

LOCALIZAÇÃO NERVOSA DA BLASTOMICOSE SUL-AMERICANA

AÇUCENA RAPHAEL *

Na blastomicose sul-americana, moléstia endêmica em nosso meio, o acometimento do sistema nervoso é relativamente freqüente; no entanto, o estudo sistematizado do quadro clínico provocado pela localização desta micose neste sistema ainda não foi focalizado, exceto no trabalho de Lacaz e col.¹⁸, em 1947. De acôrdo com os dados da literatura, a maior parte dos casos relatados se refere a achados necroscópicos ou neurocirúrgicos, não tendo sido prèviamente suspeitada, na maioria das vèzes, a etiologia paracoccidióidica. Fazem exceção a esta regra apenas os casos mais recentemente publicados, em que o evidente comprometimento de outros setores orgânicos despertou a suspeita sôbre a natureza do processo neurológico. Em geral o diagnóstico de certeza é difícil pela escassez de meios utilizáveis para determinação etiológica. A falta de exame neurológico sistematizado nos pacientes que apresentam a micose e, de outra parte, a sintomatologia por vèzes bastante grave das outras localizações, podem fazer passar despercebidos sinais discretos de acometimento do sistema nervoso central (SNC) e/ou de seus envoltórios. Além disso, a lesão nervosa pela paracoccidioidomicose não tem tradução clínica apreciável nas formas discretas ou iniciais da doença, podendo regredir, em certo número de casos, com a terapêutica empregada. Conseqüentemente, só serão diagnosticados os casos com manifestações neurológicas suficientes para alertar o clínico.

É objetivo dèste trabalho demonstrar, em um grupo de doentes com blastomicose sul-americana, que o exame neurológico, complementado pelo exame do líquido cefalorraqueano (LCR), pode fornecer subsídios para: a) comprovar o acometimento do sistema nervoso central e/ou de seus envoltórios pela doença; b) determinar a natureza meningítica, meningencefálica difusa ou localizada (pseudotumoral), das alterações neurológicas apresentadas por êsses doentes; c) verificar se estas alterações podem ocorrer precocemente, em fase pré-clínica da neuroblastomicose.

Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1965.

* Médica assistente da Clínica Dermatológica e Sifiligráfica da Universidade de São Paulo (Prof. Sebastião A. P. Sampaio).

Principais aspectos clínicos e anátomo-patológicos da neuroblastomicose

— É provavelmente de Pereira e Jacobs²⁸ (1919) a primeira referência à possibilidade do comprometimento do SNC pela blastomicose sul-americana, relatando crises convulsivas e paresia da perna direita em paciente com paracoccidioidomicose, embora não tenham comprovado a etiologia. Gurgel¹⁵ (1920) refere lesões cerebrais não estudadas microscópicamente em necropsia de paciente com blastomicose sul-americana. Azevedo² (1949) comprova necrosópicamente três casos com lesões do SNC e/ou de seus envoltórios de etiologia paracoccidióidica. Maffei²⁴ (1943), em revisão anátomo-patológica de 40 casos de blastomicose sul-americana, relata um em que havia lesões meníngeas de natureza paracoccidióidica. Gonzales e Boggino¹⁴ (1944) registram caso com sinais clínicos de meningoencefalite em cujo LCR havia dissociação albumino-citológica, tendo o exame micológico resultado negativo; à necropsia, foram encontradas lesão blastomicótica dos ossos do crânio com meningite por contigüidade e lesões paracoccidióidicas no cérebro e hipófise. Prado e col.³² (1946) relatam achado necrosópico de granuloma paracoccidióidico no hemisfério cerebelar e aracnoidite da cisterna magna em doente que, em vida, apresentava sinais clínicos de tumor intracraniano. Sammartino³⁵ (1947) refere achado necrosópico de granuloma paracoccidióidico no cerebelo. Lacaz e col.¹⁸ (1947), em estudo sistematizado das micoses do SN, relatam caso de doente com blastomicose sul-americana, que apresentava sinais de comprometimento das raízes sacrolombares e bloqueio parcial do canal raqueano; o LCR mostrava dissociação albumino-citológica, sendo negativa a pesquisa micológica; o paciente melhorou após tratamento sulfamídico. No mesmo trabalho, Lacaz e col. estudam outros 24 pacientes com blastomicose sul-americana, do ponto de vista neurológico, sorológico e líquórico, concluindo pela não especificidade da reação de fixação do complemento no LCR, com os antígenos para blastomicose empregados na época. Ritter³⁴ (1948) registra dois casos de neuroparacoccidioidomicose simulando tumor cerebral, comprovados por necropsia e exame da peça neurocirúrgica. Fialho¹² (1949) relata achado necrosópico de granuloma no encéfalo. Canelas e col.³ (1951) relatam dois casos em que a etiologia blastomicótica foi clinicamente suspeitada pelos antecedentes e comprovada terapêuticamente, sendo negativo o exame micológico (direto e cultura) praticado no LCR; o primeiro desses casos já havia sido objeto de publicação anterior (Lacaz e col.¹⁸) e o segundo, que apresentava quadro de compressão medular com dissociação albumino-citológica e diminuição da taxa de glicose no LCR, foi reapresentado por Lima²² (1952). Paglioli e col.²⁷ reestudaram os dois casos de Ritter, atribuindo a fungos do gênero *Candida* a etiologia de um dos grânulos registrados por este autor. Tenuto e col.⁴³ (1952) referem achado necrosópico de granuloma blastomicótico em paciente com suspeita de tumor intracraniano. Del Negro e col.⁶ (1954) relatam dois casos de localização nervosa: o primeiro, diagnosticado mediante necropsia, apresentava meningorradiculite e bloqueio completo do canal raqueano, hiperctose, hiperproteínorraquia, sendo negativa a pesquisa micológica; o segundo, com sintomatologia de tumor encefálico, mostrava, ao exame do LCR, dissociação albumino-citológica com exame micológico (direto e cultura) negativo. Gama e Maffei¹³ (1954) relatam achado cirúr-

gico de granuloma blastomicótico. Cunha e col.⁵ (1955) relatam caso de mielopatia em que a etiologia foi comprovada pela terapêutica e imunologicamente, sendo positiva com título 6 a reação de fixação do complemento feita no LCR, segundo a técnica de Wadsworth-Maltaner-Maltaner e negativo o exame micológico. Aun¹ (1957) relata achado necroscópico de localização cerebelar. Fava Neto⁹ (1961) assinala 5 casos que apresentavam sinais de localização nervosa, em uma casuística de 300 doentes. Levy e col.²¹ (1960) apresentam o primeiro caso diagnosticado pelo encontro do parasito no LCR. Sampaio³⁶ (1960) refere dois casos de localização nervosa: o primeiro já referido juntamente com Levy e col.²¹ e, o segundo, com mielite cuja etiologia foi comprovada terapêuticamente. Machado e col.²³ (1960) referem-se a dois doentes com blastomicose sul-americana que apresentavam sintomatologia nervosa que cedeu após terapêutica sulfamídica. Lemmi e Pimenta²⁰ (1960) relatam um caso de granuloma paracoccidióidico operado em que a etiologia foi suspeitada clinicamente pelos antecedentes e confirmada pelo exame da peça cirúrgica. Martinez e col.²⁵ (1960) referem achado neurocirúrgico de granuloma paracoccidióidico de localização cerebelar. Dominguez⁷ (1961) faz observações sobre aspectos anátomo-patológicos insólitos da neuroparacoccidioidomicose. Perino e col.³¹ (1962) relatam achado neurocirúrgico de localização cerebral. Raphael e Pereira³³ (1962) relatam caso em que a etiologia foi suspeitada pelos antecedentes e confirmada pelo exame da peça cirúrgica. Pereira e col.³⁰ (1965) relatam 9 casos de localização encefálica, dois dos quais já haviam sido objeto de comunicação anterior. Pereira e col.²⁹ (1965) fazem revisão anátomo-patológica dos 145 casos de blastomicose sul-americana necropsiados no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, encontrando 14 com lesões no SNC (9,65%).

Os casos relatados mostram que o *P. brasiliensis* pode atingir diferentes setores do SNC, apresentando nítida preferência pelo parênquima onde os granulomas podem ser únicos ou múltiplos e de tamanhos variáveis. As lesões meningíticas podem ser difusas ou localizadas, com alguma preferência pela base do encéfalo. Histopatologicamente, as lesões são representadas por infiltrado do tipo produtivo, formando granulomas com freqüentes áreas centrais de necrose caseosa ou gomóide. São encontradas também arterites e endarterites que, segundo Fava Netto e col.⁸ e Dominguez⁷, desempenhariam papel importante nos processos de necrose. Os fungos são, de regra, abundantes, podendo ser encontrados livres ou fagocitados por histiócitos. Nas formas meningíticas, o infiltrado inflamatório pode atingir camadas mais ou menos profundas do parênquima nervoso. Nas zonas vizinhas aos granulomas são freqüentes os processos degenerativos e hiperplásicos dos neurônios e da glia. Quanto ao exame do LCR, foi freqüente o encontro de dissociação albumino-citológica nas formas parenquimatosas, ocorrendo pleocitose nas formas que apresentavam sinais de comprometimento direto das leptomeninges. O encontro do parasito pelo exame micológico do LCR somente ocorreu uma vez. As reações imunológicas praticadas em pequeno número de casos e com antígenos diferentes, na maioria das vezes não padronizados, não permitiram o diagnóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 55 pacientes com paracoccidiodose*. Os dados de identificação, o tempo de evolução da doença, a fase clínica em que se achavam por ocasião do estudo, bem como a forma clínica que a doença assumia e os resultados das reações sorológicas são referidos nas tabelas 1 e 2. Segundo a localização da micose, 11 casos pertenciam à forma tegumentar-pulmonar, 11 casos à tegumentar-linfática, 9 à tegumentar-linfática-pulmonar, 9 à tegumentar, 8 à linfática, 2 à pulmonar, 2 à tegumentar-linfática-intestinal, 2 à tegumentar-pulmonar-adrenal e 1 à linfática-muscular. O diagnóstico clínico foi confirmado pelo encontro do parasito no exame histopatológico, em 51 doentes; em 4 não houve confirmação histopatológica, tendo o parasito sido identificado por exame direto, em material de gânglio em dois casos e, em escarro, nos outros dois. Durante o período de observação 4 pacientes faleceram, tendo sido submetidos a exame necroscópico. Um paciente faleceu após ter tido alta. Os casos 1 a 14 apresentavam sintomas ou sinais sugestivos de acometimento do SNC e/ou de seus envoltórios; os casos 15 a 55 não apresentavam sintomas ou sinais dessa ordem.

De acôrdo com o critério proposto por Fava Neto⁹, 10 casos poderiam ser considerados como formas localizadas da moléstia, isto é, com localização clínica única e com reações sorológicas para blastomicose representadas por títulos baixos ou negativos na reação de fixação do complemento; em um desses 10 pacientes havia remissão clínica e sorológica da doença. Os restantes 45 casos foram considerados como formas disseminadas da micose; em 36 deles a doença se achava em fase de atividade. Em todos os pacientes procurou-se afastar a intercorrência de processos mórbidos capazes de alterar os dados pesquisados (lues, tuberculose, diabetes, cisticercose, outras micoses profundas, processos metabólico-degenerativos) exceto aqueles relacionados à arteriosclerose. Neste sentido foram praticadas: reações sorológicas para lues, pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes no escarro ou em material retirado da lesão, determinação da glicemia e exame do LCR. Por êsse critério foram afastados os casos confirmados ou os fortemente suspeitos das intercorrências mórbidas referidas.

Dos pacientes nos quais a doença se apresentava em fase de atividade clínica: 10 foram tratados por compostos sulfamidicos; 9 foram medicados pela anfotericina B e compostos sulfamidicos; em 23 só foi usada anfotericina B; um foi tratado com antibiótico Ro 27758/47; um foi medicado com anfotericina B e antibiótico Ro 27758/47; um (caso 46) não foi submetido a tratamento. A aplicação de anfotericina foi feita por via intravenosa, segundo técnica padronizada por Sampaio³⁶. Nos doentes 1 e 7 foram feitas também aplicações intratecais desse medicamento.

Todos os doentes foram submetidos, antes do início do tratamento, a exame neurológico, feito segundo a sistematização adotada por Julião³⁶, e a exame do LCR. Êsses exames foram repetidos em 46 e em 30 casos, respectivamente, após intervalos de tempo variáveis.

As amostras de LCR foram colhidas por punção lombar em 4 doentes e, nos restantes, por punção suboccipital (tabela 3). No caso 2 foram colhidas amostras pelas duas vias na mesma ocasião. O exame do LCR compreendeu o estudo das propriedades físicas (pressão, aspecto e cor), da citologia, a determinação das taxas de proteínas totais, de cloretos, de glicose, reações de pesquisa de globulinas de Pandy e coloidal de Takata-Ara, de fixação do complemento para sífilis, para cisticercose e para blastomicose, reação de precipitação para blastomicose e exame

* Dos 55 doentes estudados, 50 foram observados na Clínica Dermatológica e Sifiligráfica (Prof. Sebastião A. P. Sampaio), e 5 na Clínica de Moléstias Tropicais e Infecciosas (Prof. João Alves Meira). Os exames foram efetuados na Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa), no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da F.M.U.S.P., na Clínica Dermatológica e Sifiligráfica, no Departamento de Microbiologia (Prof. Carlos da Silva Lacaz) e Departamento de Anatomia Patológica (Prof. Constantino Mignone).

	<i>Caso</i>	<i>Côr</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade</i> (anos)	<i>Forma clínica</i>
1	O.J.	pardo	m	40	Tegumentar
2	O.S.	prêto	m	40	Linfática-muscular
3	J.M.S.	prêto	m	52	Tegumentar-pulmonar
4	A.P.	pardo	f	35	Tegumentar-linfática
5	R.C.	branco	m	50	Tegumentar-pulmonar
6	G.R.O.	branco	m	40	Tegumentar
7	R.M.	branco	m	28	Tegumentar-linfática
8	F.M.C.	branco	m	46	Tegumentar-linfática-pulmonar
9	A.K.	branco	m	30	Tegumentar-linfática
10	F.F.A.	branco	m	21	Tegumentar-linfática
11	P.T.L.	branco	m	32	Tegumentar-linfática
12	O.G.L.	branco	m	36	Tegumentar
13	J.R.C.	branco	f	57	Pulmonar
14	L.N.S.	branco	m	34	Linfática
15	N.B.	branco	m	30	Tegumentar-linfática-pulmonar
16	E.M.S.	branco	m	30	Tegumentar-linfática-pulmonar
17	H.P.	branco	m	52	Tegumentar-pulmonar
18	A.G.	branco	m	53	Tegumentar-linfática-pulmonar
19	F.P.	branco	m	46	Tegumentar-pulmonar-suprarrenal
20	P.F.	branco	m	29	Tegumentar-linfática
21	M.S.B.	branco	m	52	Tegumentar-pulmonar
22	M.M.T.	amarelo	f	11	Linfática
23	A.A.	branco	m	54	Tegumentar
24	J.P.	branco	m	40	Tegumentar
25	J.F.	branco	m	47	Tegumentar
26	P.D.	pardo	m	30	Tegumentar
27	B.L.B.	pardo	m	30	Tegumentar
28	A.A.	branco	m	41	Tegumentar
29	E.B.	branco	m	52	Linfática
30	J.N.	branco	m	50	Tegumentar-pulmonar
31	S.M.C.R.	prêto	f	6	Tegumentar-linfática-intestinal
32	G.S.	branco	m	37	Tegumentar-linfática-pulmonar
33	M.R.S.	branco	m	33	Tegumentar-linfática-pulmonar
34	M.P.	branco	m	23	Tegumentar-linfática
35	A.F.	branco	m	22	Tegumentar-linfática
36	M.S.V.	branco	m	48	Tegumentar-pulmonar
37	H.K.	amarelo	m	47	Tegumentar-linfática-pulmonar
38	A.M.S.	pardo	f	48	Tegumentar-linfática-pulmonar
39	F.R.M.	prêto	m	29	Linfática
40	B.D.	pardo	m	45	Tegumentar-pulmonar
41	L.A.D.	branco	m	67	Tegumentar-pulmonar
42	V.M.	branco	m	39	Tegumentar-pulmonar
43	R.L.	branco	m	45	Tegumentar-pulmonar
44	E.G.	branco	m	56	Linfática
45	A.G.L.	branco	m	30	Tegumentar-pulmonar
46	A.J.	branco	m	28	Tegumentar-linfática
47	J.L.F.	branco	m	29	Tegumentar-linfática
48	A.M.C.	prêto	f	37	Tegumentar-linfática
49	J.P.	branco	m	41	Tegumentar-linfática-pulmonar
50	O.P.	branco	m	35	Tegumentar-linfática-pulmonar
51	Y.K.	amarelo	f	19	Tegumentar-linfática-intestinal
52	S.F.	amarelo	m	8	Linfática
53	Y.I.	amarelo	f	29	Linfática
54	G.C.S.	branco	m	17	Linfática
55	E.C.A.	branco	m	44	Pulmonar

Tabela 1 — Dados de identificação dos pacientes e formas clínicas da blastomicose nos 55 casos estudados. Os casos 1 a 14 apresentavam sintomas ou sinais neurológicos.

Caso	Blastomicose sul-americana		Reações imunológicas no sangue	
	Tempo de evolução	Fase da doença	Fixação complemento	Precipitação
1	4 meses	atividade	140	+
2	8 meses	atividade	6,5	++
3	18 meses	atividade	110	++++
4	5 anos	atividade	18	+++
5	12 anos	remissão	7,2	—
6	2 anos	atividade	21	+++
7	10 anos	atividade	33	+++
8	3 anos	atividade	7	—
9	3 anos	atividade	80	++
10	5 meses	atividade		
11	5 anos	remissão	2,8	—
12	1 ano	atividade	3,5	—
13	7 anos	atividade	—	+
14	5 anos	atividade	13	—
15	16 meses	atividade	27	++
16	4 anos	remissão	—	+++
17	9 anos	remissão	—	+
18	1 ano	remissão	6,5	+
19	8 anos	remissão	—	—
20	4 anos	remissão	2	—
21	15 anos	remissão	—	—
22	7 anos	remissão	—	—
23	3 anos	remissão	—	—
24	3 anos	atividade	2,2	++
25	2 anos	atividade	28	+++
26	3 anos	atividade	55	++
27	11 anos	atividade	—	—
28	2 anos	atividade	10	++++
29	4 meses	atividade	3,7	+
30	6 anos	atividade	164	—
31	2 meses	atividade		
32	8 meses	atividade	20	++++
33	3 anos	atividade	56	++
34	7 anos	atividade	8,5	+
35	8 meses	atividade	20	++
36	14 anos	atividade	4	
37	9 anos	atividade	47	++++
38	6 anos	atividade	22	++
39	1 ano	atividade	3,4	+
40	6 anos	atividade	29	++
41	12 anos	atividade	9	—
42	8 anos	atividade	19	—
43	10 anos	atividade	3,2	—
44	18 meses	atividade	9,5	++++
45	4 anos	atividade	61	++++
46	13 anos	atividade	67	+++
47	11 meses	atividade	35	+
48	8 anos	atividade	34	—
49	15 anos	atividade	13	—
50	15 meses	atividade		
51	11 anos	atividade	7	+
52	1 ano	atividade		
53	4 meses	atividade	25	++++
54	4 anos	atividade	243	+++
55	1 ano	atividade	3	++

Tabela 2 — Tempo de evolução, fase da doença e resultados das reações sorológicas nos 55 casos estudados. Resultados: — = negativo; + = duvidoso; ++ a ++++ = positivo. O título da reação de fixação do complemento é referido em unidades (50% de hemólise) de complemento fixadas por 0,5 ml de soro sanguíneo.

micológico (direto e cultura). Por impossibilidade de ordem técnica, não foi feita a determinação da taxa de cloretos em 9 casos, da de glicose em 4 e, em um caso, não foi feita a reação de Takata-Ara.

Para o exame do LCR e interpretação dos resultados foram utilizadas as técnicas e os critérios preconizados por Lange¹⁹, exceto em relação à proteinorraquia total e às reações imunológicas para blastomicose. A concentração protéica total foi determinada pelo método turbidimétrico do ácido tricloroacético, segundo padronização da técnica de Bossak e col. por Spina França²⁰. O exame imunológico para blastomicose compreendeu reações de fixação do complemento e de precipitação, segundo Fava Netto²⁰. Em dois casos não foi feita a reação de fixação do complemento e, em três, a reação de precipitação. Nos demais foram feitas ambas as reações. Para avaliação dos resultados, foi feita comparação com aqueles obtidos nas amostras de LCR de 34 pacientes (7 sem afecção neurológica, 9 com epilepsia, 3 com neurolues, 3 com acidente vascular cerebral, e um caso de cada uma das seguintes afecções que acometiam o SNC e/ou seus envoltórios: toxoplasmose, cisticercose, histoplasmose, carcinoma de hipófise com meningite inespecífica, moléstia de Charcot-Marie-Tooth, leucoencefalite esclerosante sabugada de van Bogaert, polineuropatia carencial, invaginação basilar, hematoma crônico da fossa posterior, tuberculose, mielite a vírus e síndrome de hipertensão intracraniana de etiologia não esclarecida).

O estudo micológico feito no LCR compreendeu o exame direto em 9 casos e a cultura, em meio de Sabouraud, em 44 casos, feitos com o sedimento obtido por centrifugação. Em dois casos, não foi possível fazer a cultura. Esta foi repetida uma vez em 12 casos (1, 4, 10, 11, 17, 21, 30, 35, 36, 42, 52 e 54), duas vezes em dois casos (2 e 13) e três vezes em dois casos (7 e 15).

Em 28 casos foi estudado também o proteinograma do LCR, mediante eletroforese em papel e segundo a padronização da técnica de Grassmann e Hanning adotada por Spina França²⁰. Este estudo, em 15 casos, foi repetido após intervalos de tempo variáveis. Para a avaliação dos resultados foram considerados os valores normais obtidos no mesmo laboratório⁴⁰.

Aspectos neurológicos dos casos estudados — Em 41 casos (casos 15 a 55) não havia queixas referentes ao acometimento do sistema nervoso central e/ou de seus envoltórios, tendo sido negativo o exame neurológico. Em 14 doentes (casos 1 a 14), foram encontradas manifestações dessa ordem, cuja natureza é especificada, a seguir, em relação a cada caso.

CASO 1 — OJ. Paciente com blastomicose disseminada (tegumentar) evoluindo há 4 meses e em fase de atividade clínica e biológica. Queixava-se de fraqueza nos membros inferiores há 6 dias e distúrbios esfíntéricos. O exame neurológico mostrou paraparesia crural flácida, sinal de Babinski bilateral e hipoestesia superficial e profunda até a altura das espinhas ilíacas ântero-superiores. Com a evolução, houve agravamento do quadro, acentuando-se o comprometimento motor nos membros inferiores (paraplegia), surgindo incontinência urinária e impotência. Dez dias após o início da terapêutica específica, essas alterações haviam desaparecido.

CASO 2 — O.S. Paciente com blastomicose disseminada (linfática-muscular), evoluindo há 8 meses e em fase de atividade clínica e biológica. Referia fraqueza nos membros superiores e inferiores, dores lombares que se irradiavam para os membros inferiores e dificuldade à micção, há um mês. Exame neurológico normal. Houve regressão progressiva dos sintomas com a terapêutica específica.

CASO 3 — J.M.S. Paciente com blastomicose disseminada (tegumentar-pulmonar), evoluindo há 18 meses e em fase de atividade clínica e biológica. Não apresentava queixas para o lado do sistema nervoso; o exame neurológico mostrou apenas déficit motor nos membros inferiores. Ao término do tratamento específico, o déficit havia desaparecido.

CASO 4 — A.P. Paciente com blastomicose disseminada (tegumentar-linfática), em fase de atividade clínica e biológica. Queixava-se de dor persistente na nuca e o exame neurológico mostrava hiperreflexia patelar e aquiliana à esquerda. Ao término do tratamento apresentava regressão das manifestações referidas.

CASO 5 — R.C. Paciente com blastomicose disseminada (tegumentar-pulmonar), evoluindo há 12 anos e em fase de remissão clínica e biológica. Não apresentava queixas correlacionadas a acometimento do sistema nervoso. O exame neurológico mostrou hiperreflexia patelar e aquiliana à direita e hiperreflexia dos axiais da face. Estando o doente em fase de remissão clínica e biológica da micose, não foi feita terapêutica específica. Foi dada alta, aguardando-se o seguimento. Infelizmente ocorreu óbito fora do hospital alguns meses após, provavelmente de causa cardíaca relacionada ao cor pulmonale que já apresentava, não sendo possível a necropsia.

CASO 6 — G.R.O. Paciente com blastomicose localizada (tegumentar), evoluindo há 2 anos e em fase de atividade clínica e biológica. Não apresentava queixas correlacionadas a sofrimento do sistema nervoso. O exame neurológico mostrou apenas anisocoria (pupila direita maior que a esquerda) e reflexos consensual e de acomodação mais nítidos à esquerda, que persistiam por ocasião da alta, após tratamento específico da micose e em novo exame feito dois anos após.

CASO 7 — R.M. Paciente com blastomicose disseminada (linfática-tegumentar), evoluindo há 10 anos e em fase de atividade clínica e biológica. Não apresentava queixas correlacionadas a acometimento do sistema nervoso. O exame neurológico mostrava ataxia sensitiva, com predomínio no membro superior direito. Ao término de um ano de tratamento o quadro neurológico regrediu.

CASO 8 — F.M.C. Paciente com blastomicose disseminada (tegumentar-linfática-pulmonar), evoluindo há 3 anos e em fase de atividade clínica e biológica. Queixava-se de adormecimento persistente ao longo do membro superior direito há alguns dias. Exame neurológico normal. Não foi possível localizar ulteriormente o doente para reavaliação.

CASO 9 — A.K. Paciente com blastomicose disseminada (tegumentar-linfática), evoluindo há 3 anos e em fase de atividade clínica e biológica. Referia adormecimento e perda de força nos membros do lado direito e diminuição da visão no olho direito, há 4 meses. O exame neurológico mostrou discreta hemiparesia direita, anisocoria (pupila direita maior que a esquerda) e reflexos profundos vivos e simétricos. O eletrencefalograma foi normal, bem como a carótido-angiografia esquerda. Após 30 dias do tratamento específico os sintomas tinham desaparecido e o exame neurológico era normal.

CASO 10 — F.F.A. Paciente com blastomicose disseminada (tegumentar-linfática), evoluindo há 5 meses e em fase de atividade clínica e biológica. Referia crises de perda de consciência, sensações vertiginosas e formigamentos nos membros inferiores há cerca de 3 meses. O exame neurológico mostrou desorientação, exaltação dos reflexos profundos dos membros inferiores e presença de reflexos oro-orbicular e palmo-mentuais. Eletrencefalograma e pan-angiografia cerebral normais. O doente foi medicado com 4 g de anfotericina, sem apresentar melhora dos sinais e sintomas referidos no setor neurológico.

CASO 11 — P.T.L. Paciente com blastomicose disseminada (tegumentar-linfática), evoluindo há 5 anos e em fase de remissão clínica e biológica. Queixava-se de tonturas, cefaléia e dor persistente na nuca há um mês. Exame neurológico normal. Submetido a tratamento sintomático (analgésicos e sedativos), apresentou melhora gradativa das queixas iniciais.

CASO 12 — O.G.L. Paciente com blastomicose tegumentar evoluindo há um ano e em fase de atividade clínica e biológica. Referia crises convulsivas e tonturas,

diminuição da visão e cefaléia frontal de média intensidade, há 6 meses. Exame neurológico normal. O eletrencefalograma mostrava sinais de sofrimento cerebral, com anormalidade contínua na região parietoccipital direita. O exame angiográfico mostrou desvio para a esquerda dos vasos do hemisfério direito, com duvidosa área hipovascularizada ao nível da região parietal direita. Na exploração neurocirúrgica dessa área, foi evidenciada apenas a presença de edema e congestão cerebral; o exame histológico do material colhido nessa ocasião (dura-máter e córtex cerebral), mostrou apenas congestão. Foi medicado com sulfas. Cêrca de 9 meses depois, não mais apresentava os sintomas referidos e continuava normal o exame neurológico.

Caso 13 — J.R.C. Paciente com blastomicose pulmonar evoluindo há 7 anos e em fase de atividade clínica e biológica. Queixava-se de fraqueza nos membros inferiores, crises convulsivas no hemicorpo esquerdo e dormência nos membros esquerdos. O exame neurológico mostrou mória e hemiparesia esquerda total e proporcionada. Após a internação, houve agravamento do quadro, ficando torporoso. O exame eletrencefalográfico mostrou assimetria entre a atividade elétrica dos hemisférios cerebrais, com anormalidade à direita. A carótido-angiografia mostrou sinais de processo expansivo na região temporoparietal direita. Mediante intervenção cirúrgica foi encontrado, logo abaixo do córtex, tumor que foi retirado. O exame da peça mostrou tratar-se de granuloma blastomicótico determinado pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. No pós-operatório, o doente foi medicado com anfotericina B, passando a apresentar melhoras a partir do 10º dia. Após 30 dias, o exame neurológico mostrava ainda discreto déficit motor no hemicorpo esquerdo. O seguimento realizado por mais um ano e meio, mostrou progressiva melhora do déficit motor.

Caso 14 — L.N. Paciente com blastomicose disseminada (linfática-abdominal), evoluindo há 5 anos e em fase de atividade clínica e biológica. Queixava-se de fraqueza geral, tonturas, cefaléia frontal intensa. O exame neurológico mostrou discreta rigidez de nuca e edema bilateral de papila. Medicado com anfotericina B, recebeu alta 80 dias após, sem os sintomas referidos e com exame neurológico normal.

RESULTADOS

Em 45 doentes, não havia queixas que levantassem a suspeita de haver comprometimento do sistema nervoso: entretanto, 4 (casos 3, 5, 6 e 7) apresentavam alterações do exame neurológico. Dos 10 doentes restantes que apresentavam sintomas subjetivos de comprometimento do sistema nervoso (casos 1, 2, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14), 6 apresentavam alterações do exame neurológico (casos 1, 4, 9, 10, 13 e 14).

Apesar da terapêutica instituída, 4 pacientes faleceram (casos 15, 31, 51 e 54). No seguimento do caso 15, que apresentava acentuadas alterações do LCR, verificou-se o desenvolvimento de sintomatologia constituída por cefaléia occipital e dor intensa nos globos oculares 6 meses após verificação das alterações do LCR. O exame neurológico mostrou hiperreflexia profunda generalizada e presença de nistagmo horizontal. O paciente faleceu e o exame necroscópico confirmou a natureza blastomicótica do processo. Nos casos 31, 51 e 54 não foram encontradas quaisquer alterações ao exame do SNC e/ou de seus envoltórios nas necropsias realizadas.

Nos casos 1, 2, 3, 4, 7, 9, 11, 12 e 14 houve normalização da sintomatologia clínico-neurológica encontrada ao primeiro exame, permanecendo as alterações apresentadas pelos pacientes 6 e 10. No caso 13, ocorreu grande melhora do quadro neurológico após a intervenção cirúrgica, permanecendo reliquat traduzido por discreta hemiparesia esquerda.

O exame do LCR forneceu resultados normais em 19 casos; nos demais apresentava uma ou mais alterações (tabela 3). A pressão inicial estava aumentada em dois casos (4 e 16). O número de células estava aumentado em 5 casos (5, 7, 10, 14 e 15); a pleocitose era de tipo linfomononuclear em 4 desses casos, sendo

Caso	Punção	Citologia leucócitos/mm ³	Proteínas	Glicose	Reações imunológicas	
			mg/100 ml	ml	RFC	RP
1	LD	0	70	74	6	—
2	SOD	0	18	47	—	—
	LD	0	57	56	2	—
3	LD	0	10	53	—	—
4	LS	0	13	63	—	—
5	SOD	8	18	67	—	—
6	SOD	0	13	—	—	—
7	SOD	36,6	56	44	9	—
8	SOD	0	43	74	—	—
9	SOD	0	16	64	—	—
10	SOD	26	18	90	—	—
11	SOD	0	18	64	—	—
12	SOD	0	47	90	—	—
13	SOD	0	53	60	—	—
14	SOD	242	114	22	56	—
15	SOD	32	34	67	3,4	—
16	SOD	0	18	60	—	—
17	SOD	0	22	49	—	++
18	SOD	0,6	17	74	—	++
19	SOD	2,6	15	54	—	—
20	SOD	0	16	58	—	—
21	SOD	0	34	72	—	—
22	SOD	0	14	68	—	+
23	SOD	0	15	46	—	—
24	SOD	0	20	56	—	—
25	SOD	0	11	68	—	—
26	SOD	0	22	50	—	—
27	SOD	0	11	53	—	—
28	SOD	2	28	64	—	—
29	SOD	0	30	67	2,3	—
30	SOD	0	16	56	2,3	—
31	LD	0	10	53	—	—
32	SOD	1	19	68	2,4	+
33	SOD	0	18	68	—	—
34	SOD	0,6	30	74	—	—
35	SOD	1	9	—	—	—
36	SOD	0	17	80	—	+
37	SOD	0	14	64	2,3	+
38	SOD	0	16	—	—	—
39	SOD	0	21	63	—	—
40	SOD	0,3	10	56	—	—
41	SOD	0	27	47	—	++
42	SOD	0,6	18	60	—	—
43	SOD	2	13	—	—	++
44	SOD	0,6	10	97	—	—
45	SOD	0	17	76	—	—
46	SOD	1	17	60	—	—
47	SOD	0	11	53	—	—
48	SOD	0	20	59	—	—
49	SOD	0	25	74	—	—
50	SOD	0	15	60	—	—
51	SOD	0	10	66	—	—
52	SOD	1	10	70	—	—
53	SOD	1	26	70	—	—
54	SOD	0	9	56	2	+
55	SOD	0	16	80	—	—

Tabela 3 — Resultados dos principais exames feitos no LCR dos 55 pacientes estudados. Legenda: LD = lombar deitado; LS = lombar sentado; SOD = suboccipital deitado; RFC = reação de fixação do complemento; RP = reação de precipitação; — = resultado negativo; + = resultado duvidoso; ++ = resultado positivo. O título da reação de fixação do complemento para blastomicose é referido em unidades (50% de hemólise) de complemento fixadas por 0,2 ml de LCR. Os resultados das reações de Wassermann e de Weinberg não estão assinalados por terem sido negativos em todos os casos.

ligeira no caso 5 e discreta nos casos 7, 10 e 15; em um (caso 14) a pleocitose era intensa e de tipo misto, sendo este o único caso em que o LCR era ligeiramente turvo. Havia hipoglicorraquia nos casos 2, 7, 14, 17, 23 e 41. Hipoclororraquia foi encontrada apenas no caso 14 (660 mg/100 ml). A proteinorraquia estava normal

em 46 casos e aumentada em 9 (casos 1, 2, 7, 8, 12, 13, 14, 15 e 21), sendo o aumento discreto na maioria dos casos; apenas no caso 14 a taxa encontrada era elevada (114 mg/100 ml). Sõmente nesses casos a reação para pesquisa de globulinas (reação de Pandy) resultou positiva. A reação de Takata-Ara também só se mostrou positiva nesse grupo, sendo de tipo floculante em 3 casos (1, 2 e 12) e de tipo misto em um (caso 14). As reações de fixação de complemento para lues e para a cisticercose foram negativas em todos os 55 casos.

Por ocasião do primeiro exame, o proteinograma estava normal em 9 (casos 6, 18, 19, 27, 30, 32, 36, 41 e 54) dos 28 pacientes em que foi estudado, estando alterado nos restantes (tabela 4). As alterações consistiram em aumento do teor da gama-globulina em 15 (casos 1, 2, 4, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 24, 25, 35, 42, 52 e 55) e diminuição em um (caso 29); aumento discreto do teor da beta-globulina em 4 (casos 10, 16, 29 e 50) e diminuição em um (caso 1); diminuição das globulinas alfa-2 em 3 (casos 1, 7 e 9) e aumento em um (caso 55); as globulinas alfa-1 estavam diminuídas em 3 casos (7, 9 e 29), a albumina em 10 (casos 2, 9, 10, 16, 24, 29, 35, 42, 52 e 55), verificando-se aumento em um (caso 21); a pré-albumina estava ausente em 5 (casos 1, 2, 24, 29 e 55).

A positividade da reação de fixação do complemento para blastomicose com título inferior a 2,8 ocorreu em 7 dos 34 pacientes do grupo contrõle. Em 10 dos 55 doentes com blastomicose sul-americana, houve positividade dessa reação (casos 1, 2, 7, 14, 15, 29, 30, 32, 37 e 54); em 6 casos os títulos encontrados estavam abaixo

Caso	Frações protéicas (%)					
	Pré-albumina Albumina		Globulinas			
			α_1	α_2	β	γ
1	0	50	4,1	4,8	12	29
2	0	35,4	4,8	7,8	17	35
4	3,5	43,5	6	7,5	20,5	16
6	2	49,5	4	9	26,5	9
7	1	46	3	4,5	15,5	30
9	1	32	3	4	20	20
10	2	37,5	4	9,5	28,5	18,5
12	1	44	4	7	18	25,5
13	1,5	46,5	5	8	15,5	23,5
15	0,5	47	5	9	15	23,5
16	1	41	5,5	10,5	28,5	13,5
18	4,8	52	5	7,2	20	11
19	2,5	49	4,5	6	27,5	10,5
21	1,6	61	4,4	6	16	11
24	0	42,5	6,5	9	25,5	16,5
25	3	45,5	4	8	23,5	16
27	3	51,5	7	7,5	22	9
29	0	34,9	3,3	5,2	30,3	6,3
30	3	53	5	8	20,5	10,5
32	3	53,5	4,1	7,9	19,5	12
35	2	32	3,5	8,5	27,5	26,5
36	5,5	49	5,3	7,4	22,2	10,7
41	4	51	4,3	9	18	13,5
42	1,5	39	4	8,5	23	24
50	1,5	44	3,5	10	30	11
52	5	43	5	11	20	16
54	5,5	48	5,5	7,5	23,5	10
55	0	39,7	3,7	13,7	26,8	16,1

Tabela 4 — Frações protéicas do LCR de 28 dos 55 doentes estudados. Os teores da subfração tau foram reunidos aos de globulina beta.

de 2,8 e, em 4, acima de 3. A reação de precipitação para blastomicose foi negativa nos casos do grupo contrôle; entre os casos de blastomicose, foi duvidosa em 4 (casos 22, 36, 37 e 54), positiva em 4 (casos 17, 18, 41 e 43) e negativa nos demais.

Casos	Tempo de seguimento (em dias)	Punção	Citologia leucócitos/mm ³	Proteínas — Glicose		R. imunológicas	
				mg/100 ml		RFC	RP
1	40	LD				2,7	—
	90	SOD	4	80	59		
	120	SOD	4	40	74		
2	90	SOD	0	14	60		
		LD	0	31	74	—	—
4	111	SOD	4	20	68	—	
6	823	SOD	0	18	64		
	37	SOD	0	68	50	3	—
7	142	SOD	5	51	61	3,4	—
	205	SOD	24	44	53		
	306	SOD	0	43	56	2	
	349	SOD	3	34	62	3,3	—
9	77	SOD	0	18	68	—	—
10	44	SOD	0,3	10		—	—
11	373	SOD	0	17	64	—	—
	39	SOD	0	21	95	—	—
13	60	SOD	0	23	53	—	—
	259	SOD	0	18	51	—	—
14	32	SOD	33	65	61		
	425	SOD	0	23	68	—	—
15	37	SOD	0,6	31	92	2,5	—
	79	SOD	14	37	60	3,5	+
16	201	SOD	120	230	24	8	—
17	740	SOD	2	19	81		
18	409	SOD	0	27	64		
21	715	SOD	0	13	57	—	—
24	419	SOD	0	28	68		
25	1052	SOD	0	21	74		
29	1016	SOD	0	20	64		
30	498	SOD	0	30	66	—	—
	124	SOD	0	17	77	—	++
32	307	SOD	0	19	76	—	—
33	312	SOD	0	28	66	—	—
34	1021	SOD	0	15	80		
35	294	SOD	0	23	66	—	—
36	220	SOD	0	11	60	—	—
37	290	SOD	2,6	16	60		
41	256	SOD	0	9	56		
42	129	SOD	0	26	67	—	—
	287	SOD	0,3	15	74	—	—
52	1262	SOD	1	19	64		
	183	SOD	0	10	78	—	—
54	1097	SOD	0	11	72		
	248	SOD	0	16	56	—	
55	1207	SOD	0	20	61		

Tabela 5 — Resultados de exames do LCR feitos durante o seguimento de 30 casos. Mesma legenda que para a tabela 3.

O exame micológico mediante pesquisa direta no LCR foi feito em 9 casos, sempre com resultado negativo. O exame mediante cultura do LCR, feito em 44 casos, deu resultado positivo em apenas um (caso 15); ulteriormente, foram negativas outras três culturas feitas com novas amostras de LCR do mesmo doente.

Da análise dos dados obtidos pelos exames de LCR feitos durante o seguimento dos casos (tabela 5), verificou-se que, de modo geral, os resultados confirmavam os elementos obtidos no primeiro exame. A pressão inicial normalizou-se nos casos 4 e 16. A citologia normalizou-se em 3 (casos 7, 10 e 14), permanecendo alterada e intensificando-se no caso 15. A glicorraquia normalizou-se nos casos 2, 7, 14, 17 e 41, não sendo reavaliada no caso 23. Em nenhum caso foi encontrada hipoclororraquia. A proteinorraquia, que estava aumentada em 9 casos e foi re-determinada em 7, normalizou-se em 4 (casos 2, 13, 14 e 21), diminuiu nos casos 1 e 7 e intensificou-se no caso 15. A reação para pesquisa de globulinas mostrou leve positividade nos casos 1 e 7, e positividade intensa no caso 15. A reação de Takata-Ara foi positiva apenas nestes três últimos casos, sendo do tipo floculante.

Dos 19 casos em que o proteinograma se achava alterado, o estudo foi repetido em 13 (tabela 6). Dos 13 casos em que este exame foi repetido, em 7 o perfil encontrado foi normal (casos 4, 13, 25, 35, 42, 52 e 55). A globulina gama, ainda que em teor menos elevado, permaneceu aumentada nos casos 1, 2 e 7, normalizando-se em 8 casos (4, 13, 24, 25, 35, 42, 52 e 55). O teor de beta-globulina voltou ao normal nos casos 16 e 29, bem como a albumina, nos casos 2, 16, 29, 35, 42 e 55. O teor de globulina alfa-1 permaneceu alterado no caso 7 e normalizou-se no 29. O teor de globulina alfa-2 normalizou-se nos casos 1 e 55, continuando diminuído no caso 7. A pré-albumina tornou-se presente nos casos 1, 24 e 55.

Caso	Tempo de seguimento (em dias)	Frações protéicas (%)					
		Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
				α_1	α_2	β	γ
1	90	0,5	49	4,6	5,9	13	27
	120	2,8	45	6,3	7,9	19	19
2	90	0	47	5,3	4,8	25	18
4	111	2,5	50	4,2	8,7	22,6	12
7	349	0	53	2,6	4,4	12	28
13	60	4,1	50	5,4	9,5	20	11
16	740	1,1	46	2,9	12	25	12
24	1052	4,7	43	5,3	10	25	12
25	1016	4,4	48	5,2	8,4	22	12
29	498	0	50	5,8	7,2	26	11
35	220	6,5	46,5	4,5	8	23	11
42	1262	4,5	47	4,4	7,9	23	13
52	1097	3,7	52	3,4	8,2	22	10,7
55	1207	3,7	47,6	4,9	9,8	21	13

Tabela 6 — Frações protéicas do LCR de pacientes com blastomicose sul-americana após tratamento.

A reação de fixação do complemento para blastomicose confirmou sua positividade, em títulos mais baixos, nos casos 1 e 7, e mais elevado no caso 15. Negativação ocorreu nos casos 2, 14, 29, 30, 32, 37 e 54.

A reação de precipitação para blastomicose foi negativa em todos os casos em que anteriormente tinha sido positiva. Entretanto, mostrou-se duvidosa no caso 15 e positiva no caso 30 em uma fase ulterior da doença.

Em 16 casos em que houve alteração do LCR ao primeiro exame, foram repetidas culturas (em dois foram feitas três vezes e, em outros dois, quatro vezes), sempre com resultados negativos.

COMENTÁRIOS

A pressão inicial do LCR estava discretamente aumentada nos casos 4 e 16, o que não constitui dado de valor para o diagnóstico. Alterações do aspecto (leve turvação) só ocorreram nos casos 14 e 15 (neste último quando, durante a evolução, ocorreu meningite) e estavam na dependência da pleocitose da amostra. A pleocitose encontrada no caso 5, como dado isolado, é de difícil interpretação já que não foi feito seguimento do caso. Nos casos 7, 10, 14 e 15 havia pleocitose associada a outras alterações do LCR (hiperproteinorraquia, hipoglicorraquia, alterações imunológicas e do proteinograma). Era discreta e de tipo linfomononuclear nos casos em que parecia haver comprometimento parenquimatoso; intensa e de tipo misto no caso 14, que apresentava leptomeningite e, no caso 15, quando se desenvolveu meningite durante a evolução. A hipoglicorraquia ocorreu de maneira discreta nos casos 2, 7, 17, 23 e 41, e acentuada nos que apresentavam leptomeningite (14 e 15). A hipoclororraquia ocorreu apenas em um caso de meningite e era discreta (caso 14). A hiperproteinorraquia, encontrada em 9 casos, em geral era discreta e coincidia com outras alterações do LCR, com exceção do caso 8 em que ocorreu de modo isolado. Nos casos 7, 10, 14 e 15, havia concomitantemente alterações citológicas; nos casos 1, 2, 7, 12, 13, 15 e 21 foram assinaladas alterações do proteinograma e, nos casos 1, 2, 7, 14 e 15, do exame imunológico.

O estudo do proteinograma mostrou, como alteração principal, o aumento do teor de globulina gama, assinalado em 15 casos. Ao lado dessa alteração havia diminuição do teor de albumina em 10, das globulinas alfa-1 em três, da alfa-2 em três e de beta em um caso. As diminuições de teores observadas para diversas frações decorrem do próprio aumento do teor de outras frações. Discreto aumento da albumina foi observado em apenas um caso; aumento, também discreto, de beta globulina ocorreu em 4 casos. Essas alterações não caracterizam as modificações do perfil eletroforético produzidas pelos processos inflamatórios, podendo depender de outras causas. Como ocorreram de modo ocasional, não serão objeto de estudo particularizado. Merece atenção o comportamento da globulina gama.

Matiar e Schmidt²⁶ verificaram que, em 95% das vezes em que foi encontrado teor de globulinas gama acima de 20%, tratava-se de processo inflamatório sediado no SNC; níveis abaixo de 20% seriam mais compatíveis com aumento secundário ao do soro por alterações da permeabilidade da barreira hematoliquórica. Como ocorre aumento dessa globulina no soro dos pacientes com blastomicose^{11, 37} e procurando estabelecer uma correlação desses valores em nossos casos, verificamos que o aumento do teor de gama-globulina acima de 20% foi encontrado nos casos 1, 2, 7, 12, 13, 15, 35 e 42; aumentos variáveis de 16 a 20% foram encontrados nos casos 4, 9, 10, 24, 25, 52 e 55. Os aumentos de gama-globulina acima de 20% foram observados com maior freqüência naqueles pacientes que mostraram alterações do LCR mais intensas e persistentes sugerindo acometimento do SNC (casos 1, 2, 7, 12, 13 e 15), fazendo exceção os casos 35 e 42 nos quais não se conseguiu determinar, pelos exames realizados, outras alterações; em dois

outros casos que apresentavam nítida sintomatologia neurológica (casos 9 e 10), os teores alcançados foram da ordem de 20 e 18,5%, respectivamente. Nos demais casos, em que os teores de gama-globulina estavam aumentados, teremos de admitir a permeabilidade seletiva a esta fração e, ao mesmo tempo, o bloqueio à passarem dos anticorpos fixadores do complemento presentes no sôro sangüíneo daqueles pacientes na mesma ocasião (casos 4, 10, 24, 25, 35, 42, 52 e 55). Se considerarmos conjuntamente os critérios terapêutico e eletroforético de Matiar e Schmidt, poderemos incluir os casos 9 e 12 como provávelmente atribuíveis à mesma etiologia (tabela 7).

Quantitativamente, observamos a predominância da globulina-gama sobre as demais frações protéicas. Verifica-se ainda que êsse aumento repercute de maneira mais ou menos homogênea sobre as outras globulinas, de tal modo que, apesar de apresentarem teores praticamente normais, tais valores situam-se no limite inferior ou na média em relação aos padrões considerados normais⁴⁰. Se êste fato fôr verdadeiro quando aplicado a número maior de pacientes com esta moléstia, podemos dizer que a eletroforese fornece subsídios para o diagnóstico diferencial entre a neuroblastomose e quadros neurológicos dependentes da lues, da tuberculose e da cisticercose, visto que o aumento da gama-globulina, presente nestas quatro entidades, vem acompanhado de diminuição do teor de beta-globulina na neurocisticercose, de albumina e de beta-globulina na neurotuberculose e da albumina na neurolues^{40, 42}. A eletroforese também seria de valor nos casos em que a paracoccidiodomose determina quadros de hipertensão intracraniana, quando se impõe o diagnóstico diferencial com as neoplasias intracranianas, como ocorreu no caso 13, pois, segundo Spina França³⁸ as neoplasias snão determinam, em geral, alterações importantes do perfil eletroforético.

Caso	Frações protéicas (%)					
	Pré-albumina	Albumina	Globulinas			
			α_1	α_2	β	γ
1	0	50	4,1	4,8	12	29
2	0	35,4	4,8	7,8	17	35
7	1	46	3	4,5	15,5	30
9	1	32	3	4	20	20
12	1	44	4	7	18	25,5
13	1,5	46,5	5	8	15,5	23,5
15	0,5	47	5	9	15	23,5

Tabela 7 — Proteinogramas do LCR dos pacientes com neuroblastomose provável ou provada.

Em conclusão, julgamos que, nos casos apresentados, o perfil eletroforético mostrou alterações que podem ser de grande auxílio diagnóstico, destacando-se dentre os demais exames por ter sido o único que forneceu um dado constante. O aumento da globulina gama, em níveis que traduzem com

maior freqüência sofrimento nervoso, também ocorreu em doentes com exames de LCR normais quanto aos demais aspectos (casos 35 e 42); igualmente, nos casos tratados, acompanhou as alterações clínicas e do LCR, sendo o último elemento a normalizar-se no caso 13; por esta razão, também tem valor para o controle de cura e para o prognóstico. Adotando os conceitos de Knapp¹⁷ sobre os tipos de perfil eletroforético das proteínas do LCR nos processos inflamatórios, o da neuroblastomicose pode ser enquadrado entre os de tipo inflamatório subcrônico ou crônico.

No estudo imunológico do LCR a reação de fixação do complemento foi positiva em títulos maiores que 3 em 4 casos e a reação de precipitação foi positiva em 4 casos e duvidosa em 4. Da análise dos dados obtidos pela reação de fixação do complemento em 8 casos (tabela 8) pode-se ve-

Caso	RFC		RP	
	Sôro	LCR	Sôro	LCR
1	140	6	+	—
2	6,5	2	++	—
7	33	9	+++	—
9	80	—	++	—
12	3,5	—	—	—
13	—	—	+	—
14	13	56	—	—
15	27	3,4	++	—

Tabela 8 — Resultados comparativos, no sôro e no LCR, das reações da fixação de complemento (RFC) e de precipitação (RP) em 8 casos.

rificar que nos casos 1, 7, 14 e 15 a reação foi positiva em títulos superiores a 3. Por outro lado, no caso 13, de neuroblastomicose comprovada, a reação foi negativa. A ocorrência desse fato talvez pudesse explicar a negatividade que ocorreu nos casos 9, 10 e 12, também possíveis formas granulomatosas de localização parenquimatosa encefálica. É de se notar a positividade constante nas formas meningecefálicas (casos 7, 14 e 15) e medulares (casos 1 e 2). No caso 14, a ocorrência de título de positividade muito superior ao encontrado no sôro, sugere a possibilidade de formação de anticorpos específicos ao nível do SNC. Estes dados estão em desacôrdo com os trabalhos de Lacaz e col.¹⁸; no entanto, as diferenças observadas poderiam decorrer da técnica e dos diferentes tipos de antígenos utilizados.

A ocorrência de apenas uma cultura positiva (caso 15) mostra que a negatividade do exame micológico não constitui elemento seguro para afastar o diagnóstico de neuroblastomicose; este fato está de acôrdo com a raridade com que o parasito é encontrado no LCR.

Alterações do LCR ocorreram com maior freqüência nos doentes que apresentavam sintomas subjetivos ou objetivos passíveis de serem correlacionadas a sofrimento do SNC e/ou de seus envoltórios (casos 1, 2, 4, 8, 9, 10, 12, 13 e 14). No entanto, também ocorreram em alguns doentes que

não as apresentavam (casos 7 e 15); em um desses casos o exame neurológico evidenciou alterações que regrediram com o tratamento da micose (caso 7), ao mesmo passo em que diminuíram as alterações do LCR. Nos casos 3, 6 e 11 as alterações encontradas pelo exame neurológico não eram acompanhadas de alterações do LCR. Os dados obtidos permitem salientar que, ao lado do exame clínico, o exame do LCR constitui elemento básico para a verificação do acometimento do SNC pela moléstia. Tal como ocorre em relação a numerosos processos inflamatórios sediados no SNC e/ou em seus envoltórios, era de se esperar, em relação à blastomicose, a ocorrência de alterações de tipo inflamatório subcrônico ou crônico ao exame do LCR. Essas alterações costumam caracterizar-se por pleocitose, hiperproteínoorraquia, aumento do teor de globulinas gama, com produção de imunoproteínas que podem ser reconhecidas pela positividade das reações imunológicas. Nos casos em que predomina o acometimento das leptomeninges, seria de esperar que tais alterações fôsem mais intensas.

Considerando os resultados do exame do LCR, verificou-se que, dos 55 casos, 23 não apresentavam alterações indicadoras de comprometimento do SNC e/ou de seus envoltórios; 6 apresentavam alterações que podiam depender da moléstia; 26 apresentavam alterações insuficientes para o diagnóstico etiológico. Tal critério permitiu a redistribuição dos doentes estudados em três grupos. No primeiro grupo foram incluídos 23 doentes sem manifestações que pudessem ser relacionadas à neuroblastomicose (casos 3, 6, 11, 19, 20, 23, 26, 27, 28, 31, 33, 34, 38, 39, 40, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51 e 53). É de sadiantar-se que os casos 3 e 6 apresentavam alterações que poderiam ser, inicialmente, atribuídas a lesão do SNC; no caso 3 havia apenas déficit motor discreto nos membros inferiores que desapareceu após tratamento e que poderá ser atribuído à precariedade do estado físico inicial do paciente. No caso 6 havia anisocoria que persistiu após a terapêutica da micose e, no seguimento por dois anos, não surgiram outros sinais de lesão nervosa.

No segundo grupo estão reunidos 6 doentes (casos 1, 2, 7, 13, 14 e 15) com sintomatologia neurológica e/ou nítidas alterações do LCR; a etiologia paracoccidióidica foi confirmada pela prova terapêutica (casos 1, 2, 7 e 14), pelo exame micológico (caso 15) ou pelo exame anátomo-patológico (casos 13 e 15).

Os casos 1 e 2 apresentavam sintomatologia neurológica sugerindo sofrimento medular e alterações do LCR caracterizadas por aumento da concentração protéica, positividade da reação de fixação do complemento para blastomicose (títulos 6 e 2, respectivamente), aumento do teor de gama-globulina; concomitantemente havia hipoglicorraquia, diminuição das globulinas alfa-2 e beta (caso 2). Os exames micológicos e a pesquisa de precipitinas para blastomicose foram negativos. Com o tratamento específico houve normalização do LCR do caso 2 e melhora do caso 1.

No caso 7 o exame neurológico estava alterado e o exame do LCR mostrava pleocitose de tipo linfomononuclear, ligeira hiperproteínoorraquia, hipoglicorraquia, positividade da reação de fixação do complemento (título 9), aumento do teor de globulinas gama e diminuição de globulina alfa-2.

Essas alterações melhoraram após tratamento com anfotericina B. O exame neurológico normalizou-se após 12 meses de tratamento.

O caso 13 apresentava manifestações sugestivas de processo expansivo intracraniano; o exame do LCR mostrava ligeira hiperproteinorraquia, aumento do teor da globulina gama, negatividade da reação de fixação do complemento para blastomicose e exame micológico negativo. O exame eletroencefalográfico e a carótido-angiografia confirmaram a presença de processo expansivo na região temporoparietal direita, cuja natureza paracoccidióidica foi verificada mediante exame histopatológico.

O caso 14 apresentava sinais de meningismo e o exame do LCR mostrou pleocitose intensa do tipo misto, proteinorraquia elevada, hipoglicorraquia, reação de Takata-Ara positiva de tipo misto, positividade (título 56) da reação de fixação do complemento para blastomicose, pesquisa micológica negativa. Com o tratamento pela anfotericina e sulfamidas houve regressão dos sintomas e normalização do LCR em curto prazo.

No caso 15 não havia queixas relacionáveis ao SNC e o exame neurológico era normal. Contudo o exame do LCR mostrava alterações: pleocitose de tipo linfomononuclear, discreta hiperproteinorraquia, aumento de teor da globulina gama e positividade (título 3,4) da reação de fixação do complemento. Neste caso foi também positivo o exame micológico. Após tratamento com anfotericina B (dose total de 2.000 mg por via intravenosa), continuava inalterado o quadro líquórico, embora nova pesquisa micológica resultasse negativa. No seguimento do caso, desenvolveu-se sintomatologia de sofrimento do SNC, 4 meses após o primeiro exame. Nôvo estudo do LCR mostrou pleocitose intensa de tipo misto, hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia, reação de Takata-Ara do tipo misto. O título da reação de fixação do complemento subiu para 8, sendo novamente negativo o exame micológico (cultura), efetuado nessa ocasião. O doente faleceu devido a choque desencadeado ao ser reiniciado o tratamento com anfotericina B, alguns minutos após a administração intravenosa do medicamento. A necropsia mostrou leptomeningite de base de natureza paracoccidióidica, blastomicose pulmonar e blastomicose inativa das suprarrenais, além de carcinoma incipiente dos pulmões.

Em um terceiro grupo foram reunidos 26 doentes que apresentavam alterações do LCR insuficientes para o diagnóstico de acometimento do SNC pela micose. Foram encontrados: aumento do teor de globulina gama (casos 4, 24, 25, 35, 42, 52 e 55) de regra discreto; aumento discreto da globulina beta (casos 16 e 50); ligeira hiperproteinorraquia (casos 8 e 21); pleocitose discreta (caso 5). Também foram incluídos neste grupo os casos 9, 10 e 12 que, embora apresentassem sintomatologia neurológica e alterações do LCR sugestivas de acometimento do SNC com resposta terapêutica favorável, não apresentavam outros dados que assegurassem mais especificamente a etiologia paracoccidióidica. Assim, no caso 12 era negativa a reação de fixação do complemento no LCR e não houve comprovação anátomo-patológica no material colhido no ato cirúrgico. O caso 9 apresentava sintomatologia neurológica e aumento moderado do teor de globulina gama no LCR, que regrediram após o tratamento da blastomicose: a negatividade

das reações imunológicas poderia decorrer da localização profunda das lesões no parênquima nervoso e a falta de comprovação anátomo-patológica pelo fato de não ter sido atingida, cirurgicamente, a área comprometida pela micose. O caso 10 apresentava manifestações neurológicas e alterações do LCR (pleocitose de tipo linfomononuclear, discreto aumento de globulina gama), sendo difícil a interpretação desses achados porque, após o tratamento específico, regrediu a hiperцитose do LCR mas persistiram os sintomas neurológicos.

Não se pôde concluir a respeito da positividade em títulos inferiores a 2,8 encontrados na reação de fixação do complemento. Esta positividade com baixa titulação ocorreu como dado isolado em dois casos (30 e 32), associada a aumento do teor de beta-globulina em um (caso 29) e à reação de precipitação duvidosa em dois (casos 37 e 54). Esses casos foram incluídos no terceiro grupo, como também 8 pacientes com reação de precipitação positiva ou duvidosa (casos 17, 18, 22, 36, 37, 41, 43 e 54). É de notar na mesma ocasião estas reações eram negativas no soro dos pacientes 22, 41 e 43. Os casos 37 e 54 apresentaram títulos não convincentes de anticorpos fixadores do complemento e, os casos 17 e 41, leve hipoglicorraquia. É digna de nota a normalização das alterações verificadas nos casos 16, 17, 18 e 21 (aumento discreto da beta globulina, da taxa de proteínas, positividade das provas de precipitação para blastomicose), sem tratamento, o que fala a favor da inespecificidade de tais dados.

RESUMO E CONCLUSÕES

Foram estudados sob os pontos de vista clínico-neurológico e liquorológico, 55 doentes que apresentavam formas variadas, tegumentares e viscerais, da blastomicose sul-americana; no seguimento, 46 desses casos foram submetidos a novo exame clínico-neurológico e 30 foram repuncionados para novos exames de LCR.

Dos 55 pacientes estudados, 14 apresentavam sintomas ou sinais clínicos sugestivos de comprometimento do SNC e/ou de seus envoltórios; em 5 casos deste último grupo o exame do líquido cefalorraqueano forneceu dados que permitiam o diagnóstico etiológico.

Dos 41 doentes que não apresentavam sinais ou alterações neurológicas, em um o exame do LCR forneceu dados de valor diagnóstico, inclusive a positividade da pesquisa micológica. Vinte e três doentes foram considerados normais do ponto de vista neurológico e 26 mostraram alterações clínicas e líquóricas ocasionais e duvidosas quanto ao seu valor diagnóstico.

De acordo com os resultados obtidos pelo exame do LCR, os doentes foram distribuídos em 3 grupos: 1) doentes com LCR normal; 2) doentes cujo LCR apresentava um conjunto de alterações atribuíveis à paracoccidiodose; 3) doentes cujo LCR apresentava alterações classificáveis como ocasionais ou duvidosas quanto ao seu valor para o diagnóstico etiológico.

As alterações do LCR consideradas como sugestivas quanto ao diagnóstico etiológico consistiram em: a) modificações quantitativas e qualitativas das frações protéicas, sendo mais freqüente o aumento do teor de gama-globulina; b) positividade da reação de fixação do complemento com título

acima de 3; c) pleocitose, intensa e do tipo misto mas com predominância de linfócitos nos casos em que havia acometimento leptomeníngeo, discreta e de tipo linfomononuclear nos casos de provável localização parenquimatosa; d) hipoglicorraquia que ocorreu apenas nos casos de localização leptomeníngea; e) positividade do exame micológico.

A presença de precipitinas ocorreu de modo ocasional, parecendo não ter valor prático para o diagnóstico ou para o estudo evolutivo. Foi confirmado ser rara a demonstração do parasito no LCR, seja pelo exame direto, seja mediante cultura.

As alterações do LCR que foram consideradas como ocasionais sendo de valor incerto para o diagnóstico diferencial, consistiram em: a) aumento isolado e discreto do teor de gama-globulina; b) aumentos discretos e isolados de beta-globulina; c) alterações isoladas e discretas da proteinorraquia, da citologia ou da glicorraquia; d) positividade da reação de fixação do complemento com títulos abaixo de 2,8; e) presença de precipitinas que parecem não ter valor algum para o diagnóstico ou no estudo do quadro evolutivo.

Em um grupo de doentes que apresentou aumento do teor de gama-globulina no LCR, e aceitos os trabalhos clássicos sobre o assunto, deve-se admitir a dissociação entre a permeabilidade da barreira hêmato-liquórica a esta fração e aos anticorpos fixadores do complemento e precipitinas na blastomicose.

Não foram encontrados elementos que fizessem supor a possibilidade de reações cruzadas entre os anticorpos fixadores do complemento ou precipitinas da sífilis, da blastomicose sul-americana e da cisticercose.

Da análise dos resultados obtidos com o exame do LCR do grupo estudado concluímos que o diagnóstico de certeza da neuroparacoccidiodose é difícil. Diagnóstico de probabilidade pode ser feito quando os elementos clínico-laboratoriais são interpretados em conjunto e avaliados de acordo com as peculiaridades de cada caso e do setor neurológico que se supõe lesado. Novas pesquisas são sugeridas.

O exame clínico-neurológico detalhado é plenamente justificado nos pacientes com blastomicose, independentemente de referências anamnéticas indicadoras de comprometimento do SNC. Este exame impõe-se pela gravidade da moléstia e pela frequência das localizações nervosas (11% no grupo estudado). O exame do líquido cefalorraqueano fornece subsídios que permitem comprovar o acometimento do sistema nervoso central e/ou de seus envoltórios pela paracoccidiodose.

No presente trabalho ficou demonstrada a importância da pesquisa clínico-neurológica nos pacientes com blastomicose sul-americana pela possibilidade da existência de formas subclínicas de neuroblastomicose.

SUMMARY

Involvement of the nervous system in South-American blastomycosis

Neurological and cerebro-spinal fluid examinations were made in 55 patients with visceral and/or tegumental South-American blastomycosis in

different phases of evolution. Symptoms or signs suggesting involvement of the central nervous system were present in 14 patients; in 5 cases of this last group the examination of the spinal fluid gave data yielding the etiological diagnosis.

From the 41 patients that did not present neurological symptomatology, in one of them the spinal fluid gave data of diagnostic value, including the positivity of the mycological search. Twenty three patients were considered normal under the neurological point of view and 26 have shown minor clinical and/or cerebro-spinal fluid alterations without diagnostic value.

The author considered as suggestive for the diagnosis the quantitative or qualitative alterations of the proteic fractions of the cerebro-spinal fluid, being particularly important the levels of the gamma-globulin above 20 per cent by paper electrophoresis and the positivity of the complement-fixing reaction with titers above 3.

The presence of precipitins in the cerebro-spinal fluid occurred occasionally being not important for the diagnosis or for the evolutive study. It was possible to confirm that the demonstration of the parasite in the cerebro-spinal fluid is rare either by direct examination or by culture.

The importance of the clinical-neurological examination of patients with South-American blastomycosis owing to the possibility of existence of sub-clinical forms of neuroblastomycosis is emphasized.

REFERÊNCIAS

1. AUN, R. A. — Blastomicose do cerebelo: forma tumoral. *Arq. Hosp. Santa Casa São Paulo* 3:63-70, 1957.
2. AZEVEDO, A. P. — Lesões do sistema nervoso central na doença de Lutz (blastomicose brasileira). *Hospital* 36:465-488, 1949.
3. CANELAS, H. M.; PINTO LIMA, F. X.; BITTENCOURT, J. M. T.; ARAUJO, R. P. & ANGHINAH, A. — Blastomicose do sistema nervoso. *Arq. Neuro-psiquiat.* (São Paulo) 9:203-222, 1951.
4. CASIELLO, A. & KLASS, R. L. — A propósito de una blastomicose paracoccidióide a forma de granulía pulmonar y menígea. *Rev. méd. Rosario* 37:748-768, 1947.
5. CUNHA, J. C. P.; MAGALDI, C. & BARROS, C. — Localização nervosa da blastomicose sul-americana. *Rev. bras. Med.* 12:3-13, 1955.
6. DEL NEGRO, G.; ALBUQUERQUE, F. J. de M. e & CAMPOS, E. P. — Localização nervosa da blastomicose sul-americana: revisão da literatura e registro de dois casos. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo* 9:64-80, 1954.
7. DOMINGUEZ, A. C. — Paracoccidioidosis del sistema nervioso central. *Gac. méd. Caracas* 70:377-387, 1961.
8. FAVA NETTO, C.; BRITO, T. de & LACAZ, C. da S. — Experimental South Blastomycosis in the guinea pig. An immunological and pathologic study. *Path. microbiol.* 24:192-206, 1961.
9. FAVA NETTO, C. — Contribuição para o estudo imunológico da blastomicose de Lutz. *Rev. Inst. A. Lutz (São Paulo)* 21:99-194, 1961.
10. FAVA NETTO, C. — Estudos quantitativos sobre a fixação do complemento na blastomicose sul-americana, com antígeno polissacarídico. *Arq. Cirurg. clín. exp.* 18: 197-254, 1955.
11. FAVA NETTO, C.; FERRI, R. G. & LACAZ, C. da S. — Proteíogramas "provas da fase aguda do soro" na blastomicose sul-americana. Estudo comparativo com as reações de fixação do complemento e de precipitação. *Med. Cirurg. Farm.* 277:157-163, 1959.
12. FIALHO, A. — Um caso de localização cerebral da micose de Lutz. *J. bras. Neurol.* 1:377-383, 1949.
13. GAMA, C. & MAFFEI, W. E. — Tumor blastomicótico do cérebro. *An. IX Congr. Col. Intern. Cirurg.* 4: 223-228, 1954.
14. GONZALEZ, G. & BOGGINO, J. — Para la casuística de las formas meningoencefálicas de la enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida. *An. Fac. Cienc. méd. Paraguay* 19:66-79, 1944.
15. GURGEL, N. — Blastomicose generalizada. *Brasil méd.* 34:540, 1920.
16. JULIAO, O. F. — Sistematização do exame neuroló-

gico. Rev. Med. (São Paulo) 36:89-120, 1952. 17. KNAPP, A. — Uber die Papier-electrophorese des Liquor cerebrospinalis. Arch. f. Klin. u. experiment. Dermat. 201: 446-477, 1955. 18. LACAZ, C. da S.; ASSIS, J. L. & BITENCOURT, J. M. T. — Micoses do sistema nervoso. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 5:1-52, 1947. 19. LANGE, O. — O Líquido Céfalor-raquidiano em Clínica. Cia. Melhoramentos de São Paulo, 1938. 20. LEMMI, O. & PIMENTA, A. M. — Granuloma paracoccidíóico cerebral: a propósito de um caso operado. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 18: 58-63, 1960. 21. LEVY, J. A.; DILLON, N.; SAMPAIO, S. A. P. & MENEZES NETO, J. A. — Meningite blastomicótica: apresentação de um caso com exame anátomo-patológico. Relatório no Departamento de Neuro-Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina (agosto, 1959). Resumo in Rev. paulista de Med. 55:519, 1959. 22. LIMA, F. X. P. — Contribuição ao Estudo Clínico e Terapêutico da Blastomicose Sul-Americana. Tese, Fac. Med. Univ. de São Paulo, 1952. 23. MACHADO FILHO, J. & MIRANDA, J. L. — Considerações relativas à blastomicose sul-americana. Hospital 58:99-137, 1960. 24. MAFFEI, W. E. — Micoses do sistema nervoso. An. Fac. Med. São Paulo 29:297-327, 1943. 25. MARTÍNEZ-COLL, A.; BRUINI-CELLI, B. & PERRET-GENTIL, R. — Granuloma paracoccidíóico operado com diagnóstico ventriculográfico de tumor del vermis cerebular. Arch. Hosp. Vargas (Caracas) 2: 353-360, 1960. 26. MATIAR, H. & SCHMIDT, C. — Der Erhöhung der Gamma-globuline im Liquor. Dtsch. Z. Nervenheilk. 178:300-312, 1958. 27. PAGLIOLI, E.; TIBIRIÇA, P. Q. T. & BECKER, P. F. L. — Micoses do sistema nervoso. Estudo de dois casos. An. Fac. Med. Pôrto Alegre 2:171-182, 1951. 28. PEREIRA, J. M. & JACOBS, F. — Um caso de blastomicose com acessos epilêpticos. Ann. paul. Med. Cirurg. 10:217-219, 1919. 29. PEREIRA, W. C.; RAPHAEL, A. & SALLUM, J. — Lesões neurológicas na blastomicose sul-americana. Estudo anátomo-patológico de 14 casos. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 23:95-112, 1965. 30. PEREIRA, W. C.; TENUTO, R. A.; RAPHAEL, A. & SALLUM, J. — Localização encefálica da blastomicose sul-americana: considerações a propósito de 9 casos. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 23:113-126, 1965. 31. PERINO, F. R.; LAVARRELO, A. & DIMIER, H. G. — Granuloma paracoccidíóico de localización pulmonar y cerebral. Pren. méd. argent. 49:607-613, 1962. 32. PRADO, J. M.; INSAUSTI, T. & MATERA, R. F. — Contribución al estudio de las coccidio e paracoccidíomiosis del sistema nervioso. Arch. Neurocirurg. 3:90-106, 1946. 33. RAPHAEL, A. & PEREIRA, W. C. — Granuloma blastomicótico cerebral. Relatório de um caso tratado cirurgicamente e com anfotericina B. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo 17:430-433, 1962. 34. RITTER, F. H. — Tumor cerebral granulomatoso por paracoccidíóide: a propósito de dois casos operados. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 6:352-359, 1948. 35. SAMMARTINO, R. — Absceso cerebeloso por *Paracoccidíoides brasiliensis*. Arch. Soc. argent. Anat. 9:360-368, 1947. 36. SAMPAIO, S. A. P. — Tratamento da Blastomicose Sul-Americana com Anfotericina B. Tese, Fac. Med. Univ. São Paulo, 1960. 37. SCHMIDT, B. J. & HOXTER, G. — Estudo eletroforético do sêro em 16 casos de blastomicose sul-americana. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo 15:64-74, 1960. 38. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraqueano: principais resultados registrados na literatura. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 16: 223-235, 1958. 39. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraqueano: técnica. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 16:236-242, 1958. 40. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese das proteínas do líquido cefalorraqueano: valores normais. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 18:19-28, 1960. 41. SPINA-FRANÇA, A. — Eletroforese em papel das proteínas do líquido cefalorraqueano na cisticercose do sistema nervoso central. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 18:301-340, 1960. 42. SPINA-FRANÇA, A. — Globulina beta do líquido cefalorraqueano no prognóstico de processos inflamatórios do sistema nervoso central. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 22:1-24, 1964. 43. TENUTO, R. A.; ASSIS, J. L. & FAVA NETTO, C. — Abscesso paracoccidíóico cerebral: estudo anátomo-patológico de um caso. Apresentado no Departamento de Neuro-Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina (5 de novembro de 1952). Não publicado.