

HISTOPLASMOMAS ENCEFALICOS MULTIPLOS

ESTUDO AUTOPSICO DE UM CASO

LIGIA MARIA BARBOSA COUTINHO * ANA LUIZA GELPI **
ADÃO ANICET *** ROBERTO GUERRA SANTIAGO ***
LUIZ NELSON FERNANDEZ **** JULIANO FONTANARI *****

O *Histoplasma capsulatum* pode comprometer o sistema nervoso central determinando meningoencefalite^{6,18,21} ou processo expansivo intraparenquimatoso^{5,18}. A forma meningítica é a mais comum, existindo poucos casos na literatura da forma tumoral dessa micose^{1,4,5,9,18,22}. Embora o acometimento encefálico pela histoplasmose seja considerado raro, Duarte⁶ e Schulz¹⁷ afirmam que a incidência de lesão no sistema nervoso central deveria ser maior, se os encéfalos fossem examinados com maior cuidado. Na realidade, em nosso meio, ainda não se faz rotina a realização sistemática de autópsias em pacientes com diagnósticos dúbios, sem diagnóstico ou que não respondam à terapêutica. Desta forma, não podemos detectar, com a frequência esperada, os casos de histoplasmose do sistema nervoso central, principalmente em enfermos mas com anemia, debilitantes ou em mau estado de nutrição, condições estas que favorecem a invasão e desenvolvimento de fungos no organismo.

Devido à excepcionalidade da forma tumoral e, principalmente, pela presença de numerosas massas expansivas intra-encefálicas que foram diagnosticadas pela tomografia computadorizada e confirmadas pela autópsia, resolvemos acrescentar este caso à literatura tendo em vista tratar-se do primeiro caso de histoplasmona encefálica publicado no Brasil.

OBSERVAÇÃO

Paciente Z. L., sexo feminino, 28 anos, preta foi internada em hospital psiquiátrico, em novembro de 1979, por distúrbios do comportamento. Exames eletroencefalográficos e do líquido cefalorraquidiano, realizados naquela ocasião, não revelaram anormalidade. Em março de 1980, a paciente foi encaminhada ao Instituto de Neurologia da Santa Casa de Misericórdia, por apresentar-se prostrada, com hipertermia e sinais piramidais à esquerda. No momento da hospitalização, apresentava-se emaciada, em mau estado de nutrição, com estertores roncantes disseminados em ambos hemitóraces. *Exame neu-*

Trabalho realizado no Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Católica de Medicina de Porto Alegre: * Professora Assistente; ** Monitora e estagiária; *** Neurorradiologistas; **** Auxiliar de Ensino no Departamento de Neurologia; ***** Residente no Departamento de Neurologia.

rológico — Paciente alerta, mas não contactuante, emitindo gritos. Apresentava hipertonia em flexão e adução dos membros superiores e inferiores. Havia diminuição simétrica da força nos quatro membros e presença de reflexo palmo-mental bilateral, sinal de Babinski à esquerda e ausência de reflexos cutâneo-abdominais.

Exames laboratoriais — Hemograma, leucograma, dosagens de uréia, creatinina e eletrólitos foram normais. O exame qualitativo de urina revelou proteinúria e hemoglobínúria. A velocidade de sedimentação foi de 40 milímetros na primeira hora. A imunofluorescência para toxoplasmose foi positiva 1/74. A reação para lues foi negativa no líquido cefalorraquidiano e no sangue. O exame parasitológico de fezes mostrou a presença de ovos de tenia. O exame do líquido cefalorraquidiano (13-3-80) mostrou a presença de 19 células por mm³, 90 mg % de proteínas totais, reação de Pandy positiva (+), 56 mg % de glicose e 663 mg % de cloretos; o exame bacterioscópico foi negativo.

Evolução — Foram realizados hemogramas periódicos que demonstraram anemia progressiva. Nova punção lombar (1-4-80) mostrou presença de 13 leucócitos por mm³, 112 mg % de proteínas, 73 mg % de glicose, reação de Pandy positiva (++) e 662 mg % de cloretos; a reação de Weinberg e imunofluorescência para cisticercose foram negativas. Radiografias de tórax (12-3-80 e 7-4-80) foram normais, bem como a radiografia simples de crânio (12-3-80). Foi realizada angiografia carotídea direita (8-4-80) que mostrou apenas discreto desvio venoso profundo, posterior para a esquerda. A cintilografia cerebral (24-4-80) evidenciou aumento discreto de concentração do radiofármaco no lobo parietal direito. A tomografia computadorizada encefálica (5-5-80) revelou ventrículo lateral esquerdo moderadamente dilatado, com cisternas basais apagadas e silviana proeminente; observou-se a presença de nódulos hiperdensos ao nível dos gânglios basais, bilaterais e assimétricos. Na série contrastada, notam-se múltiplas lesões impregnadas, de forma anular, às vezes multicêntricas (Fig. 1), ao nível do hemisfério cerebeloso direito, gânglios basais bilateralmente, região fronto-parietal esquerda e parieto-occipital direitas: a conclusão diagnóstica foi de lesões granulomatosas, algumas delas calcificadas, no interior do parênquima encefálico. O exame neurológico se manteve inalterado, mas a paciente apresentou picos febris frequentes, sendo medicada com antitérmicos. Em 8-5-80, a paciente faleceu.

Autópsia — Realizada em 9-5-80, em cadáver do sexo feminino, preta, caquética. *Exame macroscópico* — Os pulmões apresentavam áreas cinzentas, de consistência aumentada. O coração mostrava comunicação interauricular de 0,6 por 0,3 centímetros. Na cavidade abdominal, observam-se áreas de hemorragia mesentérica, com presença de tenia na luz intestinal. Os demais órgãos não apresentavam alterações dignas de nota. A calota óssea, a dura-mater e os selos venosos do crânio estavam normais. As leptomeninges eram discreta e difusamente opacificadas. O encéfalo pesava 1.040 g, apresentava-se edemaciado e assimétrico, com maior volume do hemisfério cerebral direito. Os cortes vértico-frontais do cérebro mostraram numerosas áreas amareladas, algumas calcificadas, com aspecto de necrose caseosa, e distribuídas por todo parênquima nervoso. Os nódulos maiores variavam de 1,0 a 2,5 centímetros de diâmetro. Foram encontradas ainda lesões amareladas, com 2 a 3 milímetros de diâmetro, principalmente de localização cortical e núcleos da base, ao lado dos grandes nódulos. Estes últimos comprometiam a profundidade da segunda circunvolução frontal esquerda, a cabeça do

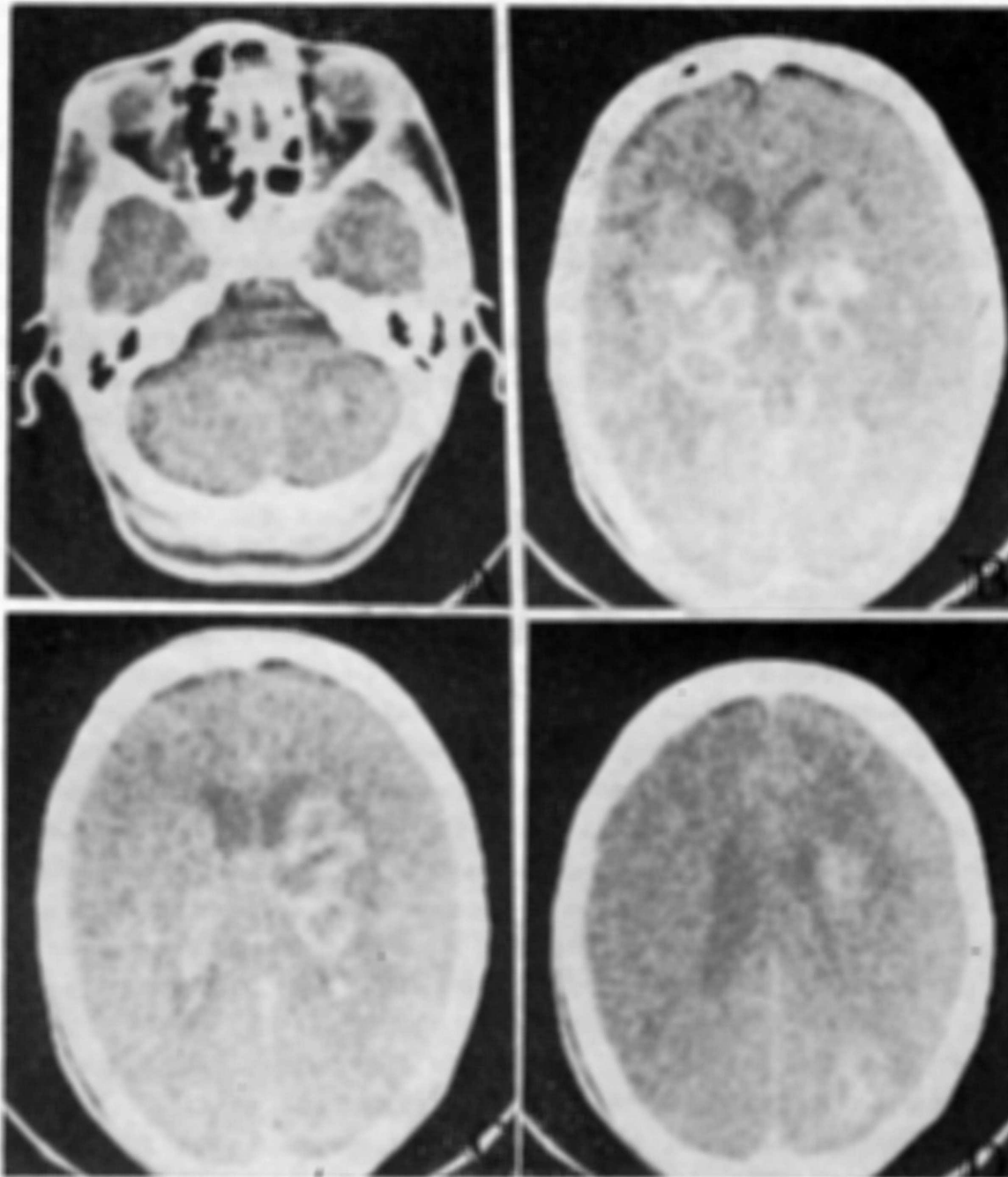


Fig. 1 — Caso Z. L. Tomografia computadorizada encefálica, com contraste (Radicon): impregnação das lesões do vermis cerebeloso inferior e hemisfério cerebeloso direito; presença de múltiplas lesões anulares impregnadas, ao nível dos gânglios basais; impregnação anular multicêntrica, ao nível dos gânglios basais, à direita; lesões impregnadas nas regiões parieto-occipital e paraventricular, à direita.

núcleo caudado à direita, chegando junto à parede do ventrículo lateral correspondente, globo pallidum, cápsula interna homolateral, e, estendendo-se posteriormente até a porção antero-lateral do tálamo óptico direito e comprometendo ainda, o braço posterior da cápsula interna (Fig. 2); estava comprometido também o tálamo óptico esquerdo, deixando livre apenas a porção mais anterior deste núcleo, e o lobo occipital direito.

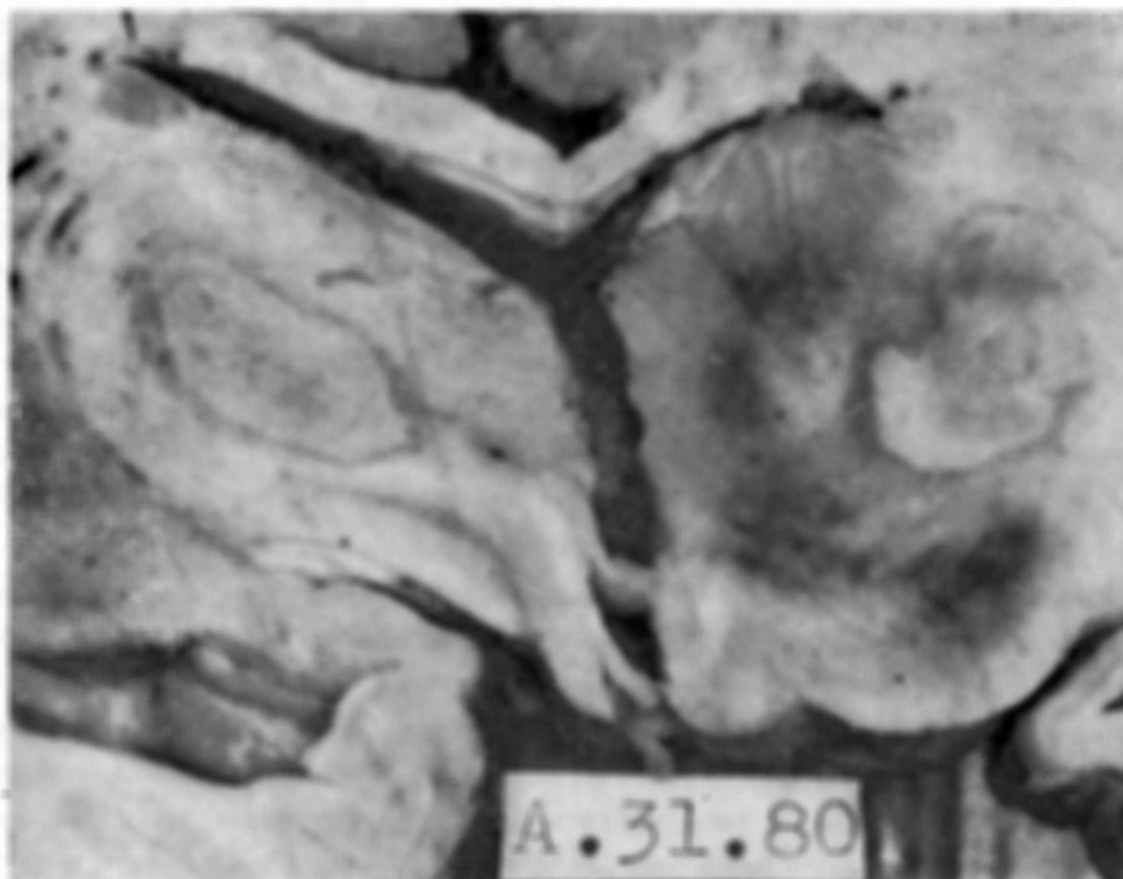


Fig. 2 — Caso Z. L. Aspecto macroscópico mostrando lesões bilaterais com aspecto de necrose caseosa, ocupando a região dos núcleos da base, bilateralmente.

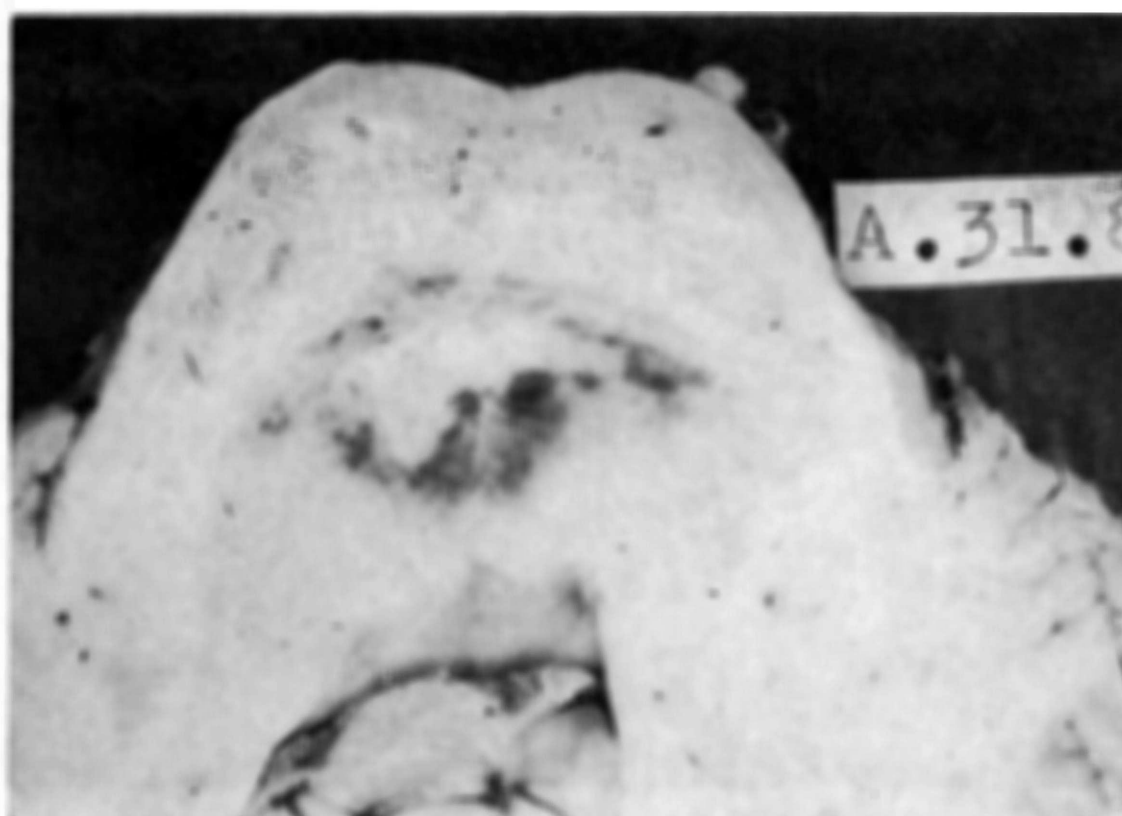


Fig. 3 — Caso Z. L. Área irregular, amarelada, rodeada por halo hipercrômico, ocupando a porção central da protuberância.

O hemisfério cerebelar direito estava aumentado de volume. Corte transversal mostrava a presença de área amolecida, amarelada, rodeada por halo hiperêmico, localizada na substância branca, próxima ao núcleo denteado direito. No tronco cerebral, observa-se área amarelada, amolecida, rodeada por halo hiperêmico, localizada na porção mediana da protuberância, medindo cerca de 1,5 x 1,0 x 1,0 centímetros de dimensões (Fig. 3).

Exame microscópico — As lesões encefálicas, descritas à macroscopia, revelaram extensas áreas de necrose, rodeadas por células epitelióides e histiócitos volumosos, de aspecto espumoso. Observa-se infiltrado linfo e plasmocitário. Vasos sanguíneos, localizados nas vizinhanças dos granulomas, mostram infiltrado linfomononuclear perivascular (Fig. 4) com presença de numerosos histiócitos, alguns dos quais cheios de histoplasmas. Esses histiócitos com miríades de fungos, também são encontrados longe de vasos, principalmente ao redor das áreas necróticas. Os fungos foram facilmente visibilizados com a coloração por hematoxilina-eosina, pelo ácido periódico de Schiff e pelo nitrato de prata-metenamina de Gomori (Grocott). Os fungos foram encontrados predominantemente dentro de células, mas alguns exemplares se encontravam livres no tecido (Fig. 5). Os fungos são ovalados, encapsulados, medindo ao redor de um a duas micra de diâmetro. O exame das lesões, principalmente aquelas localizadas próximas às circunvoluções cerebrais, mostraram que havia comprometimento inflamatório das leptomeninges, restritos às proximidades das lesões intraparenquimatosas, como se o comprometimento meníngeo tenha sido secundário ao encefálico. Observou-se intensa

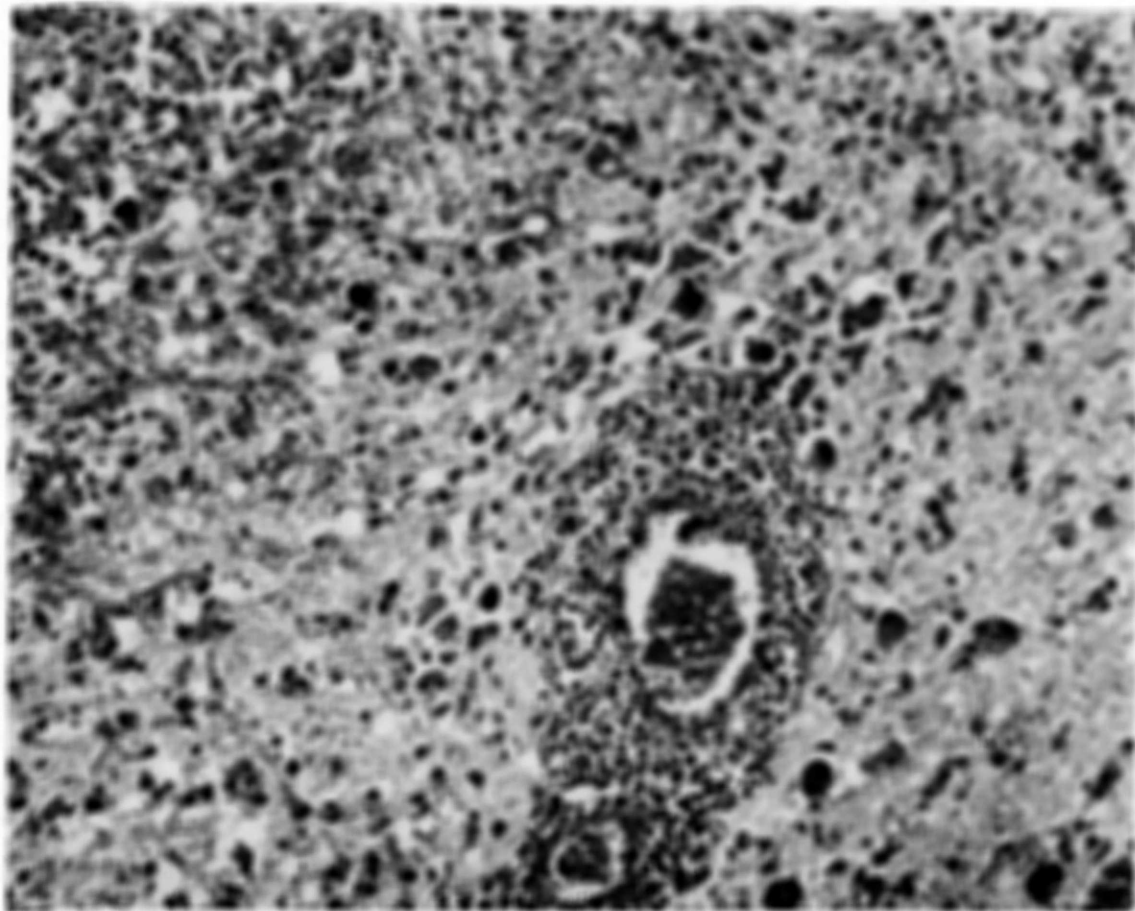


Fig. 4 — Caso Z. L. Aspecto microscópico da periferia do granuloma, com infiltrado linfomononuclear perivascular e numerosos histiócitos (H-E, 100x).

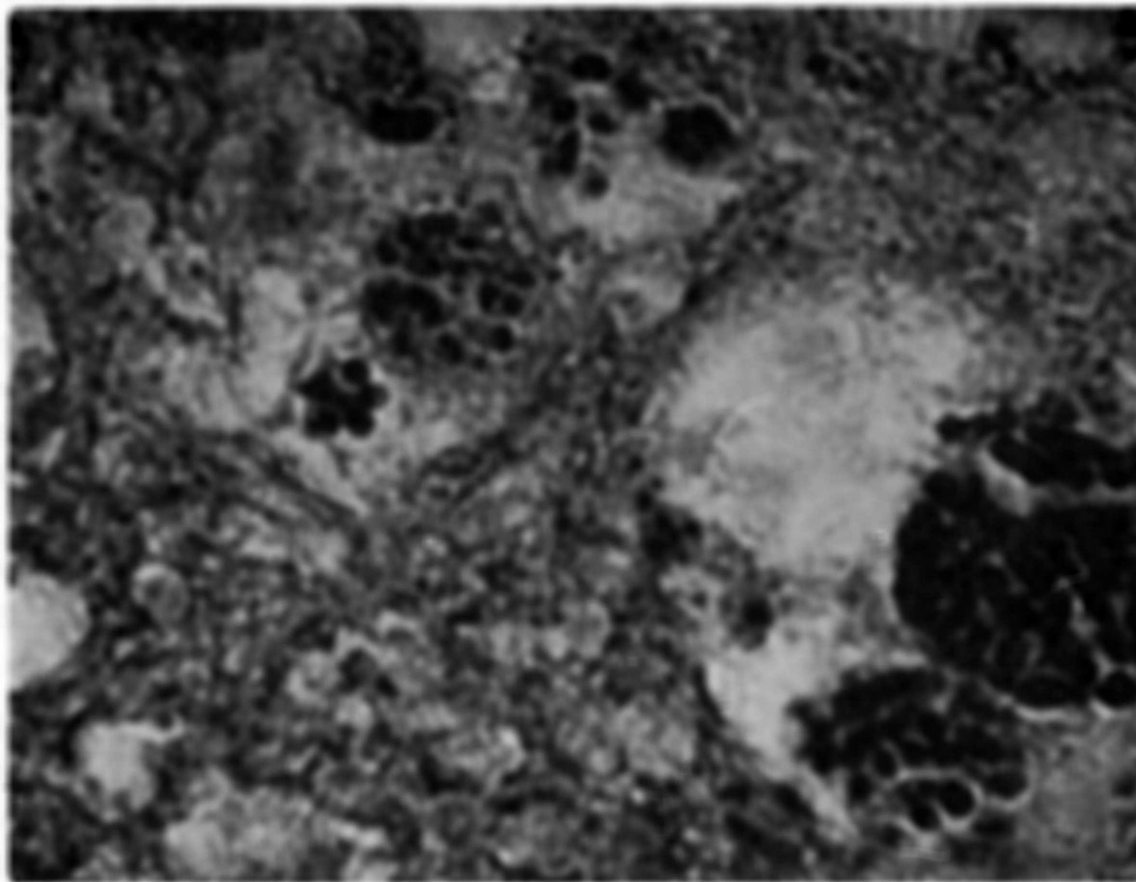


Fig. 5 — Caso Z. L. Presença de fungos dentro de histióctos e fora de células (H-E, 1000x).

glose reacional nas áreas vizinhas aos granulomas. Os pulmões apresentavam bronco-pneumonia. Não se encontrou *Histoplasma capsulatum* nos cortes teciduais dos pulmões, embora não tenha sido realizado o seu estudo seriado. O estudo microscópico do miocárdio revelou infiltrado linfomononuclear focal.

COMENTARIOS

A histoplasmose tem sido descrita raramente no nosso meio. Londero¹², em 1968, apresentou uma revisão de 23 casos de histoplasmose pulmonar e 2 microepidemias (21 indivíduos) publicados no Brasil, e em nenhum havia comprometimento do sistema nervoso central. Queiroz & Martinez¹⁵, em 1977, realizaram a revisão das autópsias causadas por fungos no Hospital Prof. Edgard Santos, em Salvador, tendo encontrado 42 casos, dos quais dois eram causados pelo *Histoplasma capsulatum*; em nenhum deles havia comprometimento do sistema nervoso central. A incidência de envolvimento do sistema nervoso pelo *Histoplasma capsulatum* varia de 7,6%⁵ a 10%¹⁷; entretanto, se considerarmos a doença na sua forma disseminada, esta cifra sobe para 24%⁵. O *Histoplasma capsulatum* chega ao sistema nervoso central por disseminação hematogênica⁵, a partir dos pulmões. Na verdade, muitos dos pacientes apresentam evidências de histoplasmose disseminada, quando a infecção do sistema nervoso é descoberta. Segundo Cooper & Goldstein⁵ e outros^{4,9,17,19}, o comprometimento encef-

fálico pelo *Histoplasma capsulatum* só ocorreria com a doença disseminada. Entretanto, observando-se os casos relatados na literatura, podemos chegar à conclusão que, embora em determinados pacientes tenha havido histoplasmose generalizada, no momento em que o histoplasma atinge o sistema nervoso, não havia evidências de infecção em qualquer outro local¹. Na verdade, alguns casos foram descritos com comprometimento exclusivo do sistema nervoso central^{7,8,10,18,22}. Isto se explicaria por uma prévia infecção assintomática seguida de disseminação hematogênica silenciosa para o sistema nervoso central⁷. Em nosso caso, à semelhança do relatado por White & Fritzlen²², não se observou comprometimento em qualquer outro órgão, mesmo o pulmão, pois além do exame anátomo-patológico do órgão que só revelou broncopneumonia, sem presença de fungo, as radiografias de tórax realizadas durante a hospitalização foram normais. De qualquer forma, não podemos excluir a presença deste fungo nos pulmões, porque não foi realizado o estudo seriado dos mesmos, principalmente tendo em vista que os pulmões devem ser considerados como a porta de entrada usual deste fungo¹⁷.

As micoses geralmente se estabelecem em pacientes em más condições de nutrição^{5,19}, imunodeprimidos¹¹ ou com doenças que diminuem a resposta imunológica do organismo^{1,22}. Nossa paciente apresentava-se caquética, fator este que deve ter possibilitado o alastramento do processo micótico no sistema nervoso central.

Desde o primeiro caso de comprometimento encefálico descrito por Duarte⁶, em 1945, sob a forma de meningite, vários autores^{2,5,7,14,16,18,19,21} descreveram casos semelhantes, demonstrando a predominância da forma meningítica da doença sobre a forma de granulomas intraparenquimatosos. Shapiro e col.¹⁸ revisaram seis casos de histoplasmose do sistema nervoso central e a compararam com a tuberculose, dividindo-a em três tipos: granulomas miliares com envolvimento de pequenas veias; granulomas localizados (histoplasmomas) e a forma meningítica. Cooper & Goldstein⁵, mais tarde, devido à dificuldade de enquadrarem alguns casos por eles estudados sob essas três formas, reclassificaram a doença e acrescentaram dois outros tipos; granulomatose parenquimatosa, na qual a meningite é focal e ocorre em áreas onde os granulomas se aproximam da superfície cortical, e a forma de histoplasmose histiocítica localizada nas meninges, sem reação inflamatória. Raros são os casos de granulomas (histoplasmomas) que funcionam como processo expansivo intracraniano⁴. Casos de histoplasmomas únicos de localização cerebral⁹, ou cerebelar^{4,5} e granulomas múltiplos encefálicos^{1,18,22} já podem ser encontrados descritos na literatura. Às vezes, o processo parece ser único, como no caso descrito por White & Fritzlen²², mas o exame necrópsico demonstrou a presença de granulomas múltiplos.

O advento da tomografia computadorizada encefálica tem permitido o diagnóstico de lesões múltiplas encefálicas, como no caso descrito por Allo e col.¹. No caso aqui descrito, este exame foi também de grande valia, pois não havendo desvio das estruturas medianas, e sendo as lesões múltiplas, a angiografia carotídea não as evidenciou. O estudo autópsico do caso confir-

mou plenamente os achados tomográficos, acrescentando apenas um módulo granulomatoso localizado na protuberância.

Para Shapiro e col.¹⁸, a histoplasmose deve ser considerada como uma possibilidade diagnóstica, em casos de meningite com baixa de glicose no exame do líquido cefalorraquidiano, após a exclusão de infecção por agentes piogênicos. Realmente o exame do líquido cefalorraquidiano, em casos de histoplasmose, mostra uma pleocitose de leve a moderada, com predomínio de linfócitos, com aumento acentuado das proteínas e baixa da glicose^{1,3,5,14,16,18,19,21,22}. Nossa paciente apresentou aumento das proteínas, pleocitose leve, com predominância de linfócitos, e não se observou, em nenhum dos exames do líquido cefalorraquidiano, diminuição da taxa de glicose.

O diagnóstico da histoplasmose pode ser feito "in vivo" pela cultura do líquido cefalorraquidiano^{1,4}, ou pelo exame anátomo-patológico, em casos de granulomas tratados cirurgicamente^{1,4,9}.

Em relação à sintomatologia, Cooper & Goldstein⁵ acentuam a frequência da febre (23%) e do emagrecimento nos casos por eles estudados. Nossa paciente apresentou-se febril durante a hospitalização e se encontrava caquética. Relacionado ao exame neurológico, ressaltamos a importância do achado do reflexo palmo-mental bilateralmente, pois este se exalta em casos de lesões bilaterais do sistema piramidal e nas síndromes paleo-estriadas²⁰. No caso, por nós estudado, o reflexo palmo-mental estava exaltado bilateralmente, provavelmente devido à lesão bilateral, não só da cápsula interna, mas também de parte dos núcleos paleo-estriados.

Nos casos em que o *Histoplasma capsulatum* determina a formação de um processo expansivo encefálico, é difícil diferenciá-lo pre-operatoriamente de um tumor cerebral^{1,4,18,22}. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial também entre a meningencefalite causada pela tuberculose e aquela devida ao *Histoplasma capsulatum*, pois sob o ponto de vista do comprometimento pulmonar, do exame do líquido cefalorraquidiano e do aspecto macroscópico das lesões encefálicas, ambas se comportam de forma similar. Isto também é válido se considerarmos a forma granulomatosa, pois ambas doenças determinam granulomas com área central necrótica, de aspecto caseoso, podendo calcificar-se. Somente o exame microscópico permitirá diferenciá-las, pelo achado do agente etiológico.

RESUMO

É relatado um caso de paciente feminina, 28 anos, preta, que iniciou sintomatologia por distúrbios de comportamento e, alguns meses após, apresentou alterações neurológicas. A tomografia computadorizada do encéfalo revelou lesões granulomatosas múltiplas, com calcificação. A paciente faleceu e a autópsia revelou lesões encefálicas granulomatosas, com necrose central do tipo caseosa, que demonstrou, ao exame microscópico, serem produzidas pelo *Histoplasma capsulatum*. Os autores ressaltam ser o primeiro caso de histoplasmoma

encefálico publicado no Brasil. Assinalam também a importância da tomografia computadorizada no diagnóstico das lesões, bem como as alterações do líquido cefalorraquidiano encontradas nesses casos.

SUMMARY

Multiple Central Nervous System Histoplasmoses: a case report.

Report of the case of a 28-years-old black woman who developed changes in behavior followed by neurological alterations. The CT scans of the brain revealed multiple calcified granulomas. The patient died and the autopsy showed granulomatous lesions with central caseation in the brain. Microscopical examination disclosed numerous *Histoplasma capsulatum*. This is the first case of histoplasmosis of the brain described in Brazil.

REFERENCIAS

1. ALLO, M. D.; SILVA, J. Jr.; KAUFFMAN, C. A. & DICKS II, R. E. — Enlarging histoplasmoses following treatment of meningitis due to *Histoplasma capsulatum*: case report. *J. Neurosurg.* 51:242, 1979.
2. BALDO, J. I.; CAMPINS, H. & PAEZ, C. A. — Histoplasmosis en Venezuela. *Mycopathologia* 15:177, 1961.
3. BELLIN, E. L.; SILVA, M. & LAWYER, T., Jr. — Central nervous system histoplasmosis in Puerto Rican. *Neurology (Minneapolis)*, 12:148, 1962.
4. BRIGDES, W. R. & ECHOLS, D. H. — Cerebellar histoplasmosis: case report. *J. Neurosurg.* 26:261, 1967.
5. COOPER, R. A., Jr. & GOLDSTEIN, E. — Histoplasmosis of the central nervous system: report of two cases and review of the literature. *Am. J. Med.* 35:45, 1963.
6. DUARTE, E. — Histoplasmosis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 43:457, 1945.
7. GELFAND, J. A. & BENETT, J. E. — Active histoplasma meningitis of 22 years' duration. *J. A. M. A.* 233:1.294, 1975.
8. GILDEN, D. H.; MILLER, E. M. & JOHNSON, W. G. — Central nervous system histoplasmosis after rhinoplasty. *Neurology (Minneapolis)* 24:874, 1974.
9. GREER, H. D.; GERACI, J. E.; CORBIN, K. B.; MILLER, R. H. & WEED, L. A. — Disseminated histoplasmosis presenting as a brain tumor and treated with amphotericin B: report of a case. *Mayo Clin. Proc.* 39:490, 1964.
10. JUBA, A. — Ueber eine seltene Mykose (durch *Histoplasma capsulatum* verursachte Meningoensephalitis) des Zentralnervensystem. *Psychiat. Neurol. (Basel)* 135:260, 1958.
11. KARALAKULASINGAM, R.; ARORA, K. K.; ADAMS, G.; SERRATONI, F. & MARTIM, D. G. — Meningoencephalitis caused by *Histoplasma capsulatum*: occurrence in a renal transplant recipient and review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 136:217, 1976.
12. LONDERO, A. T. — Las micosis broncopulmonares en Brasil: revisión crítica. *El Torax*, 17:264, 1968.

13. LUDLAM, G. B. & BEATTLE, C. P. — Pulmonary toxoplasmosis. *Lancet* 2:1.136, 1963.
14. NELSON, J. D.; BATES, R. & PITCHFORD, A. — Histoplasma meningitis. *Amer J. Dis. Child.* 102:218, 1961.
15. QUEIROZ, A. C. & MARTINEZ, A. M. B. — Micoses do sistema nervoso central: dados anátomo-patológicos da criptococose e aspergilose cerebrais. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo), 35:329, 1977.
16. QUIROGA, M. I.; MAGNIN, P. H.; LOPELLO, A. R. & SOMOZA, M. J. — Histoplasmosis con localización meningoencefálica. *Prensa Med. Argent.* 49:1.060, 1962.
17. SCHULZ, D. M. — Histoplasmosis of the central nervous system. *J. A. M. A.* 151:549, 1953.
18. SHAPIRO, J. L.; LUX, J. J. & SPROFKIN, B. E. — Histoplasmosis of the central nervous system. *Amer. J. Pathol.* 31:319, 1955.
19. SPROFKIN, B. E.; SHAPIRO, J. L. & LUX, J. J. — Histoplasmosis of the central nervous system: a case report of histoplasma meningitis. *J. Neuropath. & Exp. Neurol.* 14:288, 1955.
20. TOLOSA, A. P. M. & CANELAS, H. M. — *Propedêutica Neurológica.* Fundo Editorial Prociencx, São Paulo, Brasil, 1969, pp. 18.
21. TYNES, B. S.; CRUTCHER, J. C. & UTZ, J. P. — Histoplasma meningitis. *Ann. Intern. Med.* 59:615, 1963.
22. WHITE, H. H. & FRITZLEN, T. J. — Cerebral granuloma caused by histoplasma capsulatum. *J. Neurosurg.* 19:260, 1962.

Fundação Faculdade Católica de Medicina — Departamento de Patologia — Rua Sarmiento Leite 245 — 90000 Porto Alegre, RS — Brasil.