

HISTOPLASMOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

ASPECTOS CLÍNICOS EM OITO PACIENTES

L.R. MACHADO*, J.P.S. NÓBREGA*, J.A. LIVRAMENTO*, L.S. VIANNA**,
A. SPINA-FRANÇA***

RESUMO — Foram estudados oito pacientes com histoplasmose do sistema nervoso central, nenhum deles com sinais clínicos ou laboratoriais de imunodepressão. O tempo de doença por ocasião do diagnóstico variava entre 6 e 108 meses (mediana 36 meses). Principais sinais e sintomas encontrados: síndrome de hipertensão intracraniana, em 6 pacientes; déficit de memória, em 4; confusão mental, em 4; convulsões, em 2; paraparesia ou paraplegia crural, em 2; incontinência urinária, em 2; impotência sexual, em 1. A forma meningoencefalítica foi encontrada em 6 pacientes e a granulomatosa, em 2. O diagnóstico foi feito: por biópsia em 1 caso; por necrópsia, em 2; através de cultura do sedimento do LCR em meio de Sabouraud, em 1; através da detecção de anticorpos a *Histoplasma capsulatum* no LCR, em 5. Foi observada profunda discrepância entre as alterações detectadas ao exame de LCR (intensas, com elementos de fase aguda mesclados a elementos de fase crônica) e o quadro clínico por ocasião do diagnóstico (pacientes em geral oligossintomáticos).

PALAVRAS-CHAVE: histoplasmose, sistema nervoso central; sinais clínicos; diagnóstico.

Histoplasmosis of the central nervous system: clinical features in eight patients

SUMMARY — Clinical approach has been made in eight patients with histoplasmosis of the central nervous system. All patients had no evidence of immunodepression. Time disease at diagnosis ranged from 6 to 108 months (median 36 months). Main signs and symptoms were: intracranial hypertension in 6 patients; impairment of memory in 4; confusion in 4; seizures in 2; urinary incontinence in 2; sexual impotency in 1. Meningoencephalitic form was present in 6 patients, while the granulomatous form was found in 2. Diagnostic confirmation was based on: biopsy, in 1 case; necropsy, in 2 cases; cerebrospinal fluid (CSF) sediment culture, in 1; detection of antibodies against *Histoplasma capsulatum* in the CSF, in 5 cases. There was, in all patients, an expressive difference between CSF alterations (intense, merging acute and chronic phase elements) and clinical symptomatology (patients in general oligosymptomatic).

KEY WORDS: histoplasmosis, central nervous system; clinical features; diagnosis.

A histoplasmose é infecção provocada pelo *Histoplasma capsulatum* (H. capsulatum), fungo que vive no solo e encontra ambiente propício para seu desenvolvimento no tubo digestivo de alguns animais. É clássica a sua presença em fezes de morcegos e, menos frequentemente, de pombos e outras aves, selvagens ou não. O *H. capsulatum* foi isolado do solo em mais de 50 países, sobretudo nas regiões temperadas. Nos vales dos rios Ohio e Mississipi, nos EUA, são registrados anualmente cerca de 500000 casos novos de infecção pulmonar por histoplasmose. Estima-se que, nessas regiões, aproximadamente 40 milhões

CIN, Centro de Investigações em Neurologia, Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); * Professor Assistente; ** Médica Pesquisadora; *** Professor Emérito. Aceite: 30-setembro-1992.

de pessoas estejam infectadas. Grande parte das pessoas contaminadas pelo *H. capsulatum* é assintomática. Entre as formas sintomáticas, a mais grave é a histoplasmose disseminada. Esta caracteriza-se pelo acometimento múltiplo e sistematizado, com grande número de leveduras nos tecidos e escassa reação inflamatória local. Entre as regiões do organismo mais atingidas na forma disseminada estão o sistema nervoso, o sistema cárdio-circulatório e o sistema gastro-intestinal¹¹. A histoplasmose pode apresentar características de infecção oportunistica, em pacientes imunodeprimidos. São descritas ainda situações de risco, tais como longos períodos de antibioticoterapia, doenças crônicas da infância e da velhice e uso prolongado de glicocorticóides, mesmo em doses não imunopressoras^{6,7,13}.

O acometimento do sistema nervoso central (SNC) pelo *H. capsulatum*, geralmente na forma de meningoencefalite, é descrito como eventualidade clínica rara^{1,2,11}. De modo semelhante ao que ocorre em outros processos meningoencefalíticos, as principais manifestações clínicas incluem cefaléia, alterações do estado de consciência, confusão mental, distúrbios da personalidade, e, eventualmente, déficit de memória. Podem ocorrer também sinais de acometimento focal. Não é infrequente ainda a ocorrência de parestia ou paralisia de nervos cranianos, secundária a paquimeningite da base do crânio. Estes sinais podem ser acompanhados por alterações sistêmicas como febre, anorexia, perda de peso e acometimento de múltiplos órgãos: hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, lesões cutâneo-mucosas³⁻⁵. Relatamos neste estudo aspectos clínicos observados em oito pacientes com histoplasmose do SNC.

CASUÍSTICA E RESULTADOS

Foram estudados 8 pacientes, acompanhados na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP, nenhum deles com sinais clínicos ou laboratoriais de imunopressão. Os dados de identificação dos pacientes constam da Tabela 1. Todos os pacientes eram brancos; 4, do sexo masculino. A idade variava entre 12 e 57 anos (média 28,6 e mediana 26 anos). O tempo de doença por ocasião do diagnóstico variava entre 6 e 108 meses (mediana 36 meses).

Os principais sinais e sintomas encontrados foram: síndrome de hipertensão intracraniana, em 6 pacientes; déficit de memória, em 4; confusão mental, em 4; convulsões, em 2; paraparesia ou paraplegia crural, em 2; incontinência urinária, em 2; impotência sexual, em 1.

A forma meningoencefalítica foi encontrada em 6 pacientes e a granulomatosa, em 2.

O diagnóstico foi feito: por biópsia em 1 caso; por necrópsia, em 2; através de cultura do sedimento do líquido cefalorraquidiano (LCR) em meio de Sabouraud, em 1; através da detecção de anticorpos a *H. capsulatum* no LCR, em 5.

Tabela 1. Identificação dos pacientes.

Caso	Nome	Registro	Sexo	Idade	Cor
1	MRO	2010317-K	F	13	B
2	MVP	2233958-I	M	26	B
3	MSC	2155171-F	M	26	B
4	SHS	2306753-H	F	12	B
5	ENS	2245065-H	F	39	B
6	GC	2324120-I	M	57	B
7	AS	2734289-J	M	24	B
8	SCPV	2796728-G	F	32	B

F, feminino; M, masculino; B, branco. Registro: HC-FMUSP.

COMENTARIOS

Embora a histoplasmose do SNC seja doença grave, caracterizada por acometimento de tipo meningoencefalítico, o quadro clínico por ocasião do diagnóstico é, em geral, relativamente benigno. O paciente apresenta sinais e sintomas de processo infeccioso do SNC de tipo crônico, marcado por episódios de agudização seguidos por períodos oligossintomáticos; estes podem durar semanas ou meses. Entre os principais diagnósticos diferenciais, sobretudo nos episódios de exacerbação, devem ser incluídas a neurocisticercose, a neurotuberculose e outras neuromicoses.

Os exames de neuroimagem são habitualmente pouco específicos, quanto ao diagnóstico, já que se trata de doença de tipo granulomatoso; as alterações mais encontradas são espessamento meníngeo, calcificações e, menos frequentemente, microgranulomas.

O exame do LCR constitui, na maioria dos pacientes, o elemento diagnóstico principal, como salientado em estudo anterior que abrange parte da presente casuística⁸. Ocorrem: aumento do número de células, com predomínio de elementos do tipo linfomononuclear, acompanhados de porcentagens variáveis de neutrófilos; aumentos expressivos da concentração de proteínas totais; aumento do teor de globulinas gama; diminuição moderada da glicorraquia. O elemento de segurança diagnóstica é a detecção no LCR de anticorpos específicos a *H. capsulatum* e/ou o isolamento da levedura em cultura do sedimento do LCR.

Os anticorpos a *H. capsulatum* encontrados no LCR apresentam especificidade relativa, podendo ocorrer reações cruzadas com outras neuromicoses, em especial a paracoccidiodomicose^{12,14}. Frequentemente os títulos de anticorpos são baixos e fugazes, podendo ser detectados ocasionalmente ou mesmo em exames isolados^{9,10}. É interessante notar que estes títulos tornam-se mais elevados e constantes após tratamento específico bem sucedido.

A discrepância entre as alterações detectadas ao exame de LCR (intensas, com elementos de fase aguda mesclados a elementos de fase crônica) e o quadro clínico por ocasião do diagnóstico (pacientes em geral oligossintomáticos) é habitualmente tão profunda que, muitas vezes, chega a ocorrer a suspeita de identificação incorreta da amostra de LCR.

A suspeita diagnóstica deve ser feita na vigência de processo infeccioso do SNC evoluindo de modo arrastado, sem etiologia definida. Esta suspeita pode tornar-se mais consistente quando ocorrer piora progressiva do processo infeccioso detectado ao exame do LCR, sem a correspondente piora clínica. Elementos significativos desta piora ao exame de LCR são a persistência de níveis baixos de glicorraquia, o aumento progressivo dos teores de proteínas totais e a pleocitose persistente. Nestas circunstâncias, a detecção de anticorpos a *H. capsulatum*, mesmo ocasional e em títulos baixos, pode estabelecer o diagnóstico de segurança.

REFERÊNCIAS

1. Bellin EL, Silva M, Lawyer T Jr. Central nervous system histoplasmosis in a Puerto Rican. *Neurology* 1962, 12:148-152.
2. Cooper RA, Goldstein E. Histoplasmosis of the central nervous system: report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1963, 35:45-57.
3. Gelfand JA, Bennett JE. Active *Histoplasma meningitidis* of 22 years duration. *JAMA* 1975, 233:1294-1295.
4. Greer D, Geraci JE, Corbin KB, Miller RH, Weed LA. Disseminated histoplasmosis presenting as a brain tumor and treated with amphotericin B: report of a case. *Mayo Clin Proc* 1964, 39:490-494.
5. Jardim E, Takayanagui OM. Mielopatia por histoplasmose: registro de um caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1981, 39:115-118.
6. Johnson PC, Sarosi GA. AIDS and progressive disseminated histoplasmosis. *JAMA* 1987, 258:202.
7. Karalakulasingam R, Arora KK, Adams G, Serratori F, Martin DG. Meningoencephalitis caused by *Histoplasma capsulatum*: occurrence in a renal transplant recipient and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1976, 136:217-220.

8. Livramento JA, Machado LR, Nóbrega JPS, Vianna LS, Spina-França A. Histoplasmosse do sistema nervoso central: estudo do líquido cefalorraqueano em 8 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 1993, 51:80-86.
9. Plouffe JF, Fass RJ. Histoplasma meningitis: diagnostic value of cerebrospinal fluid serology. *Ann Intern Med* 1980, 92:189-191.
10. Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat J, Slama TG, Wass JL. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine* 1983, 62:263-270.
11. Smith JW, Utz JP. Progressive disseminated histoplasmosis: a prospective study of 26 patients. *Ann Intern Med* 1972, 76:557-565.
12. Terry PB, Rosenow EC III, Roberts GD. False-positive complement-fixation serology in histoplasmosis: a retrospective study. *JAMA* 1978, 239:2453-2456.
13. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. Histoplasma capsulatum infection of the central nervous system: a clinical review. *Medicine* 1990, 69:244-260.
14. Wheat LJ, French MLV, Batteiger B, Kohler RB. Cerebrospinal fluid histoplasma antibodies in central nervous system histoplasmosis. *Arch Intern Med* 1985, 145:1237-1240.