

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA CRIPTOCOCOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

CONSIDERAÇÕES SOBRE 16 CASOS

A. SPINA-FRANÇA *
JEOVÁ B. DA SILVA **

A criptococose é doença relativamente rara, produzida pelo *Cryptococcus neoformans* (Torula histolytica), levedura que se encontra na película de frutas, na pele e mucosas de pessoas aparentemente saudáveis e em solos ricos em dejeções de certas aves. As vias respiratórias superiores constituem a porta de entrada mais comum para a levedura que, aspirada, pode atingir a árvore brônquica, propiciando o desenvolvimento das formas pulmonares da doença⁵. A partir do foco pulmonar a levedura pode disseminar-se por via hematogena, atingindo diversos órgãos e tecidos, inclusive sistema nervoso central (SNC) e leptomeninges.

Embora a criptococose do SNC fosse conhecida desde o início do século, foi a partir da monografia de Stoddard e Cutler, em 1916, que passou a merecer a devida atenção, como complicação grave e relativamente comum, segundo Carton e Mount⁸. Até 1951, de cerca de 220 casos registrados de criptococose e reunidos pelos últimos autores, 178 (81%) apresentavam complicações para o lado do SNC. Desde essa época tem-se tornado mais freqüente o registro de casos de criptococose do SNC, fato que, segundo uns, seria decorrente do excessivo uso de antibióticos e de corticosteróides e, segundo outros, seria explicado pelo emprêgo sistemático de métodos mais precisos de diagnóstico¹⁴.

Na forma meningecefalítica o quadro clínico costuma ser severo, sendo fácil a confusão com outros processos mórbidos subagudos do SNC e leptomeninges (encefalites de outra natureza, tumores, abscessos cerebrais e, em especial, a neurotuberculose)¹⁵. A doença evolui de modo desfavorável, a não ser que o diagnóstico precoce possibilite a adoção de medidas terapêuticas adequadas e oportunas.

Fundamenta-se o diagnóstico na verificação da presença do *Cryptococcus neoformans* no líquido cefalorraqueano (LCR), documentada quer pelo exame direto quer mediante cultura. O exame microscópico de preparados do sedimento do LCR com tinta da China é o que oferece melhores

Trabalho da Clínica Neurológica da Fac. de Med. da Univ. de São Paulo (Prof. A. Tolosa): * Professor assistente e Docente livre; ** Instrutor de Neurologia na Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatú.

possibilidades diagnósticas e o meio de Sabouraud é o mais largamente empregado para a cultura¹⁸.

A anfotericina-B é, até o presente, a única medicação de reconhecida eficácia no tratamento da criptococose, quando empregada de modo precoce. A droga costuma desencadear efeitos colaterais indesejáveis — entre os quais se destaca o comprometimento da função renal — obrigando a que seu emprego se faça cautelosamente^{14, 16, 21}.

No Brasil, desde que em 1941 Almeida e Lacaz² descreveram o primeiro caso de criptococose do SNC, vários autores ocuparam-se do problema^{3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 17, 20}, destacando-se a casuística do grupo de trabalho da Escola Paulista de Medicina que até 1964 reunia 20 casos¹³. Nas várias publicações provenientes dessa Escola, são analisados aspectos clínicos, do diagnóstico e do tratamento pela anfotericina-B^{13, 14, 15, 18} e do quadro anátomo-patológico⁴.

Considerando a importância do diagnóstico precoce da criptococose do SNC na indicação de terapêutica por anfotericina-B, esta investigação visa detalhar os aspectos clínicos e laboratoriais que mais se salientam do ponto de vista neurológico. Obedecendo a êsse propósito, é feita a análise de 16 casos da doença; para ilustrar os bons efeitos que podem ser obtidos com o tratamento por anfotericina-B, dois casos são relatados com maior detalhe.

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 16 dos casos de criptococose do SNC observados entre 1951 e 1966 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esse material compreende todos os casos acompanhados na Clínica Neurológica (5 pacientes) e a maioria daqueles acompanhados em outras clínicas. Dois dos casos da Clínica Neurológica tinham sido registrados anteriormente: o caso 1 por Canelas e col.⁷ e o caso 3 por Tolosa e col.²⁰; o paciente estudado por Pereira e col.¹⁷, observado em outra Clínica, não foi incluído neste estudo.

Os dados de identificação e de diagnóstico são apresentados no quadro 1. O paciente mais jovem tinha 17 e o mais idoso 60 anos de idade; 12 eram homens e 4, mulheres; 11 eram brancos, 4 eram amarelos e um, preto; 11 provinham do Estado de São Paulo (dois da Capital e 9 do interior) e 5 de outros Estados do Brasil (dois da Bahia, um de Mato Grosso, um da Paraíba e um do Paraná).

O diagnóstico de criptococose do SNC foi estabelecido mediante a demonstração do *C. neoformans* no LCR e/ou mediante os dados do exame anátomo-patológico. Em 4 pacientes (casos 4, 5, 6, 11) foi também encontrada a levedura no escarro, no suco gástrico ou no lavado traqueobrônquico. Dos 11 casos em que foi feita necropsia a criptococose no SNC foi assinalada em 10% em um não há referência ao estudo anátomo-patológico do SNC (caso 8). O processo inflamatório desencadeado pelo *C. neoformans* acometia predominantemente o encéfalo e leptomeninges em 9 casos; em um a doença era caracterizada por granuloma criptocócico intrarraqueano (caso 5). Os dados de necrôpsia permitiram verificar criptococose de outros órgãos ou aparelhos em 9 casos; em 7 havia comprometimento pulmonar (casos 1, 7, 8, 9, 10, 11 e 13); no caso 10 foram encontradas lesões próprias à doença também no fígado, baço e rins; no caso 14, no fígado e intestino; no 15, no peritônio, medula óssea e gânglios linfáticos e no caso 11, no fígado, baço, rins, intestino, pâncreas, glândulas suprarrenais, coração e gânglios linfáticos. Em três casos a levedurose estava associada a outras doenças:

no caso 2 a tuberculose, no caso 5 a linfogranulomatose maligna e, no caso 15, a linfossarcoma.

Caso	Nome	Idade (anos)	Sexo	Côr	Registro	Diagnóstico	
						LCR	Necrópsia
1	K.Y.	40	M	a	132.726		+
2	O.S.	36	F	b	242.495		+
3	M.S.S.	29	M	b	405.832	+	
4	D.M.	41	M	b	414.483	+	
5	S.B.	33	M	b	206.537		+
6	J.A.	60	M	a	439.138	+	
7	A.C.C.	23	F	b	450.459	+	+
8	R.E.S.	29	M	b	515.529	+	
9	G.B.M.	18	M	b	515.824	+	+
10	DJ.L.	41	M	b	641.286		+
11	S.T.	34	F	a	668.524	+	+
12	T.N.	55	M	a	696.711		+
13	M.M.A.	37	F	p	690.582		+
15	A.A.O.	37	M	b	699.761	+	
14	W.S.	46	M	b	808.207	+	+
16	H.O.C.	17	M	b	769.871	+	

Quadro 1 — Dados de identificação dos 16 casos estudados. Legenda: côr (a, amarela; b, branca; p, preta). O diagnóstico baseou-se na demonstração do *Cryptococcus neoformans* no LCR (+) e/ou na presença no SNC de lesões próprias à criptococose na necrópsia (+).

O método de estudo compreendeu o levantamento dos dados sobre tempo de doença, manifestações clínicas, alterações do LCR e terapêutica.

O tempo de doença abrange o período entre o aparecimento da sintomatologia e a morte, exceto para dois pacientes (casos 14 e 16) que ainda estão vivos, sendo o tempo de doença referente ao período que vai da instalação dos sintomas até a última revisão do caso.

As manifestações clínicas analisadas compreendem a ocorrência de febre, cefaléia, vômitos, ambliopia, sinais de meningismo e papiledema, além de presença de sintomatologia sugestiva de comprometimento encefálico, medular, radicular e de nervos cranianos.

Em relação ao LCR foram revistos os dados sobre a pressão, citologia, concentrações de proteínas totais, taxa de cloretos e glicose, exame micológico (direto e cultura em meio de Sabouraud).

Com relação à terapêutica adotada os pacientes foram separados consoante tivessem sido medicados com anfotericina-B ("Fungizone", Squibb) ou não. Esse medicamento foi empregado por via intravenosa e intrarraqueana, seguindo em suas linhas gerais o esquema preconizado por Sampaio¹⁹. Assim, 25-50 mg da droga dissolvidos em 500 ml de solução glicosada a 5% eram administrados por via intravenosa, gôta a gôta, diariamente ou em dias alternados até completar o total de 2 g. Para prevenir reações colaterais imediatas era juntado ao soluto um corticosteróide (100-200 mg de "Solu-Cortef"). Para a via intrarraqueana eram usados de 0,5 a 1,0 mg da droga e 25-50 mg do mesmo corticosteróide. Entre os efeitos colaterais da anfotericina-B convém salientar reações imediatas à aplicação (calafrios e febre), flebites, perturbações gastrintestinais e comprometimento renal. O aparecimento destes últimos efeitos colaterais obriga a suspender temporariamente o uso da medicação e reiniciá-lo alguns dias depois, em doses diárias menores.

RESULTADOS

Encontram-se no quadro 2 os dados sôbre o quadro clínico e, no quadro 3, os dados sôbre o quadro líquórico.

Evolução e tempo de doença — Entre a instalação dos sintomas e a morte não decorreram mais de 6 meses em 9, de 6 meses a 2 anos em 4 e mais de 2 anos em um caso. Para os dois pacientes que ainda estão vivos, desde o início da doença até a última consulta decorreram mais de dois anos.

Caso	Tempo de doença	Febre	Cefaléia	Vômitos	Ambliopia	Papiledema	Meningismo
1	1a 9m	+	+	+			-
2	23d	+	+	-		+	-
3	2m	+	+	-	+	+	+
4	2m	+	+	-			-
5	1a 6m	+	-	-			-
6	3m	+	+	-			+
7	20d	+	+	+	+	-	+
8	15d		+	+	+	+	+
9	8d	+	+	-		-	+
10	4m	-	-	-			-
11	9m	+	+	-	+		+
12	5m	+	+	+	+	+	+
13	4a	+	+	-		-	
14	4a	+	+	+	+	+	+
15	1a 6m	-	+	+		-	-
16	2a 6m	+	+	+	+		+

Quadro 2 — Tempo de doença e principais manifestações clínicas. Legenda: a, anos; m, meses; d, dias; (+) presente; (-) ausente.

Quadro clínico — Apresentaram febre durante a evolução 13 pacientes; a hipertermia era discreta na maioria dos casos. A cefaléia representou a queixa principal de 14 pacientes: 7 dêles referiam também a ocorrência de vômitos e 7, de ambliopia. O exame oftalmoscópico, feito em 9 dêsses pacientes, evidenciou papiledema em 5.

Sinais de meningismo foram observados em 9 pacientes. Com maior freqüência foi registrada rigidez de nuca; os sinais de Kernig e Brudzinski nem sempre se achavam presentes. Nesses 9 pacientes com meningismo foram assinalados também: sinais de sofrimento radicular em 5, representados por abolição dos reflexos musculares profundos (casos 3, 7, 8, 9, 16) e presença do sinal de Lasègue (caso 7); hipoacusia em um (caso 8); paralisia do nervo abducente em dois (casos 7 e 14) e do nervo facial em dois (casos 8 e 11); sinais de comprometimento associado do encéfalo em 6 (casos 6, 8, 9, 12, 14, 16). Nos casos nos quais havia sinais de meningismo foram assinalados: sintomas sugestivos de comprometimento encefálico em 4 (casos 1, 2, 4, 15), sintomas sugestivos de comprometimento radiculomedular em nível lombossacro em um (caso 5); no caso 13 havia comprometimento da motricidade extrínseca do olho esquerdo; no caso 10 nada havia que sugerisse o comprometimento do SNC, sômente demonstrado mediante necrópsia.

Quadro líquórico — Não pôde ser examinado o LCR de dois pacientes (casos 2 e 10), que faleceram pouco tempo depois da internação. No caso 9, que também faleceu logo após a internação, não foi feito o exame de rotina do LCR; a amostra colhida foi submetida apenas a exame visando microrganismos, por apresentar-se turva. No caso 5 não foi computado o resultado do exame do LCR, pois foi examinada amostra colhida por punção sub-occipital (amostra normal), não constando o resultado do exame do LCR lombar, cuja análise estava indicada considerando o quadro clínico de comprometimento mielorrádicular.

A pressão foi determinada em 8 casos, sendo aumentada em 3 (casos 3, 8, 15) e normal nos restantes.

O exame citológico foi feito em 11 casos. Em dois o número de células era normal (casos 11 e 13) e nos demais havia pleocitose: ligeira e a linfomononucleares em um (caso 15); discreta em dois (caso 6 em que era devida predominantemente a polinucleares neutrófilos e caso 14, em que era devida a linfomononucleares); moderada em um (caso 4), em que era devida a linfomononucleares predominantemente; nítida nos 5 casos restantes. Em um destes não há referência ao tipo celular (caso 7); em um era devida a linfomononucleares (caso 1); em dois era predominantemente a linfomononucleares (casos 3 e 16), sendo que neste último ocorria associadamente eosinofloraquia; em um a pleocitose era de tipo misto (caso 12). No caso 8 não foi feita contagem das células, prejudicada pela grande quantidade de leveduras presente na amostra (cêrca de 17.000 por mm³).

A concentração protéica, determinada em 12 casos, era normal em três (casos 8, 11, 13) e estava aumentada nos demais: aumento discreto em três (casos 3, 7, 14), moderado em 5 (casos 1, 4, 6, 15, 16) e intenso em um (caso 12).

A concentração de cloretos foi determinada em 11 casos, sendo normal em 5 (casos 4, 8, 11, 14, 16) e diminuída nos demais. A menor concentração encontrada foi de 600 mg/100 ml.

A concentração de glicose foi determinada em 12 casos, sendo normal em três (casos 8, 11, 14) e diminuída nos demais. O menor valor encontrado foi de 8 mg/100 ml.

O exame micológico direto foi feito em 11 casos: foi negativo em um (caso 16), mostrou a presença de leveduras que não foram devidamente identificadas em um (caso 1) e mostrou a presença de *C. neoformans* nos demais. A cultura em meio de Sabouraud foi feita em 6 casos, resultando estéril em dois e desenvolvendo-se o *C. neoformans* em 4. No caso 16 a levedura foi isolada mediante a cultura, apesar de não ter sido encontrada pelo exame micológico direto.

Caso	P.	Pr.	Citologia					Proteínas	Cloretos	Glicose	Micológico		
			Global m.m ³	Específica (%)							mg/100 ml	Dir.	Cult.
				L	M	N	E						
1	SOD		381	80	20	0	0	100	600	13		-	
3	SOD	35	405	79	12	9	0	50	680	21	+	+	
4	SOD	18	102	78	20	2	0	90	720	17	+	+	
6	SOD	16	47	26	4	70	0	58	655	8	+		
7	VD		202					30	650	35	+		
8		80						20	710	64	+		
9	LD										+		
11			3					10	740	78	+	-	
12			364	85	15	50	0	1400	660	46			
13	SOD	5	4					16		47			
14	SOD	18	20	85	15	0	0	37	690	74	+		
15	LD	44	8	88	12	0	0	74	650	35	+	+	
16	SOD	12	522	75	13	10	2	155	690	26	-	+	

Quadro 3 — Dados do exame do LCR: colheita mediante punção (P.) sub-occipital (SOD), lombar (LD) ou ventricular (VD), com o paciente deitado; Pr. = pressão inicial em cm de água; exame citológico (L = linfócitos, M = monócitos, N = polinucleares neutrófilos, E = células eosinófilas); nos resultados do exame micológico (dir. = direto e cult. = cultura) é assinalada (+) a presença e (-) a ausência de leveduras com os caracteres morfológicos do *C. neoformans*.

Tratamento — Não foram medicados com anfotericina-B 12 pacientes; todos faleceram, sendo que um foi medicado com cloranfenicol (caso 2), dois com penicilina, cloranfenicol e estreptomina (casos 6, 12), dois com cloranfenicol (casos 8, 13) um com penicilina e sulfamídicos (caso 1), um com sulfamídicos (caso 3), um com Actidione (caso 4) e um com Actidione e sulfamídicos (caso 7). Três pacientes não receberam qualquer dos medicamentos relacionados.

Foram tratados com anfotericina-B 4 pacientes; dois faleceram ainda nos estádios iniciais da terapêutica (casos 11, 15) e dois ainda estão vivos, apresentando remissão da sintomatologia e das alterações do LCR. Um deles recebeu 4,3 g do medicamento (caso 14) e o outro 2,0 g (caso 16).

Aspectos clínicos e laboratoriais dos casos 14 e 16 — Para avaliar o efeito terapêutico da anfotericina-B são descritos a seguir os casos dos pacientes que estão vivos.

CASO 14 — Paciente atendido na Clínica Neurológica desde novembro-1965. Doença iniciada cerca de dois anos antes por episódios esporádicos de cefaléia. Progressivamente esses episódios tornaram-se mais frequentes e a cefaléia mais intensa, acompanhando-se de vômitos e ambliopia. Em julho-1965 o paciente teve crise convulsiva e, desde então, diplopia. Ao ser examinado, queixava-se de cefaléia intensa e apresentava hipertermia discreta, sinais de meningismo, estrabismo convergente à esquerda e papiledema. O craniograma evidenciou sinais de hipertensão intracraniana; o eletrencefalograma mostrou sinais de sofrimento cerebral difuso (ondas teta de voltagem elevada); a carótido-angiografia foi normal. Os resultados dos exames do LCR acham-se no quadro 4; o diagnóstico etiológico só foi estabelecido pelo exame feito em 11-março-1966.

A partir de então foi iniciada terapêutica por anfotericina-B, tendo sido administrados 2,025 g do medicamento por via intravenosa até início de maio. Houve progressiva melhora do quadro clínico; as alterações do LCR regrediram parcialmente, embora ainda fossem encontradas leveduras no exame direto.

Dias depois o paciente voltou a queixar-se de cefaléia intensa, náuseas e ambliopia e, em 19-maio, foi iniciada nova série de anfotericina-B. Durante esta série recebeu também 5 aplicações de 0,5 a 1,0 mg do medicamento por via intrarraqueana. A medida em que o paciente melhorava, as aplicações intravenosas de anfotericina-B foram sendo espaçadas. Até fins de agosto-1966, recebeu mais de 1,450 g do medicamento. Houve regressão da sintomatologia, mas ainda eram encontrados *C. neoformans* no LCR.

Em novembro-1966 houve novo recrudescimento dos sintomas, sendo feita outra série de anfotericina-B por via intravenosa (0,875 g). Desde então e até a última consulta (dezembro-1967) o paciente apresentava-se sem queixas, em condições clínicas satisfatórias. Não mais foram observadas leveduras no LCR; a última pesquisa foi feita em novembro-1967, ocasião em que o LCR se achava normal.

No total, recebeu este paciente cerca de 4,35 g de anfotericina-B por via intravenosa.

CASO 16 — Paciente atendido na Clínica Neurológica desde julho-1965. Doença iniciada 6 meses antes por episódios de cefaléia. A esses episódios associaram-se vômitos, tontura e ambliopia; dois meses depois ocorreu crise convulsiva. Ao exame o paciente apresentava hipertermia discreta, sinais de meningismo, abolição dos reflexos musculares profundos e palidez da papila do olho esquerdo. Eletrencefalograma normal. Radiografia do tórax normal. No exame do LCR foi verificada pleocitose predominantemente linfomononuclear, hiperproteínorraquia e hipoglicorraquia (quadro 5). Com a suspeita de neurotuberculose foi iniciado tratamento com est eptomina e hidrazida, sem que se observassem melhoras. Essa medicação foi suspensa, dando lugar ao uso da anfotericina-B por via intravenosa quando desenvolveram-se colônias de *C. neoformans* na cultura em meio de Sabouraud feita a partir da amostra de LCR colhida em abril-1966. No total foram administradas 2 g do medicamento. Houve melhora progressiva do quadro clínico.

Em setembro-1967, ocasião da última consulta, o paciente mantinha-se sem queixas relacionadas à doença. As alterações do LCR regrediram também, embora não tivessem desaparecido completamente até junho-1967.

Data	Pr.	Citologia				Proteí- nas	Clore- tos	Gli- cose	Mico- lógico direto		
		Global mm ³	Específica (%)							mg/100 ml	
			L	M	N						E
18-11-65	18	20	85	15	0	0	37	690	74		
10- 2-66	8	210	87	10	0	3	46	730	85		
11- 3-66	72	27	71	11	18	0	33		47	+	
21- 3-66	25	34	88	12	0	0	30	720	56	+	
15- 4-66		10	95	5	0	0	11	700	66	+	
27- 5-66	20	4					23	690	63	-	
2- 6-66	25	1,3					24	740	43	+	
30- 6-66	10	1,6					27	690	68		
8- 8-66	17	3,3					27	705	51	+	
14- 9-66	20	8	94	6	0	0	14	705	35	+	
21- 9-66		93	82	10	8	0	112		29	-	
31-10-66		38	80	17	3	0	75	720	35	-	
30-11-66	16	1					17	720	70		
3- 2-67	26	13	90	10	0	0	29	690	40	-	
8- 3-67	25	6,6	88	12	0	0	17	700	54		
23-11-67		0					17	700	62	-	

Quadro 4 — Evolução do quadro líquórico do caso 14. Amostras colhidas mediante punção SOD, exclusive a de 31-10-66 colhida por via LD. Mesma legenda que no quadro 3.

Data	Pr.	Citologia				Proteí- nas	Clore- tos	Gli- cose	Mico- lógico direto		
		Global mm ³	Específica (%)							mg/100 ml	
			L	M	N						E
25- 6-65	12	522	75	13	10	2	155	690	26		
18-10-65	20	186	80	15	5	0	356	640	18		
12- 1-66	13	400	70	15	15	0	392	660	18		
11- 4-66	20	373	85	15	0	0	280	690	24	-	
4- 6-66		219	71	18	11	0	380	760		-	
13- 6-66	11	54	83	15	2	0	134	680	41	-	
30- 6-66	13	60	80	15	5	0	154	700	29	-	
13- 7-66	12	31	88	11	1	0	68	690	42		
5- 8-66		13,6	92	8	0	0	82	710	48		
24- 8-66	5	15	85	10	5	0	155	690	26		
15- 2-67	10	12	90	10	0	0	44	690	40	-	
27- 6-67		3,3					35	720	48		

Quadro 5 — Evolução do quadro líquórico do caso 16. Amostras colhidas mediante punção SOD. Mesma legenda que no quadro 3.

COMENTARIOS

Na casuística reunida verifica-se que a criptococose do SNC ocorreu em pacientes de grupos raciais diversos e provenientes de várias regiões do País. Todos os pacientes eram adultos e, na sua maioria, do sexo masculino, fatos que confirmam dados anteriormente registrados sobre a doença. Também nesta série confirma-se a tendência de associar-se e levedurose a outras doenças sistêmicas: em um caso associou-se a tuberculose, em um a moléstia de Hodkin e em um a linfossarcoma.

A criptococose do SNC costuma evoluir de modo desfavorável quando não tratada por anfotericina-B. Segundo Giorgi e col.¹⁴, há apenas dois casos registrados que não foram tratados com êsse medicamento e que sobreviveram; a morte ocorre geralmente dentro dos dois primeiros anos de evolução, sendo de cerca de 6 meses a média de sobrevida. Dos 12 casos ora registrados e não medicados com anfotericina-B, um faleceu após evolução de cerca de 4 anos; os demais faleceram com menos de dois anos de doença, sendo que em 4 pacientes a morte ocorreu em menos de um mês de doença e outros 5 faleceram em menos de 6 mess. Dêsses 12 pacientes, 9 receberam uma ou mais das várias medicações que na época eram propostas para o tratamento da criptococose (diversos tipos de antibióticos, sulfamídicos e o fungicida Actidione).

Modificação do panorama evolutivo da doença somente ocorreu com a introdução da anfotericina-B (1955). Giorgi e col., em 1959, foram os primeiros em nosso meio, a registrar os bons resultados obtidos com êsse medicamento em dois pacientes com criptococose do SNC¹⁴. Até 1964, Giorgi e Reis tinham tratado com essa droga 9 casos, três dos quais tinham falecido¹³. No material apresentado neste trabalho dois dos 4 casos tratados pela anfotericina-B ainda estão vivos, com remissão da sintomatologia clínica e das alterações do LCR. Desde o início da doença até fins de 1967, em ambos, decorreu período de tempo maior que 2 anos. Os dois outros medicados tardiamente com anfotericina-B faleceram antes de ser completado o tratamento com essa droga.

Sendo possível esperar bons resultados com o tratamento pela anfotericina-B, o diagnóstico da criptococose deve ser estabelecido o mais precocemente possível, pois os efeitos do medicamento não são imediatos. Assim sendo, procedeu-se à revisão da sintomatologia dos casos apresentados, bem como das alterações do LCR, para ressaltar os dados que podem conduzir mais prontamente ao diagnóstico.

Um dos pacientes apresentava comprometimento mielorradicular por granuloma criptococócico, demonstrado ao exame anátomo-patológico. Êste tipo de localização da criptococose é raro¹, não tendo sido feito o diagnóstico em vida.

Os demais casos apresentavam formas meningecefalíticas da doença. Excluindo o caso 10, em que o acometimento do SNC só foi verificado na autópsia, os outros pacientes apresentavam quadros clínicos variáveis mas com certos dados que se apresentavam como denominador comum.

Na maioria dos pacientes a hipertermia era discreta e descontínua (picos febris de pequena amplitude), podendo ter passado despercebida, mascarada pela sintomatologia de hipertensão intracraniana, esta marcada por crises de cefaléia intensa, que tendiam a se tornar cada vez mais próximas entre si, para, finalmente, dar lugar a cefaléia contínua e intensa. A cefaléia fazia parte da queixa de todos êsses pacientes, sendo que em 7 ocorriam também vômitos e, em 7, ambliopia. A estase papilar, pesquisada em 9 casos, foi constatada em 5, corroborando a vigência da hipertensão intracraniana. Como a hipertermia pode passar despercebida e a cefaléia costuma ser intensa, compreende-se porque a orientação diagnóstica pode desviar-se do sentido correto, mormente quando há estase papilar também.

Ao lado da sintomatologia devida à hipertensão intracraniana, foram assinalados sinais de meningismo (9 casos), discretos na maioria das vezes. O predomínio da rigidez de nuca sôbre os demais sinais de meningismo pode levar à confusão entre rigidez de nuca própria ao meningismo e aquela da fixação tônica da cabeça que, na hipertensão intracraniana de origem tumoral, sugere haver engasgamento das amígdalas cerebelares.

Além do quadro de hipertensão intracraniana e do de irritação meníngea, sinais de comprometimento do encéfalo foram encontrados em 10 dos casos registrados, sendo de tipo variável e sugerindo ora sofrimento cerebral difuso, ora localizado. Não é incomum, também a verificação de sinais de comprometimento de nervos cranianos. No material apresentado salientaram-se o comprometimento de nervos relacionados à motricidade ocular (em especial o abducente), à motricidade da face, bem como do nervo acústico.

Das alterações do LCR na forma meningencefálica convém salientar a pleocitose de intensidade variável. Embora fôsse ela predominantemente a linfomononucleares, os polinucleares foram observados com certa freqüência, por vezes prevalecendo na fórmula citológica. Menos freqüente foi a observação de células eosinófilas, achado que pode determinar confusão com as parasitoses do SNC. Ao lado da pleocitose, destacaram-se a hiperproteíno-rraquia, a hipocloretorraquia e a hipoglicorraquia. Êsses dados mostram que as alterações do LCR na criptococose são de tipo inflamatório subagudo, prestando-se a confusão com outros processos inflamatórios do SNC e leptomeninges em especial com a neurotuberculose. O destaque desta última é realçado pelo quadro clínico de tipo meningencefálico, comum às duas. No entanto, na neurotuberculose a sintomatologia de hipertensão intracraniana não costuma ser tão acentuada, nem prevalecer sôbre o restante das manifestações clínicas. Além disso, se na neurotuberculose é difícil chegar-se ao diagnóstico de certeza pela dificuldade com que se encontram os bacilos álcool-ácido resistentes ao exame direto do sedimento do LCR, já na criptococose é comum o achado de levedura mediante o exame direto, mormente quando o sedimento é preparado para exame microscópico pela tinta da China, modalidade de técnica que permite o pronto reconhecimento do *C. neoformans* (Fig. 1). Entre os casos apresentados a pesquisa

foi positiva em 9. A cultura em meio de Sabouraud veio acrescentar a êles mais um caso, no qual a levedura não fôra observada no exame direto.

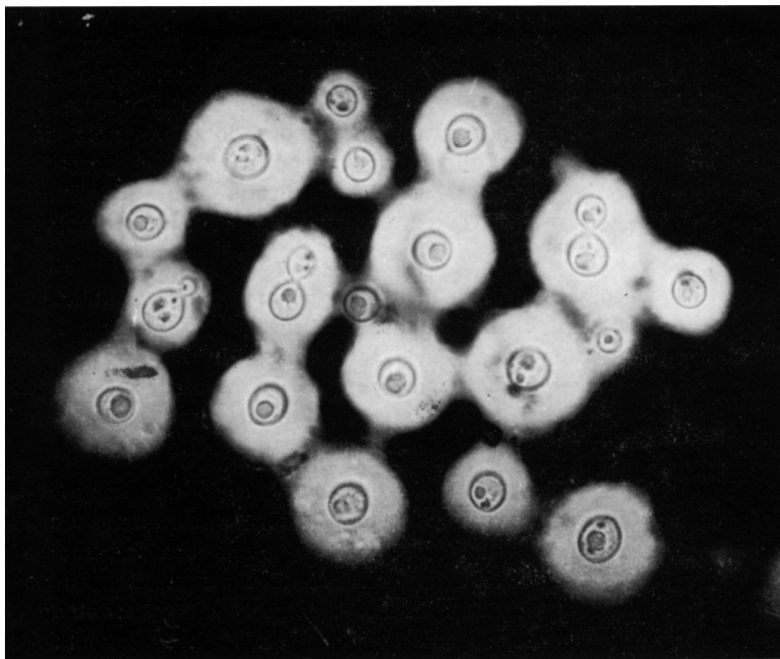


Fig. 1 — *Cryptococcus neoformans* ao exame direto do sedimento do LCR preparado com tinta da China (750 ×).

RESUMO

Revisão de 16 casos de criptococose do SNC acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 1951 e 1966. O diagnóstico baseou-se na demonstração de *C. neoformans* no LCR e/ou nos dados de necropsia. A revisão foi feita para salientar a importância do diagnóstico precoce da doença visando o tratamento por anfotericina-B. Dos 4 pacientes tratados com tal medicamento, dois faleceram. Nestes casos o tratamento fora iniciado tardiamente, quando a doença se achava nos estádios finais de evolução. Nos dois casos em que a medicação foi iniciada em tempo hábil, a evolução foi favorável, encontrando-se os pacientes em boas condições clínicas e com remissão das alterações do LCR. Êstes dois últimos casos são descritos com maior detalhe.

Baseados na casuística apresentada os autores chamam a atenção para os quadros clínicos observados mais comumente, em especial para a dissociação entre o quadro de hipertensão intracraniana, em geral exuberante, e o de meningencefalite. Chamam os autores a atenção também para o fato de poderem as alterações do LCR levar à confusão com outros tipos de meningencefalite, especialmente a tuberculosa. Para o esclarecimento diag-

nóstico salientam a importância do exame direto do sedimento do LCR preparado com tinta da China. O reconhecimento da levedura ao exame direto na série analisada ocorreu em 9 casos.

SUMMARY

*Cryptococcosis of the central nervous system: diagnosis and treatment.
A study of sixteen cases.*

Sixteen cases of cryptococcosis of the central nervous system diagnosed at Hospital das Clínicas of São Paulo University Medical School between 1951 and 1966 were reviewed. The diagnoses were based on the appearance of *C. neoformans* in cerebrospinal fluid (CSF) examination and/or autopsy findings.

The study was made to point out the importance of early diagnosis in the treatment by amphotericin-B. Of the four patients treated with this medicine, two deceased. In these two cases the diagnosis was made when the disease was in the final stage. Of the two cases diagnosed and treated in early stages the results was favorable. The clinical history of the cases is reported. The other twelve patients were treated with different medications and all expired.

In order to point out the main clinical and laboratory data that may suggest the disease the cases were reviewed. The revision enabled the authors to point out the importance of the dissociation between the pronounced intracranial hypertensive symptoms and those of meningo-encephalitis. The authors call attention to the CSF changes, which may be confused with those found in other types of meningo-encephalitis, especially the tuberculous one. The confusion is frequently avoided when *C. neoformans* is searched through the direct exam (especially using the China ink process). This examination enabled one to find the yeasts in the majority of the cases: in nine out of eleven of the reported cases *C. neoformans* was demonstrated by direct examination.

REFERÊNCIAS

1. ALAJOUANINE, Th.; HOUDART, R. & DROUHET, E. — Les formes chirurgicales spinales de la torulose: torulome de la queue de cheval. Rev. Neurol. 88:153-163, 1953.
2. ALMEIDA, F. & LACAZ, C. S. — Micose pelo *Cryptococcus neoformans*. Primeiro caso observado em São Paulo. An. paulistas Med. Cer. 42:385-394, 1941
3. ALMEIDA, F.; LACAZ, C. S. & MONTEIRO SALLES — Blastomicose do tipo Busse-Buschke (Granulomatose criptocócica, torula infection, torulosis). An. Fac. Med. Univ. São Paulo, 20:115-131, 1944.
4. AMORIM, M. F. & PASQUALUCCI, M. E. A. — Natureza das lesões do sistema nervoso central na torulose. Rev. latino-amer. Anat. Patol. 2:41-50, 1958.

5. ANDRADE, Z. A. — Criptococose pulmonar localizada. Arq. brasil. Med. 47: 367-372, 1957.
6. ATAIDE, L.; BENICIO, A. & CARNEIRO, L. S. — Criptococose do sistema nervoso (registro de um caso). Neurobiologia 21:227-236, 1958.
7. CANELAS, H. M.; LIMA, F. P.; BITENCOURT, J. M. T.; ARAUJO, R. P. & ANGHINAH, A. — Blastomicose do sistema nervoso. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 9:203-223, 1951.
8. CARTON, C. A. & MOUNT, L. A. — Neurosurgical aspects of cryptococcosis. J. Neurosurg. 8:143-156, 1951.
9. CLAUSELL, D. T. — Infecção primitiva do sistema nervoso central por *Torulopsis neoformans* (*Torula histolytica*). An. Fac. Med. Pôrto Alegre 9-10: 71-77, 1950.
10. CORTEZ, J. M. — Criptococose pulmonar. An. paulistas Med. Cir. 58:315-329, 1949.
11. DUARTE, E. — Criptococose generalizada. Apresentação de um caso com autopsia completa. O Hospital (Rio de Janeiro) 43:345-361, 1953.
12. FIALHO, A. — Sôbre um caso de micose pulmonar e meníngea produzida pelo *Cryptococcus neoformans* (Torulose). Brasil méd. 66:201-202, 1952.
13. GIORGI, D. & REIS, J. B. — Criptococose do sistema nervoso: revisão de 20 casos observados na Escola Paulista de Medicina. Rev. paulista Med. 65: 226, 1964.
14. GIORGI, D.; REIS, J. B.; PUPO, P. P. & LIMA, J. G. C. — Tratamento da criptococose do sistema nervoso pelo Amphotericin B. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 17:377-386, 1959.
15. LONGO, P. W.; DINIZ, H. B.; PIMENTA, A. M. & ALBERNAZ, P. M. — Simpósio sôbre criptococose. Rev. paulista Med. 48:196-198, 1956.
16. MARTIN, L.; DROUHET, E.; DESTOMBES, P.; DZIUBINSKI, K. & OSE-TOWSKA, E. — Etude anatomo-clínique d'un cas de cryptococose meníngee (*Cryptococcus neoformans*) observée chez un cirrhotique et traitée par l'amphotericine B. Neuropatol. polska 5:287-296, 1967.
17. PEREIRA, V. G.; MARINELLI, D. & CINTRA, A. B. U. — Criptococose disseminada (Torulose). Considerações acêrca de um caso atípico. Rev. Hosp. Clín. (São Paulo) 12:455-458, 1957.
18. REIS, J. B. & BEI, A. — O líquido cefalorraqueano no diagnóstico da criptococose do sistema nervoso. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 14:201-212, 1956.
19. SAMPAIO, S. A. P. — Tratamento da Blastomicose Sul-americana com Anfotericina-B. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Univ. de São Paulo para concurso de Cátedra de Clínica Dermatológica. São Paulo, 1960.
20. TOLOSA, A.; LACAZ, C. S. & SPINA-FRANÇA, A. — Criptococose do sistema nervoso central. Registro de um caso. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 14: 171-178, 1956.
21. UTZ, J. P. & BUTLER, W. T. — *Cryptococcus meningitis*: neuere Beobachtungen zur Erkennung und Therapie. Dtsch. med. Wehschr. 90:941-943, 1965.