi feita reação de Wasserman com resultado negativo.

Os pais desta criança residem em Parada de Lucas, pequena localidade situada próximo a Caxias (E. do Rio). Suas condições de vida, no tocante a alimentação e habitação, são praticamente as mesmas descritas para a família do obs. J. M. do caso I. Além de animais domésticos (cães e gatos) possuíram pequenas aves.

Dos animais inoculados com *liquor* da paciente, um cobaio (n. 168 T) adoeceu e morreu 40 dias depois, tendo sido isolado *Toxoplasma* do mesmo. O outro cobaio, como nada apresentasse, foi sacrificado em seguida, e dele também foram isolados toxoplasmas. Os camundongos, continuavam aparentemente normais e também foram sacrificados, inoculando-se material de cada um deles em um cobaio. Destes quatro cobaios, foram isolados toxoplasmas de três.

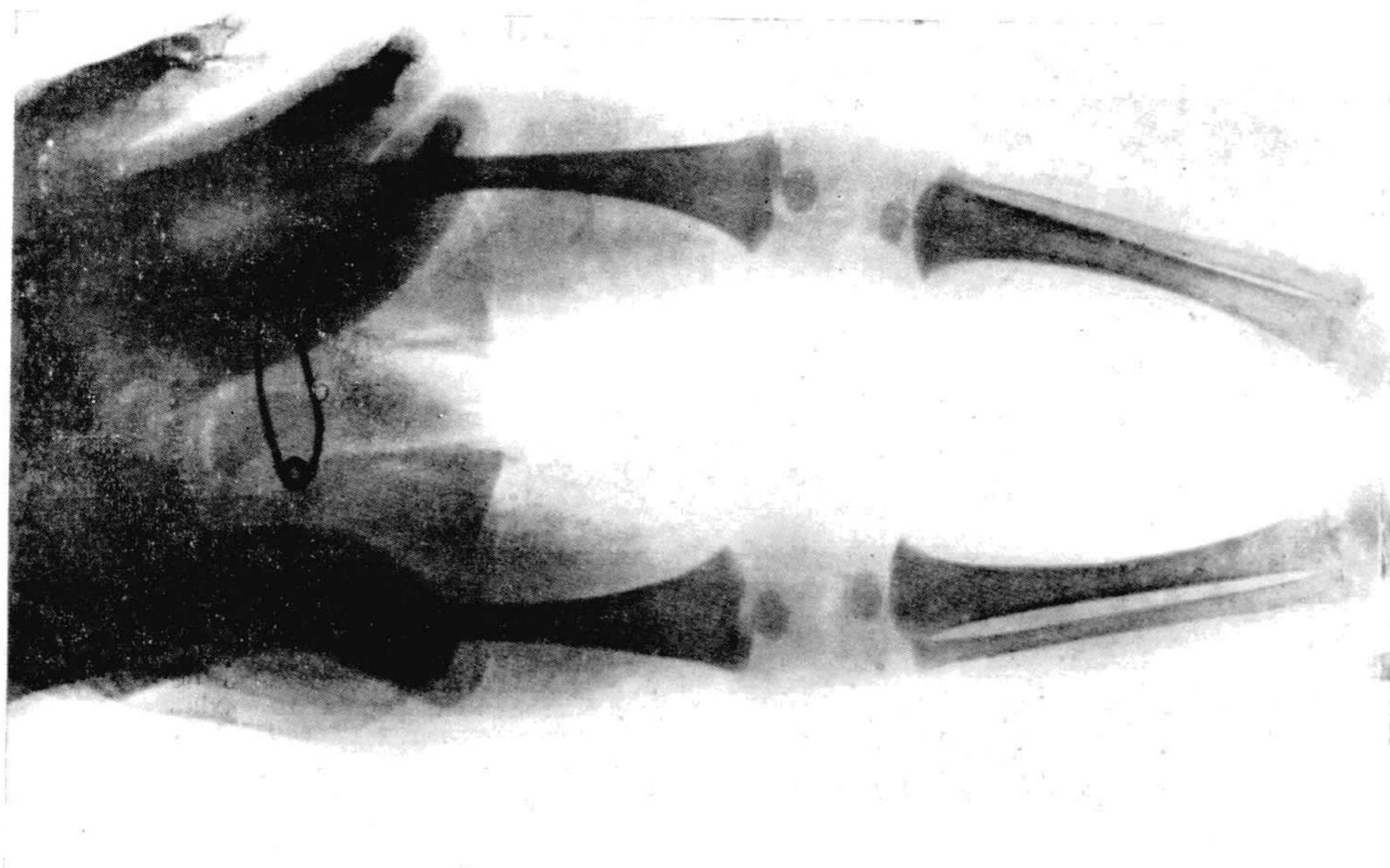


Fig. 26 — Radiografia dos membros inferiores da obs. M.A.T. (Caso-II) mostrando calcificação insuficiente das extremidades ósseas. (Publicada por gentileza do dr. Joubert Barbosa.)

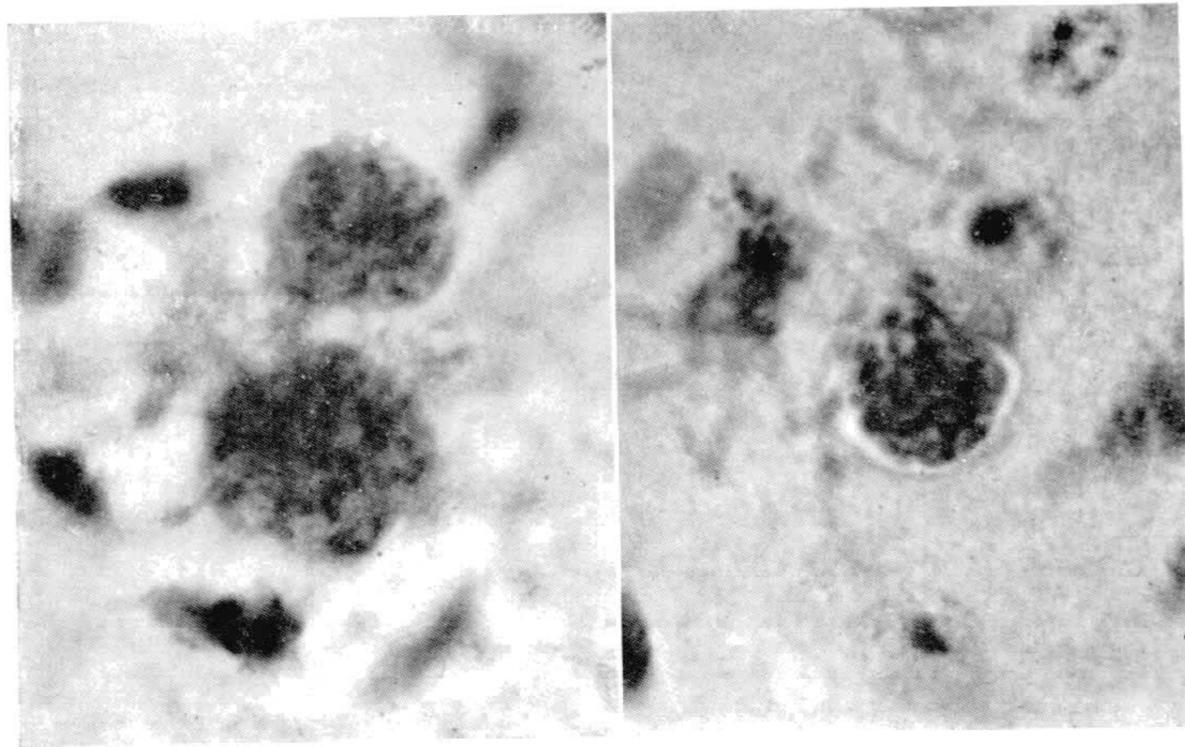
A amostra isolada mostrou-se patogênica para cães, cobaios, coelhos, camundongos e pombos, isto é, todas as espécies experimentadas.

Nos gráficos I e II são comparados sua forma e tamanho com os parasitos do caso I e com os toxoplasmas do pombo. Observa-se que é mais próxima dos parasitos de procedência humana.

Um pombo que resistira à amostra de pombo acima citada — primeiro à tentativa de infecção pela via digestiva íntegra (gotejamento na garganta) e

em seguida à varias injeções nos musculos peitorais — tambem nada apresentou após a inoculação dos toxoplasmas isolados da criança.

Nos cortes do cérebro do cobaio n. 168 T, os agrupamentos de toxoplasmas são extremamente semelhantes aos vistos no encéfalo do obs. J. M. do caso I (Fig. 27). Centenas de parasitos agrupam-se em estreita contiguidade, de modo a não se poder delinear seus contornos. Acontece, porem, que nas subinoculações, os parasitos agrupados nos pseudocistos já não se mostram tão comprimidos, alem de que os agrupamentos já não atingem os maiores diâmetros anteriormente observados (Fig. 28). Por outro lado, são numerosos os parasitos extracelulares.

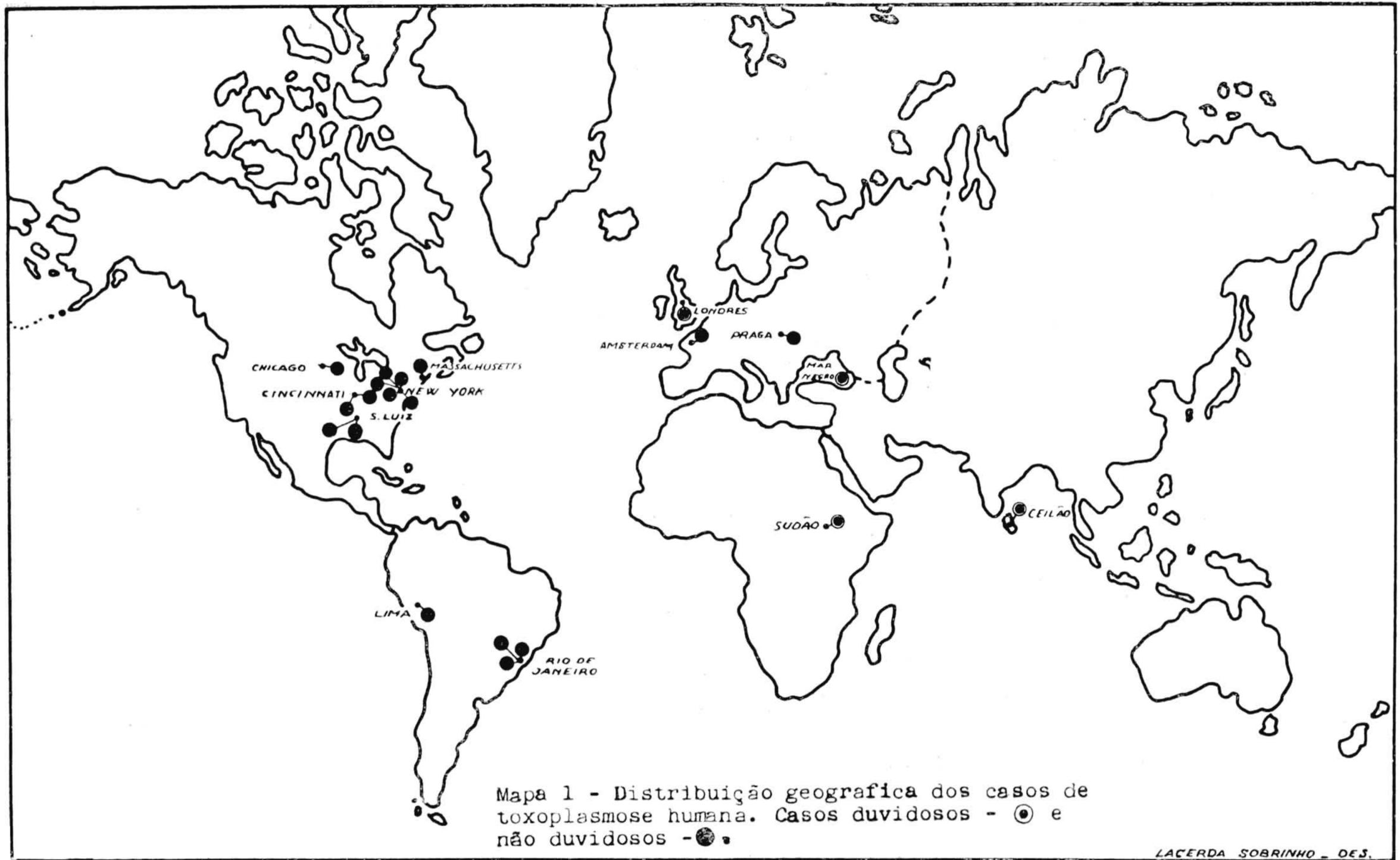


Figs. 27 e 28 — Na figura 27 vemos "pseudocistos" de toxoplasmas no cérebro de um cobaio inoculado com liquor da obs. M.A.T. (caso-II). São semelhantes aos encontrados no encefalo do obs. J.M. (caso-I). Na figura 28, aparece um "pseudocisto" no cérebro de um camondongo inoculado com a mesma amostra, depois de várias passagens. Ambas as figuras têm o mesmo aumento (1.290 XX). Microfotos de J. Pinto.

## DISCUSSÃO

As observações relatadas neste trabalho representam casos de toxoplasmose humana, uma nova entidade mórbida. Dos 17 casos descritos com diagnóstico de laboratório, 11 se referem a recém-nascidos, dois a crianças de seis e oito anos respectivamente e quatro a adultos. O quadro I mostra comparativamente diversos dados sobre cada um desses casos e o mapa I sua distribuição geográfica.

Em todos aqueles examinados microscopicamente ao lado das lesões, foram encontrados parasitos em condições tais, que permitiram concluir serem os mesmos os responsáveis pelos processos patológicos descritos. Esses para-



sitos, à princípio não classificados ou classificados diferentemente, foram finalmente identificados a *Toxoplasma*.

A moléstia, de um modo geral, apresentou-se sob dois aspectos: a) como uma doença congênita predominante do sistema nervoso central, caracterizada principalmente por uma meningoencefalomielite granulomatosa, associada frequentemente a coriorretinite e miocardite, e de maior incidência infantil; b) e como uma doença aguda febril e exantemática, com pneumonia atípica, semelhante as "febres maculosas", a qual foi observada exclusivamente em dois adultos.

As observações referidas neste trabalho pertencem à primeira forma, a qual inclui 15 casos. Destes, em quase todos nos quais foi examinado microscopicamente o sistema nervoso central, as lesões eram aí intensas e nelas os parasitos relativamente abundantes. Portanto, tais lesões juntamente com as do miocárdio, figuram com as mais características dessa forma da moléstia. Por outro lado, embora em um caso da forma exantemática da doença, fosse assinalada também uma meningoencefalite focal, ao lado de toxoplasmas, a lesão mais característica dessa forma é uma pneumonia intersticial.

De um modo geral, quer numa quer noutra forma da moléstia, a presença de parasitos e lesões nos demais órgãos é inconstante. As do fígado por exemplo, devem ser raras, pois, a não ser assim, o Serviço de Febre Amarela já teria assinalado casos da doença, assim como aconteceu com a leishmaniose visceral da América (\*).

Como já foi assinalado por Torres, as lesões encontradas na doença, em consideração oferecem certa analogia com as da tripanosomíase americana, a qual também apresenta u'a meningoencefalomielite granulomatosa, com localização das leishmanias tanto em elementos da neuroglia, como nos neurônios. Também nas lesões encontradas no coração, as semelhanças são notáveis. Como ficou visto, os parasitos se comportam nas fibras miocárdicas da mesma maneira que as leishmanias do *Trypanosoma (S.) cruzi*, formando também como estas, grandes coleções fusiformes, seguindo o eixo longitudinal das fibras. Por outro lado, as lesões cardíacas dão quadros semelhantes àqueles encontrados na doença de Chagas. Pode-se dizer mesmo que, às vezes, aspectos microscópicos das duas miocardites se superpõem, tanto que, com pequeno aumento, é praticamente impossível separá-las. Na América do Sul, onde está comprovada a larga distribuição da doença de Chagas e onde

---

(\*) Por intermédio do Professor Carlos Chagas Filho, recebemos da Fundação Rockefeller, cortes de fígado contendo organismos com estrutura de *Toxoplasma*, os quais vieram com a indicação: "não humano".

O Serviço de Febre Amarela poderia fornecer valiosos dados para o estudo da distribuição tanto da doença de Chagas como da toxoplasmose humana, se instituisse a viscerotomia cardíaca ao lado da hepática, mesmo que a colheita de amostras de coração não tivesse o caráter de obrigatoriedade que a de amostras de fígado. Deixamos aqui esta sugestão, como apelo à boa vontade da direção desse Serviço.

parece não ser extremamente rara a toxoplasmosé humana, é preciso então ficar-se de sobreaviso, para que se não confundam as duas moléstias. Aliás, é fácil separá-las com a objetiva de imersão, que revela o blefaroplasto das formas histotrópicas do *T. (S.) cruzi*, o qual é ausente nos toxoplasmas.

Outra doença com a qual poderia ser também confundida a toxoplasmosé humana, principalmente pela localização concomitante de seus parasitos nos músculos esqueléticos e no coração, é a sarcosporidiose. Isto, aliás, já aconteceu (caso de Hertig). Mas, em *Sarcocystis*, a coleção de esporos é envolvida por uma membrana de vários micra de espessura, e estriada transversalmente. Desta membrana partem, por sua vez, delgados septos internos, os quais separam os esporos em lojas. Essa membrana é, às vezes, altamente diferenciada e nucleada, conforme descreve Barreto (4) em *S. darlingi*. Nos aglomerados de toxoplasmas não há septos, nem membrana nítida. Por outro lado, na sarcosporidiose as lesões são mínimas, ou praticamente não existem, enquanto que na toxoplasmosé, elas são sempre presentes, e na maior parte das vezes muito graves.

Semelhança notável com *Toxoplasma*, apresentam os parasitos do gênero *Encephalitozoon*, cuja espécie tipo — *E. cuniculi* agente etiológico da encefalite epizoótica dos coelhos, é capaz de infectar camundongos, ratos e cães. Tais parasitos foram assim chamados por Levaditi & Coll. (26), embora anteriormente, já tivessem sido estudados por Wright & Craighead (65).

Analisando a descrição de diversos autores que trabalharam com *Encephalitozoon* [Da Fano (17,18), Cameron & Maitland (6), Wright & Craighead (65), Levaditi & Col. (26)], e o estudo comparativo deste gênero com *Toxoplasma* feitos por Nicolau & Balmus (33) e por Pinkerton & Weinman (40), pode-se estabelecer a seguinte distinção entre os dois parasitos:

## QUADRO II

ENCEPHALITOOZON	TOXOPLASMA
<i>Tamanho</i> — De 1 a 3 micra; no máximo 4 micra de comprimento (cortes)	De 1.5 a 3.8 micra; até 4.5 micra de comprimento (cortes).
<i>Forma</i> — Geralmente oval ou elíptico.	Mais variado em forma: crescente, plano convexo, fusiforme, oval, etc.
<i>Membrana</i> — Com membrana nítida.	Sem membrana nítida.
<i>Corpo paranuclear</i> — Ausente.	Presente algumas vezes.
<i>Plasma</i> — Com áreas claras; às vezes todo vazio, cercado pela membrana.	Plasma sempre corado e geralmente sem vacuolos.
Não se cora facilmente pelos corantes comuns. Pelo método de Mann., cora-se em vermelho vivo.	Cora-se facilmente pelos corantes comuns. Pelo método de Mann., cora-se em azul pálido.
<i>Pseudocistos</i> — Com cápsula nítida.	Sem cápsula nítida.
Presença constante no rim e geralmente abundantes.	Presença inconstante no rim, e geralmente raros.
Não parasitam os neuronios.	Parasitam os neuronios.

*Transmissão* — No caso de Torres (paciente de dois dias de vida) a congénica da infecção estava estabelecida. Paige, Cowen & Wolf, em dois casos demonstraram indiscutivelmente o início prenatal da moléstia. Nos outros casos descritos em crianças de baixa idade, a precocidade dos sintomas e a gravidade das lesões encontradas, sugerem a conclusão de que a infecção também se deu durante a vida intrauterina. Consequentemente, as mães dessas crianças estavam infectadas. Mas, como nos casos em que as mesmas foram examinadas, elas tinham aspecto sadio, impôs-se a conclusão de que as mesmas tinham uma infecção inaparente. Esta, foi demonstrada por Paige, Cowen & Wolf em dois casos, verificando no soro das mães das crianças anticorpos neutralizantes para *Toxoplasma*. (\*)

Infelizmente, as placentas não foram examinadas em condições favoráveis em nenhum dos casos referidos, pois, se a contaminação no utero dá-se depois de formada a placenta, esta deve apresentar lesões e parasitos. Este é o caso da infecção congênica pelo *Trypanosoma (S.) cruzi* (56), cujas formas de reprodução, são também parasitos intracelulares obrigatórios.

E' claro que a infecção humana proveio da dos animais inferiores, tanto mais que, como parece provado, o agente etiológico pertence a uma espécie única. O que ainda não se sabe, é a maneira como se dá essa transmissão para o homem, do mesmo modo como não se conhece o contágio natural da toxoplasmose entre os animais, embora, experimentalmente, ela possa ser transmitida pelas mais diferentes vias. Em alguns dos casos descritos, foi possível estabelecer relações de contacto mais ou menos íntimo dos pacientes com animais suscetíveis à toxoplasmose espontânea. (\*\*).

---

(\*) Essa infecção latente no homem, encontra apoio em casos de toxoplasmose espontânea em animais que, muitas vezes, não apresentam nenhum sintoma. Entretanto, a inoculação de material dos mesmos em outros animais, causa-lhes a doença e a morte. O mesmo se observa na toxoplasmose experimental, quando um animal resiste à inoculação e reinoculações de material virulento.

(\*\*) No caso de Janku, a mãe da criança comera coelhos durante a gravidez e no nosso caso I, o próprio paciente usara esse animal como alimento;

No caso I de Wolf & Cowen, a casa da criança era infestada de ratos. Nessa mesma casa existia um canário;

No caso II de Pinkerton & Henderson, a paciente estivera em contacto frequente com um cão;

No caso I de Sabin um gatinho da casa do paciente apresentou ataques convulsivos aproximadamente na mesma época em que o menino adoeceu;

No caso II aqui descrito, existira na casa da criança uma "coleira" ou "papa-capim" (*Sporophilae albogularis*, Spix) [Neste pássaro e em outros do Brasil, Aragão encontrou hemogregarinas (1), porém Marullaz (30) acha que os parasitos em causa são toxoplasmas. Todavia, Aragão continua afirmando que os parasitos por ele descritos são de fato, hemogregarinas (2), e Wolfson conclue que três tipos de parasitos tem sido descritos em pássaros como *Toxoplasma*, e que é o tipo III o que corresponde a *Toxoplasma* dos mamíferos; segundo a autora citada os parasitos de Aragão pertencem ao tipo II (63).]

Dada a possibilidade da transmissão da toxoplasmose experimental pela via digestiva suspeitou-se que assim se poderia dar a infecção humana; ingestão de carne mal cozida de animais infectados [Sabin & Olitsky (45) viram camundongos se infectarem em seguida à canibalização de animais recentemente mortos da moléstia.] Ou ingestão de alimentos contaminados pelo "excreta" de roedores infectados. [Nicolau & Balmus (33) pensam ser esse o processo natural de contágio entre roedores.] Outras possibilidade de infecção é o tratamento de animais domésticos.

Possíveis insetos vetores teem sido invocados para a transmissão da toxoplasmose, mas sem haver ainda nenhuma prova concludente. Certas observações, entretanto, permitem suspeitar que eles estão de fato em causa. Embora na toxoplasmose experimental, os parasitos sejam assinalados raramente no sangue, podemos verificar experimentalmente em camundongos e pombos que, nos primeiros à partir do 3.<sup>o</sup> dia e nos segundos, à partir do 8.<sup>o</sup>, pode-se encontrar toxoplasmas no sangue, evidenciáveis pelo exame direto e melhormente por inoculações. Este fato, e, sobretudo, o encontro do parasito em hemáticas de aves (3, 7, 64) — o que podemos comprovar em pombos — aumenta a suspeita de um inseto transmissor.

Em dois dos casos descritos da doença (Torres e Pinkerton & Weinman) os parasitos eram abundantes no hipoderma. Experimentalmente, podemos verificar em cães e gatos a presença de toxoplasmas em histiocitos localizados na região sub-epidérmica do derma, à maneira das leishmanias em cães infectados com as leishmanioses viscerais, em situação tal, que qualquer hematófago poderia infectar-se.

Nada obstante outros hematófagos poderem ser incriminados, várias observações permitem orientar as suspeitas para os carrapatos. Assim é que, o estudo da toxoplasmose do gondi no Inst. Pasteur de Tunis por Chatton & Blanc (12, 13) deixa quase concluir que, posteriormente, a infecção desses roedores era contraída no laboratório. A transmissão, segundo os autores citados, seria feita por intermédio de um inseto não alado, tendo como fonte de *virus* um cão que pouco depois foi encontrado com toxoplasmose espontânea. Chatton & Blanc chegaram à conclusão de que o transmissor era provavelmente o *Rhipicephalus sanguineus*.

Nos dois casos de toxoplasmose humana descritos por Pinkerton & Henderson os pacientes tinham sido sugados por carrapatos, e no caso I aqui relatado, o paciente, assim como seus companheiros de trabalho, era também agredido por Ixódidas.

Nossas primeiras experiências de transmissão com *R. sanguineus* e *Ornithodoros* sp. foram negativas. Aliás, dada a especificidade de tais Ixódidas, achamos pouco provável que funcionem como transmissores da mo-

léstia humana, o que deve ser atribuído mais consentaneamente aos *Amblyomma*. Carrapatos deste gênero e de outros serão experimentados em seguida. (\*).

Pinkerton & Herderson chamam a atenção para a semelhança dos focos de encefalite encontrados em um dos dois casos da "forma exantemática" da moléstia, com os observados nas "febres maculosas", o que ainda mais aproxima as duas doenças, além da semelhança clínica. Queremos chamar a atenção para o fato de que também a epidemiologia das duas moléstias parece oferecer muitos pontos de contacto. Ambos os pacientes que apresentaram a "forma exantemática" da toxoplasmose, tinham estado em zonas rurais e, no caso I aqui descrito, quando a doença se manifestou o paciente residia em zona silvestre. Nessa mesma zona, cerca de 20 km da residência do observado, desencadeou-se uma epidemia de "febre maculosa". (\*\*).

*Diagnóstico* — É evidente que a toxoplasmose humana não deve ser extremamente rara. Como aconteceu com outras moléstias (doença de Chagas, por exemplo), desde que para a mesma seja despertado o interesse dos investigadores, a pesquisa bem orientada determinará o encontro de inúmeros outros casos. Aos clínicos, obstetras e pediatras sobretudo, interessa o conhecimento detalhado dos meios de diagnóstico da doença, pois, irão eles ter oportunidade de entrar em contacto com novos casos. A sintomatologia dos casos já descritos, resumida no quadro 1, poderá orientar a suspeita de toxoplasmose humana, destacando-se sobretudo, o encontro de focos de calcificação cerebral em recém-nascidos.

Em caso de aborto espontâneo, com ou sem mal formação do feto, e em que foi afastada a lues, seria interessante examinar a placenta (diretamente e por inoculação em animais). No caso de crianças nascidas prematuramente ou a termo, as quais apresentem sintomas de comprometimento do sistema nervoso central ou do coração, ou que sejam portadoras de mal formações congênicas (hidrocefalia, microftalmia), deve-se fazer punção raquidiana. Em cinco casos

---

(\*) Um forte argumento contrário à interferência de um insecto na transmissão da moléstia, é o fato de não ter sido ainda encontrado um foco com vários casos, quando (como no nosso caso I) inúmeros indivíduos estavam expostos às mesmas condições que aqueles raros encontrados com a doença. Mas, por outro lado, o encontro de maior número de infecções congênicas, em relação aos casos em adultos, faz pensar em maior incidência da moléstia. E, como as mães das crianças infectadas apresentavam uma infecção inaparente, é provável que a moléstia assuma frequentemente esse aspecto, donde o pequeno número de observações realizadas. Animais de laboratório inoculados subcutaneamente, desenvolvem com relativa frequência uma toxoplasmose inaparente.

(\*\*) A epidemiologia desse foco foi estudada por Tostes & Bretz (55), os quais viram cobaios inoculados com carrapatos trazidos da região aparecerem com toxoplasmose (comunicação verbal do Dr. Tostes). De passagem, chamamos a atenção para a frequência com que os pesquisadores que trabalham com as febres maculosas encontram toxoplasmose em seus animais de experiência.

da moléstia em recém-nascidos, o *liquor* era xantocrômico, rico em células e com alto teor proteico. Nos casos suspeitos, *liquor* e sangue devem ser inoculados em animais de laboratório (de preferência jovens) empregando as vias cerebral e peritoneal. (\*)

É natural que o encontro de cada novo caso da moléstia, principalmente em recém-nascido desperte imediatamente a atenção para a sua família. Mesmo que seus pais sejam sadios, subsiste a hipótese dos mesmos apresentarem uma forma inaparente da doença, particularmente a mãe. Por meio de inoculações, deve-se tentar demonstrar essa provável infecção. Sabin & Olitsky (45) estudando a ação protetora do soro de *rhesus* imunes, contra a inoculação de amostras virulentas de *Toxoplasma*, descobriram um "test" de proteção cutânea em coelho. Posto que as infecções inaparentes representam ataques frustos, determinando uma maior ou menor imunidade, este "test" pode ser empregado para o diagnóstico de toxoplasmose humana, sob a forma latente. Com efeito, Wolf, Cowen & Paige verificaram a presença de anticorpos neutralizantes para *Toxoplasma* no soro das mães de dois recém-nascidos encontrados com a doença.

Em adultos suspeitos (indivíduos com doença aguda, febril, com sinais de meningoencefalite, e de etiologia obscura, ou com quadro clínico de pneumonia atípica e semelhante às "febres maculosas") devem ser feitas as mesmas inoculações de *liquor* e sangue. Pinkerton & Henderson, pela primeira vez puderam transmitir a doença a cobaias por inoculação de sangue (39).

Wolfson (64) recentemente, infetou embriões de pato, inoculando sangue periférico de animais doentes. Como sugere a autora, sangue de indivíduos suspeitos pode ser inoculado em ovos destas aves, os quais oferecem a vantagem em relação aos animais de laboratório, de serem livres de infecção toxoplásmica espontânea.

*Agradecimentos* — Agradecemos ao Professor Carlos Chagas Jr. todas as facilidades que nos prestou para a execução deste trabalho, o qual foi quase totalmente realizado quando o referido professor se encontrava na direção do Serviço de Estudos das Grandes Endemias, agora Divisão de Estudos de Endemias do Instituto Oswaldo Cruz, Ao Professor Mario Olinto e ao Dr. Joubert Barbosa, pelas gentilezas que nos dispensaram no Instituto Nac. da Criança. Aos Srs. A. Leal, Miguel Cesar e J. Pinto pela confecção dos desenhos e microfotos que ilustram este trabalho. E, finalmente, ao nosso auxiliar de laboratório Sr. Waldemar Campos da Paz, pelo valioso auxílio prestado.

---

(\*) Gatos jovens são ótimos animais para experiência com *Toxoplasma* e essa espécie parece não apresentar a doença espontânea.

## RESUMO

Desde 1914, com o trabalho inicial de Castellani, pesquisadores de diversos países tem assinado o encontro de toxoplasmose humana, o que foi até recentemente objeto de controvérsias. Como resultado dos trabalhos de Torres, Levaditi & col., Wolf, Cowen & Paige, Pinkerton & Henderson e Sabin, a questão do parasitismo do homem por *Toxoplasma*, deve ser encarada considerando-se que tem sido descritos casos duvidosos e casos não duvidosos:

a) Duvidosos, são os casos referidos por Castellani (Ceilão, 1914); Fedorovitch (Mar Negro, 1916); Chalmers & Kamar (Sudão, 1920); e Bland (Londres, 1930-31).

b) Não duvidosos são os relatados por Janku (Praga, 1923); Torres, (Rio de Janeiro, 1927); Wolf & Cowen (New-York, 1937); Richter (Chicago, 1936: diagnosticado por Wolf & Cowen em 1938); Wolf, Cowen & Paige (New-York, 1939); Hertig (Massachusetts, 1935: diagnosticado por Pinkerton & Weinman em 1940); Pinkerton & Weinman (Lima-Perú, 1940); Sabin (dois casos, Cincinnati, 1941); Pinkerton & Henderson (dois casos, St. Louis, 1941); Paige, Cowen & Wolf (três casos, New-York, 1942); e De Lange (Amsterdam, 1929: diagnosticado por Paige, Cowen & Wolf em 1942).

Destes relatos considerados como casos não duvidosos de toxoplasmose humana, 10 representam uma doença congênita (Torres e Paige, Wolf & Cowen) ocorrendo em crianças recém-nascidas ou de poucos meses de vida. Como nas vezes em que foi possível examinar as mães dessas crianças tratava-se de mulheres com aspecto sadio, concluiu-se que a moléstia, embora sumamente grave e mortal, pode apresentar uma forma inaparente. Em dois casos, provas de soro proteção demonstraram essa infecção materna inaparente, pelo encontro de anticorpos neutralizantes para *Toxoplasma* (Paige, Cowen & Wolf). Nada obstante não ter sido feito um estudo microscópico detalhado em todos os casos, a doença caracteriza-se por uma meningoencefalomielite granulomatosa (Wolf & Cowen), associada frequentemente à miocardite e coriorretinite. Os sintomas apresentados pelos pacientes, foram: febre, convulsões, distúrbios respiratórios, hidrocefalia, cianose, vômitos, labidade de temperatura, etc., sendo sinal diagnóstico de máxima importância, o encontro de focos de calcificação cerebral profunda e coriorretinite em recém-nascido (Dyke, Wolf, Cowen, Paige & Caffey).

Em dois casos de toxoplasmose verificados em pacientes de seis e oito anos respectivamente, foi encontrada uma encefalite clinicamente atípica, sendo que um deles sarou (Sabin).

Os três casos restantes foram descritos em adultos; num deles as lesões não eram típicas (havia concomitância de infecção por *Bartonella bacilliformis*) e nos outros dois, a doença assumiu uma "forma exantemática", simulando as febres maculosas (Pinkerton & Henderson), sendo o achado mais importante microscopicamente, uma pneumonia intersticial.

Alem da semelhança clínica, também os focos de encefalite encontrados nessa "forma exantemática" da toxoplasmose, são semelhantes aos descritos nas "febres maculosas" (Pinkerton & Henderson). Provavelmente, a epidemiologia das duas moléstias oferece pontos de contacto. Próximo ao local onde adoeceu um paciente de toxoplasmose (caso I deste trabalho), foi observada pouco depois uma epidemia de febre maculosa.

A doença tem sido encontrada geralmente em cidades, representando achado de autópsia e, posteriormente, observações hospitalares. Porém, em alguns dos casos descritos foi assinalada a permanência mais ou menos longa do doentes ou de seus pais em zonas suburbanas ou rurais. Este fato parece ter grande importância para a epidemiologia da moléstia.

Como o parasito é encontrado em grande número de animais, alguns deles em contacto mais ou menos frequente com o homem, parece claro que eles constituem a fonte de virus para a infecção humana, uma vez que os toxoplasmas pertencem a uma única espécie (Sabin). Porém, não está ainda estabelecido como se transmite a moléstia ao homem, do mesmo modo como não se conhece a transmissão da toxoplasmose entre os animais. Alem do contágio direto pela via digestiva, é considerada a hipótese da interferência de insetos transmissores, havendo possibilidade dos mesmos serem Ixodidas (Chatton & Blanc, Pinkerton & Henderson) e, entre estes, os de menos especificidade. A favor da transmissão por um vetor, fala o encontro de toxoplasmas em hemátias de aves (Carini, Arantes, Wolfson) e, melhor ainda em histiocitos da região subepidérmica do derma em animais infectados experimentalmente.

A moléstia foi transmitida para animais de laboratório pela primeira vez por Wolf, Cowen & Paige, que identificaram o agente etiológico a *Toxoplasma*. Deste modo, estabelecida a suspeita clínica, o diagnóstico deve ser confirmado pela inoculação de liquor ou sangue do paciente em animais de experiência.

No presente trabalho são descritos um caso da doença constatado em adulto e outro encontrado em recém-nascido.

*Caso I* — J. M., 18 anos, preto, lavrador e residente em zona rural. Sua moléstia durou 37 dias e caracterizou-se por febre alta, cefaléia, paresias dos membros inferiores, dissociação esfígmotérmica, rigidez da nuca, disfasia,

dispnéia, monocitose. Na autópsia, encontrou-se: encefalite, pericardite, hipertrofia do V. E., hepatite, esplenite, nefrite e bronco-pneumonia do P. D.

Microscopicamente, foi encontrada uma meningoencefalomielite, caracterizada por extensas áreas inflamatórias com ou sem necrose, disseminadas tanto na substância branca como na cinzenta. Esparsos no tecido nervoso, aparecem granulomas miliares e sub-miliares, os quais geralmente se encontram ordenados em relação aos vasos sanguíneos. Assinalou-se também uma miocardite em certos aspectos semelhante àquela encontrada na doença de Chagas. As lesões se dispõem em focos inflamatórios espalhados no parênquima, com ou sem necrose central. Focos inflamatórios necróticos foram encontrados no fígado e na hipófise, sendo que nesta última havia largas zonas de necrose. No pulmão, era notável o entumescimento do epitélio alveolar com abundância de células do tipo de "carvão" no interior dos alvéolos.

Os parasitos nas impressões de encéfalo, mostraram-se, ora livres; ora isolados ou em pequeno número incluído no plasma de polinucleares e macrófagos; ora ainda organizados em "pseudocistos". Eles se apresentam geralmente como corpúsculos falciformes ("em crescente"), observando-se também elementos fusiformes e ovais. Em média, medem de 4 a 4,5 micra de comprimento por 1 a 1,5 micron de largura. O plasma se cora em azul pelo Giemsa, e o núcleo, único, em violeta. Formas binucleadas, representam parasitos em multiplicação, a qual parece processar-se por divisão binária longitudinal. Os agrupamentos de parasitos formando "pseudocistos", medem de 6,5 até 54 micra de diâmetro. Às vezes, oferecem um aspecto sincicial, dando impressão de esquizogonia. O número de parasitos neles contidos é variável, contando-se desde poucos exemplares até muitas centenas deles. Nos cortes os parasitos se mostraram geralmente intracelulares e de plasma acidófilo. Exemplares isolados medem até 3,3 micra em seu maior diâmetro. Nos "pseudocistos", os parasitos mostram-se ovóides, falciformes e fusiformes e são menores (1,7 a 2,6 micra). No encéfalo, os "pseudocistos" atingem no máximo a 30 micra, e são todos redondos ou ovais; no miocárdio eles se apresentam geralmente fusiformes, alcançando até 90 micra em seu maior diâmetro, dando aspecto semelhante ao do parasitismo destas células pelos sarcosporídios e pelos corpúsculos leishmaniformes do *T. cruzi*.

As preparações foram comparadas com as do caso descrito por Torres em 1927, verificando-se extrema semelhança entre os dois casos. O material foi comparado também com toxoplasma do pombo, o qual é maior e não se agrupa em números muito elevados nos "pseudocistos". Foram dadas razões que apóiam a hipótese de que essas diferenças decorrem da maior virulência da amostra do pombo, decorrente de numerosas passagens.

Caso II — M. A. T., 14 meses, parda, pais residentes em zona suburbana. Nascida com hidrocefalia, apresentara febre, diarréia, agitação, tremores do braço direito, convulsões e tremores dos glôbos oculares. Aos raios X, foram verificados pequenos focos de calcificação cerebral e ossificação deficiente nas extremidades dos ossos longos. O liquor era xantocrômico, rico em albumina e células. Nada obstante ter sido tratada para lues, desde um mês de idade, o crânio aumentara progressivamente. Pela suspeita de toxoplasmose, foram inoculados com liquor da paciente cobaios e camundongos e foram isolados toxoplasmas de mais de metade dos animais inoculados. A criança faleceu fora do hospital e não foi feita a autópsia. Isto nada obstante, os sintomas e sinais apresentados pela paciente (os quais semelhavam aos descritos em outros casos da moléstia em criança) e o isolamento de *Toxoplasma* de animais inoculados com material da mesma (animais estes pertencentes a um lote no qual não foi encontrada toxoplasmose espontânea), permitiram estabelecer o diagnóstico provável de toxoplasmose para a criança. A amostra isolada mostrou-se patogênica para cães, cobaios, coelhos, camundongos e pombos; apresentou medidas aproximadas das dos parasitos do caso I; e não infectou um pombo imune para toxoplasma de pombo.

### SUMMARY

Since Castellani's initial work in 1914, investigators of various countries have pointed out the occurrence of human toxoplasmosis, a fact which, still not long ago, was a matter of controversy. As resulting from the works of Torres, Levanditi & coworkers, Wolf, Cowen & Paige, Pinkerton & Henderson and Sabin, the problem of parasitism in man by *Toxoplasma* has to be faced taking into consideration that there have been described doubtful and undoubted cases.

a) Doubtful are the cases reported by Castellani (Ceylon, 1914); Fedorovitch (The Black Sea, 1916); Chalmers & Kamar (Sudan, 1920); and Bland (London, 1930-31).

b) Undoubted are those reported by Janku (Praga, 1923); Torres (Rio de Janeiro, 1927); Wolf & Cowen (New York, 1937); Richter (Chicago, 1936: diagnosed by Wolf & Cowen in 1938); Wolf, Cowen & Paige (New York, 1939); Hertig (Massachusetts, 1935: diagnosed by Pinkerton & Weinman in 1940); Pinkerton & Weinman (Lima, Perú, 1940); Sabin (2 cases, Cincinnati, 1941); Pinkerton & Henderson (2 cases, Saint Louis, 1941); Paige, Cowen & Wolf (3 cases, New York, 1942); and De Lange (Amsterdam, 1929: diagnosed by Paige, Cowen & Wolf in 1942).

Of these reports considered as undoubtful cases of human toxoplasmosis, 10 represent congenital disease (Torres and Paige, Wolf & Cowen), having occurred in either new born or a-few-month-old children. As in the cases, in which it was possible to examine the mothers of those children, these women were of a healthy appearance, the conclusion was drawn that the disease, although extremely severe and fatal, can present an unapparent form. In 2 cases, serum protection tests proved such an unapparent infection of the mothers, in whom neutralizing antibodies against *Toxoplasma* were met with (Paige, Cowen & Wolf). Although no detailed microscopical study has been made in all cases, the disease is characterized by granulomatous meningoencephalomyelitis (Wolf & Cowen), often associated with myocarditis and chorioretinitis. The symptoms presented by the patients were: fever, convulsions, respiratory disturbances, hydrocephalus, cyanosis, vomiting, temperature lability, etc., the diagnostic sign of the greatest importance being the presence of foci of profound cerebral calcification and chorioretinitis in new born (Wolf, Cowen & Paige).

In 2 cases of toxoplasmosis verified in one 6 and the other 8 years old, patients, an encephalitis, clinically atypical, was met with, one of them having recovered his health (Sabin).

The remaining three cases were described in adults; in one of them the changes were not typical (these was a concomittant infection by *Bartonella bacilliformis*) and in the two others the disease assumed an "exanthematous form", simulating a macular fever (Pinkerton & Henderson), the most important microscopical evidence being an interstitial pneumonia.

Apart from the clinical similarity, also the encephalitis foci met with in this "exanthematous form" of toxoplasmosis resemble those described in "macular fevers" (Pinkerton & Henderson). The epidemiology of the two diseases is likely to offer points of contact. Near the place where a patient with toxoplasmosis was met with (Case I of the present paper), a little later on an epidemic of macular fever was observed.

Generally, the disease has been met with in towns, on post mortem examination, and subsequently hospital observations ensued. Yet, in some of the cases described, a more or less long stay of the patients or of their parents in suburban or rural zones was pointed out. This fact seems to be of great importance in the epidemiology of the disease.

As the parasite is met with in a large number of animals, some of them being in a more or less frequent contact with man, it seemingly stands to reason that they constitute the virus source for human infection, since toxoplasmas belong to one single species (Sabin). Nevertheless, how the disease is

transmitted to man is not yet established, nor is the transmission of toxoplasmas amongst animals known as yet. Apart from direct contagion by digestive way, the hypothesis of interference of transmitting insects is assumed; they may possibly be ticks (Chatton & Blanc, Pinkerton & Henderson) and amongst these, those of lesser specificity. As telling in favour of the transmission by a carrier is to be credited the occurrence of toxoplasmas in red blood cells of birds (Carini, Arantes, Wolfson) and, so much the better, in histiocytes of the subepidermal region of the derm in animals infected experimentally.

The disease was first transmitted from the man to laboratory animals by Wolf, Cowen & Paige, who identified the etiological agent with the *Toxoplasma*. In such a way, clinical suspicion having arisen, the diagnosis has to be confirmed through inoculation of the patient's liquor or blood into experimental animals.

In the present paper, the description is given of a case verified in an adult individual and another in a new born.

Case I. —J. M., 18 years old negro, agriculture labourer, dwelling in a rural zone. His disease lasted 37 days, and was characterized by high fever, headache, paresis of the lower limbs, sphygmothermic dissociation, nuchal rigidity, dyspnea, dysphasia, monocytosis. On post mortem examination, the findings were: Encephalitis, pericarditis, hypertrophy of the left ventricle of the heart, hepatitis, splenitis, nephritis and bronchopneumonia of the right lung.

The microscopical examination revealed a meningoencephalomyelitis, characterized by extensive inflammatory areas with or without necrosis, spread over both the white and gray substances. Scattered on the nerve tissue there appear miliary and submiliary granulomata which generally are met with ranged in relation to blood vessels. There was also pointed out a myocarditis with certain appearances resembling that which is met with in Chagas's disease. The changes are ranged in inflammatory foci scattered in the parenchyma, with or without central necrosis. Necrotic inflammatory foci were met with in the liver and hypophysis, broad zones of necrosis being present in the latter. In the lung there was a noticeable intumescence of the alveolar epithelium with plentiful "coal"-type cells within the alveoli.

Parasites in encephalic impressions appear here free, there isolated or in small number included in the plasma of polynuclears and macrophagi, yonder organised in "pseudocysts". They generally appear as falciform corpuscles ("crescent-shaped"); fusiform and oval elements are also seen. On an average, they measure 4 to 4.5 micra in length by 1 to 1.5 micron in width. The plasma is stained blue by Giemsa, and the nucleus, a single one, violet. Binu-

cleate forms represent parasites during multiplication which seems to come about by longitudinal binary division. The parasite groupings forming "pseudocysts" measure 6.5 up to 54 micra in diameter. At times, they offer a syncytial aspect making the impression of schizogony. The number of parasites they contain varies, counting, from a few specimens to many hundreds of them. In section, the parasites generally appear intracellular and with acidophile plasma. Isolated specimens measure up to 3.3 micra in their larger diameter. In the "pseudocysts" the parasites appear ovoidal, falciform and fusiform, and are smaller (1.7 to 2.6 micra). In the encephalon, the "pseudocysts" at the most attain 30 micra and are all round or oval; in the myocardium they generally appear spindle-shaped attaining up to 90 micra in their larger diameter, presenting an appearance which resembles the parasitism of these cells by sarcosporidia and by leishmania-shaped corpuscles of *T. cruzi*.

The preparations were compared with those described by Torres in 1927, an utmost resemblance being verified between the two cases. The material was also compared with pigeon toxoplasma which is larger and does not arrange in high proportion in the "pseudocysts". Reasons were given to support the hypothesis that such differences might depend upon major virulence of the pigeon strain occasioned by numerous reinoculations.

Case II. — M. A. T., female, 14 months old, mulatto coloured, her parents dwelling in a suburban zone. Born with hydrocephalus, she presented fever, diarrhea, agitation, trembling of the right arm, convulsions and tremor of eyeballs. On x-rays examination, little foci of cerebral calcification and deficient ossification of the ends of the long bones were to be seen. The liquor was xanthochromic, rich in albumin and cells. Although under treatment of lues since her first month of life, her skull progressively grew larger. Toxoplasmosis having been suspected, cephalorachidian fluid from the patient was inoculated into guinea pigs and mice, and toxoplasmas were isolated from the animals which had been inoculated with material coming from the hospital and no post mortem examination was made. Notwithstanding, the symptoms and evidence presented by the patient, resembling those described in other cases of the disease in children, and the isolation of *Toxoplasma* from the animals which had been inoculated with material coming from the patient (animals that belong to a lot in which no spontaneous toxoplasmosis had been previously found out), allowed to establish the probable diagnosis of toxoplasmosis of infant.

The isolated strain appeared to be pathogenic for dogs, guinea pigs, rabbits, mice and pigeons. The measures of the parasite were approximately equal to those of Case I. Immune pigeon for *Toxoplasma* originated from pigeon, were not infected with the strain isolated from the infant.

QUADRO I

TOXOPLASMOSE HUMANA  
Quadro sinóptico de 17 casos descritos

Toxoplasmose humana	Casos	Local	Idade	Sexo	Cor	Duração da doença	Febre	Convulsões	Distúrbios respiratórios	Esplenomegalia	Calcificação cerebral	Coriorretinite	Hidrocefalia	Liquor	Sangue	Outros sintomas e sinais	Orgãos contendo lesões e parasitos	Outras observações	Transmissão para animais
RECEMNASCIDOS	Jankú 1923	Praga	1 ano (+ ou -)	M	B	8-11 meses (?)	-	+	-	-	?	+	+	?	?	?	Olho Outros órgãos não examinados	Microftalmia Cegueira	-
	Torres 1927	Rio de Janeiro	2 dias	F	B	2 dias	?	+	-	?	?	?	-	?	?	?	Sistema nervoso central Músculos esqueléticos Tecido celular sub-cutâneo Nada no baço, fígado e rim	-	-
	Wolf & Cowen 1937	Nova York	28 dias	F	B	28 dias	+	+	+	-	+	+	+	Xantocrômico Alto teor proteico Pleocitose	Hemácias..... 5.900.000 Leucocitos..... 7800 Neutrofilos..... 43% Linfocitos..... 52% Monocitos..... 1% Eosinofilos..... 3% Basofilos..... 1% Kahn—negativo	Diarréia Labilidade de temperatura Cianose	Sistema nervoso central Olho Nada no coração, fígado, baço e rim	-	-
	Richter 1936	Chicago	7 semanas	F	B	1 semana (?)	+	+	-	?	+	?	-	Xantocrômico Alto teor proteico Pleocitose	Hemácias..... 3.500.000 Leucocitos..... 54.000 Neutrofilos..... 23% Linfocitos..... 50%	Opistótonos Tremores	Sistema nervoso central Nada nos outros órgãos	Bronco-pneumonia terminal	-
	Wolf, Cowen & Paige 1939	Nova York	31 dias	M	B	28 dias	+	+	+	?	+	+	-	Turvo Xantocrômico Alto teor proteico Coagulação expon-tânea	Hemácias..... 5.970.000 Leucocitos..... 8.000 Neutrofilos..... 61% Linfocitos..... 33% Monocitos..... 1% Eosinofilos..... 5% Kahn—negativo	Sinais motores e sensitivos de lesões cervicais Labilidade de temperatura Cianose	Sistema nervoso central Outros órgãos não examinados	-	+
	Hertig 1934	Massashu- setts	25 dias	?	B	25 dias	+	-	-	-	+	-	-	?	Leucocitos..... 18.500	?	Sistema nervoso central Coração, pulmão e suprarrenais	Múltiplos abscessos bacterianos Bronco-pneumonia terminal	-
	Paige, Cowen & Wolf 1941	Nova York	9 semanas	F	B	9 semanas	-	+	+	-	+	+	+	Xantocrômico Alto conteúdo proteico	Hemácias..... { 2.700.000 Leucocitos..... { 3.700.000 Linfocitos..... { 5.200 15.800 71% 46%	Labilidade de temperatura Tremores dos braços	Sistema nervoso central Olho Nada nos outros órgãos	Streptococcia terminal Ependimite	+
	Paige, Cowen & Wolf 1941	Nova York	Extraído após craniotomia	M	P	?	?	?	?	?	+	+	+				Sistema nervoso central Coração. Músculos estriados Tecido adiposo	-	-
	Paige, Cowen & Wolf 1941	Nova York	84 horas	F	B	36 horas	+	-	+	+	+	?	-	?	Hemácias..... { 6.280.000 Leucocitos..... { 5.580.000 22.300 19.400 Linfocitos..... { 27% 40%	Edema dos membros inferiores Infecção pulmonar	Sistema nervoso central Pulmão. Coração. Ovários. Suprarrenal. Tireóide. Músculos estriados Tecido adiposo	Onfalite e Esofagite agudas	-
	De Lauge 1929	Amsterdam	4 meses	F	B	3½ meses	+	-	+	-	+	-	+	?	?	?	Labilidade de temperatura Tremores dos braços	Sistema nervoso central	Streptococcus no exudato ventricular
CRIANÇAS	Guimarães 1943	Rio de Janeiro	13 meses	F	P	13 meses	+	+	+	+	+	-	+	Xantocrômico Alto teor proteico Pleocitose	?	Diarréia Tremores do braço direito Falta de acomodação visual	Não autopsiada	-	+
	Sabin 1941	Cincinnati	6 anos	M	B	30 dias	+	+	+	+	-	-	-	Alto teor proteico Pleocitose W—negativo	Hemácias..... 5.020.000 Leucocitos..... 10.000 Neutrofilos..... 70% Linfocitos..... 25% Monocitos..... 5% W—negativo	Cefaléia Fraqueza nas pernas Gânglios infartados Tremores da face língua e braço Desorientação	Cérebro Outros órgãos não examinados	-	+
	Sabin 1941	Cincinnati	8 anos	M	B	9 dias	+	+	+	-	-	-	-	Límpido Alto teor proteico Pleocitose	Hemácias..... 4.700.000 Leucocitos..... 20.800 Neutrofilos..... 90% Linfocitos..... 4% Monocitos..... 6%	Cefaléia Nestagmus Gânglios infartados Desorientação	O observado sarcó	-	+
	Pinkerton & Weinman 1940	Lima	22 anos	M	B	(?)	+	-	?	+	-	?	-	?	Hemácias..... 1.060.000 Leucocitos..... 10.000 Neutrofilos..... 88% Linfocitos..... 6% Monocitos..... 6%	Fraqueza Palidez Gânglios infartados	Sistema nervoso central Coração, fígado, baço, pele gânglios linfáticos, medula óssea suprarrenais, rim, pulmões Nada nos músculos esqueléticos	Bartonelose	-
ADULTOS	Pinkerton & Henderson 1941	St. Louis	50 anos	M	B	16 dias (?)	+	-	+	-	-	-	-	?	Leucocitos..... 5.300 Neutrofilos..... 52% Linfocitos..... 31% Monocitos..... 17%	Diarréia "Rash" (exantemas) Fraqueza Cianose Aumento da área cardíaca Pneumonia	Coração, baço, pulmões Nada na pele Outros órgãos não examinados	-	+
	Pinkerton & Henderson 1941	St. Louis	43 anos	F	B	28 dias	+	-	+	-	-	-	-	?	Leucocitos..... 10.050 Neutrofilos..... 76% Linfocitos..... 20% Monocitos..... 4%	Fraqueza Cefaléia "Rash" (exantemas) Cianose Reflexos dos membros inferiores desaparecidos Pneumonia	Cérebro, coração, pulmões, fígado e baço (raros)	-	+
	Guimarães 1943	Rio de Janeiro	18 anos	M	P	37 dias	+	-	+	+	-	-	-	?	Neutrofilos..... 47% Linfocitos..... 28% Monocitos..... 25%	Fraqueza Cefaléia Paresia dos membros inferiores Dissociação esfigmo-térmica Rigidez da nuca Disfasia Gânglios infartados Bronco-pneumonia	Sistema nervoso central Coração, fígado, hipófise, pâncreas Parasitos acidentais no baço, rins, pulmões e intestinos Nada no sangue e gânglios Outros órgãos não examinados	Malária crônica	-

(+) = SIM. (-) = NÃO (?) = SEM REFERÊNCIA

## BIBLIOGRAFIA

- 1 ARAGÃO, H. B.  
1911. Observações sôbre algumas hemogregarinas das aves. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 3 : 54-64.
- 2 ARAGÃO, H. B.  
1933. Considerations sur les Hemogregarines des Oiseaux. C. R. Soc. Biol. CXIII : 214.
- 3 ARANTES, J. B.  
1914. Contribuição ao estudo do *Toxoplasma*. Tese apresentada à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. Trabalho do Instituto Oswaldo Cruz.
- 4 BARRETO, M. P.  
1940. Contribuição ao estudo dos *Sarcosporidia* Butschili, 1886. Com a descrição de uma nova espécie : *Sarcocystis jacarinae*, n. sp. Parasita do "Tiziu" (*Volatinia jacarina* L.) Arquivos de Zoologia do Estado de São Paulo. (Tomo XXIV da Rev. do Museu Paulista). Vol. 1 (9) : 339-368.
- 5 BLAND, J. O. W.  
1931. Glandular Fever II. The Protozoa Nature of the Experimental Disease. Brit. Jour. Exper. Path., 12 : 311.
- 6 CAMERON, G. C. & MATLAND, H. B.  
1924. A description of parasites in spontaneous encephalitis of rabbits. Jl. Path. Bacteriol., 27 : 328-333.
- 7 CARINI, A.  
1911. Infection spontanée du pigeon et du chien due au *Toxoplasma cuniculi*. Bull. Soc. Path. Exot., 4 : 518-519.
- 8 CARINI, A. & MACIEL, J.  
1916. Quelques hémoparasites du Brésil. Bull. Soc. Path. Exot., 9 : 247-264.
- 9 CARINI, A. & MIGLIANO, L.  
1916. Sur un *Toxoplasme* du cobaye. (*Toxoplasma caviae*, n. sp.) Bull. Soc. Path. Exot. 9 : 435-436.
- 10 CASTELLANI, A.  
1914. Note on certain protozoa like bodies in a case of protracted fever with splenomegaly. Jl. Trop. Med., 17 : 113-114.
- 11 CHALMERS, A. & KAMAR, A.  
1920. *Toxoplasma pyrogenes*, Castellani, 1913. Jl. Trop. Med., 23 : 45.
- 12 CHATTON, E. & BLANC, G.  
1917. Notes et réflexions sur le toxoplasme et la toxoplasmose du gondi. Arch. Inst. Past. Tunis, 10 : 1-40.

- 13 CHATTON, E. & BLANC, G.  
1917-18 Predilection du *Rhipicephalus sanguineus* pour le Gondi. Son rôle probable de vecteur de la toxoplasmose. Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 10 : 281.
- 14 COUTELEN, F.  
1932. Existence des toxoplasmoses chez les Lacertiliens. Un Toxoplasme nouveau chez un Iguane de la Trinité. C. R. Soc. Biol. 110 : 885-887.
- 15 COUTELEN, F.  
1932. Existence d'une encéphalite toxoplasmique spontanée chez les Wombats. Un toxoplasme nouveau, *Toxoplasma wenyoni*, n. sp. parasite de *Phascolymis Mitchelli* (Australie). C. R. Soc. Biol., 110 : 1.245-1.247.
- 16 COUTELEN, F.  
1932. Existence d'une toxoplasmose spontanée et généralisée chez le Furez. Un Toxoplasme nouveau, *Toxoplasma laidlawi* n. sp. parasite de *Mustela (Putorius) putorius* var. *furo*. C. R. Soc. Biol., 11 : 284.
- 17 DA FANO, C.  
1924. Spontaneous and Experimental Encephalitis in Rabbits. Med. Science, 10 : 355.
- 18 DA FANO, C.  
1924. Protozoan Like-Parasites in Spontaneous Encephalitis of Rabbits. Jl. Path. Bacter., 27 : 333.
- 19 DE LANGE, C.  
1929. (Klinische und pathologisch-anatomische Mitteilungen über Hydrocephalus chronicus congenitus und acquisitus, Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 120 : 433-500.) in Paige, Cowen & Wolf, Am. Jl. Dis. Children, 63 (3) : 474-514.
- 20 DYKE, G. C., WOLF, A., COWEN, D., PAIGE, H. B. & CAFFEY, J.  
1942. Toxoplasmic Encephalomyelitis. VIII. Significance of Roentgenographic Findings in the Diagnosis of Infantile or Congenital Toxoplasmosis. Am. Jl. Roentg. Radium Therapy, 47 (6) : 825-829.
- 21 FEDOROVITCH, A. I.  
1916. Hémoparasites trouvés dans un cas de fièvre chronique. Ann. Inst. Past., 30 : 249-250.
- 22 GUIMARÃES, F. N. & MEYER, H.  
1942. Cultivo de *Toxoplasma* Nicolle & Manceaux, 1909 em culturas de tecidos. Rev Brasileira de Biol., 2 (1) : 123-129.
- 23 HERTIG, A. T.  
1934. Sarcosporidia in the Myocardium of a Premature Infant. Report of a Case. Am. Jl. Path., 10 : 413.

- 24 JANKÜ, J.  
1923. Um resumo dos trabalhos deste autor (Casopis lekarew ceskyck, 62 : 1.021, 1.054, 1.081, 1.111 e 1.138), encontra-se in Wolf & Cowen, Bull. Neur. Inst. N. Y., 6 : 306-1.937.
- 25 LEVADITI, C.  
1928. Au sujet de certaines protozooses hereditaires humaines à localisations oculaires et nerveuses. C. R. Soc. Biol., 98 : 297-299.
- 26 LEVADITI, C., NICOLAU, S. & SCHOEN, R.  
1924. L'étiologie de l'encephalite épizootique du lapin dans ses rapports avec l'étude expérimentale de l'encephalite lethargique, *Encephalitozoon cuniculi* n. sp. Ann. Inst. Pasteur, 38 : 651-712.
- 27 LEVADITI, C., SANCHIS-BAYARRI, V., LÉPINE, P. & SCHOEN, R.  
1929. L'étude sur l'encéphalomyélite provoquée par le *Toxoplasma cuniculi*. Ann. Inst. Pasteur, 43 : 673-736 e 1.063-1.080.
- 28 LEVADITI, C. & SHOEN, R.  
1933. Présence d'un toxoplasme dans l'encéphale du *Cynocephalus babuin*. Bull. Soc. Path. Exot., 26 : 402-405.
- 29 LEVADITI, C., SCHOEN, R. & SANCHIS-BAYARRI, V.  
1928. L'infection toxoplasmique experimentale de l'oeil. C. R. Soc. Biol., 98 : 1.414.
- 30 MARULLAZ, M.  
1913. Au sujet d'un Toxoplasme des oiseaux. Bull. Soc. Path. Exot. 6 : 323-326.
- 31 MELLO, U.  
1910. Un cas de toxoplasmose du chien observé a Turin. Bull. Soc. Path. Exot., 3 : 359-363.
- 32 MESNIL, F.  
1918. [Ref. sur "Notes et reflexions sur le toxoplasme et la toxoplasmose du Gondi (*T. gondii*, Nicolle et Manceaux, 1909), Arch. Inst. Pasteur Tunis, I e II, 1917, pág. :1-40)]. Bull. Inst. Pasteur, 16 : 71.
- 33 NICOLAU, S. & BALMUS, G.  
1933. *Toxoplasma musculi*. C. R. Soc. Biol., 113 : 1.002-1.005.
- 34 NICOLLE, C. & MANCEAUX, L.  
1908. Sur une infection à corps de Leishman (ou organisme voisins) du gondi. C. R. Acad. d. Sc., 147 : 763-766.
- 35 NICOLLE, C. & MANCEAUX, L.  
1909. Sur un protozoaire nouveau du Gondi. C. R. Acad. d. Sc., 148 : 369-372.

- 36 NICOLLE, C. & MANCEAUX, L.  
1909. Sur un protozoaire nouveau du Gondi. Arch. Inst. Pasteur Tunis 2 : 97-103.
- 37 PAIGE, H. B., COWEN, D. & WOLF, A.  
1941. Fetal Encephalomyelitis : Prenatal Inception of Infantile Toxoplasmosis. Science, 93 : 548-549.
- 38 PAIGE, H. B., COWEN, D. & WOLF, A.  
1942. Toxoplasmic Encephalomyelitis V-Further Observations of Infantile Toxoplasmosis. Intrauterine Inception of the Disease ; Visceral Manifestations. Am. Jl. Dis. Child., 63 (3) : 474-514.
- 39 PINKERTON, H. & HENDERSON, R. G.  
1941. Adult Toxoplasmosis. A Previously Unrecognised Disease Entity Simulating Typhus-Spotted Fever Group. J. Am. Med. Ass., 116 (9) : 807-814.
- 40 PINKERTON, H. & WEINMAN, D.  
1940. Toxoplasma Infection in Man., Arch. Path. 30 : 374.
- 41 PIRES, W. & SANTOS, V.  
1934. Lesões histo-patológicas observadas num caso de toxoplasmose natural do pombo. Separata da Rev. do P.N.P.A., Ano I, n. 1.
- 42 RICHTER, R.  
1936. Meningoencephalomyelitis Neonatorum. Anatomic Report of a Case. Arch. Neur. & Psychiat., 36 : 1.085-1.100.
- 43 SABIN, A. B.  
1939. Biological and Immunological Identity of Toxoplasma of Animal and Human Origin. Proc. Soc. Exper. Biol., Med., 41 n. 1 : 75-80.
- 44 SABIN, A. B.  
1941. Toxoplasmic Encephalitis in Children. Jl. Am. Med. Ass. 116 (9) 801-807.
- 45 SABIN, A. B. & OLITSKY, P. K.  
1937. Toxoplasma and Obligate Intracellular Parasitism. Science, 85 : 336-338.
- 46 SANGIORGI, G.  
1913. Uun nuovo protozoa parassita del "Mus musculus" (*Toxoplasma musculi*). Pathologica, 5 : 323-325.
- 47 SANGIORGI, G.  
1914. *Toxoplasma ratti*, n. sp. Gior. d. r. Accad. med. di Torino S. 4, 20 : 383-385.
- 48 SANTE, L. R.  
1942. Roentgen Manifestations of Adult Toxoplasmosis. Am. Jl. Roentg. and Radium Therapy, 47 (6) : 825-829.
- 49 SPLENDRE, A.  
1908. Un nuovo protozoa parassita del conigli. Rev. Soc. Sc. S. Paulo, 3 : 109.
- 50 SPLENDRE, A.  
1909. Sur un nouveau protozoaire parasite du lapin (2.<sup>a</sup> nota). Bull. Soc. Path. Exot., 2 : 462-465.

- 51 TORRES, C. M.  
1927. Sur une nouvelle maladie de l'homme, caractérisée par la présence d'un parasite intracellulaire, très proche du Toxoplasme et de l'Encephalitozoon, dans le tissu musculaire cardiaque, les muscles du squelette, le tissu cellulaire sous-cutané et le tissu nerveux. C. R. Soc. Biol., 97 : 1.778.
- 52 TORRES, C. M.  
1927. Morphologie d'un nouveau parasite de l'homme. *Encephalitozoon chagasi*, n. sp. Observé dans un cas de méningo-encéphalomyélite congénitale avec myosite et myocardite. C. R. Soc. Biol., 97 : 1.787.
- 53 TORRES, C. M.  
1927. Affinités de l'Encephalitozoon chagasi, agent étiologique d'une méningo-encéphalo-myélite congénitale avec myosite et myocardite chez l'homme. C. R. Soc. Biol., 97 : 1.797.
- 54 TORRES, C. M.  
1928. Sobre uma nova entidade mórbida do homem, caracterizada por meningo-encephalo-myelite, myosite e myocardite aguda difusa congênitas, associadas, à presença, nos respectivos tecidos, de um novo parasito, *Encephalitozoon chagasi*. Brasil-Médico. Ano XLII, n. 1.
- 55 TOSTES, I. & BRETZ, G.  
1941. Sobre uma rickettsiose observada em zona rural do Estado do Rio de Janeiro. Brasil-Médico, 55 : 789-794.
- 56 VILELA, E.  
1923. A transmissão intrauterina da moléstia de Chagas. Encefalite congênita pelo *T. cruzi*. Folha Médica, 4 (6) : 41.
- 57 WENYON, C. M.  
1923. "Haemogregarines" in Man with notes on Some Other Supposed Parasites. Trop. Dis. Bull., 20 : 527-550.
- 58 WENYON, C. M.  
1926. Protozoology. Baillière, Tindall and Cox. London, vol. 2, pág. 1.048.
- 59 WOLF, A. & COWEN, D.  
1937. Granulomatous Encephalomyelitis due to an Encephalitozoon (Encephalitozoic Encephalomyelitis). A New Disease of Man. Bull. Neurol. Inst. N. Y. 6 : 306-371.
- 60 WOLF, A. & COWEN, D.  
1938. Granulomatous Encephalomyelitis due to a Protozoa (Toxoplasma or Encephalitozoon) II Identification of a Case from the Literature. Bull. Neurol. Inst. N. Y. 7 : 266-290.
- 61 WOLF, A., COWEN, D. & PAIGE, H. B.  
1939. Toxoplasmic Encephalomyelitis. III a New Case of Granulomatous Encephalomyelitis due to a Protozoan. Am. Jl. Path., 15 : 657-694.

- 62 WOLF, A., COWEN, D. & PAIGE, H. B.  
1939. Human Toxoplasmosis: Occurrence in Infants as an Encephalomyelitis. Verification by Transmission to Animals. *Science*, 89 : 226-227.
- 63 WOLFSON, F.  
1940. Organisms described as Avian Toxoplasma. *Am. Jl. of Hyg.* 32 (3), Sec. C.: 88-99.
- 64 WOLFSON, F.  
1941. Mammalian Toxoplasma in Erythrocytes of Canaries, Ducks and Ducks Embryos. *Am. Hyg. of Trop. Med.*, 21 (5) : 653.
- 65 WRIGHT, J. H. & CRAIGHEAD, E. M.  
1922. Infectious motor paralysis in young rabbits. *Jl. Exp. Med.*, 36 : 135.

---

#### ESTAMPA I

*Aspectos dos toxoplasmas em impressões de encéfalo (obs. J. M. Caso I) — Fixador : álcool metílico. Corante : Giemsa.*

Figs. 1 e 2 — Exemplares de *Toxoplasma* com a forma "em crescente". Formas, fina e larga.

Fig. 3 — Forma de divisão longitudinal. Os núcleos já estão separados, enquanto o plasma ainda se conserva indiviso.

Fig. 4 — Forma de divisão longitudinal. As células-filhas ainda estão unidas por uma das extremidades.

Fig. 5 — Quatro parasitos típicos provenientes de um mesmo agrupamento (pseudocisto)

Figs. 6, 7, 8 e 9 — Grupos de parasitos simulando "cistos". Veem-se 4, 8, 16 e 16 exemplares. Em 6, 7 e 9 cada parasito se encontra bem individualizado.

Figs. 10, 11 e 12 — Pseudocistos de diferentes tamanhos, contendo dezenas de toxoplasmas, cujos contornos são indiferençaáveis. Cada agrupamento oferece um aspecto falso de esquizogonia.

Fig. 13 — Pseudocisto encerrando centenas de parasitos. Comparar com os outros pseudocistos para ver a diversidade de tamanho dos mesmos.

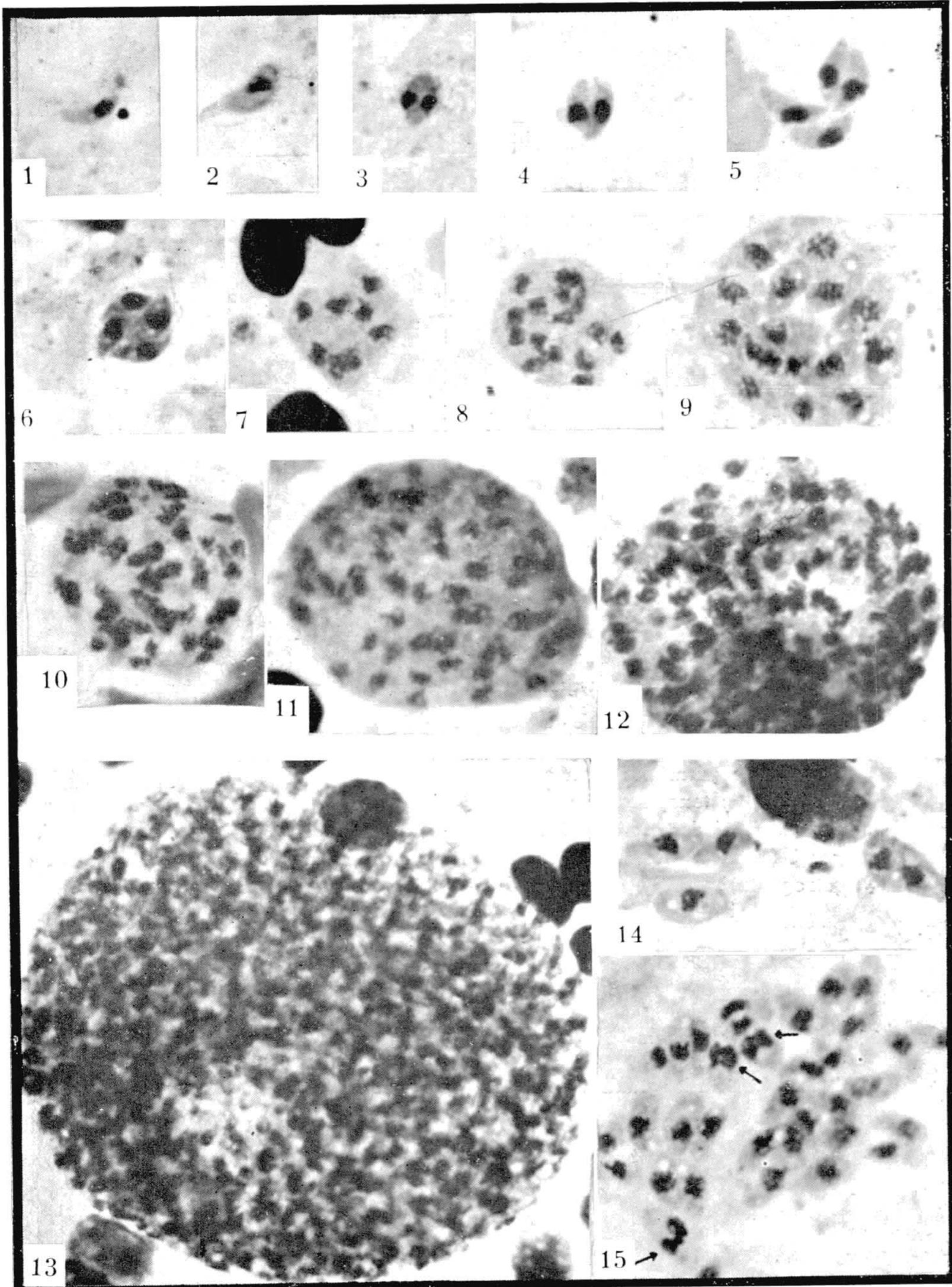
Fig. 14 — Dois parasitos no interior de uma célula mononuclear. Junto, toxoplasmas livres. À direita da figura, vê-se uma forma de divisão de plano diagonal.

Fig. 15 — Parasitos livres, provenientes de um pseudocisto rompido mecanicamente, as setas mostram formas de divisão binária.

As figuras 9, 14 e 15 mostram parasitos com vacuolos plasmáticos e contornos irregulares. Tais toxoplasmas são provenientes de zonas necróticas.

Com exceção da figura 13, cujo aumento é de 1.400 diâmetros, todas as figuras são aumentadas 1.700 diâmetros.

Os microfotos desta estampa, como todos os demais do trabalho, foram feitos pelo Sr. Miguel Cezar.

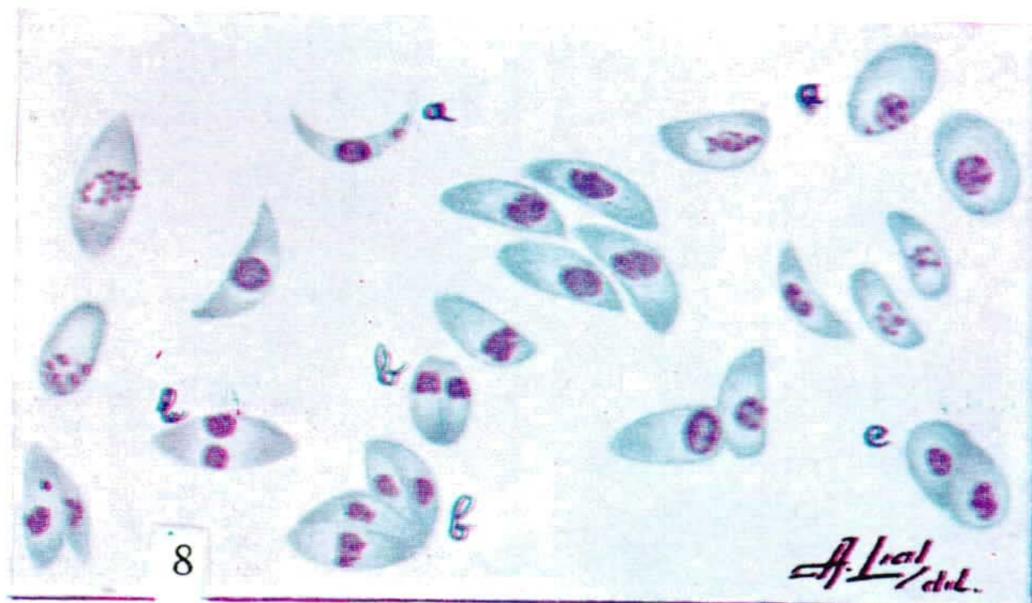
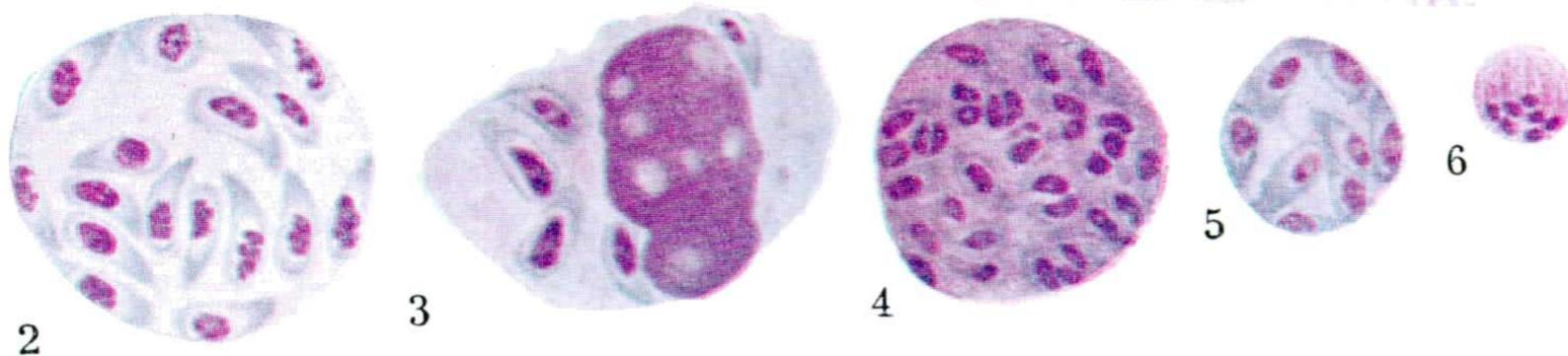
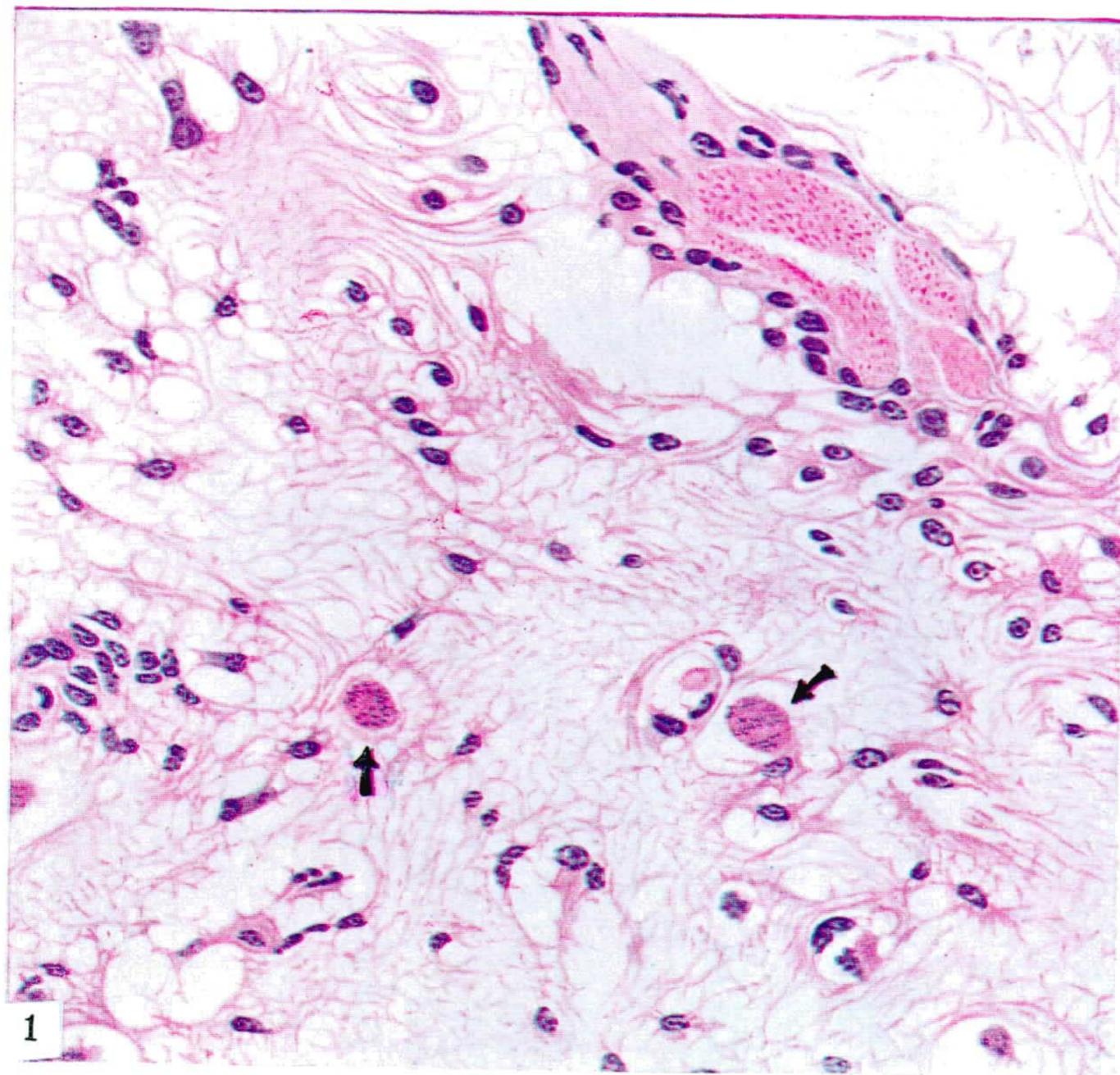


Nery Guimarães: Toxoplasmose humana

## ESTAMPA II

*Aspectos dos toxoplasmas nos cortes e em impressões de encéfalo (obs. J. M. Caso I) —  
Para os cortes : Hematoxilina-eosina. Para as impressões : Giemsa.*

- Fig. 1 — Corte de cérebro. Foco de encefalite, contendo dois pseudocistos parasitários. Células mononucleares cercam um vaso sanguíneo, congestionado. Os espaços de Virchow-Robin são aumentados pelo edema. Desenho à Câmara clara. Oc. 5. Obj. 45. Reichert.
- Fig. 2 — Impressão de cérebro. Pseudocisto livre (mecanicamente) com toxoplasmas bem individualizados. Desenho à Câmara clara. Oc. 10 Obj. 100 Reichert.
- Fig. 3 — Impressão de cerebelo. Macrófago contendo cinco parasitos com distribuição arbitrária. Idem. Idem.
- Fig. 4 — Impressão de cérebro. Pseudocisto, no qual não são vistos os contornos dos toxoplasmas, oferecendo o conjunto um aspecto de esquizogonia. Idem. Idem.
- Fig. 5 — Pseudocisto composto de oito parasitos bem individualizados. Idem. Idem.
- Fig. 6 — Coleção de parasitos desenhada de um corte de cérebro com extensa área inflamatória. Os toxoplasmas estão aí colocados lado a lado, tendo os núcleos em uma das extremidades. Idem. Oc. 5. Obj. 100. (Figura semelhante a esta é dada por Chatton & Blanc (12) em seu trabalho fundamental e interpretada como esquizogonia).
- Fig. 7 — Impressão de cerebelo. Macrófago, semelhante ao da figura 3, com o plasma cheio de toxoplasmas bem individualizados (pseudocisto). Idem. Oc. 10. Obj. 100.
- Fig. 8. — Parasitos livres tomados de diferentes campos microscópicos em impressões de encéfalo : a) parasito com formação parecendo corpo paranuclear; b) formas de divisão binária longitudinal ; c) forma com plano de divisão diagonal. Idem. Idem.



Nery Guimarães : Toxoplasmose humana