

CANDIDIASE SISTEMICA COM LOCALIZAÇÃO ENCEFALICA

ESTUDO ANATOMO-CLINICO DE CINCO CASOS

LUCIANO DE SOUZA QUEIROZ *

ANAMARLI NUCCI **

J. LOPES DE FARIA ***

As septicemias fúngicas, quase desconhecidas até a década de 1940^{21, 36}, têm experimentado expressivo aumento de frequência devido, principalmente, ao largo emprego de antibióticos, citostáticos e imunossuppressores^{3, 9, 10, 12, 21}. Tais complicações, temidas por sua elevada letalidade³⁵, acometem pacientes debilitados por neoplasias malignas, diabetes mellitus, colagenoses e outras condições crônicas, bem como grandes queimados, politraumatizados e viciados em heroína. O agente etiológico pertence quase invariavelmente ao gênero *Candida*, com predomínio da espécie *C. albicans*^{3, 4, 34}.

Focos metastáticos no curso de candidemias são mais frequentes nos rins, coração e pulmões²¹, sendo o comprometimento cerebral considerado raro^{3, 12, 39}. Em recente estudo de 2.454 autópsias de micoses profundas no Japão, das quais 1.156 de candidíase, Kanda et al.¹⁹ observaram lesões encefálicas por esta última em apenas 12, ou cerca de 1%. Na mesma série, a localização no sistema nervoso central ocorreu em 4,2% dos casos de aspergilose e em 7,6% dos de mucormicose. Jellinger e Bankl¹⁸ reuniram 82 casos de candidíase cerebral publicados até 1971. A baixa incidência desta neuromicose em necrópsias é documentada pela tabela 1.

Quatro casos isolados de candidíase cerebral foram relatados no Brasil por Maffei²³ (1943), Paglioli et al.²⁷ (1951, em revisão de trabalho anteriormente publicado por Ritter³¹), Rocha³² (1965) e Wittig⁴⁰ (1973). Marigo²⁴ menciona a ocorrência de encefalite e miocardite por *C. albicans* em autópsias de crianças, sem referir a incidência. A observação anátomo-patológica de quatro casos infantis de candidíase cerebral foi recentemente comunicada em Congresso por Monteiro et al.²⁵ (1974).

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP): * Médico residente do Depto. de Anatomia Patológica; ** Médica residente em Neurologia Clínica do Depto. de Neurologia e Neurocirurgia (Chefe — Dr. Nubor O. Facure); *** Chefe do Depto. de Anatomia Patológica.

Agradecimentos — Expressamos nossa gratidão aos Drs. Leôncio de Souza Queiroz, Alberto Pellegrini Filho e Joaquim Nogueira da Cruz Neto, pela leitura e crítica do manuscrito; à Dra. Miriam A. S. Trevisan e Dr. Fortunato A. Badan Palhares, pelos relatórios de necrópsia dos casos 1, 4 e 5; e aos Srs. Ismael Vêncio e José Maria B. de Jesus, técnicos do Laboratório de Anatomia Patológica.

Autor e ano	País	Número de autópsias	Casos de candidíase cerebral
Hoffmann ¹⁶ , 1964	Colômbia	33.482	6
Peña ²⁸ , 1967	Colômbia	6.152	0
González-Mendoza et al. ¹³ , 1967	México	1.000	0
Vorreith ²⁸ , 1968	Tcheco-Eslováquia	29.659	7
Queiroz et al., 1975	Brasil	2.621	5

Tabela 1 — Incidência de candidíase cerebral em séries de autópsias.

CASUÍSTICA E METODOS

A presente casuística, coletada dos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica, inclui pacientes de diversas clínicas, internados, a exceção de um, por doenças primárias não neurológicas. A revisão de 2.621 autópsias praticadas entre abril de 1965 e abril de 1975 inclusive mostrou cinco casos de candidíase cerebral, sendo três com lesões sistêmicas, todos necropsiados entre 1973 e 1975. No levantamento do material, a pesquisa de fungos foi realizada pela técnica de Grocott-Gomori¹⁴ em todos os casos de abscessos cerebrais e encefalites, mas não nos de meningites purulentas.

OBSERVAÇÕES ANATOMO-CLINICAS

CASO 1 — A. F. (R.G. 49.870), 37 anos, masculino, branco, internado na enfermaria de Clínica Médica em 04-04-1973. Desde há 15 dias, queixava-se de dor em pontada no hemitórax direito, exacerbada por tosse ou inspiração profunda, além de febre baixa e tosse produtiva com escarro hemoptóico. *Antecedentes* — Alcoolismo crônico. *Exame físico* — Regular estado geral, temperatura axilar de 38,5°C, confusão mental e agitação psicomotora. Sinais de condensação pulmonar e expansibilidade diminuída no hemitórax direito. *Evolução* — Permaneceu cinco semanas na enfermaria, com piora progressiva do quadro pulmonar, apesar do tratamento instituído com vários antibióticos: penicilina, gentamicina, kanamicina, estreptomina, cefalotina e carbenicilina, em diversos esquemas. Foi detectada cavidade no lobo pulmonar superior direito que, drenada, deu saída a exsudato denso e fragmentos necróticos de parênquima pulmonar. No dia anterior ao óbito, apresentou crises convulsivas subentrantes, rebeldes à medicação benzodiazepínica. *Exames complementares* — Radiografia de tórax, condensação do lobo superior direito; vários controles radiológicos sem melhora. Hemograma: hemoglobina, 9,1%; hematócrito, 30%; leucócitos, 12.600 por mm³ (2,5-2,5-82,5-9-0-0-2-1,5); plaquetas em número reduzido. Exames no escarro: exame citológico, classe II; bacterioscopia, flora abundante: 60% de bacilos gram-negativos, 20% de cocos gram-positivos aos pares, 15% de cocos gram-positivos pequenos em cadeias e 5% de *Neisseria* sp.; pesquisa de BAAR negativa; cultura, *Streptococcus viridans* e *Proteus* sp. Hemocultura negativa. Uréia, 60 mg%. Creatinina, 2,2 mg%. Cultura do material drenado do abscesso pulmonar: *Proteus vulgaris*, *Micrococcus* sp., *Staphylococcus epidermis*.

Necrópsia (A.127/73) — Cadáver de indivíduo em precário estado de nutrição. *Exame neuropatológico* — Peso do encéfalo fixado, 1.100 g; moderado espessamento difuso da leptomeninge da convexidade; leve atrofia cerebral difusa, especialmente

nas regiões frontais e parietais. Os cortes frontais dos hemisférios cerebrais mostraram moderada atrofia de alguns giros; ausência de dilatação ventricular. Romboencéfalo sem particularidades. O exame histopatológico revelou no córtex cerebral, striatum, cerebelo e ponte granulomas de células epitelióides, sem gigantócitos, com alguns leucócitos neutrófilos, medindo 150μ de diâmetro em média ($80 - 250 \mu$). Seu número variou de 1 a 6 por corte histológico de cerca de 2 cm^2 , predominando na substância cinzenta. Microabscessos não eram raros, medindo o maior $1,4 \text{ mm}$ de diâmetro, no striatum. Havia lesões de caráter intermediário entre o granulomatoso e o abscessivo. Na coloração pela hematoxilina-eosina, notaram-se nas lesões corpúsculos arredondados de duplo contorno. A técnica de Grocott demonstrou numerosas leveduras em brotamento, dando origem a longas pseudohifas que invadiam o tecido cerebral em especial nas lesões abscessivas (Fig. 1), o que permitiu o diagnóstico de gênero *Candida*. Os fungos eram PAS-positivos e gram-positivos. No tecido nervoso entre as lesões observaram-se células em bastonete, faltando alterações nos neurônios, gliose e infiltrados inflamatórios. Na leptomeninge havia moderado espessamento fibroso, sem células inflamatórias. *Outros órgãos* — *Pulmões*: grande cavidade bronquiectásica, com exsudato purulento, abrangendo parte dos lobos superior e médio do pulmão direito; broncopneumonia bilateral; a pesquisa de fungos foi negativa. *Coração*: alguns granulomas onde se demonstrou *Candida*. *Rins*: múltiplos microabscessos corticais e medulares, notando-se colônias de *Candida* nos mesmos; fungos isolados em capilares glomerulares e no interior de túbulos. *Epiglote e bexiga*: processo inflamatório necrotizante da mucosa por *C. albicans*.

CASO 2 — J. V. M. (R.G. 8.947), 33 anos, masculino, pardo, lavrador, internado na Clínica Neurológica em 18-02-1974. Há dois anos vinha apresentando alterações de comportamento, com agressividade, diminuição do interesse pelo trabalho e dificuldades mnésicas. Um ano após, mostrava sialorréia abundante e tremor de ambas as mãos. A voz tornou-se monótona e inexpressiva. Houve acentuada diminuição da atividade motora voluntária com intensa lentidão de movimentos. Nos últimos quatro meses, os sintomas agravaram-se de tal forma que o paciente necessitava do auxílio dos familiares para alimentação e higiene corporal. *Antecedentes* — Negava doenças venéreas. Ausência de moléstia semelhante entre os familiares. *Exame físico* — Paciente caquético, normotenso e afebril. Sialorréia abundante. *Exame neurológico* — *Facies* amímica; intensa bradicinesia, confinando o paciente ao leito, dificultando inclusive a mudança de decúbitos; rigidez plástica global; sinal da roda denteada bilateral; tremor postural de extremidades superiores; impossibilidade para deambular, mesmo com apoio; fala monótona, sem modulação; reflexos axiais da face exaltados e reflexos miotáticos fásicos apendiculares vivos universalmente. *Exame da sensibilidade e dos nervos cranianos*, sem alterações. *Evolução* — Na segunda semana de internação apresentou broncopneumonia e foi medicado com penicilina cristalina, kanamicina e drogas tuberculostáticas de primeira linha. O estado geral agravou-se progressivamente, terminando em insuficiência ventilatória, choque toxêmico e parada cardíaco-respiratória irreversível em 14-03-1974. *Exames complementares* — Hemograma, perfil bioquímico, lipidograma e exame do líquido cefalorraqueano, normais. Exame de urina: infecção urinária discreta e presença de leveduras em gemulação. Mantoux 1/1000 e 1/100, negativos. Reações sorológicas para lues, negativas. Eletrocardiograma e eletrencefalograma normais. Radiografia de tórax: broncopneumonia

Necrópsia (A.62/74) — Cadáver de indivíduo acentuadamente caquético com traqueostomia. *Exame neuropatológico* — O encéfalo fixado pesou 1.100 g , mostrando moderado espessamento fibroso difuso da leptomeninge da convexidade. Moderada atrofia dos giros, com predomínio nas regiões frontais, parietais e temporais, poupando os giros da base. Na face medial, apenas a região frontal era atingida. Despigmentação completa da substância negra. Os cortes frontais dos hemisférios cerebrais revelaram moderada atrofia difusa córtico-subcortical, com leve redução de volume do striatum. Romboencéfalo sem particularidades. Histologicamente, o tecido nervoso do córtex cerebral, hipocampo, striatum, globo pálido, mesencéfalo, cerebelo e medula oblonga mostrou granulomas e, mais frequentemente, microabsces-

sos semelhantes aos do caso 1 em frequência, distribuição e aspecto. A quantidade de fungos era escassa; predominavam pseudohifas, com raras leveduras (Fig. 2). Observou-se redução numérica dos neurônios, leve no córtex cerebral, moderada no globo pálido e intensa na substância negra. Nos grandes neurônios do globo pálido havia tigrólise e, por vezes, intensa atrofia. Os poucos neurônios restantes da substância negra não mostravam melanina no citoplasma. Notavam-se gliose fibrilar difusa moderada, astrócitos gemistocíticos em certas áreas da junção córtico-subcortical e numerosas células em bastonete no córtex cerebral. Nitido infiltrado inflamatório linfoplasmocitário perivascular com alguns macrófagos e certa tendência à fibrose. Leve espessamento fibroso da aracnóide, com histiócitos e raros linfócitos. *Outros órgãos* — *Pulmões*: broncopneumonia confluyente bilateral; algumas colônias de *Candida* esparsas no exsudato alveolar e, às vezes, em pequenos brônquios. *Traquéia*: obstrução parcial da traquéia e total do brônquio esquerdo por coágulos sanguíneos provenientes da traqueostomia (causa imediata do óbito). *Rins*: microabscessos na camada medular e mais raramente na cortical, com colônias de *Candida*. Também foram observados fungos em capilares glomerulares.

CASO 3 — J. A. (R.G. 23.688), 53 anos, masculino, branco, internado no Serviço de Emergência em 27-09-1974. Há um ano o paciente vinha se queixando de ardor à micção e outros sintomas sugestivos de prostatismo. Há uma semana com febre alta, perda do apetite e sonolência. Nas últimas 24 horas, entrou em anúria, observando-se, além disso, intensa dispnéia. *Exame físico* — Mau estado geral, afebril, mucosas descoradas. Frequência respiratória, 44 por minuto. Frequência cardíaca, 96 batimentos por minuto. Pressão arterial 90/60 mmHg. Pressão venosa central 32 cmH₂O. Turgência jugular a 90°. Estertores crepitantes de bases pulmonares. Sopro sistólico no foco mitral. Coma vigil sem sinais localizatórios. *Evolução* — Mantidas as condições vitais com o tratamento para choque cardiogênico, o paciente permaneceu torporoso durante toda a internação, surgindo rigidez de nuca pouco antes do óbito, que ocorreu no 11.º dia. Recebeu, entre outros medicamentos, ampicilina em doses habituais para adultos. *Exames complementares* — Hemograma: hemoglobina, 5,6 g%; hematócrito, 19%; leucócitos, 21.800 por mm³ (1-28-71-6-0-2-2); plaquetas normais. Uréia, 205,8 mg%. Creatinina, 8,1 mg%. Na+, 142 mEq/l; K+, 4,5 mEq/l. Exame de urina: hemácias, 136.000/ml; leucócitos, 1.600.000/ml; cilindros epiteliais, 30/ml e granulosos, 60/ml; proteína, 0,22 g/l. Eletrocardiograma, fibrilação atrial. Gasometria, acidose metabólica. Exame do líquido cefalorraqueano normal.

Necrópsia (A.256/74) — Cadáver de indivíduo em mau estado de nutrição. *Exame neuropatológico* — Peso do encéfalo a fresco, 1.350 g; nada mostrava à inspecção externa; a leptomeninge era fina e transparente. Ao corte, observaram-se duas áreas hiperêmicas mal delimitadas, com hemorragias petequiais, uma delas na substância branca do lobo temporal direito, medindo cerca de 3 cm de diâmetro. Outra localizava-se no hemisfério cerebral esquerdo, próxima à superfície medial, em um corte passando pelo esplênio do corpo caloso, com cerca de 2,5 cm de diâmetro. O tecido nervoso nestas áreas tinha consistência normal. Ausência de edema cerebral difuso. Histologicamente (Fig. 3) observavam-se pequenas hemorragias, necroses, abscessos e alguns granulomas com células epitelióides e gigantócitos de escasso citoplasma, além de frequentes células em bastonete e células grânulo-adiposas, leve hipertrofia astrocitária e muitos leucócitos neutrófilos. Os vasos apresentavam frequentemente tumefação endotelial e infiltrado linfocitário perivascular, com leucócitos neutrófilos e células epitelióides. Algumas pequenas artérias mostravam necrose total da parede (Fig. 4). Predominava em todas as lesões o componente exsudativo sobre o produtivo. Observaram-se fungos em fase de levedura e de micélio também no interior de gigantócitos (Fig. 5), numerosos em certas áreas, raros ou ausentes em outras. *Outros órgãos* — *Rins*: pielonefrite crônica microabscessiva (pesquisa de fungos negativa). *Vias urinárias*: hidronefrose moderada bilateral; hipertrofia da musculatura vesical e hiperemia focal da mucosa. *Próstata*: hiperplasia mioglandular: prostatite crônica inespecífica.

CASO 4 — M. R. S. (R.G. 22.152), dois meses e quinze dias, masculino, branco, internado na enfermaria de Pediatria em 30-08-1974. Apresentava há 3 dias diarreia com seis a sete evacuações diárias, acompanhada de febre baixa e vômitos pós-alimentares desde o início do quadro. *Exame físico* — Temperatura axilar, 38,7°C; desidratação e desnutrição em segundo grau. Moniliase oral, atingindo língua e palato mole. Abdomen distendido e peristaltismo visível. *Exames complementares* — Hemograma: hemoglobina, 5 g%; hematócrito, 20%; leucócitos, 14.100 por mm³ (12-30-0-0-53-5); plaquetas normais. Na⁺, 128 mEq/l; K⁺, 3,8 mEq/l. Ferro sérico, urina, uréia, creatinina, coagulograma e radiografia de tórax normais. Parasitológico de fezes negativo. Coprocultura, *E. coli* patogênica. *Evolução* — Tratado com gentamicina, a sintomatologia evoluiu com melhora clínica e ganho ponderal até 19-09-1974, quando houve recrudescimento do quadro diarreico. Nova coprocultura identificou *Enterobacter* sp. e *E. coli* patogênica. Ulteriores exames de fezes a fresco mostraram depressão da flora intestinal, leveduras e pseudomicélios em gemulação. Sobreveio infecção urinária por *Enterobacter* sp. e otite média bilateral, persistindo a diarreia e a perda de peso. O paciente fez uso dos seguintes antibióticos: gentamicina, cefaloridina, cloranfenicol e nistatina. A criança permaneceu em estado grave, ocorrendo o óbito no 21.º dia da internação. Durante toda a evolução não apresentou sinais de acometimento do sistema nervoso central.

Necrópsia (A.265/74) — Cadáver de criança acenadamente caquética. *Exame neuropatológico* — O encéfalo pesou 500 g a fresco, mostrando leve edema. A leptomeninge, assim como os cortes frontais dos hemisférios cerebrais e o romboencéfalo nada apresentavam de especial. O exame histopatológico de vários blocos de córtex cerebral revelou apenas dois granulomas de células epitelióides e alguns neutrófilos, contendo fungos semelhantes aos descritos no caso 1, com predomínio da forma filamentosa, sendo as formas em levedura escassas e irregulares. *Outros órgãos* — *Ouvido médio esquerdo*: leve hiperemia. *Intestino*: hemorragias submucosas no íleo terminal e, no restante do intestino, áreas esparsas de hiperemia. Histologicamente diagnosticou-se inflamação aguda hemorrágica restrita à mucosa, com pesquisa de fungos negativa.

CASO 5 — M. G. J. (R.G. 23.614), 20 anos, feminina, parda, internada na enfermaria de Cardiologia em 01-10-1974. Queixava-se de dor intensa e inchaço no punho esquerdo há aproximadamente dez dias, seguindo-se o acometimento sucessivo e itinerante de outras grandes articulações. Referia ainda sensações esporádicas de cansaço quando no trabalho de lavoura. *Antecedentes* — episódios semelhantes de artralgia ocorreram em surtos desde os 10 anos de idade. *Exame físico* — Bom estado geral; pulso, 84 batimentos por minuto; afebril; pressão arterial normal nos quatro membros. Articulações: ausência de sinais inflamatórios. Dentição em precário estado. Amígdalas hipertróficas e hiperemiadas, sem focos purulentos. A propedêutica cardiológica possibilitou o diagnóstico de disfunção mitral e aórtica completas (ambas com predomínio da insuficiência) e insuficiência tricúspide. *Exames complementares* — Hemograma normal. Mucoproteína, 3,1 mg%. Proteína C reativa negativa. Antiestreptolisina O 250 U Todd. Reação do látex para fator reumatóide e reação de Guerreiro & Machado negativas. Exame de urina normal. Parasitológico de fezes, *Ancylostoma* sp., *Giardia lamblia* e *E. histolytica*. Radiografias e radioscopia de tórax: cardiomegalia global moderada, especialmente à custa de câmaras esquerdas. Eletrocardiograma: sobrecarga atrial e ventricular esquerdas. *Evolução* — A paciente foi submetida a cateterismo cardíaco e à cirurgia para substituição das valvas mitral e aórtica por próteses de dura-máter e de Lillehei-Caster, respectivamente. Evoluiu em bom estado geral até a segunda semana de pós-operatório, quando passou a apresentar frequentes picos febris e hepato-esplenomegalia. Foi diagnosticada endocardite bacteriana, tratada com penicilina cristalina, oxacilina, gentamicina, cefalotina em altas doses, durante 23 dias. Após breve melhora clínica e laboratorial houve piora progressiva das condições gerais, reaparecendo os picos febris. Nesta época, o exame de urina detectou leveduras em gemulação, mas as uroculturas eram negativas. Durante os episódios febris foi co-

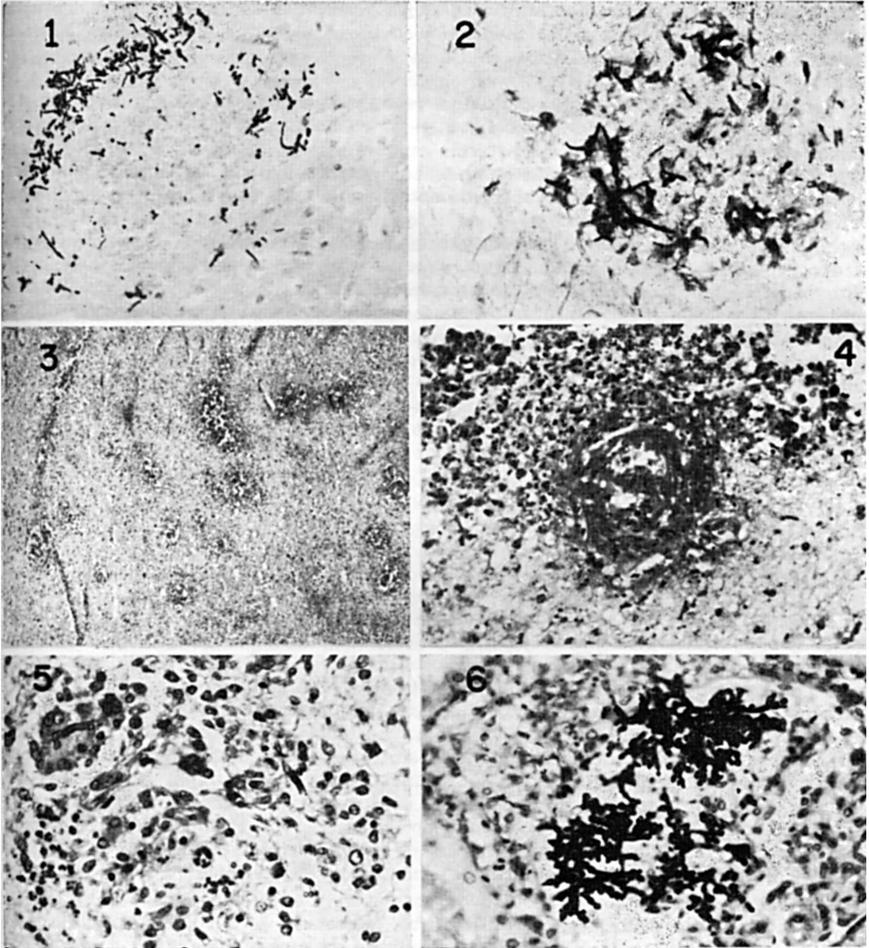


Fig. 1 — Caso 1 — Candida sob formas de levedura e pseudohifa em micro-
abscesso do striatum (Grocott, 100 X).

Fig. 2 — Caso 2 — Fungos em granuloma do córtex cerebral (Grocott, 300 X).

Fig. 3 — Caso 3 — Corte ao nível da lesão necro-hemorrágica da substância
branca dos hemisférios cerebrais; múltiplos microabscessos e infiltrado
inflamatório perivascular (H & E, 40 X).

Fig. 4 — Caso 3 — Arterite necrotizante na periferia de pequeno abscesso ce-
rebral (H & E, 250 X).

Fig. 5 — Caso 3 — Reação granulomatosa com células epitelióides e gigantes;
à esquerda e em cima, pseudohifa de Candida no interior de um
gigantócito (Grocott + hematoxilina, 400 X).

Fig. 6 — Caso 5 — Rim. Embolia por Candida no glomérulo, com reação
inflamatória aguda, em cima e à esquerda (Grocott + hematoxilina,
400 X).

lhido material para várias hemoculturas, cujos resultados só foram conhecidos após o óbito da paciente. Uma delas evidenciou o crescimento de *C. albicans*. Faleceu subitamente no 94.º de internação.

Necropsia (A.1/75) — Cadáver de paciente em regular estado de nutrição, levemente icterico. *Exame neuropatológico* — O encéfalo pesou 1.000 g a fresco. O exame externo, os cortes dos hemisférios cerebrais e do romboencéfalo mostraram só leve hiperemia. O exame histopatológico, restrito ao córtex cerebral, revelou microabscessos com cerca de 120 μ de diâmetro e ausência de granulomas. As lesões estavam presentes em número de duas a quatro por corte de cerca de 4 cm⁸ e continham escassos fungos de morfologia igual à já descrita nos casos anteriores. *Outros órgãos* — *Pulmões*: congestão passiva crônica; broncopneumonia necrotizante por *Candida*, observando-se êmbolos micóticos em pequenos vasos pulmonares. *Coração*: peso, 430 g; pericardite fibrinosa; valvas mitral e aórtica substituídas por próteses, devido a endocardite reumática; hipertrofia do miocárdio ventricular esquerdo e acentuada dilatação da cavidade; moderada dilatação da cavidade ventricular direita; intensa dilatação do átrio esquerdo, onde havia grande trombo parietal. *Histologicamente*, notaram-se alguns nódulos de Aschoff no miocárdio, colônias de *Candida* no trombo do átrio esquerdo e no miocárdio, onde havia formação de microabscessos. *Fígado*: congestão passiva crônica, 1.ª fase; presença de um microabscesso por *Candida*. *Rins*: crescimento de colônias de *Candida* nos glomérulos (Fig. 6), luz tubular e interstício, com formação de microabscessos. Pequeno infarto anêmico.

DISCUSSÃO DA CASUÍSTICA

Quatro dos pacientes eram desnutridos (casos 1 a 4). Todos mostravam doenças de base associadas a quadros infecciosos diversos, recebendo vários antibióticos de largo espectro por tempo prolongado. Apenas no caso 3 foi empregada a ampicilina, por menos de uma semana, nas doses habituais. O caso 1 era portador de bronquiectasia infectada; o caso 2 apresentava síndrome parkinsoniana e demencial com acentuada redução da atividade e desinteresse pelo ambiente, complicando-se depois com broncopneumonia; no caso 3 havia insuficiência renal por pielonefrite crônica; no caso 4 tratava-se de criança desnutrida, com gastroenterocolite, além de outros focos infecciosos. A paciente do caso 5, com cardiopatia reumática, submeteu-se à cirurgia para substituição de valvas e também recebeu múltiplos antibióticos, dada a suspeita clínica de endocardite bacteriana.

A candidíase septicêmica, nos cinco casos, resultou provavelmente da alteração acentuada da flora pelo uso de antibióticos, associada à debilidade orgânica dos pacientes. No caso 5, além desses fatores, admite-se a possibilidade do acesso direto do fungo à corrente sanguínea pela cirurgia cardíaca. No caso 4 o foco inicial localizava-se no trato digestivo, como pode-se deduzir dos repetidos exames de fezes a fresco e pelo dado clínico de moniliase oral. Nos casos 1 e 2 é possível que a disseminação tenha-se originado do trato respiratório, tendo sido detectados fungos na epiglote (caso 1) e no parênquima pulmonar (caso 2). No caso 3, permanece desconhecida a fonte da infecção micótica.

Em nenhum paciente foi suspeitada clinicamente a septicemia fúngica. O quadro neurológico restringiu-se à depressão do sensorio atribuível à gravidade final da doença de base. O caso 1, todavia, apresentou convulsões generalizadas e, o caso 3, rigidez de nuca. Nos exames de urina e de fezes a fresco do caso 4, verificaram-se numerosas leveduras em gemulação; no caso 5, além de resultado semelhante no exame de urina, uma das hemoculturas revelou o crescimento de *C. albicans*; tais dados não foram, porém, valorizados oportunamente e não se instituiu tratamento sistêmico específico. No caso 4, administrou-se apenas nistatina por via oral.

No caso 2, a idade do paciente (33 anos) torna pouco provável o parkinsonismo idiopático e exclui a etiologia pós-encefálica relacionada com a encefalite letárgica

de von Economo. Tampouco havia história familiar. O exame neuropatológico demonstrou, além da candidíase cerebral, lesões nigro-palidais e redução numérica dos neurônios corticais, responsáveis pela síndrome parkinsoniana e pela demência. A etiologia destas lesões permaneceu obscura. Os infiltrados inflamatórios; perivasculares e o grande número de células em bastonete pode sugerir causa sifilitica ou teriam sido provocados pela própria *Candida*¹⁰. Entretanto, se por um lado as reações sorológicas para sífilis foram negativas no sangue e no líquido cefalorraqueano, por outro, não parece lícito admitir que degenerações neuronais tão difusas pudessem ser provocadas por doença de lesões caracteristicamente focais como é a candidíase. A longa evolução do quadro também fala contra a etiologia micótica, pois na literatura compulsada, a candidíase sistêmica é, na grande maioria dos casos, uma complicação final.

Confirmando a experiência de Issel¹⁷, em nenhum dos cinco casos suspeitou-se de candidíase cerebral ao exame macroscópico do encéfalo. As lesões do caso 3 foram interpretadas como infartos hemorrágicos recentes, e os encéfalos dos casos 1 e 2 mostravam apenas leve atrofia cerebral difusa. Nos casos 4 e 5, os encéfalos eram normais. Os achados do caso 1 poderiam ser explicados pelo alcoolismo crônico²⁰.

Histopatologicamente, em todos os casos, exceto o 3, a reação inflamatória no encéfalo apresentava-se sob forma de múltiplos focos, de acordo com a descrição de Vorreith²⁸. A demonstração do fungo nas lesões foi fácil nas cinco autópsias, identificando-se o gênero pelos critérios já mencionados^{2, 11, 20, 22}. A escassez de parasitas no caso 4 não permitiu o diagnóstico de certeza do gênero *Candida*, que, contudo, é apoiado pelos dados clínicos de monilíase oral e o encontro de leveduras em gemulação nas fezes. O caso 3 foi o único a apresentar lesões macroscópicas necro-hemorrágicas, também descritas por Vorreith²⁸. Havia intensa arterite necrotizante (Fig. 4), explicada pela tendência da *C. albicans* a invadir paredes vasculares; embora predominasse nas lesões o caráter exsudativo, foram vistos também granulomas com gigantócitos (Fig. 5). A coexistência de microabscessos e granulomas foi observada nos casos 1, 2 e 3, havendo entretanto só granulomas no caso 4 e só abscessos no 5. Em nenhum deles havia leptomeningite micótica. As lesões cerebrais nunca se mostraram suficientemente intensas para serem consideradas responsáveis imediatas pelo óbito.

Dos outros órgãos, os mais frequentemente acometidos foram os rins (casos 1, 2 e 5), seguindo-se os pulmões (casos 2 e 5), coração (casos 1 e 5), bexiga (caso 1), epiglote (caso 1) e fígado (caso 5).

COMENTARIOS

Os fungos do gênero *Candida* são considerados constituintes habituais da flora da pele e mucosas do homem¹¹ e predominam largamente sobre qualquer outro saprófita^{3, 4, 34}. A ocorrência de septicemias por estes microrganismos não é estranhável, pois à alta incidência de *C. albicans* em mucosas normais, associam-se características biológicas desse parasita que garantem seu papel de agente patogênico em potencial. A *Candida* adapta-se facilmente às condições do hospedeiro, sendo dos poucos fungos que proliferam à temperatura de 37 a 44°C; além disso, pode obter energia por via aeróbica ou anaeróbica, e aumentar de muito sua superfície de absorção pelo brotamento de longas pseudohifas³⁴.

Contudo, infecções septicêmicas por *Candida* não ocorrem em indivíduos sadios³⁹, pois este fungo não rompe a barreira imunitária inespecífica do organismo^{4, 34}. Para a instalação da septicemia, são indispensáveis fatores predisponentes ou desencadeantes, atuando isolada ou associadamente^{21, 34}.

Há concordância geral em que o emprego de antibióticos, imunossupressores e citostáticos é em grande parte responsável pela incidência sempre crescente da candidíase sistêmica^{3, 9, 12, 21}. De 31 casos publicados até 1962, 29 o foram após 1950^{21, 37}.

Os citostáticos e imunossupressores deprimem a resistência imunológica, enquanto que os antibióticos atuam de maneira complexa. O mecanismo básico é a destruição do equilíbrio ecológico da flora orgânica^{10, 21}, eliminando a concorrência pelos nutrientes do meio. Isto permite que os fungos proliferem desordenadamente, liberando endotoxinas de efeito lesivo sobre a mucosa³⁴. A depleção da flora coli resulta na menor biossíntese de vitaminas do complexo B (protetoras dos epitélios¹⁷), da vitamina K (micostática¹⁷) e de substâncias antifúngicas, tais como a colicina e a coliformina^{10, 12, 17, 21, 34}. É necessário também mencionar os efeitos lesivos dos antibióticos *per se*: o contato destas drogas e de seus metabólitos com as mucosas pode irritá-las ou sensibilizá-las diminuindo a resistência local^{10, 34}. A ação potencializadora de certos antibióticos sobre o crescimento dos fungos permanece duvidosa^{21, 34}. Contudo, Rosin³⁴ sugere que as tetraciclinas poderiam ser utilizadas como fonte de nitrogênio por estes agentes. Há também evidências de que as tetraciclinas e o cloranfenicol podem diminuir a produção de anticorpos e a atividade fagocitária³⁴.

As septicemias fúngicas ocorrem com maior frequência em pacientes portadores de doenças crônicas debilitantes^{1, 5, 13}, tais como anemias aplásicas³⁹, neoplasias malignas (particularmente leucoses e linfomas⁴), diabetes mellitus²¹, doenças difusas do tecido conjuntivo e insuficiência renal crônica¹. É incerto se a desnutrição e a debilidade orgânica por si sós predis põem à candidíase sistêmica²¹.

Grandes queimaduras³⁰ ou traumatismos⁸, infusões intravenosas prolongadas^{15, 21, 34}, toxicomania (heroína)¹¹, extrações dentárias^{21, 39} e cirurgia cardíaca^{6, 7} possibilitam o acesso direto do fungo à corrente sanguínea. No caso das cirurgias do trato digestivo, onde o fungo é comensal, a solução de continuidade da mucosa facilita a penetração do mesmo na corrente circulatória³⁹.

Anatomia patológica — O acometimento do sistema nervoso central faz-se por via hematogênica^{11, 38}. Ao exame macroscópico, o encéfalo mostra frequentemente aspecto normal¹⁷, ou revela áreas de necrose, petéquias¹¹ ou ainda formação de abscessos³. O fungo pode também causar meningite de distribuição predominantemente basal, com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e alguns leucócitos neutrófilos¹¹. A localização leptomenígea não parece ser frequente e foi observada apenas em um dos cinco casos de candidíase cerebral relatados por Issel¹⁷. No parênquima nervoso, as lesões são, ao exame histopatológico, fundamentalmente de dois tipos³⁸:

a) Focos múltiplos, em geral macroscópicos¹¹, derivados de disseminação hematogênica, com caráter abscessivo ou granulomatoso. Ambos os caracteres podem estar presentes no mesmo caso¹¹, observando-se também formas intermediárias. Consegue-se usualmente a demonstração histopatológica do agente nessas lesões.

b) Necroses isquêmicas, de expressão macroscópica. Em geral a extensão do foco necrótico é maior que a das lesões propriamente inflamatórias (exsudativa e/ou produtiva) devidas ao fungo³⁸. Tal predomínio das necroses é explicado pela afinidade do parasita pelos vasos, produzindo vasculites necrotizantes com trombozes e pequenas hemorragias¹⁸. As necroses isquêmicas são menos frequentes na candidíase que na fomicose³⁸.

O diagnóstico do gênero *Candida* pode ser feito em cortes histológicos pelo encontro simultâneo de formas em levedura e pseudohifas^{2, 11, 20, 22}, não sendo possível, entretanto, o diagnóstico de espécie apenas por caracteres morfológicos³⁸. Considera-se a técnica argêntica de Grocott¹⁴ como o procedimento de escolha para a demonstração de *Candida* nos tecidos²², mas bons resultados são também obtidos com o PAS e o método de Gram¹¹; neste último o fungo é gram-positivo.

O diagnóstico diferencial com outros fungos, segundo a morfologia do parasita no tecido, deve ser feita principalmente com *Aspergillus* e os ficomicetos. *Aspergillus* (a espécie *fumigatus* é a que mais acomete o sistema nervoso central) caracteriza-se por hifas septadas de diâmetro uniforme, entre 3 e 6 μ , com ramificação dicotômica, não apresentando leveduras^{11, 22}. A classe dos *Phycomycetes* (gêneros *Mucor*, *Rhizopus* e *Absidia*) forma largas hifas não septadas, de diâmetro caracteristicamente muito irregular, sem leveduras¹¹. O *Cryptococcus neoformans* diferencia-se fundamentalmente pela presença da cápsula gelatinosa (que pode faltar) e ausência de hifas.

Dados clínicos — Os sintomas e sinais de acometimento sistêmico por *Candida* são totalmente inespecíficos^{4, 35} e incluem febre, anorexia, mal estar e torpor^{5, 39}. Monilíase oral está presente em um quarto dos casos³⁹. A afecção do sistema nervoso central pode traduzir-se apenas por irritação meningorradicular, ou por sinais encefálicos difusos ou localizatórios³. Tal quadro, instalado de forma rápida em pacientes com uma das condições já discutidas, deve levantar a suspeita de septicemia por fungos, impondo-se investigações comprobatórias³⁴.

Dados laboratoriais — O encontro de fungos na urina, fezes, escarro ou lavado brônquico merece interpretação cautelosa, tendo em vista que a *Candida* pode ser cultivada habitualmente destes materiais em indivíduos sadios⁴, sendo ademais contaminante comum de laboratório¹. A pesquisa quantitativa dos fungos é mais digna de crédito, especialmente quando realizada na urina⁹; a demonstração repetida de mais de 10.000 leveduras por ml é considerada muito sugestiva de septicemia por *Candida*, pois os rins são precoce e intensamente afetados nestes casos³⁴.

As reações sorológicas para a demonstração de infecção por *Candida* não fazem parte da rotina da maioria dos laboratórios. Quando executadas, é difícil interpretá-las⁶, principalmente em função das variações dos resultados com o curso da doença de base³⁴.

A hemocultura, relevante para o diagnóstico, tem sua interpretação igualmente problemática^{1, 15}. A hemocultura positiva só adquire valor quando associada à rápida deterioração do estado geral e ao aparecimento súbito

de grande quantidade de *Candida* na urina¹⁵. A fungemia por si só não implica em invasão tecidual⁹ e pode ser mantida apenas pela permanência de catéter intravenoso contaminado, e eliminada com a retirada do mesmo³⁵. Por outro lado, a hemocultura *negativa* não descarta o diagnóstico de septicemia fúngica, pois, segundo Bodey⁴, apenas 25% dos pacientes com infecções disseminadas apresentam hemoculturas positivas, uma vez que a presença do fungo na circulação é frequentemente transitória⁹.

Outros achados laboratoriais significativos incluem a observação de fungos no interior de leucócitos neutrófilos em esfregaços sanguíneos, e a cultura de fungos a partir do líquido cefalorraqueano ou de órgãos retirados cirurgicamente³⁴. Bodey⁴ acentua a ocorrência de lesões cutâneas típicas nos pacientes com septicemia por *Candida*, podendo o diagnóstico ser estabelecido por biópsias das mesmas.

Terapêutica e prognóstico — A anfotericina B permanece o agente terapêutico de escolha nas septicemias fúngicas, com sucesso em grande número de casos^{3, 4, 21}. Trata-se, contudo, de droga fungistática e de múltiplos efeitos colaterais^{3, 26, 34}. Em consequência, novos medicamentos fungistáticos, de uso sistêmico, tais como a 5-fluorocitosina^{15, 34}, o clotrimazol³⁴ e o miconazol^{34, 35, 41}, têm sido tentadas no tratamento da candidíase, com menores reações colaterais, porém de resultados ainda incertos. Bodey⁴ defende, como terapêutica de escolha, a associação da anfotericina B com a 5-fluorocitosina.

O prognóstico das septicemias fúngicas é muito grave, atingindo 50% de mortalidade em alguns serviços^{33, 35}. Do mesmo modo, outras complicações, como a endocardite micótica, têm êxito letal em 75 a 90% dos casos³⁵. A presença de neutropenia agrava muito o prognóstico⁴, ainda que na vigência de tratamento específico, sendo fundamentais a precocidade do diagnóstico e da instituição da terapêutica³.

RESUMO

Nas septicemias por *Candida*, a localização encefálica é rara, e apenas quatro casos isolados foram publicados no Brasil. Os AA. apresentam cinco observações anátomo-clínicas de candidíase do sistema nervoso central, diagnosticadas somente pela autópsia. Quatro dos pacientes eram adultos e apenas uma criança foi estudada. Todos eram portadores de uma ou mais doenças de base e foram submetidos à terapêutica antibiótica múltipla e prolongada. Os sintomas neurológicos eventualmente atribuíveis à infecção fúngica limitaram-se a convulsões em um caso e rigidez de nuca em outro. Em nenhum as lesões assumiram gravidade suficiente para serem responsabilizadas como causa imediata da morte. Revelaram-se múltiplas e microscópicas em três pacientes, com caráter exsudativo e granulomatoso; macroscópicas em um caso, com aspecto necro-hemorrágico. Na criança, dois granulomas apenas foram observados. O agente etiológico foi identificado como

Candida, nos cortes histológicos, pela técnica de impregnação argêntica de Grocott.

Os autores discutem a patogênese e a anatomia patológica da candidiase sistêmica, bem como seu diagnóstico clínico-laboratorial e a terapêutica. Os achados clínicos e anátomo-patológicos dos presentes casos são analisados à luz da literatura, enfatizando que a incidência de monilíase sistêmica no Brasil deve ser muito superior ao sugerido pela escassa casuística nacional.

SUMMARY

Septicaemic candidiasis with cerebral involvement: a report of five cases

Central nervous system involvement in Candida septicaemia is rare and not more than four cases have been published in Brazil.

Five new cases of systemic candidiasis with cerebral lesions are reported. All patients (four adults and a child) had serious underlying diseases and were submitted to heavy long-term antibiotic therapy with multiple drugs. Seizures in one case and neck stiffness in another were the only neurologic signs that could be attributed to candidiasis. In no case were the lesions severe enough to be considered an immediate cause of death. In three patients, no macroscopic changes were evident in the brain, but microabscesses and granulomata were observed on microscopical examination; another patient had two gross areas with necrotic and haemorrhagic appearance in the cerebral hemispheres; the child had only two microscopic granulomata. The aetiological agent was demonstrated by Grocott's methenamine silver technique in all cases. Involvement of organs other than the central nervous system could be demonstrated in three autopsies.

Discussion is confined mainly to such aspects as the contributory factors in the pathogenesis of systemic candidiasis as well as the marked rise in the incidence of this condition in the past few decades. It is suggested that the frequency of monilial septicaemia in Brazil may be far more serious than apparent from the scarcity of reported cases.

REFERENCIAS

1. ACKERMAN, N. B. & KRONMUELLER, J. — The importance of Candida as an infectious agent. *Surg. Gynecol. Obstet.* 140:65, 1975.
2. ANTHONY, P. P. — A guide to the histopathological identification of fungi in tissues. *J. Clin. Pathol.* 26:828, 1973.
3. BLACK, J. T. — Cerebral candidiasis: case report of brain abscess secondary to Candida albicans, and review of literature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 33:864, 1970.
4. BODEY, G. P. — Lecture. Infections in cancer patients. II. Fungal infections. *Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.* 7:567, 1974.
5. BRAUDE, A. I. & ROCK, J. A. — The syndrome of acute disseminated monilliasis in adults. *Arch. Inter. Med.* 104:91, 1959.
6. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 44-1974. *New Engl. J. Med.* 291:1021, 1974.

7. CLIMIE, A. R. W. & RACHMANINOFF, N. — Fungal (Candida) endocarditis following open-hearth surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 50:431, 1965.
8. DENNIS, D. L.; PETERSON, C. G. & FLETCHER, W. S. — Candida septicemia in a severely traumatized patient. *J. Trauma* 8:177, 1968.
9. ELLIS, C. A. & SPIVACK, M. L. — The significance of candidemia. *Ann. Inter. Med.* 67:511, 1967.
10. ESCHWEGE, J. — Generalized moniliasis with localization in the brain. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 79:250, 1958.
11. FETTER, B. F.; KLINTWORTH, G. K. & HENDRY, W. S. — Mycoses of the Central Nervous System. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 53-62, 1967.
12. GIESSLER, G. & GULOTTA, F. — Moniliasis des Zentralnervensystems. *Zbl. allg. Path.* 105:433, 1964.
13. GONZALEZ-MENDOZA, A. & AGUIRRE-GARCÍA, J. — Mycoses dues a des champignons opportunistes observées au cours de 1000 autopsies. *Saubouraudia* 5:341, 1967.
14. GRIDLEY, M. F. — Manual of Histologic and Special Staining Technics. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1957. p. 190.
15. HILL, H. R.; MITCHELL, T. G.; MATSEN, J. M. & QUIE, P. G. — Recovery from disseminated candidiasis in a premature neonate. *Pediatrics* 53:748, 1974.
16. HOFFMANN, E. — Candidiasis visceral hematogena. Revisión de la literatura y estudio de 14 casos. *Antioquia Med.* (Bogotá) 14:16, 1964.
17. ISSEL, W. — Über den Befall des Zentralnervensystems mit *Candida albicans*. *Ärztl. Forsch.* 25:34, 1971.
18. JELLINGER, K. & BANKL, H. — Central nervous system and skeletal muscle involvement in systemic candidiasis. *Acta Neuropathol.* (Berl.) 18:257, 1971.
19. KANDA, M.; MORIYAMA, M.; IKEDA, M.; KOJIMA, S.; TOKUNAGA, M. & WATANABE, G. — A statistical survey of deep mycoses in Japan with particular reference to autopsy cases of cryptococcosis. *Acta Pathol. Jap.* 24:595, 1974.
20. KONEMAN, E. W. & TRUPELL, J. E. — Diagnosis of pulmonary fungous infections. *Geriatrics* 29(2):99, fev. 1974.
21. LOURIA, D. B.; STIFF, D. P. & BENNETT, B. — Disseminated moniliasis in the adult. *Medicine* (Baltimore) 41:307, 1962.
22. LURIE, H. I. & DUMA, R. J. — Opportunistic infections of the lungs. *Human Pathol.* 1:233, 1970.
23. MAFFEI, W. E. — Micoses do sistema nervoso. *Anais Fac. Med. Univ. S. Paulo* 19:297, 1943.
24. MARIGO, C. — Monilíase na infância. Estudo baseado em 93 casos observados em necrópsias. *Arq. Hosp. Sta. Casa S. Paulo* 8(4):57, dez. 1962.
25. MONTEIRO, D. C. M.; LOPES, Z. A. & FERNANDES, W. S. O. — Moniliasis na infância. Comprometimento do sistema nervoso central. Resumos do X Congresso Brasileiro de Patologia. Curitiba, 1 a 7 de setembro, 1974. Resumo 180.
26. OLIVERO, J. J.; LOZANO-MENDEZ, J.; GHAFARY, E. M.; EKNOYAN, G. & SUK, W. N. — Mitigation of amphotericin B nephrotoxicity by mannitol. *Brit. Med. J.* 1:550, 1975.
27. PAGLIOLI, E.; TIBIRIÇA, P. Q. T. & BECKER, P. F. L. — Micoses do sistema nervoso. Estudo de dois casos. *Anais Cinquent. Fac. Med. Porto Alegre* 2:171, 1951.
28. PEÑA, C. E. — Deep mycotic infections in Colombia. A clinicopathologic study of 162 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 47:505, 1967.
29. PETERS, G. — *Neuropatología Clínica*, 2.ª ed., Toray, Barcelona, p. 409, 1974.
30. RAYNER, C. R. W. — Disseminated candidiasis in a severely burned patient. Case report. *Plast. Reconstr. Surg.* 51:461, 1973.
31. RITTER, F. H. — Tumor cerebral granulomatoso por paracoccidíóide. A propósito de dois casos operados. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 6:352, 1948.
32. ROCHA, J. M. — Candidíase, doença geral. *Bol. Inst. Puer. Univ. Brasil.* 22:143 1965

33. RODRIGUES, R. J. & WOLFF, W. I. — Fungal septicemia in surgical patients. *Ann. Surg.* 180:741, 1974.
34. ROSIN, H. — *Candida albicans*-Sepsis. Pathogenese, Nachweis und Chemotherapie. *Dtsch. med. Wsch.* 99:2526, 1974.
35. SENDMANN, W. & MÜLLER, E. — Arterielle Thrombembolie bei *Candida albicans*-Sepsis. Beitrag zum chirurgischen Problem der *Candida*-Septikämie. *Dtsch. med. Wsch.* 99:2519, 1974.
36. SMITH, L. W. & SANO, M. E. — Moniliasis with meningeal infection. *J. Infect. Dis.* 3:187, 1933.
37. SWENBERG, J. A.; KOESTNER, A. & TEWARI, R. P. — Experimental mycotic encephalitis. *Acta Neuropathol. (Berlin)* 13:75, 1969.
38. VORREITH, M. — Mycotic encephalitis. *Acta Neuropathol. (Berlin)* 11:55, 1968.
39. WINNER, H. I. & HURLEY, R. — *Candida albicans*. J. & A. Churchill Ltd., London, 1964.
40. WITTIG, E. O.; LOPES, R. W. & KASTING, G. — Meningencefalite a *Candida*. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 31:146, 1973.
41. WÜST, H. J. & LENNARTZ, H. — Erfolgreiche Behandlung der Hefeseptis mit Miconazol. *Dtsch. med. Wsch.* 99:2515, 1974.

Departamento de Anatomia Patológica — Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP — Caixa Postal 1170 — 13100 Campinas, SP — Brasil.