

REGISTRO DE CASOS

CRIPTOCOCOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL. REGISTRO DE UM CASO

ADHERBAL TOLOSA *

A. SPINA-FRANÇA **

C. DA SILVA LACAZ ***

Dos fungos que têm sido descritos parasitando o sistema nervoso central (SNC), o *Cryptococcus neoformans* (*Sanfelice*), Vuillemin, 1901 tem merecido destaque na literatura médica, desde a monografia inicial de Stoddard e Cutler, em 1916¹². Êste destaque decorre da freqüência do acometimento secundário do SNC e da gravidade assumida por esta complicação, fatal na maioria das vêzes. As múltiplas tentativas terapêuticas, quase sempre ineficazes, e os erros de diagnóstico, acarretando identificação tardia do agente etiológico, têm constituído as principais justificativas para o registro dos casos.

Carton e Mount³, em 1951, reuniram 220 casos registrados na literatura, a maioria nos Estados Unidos da América, citando 30 outros não publicados. Entre nós, o primeiro caso foi registrado, em 1941, por Almeida e Lacaz¹, seguindo-se os de Almeida e col.², Cortez⁵, Clausell⁴, Fialho⁸, Duarte⁶ e o de Jobim, referido por Silva¹⁰.

A presença da levedura no líquido cefalorraquidiano, verificada pelo exame direto ou em cultura, único meio para o diagnóstico em vida da afecção do sistema nervoso central pelo *Cryptococcus*^{13,14}, justifica o registro deste caso.

M. S. S. (Hospital das Clínicas — R.G. nº 405.832), branco, sexo masculino, 29 anos, natural do Estado da Paraíba, onde viveu até há 5 anos, em zona rural, quando se transferiu para a cidade de São Paulo. Nada de importância nos antecedentes; tabagista até há 1 ano. Desde o início de 1955 começou a apresentar cefaléia e dôres na nuca, de início esporádicas e de pequena intensidade, que se agravaram paulatinamente, associando-se queda da acuidade visual e emagrecimento. Na pre-

Trabalho da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas e do Departamento de Microbiologia e Imunologia da Fac. Med. da Univ. de São Paulo. Entregue para publicação em dezembro 1955.

* Professor Catedrático de Clínica Neurológica; ** Assistente de Clínica Neurológica; médico da Secção de Líquido Cefalorraquidiano do Laboratório Central do Hospital das Clínicas; *** Professor Catedrático de Microbiologia e Imunologia.

sença de sinais de irritação meníngea, verificada 3 meses após o início da moléstia, foi submetido a exame do líquido cefalorraquidiano (LCR 1) que evidenciou o *Cryptococcus* na pesquisa direta. Internado na enfermaria da Clínica Neurológica (31-3-1955), o exame clínico não mostrou lesões cutâneas ou mucosas, nem enfartamentos ganglionares; o exame físico e radiológico do tórax não evidenciou foco pulmonar.

Exame neurológico — Atitude em decúbito lateral preferencial, com hiperextensão da cabeça e semiflexão dos membros; na posição ereta e na marcha, base aumentada e oscilações sem direção predominante, não influenciáveis pela visão. Movimentos voluntários conservados. Reflexos profundos vivos nos membros inferiores; reflexos cutâneos presentes. Como sinais de irritação meníngea: discreta rigidez de nuca, sinais de Brudzinski e de Kernig. As alterações subjetivas da sensibilidade predominavam no quadro, caracterizando-se por cefaléia intensa, mais acentuada na região occipital, dores oculares e retro-oculares e raquiálgia, maior na região cervical; tôdas apresentavam períodos de exacerbação e acalmia, sucedendo-se os episódios com intervalos pequenos; objetivamente foi verificada apenas hiperestesia dolorosa profunda e sinal de Lasègue bilateralmente. Mioedema nos músculos grandes peitorais e bíceps braquiais. Priapismo. Nervos cranianos: hiposmia bilateral, ambliopia, fundos oculares com estase venosa, borramento dos contornos papilares e manchas escurecidas na retina justa-macular esquerda.

Evolução e terapêutica — Durante o período de internação (14 dias) a piora foi rápida, com queda do estado geral, acentuação das dores, desaparecimento dos reflexos musculares profundos, crises de agitação psicomotora intercaladas com períodos de torpor progressivamente maiores; na fase final instalaram-se hipertermia (evolução afebril até então) variável, não ultrapassando 38,5°C e distúrbios do ritmo respiratório e cardíaco. Foram efetuadas trepanações occipitais com finalidade descompressiva; morte súbita em apnéia no dia ulterior. No último período da evolução apareceu secreção brônquica pouco abundante, não examinada, pelo comprometimento do reflexo de tosse ocorrido por essa época. É desse período o segundo exame do líquido (LCR 2).

A terapêutica se baseou na administração de sulfadiazina por via oral (2 g cada 4 horas nos dois primeiros dias, seguindo 1,5 e 1 g cada 4 horas por 3 e 4 dias, respectivamente), tendo-se passado depois ao emprêgo do Albuclid, 1 g cada 8 horas, por via intravenosa (4 dias); durante este último período foram feitas duas aplicações cisternais de 0,1 g da mesma medicação.

Exames de líquido cefalorraquidiano — LCR 1 (24-3-1955): punção suboccipital, paciente calmo e em decúbito lateral; pressão inicial 35 cm de água (manômetro de Claude), pressão final 10; líquido levemente turvo, tendo-se formado retículo de fibrina; 405 leucócitos por mm³ (linfócitos 79%, médio mononucleares 12%, polinucleares neutrófilos 9%); 50 mg de proteínas totais, 680 mg de cloretos, 21 mg de glicose por 100 ml; reações de Pandy e Nonne fortemente positivas; reação do benjoim coloidal 00110.12222.2210.0; reação de Takata-Ara positiva, tipo vermelho; reações de Wassermann, Steinfeld e Weinberg negativas; reações de Eagle e de floclação com antígeno de cardiolipina (V.D.R.L.), negativas; no exame microscópico do sedimento (método de Leishman) foram verificadas formações arredondadas, de tamanho pouco maior que o de hemácias, cercadas de halo não corado, de proporções variáveis (fig. 1), com morfologia semelhante à do *Cryptococcus*, aspecto confirmado pelo exame com a tinta da China (fig. 1); a cultura em meio de Sabouraud foi encaminhada ao Departamento de Microbiologia da Fac. Med. da Univ. de São Paulo para reconhecimento (exame micológico). LCR 2 (11-4-1955): punção suboccipital, paciente calmo, em decúbito lateral; pressão inicial 70 cm de água, pressão final 60; líquido turvo; 1.065 elementos por mm³, representados quase exclusivamente por *Cryptococcus* (fig. 1), entre os quais existiam alguns leucócitos da série linfomononuclear; 80 mg de proteínas totais e 20 mg de glicose por 100 ml; reações de Pandy e Nonne fortemente positivas; reação do benjoim 01210.12222.22100.0; reação de Takata-Ara positiva, tipo vermelho.

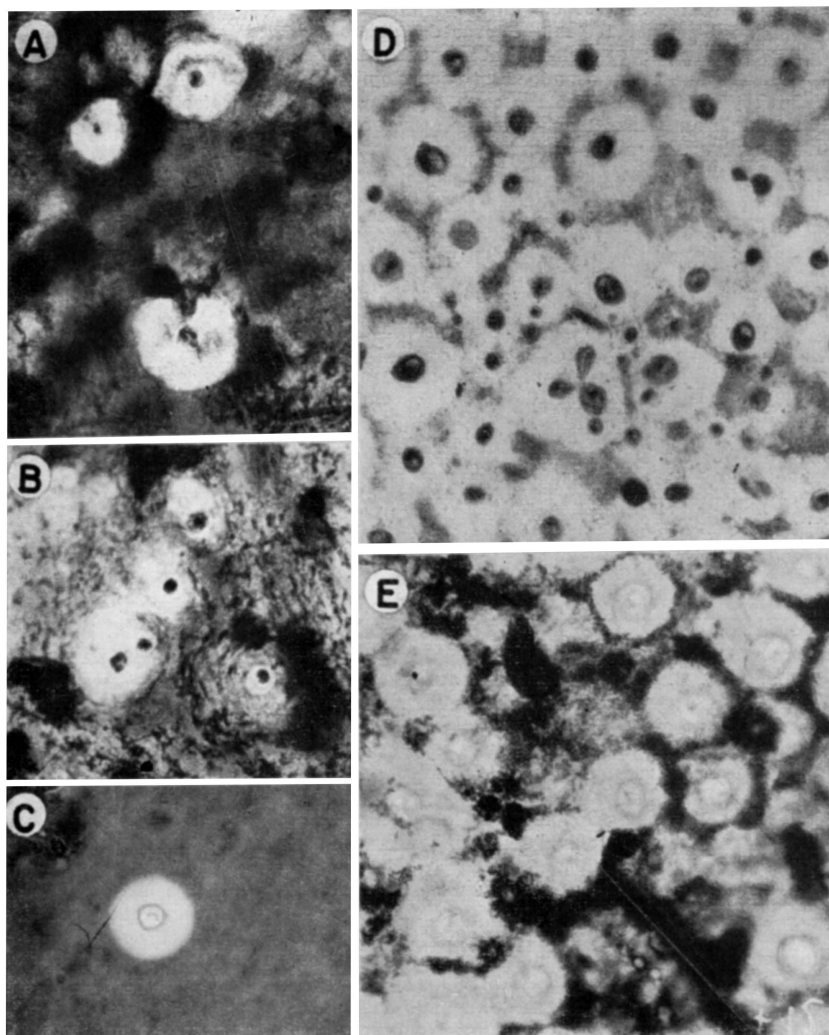


Fig. 1 — Caso M. S. S. Microfotografias do sedimento do líquido cefalorraquidiano corado pelo método de Leishman (A, B, D) e preparado com tinta da China (C, E). Aumento: 760 vezes. Correspondem ao primeiro exame (LCR 1) as microfotografias A, B e C; D e E correspondem ao segundo exame (LCR 2).

Outros exames complementares — *Hemograma* (4-4-1955): hemoglobina 12,6 g por 100 ml (78%); leucócitos 16.000 por mm³; polinucleares neutrófilos 81% (bastonetes 11; segmentados 70); polinucleares basófilos 1%; linfócitos 10% (típicos); monócitos 8%; anaesinofilia. (11-4-1955): hemoglobina 13,6 g por 100 ml (85%); leucócitos 9.900; polinucleares neutrófilos 85% (bastonetes 10; segmentados 75); polinucleares eosinófilos 1%; linfócitos 13% (típicos); monócitos 1%. *Reações sorológicas*

para sífilis, negativas. *Dosagem de sulfa no sangue* (4-4-1955): 4,1 mg por 100 ml; (11-4-1955): 5,9 mg por 100 ml. *Provas de função hepática*: reação de Hanger (+); reação de Weltmann: coagulação até o tubo 1. *Radiografia do tórax* (1-4-1955): transparência pulmonar normal. *Eletrencefalograma* (5-4-1955): traçado sem anormalidades na vigília, hiperpnéia e sono espontâneo. *Exame micológico*: as culturas, em ágar-Sabouraud, mantidas à temperatura ambiente, são cremosas, lisas, facilmente destacáveis do meio, apresentando ao exame microscópico morfologia própria do *Cryptococcus neoformans* (fig. 2).

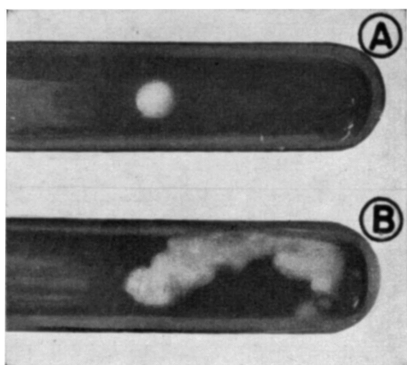


Fig. 2 — Caso M. S. S. Fotografias das culturas do *Cryptococcus neoformans* em ágar-Sabouraud. Tubo A conservado em temperatura ambiente; tubo B, a 37°C. Período de incubação: uma semana.

Exame necroscópico (efetuado 21 horas após a morte, pelo Dr. O. A. Behmer, no Departamento de Patologia Geral e Anatomia Patológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo, Prof. L. da Cunha Motta), autópsia 38.931-55 — *Descrição macroscópica*: calota craniana e dura-madre sem anormalidades; anemia da faringe, laringe, traquéia e brônquios; amigdalite lacunar; extensas aderências pleurais à direita, facilmente destacáveis; pulmões de volume e consistência aumentados, crepitação diminuída, superfície de secção vermelho-escuro, salpicada de pequenas áreas de cor esbranquiçada, havendo, pela pressão, saída de abundante líquido sangüinolento turvo; dos brônquios, por espessão, material de aspecto purulento; hepatomegalia (inchação turva); encéfalo de volume bastante aumentado, sulcos de compressão ao redor das tonsilas cerebelares formando cone de compressão bulbar, sulco de compressão dos giros retos de encontro com a pequena asa do esfenóide, vasos congestos; leptomeninge pouco translúcida, de modo generalizado, especialmente em correspondência com os sulcos corticais e fossa interpeduncular; discreta quantidade de exsudato, de aspecto gelatinoso, depositado no espaço subaracnóideo, particularmente nos sulcos cerebrais; circunvoluções cerebrais alargadas e achatadas (edema) aos cortes frontais, pequenas formações císticas, medindo menos de meio milímetro de diâmetro cada, disseminadas pelo córtex cerebral; rombencéfalo, sem alterações macroscópicas; medula espinhal e dura-mater espinhal sem alterações; leptomeninge espinhal pouco translúcida, com áreas de aspecto leitoso na região torácica. *Diagnósticos histopatológicos*: meningo-encefalite por tórula; meningite raquidiana por tórula; torulose pulmonar.

COMENTÁRIOS

O caráter secundário assumido, como regra, pelo acometimento micótico do SNC¹² é evidenciado em 5 dos casos referidos na literatura nacional^{1, 2, 5, 6, 8}, onde ocorreu na evolução de processos pulmonares. No caso de Clau-sell⁴ e no de Jobim, citado por Silva¹⁹, o sofrimento do SNC assinalou o início da sintomatologia; no caso presente, fato semelhante se registrou, não

tendo sido verificado outros focos, clinicamente; necroscópicamente foi encontrado foco pulmonar. A pesquisa dêste, em vida, foi negativa, mesmo pelo exame radiológico, sendo levantada a suspeita apenas no final da evolução; a natureza do processo demonstrado necroscópicamente sugere desenvolvimento ulterior à exploração clínica.

As sucessivas revisões da literatura têm reunido predominantemente quadros meningíticos ou meningo-encefalíticos, conforme se verifica nas de Lacaz e col.¹³, Mosberg e Arnold Jr.¹⁶, Carton e Mount³ e Evans e Harrell Jr.⁷; o desenvolvimento de granulomas criptocócicos, especialmente a partir da localização embólica de leveduras em vasos do SNC, referida com mais frequência para o encéfalo³, tem sido registrada com certa raridade em outras localizações, como a mielorrádicular³, medular¹⁸ e nos plexos corioides¹⁵; granuloma meníngeo em contigüidade a processo orbitário foi verificado por Krainer e col.¹¹. Todos os casos analisados, referentes ao nosso meio, se caracterizavam por sintomatologia meningítica ou meningo-encefalítica, com exceção do de Fialho⁸, no qual o acometimento do SNC constituiu achado necroscópico. O presente registro se refere também a caso com sintomatologia inicialmente meníngea, à qual se associaram sofrimento encefálico difuso e hipertensão intracraniana. O sofrimento encefálico se caracterizou por crises de agitação psicomotora e torpor progressivo; pelo exame anátomo-patológico foram verificados micro-abscessos disseminados em tôda a corticalidade, provávelmente decorrentes de infiltração perivascular a partir do processo meningítico¹³. O papiledema incipiente que assinalava a existência de hipertensão intracraniana, comprovada pela hipertensão líquórica, evoluiu de modo a constituir o fator que desencadeou a morte por comprometimento de centros de regulação vital, conforme foi demonstrado na necrópsia pela existência de sulcos de compressão ao redor das tonsilas cerebelares, determinando a formação de cone de compressão bulbar.

A sobrevida, raramente assinalada para esta forma, associada talvez a sucesso terapêutico¹⁷, levou a tentar terapêutica maciça pelas sulfas, como propõem Marshall e Teed, em 1942, citados por Lacaz¹². A concentração sangüinea considerada útil por êsses autores (10-12 mg por 100 ml de sangue) não foi atingida, não se conseguindo ultrapassar o nível de 6 mg; a complementação, pela introdução intratecal do medicamento também se mostrou ineficaz.

O diagnóstico de criptococose do SNC em vida, excetuando os casos submetidos à cirurgia que permite a biópsia, é firmado pela demonstração da levedura no líquido cefalorraquidiano¹⁴, especialmente em preparações do sedimento com tinta da China, mediante cultura do material em meios especiais para fungos (Sabouraud) ou pela inoculação em animais sensíveis, especialmente o camundongo¹². Em meio de Sabouraud o crescimento se processa fâcilmente, em geral em tempo curto, mas sendo necessária observação durante 20 ou 30 dias, como assinala Manganiello¹⁵, para ser considerada estéril, em vista do crescimento tardio verificado em certos casos, como no registrado por êste autor (18 dias). Com base especialmente no exame direto e na cultura, o diagnóstico pôde ser estabelecido em 9 dos 18 casos,

com estudo adequado do líquido cefalorraquidiano, revistos por Lacaz e col.¹³, em 4 dos 5 registrados por Mosberg e Arnold¹⁶, em um dos dois de Globus e col.⁹ e também em um dos dois de Carton e Mount³. Complemento ao diagnóstico cirúrgico foi dado pela cultura no segundo caso registrado por estes autores e no de Manganiello¹⁴. Com exceção dos casos de Fialho⁸ e de Duarte⁶, onde não constam exames do líquido cefalorraquidiano, nos demais da literatura nacional o diagnóstico pôde ser estabelecido em vida, inclusive no presente.

Embora seja a micose mais comumente registrada no SNC, não deixa a criptococose de ser afecção rara e este é um dos principais óbices para o estabelecimento do diagnóstico em vida, pois as alterações liquóricas que costuma determinar, especialmente nas formas difusas, não são específicas, podendo caracterizar outras afecções do SNC. Assim, liquor hipertenso, com ou sem formação de retículo de fibrina, por vêzes xantocrômico, com turvação relacionada à hipercitose predominantemente linfomononuclear, acompanhada de hiperproteinorraquia, alterações do tipo de globulinas, queda das taxas de cloretos e glicose, esta por vêzes muito acentuada, constitui o quadro comumente produzido pelo criptococo^{3, 9, 13}. Na neurotuberculose, o quadro liquórico é semelhante e, embora o exame bacterioscópico possa dar o diagnóstico, a negatividade freqüente do exame direto e o longo tempo de observação requerido pelas culturas para serem consideradas negativas, não são suficiente para infirmar a hipótese; assim, casos de criptococose com alterações liquóricas acentuadas podem, pela raridade, ser tomados por processos de outra etiologia. Além deste fator de erro, a probabilidade de confusão entre *Cryptococcus* e linfócitos é grande e decorre da morfologia do parasita, em especial quando não se acham envolvidos pela cápsula característica. O registro dos dois casos de Globus, Gang e Bergman⁹ foi feito com o especial sentido de chamar a atenção para este fato; no primeiro, a observação de formas em brotamento entre células consideradas como linfócitos, sugeriu o diagnóstico que foi confirmado pela cultura; no segundo, foram verificadas células semelhantes a linfócitos no líquido cefalorraquidiano ventricular, cuja verdadeira etiologia não foi elucidada, e só no exame histopatológico do material de necrópsia é que, com a atenção despertada pelo primeiro caso, foi a levedura reconhecida.

Assim deve ser adotada, como rotina pelos liquorologistas, a conduta de proceder sistematicamente ao exame direto e à sementeira em meios adequados em relação a líquido cefalorraquidiano com hipercitose, especialmente linfomononuclear, sem causa aparente, associada ou não a hipoglicorraquia, especialmente quando presentes lesões ósseas, pulmonares ou cutâneas e enfartamentos ganglionares, ou doenças linfomatosas, como a linfogranulomatose maligna, linfossarcomatose e leucemias, como recomendam Carton e Mount³.

O sedimento do material colhido na primeira punção raquidiana, corado pelo método de Leishman, demonstrou, no presente caso, em área onde o corante se depositara de modo mais intenso, halos não corados envolvendo elementos mononucleados (fig. 1A e B); sua observação mais acurada e o

exame de material preparado com a tinta da China (fig. 1C) levaram ao reconhecimento do criptococo, identificado posteriormente pela cultura.

A diminuição da reação citológica líquórica observada na fase final da criptococose, com desenvolvimento abundante de leveduras, que chegam a constituir a quase totalidade dos elementos referidos na contagem celular, como ocorreu no caso de Almeida e col.² e no atual, faz supor diminuição ou desaparecimento da reação meníngea frente ao agente etiológico. Êste fato poderia estar correlacionado à inexistência de reação tissular frente a parasitas isolados, conforme as observações histopatológicas de Hassin¹⁰.

RESUMO

Registro de caso de criptococose do sistema nervoso central, cujo diagnóstico foi estabelecido pelo exame do líquido cefalorraquidiano. A presença do criptococo, verificada no exame direto, foi confirmada por culturas. O paciente apresentava quadro irritativo meníngeo, ao qual se associaram, posteriormente, distúrbios encefálicos difusos e síndrome de hipertensão intracraniana. Evolução fatal após 4 meses de doença; foi tentada a sulfamidoterapia, sem resultado. O exame necroscópico confirmou a existência de leptomeningite difusa e micro-abscessos disseminados no córtex cerebral; o óbito foi relacionado à compressão bulbar por hérnia das tonsilas cerebello-lares.

SUMMARY

Cryptococcosis of central nervous system (torula infection).

Report of a case of cryptococcosis of central nervous system the diagnosis being established by cerebrospinal fluid examination. Direct evidence of *Cryptococcus* was comproved by cultures. The patient, a white man, 29 years old, presented meningeal symptoms with late association of diffuse encephalic disturbances and intracranial hypertension. The course (4 months) was fatal; sulphamidic therapy was tried with no results. Necroscopic findings confirmed diffuse leptomeningitis, disseminated microabscesses of cerebral cortex; death was related to the presence of medullar compression by herniation of cerebellar tonsyles.

BIBLIOGRAFIA

1. ALMEIDA, F.; LACAZ, C. S. — Micose pelo *Cryptococcus neoformans*. Primeiro caso observado em São Paulo. An. Paulistas de Med. e Cir., 42:385 (novembro) 1941.
2. ALMEIDA, F.; LACAZ, C. S.; SALLES, M. — Blastomicose do tipo Busse-Buschke (granulomatose criptocócica, torulose). An. Fac. Med. Univ. de São Paulo, 20:115, 1944.
3. CARTON, C. A.; MOUNT, L. A. — Neurosurgical aspects of Cryptococcosis. J. Neurosurg., 8:143 (março) 1951.
4. CLAUSELL, D. T. — Infecção primitiva do sistema nervoso central por *Torulopsis neoformans* (*Torula histolytica*). An. Fac. Med. Pôrto Alegre, 9-10:71, 1949-1950.
5. CORTEZ, J. M. — Crip-tococose pulmonar. An. Paulistas de Med. e Cir., 58:315 (outubro) 1949.
6. DUAR-

TE, E. — Criptococose generalizada. Apresentação de um caso com autópsia completa. Hospital (Rio de Janeiro), 43:345 (março) 1953. 7. EVANS, E. E.; HARRELL Jr., E. R. — Cryptococcosis (Torulosis): a review of recent cases. Univ. of Michigan Med. Bull., 18:43 (fevereiro) 1952. 8. FIALHO, A. — Sôbre um caso de micose pulmonar e menígea produzido pelo *Cryptococcus neoformans* (Torulose). Brasil Méd. (Rio de Janeiro), 66:201 (abril, 5 e 12) 1952. 9. GLOBUS, J. H.; GANG, K. M.; BERGMAN, P. S. — Torula meningoencephalitis. J. Neuropathol. a. Exper. Neurol., 10:208 (abril) 1951. 10. HASSIN, G. B. — Torulosis of the central nervous system. J. Neuropathol. a. Exper. Neurol., 6:44 (janeiro) 1947. 11. KRAINER, L.; SMALL, J. M.; HEWLITT, A. B.; DENESS, T. — A case of systemic torula infection with tumour formation in the meninges. J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiat., 9:158 (outubro) 1946. 12. LACAZ, C. S. — Manual de Micologia Médica. Tip. Irmãos Dupont, São Paulo, 1953, págs. 189-199 e 318-320. 13. LACAZ, C. S.; ASSIS, J. L.; BITTENCOURT, J. M. T. — Micoses do sistema nervoso. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo), 5:1 (março) 1947. 14. MAFFEI, W. E. — Micoses do sistema nervoso. An. Fac. Med. Univ. de São Paulo, 19:297, 1943. 15. MANGANIELLO, L. O. J. — Intraventricular torula granuloma. J. Neurosurg., 12:306 (maio) 1955. 16. MOSBERG, W. H.; ARNOLD Jr., J. G. — Torulosis of the central nervous system: review of the literature and report of five cases. Ann. Int. Med., 32:1153 (junho) 1950. 17. PERONCINI, J.; BENICE, A. E.; VACCAREZZA, O. A.; AGUERO, J. G. — Torulosis bronquial y menígea. Anal. Cat. de Patol. y Clín. de la Tuberc. (Buenos Aires), 9:363, 1949. 18. RAMAMURTHI, B.; ANGULI, V. C. — Intramedullary cryptococcic granuloma of the spinal cord. J. Neurosurg., 9:622 (novembro) 1954. 19. SILVA, N. N. — Criptococose cutânea. Hospital (Rio de Janeiro), 44:375 (setembro) 1953.

Clínica Neurológica. Hospital das Clínicas da Fac. Med. da Univ. de São Paulo — Caixa Postal 3461 — São Paulo, Brasil.