

## MICOSES DO SISTEMA NERVOSO

CARLOS DA SILVA LACAZ\*  
J. LAMARTINE DE ASSIS\*\*  
J. M. TAQUES BITTENCOURT\*\*

Numerosos fungos podem lesar o sistema nervoso, determinando quadro anátomo-clínicos graves e variados. As neuromicoses são, quase sempre, secundárias a processos alhures situados, propagando-se a infecção por via hemática, linfática ou por contigüidade. A frequência de tais processos varia com o fungo considerado, havendo alguns que acometem freqüentemente o sistema nervoso, ao passo que outros só o fazem raramente. Neste trabalho será feita revisão, tão completa quanto possível, do que tem sido publicado a respeito, de modo a possibilitar tentativa de esquematização da sintomatologia neurológica e das alterações do líquido cefalorraquidiano em tais eventualidades. Por outro lado, foram feitas pesquisas sistematizadas — neurológicas e humorais — em pacientes portadores de granulomatose paracoccidióidica. O trabalho será dividido, pois, em duas partes: na primeira, cuidaremos da revisão bibliográfica das várias micoses do sistema nervoso; na segunda, serão relatadas pesquisas pessoais feitas em relação à granulomatose paracoccidióidica (*Paracoccidioides brasiliensis*).

Dos vários tipos de fungos classificados nos tratados de micologia e patogênicos para o homem, só alguns têm sido encontrados no sistema nervoso. Por essa razão, deixaremos de parte a classificação geral destes parasitos e o estudo das características dos vários grupos de cogumelos — assuntos abundantemente expostos e discutidos nos tratados especializados — para nos atermos ao estudo anátomo-clínico, micológico e líquórico das espécies que interessam à neurologia. Com este critério, a primeira parte deste trabalho será subdividida em 8 capítulos: 1 — Levedurosos (*Trichosporon* e *Candida*); 2 — Granulomatose criptocócica ou torulose (*Cryptococcus neoformans*); 3 — Blastomicose americana (*Gilchristia dermatitidis*); 4 — Granulomatose coccidióidica (*Coccidioides immitis*); 5 — Esporotricose (*Sporotrichum Schenki*); 6 — Actinomicose (Actinomicetos de várias espécies); 7 —

\* Docente-livre e assistente de Microbiologia e Imunologia da Fac. Med. Univ. São Paulo (Prof. Ernesto de Souza Campos).

\*\* Assistentes de Clínica Neurológica da Fac. Med. Univ. São Paulo (Prof. Adherbal Tolosa)

Mucormicose (*Mucor corymbifer*); 8 — Granulomatose paracoccidioidica (*Paracoccidioides brasiliensis*).

PARTE I — REVISÃO DAS NEUROMICOSES EM GERAL

LEVEDUROSES (TRICHOSPORON E CANDIDA)

Das leveduroses, de cuja classificação e identificação micológica já trataram, em nosso meio, Almeida, Lacaz e Barros<sup>1</sup>, interessam ao neurologista as pertencentes aos gêneros *Trichosporon*, *Candida* e *Cryptococcus*. Por termos encontrados na literatura apenas um caso de lesões encefálicas pelo *Trichosporon*, juntamos, neste capítulo, êsse caso, àqueles em que foram isolados fungos do gênero *Candida*. As micoses por *Cryptococcus*, dada sua grande freqüência, merecerão capítulo à parte.

O caso de neuromicose pelo *Trichosporon* foi relatado por Moses e Viana<sup>2</sup>. O paciente queixava-se de cefaléia, fraqueza dos membros inferiores, ataxia e dificuldade na locomoção; história da moléstia prejudicada pela dificuldade de expressão e distúrbios psíquicos. O exame revelou numerosos abscessos subcutâneos localizados nos membros superiores e inferiores, dos quais diversos davam saída a líquido sangüíneo-purulento. O doente, internado, permaneceu em estado de subdelírio, com hipertermia, falecendo alguns dias depois. A necropsopia revelou focos purulentos nos músculos, lesões pulmonares e cerebrais, com leptomeningite purulenta difusa. Não foi feito estudo histopatológico. Os autores deram ao cogumelo isolado, patogênico para animais de laboratório, a denominação de *Proteomyces infestans*, germe que foi incluído por Puntoni<sup>3</sup> no gênero *Trichosporon*.

Bogen e Kessel<sup>4</sup> relataram um caso de levedurose do sistema nervoso em mulher que sofria de cefaléia, hipertermia, otite e paralisia do abducente esquerdo. Foram feitos 7 exames de líquido cefalorraquidiano em período de 42 dias, apresentando-se o material sempre límpido e incolor; a citometria inicialmente oscilava em torno de 300 elementos por mm<sup>3</sup>, decrescendo progressivamente até 40 por mm<sup>3</sup>; em todos os exames só foram encontrados linfócitos. Nos 3 primeiros exames não foi evidenciado o agente patogênico, o qual foi observado e cultivado nas 4 amostras posteriores; identificado como *Monilia psilosis*, mostrou-se patogênico para coelhos, mas não para macacos.

Smith e Sano<sup>5</sup> descreveram um caso com lesões meníngeas em criança com 22 meses de idade, que se apresentara com febre, tosse e lesões de "sapinho" na bôca, úvula e faringe. A semeadura das placas retiradas dessas lesões mostrou tratar-se de *Monilia*. O exame clínico evidenciou broncopneumonia. A punção raquidiana, praticada devido a uma síndrome tetaniforme, mostrou líquido límpido e incolor, hipertensão com citometria normal, apresentando no sedimento células leveduriformes. A autópsia mostrou cérebro edematoso e congesto, recoberto por exsudato branco gelatinoso, levemente purulento, mais abundante na base do cé-

1. Almeida, F., Lacaz, C. S. e Barros, O. — Orientação prática para a identificação das leveduras. Rev. Inst. Adolfo Lutz (S. Paulo) 1:395, 1941.

2. Moses, A. e Viana, G. — Sobre uma nova micose humana causada por cogumelo ainda não descrito: *Proteomyces infestans*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro) 5:192, 1913.

3. Puntoni, V. — Studi sul genere *Trichosporon*. Mycopathologia 1:169, 1938.

4. Bogen, E. e Kessel, J. — Monilial meningitis. Arch. Pathol., 23:909, 1937.

5. Smith, L. e Sano, M. E. — Moniliasis with meningeal involvement. J. Inf. Dis., 53:187, 1938.

rebros, de onde foram obtidas culturas. Microscòpicamente, havia meningite purulenta, sendo as leveduras aí encontradas, idênticas às observadas nos pulmões. Os autores atribuíram a patogenia do caso à disseminação do sapinho bucal e faríngeo para o pulmão e para o trato digestivo, disseminação hematogena, septicemia e localização nas meninges e cérebro. O microorganismo foi identificado como *Monilia albicans* e as inoculações em coelhos resultaram positivas.

Wikler e col.<sup>6</sup> relataram um caso de hemiplegia direita com afasia advinda bruscamente em paciente portadora de endocardite por *Candida parakrusei*, infecção contraída após injeção de uma ampola de heroína contaminada. Foram realizados 3 exames do líquido cefalorraquidiano com intervalo de um mês entre eles. O primeiro líquido era límpido e incolor, com pressão normal; 80 células por mm<sup>3</sup>, sendo 71% polimorfonucleares neutrófilos; 0,32 grs de proteínas totais por litro; r. Kahn e Kolmer negativas; r. ouro coloidal 000.110.000.000; glicose impossível de ser dosada. No segundo exame, o número de células decresceu para 18 por mm<sup>3</sup>, constituídas exclusivamente por linfócitos; 0,26 gr de proteínas totais por litro; açúcar ainda indosável; r. ouro coloidal 112.210.000.000; 7,06 grs. de cloretos por litro; foi evidenciada a *Monilia* no líquido, assim como no sangue. No terceiro exame decresceu ainda mais o número de células (10 por mm<sup>3</sup>, sendo 90% linfócitos); 0,20 grs. de proteínas totais por litro; 6,95 grs. de cloretos por litro; cultura negativa. A autópsia mostrou, no encéfalo, lesões na ínsula, envolvendo a porção superior do putâmen e a porção adjacente da cápsula interna. Este caso é muito interessante porque demonstra o perigo da contaminação fúngica dos preparados farmacêuticos e, também, porque justifica a hipótese de infecção micótica nas endocardites subagudas, assim como nas síndromes neurológicas devidas a acidentes vasculares de etiologia obscura.

Miale<sup>7</sup> descreveu infecção por *Candida albicans* simulando tuberculose, com lesões meningoencefálicas. A história mórbida datava de 8 anos, com alternativas de melhoras e pioras, sendo as primeiras manifestações constituídas por placas esbranquiçadas na boca e língua. Posteriormente, as amígdalas se hipertrofiaram, sendo praticada a tonsilectomia. Seguiu-se um processo de panoftalmia no olho direito, que foi enucleado. Na fase final da doença advieram cefaléia e letargia. O exame líquórico revelou hipertensão; r. Pandy positiva; 1,95 grs. de proteínas por litro; glicose impossível de ser dosada; negativas a pesquisa de bacilo de Koch e a inoculação em cobaia. Seis dias depois, novo exame líquórico mostrou hipertensão e hipercitose (112 células por mm<sup>3</sup>); 1,50 grs. de proteínas por litro; glicose indosável; cultura e inoculação em cobaia negativas para tuberculose. A autópsia demonstrou estomatite, glossite, laringite, oftalmite, meningite e ependimite por *Candida albicans* que foi isolada, também, do exsudato cerebral.

Maffei<sup>8</sup> relatou um caso de neuromicose por levedura provavelmente pertencente ao gênero *Candida*. Tratava-se de paciente com ulcerações na mucosa da boca, das quais foi isolado o germe. Ao ser internado, o paciente estava ansioso e agitado, caindo, depois, em estado de inconsciência. Medicado pela sulfapiridina, melhorou durante algum tempo. Depois apresentou ataques epileptiformes, rigidez do tronco e tremores nos membros superiores, falecendo dois meses após a internação. Não foi feito exame líquórico. A autópsia revelou, quanto ao sistema nervoso: leptomeninge lisa e transparente, exceto ao nível da protuberância, junto ao tronco basilar, onde existiam granulações esbranquiçadas. Na região subcortical frontal foram encontrados conglomerados de nódulos semelhantes a tubérculos, circundados por forte reação conjuntiva, com parasitos dentro

6. Wikler, A., Williams, E. G., Douglas, E. D., Emmons, C. W. e Dunn, R. C. — Mycotic endocarditis. *J.A.M.A.*, 119:333, 1942.

7. Miale, J. B. — *Candida albicans* infection confused with tuberculosis. *Arch. Pathol.*, 35:427, 1943.

8. Maffei, W. E. — Micoses do sistema nervoso. *An. Fac. Med. Univ. São Paulo*, 29:297, 1943.

de células gigantes ou no meio de microabscessos. O exame histopatológico só permitiu o diagnóstico de micose, pois não foram praticadas culturas do material retirado do sistema nervoso.

Halpert e Wilkins<sup>9</sup> publicaram um caso de meningite provavelmente por *Candida albicans*. Tratava-se de paciente com cefaléia, sintomas meníngeos, nistagmo, paralisia do abducente esquerdo e papiledema. Exame do líquido cefalorraquidiano obtido por via ventricular: hiperцитose (66 células por mm.<sup>3</sup>) constituída exclusivamente por linfócitos; hiperalbuminorraquia; r. ouro coloidal 222.211.000.000; 6,65 grs. de cloretos por litro; 0,35 grs. de glicose por litro; negativa a pesquisa do bacilo de Koch. Num segundo exame, ao lado de característicos quimicobiológicos idênticos aos do primeiro exame, foram encontradas 1.215 células por mm.<sup>3</sup>, das quais 60% eram polinucleares neutrófilos. Nove meses depois do início da enfermidade o paciente faleceu; na necrópsia foi encontrada meningite da base produzida por leveduras.

*Diagnóstico* — Todos os casos acima referidos, exceto o de Maffei<sup>8</sup>, apresentam sintomatologia de meningite, sendo grande a semelhança clínica e líquórica com a meningite tuberculosa. Alguns autores acreditam que hiperцитoses discretas e pequena diminuição da taxa de glicose no líquido seriam características das infecções fúngicas do sistema nervoso, permitindo diferenciá-las da meningite tuberculosa. Não é, porém, essa a regra geral; as células podem ultrapassar de uma centena, número muito comum nas meningites tuberculosas. A dosagem da glicose não auxilia, também, o diagnóstico; o teor de açúcar nos casos de Miale<sup>7</sup> e Wikler e col.<sup>6</sup> era muito baixo, indosável. Dado de valor absoluto é a evidenciação do parasito; deve-se ter cuidado, porquanto as leveduras podem ser confundidas com as células do líquido cefalorraquidiano.

O diagnóstico é feito, pois, pelo achado do fungo no líquido e seu isolamento, assim como por meio de provas biológicas e alérgicas. Nos casos positivos serão encontradas células gemulantes, esféricas ou ovóides, ao lado de filamentos micelianos em maior ou menor abundância. As leveduras poderão ser encontradas em cortes de meninges ou no próprio encéfalo, sendo a reação histopatológica de tipo granulomatosa; os parasitos são fagocitados por células gigantes. Para o isolamento e identificação, Almeida, Lacaz e Barros<sup>1</sup> recomendam a semeadura em Sabouraud-glicose, para estudo de sua colônia gigante e semeadura em água de fécula de batata (estufa a 37°C) para estudo micromorfológico da levedura isolada, que é feito corando a lâmina pelo lugol duplo ou pela hematoxilina férrica. No soro e líquido dos pacientes podem ser feitas provas de fixação de complemento com antígeno obtido de filtrado de leveduras patogênicas; extraindo o polissacarídeo do fungo, as reações se positivam em maior número de casos. A intradermoreação com levedurina dá resultados positivos em grande número de casos, mas deverá sempre ser interpretada juntamente com outras provas, pois pode mostrar-se positiva nos casos de lesão antiga de levedurose cutâneo-

9. Halpert, B. e Wilkins, H. — Meningitis due to *Candida*. J.A.M.A., 130:932, 1946.

inucosa, porventura apresentada pelo doente; além do mais, não se trata de prova muito sensível, nem muito específica. Estudando a virulência das leveduras, Mackinnon<sup>10</sup> concluiu que tôdas possuíam o mesmo tipo de ação experimental, sendo mais sensíveis o rato (via peritoneal) e o coelho (via venosa). Muitas vezes, para a obtenção de resultados positivos, os animais devem ser sensibilizados com inoculações pequenas e contínuas, conforme aconselha Henrici<sup>11</sup>.

*Tratamento* — As levedurosas do sistema nervoso podem ser medicadas pela violeta de genciana em solução aquosa, injetada na raque, ou com a iodoterapia — iodeto de potássio por via oral, iodeto de sódio por via venosa ou raquidiana — que, nos casos iniciais, oferece alguns resultados, como referem Bogen e Kessel<sup>14</sup> empregando a via oral. A sulfanilamida e seus derivados não exercem, in vitro, efeito fungostático sobre as leveduras, mas esse fato não contra-indica seu emprego em medicina humana, pois há numerosas drogas que não atuam in vitro, agindo, no entanto, in vivo. A penicilino-terapia não tem indicação no tratamento das levedurosas produzidas por cogumelos do gênero *Candida*. A vacinoterapia autógena é indicada. E' sempre necessário tratar os focos primários da infecção, procurando erradicá-los quando possível.

#### GRANULOMATOSE CRIPTOCÓCICA (TORULOSE)

A granulomatose criptocócica (*Torula infection*, *torulosis*, *blastomicose européia*, *blastomicose de Busse-Bushke*, *blastomicose de Hudelo-Duval-Laederich*, *blastomicose de Curtis-Busse-Buschke*) é uma infecção geralmente grave, determinada pelo *Cryptococcus neoformans*. Em 1894, Busse isolou de um caso de periostite crônica da tíbia uma levedura que denominou de *Saccharomyces sp.* Em 1895, Sanfelice isolou de frutas deterioradas uma levedura (*Saccharomyces neoformans*) e inoculando culturas dessa levedura em animais, conseguiu reproduzir processos patológicos. No mesmo ano, Curtis dava a denominação de *S. subcutaneus tumefasciens* a uma levedura isolada, no homem, de abscessos subcutâneos na coxa e na região leonar. Em 1901, Constantin considerou a especie como *Saccharomyces hominis*, atribuindo-lhe a etiologia da chamada blastomicose européia. Stoddard e Cutler<sup>12</sup> observaram alguns casos de micose com lesões cutâneas e nervosas, dos quais isolaram uma levedura por eles denominada *Torula histolytica*. Redaelli e col.<sup>13</sup> estudaram 19 amostras de *Torula histolytica*, observando, na grande maio-

10. Mackinnon, J. E. — Caracteres y grado de la virulencia experimental de las Torulopsidaceas de la sub-familia Micotoruleas (Monilias). Tese de doutoramento, Montevideo, 1936.

11. Henrici, A. T. — The Yeasts. Bact. Rev., 5:97, 1941.

12. Stoddard, J. L. e Cutler, E. C. — *Torula infection in man*. Monograph 6, Rockefeller Institute for Medical Research (janeiro) 1916.

13. Redaelli, P., Ciferri, R. e Giordano, A. — *Debaryomyces neoformans* (Sanfelice nobis, n. comb. pour les espèces du groupe *Saccharomyces hominis*. Boll. Sez. Ital. Soc. Internaz. Microbiol., 9:24, 1937.

ria fenômenos de conjugação isogâmica ou heterogâmica, com o desenvolvimento de ascósporos verrucosos, moriformes ou ondulados, motivo pelo qual deram ao fungo a denominação de *Debaryomyces neoformans*. Flavio Niño<sup>14</sup> reviveu, para essa levedura, a denominação de *Cryptococcus hominis* (Benham<sup>15</sup>). Hoje está definitivamente aceita a identidade entre todos êsses cogumelos.

Giordano<sup>16</sup> descreveu os principais caracteres do *Cryptococcus neoformans*: elementos celulares globosos, de 7 a 11 micra de diâmetro, com membrana bem evidente, protoplasma claro e transparente, contendo corpúsculos refringentes. Alguns autores evidenciaram a presença de ascos, geralmente partenogénéticos. Nos produtos orgânicos, o fungo se apresenta rodeado por cápsula de aspecto mucoso ou gelatinoso. É levedura de fácil cultivo, dando colônias cremosas, de cor esbranquiçada ou branco-amarelada, viscosas e úmidas; quando velhas, ficam amareladas e mesmo escuras. Nos meios líquidos, cresce no fundo, com escasso anel superficial. Nenhuma das 19 amostras ensaiadas por Giordano fluidificou a gelatina; após 3 meses de observação, tôdas acidificaram a dextrose, a levulose e a maltose; liqüefizeram tardiamente o sôro coagulado; não coagularam nem peptonizaram o leite. Os coelhos, quando inoculados por via intravenosa, nada apresentam; o rato mostra singular receptividade, quando inoculado por via intracerebral ou meníngea.

*Manifestações* — A granulomatose criptocócica se manifesta com quadros clínicos variados. Não se pode ter idéia exata da incidência dessa infecção, pois geralmente passa despercebida ou é diagnosticada como outra entidade mórbida, como já assinalou Jacobson<sup>17</sup>. As lesões tegumentares e mucosas são muito freqüentes e de vários tipos. Lesões pulmonares, também muito freqüentes, podem ser secundárias ou primárias. As lesões mistas, de prognóstico sombrio, comprometem grande número de órgãos — pele, mucosas, gânglios, articulações, pulmões, órgãos genitais e sistema nervoso. Urbach e Zach<sup>18</sup> relataram um caso de granulomatose criptocócica com lesão inicial nas gengivas; o paciente faleceu ano e meio depois, com sinais de meningite específica.

De tôdas as micoses, a granulomatose criptocócica é a que mais freqüentemente afeta o sistema nervoso; Johns e Altaway, citados por Stiles e Curtiss<sup>19</sup>, assinalaram 46 casos, dos quais 31 nos Estados Unidos. O fato de serem ainda poucos os casos descritos na literatura — cêrca de 80 — deve-se à semelhança sintomatológica com a tuberculose ou mesmo a lues. Iniciada a infecção, a levedura, por via hematogênica

14. Niño, F. L. — Las blastomicosis en la Argentina. Edit. El Ateneo, Buenos Aires, 1938.

15. Benham, R. W. — Cryptococci their identification by morphology and by serology. *J. Inf. Dis.*, 57:255, 1935.

16. Giordano, A. — Studio micologico del *Debaryomyces neoformans* e significato della specie nella patologia animale. *Mycopathologia*, 1:274, 1939.

17. Jacobson, H. P. — Fungous Diseases. A Clinico-Mycological Text. Charles C. Thomas, 1932.

18. Urbach, E. e Zach, F. — Generalisierte Torulose. *Arch. f. Dermatol. u. Syph.* 162:401, 1930.

19. Stiles, W. W. e Curtiss, A. N. — *Torula meningoencephalitis*. Report of a case; observation of the cerebrospinal fluid. *J.A.M.A.* 116:1633, 1941.

ou por contigüidade, ganha o sistema nervoso; pela via sangüinea, a localização é quase sempre encefálica (encefalites difusas ou abscessos), sendo meníngea quando a propagação se faz por contigüidade. Em cêrca de 50% dos casos descritos, a localização era meníngea, sendo a inflamação quase sempre localizada, com pequenos cistos ou granulomas. As meninges apresentam certa proliferação endotelial e fibroblástica e infiltração linfocitária, com raros polimorfonucleares neutrófilos, freqüentes células gigantes e, às vezes, células típicas de Langhans. Se a infecção é mais extensa, é encontrada infiltração meníngea crônica, com áreas de caseificação e maior número de polimorfonucleares neutrófilos que, contudo, nunca alcançam as altas percentagens observadas nos casos de levedurosos por *Candida*. A semelhança anátomo-patológica com as lesões tuberculosas é tão grande que Hansmann, citado por Stone e Sturdivant<sup>20</sup>, só pôde fazer o diagnóstico em um caso pelo exame microscópico. A infecção meníngea afeta, por contigüidade, a área superficial da cortiça cerebral, produzindo sintomatologia de meningo-encefalite. A invasão se propaga ao longo dos vasos, respeitando a membrana limitante externa e produzindo fraca reação glial. São raros os grandes granulomas que, quando existem, produzem sintomatologia de tumor intra-craniano.

Êstes fatos explicam a variabilidade da sintomatologia neurológica e dos resultados do exame líquórico. Nas formas meníngeas, o sintoma inicial é a cefaléia que se intensifica cada vez mais, acompanhada por vômitos e rigidez de nuca. Quando há lesão encefálica, advem distúrbios psíquicos, paralisias e paresias ou outros sintomas focais. Em alguns casos, podem ocorrer sinais de hipertensão intracraniana. O exame do líquido céfalorraquidiano é importante, permitindo encontrar o agente patogênico. A pressão em geral é elevada. O especto do líquido varia com a evolução da moléstia, sendo límpido no início, tornando-se depois turvo ou xantocrômico ou, ainda, gelatinoso; em alguns casos, por centrifugação ou mesmo em repouso, forma-se uma película fina — menisco esverdeado; o número de células varia dentro de limites muito amplos, desde a normalidade até pleocitoses de centenas ou, mesmo, milhares de células. Nas infecções criptocócicas não é observada, ao contrário das actinomicóticas, maior percentagem de polimorfonucleares neutrófilos, fato que aproxima ainda mais o quadro líquórico da criptococose daquele da tuberculose. Há sempre aumento da taxa de proteínas totais e de globulinas, sem inversão do quociente proteico; as taxas de cloretos e de glicose são normais ou levemente diminuídas; nas reações coloidais, há floculação na zona do meio e, às vezes, na zona parenquimatosa, delineando curvas do tipo da neurolues; as

20. Stone, W. J. e Sturdivant, B. F. — Meningoencephalitis due to *Torula histolytica*. Arch. Int. Med., 44:560, 1929.

reações para lues são negativas. A cultura foi conseguida, no liquor, em 50% dos casos publicados e, no sangue, só em 4%.

Stoddard e Cutler<sup>21</sup> estudaram detalhadamente dois casos de *Torula*, publicando ótima monografia. Pierson<sup>22</sup>, em 1917, relatou um caso de meningite a *Torula*, no qual o líquido cefalorraquidiano, retirado sob considerável pressão, era límpido e xantocrômico; havia 488 células por mm.<sup>3</sup>, tôdas linfomononucleares; a reação de Pandy foi positiva e a de Wassermann, negativa; não foi obtida cultura. Rappaport e Kaplan<sup>23</sup> descreveram um caso de meningite no qual o líquido cefalorraquidiano, examinado várias vezes, se mostrou sempre sangüinolento e moderadamente hipertenso; foram encontrados numerosos fungos, alguns em brotamento. Freeman<sup>24</sup>, em importante monografia, reviu todos os casos publicados até 1931, analisando o quadro clínico e sintetizando as alterações líquóricas da seguinte forma: pressão geralmente elevada; liquor turvo, xantocrômico, às vezes gelatinoso, formando-se película — menisco esverdeado na parte superior; citometria de 300 a 700 células por mm.<sup>3</sup>, das quais 30%, aproximadamente, polinucleares neutrófilos; reações coloidais mostrando curva de tipo parenquimatoso, aproximando-se daquela da paralisia geral; reações para sífilis negativas.

Goodhart e Davison<sup>24</sup> relataram dois casos de torulose, um apresentando sintomatologia encefálica, outro com sinais encéfalomédulares. O primeiro paciente apresentava fraqueza nos membros inferiores, alterações psíquicas, ligeiro tremor intencional e rigidez dos membros superiores, parestesia facial de tipo central à esquerda e disфонia. O exame líquórico mostrou pressão normal, boa permeabilidade do canal raquidiano, liquor límpido e incolor, com citometria normal; r. Pandy fortemente positiva; 0,47 grs. de proteínas por litro; r. mastique coloidal 1444421000; r. Wassermann negativa; não foi encontrado o parasito. O exame necroscópico evidenciou meningite, dilatação do sistema ventricular e coleção gelatinosa no polo temporal direito, nas circunvoluções orbitárias e na ínsula direita; a zona cortical estava pouco infiltrada; os plexos corióideos e a protuberância eram sede do mesmo processo; havia espessamento das meninges com infiltração linfocitária e de células endoteliais, células gigantes e numerosas *Torulas*. O outro caso relatado por Goodhart e Davison é de grande interesse, porquanto houve lesão medular, infrequente nas neuromicoses. A moléstia iniciou-se com dores nos membros inferiores, seguidas de incontinência de urina e amenorréia, tendo sido feito diagnóstico provável de neoplasia da medula. No entanto, o exame do líquido cefalorraquidiano não mostrou, nessa ocasião, evidência do bloqueio. Assim mesmo, foi feita laminectomia, nada sendo observado. Após um ano adveio, subitamente, paralisia dos membros inferiores. Foi praticada nova intervenção e nenhum tumor foi observado. Seis meses depois, advieram ataques com tremor, rigidez em todo o corpo, seguidos de cefaléia, vertigem e dormência nas mãos e braços. O exame neurológico evidenciou: paraplegia crural flácida, sem atrofia nem fibrilações; hiporreflexia, ataxia, tremor e adiadocinesia nos membros superiores; perda completa da sensibilidade abaixo de T<sub>10</sub>; anisocoria com reflexos oculares normais e nistagmo horizontal ao olhar lateral. O líquido cefalorraquidiano colhido nessa época mostrou xantocromia e coagulação maciça. No mês seguinte, o liquor era límpido e incolor, contendo 22 células, tôdas linfócitos; a taxa proteica era de 0,44 grs. por litro; não havia aumento de

21. Pierson, P. H. — *Torula* in man. Report of a case with necropsy findings. J.A.M.A., 69:2.179, 1917.

22. Rappaport, B. Z. e Kaplan, B. — Generalized *Torula* mycosis. Arch. Pathol., 5:720, 1926.

23. Freeman, W. — *Torula* infection of the central nervous system. J. Psychiat. a. Neurol., 43:236, 1931.

24. Goodhart, S. P. e Davison, C. — *Torula* infection of the central nervous system. Arch. Neurol. a. Psychiat., 37:435, 1937.

pressão; reações para a lues negativas, assim como as coloidais. Foi feito diagnóstico clínico de esclerose em placas e mielorradiculite. A paciente faleceu três meses depois e a necropsopia mostrou o mesmo processo patológico que no caso anterior: numerosas coleções granulomatosas no cérebro, protuberância, cerebello e medula. Nesta, o 10.º segmento torácico estava completamente desmielinizado, com infiltração dos vasos intraspinais.

Busscher e col.<sup>25</sup> descreveram um caso de meningite criptocócica em paciente de 32 anos de idade, epiléptica desde os 7 anos, cujo pai era tuberculoso. Em 1936, a paciente começou a apresentar sonolência diurna contrastando com agripnia e agitação delirante à noite; logo depois apresentou hipertermia, anorexia, rigidez da nuca, sonolência, alterações psíquicas, leucocitose com polinucleose neutrófila, cefaléia, vômitos, estase papilar e atrofia óptica. O diagnóstico foi sendo modificado com a evolução do caso, de meningite sífilítica para neoplasia intracraniana e, por fim, inflamação subaguda meningoencefálica de etiologia desconhecida. A necropsia revelou meningite discreta, localizada principalmente na base do cérebro, caracterizada por aglomerados de elementos micóticos, sendo nítida a desproporção entre a quantidade de parasitos e a reação inflamatória. A meningite era de caráter linfoplasmocitário, com macrófagos e células gigantes, como a tuberculosa; na substância cerebral havia discreta infiltração perivascular superficial. No espaço de 5 meses, quanto durou a evolução, foram feitos 7 exames de líquido cefalorraquidiano, que se mostrou sempre hipertenso; suas propriedades físicas foram-se modificando: de límpido e incolor, foi-se tornando turvo, apresentando-se, depois, retículo fibrinoso e, por fim, tornou-se esverdeado; o número de células manteve-se ao redor de 300 por mm.<sup>3</sup> e a fórmula citológica não se alterou, tendo havido sempre percentagem grande de linfócitos, sendo raros os polinucleares neutrófilos; a taxa de albumina aumentou, subindo de 0,54 gr. para 1,56 grs. por litro; a taxa de glicose decresceu gradualmente, sendo, no final da enfermidade, de 0,27 gr. por litro; a taxa de cloretos manteve-se ao redor de 6,50 grs. por litro; r. Pandey sempre fortemente positiva; r. benjoim coloidal com floculação nas zonas esquerda e intermediária; r. Wassermann sempre negativa; infrutífera a pesquisa do bacilo de Koch e outros germes.

Greenfield e col.<sup>26</sup> descreveram um caso com sintomatologia de abscesso na fossa craniana posterior que, à exploração neurocirúrgica, mostrou reação meníngea semelhante à de meningite tuberculosa. O líquido cefalorraquidiano mostrou-se hipertenso, límpido e incolor, com 35 linfócitos, 1,5 células endoteliais e 1 polimorfonuclear neutrófilo por mm.<sup>3</sup>; 7,50 grs. de cloretos por litro; 0,40 gr. de proteínas por litro, com quociente proteico normal; não se formou película no líquido em repouso, nem foi obtida cultura. Outro material, colhido 10 dias depois, continha 2 células por mm.<sup>3</sup> e 0,70 gr. de proteínas por litro.

Reeves e col.<sup>27</sup> relataram 6 casos, 5 com sintomatologia meningítica e um com síndrome hipertensiva intracraniana. Nos casos de síndrome meningítica, o líquido cefalorraquidiano, examinado seriadamente, mostrou-se hipertenso e turvo, tendendo para purulento com o evoluir da enfermidade; o número de células acompanhava o grau de turvação, desde 200 a 3.000 por mm.<sup>3</sup>; quando a hipertensão era discreta predominavam os linfócitos, mas desde que o número das células ultrapassasse 500 por mm.<sup>3</sup>, a fórmula se invertia, mostrando predominância dos polinucleares neutrófilos; reações para lues negativas; somente em um caso não foi evidenciado o fungo ao exame direto e em culturas. No caso com

25. Busscher, H. J., Scherer, J. e Thomas, F. — Lá méningite à Torula. Rev. Neurol., 70:149, 1938.

26. Greenfield, J. A., Martin, J. P. e Moore, M. T. — Meningoencephalitis due to Cryptococcus meningitidis. Lancet. 2:1154, 1938.

27. Reeves, D. L., Butt, E. M. e Hammack, R. W. — Torula infection of the lungs and central nervous system. Arch. Int. Med., 66:57, 1941.

síndrome hipertensiva, o líquido, também examinado seriadamente, mostrou-se límpido ou levemente turvo na fase mais intensa da moléstia, com 200 células em média por mm.<sup>3</sup> e fórmula citológica com predominância dos linfomononucleares; hiperalbuminorraquia; reações coloidais de tipo parenquimatoso; exame direto negativo; crescimento do fungo em cultura.

Almeida e Lacaz<sup>28</sup> publicaram o primeiro caso de granulomatose criptocócica observado em S. Paulo. Tratava-se de paciente cuja moléstia se iniciara com manifestações pulmonares, rotuladas como de natureza tuberculosa, apesar da baciloscopia negativa. Pouco tempo depois, surgiram ulcerações no pescoço; no material de tais úlceras e no escarro foram encontrados numerosos cogumelos leveduriformes. Na fase final da infecção, o paciente apresentou sinais de meningite, tendo sido isolado o cogumelo do líquido.

Hagen<sup>29</sup> descreveu um caso no qual a moléstia se iniciou com vômitos seguidos de confusão mental, evoluindo o quadro, rapidamente, para a letargia e êxito letal. O líquido cefalorraquidiano foi colhido três vezes no espaço de 6 dias; a pressão era moderada; a citometria, de 64 aumentou para 189 células por mm.<sup>3</sup>; a fórmula citológica mostrava 43% de polinucleares neutrófilos e 57% de linfócitos no primeiro exame: já no segundo, havia 96% de linfócitos e, no último, 81%; nas duas últimas amostras, a *Torula* foi encontrada ao exame direto e cresceu em cultura. No líquido deixado em repouso, formou-se película em forma de cone. A autópsia confirmou o diagnóstico de meningoencefalite a *Torula histolytica*.

Os grandes granulomas micóticos podem produzir síndromes hipertensivas. Stone e Sturdivant<sup>30</sup> publicaram um caso de granuloma por *Torula*, do lobo temporal esquerdo, medindo 5 a 6 cms. de diâmetro; o líquido cefalorraquidiano era hipertenso, levemente turvo, com 300 células por mm.<sup>3</sup>, das quais 97% eram linfócitos; traços de globulina; 0,272 mgr. de glicose por litro; r. Wassermann negativa. O exame do líquido foi repetido várias vezes, tendo sido evidenciada a *Torula* em todas as amostras, o que não é comum. Assim, no segundo dos quatro casos relatados por Anderson<sup>30</sup>, tratava-se de bloqueio do aqueduto por grande massa granulomatosa produzida pela *Torula*. O líquido cefalorraquidiano era límpido e incolor, hipertenso, com 925 células por mm.<sup>3</sup>, 95% das quais eram linfócitos; reações de globulinas fortemente positivas; r. ouro coloidal e de Wassermann negativas; cloretos, 0,54 gr. e glicose, 0,10 gr. por litro. Repetidos exames do líquido mostraram redução do número de células, assim como das taxas de cloretos e açúcar. O exame bacteriológico sempre foi negativo.

Swanson e Smith<sup>31</sup> relataram dois casos de granulomatose simulando tumor cerebral. O primeiro era de uma mulher que apresentava cefaléia, vômitos, rigidez de nuca e sinal de Kernig, diplopia e paralisia bilateral do abducente, nistagmo horizontal, hipostesia na face e alterações da personalidade. À necrópsia, foram encontradas duas massas tumorais, constituídas por granulomas criptocócicos, uma no hemisfério cerebelar direito e outra no lobo occipital esquerdo. Não foi feito exame do líquido cefalorraquidiano. No segundo caso — homem com 36 anos — havia sido feito diagnóstico de tuberculose pulmonar, corrigido, meses depois, pelo cultivo da *Torula histolytica* no escarro. Nessa época e 6 meses após, o líquido cefalorraquidiano fôra normal. Oito meses depois, o doente apresentou cefalalgia, hipocofose, leve rigidez de nuca, sinal de Kernig, edema de

28. Almeida, F. e Lacaz, C. S. — Micose pelo *Cryptococcus neofarmans*. An. Paulistas Med. e Cir., 42:385, 1941.

29. Hagen, W. S. — *Torula histolytica* meningoencephalitis. Military Surgeon, 94: 29, 1944.

30. Anderson — Fungous infections of the brain. Report of four cases. Arch. Surg., 42:379, 1941.

31. Swanson, H. S. e Smith, W. A. — *Torula* granuloma simulating cerebral tumor. Arch. Neurol. a. Psychiat., 51:426, 1944.

papila, nistagmo, diplopia e paresia do abducente direito. O líquido cefalorraquidiano mostrou-se hipertenso, com 6 células por mm.<sup>3</sup>; 1,84 grs. de proteínas e 0,89 gr. de açúcar por litro; cultura negativa para cogumelos. Exames repetidos do líquido cefalorraquidiano mostraram o mesmo resultado, sendo sempre estéreis as culturas. A ventriculografia evidenciou obstrução do sistema ventricular na fossa posterior. O paciente foi operado, tendo sido removido um tumor da amígdala cerebelar, que obstruía completamente o 4.º ventrículo, sem que houvesse meningite ou degeneração cística. O exame anátomo-patológico mostrou tratar-se de tecido granulomatoso e glial com células esféricas e esporos de *Torula*. Sete dias após a operação, novo exame do líquido cefalorraquidiano mostrou 7 células por mm.<sup>3</sup> e 0,67 gr. de proteínas por litro. O paciente passou bem 6 meses, ao fim dos quais retornou com cefaléia, vômitos e instabilidade na marcha, papiledema e nistagmo. O exame do líquido cefalorraquidiano revelou pleocitose de 165 células por mm.<sup>3</sup>, tôdas mononucleares e cultura positiva para *Torula histolytica*. Nova operação foi realizada, tendo sido encontrado um cisto extracerebelar à direita, meningite e tumor aderente ao hemisfério cerebelar direito, deslocando êsse hemisfério para a esquerda e obliterando o 4.º ventrículo.

Almeida e col.<sup>32</sup> relataram um caso com sintomatologia hipertensiva intracraniana, papiledema bilateral, surdez à direita e paralisia do abducente esquerdo, em doente febril e emagrecido. O exame clínico mostrou grande foco de condensação parenquimatosa do lobo médio do pulmão direito e enorme gânglio enfiado na região ingüinal direita que, puncionado, mostrou a presença de numerosos microorganismos com as características do *Cryptococcus neoformans*. O exame histopatológico do gânglio estabeleceu definitivamente o diagnóstico, confirmando a natureza micótica. Um primeiro exame líquórico, por punção suboccipital e em decúbito lateral, mostrou: pressão inicial além de 80 cms. de água (Claude); aspecto ligeiramente turvo; citometria prejudicada pela enorme quantidade de leveduras que constituíam quase a totalidade dos elementos observados na câmara de Nageotte. O exame dos esfregaços após centrifugação demonstrou quase exclusivamente a presença do cogumelo. Raras células inflamatórias, representadas por neutrófilos e histiócitos; 0,45 gr. de proteínas por litro; 6,80 grs. de cloretos por litro; r. Nonne e Weichbrodt positivas; r. Takata-Ara positiva, de tipo parenquimatosa; r. benjoim coloidal 11221.22220.00000.0; r. Wassermann negativa com 1 cc. O interesse maior dos resultados do exame do líquido neste caso reside em que o aspecto turvo era devido à grande quantidade de leveduras.

*Diagnóstico* — A pesquisa do agente no material suspeito é feita com relativa facilidade, quer ao exame direto, quer após coloração; Benham<sup>15</sup> recomenda o emprêgo da tinta da China, que cora muito bem a cápsula, permitindo excelentes preparações. A cultura é obtida facilmente em Saboraud-glicose e em outros meios de cultura. Moore<sup>33</sup>, inoculando o microorganismo na membrana corioalantóide de pintos, conseguiu pequena resposta com espessamento do ectoderma e pequeno infiltrado leucocitário no mesoderma; as áreas afetadas pelo fungo exibiam pronunciado infiltrado de monócitos, com algumas hemácias. Provas serológicas e alérgicas não tem sido realizadas siste-

32. Almeida, F., Lacaz, S. S. e Monteiro Salles — Blastomicose do tipo Busse-Buschke. Segundo caso observado em São Paulo. An. Fac. Med. Univ. São Paulo, 20: 115, 1944.

33. Moore, M. — The chorio-allantoic membrane of the developing chick as a medium for the cultivation and histopathologic study of pathogenic fungi. Am. J. Pathol., 17:103, 1941.

máticamente, mas podem ser tentadas reações de aglutinação, de fixação de complemento, assim como a intradermorreação com a levedurina, preparada preferivelmente a partir da amostra isolada. As inoculações em animais devem ser praticadas; o rato é um dos animais mais sensíveis à infecção experimental, quando inoculado por via peritoneal ou cerebral; Weidmann reproduziu a infecção em macacos. Como exames subsidiários, devem ser realizados o hemograma e as provas radiológicas (pulmões e aparelho ostearticular).

*Tratamento* — Têm sido tentadas, sem sucesso, várias terapêuticas para a torulose. A terapêutica iódica é ineficaz. Niño<sup>34</sup> tentou, sem resultado, a soroterapia; mostrou, depois, que o Yatren a 5% em soro fisiológico exerce efeito inibitório sobre o fungo e que o composto 386 da Casa Bayer o faz em menor grau. Almeida, Lacaz e Monteiro Salles<sup>29</sup> verificaram que, in vitro, a sulfanilamida e seus derivados não possuem ação fungostática sobre o *Cryptococcus neoformans*. Lewis e Hopper<sup>35</sup> recomendam a violeta de genciana em solução aquosa, por via raquidiana, nos casos com manifestações meningoencefálicas. Segundo Hobby e col.<sup>36</sup>, a penicilina age in vitro sobre este germe, o que não foi confirmado por Keeney e col.<sup>37</sup>.

#### BLASTOMICOSE AMERICANA

Em 1894, Gilchrist encontrou células leveduriformes em paciente com lesão verrucosa na mão, denominando a moléstia de dermatite blastomicética; posteriormente, Gilchrist e Stokes conseguiram cultivar o fungo. A moléstia foi estudada por outros pesquisadores, tendo recebido os nomes de blastomicose americana, doença de Gilchrist, Chicagodisease; seu agente etiológico é o *Blastomyces dermatitidis*, germe com variada sinonímia (*Zymonema dermatitidis*, *Endomyces dermatitidis*, *Endomyces capsulatus* e *Gilchristia dermatitidis*) que se apresenta, nas lesões, sob a forma de células redondas ou ovais, de 5 a 20 micra de diâmetro, contendo grânulos e vacúolos de diferentes tamanhos. O brotamento é quase sempre único, podendo-se, todavia, observar 2 a 4 elementos gemulantes. Em agar-glicosado, o desenvolvimento se dá sob forma de colônias opacas, branco-acinzentadas. O caldo não se turva, pois o cogumelo cresce formando película ou sedimento septado, com cadeias de astrosporos e conídios laterais ou terminais. Segundo Ham-

34. Niño, F. L. — Ensayos de inmunización anticriptocócica en los animales de laboratorio. Quinta reunión Soc. Argentina de Patol. Reg. del Norte-Jujuy, 7 a 10 de outubro, 1929.

35. Lewis, G. M. e Hopper, M. E. — An introduction to medical mycology. The Yearbook Publishers Inc., Chicago, (Ill.) 1943.

36. Hobby, G. L., Meyer, K. e Chaffee, E. — Activity of penicillin in vitro. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 50:277, 1942.

37. Keeney, C. L., Ajello, L. e Lankford, E. — Studies on common pathogenic fungi and on *Actinomyces bovis*. Bull. Johns Hopkins Hosp., 75:410, 1944.

burger, as colônias que crescem a 37°C produzem maior número de células gemulantes, idênticas às encontradas nos tecidos lesados, enquanto que formas filamentosas predominam nas culturas conservadas em temperatura ambiente. A fonte de infecção humana ainda constitui problema não resolvido; admite-se que o reservatório do fungo seja o reino vegetal. Evans foi o primeiro a relatar um caso transmitido de homem a homem.

*Manifestações* — A moléstia de Gilchrist atinge preferencialmente o sexo masculino, sendo que mais de 50% dos casos ocorrem entre 20 a 40 anos de idade. Em metade dos casos, os primeiros sintomas são do aparelho respiratório, simulando gripe; em outros, as primeiras manifestações são cutâneas. As lesões tegumentares secundárias que resultam da disseminação hematogênica variam muito em aspecto e localização, tendendo a abscedar. Podem ocorrer abscessos profundos, associados a processos destrutivos dos ossos e músculos. Lesões pulmonares são freqüentes e podem ser difusas ou focais, simulando clínica e radiologicamente, a tuberculose. Os ossos e articulações são lesados em 50% dos casos de blastomicose sistêmica, tendendo a infecção a se localizar nas epífises. As lesões intra-abdominais são geralmente secundárias, atingindo rins, baço, fígado, gânglios mesentéricos, pâncreas, peritônio, intestino e glândulas suprarrenais.

Lesões meningo encefálicas ocorrem em pequena percentagem, mesmo nas formas generalizadas, Wilhelmj, em 33 casos sistêmicos, encontrou 4 com localização nervosa (12%). Em revisão bibliográfica, Martin e Smith<sup>38</sup> reuniram 16 casos de infecção do sistema nervoso. O comprometimento do sistema nervoso é resultante da extensão direta através das lesões vertebrais ou representa o epílogo de uma pioemia, com formação de um ou mais abscessos cerebrais. Qualquer parte do cérebro, medula ou meninges pode ser lesada. Os sintomas são de toxemia e os dependentes da localização do processo patológico. Estudos anátomo-patológicos mostram, geralmente, pequenos e múltiplos abscessos situados no cerebelo e cérebro. Riley e Le Count relataram um caso com meningite basilar purulenta. Meningite blastomicótica pura já tem sido observada.

Rewbridge e col.<sup>39</sup> relataram um caso de meningite micótica associada a tuberculose do pulmão. O primeiro exame do líquido mostrou 20 células por mm.<sup>3</sup>, sendo 15 polinucleares neutrófilos e 5 linfócitos; r. Wassermann positiva; r. ouro coloidal 000.002.222.0; exames bacteriológico e cultural negativos. O segundo material foi colhido um mês depois, quase no período final da moléstia: 51 células por mm.<sup>3</sup>, sendo 62% de linfócitos; 0,17 gr. de proteínas totais por litro; 5,6 grs. de cloretos e 0,36 gr. de glicose por litro; r. ouro coloidal 000.223.344.310; cul-

38. Martin, D. S. e Smith, D. T. — Blastomycosis. *Am. Rev. Tubercul.*, **39**, 1939.

39. Rewbridge, A. G., Dodge, C. W. e Ayers, T. T. — A case of meningitis due to *Endomyces capsulatus* (new species). *Am. J. Pathol.*, **5**:349, 1929.

tura e inoculação negativas. O diagnóstico foi feito por ter sido cultivado o blastomiceto de um abscesso que o paciente apresentava no pescoço.

Mac Bryde e Thompson<sup>40</sup> descreveram um caso de meningite em paciente com lesão cutânea micótica. O líquido cefalorraquidiano, retirado 6 vezes num período de 17 dias, mostrou: normalidade da pressão; opalescência e turvação nas fases de exacerbação dos sintomas clínicos; hipercitose variando de 63 a 1.150 células por mm.<sup>3</sup>, predominando os linfócitos quando a hipercitose era pequena, invertendo-se a fórmula com predominância de polinucleares neutrófilos nas hipercitoses elevadas; 1,0 gr. de proteínas por litro; r. Wassermann negativa; r. ouro coloidal 555.555.555.3; 0,53 gr. de glicose por litro; presença do parasito em todos os exames efetuados.

*Diagnóstico* — O diagnóstico é feito pelo exame microscópico e cultivo do microorganismo, em ágar-glicosado, ágar-sangue e em Sabouraud-glicose, incubando a 37°C e em temperatura ambiente e examinando num período de 2 a 3 semanas. Em Sabouraud, à temperatura ambiente, o fungo cresce como bolor, de coloração esbranquiçada, com abundantes hifas. Em ágar-sangue, a 37°C, as colônias são pequenas, com aspecto de cêra branco-acinzentada. Reações de fixação de complemento podem ser feitas, usando como antígeno suspensão salina do cogumelo em agar-sangue; pacientes com lesões incipientes reagem negativamente a esta prova. Boughton e Stohler injetaram em paciente com esta micose, por via intradérmica, uma suspensão de *Blastomyces dermatitides* em caldo glicosado, mortos pelo calor, verificando a formação de pápula. Filtrados de culturas em caldo e extratos de fungo determinam igualmente reações positivas. Martin e Smith<sup>41</sup> prepararam um antígeno para provas intradérmicas, constituído por suspensão de microorganismos em ágar-sangue, diluídos a 1: 1000 em solução salina, obtendo reações positivas, semelhantes às da tuberculina. Nos casos graves, a prova é negativa, denotando o estado de anergia em que se encontra o paciente. As inoluções podem ser feitas em camundongos por via peritoneal ou intratesticular; os coelhos são menos sensíveis e as cobaias muito pouco.

*Tratamento* — O tratamento é feito com iodeto de potássio, que deve ser empregado com cautela nas pessoas que demonstram hipersensibilidade exagerada ao fungo, hipersensibilidade que pode ser reduzida pela vacinoterapia. Pode-se combinar aos iodetos o salvarsan, as sulfamidas, as vacinas e a radioterapia. A penicilina é ineficaz. O tratamento tóxico é feito com sulfato de cobre a 1%, bicloreto de mercúrio, nitrato de prata, tintura de iodo, violeta de genciana. As lesões cutâneas, primárias, podem ficar estacionadas por muitos anos. As formas sistêmicas geralmente não se beneficiam com qualquer tipo de medicação, sendo quase sempre fatais. Nenhum paciente com localização no sistema nervoso conseguiu recuperar a saúde.

41. Martin, D. S. e Smith, D. T. — The laboratory diagnosis of blastomycosis. J. Lab. a. Clin. Med., 21:1289, 1936.

## GRANULOMATOSE COCCIDIÓIDICA

A granulomatose coccidióidica (coccidioidomicose, moléstia da Califórnia) é produzida pela *Coccidioides immitis*, que se apresenta, nos tecidos, sob forma de células esféricas, com membrana de duplo contorno, medindo 5 a 60 micra de diâmetro, reproduzindo-se por endosporeação. A infecção é mais freqüente no sexo masculino, entre 20 e 50 anos de idade. O *Coccidioides immitis* parece existir no reino vegetal, sendo veiculado através do ar ou por fragmentos vegetais. Alguns autores acreditam na possibilidade da infecção ser transmitida por insetos. Não há casos descritos de contágio inter-humano.

*Manifestações* — O quadro clínico é variável, com lesões frustas ou graves e generalizadas, quase sempre mortais. A infecção se apresenta sob forma aguda, sub-aguda ou crônica. As lesões cutâneas manifestam-se sob a forma de nódulos de tamanhos diferentes, que geralmente ulceram. Em outros casos, as lesões são profundas e se manifestam sob forma de abscessos, gomas ou tumores moles à palpação; nesses casos, os gânglios linfáticos vizinhos se enfartam, processa-se periadenite e a pele da região se fistuliza. Os pulmões são atingidos em grande percentagem dos casos, simulando tuberculose; se os fungos penetram pela árvore respiratória, os sintomas são agudos, ao passo que a forma crônica é freqüente nos casos de ataque por via hematogênica. De acordo com a resistência individual, a infecção se dissemina, por via linfática e hematogênica, por todo o organismo. São freqüentes as lesões osteo-articulares. Infreqüente é a lesão do aparelho digestivo.

Das lesões intracranianas, a leptomeningite é a mais freqüente, podendo ocorrer sob três formas: 1 — nódulos pequenos e arredondados que, acompanhando o curso dos vasos, se distribuem pela superfície do encéfalo. Microscopicamente, são idênticos aos granulomas tuberculosos, diferindo somente pela presença do parasito; 2 — placas e exsudatos, grandes e irregulares nas meninges espinhais e nas cisternas da base, que podem ser distinguidas macro e microscopicamente das placas tuberculosas, sendo compostas de exsudato, células e tecido de granulação; 3 — grandes acúmulos de exsudatos plásticos nas cisternas da base e nas meninges medulares, tendo maior número de neutrófilos que as meningites tuberculosas. Entre as lesões associadas à infecção generalizada, encontram-se: osteomielite do crânio associada a abscesso ou meningite; leptomeningite associada ou não à lesão do crânio; lesões subcorticais, caracterizadas pela presença de tubérculos praticamente idênticos aos da tuberculose, dos quais se diferenciam por apresentar tendência à liquificação necrótica e não à caseificação.

Brow e Cummings<sup>42</sup> relataram dois casos de lesão do sistema nervoso por *Coccidioides immitis*, tendo sido feito exame líquórico apenas no segundo. Nesse caso, cujos sintomas clínicos eram de meningite tuberculosa, o líquido cefalorraquidiano era moderadamente turvo, com pressão normal, 20 células por mm.<sup>3</sup>, reações de Pandy e Wassermann positivas. Havia história anterior de lues e a necropsopia evidenciou leve meningite na região occipital. Ryfkogel<sup>43</sup> descreveu o caso de uma criança de dois anos com sinais de meningite, na qual o exame do líquido cefalorraquidiano mostrou pleocitose com 60% de polimorfonucleares neutrófilos e cultura negativa. Davis<sup>44</sup> publicou um caso de meningite secundária a foco pulmonar, cujo líquido, examinado em meses subsequentes, se apresentou constantemente xantocrômico; a citometria, inicialmente de 6, aumentou para 70 células por mm.<sup>3</sup>; reações para as globulinas sempre positivas; cultura sempre negativa; a taxa de açúcar, inicialmente de 0,90 gr., caiu para 0,71 gr. por litro; reações para lues sempre negativas. A necropsopia evidenciou meningite crônica da base com os caracteres macroscópicos da meningite tuberculosa, tendo sido visualizado o *Coccidioides* ao exame microscópico.

Abbott e Cutler<sup>45</sup> fizeram revisão da literatura e relataram 7 casos novos de coccidioidomíose do sistema nervoso. Dividiram os casos em secundários e primários. Nos primeiros, o foco primário estava localizado sempre no pulmão, a sintomatologia foi sempre meníngea e os exames de líquido cefalorraquidiano mostravam resultados variáveis desde a normalidade até os fortemente hipertensos, com hiperцитoses variáveis entre 50 e 1.188 células por mm.<sup>3</sup>, a maioria das quais linfócitos; culturas sempre negativas. Dos 7 casos de afecção primária, em 2 não foi feito exame do líquido cefalorraquidiano; nos demais, havia hipertensão com pleocitose variando de 58 a 975 células por mm.<sup>3</sup>, com predominância de linfócitos; num dos casos havia 15% de eosinófilos. Em um caso, havia associação da meningite coccidióidica com a estreptocócica. A presença do microorganismo no líquido cefalorraquidiano foi demonstrada raramente.

Entre os casos de neuromíose relatados por Anderson<sup>20</sup>, o primeiro era devido ao *Coccidioides immitis*, com quadro clínico de abscesso encefálico. Tratava-se, porém, de meningite da base com obstrução do aqueduto de Sylvius, originando hipertensão líquórica. O exame do líquido, que era límpido e incolor, evidenciou pleocitose de 140 células por mm.<sup>3</sup>, 90% das quais eram linfócitos; reações das globulinas fortemente positivas; r. Wassermann negativa; r. ouro coloidal com curva de tipo parenquimatoso; taxa de cloretos normal; glicose em taxa inferior a 0,05 gr. por litro.

Rand<sup>46</sup> descreveu 2 casos com sintomatologia simulando compressão da medula cervical. No primeiro, havia granuloma extradural, que foi removido cirurgicamente. O quadro clínico era de paraplegia e o líquido cefalorraquidiano mostrava-se límpido e incolor, com pressão baixa, 2 células por mm.<sup>3</sup> e reação de Wassermann negativa; as provas manométricas evidenciaram bloqueio parcial do canal raquidiano. O segundo caso iniciou-se com sintomatologia meningítica, surgindo, posteriormente, sinais compressivos. O primeiro exame do líquido cefalorraquidiano mostrou hipertensão e pleocitose de 113 células por mm.<sup>3</sup>, a maioria das quais polimorfonucleares neutrófilos; aumento das globulinas; r. Wassermann negativa; r. ouro coloidal 555.555.553.3. Exame ulterior mostrou hiperцитose de 122 células por mm.<sup>3</sup>, aumento das globulinas, reação de Wassermann negativa e do ouro

42. Brown, P. K. e Cummings, W. T. — A differential study of coccidioidal granuloma and blastomycosis. Arch. Int. Med., 15:608, 1915.

43. Ryfkogel, H. A. L. — Coccidioidal meningitis. J. A. M. A., 55:1730, 1910.

44. Davis, R. G. — Coccidioidal granuloma. U. S. Nav. Med. Bull., 30:519, 1932.

45. Abbott, K. H. e Cutler, O. I. — Chronic coccidioidal meningitis. Review of the literature and report of seven cases. Arch. Pathol., 21:320, 1936.

46. Rand, C. W. — Coccidioidal granuloma. Report of two cases simulating tumor of the spinal cord. Arch. Neurol. e Psychiat., 23:503, 1930.

coloidal 555.555.554.4. Não foi feito exame de líquor quando a sintomatologia tornou-se compressiva; à instalação da tetraplegia, seguiu-se, rapidamente, o êxito letal.

*Diagnóstico* — Quanto existem lesões pulmonares ou cutâneas, o diagnóstico é relativamente fácil, pois o exame a fresco do escarro ou da secreção retirada das ulcerações ou dos nódulos e abscessos revela o microorganismo. O líquor muito raramente mostra os microorganismos, nos casos de lesões meningo-encefálicas. Ao exame histopatológico, o tecido inflamatório é constituído por granulomas, com células gigantes tipo Langhans, plasmócitos e linfócitos, entre as quais há o agente patogênico. Culturas são facilmente obtidas semeando em Sabouraud-maltose, ágar-glicerinado, ágar-sôro ou batata a 37°C ou em meio ambiente; após 2 a 10 dias, desenvolvem-se pequenas colônias, que logo se recobrem de camada penugenta, penetram nos meios de cultura, adquirindo com o tempo coloração acinzentada. O exame microscópico dessas culturas revela numerosos filamentos micelianos septados, com clamidosporos e mesmo conídios. Podem-se inocular cobaias, por via peritoneal, tendo cuidado de observar a reação escrotal, que se processa em numerosos casos. A intradermorreação pela coccidioidina-filtrado de culturas do *Coccidioides immitis* em caldo glicosado — permite resultados em 24 a 48 horas, sendo a leitura idêntica à da tuberculina. Trata-se, porém, de reação cujos resultados deverão ser controlados com dados de ordem clínica; pacientes que já tiveram formas frustas revelam hipersensibilidade cutânea ao antígeno, facto de grande importância epidemiológica, no reconhecimento dos focos de infecção. Provas sorológicas (fixação de complemento, aglutinação, precipitação) não oferecem resultados de valor prático. Não há quadro hematológico característico; anemia e leucocitose, predominantemente com neutrofilia, são freqüentemente observadas. O *Coccidioides immitis* já foi isolado do sangue, por hemoculturas. O exame radiológico (pulmões, ossos e articulações) revela, quase sempre, quadro semelhante ao da tuberculose, podendo, em alguns casos, simular metástases de tumores malignos, sífilis, artrites, sarcomas e cistos ósseos. Nos casos de comprometimento meningoencefálico, o líquor pôde se apresentar turvo ou límpido, com hipertensão ou não, dependendo da localização e intensidade do processo; as proteínas estão geralmente aumentadas. O número de elementos celulares varia de 20 a 800 por mm<sup>3</sup>, predominando as polimorfonucleares neutrófilos.

*Tratamento* — Tem sido tentada a radioterapia e medicação pela violeta de genciana, arsfenamina, tártaro emético, cobre coloidal, injeções de coccidioidina, sulfamidas e timol, sem resultados. A penicilino-terapia não oferece resultados apreciáveis. O prognóstico da coccidioidomicose é sempre grave.

## ESPOROTRICOSE

Trata-se de infecção sub-aguda ou crônica, produzida por várias espécies de fungos pertencentes ao gênero *Sporotrichum*, sendo mais irrequente o *Sp. Schencki-Beurmanni*. As hifas dêste cogumelo são septadas, irregularmente ramificadas, apresentando conídios laterais ou terminais, muitas vezes sésseis ou em curtos esterigmas, ovóides ou esféricos, hialinos ou coloridos.

*Manifestações* — A esporotricose apresenta quadros clínicos variados, interessando o seu estudo, não somente ao dermatologista, mas também ao clínico geral, neurologista, oftalmologista e cirurgião. Almeida e Lacaz<sup>47</sup> sistematizaram as manifestações clínicas em nosso meio. A localização mais freqüente é a cutânea, podendo a infecção limitar-se ao ponto de inoculação, ao atingir o sistema linfático regional. O cancro esporotricótico inicial pode ter localização variada, até mesmo nos órgãos genitais, trazendo confusão com moléstias venéreas. Ao lado do acidente primário, aparece linfangite. As lesões ostearticulares podem ser primárias ou secundárias; quando primárias, são confundíveis com a sífilis, a tuberculose e neoplasias. A localização pulmonar é geralmente secundária, simulando a tuberculose.

A localização no neuraxe é extremamente rara. Experimentalmente, foi obtida por Beurmann e Gougerot<sup>48</sup>, que observaram meningites supuradas e, às vezes, lesões nodulares na pia-máter; no cérebro e cerebelo, observaram nódulos, mais freqüentes na substância branca, podendo, todavia, localizar-se na substância cinzenta, onde são mais difusos, englobando as células ganglionares que degeneram por cromatólise, atrofia granulosa e cariólise. O único caso clínico de que temos conhecimento foi relatado por Hyslop e col<sup>49</sup>.

Tratava-se de jovem com sintomas de meningite da fossa craniana posterior: febre, náuseas, vômitos, cefaléia, fotofobia, diplopia, estrabismo, anisocoria, incoordenação cerebelar, sinais de Kernig e Brudzinski. O diagnóstico foi positivado pela necropsopia. Exames consecutivos do líquido cefalorraquidiano mostraram constante hipertensão; líquido límpido e incolor; turvação gradual do líquido quando conservado em temperatura ambiente ou na estufa, fato cuja causa ou natureza não foi determinada; hipercitose de 20 a 30 células por mm.<sup>3</sup>, sendo todos linfócitos; positividade das reações para globulinas; taxas de glicose ao redor de 0,50 gr. por litro; Wassermann e ouro coloidal negativas; bacterioscopia e inoculação em cobaia negativas para Koch; presença do parasito, quer a fresco, quer em preparações coradas; negativa a inoculação intraperitoneal em cobaia. Após duas injeções intratecaes de iodeto de sódio, houve exacerbação dos sinais meníngeos e, durante poucos dias, o líquido cefalorraquidiano apresentou forte

47. Almeida, F. e Lacaz, C. S. — Estudos sobre a esporotricose no Brasil e mais particularmente em S. Paulo. An. Fac. Med. Univ. S. Paulo, 19:129, 1943.

48. Beurmann e Gougerot — Les sporotrichoses. Félix Alcan, Paris, 1912.

49. Hyslop, G. H., Neal, J. B., Kraus, W. M. e Hilman, O. — A case of sporotrichosis meningitis. Am. J. Med. Sc., 172:726, 1926.

hipercitose, com cerca de 5.000 células por mm.<sup>3</sup>, quase tôdas polimorfonucleares neutrófilos. Este caso não está completamente documentado, porquanto o diagnóstico foi feito apenas pelo exame microscópico e, com êsse exame, é difícil a identificação do germe; a cultura não foi conseguida.

*Diagnóstico* — O *Sp. Schencki* é cultivável, com relativa facilidade, em Sabouraud-glicose mantido à temperatura ambiente. As colônias aparecem como pequenos pontos brancos, que escurecem ulteriormente; algumas amostras podem conservar côr crême. Quando existem sinais neurológicos, o líquido deverá ser semeado em Sabouraud-glicose, deixando alguns tubos em estufa e outros em temperatura ambiente. A reação de Widal-Abrami deve ser praticada, dando reações positivas a 1:800 durante o período agudo. Pode ser feita a reação de fixação de complemento. Bloch e outros prepararam um antígeno para reações intradérmicas cujo valor prático é duvidoso, pois simples portadores do fungo são capazes de reagir positivamente. Dos animais de laboratório, um dos mais sensíveis é o rato, inoculado por via peritoneal; quase sempre manifesta-se orquite específica. O exame hematológico revela moderada eosinofilia; eosinófilos são igualmente encontrados no pús da lesões. O exame histopatológico revela, na maioria dos casos, três zonas bem definidas: o centro da lesão é constituído de minúsculos abscessos ou zonas necróticas; a seguir, há uma área formada por células epitelióides e células gigantes tipo Langhans; a terceira zona é constituída por vasos sangüíneos neoformados e por infiltrado celular (células do tecido conjuntivo, linfócitos, plasmócitos.)

*Tratamento* — O melhor medicamento é o iodeto de potássio, dado por via oral, em doses crescentes, conforme a tolerância do paciente. O iodeto de sódio pode ser aplicado por via venosa. No caso de localização meningoencefálica, a aplicação dos iodetos poderá ser feita por via raquidiana, assim como a violeta de genciana em solução a 0,25-0,5%. Algumas sulfas agem in vitro sôbre o *Sporotrichum Shencki*.

#### ACTINOMICOSE

A actinomicose é determinada por várias espécies de actinomicetos, caracterizando-se pela presença, nos tecidos, de grãos ou massas constituídas por aglomerados de fungos. Êsses grãos apresentam-se com forma, tamanho e coloração variáveis; muitas vêzes apresentam, na periferia, radiações com aspecto estrelado. A actinomicose encefálica, raramente encontrada<sup>50</sup>, é secundária a processos cutâneo-osteo-articulares ou pulmonares, sendo gravíssimo o seu prognóstico, porque esta micose determina a formação de numerosos microabscessos disseminados

50. Eckhoff, N. — Actinomycosis of the central nervous system. *Lancet*, 1:7, 1941.

pelo parênquima cerebral. Ela é quase sempre endógena; os fungos, vegetando no bucofaringe, se tornam patogênicos, determinando lesões cervico-faciais ou pulmonares, passando depois às meninges e encefálo. Há outro tipo de infecção actinomicótica, chamada exógena, com localização predominantemente podal, determinada por fungos que vivem no reino vegetal. Os actinomicetos patogênicos mais freqüentemente isolados de lesões meningoencefálicas são os que produzem grãos branco-amarelados (*Cohnistreptothrix Israeli*, *Proactinomyces asteroides*, *Actinomyces brasiliensis*), dos quais o primeiro é o mais comum. Trata-se de fungo microaerófilo, dificilmente cultivável e capaz de determinar lesões variadas no organismo animal. Em nosso meio, o *Actinomyces brasiliensis* (Lindenberg, 1909) é o agente aeróbio mais freqüentemente encontrado em casos de actinomicose, geralmente podal; em certos casos, pode provocar manifestações generalizadas. Em 1891, Eppinger publicou um caso de abscesso do hemisfério direito perfurando no ventrículo lateral, acompanhado de lesões pulmonares e pleurais, determinado pelo *Proactinomyces asteroides*. Tratava-se de paciente que se apresentava com cefaléia, hipertermia (37,5°C) e delírio. A autópsia demonstrou meninges espessas, turvas; os ventrículos laterais continham exsudato purulento; a dura-máter medular estava espessa, contendo exsudato purulento leitoso. Dos actinomicetos produtores de grãos vermelhos não há referência de que tenham sido encontrados no sistema nervoso. Em relação aos actinomicetos de grãos pretos, encontramos apenas referências em Langeron<sup>51</sup>, que relata um caso observado por Babes e outro por Mironescu. Neste último caso, as lesões localizavam-se predominantemente no encéfalo, sob forma de abscesso retrobulbar, não tendo sido praticadas culturas para isolamento e identificação do fungo.

*Manifestações* — Os actinomicetos localizam-se no sistema nervoso em 3,9% dos casos, preferindo o encéfalo. A lesão do sistema nervoso é secundária a foco situado em outro órgão, propagando-se a infecção por via sangüínea ou contigüidade. Os focos pulmonares são os que, mais freqüentemente, produzem complicações nervosas à custa de metástases. Pela via hematogena, o parasito localiza-se, de preferência, na substância branca dos hemisférios cerebrais, sob forma de abscessos únicos ou múltiplos.

Maffei<sup>8</sup> descreveu a patogenia da actinomicose cerebral: “O parasita atinge o cérebro, dando lugar à reação inflamatória de caráter exsudativo, donde resulta a coleção purulenta, a princípio localizada. Em virtude da escassez de tecido conjuntivo na substância nervosa, não

---

51. Langeron, M. — Les mycétomes. Nouvelle Practique Dermatologique, Tome II. Masson et Cie., Paris, 1936.

há formação da cápsula conjuntiva encistante e, pela ação lítica do parasita, o processo segue através da substância nervosa, abrindo-se na cavidade ventricular ou espaços meníngeos, resultando daí o processo meningítico. De fato, o abscesso encontrado na substância cerebral parece sempre de formação mais antiga do que a meningite, não só pelo tamanho como também pelo aspecto." Estes fatos explicam a sintomatologia da actinomicose cerebral em que, após um período de encefalite difusa, advêm sintomas focais e, posteriormente, sinais meningíticos. O líquido cefalorraquidiano espelha também êsses fatos; são encontrados quadros liquóricos semelhantes aos de neoplasia intracraniana, aos dos abscessos cerebrais e verdadeiras meningites. A localização inicialmente meníngea é rara, podendo haver propagação ulterior para o encéfalo. Mais raras ainda são as formas medulares.

Clough<sup>52</sup> publicou um caso de lesões actinomicóticas da medula espinal, com ponto de partida no pulmão e coluna vertebral. Zajewloschin<sup>53</sup> observou um caso de actinomicose da hipófise, com invasão do ventrículo médio e meninge basal. Moersch<sup>54</sup> relata 7 casos de actinomicose cerebral, dos quais três tinham líquido cefalorraquidiano normal. Dos restantes, um mostrava pleocitose de 1.889 polimorfonucleares neutrófilos e 587 linfócitos por mm.<sup>3</sup>, reação de Nonne positiva e curva do ouro coloidal de tipo parenquimatoso. Em outro caso, havia linfocitose e positividade das reações de Nonne e Wassermann, o que trouxe dificuldades diagnósticas com a lues. Os demais líquidos são descritos como purulentos ou opalescentes. Em nenhum desses casos foi encontrado o parasito no líquido. Bell<sup>55</sup> relatou um caso com sintomas meníngeos; o líquido apresentava-se turvo, com 2.300 células por mm.<sup>3</sup>, 88% das quais eram polimorfonucleares neutrófilos; havia, também, hipertensão e aumento da taxa de proteínas totais e das globulinas. Arce e col.<sup>56</sup> publicaram um caso de actinomicose secundária a infecção na face, tendo o parasita atingido o sistema nervoso por contiguidade e provocado meningite que, propagando-se para a massa encefálica, originou abscesso no lobo temporal. O exame do líquido cefalorraquidiano, realizado já no período do abscesso, mostrou pressão normal e líquido opalescente com 40 células por mm.<sup>3</sup>, positividade das reações para as globulinas e reação de Wassermann negativa. Líquido cefalorraquidiano normal foi encontrado por Morin e Oberling<sup>57</sup> num caso de abscesso do lobo occipital, em que havia lesões hemorrágicas e sinais clínicos de encefalite aguda, o que levou o autor a supor que os microorganismos produzissem substâncias angiotóxicas.

Reações citológicas intensas, com turvação do líquido cefalorraquidiano e alterações de tipo meningítico são comuns na actinomicose encefálica. Em um dos casos de Anderson<sup>58</sup>, o líquido era muito turvo, tornando-se depois purulento. No caso relatado por Cann e Hollis<sup>59</sup>, havia pús denso e de cor escura; no entanto,

52. Clough, F. E. — Actinomycosis involving spinal cord. J.A.M.A., 96:220.

53. Zajewloschin — Cit. por Maffei\*.

54. Moersch, F. P. — Actinomycosis of the central nervous system. Arch. Neurol. & Psychiat., 7:745, 1922.

55. Bell, H. H. — Infection of the meninges and lungs by a species of Actinomyces. J. Inf. Dis., 30:99, 1922.

56. Arce, J., Balado, M. e Franke, E. — Un caso de actinomycosis cerebral. Arch. Argent. Neurol., 4:88, 1929.

57. Morin, P. e Oberling, C. — Abscès streptothricosiques du cerveau. Rev. Neurol., 2:687, 1930.

58. Cann, L. W. e Hollis, G. L. — A case of actinomycotic cerebro-spinal meningitis. Lancet, 1:130, 1931.

a taxa de cloretos era de 6,60 grs. por litro. Foram feitos 3 exames de líquido com resultados semelhantes. No primeiro, os exames bacterioscópico e cultural foram negativos. Nos dois últimos, foram encontrados filamentos lembrando o *Streptothrix*; filamentos idênticos foram observados em cultura de pús do ouvido médio e da meninge colhidos post-mortem.

Síndrome liquórica denunciando a fase de transição do abscesso para a meningite foi encontrado no caso de Zeitlin e Lichtenstein<sup>59</sup>, no qual existiam abscessos nos lobos frontal e parietal direito, que se abriam no 3.º ventrículo: líquido cefalorraquidiano opalescente, hipertenso, com 2.440 células por mm.<sup>3</sup>, predominando os polinucleares neutrófilos; r. Pandy positiva; r. Wassermann e exame bacteriológico negativos; 6,90 grs. de cloretos e 0,09 gr. de glicose por litro.

Diagnóstico clínico de neoplasma ou abscesso foi feito num dos casos de Gonzales Torres<sup>60</sup>. Tratava-se de paciente com angústia e cefaléia periódicas, que faleceu súbitamente, sem qualquer sintoma localizador; a necropsopia revelou dois abscessos contendo *Actinomyces*, um frontal, outro occipital, à direita. No segundo caso, havia concomitância de actinomicose com meningite pelo *Hemophilus influenzae*. O paciente apresentava sintomas que permitiram diagnóstico de tumor intracraniano interessando o trigêmeo. Foram realizados diversos exames de líquido cefalorraquidiano. O primeiro, em punção suboccipital e decúbito lateral, mostrou pressão normal e 145 células por mm.<sup>3</sup>; 0,30 gr. de proteínas por litro; 6,9 grs. de cloretos por litro; r. Nonne e Pandy positivas; r. benjoim 11200.02221.00000.0; r. Takata-Ara negativa; r. Wassermann negativa. O segundo, feito 10 dias depois, em punção lombar e decúbito lateral, mostrou: pressão de 25 cms. (Claude); líquido turvo com 1.500 células por mm.<sup>3</sup>, 82% de polimorfonucleares neutrófilos e 18% de linfomonucleares; 6,20 grs. de cloretos, 0,50 gr. de glicose e 1,00 gr. de proteínas por litro; r. Pandy e Nonne positivas; r. benjoim 000122.22222.21000.0; r. Takata-Ara positiva, tipo meningítico; r. Wassermann negativa; o exame bacterioscópico revelou bacilo de Pfeiffer, que cresceu em ágar-sangue. Exames de líquido realizados durante 19 dias seguidos, obtidos por punção suboccipital em decúbito lateral, mostraram sempre líquido turvo contendo bacilos de Pfeiffer. Na autópsia, foi encontrado actinomicoma da parte anterior esquerda da protuberância, englobando as raízes do trigêmeo e do abducente esquerdos; leptomeningite actinomicótica da convexidade do hemisfério direito; trombose de seios venosos da dura-máter. Este caso é interessante pela concomitância da actinomicose com meningite pelo *H. influenzae*, o que poderia explicar a grande percentagem de polinucleares neutrófilos no líquido cefalorraquidiano. Esta alteração também foi observada por Morrison e col.<sup>61</sup> num caso com sintomas hipertensivos e meníngeos, no qual o líquido cefalorraquidiano mostrou-se turvo, hipertenso, com 7.130 células por mm.<sup>3</sup>, das quais 80% eram polimorfonucleares neutrófilos. O exame bacterioscópico foi negativo.

Casos típicos de abscesso, com grande hipertensão, são os dois últimos dos relatados por Anderson<sup>60</sup>. Três meses após o início de abscesso pulmonar, um dos pacientes apresentou crise convulsiva seguida de cefaléia, confusão mental e paréstesia à direita; sete dias depois, teve nova convulsão, seguida de hemiplegia à direita e morte. O exame do líquido, realizado no período terminal, mostrou: hipertensão; líquido límpido e incolor; 4 células por mm.<sup>3</sup>; reações das globulinas positivas e reação do ouro com flocculação na zona média. No outro paciente, o exame do líquido cefalorraquidiano mostrou: líquido límpido e incolor;

59. Zeitlin, T. e Lichtenstein, B. W. — Actinomycotic abcess of the brain. Arch. Pathol., 23:58, 1937.

60. Gonzalez Torres, D. M. — Estudo sobre as lesões histopatológicas em dois casos de actinomicose do sistema nervoso central. An. Fac. Med. Univ. S. Paulo, 15:235, 1939.

61. Morrison, D. B., Humphrey, A. A. e Bailey, J. E. — Actinomycotic meningitis with a primary focus in the finger. J.A.M.A., 110:1552, 1938.

hipertensão; 6 células por mm.<sup>3</sup>; r. Pandy levemente positiva; r. Wassermann negativa; r. do ouro com pequena floculação na zona parenquimatosa; 6,90 grs. de cloretos e 0,93 gr. de glicose por litro; exame bacterioscópico negativo.

Caso de compressão medular por destruição de corpos vertebrais dorsais foi relatado por Assis e Mignone<sup>62</sup>. O exame do líquido cefalorraquidiano, em punção lombar, mostrou: pressão e provas manométricas de Stookey normais; líquido límpido e xantocrômico; 0,4 células por mm.<sup>3</sup>; 4 grs. de proteínas totais por litro; r. Pandy fortemente positiva; r. Takata-Ara positiva, tipo meningítico; r. Wassermann negativa; pesquisa direta de cogumelos negativa. Um exame feito por punção suboccipital evidenciou: pressão normal; líquido límpido e incolor; 0,2 células por mm.<sup>3</sup>; 0,40 gr. de proteínas totais por litro; r. Pandy positiva; r. benjoim 22221.22221.00000.0; r. Takata-Ara positiva, tipo parenquimatoso; r. Wassermann e Steinfeld negativas.

Maffei<sup>8</sup>, estudando as micoses do sistema nervoso, mostrou a raridade da actinomicose cerebral entre nós, pois, em mais de 16.000 autópsias feitas no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de S. Paulo, somente em 4 foram encontradas lesões actinomicóticas cerebrais. Estudando a anatomia patológica da actinomicose, afirma que se trata de processo purulento, apresentando-se sob forma difusa nos espaços aracnóides da base do cérebro ou, mais comumente, sob forma de abscesso, único ou múltiplo, situado na substância branca, excepcionalmente em outro ponto, como a hipófise e medula. O único característico é a presença dos grãos parasitários. Em um dos casos observados, o paciente apresentava, além de endocardite, hipertermia e cefaléia datando de 12 dias; no sétimo dia da moléstia, instalou-se anestesia no hemicorpo esquerdo, ptose da pálpebra e paralisia facial à esquerda, rigidez da nuca, sinais de Kernig e Brudzinski. O exame do líquido revelou polinucleose neutrófila intensa, não tendo sido feitas culturas. Foi feito diagnóstico de endocardite com abscesso cerebral metastático. A autópsia mostrou tratar-se de actinomicose: a leptomeninge apresentava-se lisa, fina e transparente em tôda a convexidade e na base dos hemisférios cerebrais, estando os vasos congestos, as circunvoluções achatadas e os sulcos apagados; na pia-aracnóide da face anterior do rombencéfalo havia exsudato fibrinopurulento; aqueduto de Sylvius obliterado por uma rôlha fibrinopurulenta, estando o 4.º ventrículo vazio, com paredes lisas e brilhantes; tálamo direito quase que totalmente destruído; ventrículos laterais cheios de exsudato purulento. Outro caso se referia a paciente cuja moléstia se iniciara com violenta cefaléia e três dias depois foi encontrado morto. A necrópsia mostrou abscesso no lobo parietoccipital direito, contendo material purulento filamentososo; o exame histopatológico mostrou tratar-se de actinomicose.

*Diagnóstico* — Diagnóstico seguro repousa na observação do agente microbiano e seu isolamento. O líquido deve ser centrifugado, o exame direto feito entre lâmina e lamínula. Nos tecidos, as diferentes espécies de actinomicetos se apresentam sob forma de grãos constituídos por aglomerados de filamentos micelianos finos e intensamente aderentes entre si. Os grãos dos actinomicetos devem ser estudados em todos seus caracteres, tais como forma, tamanho, número, coloração, estrutura interna, ausência ou presença de clavias. É preciso, em certos casos, grande cuidado na pesquisa dos grãos, pois interpretações duvidoso-

62. Assis, J. L. e Mignone, C. — Actinomicose toracovertebral com paquimeningite e compressão medular. Arq. Neuro-Psiquiat. (S. Paulo), 4:21 (março) 1946.

sas podem surgir a todo o momento. Encontrado o parasito, deve-se isolá-lo em aerobiose e anaerobiose. O material deverá ser semeado em anaerobiose, porque freqüentemente os casos de actinomicose do sistema nervoso são determinados por *Cohnistreptothrix Israeli*, que é um fungo anaeróbio ou microaerófilo. Um dos meios empregados para o cultivo desta espécie é o ágar-mole glicosado; outro bom meio é o agar-extrato de coração — extrato de cérebro, estando o meio em anaerobiose mais 5-10% de CO<sup>2</sup>. Os tubos e placas semeados devem ser postos em estufa a 37°C. Os actinomicetos aeróbios podem ser colocados em temperatura ambiente. Os caracteres culturais, tais como cheiro, crescimento, pigmentação, consistência, forma, elevação, bordas e superfície devem ser estudados com cuidado. Provas bioquímicas e biológicas completarão a identificação do fungo. As inoculações deverão ser praticadas em diversos animais, utilizando vias diversas. Os animais, muitas vezes, precisam ser sensibilizados com doses pequenas e repetidas do antígeno. O diagnóstico imunológico é de muita importância na actinomicose do sistema nervoso. Com antígenos bem preparados devem ser praticadas provas de fixação de complemento no soro e líquido. Preparando antígeno constituído por filtrado de diferentes amostras de actinomicetos em Sauton líquido, fizemos algumas reações no soro e líquido de pacientes provas se mostraram negativas no líquido, porque não havia processo encefálico. Seria interessante que em todos os casos suspeitos de actinomicose, mesmo sem sintomas neurológicos, fossem praticadas tais provas, a fim de despistar meningite ou processo encefálico em fase pré-clínica. Além das provas de fixação do complemento, podem ser realizadas provas de aglutinação e de precipitação, assim como provas intradérmicas, devendo estas últimas ser interpretadas, sempre, de acordo com os dados de ordem clínica. Entre os exames subsidiários que devem ser realizados para o diagnóstico da actinomicose cerebral, devemos lembrar, ainda, o hemograma e a hemossedimentação.

*Tratamento* — Todas as medidas terapêuticas antifúngicas devem ser tentadas, tais como: iodoterapia por via oral (iodeto de potássio), venosa e raquidiana (iodeto de sódio); sulfamidoterapia, já utilizada com êxito parcial no tratamento de outras formas de actinomicose; penicilina por via intramuscular, venosa e raquidiana, embora os resultados sejam ainda muito discutidos; vacinoterapia; radioterapia. O prognóstico da actinomicose cerebral é o mais sombrio possível.

#### MUCORMICOSE

Das micoses que podem atacar o sistema nervoso, devemos citar outras que excepcionalmente se localizam na meninges, medula ou encefalo, determinando quadros neurológicos de difícil interpretação. A

histoplasmose não foi ainda descrita com localização meningoencefálica mas cogumelos pertencentes aos generos *Aspergillus*, *Penicillium* e *Mucor*, podem invadir o sistema nervoso.

Gregory, Golden e Haymayer<sup>63</sup> descreveram três casos de mucormicose do sistema nervoso central, nos quais o fungo invadiu as meninges e o cérebro através da órbita, possivelmente. Em nenhum dos casos foi obtida cultura, mas, pelos caracteres do fungo nas lesões, foi feito o diagnóstico provável de mucormicose. Dois doentes se apresentavam em estado comatoso e o último em confusão mental. Interessante notar que todos êstes pacientes eram diabéticos. Abscessos de natureza fúngida foram constatados no cérebro. Os autores atribuíram a etiologia, nos três casos, ao *Mucor corymbifer* (*Lichtheimia corymbifera*).

#### GRANULOMATOSE PARACOCIDIÓDICA

A blastomicose brasileira, paracoccidioidose (Almeida e Lacaz), moléstia de Lutz-Splendore-Almeida (Ciferri e Redaelli), moléstia de Almeida (Jordan e Weidmann), granuloma ganglionar maligno de origem blastomicética (Haberfeld), granuloma paracoccidióidico (Almeida), granulomatose paracoccidióidica (Cunha Motta), hifoblastomicose (Lutz), granulomatose blastomicóide tropical (Olimpio da Fonseca Filho) ou blastomicose sul-americana (Moore), é determinada pelo *Paracoccidioides brasiliensis* (Splendore, 1912 — Almeida, 1930), microorganismo enquadrado por Ciferri e Redaelli<sup>64</sup> na família *Paracoccidioidaceae*. A denominação de blastomicose brasileira é incorreta, porque a moléstia tem sido registrada em outros países sul-americanos. Entre nós, contudo, a granulomatose paracoccidióidica, pela sua frequência, assume importância médico-social capaz de colocá-la ao lado da tuberculose, lepra e lues (Nogueira da Silva<sup>65</sup>). Segundo dados do Departamento de Microbiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo (636 casos até junho de 1943), a maior percentagem de casos ocorre no Estado de S. Paulo; isto se explica porque os estudos referentes a esta micose se processam com maior intensidade neste Estado. A moléstia atinge preferentemente lavradores mas, de rural que era, vem lentamente alcançando zonas urbanas, atacando indivíduos de tôdas as profissões. O agente etiológico não respeita agrupamentos raciais, devendo-se notar, todavia, a facilidade com que o japonês, emigrado para o nosso meio, é vítima desta infecção; os hábitos de vida dêsses indivíduos e sua diminuta resistência às infecções explicam a grande incidência.

Trata-se de fungo com morfologia característica, de difícil cultivo. Nos tecidos animais se apresenta sob forma arredondada, medindo 1

63. Gregory, J. E., Golden, A. e Haymayer, W. — Mucormycosis of the central nervous system. Bull. Johns Hopkins Hosp., 73:405, 1943.

64. Ciferri, R. e Redaelli, P. — Paracoccidioidaceae: n. fam. istituita per l'agente del granuloma paracoccidióide (*P. brasiliensis*). Bol. Inst. Sieroter. Milanese, 15:97, 1936.

65. Nogueira da Silva, P. — Algumas notas para o estudo da blastomicose. Tese de doutoramento, S. Paulo, 1931.

a 4 micra de diâmetro, com dupla parede bem refringente. Nos meios de cultura formam-se micélios com clamidosporos terminais ou intercalares, simples ou seriados. Em Sabouraud-glicose o crescimento de mora 20 a 30 dias e as colônias se apresentam de coloração esbranquiçada ou acinzentada, semelhantes a flocos de algodão ou a pêlos de ratos. Há colônias que, em meios sólidos, se apresentam com aspecto cerebriforme e daí a criação, por Moore<sup>66</sup>, de nova espécie, o *P. cerebriformis*; este micologista admite ainda outra espécie, o *P. tenuis*. As propriedades bioquímicas do *P. brasiliensis* são muito reduzidas. Inoculado em animais de laboratório, dificilmente determina lesões, a não ser quando a via for testicular. Assim mesmo, processada a orquite específica, as lesões não se estendem a outros pontos do organismo.

*Manifestações* — As localizações no organismo são múltiplas, tendo sido já esquematizadas por Aguiar Pupo e Cunha Motta<sup>67</sup>. As formas tegumentares são variadas, sendo as lesões cutâneas secundárias. Geralmente, as lesões primárias são bucofaringeas: estomatite ulcerosa amoriforme (Aguiar Pupo), forma pápulo-erosiva de evolução lenta, ou tonsilite, podendo ocorrer verdadeira amigdalite oculta paracoccidiódica<sup>68</sup>. Um exsudato puriforme existe quase sempre sobre as lesões ulcerosas, que são dolorosas. Alguns autores pensam que, quando as lesões se localizam primitivamente na parte anterior da boca, a moléstia apresentará decurso relativamente benigno, acreditando mesmo que outra espécie, o *Paracoccidioides cerebriformis* de Moore, seja o agente desse tipo de lesão. Ao contrário, as formas com localização bucofaringea seriam de evolução mais grave, ganhando a infecção, logo, os gânglios linfáticos regionais. Existe, quase sempre, enfartamento ganglionar submaxilar e no pescoço; inicialmente duros e dolorosos, os gânglios amolecem, aderem à pele e fistulizam-se, dando saída a pús caseoso, rico em parasitos. As lesões ganglionares podem-se estender aos gânglios supraclaviculares, axilares, epitrocleanos, ingüinais e mediastínicos. As formas viscerais primárias são raras em nosso meio. O baço é um dos órgãos mais freqüentemente atingidos, apresentando lesões multiformes. Os intestinos, pela riqueza em tecido linfadenóide, são igualmente afetados, localizando-se as lesões predominantemente na região cecoapendicular. A localização pulmonar parece ser mais freqüente do que se pensa; Cunha Motta<sup>69</sup>, em 58 necroscopias, a encontrou somente em 7 casos (12.06%). No Rio de Janeiro a fre-

66. Moore, M. — A new species of the Paracoccidioides Almeida (1930); *P. cerebriformis* Moore. Rev. Biol. e Hyg., 6:148, 1935.

67. Aguiar Pupo, J. e Cunha Motta, L. — Granulomatose paracoccidiódica (Blastomicose brasileira). An. Fac. Med. Univ. S. Paulo, 12:407, 1936.

68. Nova, R. — Formas otorrinolaringológicas das blastomicoses. Primeiro Congresso Sul-Americano de Otorrinolaringologia, Buenos Aires, 21-25 de Abril, 1940.

69. Cunha Motta, L. — Granulomatose paracoccidiódica (Blastomicose brasileira). An. Fac. Med. Univ. S. Paulo, 18:145, 1942.

qüência da localização pulmonar é muito mais elevada. Nos casos descritos em outros países, as localizações pulmonares são muito freqüentes, apresentando quadros clínicos e radiológicos muito semelhantes ao da tuberculose. Das glândulas de secreção interna, as suprarrenais são mais freqüentemente atingidas. A localização nos órgãos genitais é rara. Ossos e articulações são algumas vezes comprometidos, em percentagem pouco inferior às localizações pulmonares.

O sistema nervoso geralmente não é atacado. Este fato é de grande importância porque, durante longo tempo, a blastomicose brasileira foi confundida, do ponto de vista clínico e etiológico, com o granuloma coccidióidico, que mais freqüentemente produz lesões meningo-encefálicas e medulares. Na literatura encontramos algumas publicações referentes a lesões do neuraxe pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. No entanto, em alguns destes casos, a documentação não é perfeita.

Pereira e Jacobs<sup>70</sup> publicaram um caso de blastomicose cutâneo-ganglionar em paciente na qual, 9 meses depois de iniciada a lesão na face, surgiram ataques epilépticos do tipo Bravais-Jackson. Foi feito diagnóstico de blastomicose com metástases cerebrais, tendo sido encontrados os blastomicetos no material das lesões cutâneas; entretanto, não foram feitas culturas, nem exame do líquido. A paciente faleceu, apesar do tratamento iódico intenso; não houve autópsia. Gurgel<sup>71</sup> relatou um caso de blastomicose ganglionar em menino no qual a autópsia demonstrou tratar-se de processo generalizado, estando lesado também o cérebro. Inicialmente, o autor não refere o exame histopatológico das lesões encontradas, nem o tipo do cogumelo responsável. É possível que tais casos não se refiram à granulomatose paracoccidióidica e sim a torulose. Pena de Azevedo<sup>72</sup> apresentou dois casos de blastomicose, possivelmente determinados pelo *P. brasiliensis*, nos quais havia comprometimento encefálico. No primeiro deles, as lesões situavam-se particularmente no cérebro e cerebelo. No segundo, as meninges estavam bastante inflamadas, havendo, também, perda acentuada de substância dos ossos do crânio e de uma vértebra lombar. Nos dois casos, os parasitos estavam presentes no líquido. O autor não descreveu a morfologia dos parasitos encontrados. Não foram praticadas culturas.

Maffei<sup>8</sup> relatou um caso de meningite pelo *P. Brasiliensis*, localizada na base do cérebro. O autor referiu que, em mais de 40 casos de granulomatose paracoccidióidica autopsiados no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo, o sistema nervoso sempre se mostrara indene. O caso observado se referia a paciente que apresentava ulcrações na face e pescoço; exames microscópico e cultural positivos para *P. brasiliensis*. Foi tentado tratamento pela sulfapiridina, mas o paciente começou a se apresentar agitado, com rigidez do tronco e, depois, sonolência e coma, vindo a falecer rapidamente. Não foi feito exame líquido. Pela autópsia, foi verificado que a cisterna quiasmática estava cheia de material filamentosos, espesso, de coloração

70. Pereira, J. M. e Jacobs, F. — Um caso de blastomicose cutânea com acessos epilépticos. An. Paul. Med. e Cir. (S. Paulo), 10, 1919.

71. Gurgel, N. — Blastomicose generalizada. Brasil Médico, 34:540, 1920.

72. Penna de Azevedo, A. — Plaques conjuntives méningées dans la blastomyose par le Coccidioides immitis. C. R. Soc. Biol. (Paris), 109:125, 1931.

amarelo-esverdeada. Na substância nervosa nada havia de particular. Havia, também, lesões no intestino e gânglios mesentéricos. O exame microscópico das lesões meníngeas mostrou tratar-se de processo inflamatório de caráter produtivo, difuso; havia intensa reação histiocitária, com numerosos gigantócitos dentro dos quais se encontravam os parasitos. Em nenhum ponto o processo ultrapassava a pia-máter para invadir o tecido nervoso. Ao lado da reação histiocitária, havia infiltração linfoplasmocitária. Não foram praticadas culturas desse material. Gonzales e Boggino<sup>73</sup> publicaram um caso de granulomatose paracoccidióidica, com localização na pia-máter, cérebro, hipófise, amígdalas, gânglios, válvula ileocecal e cápsulas suprarrenais. A infecção se iniciara 4 anos antes com dores abdominais, seguindo-se enfartamento ganglionar acompanhado de cefaléia e raquialgia cervical; positivos os sinais de Kernig e Brudzinski; edema de papila. O exame líquido mostrava reação de Nonne positiva e 0,45 gr. de proteínas por litro. Ausência de microorganismos no líquido.

*Diagnóstico* — Quando um paciente com paracoccidioidose apresentar sintomatologia neurológica, impõe-se o exame do líquido cefaloríquidiano, o qual deverá ser feito periodicamente, a fim de que se obtenha, em alguns deles, resultado positivo. O líquido deverá ser centrifugado e o sedimento examinado entre lâmina e lamínula. As sementeiras serão feitas em Sabouraud-glicose, ágar-sangue, ágar-chocolate, Sabouraud-sangue e Sabouraud-chocolate, deixando-as na ante-câmara da estufa. A identificação do parasito será feita a partir das culturas, com o estudo das colônias, com as provas bioquímicas e biológicas. Nos casos em que o número de elementos parasitários fôr muito reduzido ao exame microscópico, o material poderá ser enriquecido, inoculando o líquido ou sedimento, em testículos de cobaias. As provas biológicas realizadas no líquido, por si sós, não permitem diagnóstico exato. Um doente portador de granulomatose paracoccidióidica pode apresentar reação de fixação do complemento positiva no líquido, sem ter lesões fúngicas no sistema nervoso; desde que a barreira hemoliquórica se altere por causas diversas, os anticorpos sangüíneos podem atravessá-la, positivando as reações. As reações de aglutinação e precipitação não oferecem elementos seguros para diagnóstico. Provas intradérmicas podem ser feitas com resultados positivos, mas desde que o doente tenha um foco blastomicrobiano tegumentar ou visceral, a prova alérgica se positivará, independentemente da existência de paracoccidioidose no sistema nervoso central. Além do mais, pacientes com lesões desta natureza quase sempre se encontram em estado de anergia e a prova será negativa. O dado de maior valor é o encontro do *P. brasiliensis* no líquido. Nos casos com autópsia, podemos verificar o parasito em cortes do tecido nervoso, retirando o material para cultivo, pois, em certos casos, a morfologia não permite diagnóstico genérico preciso.

73. Gonzales, G. e Boggino, J. — Para la casuística de las formas meningo-encefálicas de la enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida (granuloma paracoccidioidico). An. Fac. Ciencias Med. (Paraguay), 4:66, 1944.

*Terapêutica* — O tratamento da granulomatose paracoccidióidica do sistema nervoso central deverá ser feito pelos preparados sulfamídicos. Ao lado da sulfanilamida e seus derivados, que exercem efeito fungostático, podemos aplicar a vacinoterapia específica. A penicilina<sup>74</sup> e os iodetos são contra-indicados. O controle de cura far-se-á pelo exame clínico cuidadoso e pela hemossedimentação, cujo estudo apresenta, na blastomicose como em outras infecções, grande interesse prático<sup>75</sup>.

## II. ESTUDO NEUROLÓGICO E LIQUÓRICO DE PACIENTES COM GRANULOMATOSE PARACOCIDIÓIDICA

A difusão dos conhecimentos sobre a granulomatose paracoccidióidica torna-se necessária devido a sua grande freqüência em nosso meio, onde, na opinião de Habersfeld<sup>76</sup>, existe verdadeira "endemia blastomicótica." A medicina paulista tem estudado esta micose sob vários pontos de vista: Floriano de Almeida estudou o *Paracoccidioides brasiliensis*, diferenciando-o do *Coccidioides immitis* e descrevendo, em colaboração com outros componentes da escola micológica paulista, seus caracteres morfológicos: Cunha Motta e Aguiar Pupo<sup>77</sup> contribuíram com trabalhos anatómoclínicos que facilitaram a compreensão da patogenia da moléstia; diversos especialistas descreveram as formas clínicas encontráveis; Oliveira Ribeiro<sup>78</sup> experimentou com sucesso a sulfamidoterapia, e Almeida<sup>79</sup> preconizou a vacinoterapia como recurso de valor, momentaneamente quando associada à sulfamidoterapia.

Não havia sido feito, porém, estudo neurológico, sorológico e líquido. Não conhecíamos a tendência da moléstia a invadir o sistema nervoso, os quadros neurológicos que poderia ocasionar e as alterações determinadas no líquido cefalorraquidiano, cujo estudo, talvez, fornecesse informações que auxiliassem o diagnóstico das formas neurológicas frustas ou mesmo pre-clínicas. Dos poucos casos publicados, a maioria não estava bem documentada, a ponto de não haver, em alguns, sequer a certeza de tratar-se de infecção pelo *P*

74. Almeida, F. de, Ribeiro, D. O., Ashcar, H., Lacaz, C. S. e Sampaio, S. A. P. — I. Ação da penicilina, in vitro, sobre o *Paracoccidioides brasiliensis*. II. Resultados obtidos com a administração desse antibiótico no tratamento da "blastomicose sul-americana". O Hospital (Rio de Janeiro), 29:109, 1946.

75. Almeida, F. de, Lacaz, C. S. e Cardoso da Cunha, A. — Hemossedimentação na granulomatose paracoccidióidica. Rev. de Med. do C. A. O. C. (São Paulo), 29:505, 1946.

76. Habersfeld, W. — Granuloma ganglionar maligno de origem blastomicótica (*Zymonema histosporocellularis*). Secção de obras de "O Estado de S. Paulo", 1919.

77. Cunha Motta, L. — Granulomatose paracoccidióidica (Blastomicose brasileira). An. Fac. Med. Univ. S. Paulo, 12:407, 1936.

78. Oliveira Ribeiro, D. — Nova terapêutica para a blastomicose. Publicações Médicas (S. Paulo), 12:36, 1940.

79. Almeida, F. — Vacina contra o granuloma paracoccidióidico. Folia Clínica et Biologica, 1:195, 1938.

*brasiliensis*. Resolvemos estudar do ponto de vista neurológico, sorológico e líquórico doentes de blastomicose brasileira, sistematizando as provas de fixação de complemento no intuito de verificarmos sua sensibilidade e especificidade e observar se poderiam favorecer elementos para o diagnóstico de paracoccidioidose do sistema nervoso central. Estudamos 25 casos de blastomicose tegumentar e visceral. Além das pesquisas de rotina no líquido cefalorraquidiano, foram realizadas reações de fixação de complemento com antígenos blastomicrobiano e actinomicótico, reações efetuadas também no soro sanguíneo. Como contraprova, foram realizados exames sorológicos e líquóricos em portadores de outras entidades mórbidas, a fim de verificar a especificidade da reação.

*Antígeno blastomicrobiano* — Filtrado em Sabouraud líquido de 20 amostras de *P. brasiliensis* cultivadas durante 3 meses na antecâmara de estufa a 27-28°C; filtração em vela Pasteur L 3 e controle de esterilidade. Usamos a quantidade de 0,3 cm.<sup>3</sup>, ótima quanto ao poder fixador e sem poder impediante. Técnica: 0,3 cm.<sup>3</sup> de antígeno + 0,2 cm.<sup>3</sup> de soro inativado ou líquido não inativado + 0,4 cm.<sup>3</sup> de complemento + solução fisiológica para completar 1 cm.<sup>3</sup>; geladeira durante 17-18 horas; sistema hemolítico, 1 cm.<sup>3</sup>; estufa a 37°C; primeira leitura logo após a hemólise do testemunho do antígeno; segunda leitura 20 minutos depois.

*Antígeno actinomicótico* — Filtrado em Sauton líquido, de 26 amostras de actinomicetos cultivadas em estufa a 37°C durante 45 dias; filtração em Seitz e controle de esterilidade do filtrado. O poder fixador foi dosado frente a soro de paciente com actinomicose podal, sendo considerada ótima a quantidade de 0,1 cm.<sup>3</sup>. Técnica: 0,1 cm.<sup>3</sup> do antígeno + 0,2 cm.<sup>3</sup> de soro inativado ou líquido não inativado + 0,4 cm.<sup>3</sup> do complemento + solução fisiológica para completar 1 cm.<sup>3</sup>; geladeira durante 17-18 horas; sistema hemolítico, 1 cm.<sup>3</sup>; estufa a 37°C. Primeira leitura logo após a hemólise do testemunho; segunda leitura 20 minutos depois.

Tanto com antígeno actinomicótico como com antígeno paracoccidioidico, fizemos provas "testemunho do soro" e "testemunho do antígeno". Verificamos que, com os filtrados conservados em geladeira, as reações se processavam inicialmente de modo muito satisfatório, mas os referidos antígenos iam gradualmente perdendo sua atividade fixadora, razão pela qual o estoque dos mesmos precisa ser renovado constantemente. O sistema hemolítico foi empregado no volume de 1 cm.<sup>3</sup>, sendo que, do soro hemolítico, utilizamos 2 unidades em 0,5 cm.<sup>3</sup> e das hemácias de carneiro a 5%, utilizamos 0,5 cm.<sup>3</sup>. Trabalhamos com antígenos constituídos por filtrados, porque é muito difícil o preparo de suspensões perfeitas e bem homogêneas do *Paracoccidioides brasiliensis*. Estes filtrados possuíam, todavia, poder fixador bastante acentuado<sup>80</sup>.

Em todos os casos observados, fizemos exame do líquido cefalorraquidiano colhido sempre por punção suboccipital em decúbito lateral direito. No líquido foram realizadas as seguintes provas: medida da pressão, caracteres físicos, dosagem das proteínas, pesquisa das globulinas, reações coloidais de benjoim e Takata-Ara, reações de Wassermann, Steinfeld e Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, e pesquisa do *Paracoccidioides brasiliensis*.

80. Lacaz, C. S. — Contribuição para o estudo dos actinomicetos produtores de micetomas. Tese de livre-docência, São Paulo, 1945.

## OBSERVAÇÕES

CASO 1 — A. F., 16 anos de idade, brasileiro, branco, solteiro, lavrador, procedente de Cabrália (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidióidica ganglionar. *Exame clínico*: Cicatrizes irregulares no pescoço devidas a lesões já curadas; anemia acentuada; baço percutível e palpável; fígado pouco aumentado; não há sinais clínicos pulmonares. *Exame neurológico* normal. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 10 (Claude); líquor límpido e incolor; 0 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandey, Nonne, Weichbrodt, benjoim, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld e Meinicke, negativas; fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: 2 grs. de sulfatiazol por dia, durante 6 meses; posteriormente, durante 10 meses, 3 grs. de sulfapiridina diárias. *Evolução*: Cura clínica.

CASO 2 — J. J. A., 42 anos de idade, português, branco, casado, operário, procedente de S. Paulo (Capital), com granulomatose paracoccidióidica. *Exame clínico*: lesão ulcerosa bucal, mau estado geral, com anemia secundária; hipersonoridade percussória em todo o tórax, com expiração soprosa (enfisema pulmonar); baço percutível; fígado pouco aumentado. *Exame neurológico*: reflexos patelares e aquileus muito diminuídos. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico, levemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 5 (Claude); líquor límpido e incolor; 0,2 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandey, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld e Meinicke negativas; fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: durante 5 meses usou 2 grs. de sulfapiridina ao dia, que foram aumentadas para 3 grs. nos 9 meses seguintes. *Evolução*: Cura clínica.

CASO 3 — J. L., 36 anos de idade, brasileiro, branco, solteiro, lavrador, procedente de Herculábea (Estado de Mato Grosso), com granulomatose paracoccidióidica mucosa e pulmonar. *Exame clínico*: lesões cicatriciais labiobucais; anemia secundária; inspiração rude nos ápices e expiração soprosa na região infraclavicular esquerda. *Exame neurológico*: reflexo aquileu esquerdo abolido; hiperidrose na região malar esquerda, datando de 20 anos; síndrome elétrica de degeneração parcial no território do nervo ciático-poplíteo interno de ambos os lados. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico, fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 12 (Claude); líquor límpido e incolor; 0,2 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandey, Nonne, Weichbrodt, benjoim, Steinfeld, Takata-Ara, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: 2 grs. diárias de sulfatiazol durante 6 meses e meio, aumentadas para 2,5 grs. nos 3 meses e meio seguintes. Em prosseguimento, tomou 3 grs. de sulfapiridina ao dia durante 5 meses e, finalmente, sulfadiazina, 3 grs. ao dia nos 5 meses posteriores. *Evolução*: Cura clínica.

CASO 4 — N. de M., 14 anos de idade, brasileiro, branco, solteiro, procedente de S. Caetano (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidióidica mucosa. *Exame clínico*: lesões ulcerosas na bôca; anemia secundária acentuada; baço percutível e palpável a 3 dedos do rebordo costal. *Exame neurológico* normal. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico, fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 18 (Claude); líquor límpido e incolor; 1,4 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandey, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto

e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: 2 grs. de sulfatiazol ao dia durante 9 meses; posteriormente, 8 meses, 2 grs. de sulfapiridina ao dia. *Evolução*: Cura clínica.

CASO 5 — P. C., 33 anos de idade, brasileiro, branco, casado, operário, procedente de Tremembé (Capital), com granulomatose paracoccidíóidica cutâneo-mucosa. *Exame clínico*: O paciente conta ataques epiléticos, os quais datam de mais de 20 anos; baço percutível e fígado pouco aumentado, lesões ulcerosas na boca e pele. *Exame neurológico* normal. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico, fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 16 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,7 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: Sulfanilamida 3 grs. diárias, durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica, com alta provisória.

CASO 6 — S. T., 65 anos de idade, japonês, amarelo, casado, lavrador, procedente de Penápolis (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidíóidica mucosa. *Exame clínico*: lesão ulcerosa na face interna do lábio inferior; arteriosclerose; enfisema pulmonar; fígado pouco aumentado. *Exame neurológico*: hemiplegia direita piramidal, cortical, com afasia motora pura. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico, fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 10 (Claude); líquido límpido e incolor; 0 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: 3 grs. de sulfanilamida por dia durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica, com alta provisória.

CASO 7 — M. F., 45 anos de idade, português, branco, casado, lavrador, procedente de Tupã (Estado de São Paulo), com granulomatose paracoccidíóidica mucosa. *Exame clínico*: pequena lesão ulcerosa na face interna do lábio inferior, em vias de cicatrização completa; artério e arteriolosclerose; pressão arterial 15 e 9; batimentos aórticos palpáveis na fúrcula; aumento do pedículo arterial da base; crepitações na base pulmonar direita (estertores de decúbito?); fígado pouco aumentado e baço percutível. *Exame neurológico* normal. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico, positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 12 (Claude); líquido límpido e incolor; 0 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: 3 grs. diárias de sulfanilamida, durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica, com alta provisória.

CASO 8 — S. I., 38 anos de idade, japonês, amarelo, casado, lavrador, procedente de Valparaíso (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidíóidica mucosa e ganglionar. *Exame clínico*: pequena lesão ulcerosa na face interna do lábio superior, em vias de cura completa; cicatrizes irregulares no rosto e face lateral do pescoço, de ambos os lados. *Exame neurológico* normal. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico, fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, positiva. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 8 (Claude); líquido límpido e incolor; 0 células por mm.<sup>3</sup>; 0,20 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld e Meinicke, negativas; fixação de complemento com antígeno blastomicótico, fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Novo exame do líquido cefalorraquidiano*

realizado 8 dias após: pressão inicial 12 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,7 células por mm.<sup>3</sup>; 0,15 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, negativas; r. benjoim coloidal 00000.01210.00000.0; r. Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: 3 grs. diárias de sulfanilamida, durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica com alta provisória.

CASO 9 — A. Z., 48 anos de idade, polonês, branco, casado, lavrador, procedente do Norte do Estado do Paraná, com granulomatose paracoccidióidica mucosa. *Exame clínico*: lesão ulcerosa bucal; hiperidrose generalizada, que se agrava com as emoções; cifoscoliose dorsal; anquilose parcial da articulação coxofemural direita (seqüela de antiga fratura); pressão arterial 14 e 9; baço percutível. *Exame neurológico*: nada de anormal, exceto a hiperidrose já referida e que parece ser funcional. *Soro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico, fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 18 (Claude); líquido límpido e incolor; 0 célula por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: 3 grs. de sulfanilamida ao dia, durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica com alta provisória.

CASO 10 — D. U., 33 anos, rumeno, branco, casado, operário, procedente de Vila Prudente (Capital), com granulomatose paracoccidióidica mucosa. *Exame clínico*: lesões cicatriciais no canto direito da boca, algumas na língua, e outras ulcerosas, parcialmente cicatrizadas, no canto esquerdo da rima bucal, atingindo os lábios superior e inferior. *Exame neurológico* normal. *Soro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 5 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,2 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: 3 grs. ao dia de sulfanilamida, durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica, com alta provisória.

CASO 11 — J. V., 18 anos de idade, brasileiro, branco, solteiro, lavrador, procedente de Araçatuba (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidióidica ganglionar. *Exame clínico*: adenopatia cervical bilateral, não fistulizada; cisto na região frontal direita; anemia secundária; baço palpável e percutível; fígado pouco aumentado. *Exame neurológico* normal. *Soro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 11 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,5 células por mm.<sup>3</sup>; 0,20 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne e Weichbrodt, opalescentes; r. benjoim coloidal 00000.12210.00000.0; r. Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: 3 grs. por dia de sulfanilamida durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica, com alta provisória.

CASO 12 — V. A., 39 anos de idade, brasileiro, pardo, casado, lavrador, procedente de Santa Isabel (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidióidica cutâneo-mucosa. *Exame clínico*: cicatrizes bucolabiais extensas e deformantes. *Exame neurológico* normal. *Soro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 20 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,4 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de com-

plemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: 2 grs. de sulfatiazol ao dia. *Evolução*: Cura clínica, com alta provisória.

CASO 13 — S. L. M., 64 anos de idade, espanhol, branco, casado, procedente de Mogi das Cruzes (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidióidica mucosa. *Exame clínico*: lesão ulcerosa bucal; artério e arteriolosclerose; enfisema pulmonar; fígado aumentado; baço percutível. *Exame neurológico*: reflexos profundos diminuídos, principalmente o patelar esquerdo; abolido o aquiliano direito. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, positiva. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 21 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,1 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandý, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: 3 grs. de sulfanilamida ao dia, durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica, com alta provisória.

CASO 14 — S. S., 38 anos de idade, brasileiro, branco, casado, operário, procedente de Vila Jaguara (Capital), com granulomatose paracoccidióidica mucosa. *Exame clínico*: cicatrizes extensas na língua e palato, inibindo os movimentos desses órgãos e acarretando disartria; numerosas extrassístoles; pressão arterial 15 e 9,5; pulso 84, irregular e moderadamente amplo e tenso; baço percutível e fígado ligeiramente aumentado. *Exame neurológico* normal. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 8 (Claude); líquido límpido e incolor; 1,6 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandý, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: 3 grs. diárias de sulfanilamida, durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica, com alta provisória.

CASO 15 — T. N., 44 anos de idade, espanhol, branco, casado, procedente de Caieiras (Capital), com granulomatose paracoccidióidica mucosa e pulmonar. *Exame clínico*: lesões ulcerosas típicas nos ângulos da boca; disfonia; sinais evidentes de comprometimento pulmonar (sopro anfórico ao nível do terço superior do pulmão direito e estertores crepitantes e subcrepitantes desse lado; respiração sopro na região infraclavicular esquerda, com roncos, sibilos e estertores crepitantes e subcrepitantes) fígado pouco aumentado; baço percutível. *Exame neurológico*: reflexos aquilianos ausentes; síndrome elétrica de degeneração parcial no território do nervo ciático-poplíteo interno, bilateralmente. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 7 (Claude); líquido límpido e incolor; 0 célula por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandý, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: 3 grs. diárias de sulfoglicina, durante seis meses. Em seguida, 2 grs. de sufapiridina durante 4 meses e 3 grs. durante 10 meses. *Evolução*: Cura das lesões mucosas, porém persistiram os sinais pulmonares e houve comprometimento secundário da laringe.

CASO 16 — J. J. S., 24 anos de idade, brasileiro, branco, solteiro, lavrador, procedente de Penápolis (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidióidica ganglionar e cutânea. *Exame clínico*: hipertrofia dos gânglios cervicais e axilares, com extensas cicatrizes na pele das regiões correspondentes a essas adenopatias; aortite; fígado pouco aumentado; baço percutível. *Exame neurológico* normal. *Sêro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraqui-*

*diano*: pressão inicial 16 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,8 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: durante 18 meses, 3 grs. diárias de sulfanilamida e, nos 11 meses seguintes, 3 grs. diárias de sulfapiridina. *Evolução*: Cura clínica.

CASO 17 — P. C. O., 12 anos de idade, brasileiro, branco, procedente de Cornélio Procópio (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidióidica cutânea, mucosa e pulmonar. *Exame clínico*: lesões ulcerosas, em parte cicatrizadas, na face interna do lábio superior; cicatrizes escuras e irregulares nas faces laterais do pescoço e hemiface direita; alguns gânglios cervicais hipertrofiados; abaullamento do andar superior do abdomen com alargamento do ângulo de Charpy; fígado pouco aumentado; baço percutível. *Exame neurológico*: reflexos profundos e superficiais vivos. *Sêro sangüíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva na primeira e levemente positiva na segunda leitura; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 6 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,9 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld e Meinicke, negativas; fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva na primeira e levemente positiva na segunda leitura; com antígeno actinomicótico, negativa; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. Novo exame do líquido cefalorraquidiano realizado 3 meses após mostrou: pressão inicial 6 (Claude); líquido límpido e incolor; 0 célula por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: 1 gr. de sulfadiazina por dia, durante 9 meses; terapêutica anti-anêmica. *Evolução*: Melhoras acentuadíssimas.

CASO 18 — J. E. C., 44 anos de idade, brasileiro, pardo, casado, lavrador, procedente de Corumbá (Estado de Mato Grosso), com granulomatose paracoccidióidica mucosa. *Exame clínico*: lesão em vias de cicatrização no lábio inferior; fígado pouco aumentado; baço percutível (história de malária havia menos de um ano). *Exame neurológico*: abolição dos reflexos aquilianos. *Sêro sangüíneo*: fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 12 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,5 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: 3 grs. de sulfanilamida por dia, durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica, com alta provisória.

CASO 19 — M. B. S., 53 anos de idade, espanhol, branco, casado, operário, procedente de São Paulo (Capital), com granulomatose paracoccidióidica mucosa. *Exame clínico*: lesão ulcerosa na boca; artério e arteriolosclerose; pressão arterial 15 e 9,5; fígado pouco aumentado; baço percutível. *Exame neurológico*: reflexo aquiliano direito abolido. *Sêro sangüíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 12 (Claude); líquido límpido e incolor; 0 célula por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: 3 grs. diárias de sulfanilamida, durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica, com alta provisória.

CASO 20 — H. F., 62 anos de idade, italiano, branco, viúvo, carvoeiro, procedente de São Paulo (Capital), com granulomatose paracoccidióidica mucosa. *Exame clínico*: pequena ulceração bucal; cicatrizes recentes e antigas nos lábios

e bôea; disфонia (lesões na laringe); artério e arteriolosclerose; bulhas cardíacas hiperfonéticas. *Exame neurológico* normal. *Sôro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva na primeira e levemente positiva na segunda leitura; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 4 (Claude); líquido límpido e incolor; 1,4 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativas; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: 2 grs. de sulfatiazol por dia, durante um ano; a seguir, 3 grs., durante 2 meses; após 60 dias sem medicação, voltou a tomar 3 grs. diárias de sulfatiazol. *Evolução*: Cicatrização das lesões da bôca, porém continua com disfagia.

CASO 21 — G. A. B., 28 anos de idade, brasileiro, branco, solteiro, procedente de Tucuruvi (Capital), com granulomatose paracoccidióidica ganglionar. *Exame clínico*: grande hipertrofia dos gânglios cervicais de ambos os lados, e dos gânglios maxilares; nenhuma lesão cutânea ou mucosa; desnutrição e anemia secundária; fígado pouco aumentado; baço percutível. *Exame neurológico* normal. *Sôro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, levemente positiva. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 16 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,4 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld e Meinicke, negativas; fixação de complemento com antígeno blastomicótico, positiva na primeira e levemente positiva na segunda leitura; com antígeno actinomicótico, negativa; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: 3 grs. de sulfapiridina por dia, durante 8 meses. *Evolução*: Melhoras acentuadíssimas, principalmente do estado geral.

CASO 22 — J. V. R., 16 anos de idade, brasileiro, branco, solteiro, lavrador, procedente de Tatuí (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidióidica cutânea, mucosa e ganglionar. *Exame clínico*: lesões cutâneas extensas, sob a forma de placas verrucosas, ulceradas, generalizadas; lesões ulcerosas bucolabiais e grande enfartamento dos gânglios cervicais; mau estado geral; anemia secundária. *Exame neurológico* normal. *Sôro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 12 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,8 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld e Meinicke, negativas; fixação de complemento com antígeno blastomicótico, fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: 2 grs. de sulfadiazina por dia, durante 8 meses. *Evolução*: Cicatrização das lesões cutâneo-mucosas, porém persistem os enfartamentos ganglionares. Acentuadíssima melhora do estado geral.

CASO 23 — M. N. S., 38 anos de idade, espanhol, branco, casado, lavrador, procedente de Taquaritinga (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidióidica cutânea, ganglionar e mucosa recidivante. *Exame clínico*: lesões cutâneas, papulosas, ulceradas, pequenas e disseminadas no membro superior esquerdo; lesões ulcerosas, em parte já cicatrizadas, nos lábios e língua; a cicatriz é extensa e deformante; mau estado geral, com desnutrição e anemia. Este paciente teve cura clínica aparente e a moléstia recidivou 4 meses depois. Há sinais pulmonares bilaterais, mais acentuados na base e região interescapulovertebral direita (estertores crepitantes, subcrepitantes e atrito pleural). *Exame neurológico* normal. *Sôro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 8 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,4 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandy, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld e Meinicke, negativas; fixação de

complemento com antígeno blastomicótico fortemente positiva; com antígeno actinomicótico, negativa; pesquisa do *P. brasiliensis* negativa. *Tratamento*: 2 grs. de sulfapiridina por dia, durante 4 meses, e 3 grs. nos 4 meses seguintes. *Evolução*: Melhoras acentuadas.

CASO 24 — J. L. B., 33 anos de idade, brasileiro, branco, casado, lavrador, procedente de Santa Cruz do Rio Pardo (Estado de S. Paulo), com granulomatose paracoccidióidica cutânea, mucosa e ganglionar. *Exame clínico*: extensas lesões ulcerosas, atingindo o pescoço, face, lábios e bôca, vegetantes em alguns pontos e cicatrizadas em outros; as cicatrizes são irregulares e deformantes; adenopatia cervical bilateral. *Exame neurológico*: reflexos aquileus abolidos; síndrome elétrica de degeneração parcial no território dos nervos ciático-poplíteos internos de ambos os lados. *Soro sanguíneo*: fixação de complemento com antígeno blastomicótico positiva na primeira e negativa na segunda leitura; com antígeno actinomicótico, negativa. *Líquido cefalorraquidiano*: pressão inicial 17 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,6 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas por litro; r. Pandey, Nonne, Weichbrodt, benjoim coloidal, Takata-Ara, Wassermann, Steinfeld, Meinicke, fixação de complemento com antígenos blasto e actinomicótico, negativa; pesquisa do *P. brasiliensis*, negativa. *Tratamento*: 3 grs. diárias de sulfanilamida, durante meses seguidos. *Evolução*: Cura clínica, com alta provisória.

Nas 24 observações acima relatadas, existe nítido predomínio das lesões mucosas, particularmente bucolabiais: em 9 pacientes, havia lesão exclusivamente da mucosa (34,6%); em outros 9, havia associação com manifestações cutâneas, ganglionares e pulmonares, o que eleva a percentagem a 69,2%. Apenas em 3 casos encontramos lesões cutâneas puras. Nas localizações dérmicas dominavam as formas ulcerosas comuns, verrucosas ou mistas; as lesões mucosas exibiam o aspecto típico de ulceração superficial; de base dura, com fundo finamente granuloso. Hépato e esplenomegalias isoladas ou associadas foram frequentes. Em 16 casos, havia aumento de volume do fígado. A esplenomegalia foi quase sempre discreta e suspeitada pela macicez da área esplênica; em 5 pacientes, o órgão foi palpável. A síndrome hepato-esplenomegálica é devida, a nosso ver, a possíveis intoxicações endógenas (toxinfecção fúngica) e exógena (sulfanilamida). Somente no caso 18 havia antecedente palúdico.

Neurológicamente, observamos, em 8 pacientes (30,7%), meu rite, quase sempre do nervo ciático-poplíteo interno, exteriorizando-se pela abolição dos reflexos aquileus. O exame elétrico nesses casos mostrou reação de degenerescência parcial. Todos os pacientes examinados vinham usando preparados sulfanilamídicos durante meses seguidos, o que pode explicar as manifestações neuríticas. Outras ocorrências neurológicas notadas não dependiam do processo micótico. O paciente da observação 5 era epiléptico, porém a síndrome convulsiva precedia de muito a infecção fúngica. No caso 6, havia hemiplegia completa cortical, de tipo piramidal, por provável amolecimento, conseqüente a trombose arterio-esclerótica. A hiperidrose generalizada e que se acentuava com a emoção, apresentada pelo pa-

ciente da observação 9, parece ser causada por distúrbio vegetativo de natureza funcional, não tendo o exame neurológico evidenciado qualquer anormalidade.

As pequenas alterações liquóricas observadas em alguns casos relatados não permitem concluir, categoricamente, pela existência de lesão meningoencefálica. A reação de fixação de complemento com filtrado de *P. brasiliensis* provou não ser específica (vide quadro 1.) Nos casos de paracoccidioidose sistêmica, há a possibilidade de rotura da barreira hemoliquórica com a passagem de anticorpos e reagentes paracoccidiólicas para o líquido, positivando a reação. Nos casos em que encontramos positiva a reação de fixação de complemento com antígeno blastomicótico, a moléstia estava no início, em fase aguda, com lesões graves, criando condições para aumento da permeabilidade da barreira hemoliquórica. Confirma a hipótese, o fato da mesma prova tornar-se negativa após tratamento sulfanilâmido, anuladas as causas que determinaram a rotura. Tem importância, na rotura da barreira hemoliquórica e na passagem de anticorpos sanguíneos para o líquido, os estados toxinfeciosos graves, as irritações meníngeas de natureza bacteriana ou química e a concentração elevada de anticorpos no sangue, causas que condicionam o paralelismo da composição química e biológica entre o sangue e o líquido<sup>81</sup>.

Estava este trabalho já em fase final, quando tivemos ocasião de estudar um caso de paracoccidioidose faringo-laringo-pulmonar com graves repercussões neurológicas, muito provavelmente devidas ao mesmo agente etiológico. Os grandes benefícios produzidos pela medicação sulfamídica empregada, reduzindo paralelamente as lesões mucosas e os distúrbios neurológicos, nos levam a relatar esse caso, embora não tenhamos documentação cabal, bacteriológica, da localização do *P. brasiliensis* no neuraxe.

CASO 25 — A. R. O., 35 anos de idade, brasileiro, branco, solteiro, operário, procedente de São Paulo (Capital). Internado no Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina (Prof. A. Tolosa) em 9 setembro 1945. Moléstia iniciada em outubro 1944 com tosse seca e dor no hemitórax esquerdo. Foi diagnosticado pleuriz serofibrinoso, tendo sido negativos os exames radiológicos e de escarro. Em agosto 1945 adveio constipação intestinal e dor na região lombo-sacra direita, que se irradiava pela face posterior da coxa, acompanhada de parestesias nos membros inferiores, instalando-se paraparesia crural com dores à compressão das massas musculares, retenção de urina e atrofia dos membros inferiores.

---

81. Nélis, P. — Contribution à l'étude de la présence et de la formation des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien (Étude critique et expérimentale). R. Belge Sc. Méd., 12:149, 1940.

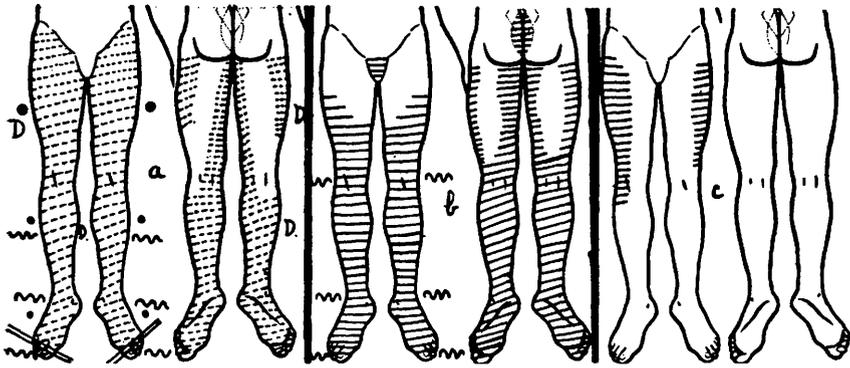


FIG. 1 — Caso A. R. O. Gráficos mostrando a evolução dos distúrbios sensitivos. Em *a* (20-IX-945), hipoestesia táctil, térmica e dolorosa abaixo de T<sub>12</sub>, com integridade das áreas inervadas por S<sub>2</sub> e S<sub>3</sub>; perda da sensibilidade profunda nos membros inferiores. Em *b* (25-X-945), agravação dos distúrbios sensitivos, sendo acometidas, também, as áreas inervadas por S<sub>2</sub> e S<sub>3</sub>. Em *c* (2-V-946), grande melhora dos distúrbios sensitivos, persistindo apenas hipoestesia superficial na face ântero-externa das coxas.

*Exame clínico-neurológico:* Paciente emagrecido e desnutrido. Rouquidão e disfonia. Aparelhos da vida vegetativa normais ao exame clínico. Paraplegia crural flácida com maior perda da força muscular do lado direito, onde as manobras deficitárias eram francamente positivas; marcha de tipo escarvante, principalmente à direita; fibrilações musculares na face ântero-interna da coxa direita; presença dos reflexos osteotendinosos, sendo o aquileu direito trepidante; atrofia muscular nos membros inferiores, predominando na face ântero-interna das coxas; dor espontânea e à compressão das massas musculares, hipoestesia táctil, térmica e dolorosa desde T<sub>12</sub>, respeitando uma faixa correspondente às raízes S<sub>2</sub> e S<sub>3</sub>; diminuição das sensibilidades palestésica, barestésica e artrestésica da cintura pélvica para baixo. Onze dias depois, a moléstia se havia agravado: paraplegia crural flácida; marcha impossível, assim como a posição erecta; reflexos patelares abolidos; r. cremastéricos diminuídos; exaltados os r. aquileus e medioplantares; nenhum reflexo anormal; retenção de fezes e urina; dores à compressão das massas musculares dos membros inferiores; hipoestesia táctil, térmica e dolorosa nos membros inferiores a partir de T<sub>12</sub>, com integridade das áreas inervadas pelas segunda e terceira raízes sacras; anestesia palestésica, barestésica e artrestésica nos membros inferiores (fig. 1-a); escaras de decúbito na região sacra; cianose das extremidades inferiores, com profusa sudorese e hipotermia.

*Exames complementares:* Exame do líquido cefalorraquidiano, em 9 outubro 1945, obtido por punção lombar em decúbito lateral direito: pressão inicial 14 (Claude); manobras de Stookey normais; líquido límpido e incolor; 0,4 células por mm.<sup>3</sup>; 0,30 gr. de proteínas por litro; 7 grs. de cloretos e 0,73 gr. de glicose por litro; r. Pandey e Nonne positivas; r. Takata-Ara fortemente positiva, tipo parenquimatoso; r. benjoim coloidal 01210.12100.00000.0; r. Wassermann e Steinfeld negativas. *Reações de Wassermann e Kahn* no soro sanguíneo negativas. *Exame elétrico:* reação de degenerescência parcial nos territórios musculares inervados pelos nervos ciático-poplíteos, grande ciático, crural, obturador dos dois lados; reação de degenerescência nos músculos vasto externo e interno e nos gé-

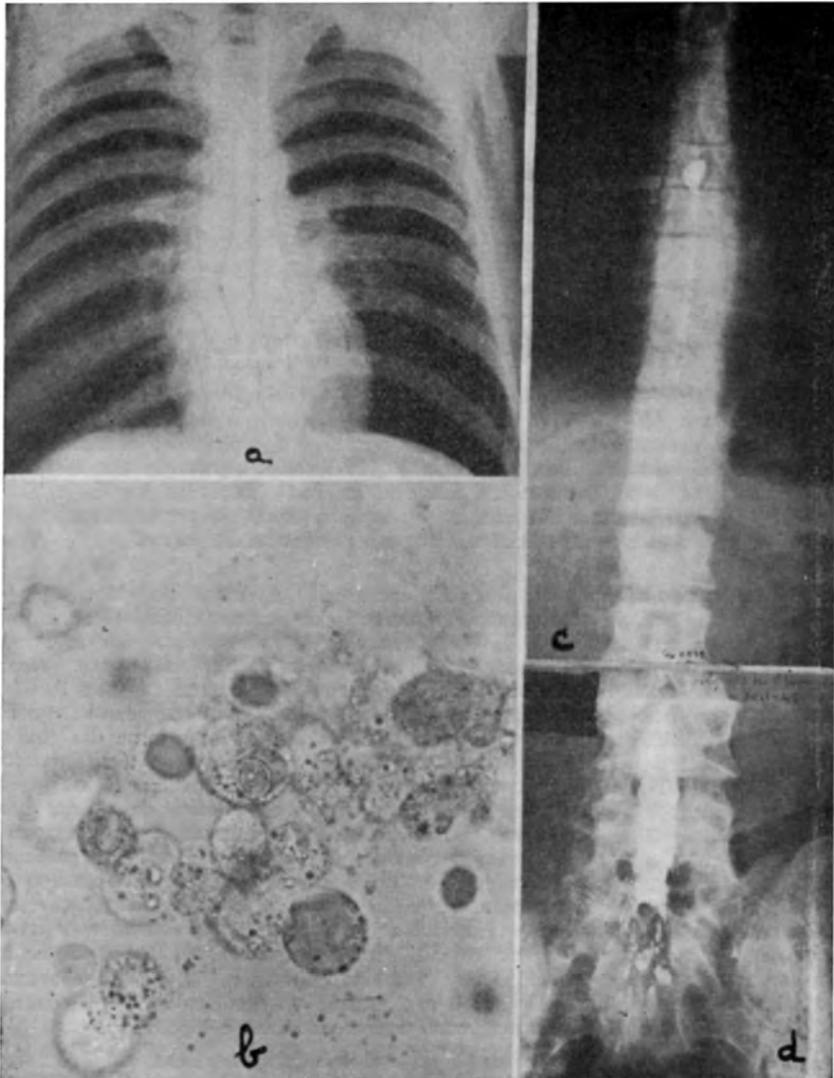


FIG. 2 — Caso A. R. O. Em *a*, radiografia dos pulmões mostrando lesões esparsas com aspecto de tuberculose miliar. Em *b*, *Paracoccidioides brasiliensis* no escarro. Em *c*, mielografia com Pantopaque mostrando parada parcial do contraste em T<sub>6</sub>; gotículas de contraste na altura de T<sub>12</sub> e o restante no fundo de saco dural (*d*).

meos de ambos os lados. *Radiografia dos pulmões*: lesões esparsas em ambos os campos pulmonares com aspecto de tuberculose miliar (fig. 2-a).

A etiologia tuberculosa se impunha, não só pelo exame radiológico dos pulmões como pelo início lento, a cronicidade da moléstia e o contínuo deapaupeamento. A disфонia levava a admitir a propagação da enfermidade para a laringe. Esta mesma etiologia poderia explicar o quadro neurológico, por meningiomielite específica afetando a parte inferior da medula, produzindo a síndrome do cone medular. O quadro neurológico iniciou-se com retenção de fezes entrecortada de necessidade imperiosa e incontrollável de defecar, sintoma devido a lesão envolvendo o arco reflexo sacral, localizada no cone medular — interrompendo as fibras centrais do reflexo — ou das raízes sacras inferiores — interrompendo as vias aferentes ou eferentes do arco reflexo. As dores radiculares irradiadas pelo trajeto do cãtico confirmavam a hipótese de radiculite sacra inicial. Depois, a lesão progrediu, afetando não só as raízes sacras e lombares, como também o cone medular. As dores de tipo radicular das alterações da sensibilidade, a abolição dos reflexos patelares e a síndrome elétrica de degenerescência evidenciavam a radiculite. A fibrilação muscular, a atrofia intensa e rápida e a exaltação dos reflexos aquileus evidenciavam o processo medular.

Foi realizada a perimielografia com 3 cm.<sup>3</sup> de Pantopaque, injetados por via cisternal. Sob radioscopia, foi verificado que o contraste se fragmentou, porém desceu normalmente até a altura do disco intervertebral entre T<sub>6</sub> e T<sub>7</sub>. Nesse ponto, houve dificuldade no trânsito, com parada parcial do contraste (fig. 1-b); 24 horas depois, a imagem permanecia com as mesmas características, porém em tamanho reduzido e algumas gôtas do contraste se achavam retidas em T<sub>12</sub>. Os exames de líquido cefalorraquidiano colhido durante as provas radiológicas mostraram: punção suboccipital em decúbito lateral; pressão inicial 8 (Claude); líquido límpido e incolor; 0,4 células por mm.<sup>3</sup>; 0,10 gr. de proteínas, 7,10 grs. de cloretos, 0,56 gr. de glicose por litro; r. Pandý, Nonne, Takata-Ara, benjoim coloidal, Wassermann e Steinfeld negativas. No dia seguinte, foi feita punção lombar em decúbito lateral; pressão inicial 12 (Claud); manobras de Stookey normais; líquido límpido e incolor; 0,2 células por mm.<sup>3</sup>; 0,60 gr. de proteínas, 7,20 grs. de cloretos e 0,22 gr. de glicose por litro; r. Pandý e Nonne fortemente positivas; r. benjoim coloidal 00012.22210.00000.0; r. Takata-Ara positiva, tipo parenquimatoso; r. Wassermann negativa. Estes exames confirmaram o diagnóstico de bloqueio parcial do canal raquidiano. A dificuldade no trânsito do contraste radiológico, sua retenção em gôtas em alturas diferentes, a diversidade entre os líquidos suboccipital e lombar evidenciavam a irritação da leptomeninge e a provável septação do espaço subaracnóideo.

Foi instituído tratamento tônico geral, tiamina, sulfato de estriçnina e fisioterapia (movimentação passiva e radioterapia profunda). O paciente tomou 2,20 grs. de tiamina, 0,02 gr. de sulfato de estriçnina e 1.800 r em dois campos radiológicos: 900 entre T<sub>6</sub> e T<sub>11</sub> e 900 entre T<sub>11</sub> e L<sub>4</sub>. Após 20 dias de tratamento, o paciente apresentou melhoras, quer no estado geral, quer neurológicamente. Voltaram os movimentos do membro inferior esquerdo e, em grau menor, os do direito, se bem que com pequena força muscular; não havia mais fibrilações; persistiam a dificuldade em evacuar, a hipotonia muscular, a impossibilidade de erguer-se e locomover-se; os reflexos aquileus, medioplantares e cutaneoplantares se encontravam presentes e normais; o cubóideo estava invertido e presente o sinal de Rossolimo dos dois lados; ausentes os reflexos patelares, mediopúbico, cremastéricos superficiais e profundos, e abdominais inferiores; continuavam as alterações da sensibilidade, que até se haviam agravado, afetando também as raízes que estavam íntegras anteriormente (fig. 1-b).

Nessa ocasião, procurou-se precisar a etiologia do caso com o exame da faringe e laringe. Em virtude de dificuldades oferecidas pelo doente, não foi possí-

vel examinar a laringe; além de numerosos focos dentários, havia lesão ulcerosa no palato, superficial, irregularmente arredondada, com bordos nítidos e pouco elevados, fundo com granulações finas e com pontilhados vermelhos, permitindo suspeitar blastomicose (Dr. Plínio Mattos Barretto). O exame de material retirado da lesão do palato foi positivo para *P. brasiliensis*; o exame de escarro, negativo para bacilo de Koch, foi positivo para *P. brasiliensis* (fig. 2-b); a pesquisa do *P. brasiliensis* no líquor, repetida em semanas sucessivas, sempre foi negativa; reações intradérmicas com: líquor, negativa; com coccidioidina a 1/1.000, negativa; com blastomicetina, negativa; com paracoccidioidina, fortemente positiva, persistente, com supuração.

Tratava-se, pois, de blastomicose com localização pulmonar, bucoaríngea e, possivelmente, meningiomielorradicular. Não tendo sido encontrado o germe no líquido cefalorraquidiano, o diagnóstico etiológico da afecção neurológica, se bem que bastante provável, não pôde ser documentado. Foi instituído tratamento sulfamídico (4 grs. diárias de sulfadiazina), perfazendo um total de 640 grs. e clisteres de éter, em número de 5. Durante o tratamento, foram realizados exames sistemáticos de laboratório no intuito de acompanhar a evolução e impedir o efeito tóxico da medicação. Os exames de urina foram sempre normais, não mostrando cristais de sulfadiazina em nenhum período do tratamento. As provas de função hepática mostraram, também, integridade desse órgão: índice icterico 5; r. Takata-Ara 0110000; r. Van den Bergh direta imediata e tardia, negativas; r. formol gel negativa. Exames hematológicos mostraram:

Data .....	5-1-1946	28-1-1946	5-2-1946
Eritrócitos .....	3.680.000	4.500.000	4.500.000
Leucócitos .....	9.200	7.500	6.600
Hemoglobina .....	74%	89%	84%
Valor globular .....	0,9	0,9	0,9
Hemossedimentação (1 hora) ..	55 mms	42 mms	45 mms
Neutrófilos bastonetes .....	14%	5%	2%
Neutrófilos segmentados ....	51%	42%	59%
Eosinófilos .....	3%	2%	11%
Basófilos .....	0%	0%	0%
Linfócitos típicos .....	30%	47%	21%
Linfócitos leucocitóides ....	0%	2%	3%
Monócitos .....	2%	2%	4%

Em 2 maio 1946 a hemossedimentação era de 8 mms. em uma hora, dado de grande valor no controle de cura da infecção blastomicótica. Os exames hematológicos mostraram, também, aumento do número de eritrócitos, que alcançaram a normalidade, e a diminuição do número de leucócitos, que estava aumentado no início da moléstia.

Após 160 dias de tratamento sulfanilamídico, o doente teve alta. Nessa ocasião executava, embora com dificuldade, todos os movimentos dos membros inferiores. A insuficiência motora era mais intensa no membro inferior direito, sendo o déficit mais evidente na extremidade. A prova de Mingazzini evidenciava relativa força muscular para a perna esquerda, que se mantinha na posição de prova, e, à direita, evidente déficit dos extensores; na de Barré, havia queda após dois minutos e, na do pé de cadáver, havia abdução lenta do pé direito com leve flexão dos artelhos. O doente ainda era hipotônico, contudo, havia recomeçado a andar, apoiado, com os membros inferiores em extensão em virtude das paralisias residuais. Reflexos osteotendinosos normais, exceto os aquileus, que continuavam exaltados com clono dos pés; reflexo cutaneoplantar normal, assim como os cremastéricos. Presente o sinal de Rossolimo à esquerda. Anestesia tátil, térmica e dolorosa nos 2/5 inferiores da face anterior da coxa e numa faixa de 3 a 4 centímetros abaixo do joelho, faixa essa que era menor à esquerda; circundando a zona anestésica havia distúrbios da discriminação tátil e térmica, sendo somente percebidas as temperaturas elevadas. Havia hipostrestesia no pé direito,

enquanto que as demais formas de sensibilidade profunda eram normais (fig. 1-c). Cicatrizes de escaras de decúbito no sacro e região perianal; cianose das extremidades inferiores, mais intensa à direita, acompanhada de hipotermia e intensa sudorese. Hipotrofia global nos membros inferiores.

Esta observação é interessante por que o diagnóstico de granulomatose paracoccidióidica com lesões meningoencefálicas foi estabelecido com certa precocidade, permitindo instituir terapêutica eficaz. Os casos de lesões meningoencefálicas produzidas pelo *P. brasiliensis*, registrados na literatura são, na maioria, achados de autópsia, fato que põe em relevo a observação que publicamos. O fato de não ter sido encontrado o germe no líquor não depõe contra o diagnóstico estabelecido. Os outros dados obtidos, analisados em conjunto e, principalmente, os resultados benéficos da terapêutica sulfanilamídica indicam, com segurança quase absoluta, que o diagnóstico estava exato. Infelizmente o paciente, após a alta da enfermaria, não retornou para o follow-up, não permitindo o estudo da evolução do caso até a cura definitiva.

#### COMENTARIOS

##### ASPECTOS NEUROLÓGICOS DAS MICOSES

Podemos, esquematicamente, classificar os quadros clínico-neurológicos das neuromicoses em dois grupos: formas tumorais e formas meníngeas, abrangendo as primeiras, em sentido amplo, vários tipos de lesões histopatológicas — abscessos, granulomas, nódulos, cistos — todos se apresentando, sob o ponto de vista clínico, com síndrome hipertensiva intracraniana, quando a localização for encefálica e com síndrome compressiva, quando se tratar de localização medular. Evitentemente, trata-se de classificação só para efeito didático; nunca podemos separar definitivamente e completamente os processos meníngeos dos encefálicos, porquanto o acometimento das meninges é a regra na fase final da infecção. Por outro lado, são frequentes as encefalites difusas e os abscessos cerebrais complicados com meningite local ou difusa.

*Formas tumorais* — A síndrome hipertensiva intracraniana constitui a manifestação clínica mais comum das micoses encefálicas. Os sintomas são os mesmos dos neoplasmas cerebrais; a confusão é possível enquanto não for descoberto o foco primário da infecção, o qual muitas vezes, passa despercebido, constituindo achado de necrópsia. Isto se deu no caso relatado por Zeitlin e Lichtenstein<sup>59</sup>, relativo a abscesso actinomicótico aparentemente primitivo do cérebro e no qual exame necroscópico cuidadoso permitiu encontrar a primo-infecção fúngica no lobo inferior do pulmão esquerdo; a sintomatologia cerebral mascarava os sinais do foco primitivo. Observação semelhante é a de Storts e Tucson<sup>82</sup>, na qual um granuloma coccidióidico simulava tumor cerebral, tendo a autópsia revelado, ao lado de meningite de base com aderências à substância encefálica e hidrocefalia, lesão nodular, pequena e única, num dos pulmões.

O início da síndrome hipertensiva pode ser brusco; na maioria das vezes, porém, é insidioso, com evolução lenta e interrompida por remissões variáveis, contrastando com intensas alterações do líquido. Em alguns casos, a síndrome é completa — cefaléia, vômitos e papiledema — como sucedeu no caso relatado por Almeida e col<sup>82</sup>. O mesmo se deu em um dos seis casos de Reeves e col<sup>27</sup>; nesta observação havia, também, atrofia óptica bilateral. Freeman<sup>23</sup> observou um paciente no qual, à síndrome hipertensiva, estavam associados sinais meníngeos.

Os sinais de localização dos abscessos micóticos são os mesmos que os das neoplasias e abscessos encefálicos de outra natureza; a sintomatologia topográfica dependerá da distribuição, número e extensão das lesões. Os fungos podem produzir abscessos pequenos e disseminados, ou mais extensos, profundos e em menor número. Por vezes, a distribuição se faz ao longo e ao redor dos vasos sanguíneos, adotando o tipo perivascular. Os sinais de localização muitas vezes podem faltar ou serem mínimos. Assim, nos casos 19, 21, 22 e 26 descritos por Stober<sup>83</sup>, existiam múltiplos e pequenos abscessos disseminados na substância branca dos hemisférios cerebrais, sem sintomas focais. No caso de actinomicose cerebral estudado por Gonzales Torres<sup>60</sup>, a autópsia revelou, além de abscesso occipital, outro frontal, mas sem que o doente apresentasse sintomas de localização. Na observação de Freeman e Weidman<sup>84</sup>, entre outros sintomas, havia convulsões; a autópsia mostrou grande número de cistos no encefalo, alguns na área motora frontal. Em uma das observações de Anderson<sup>30</sup>, o doente apresentava fenômenos convulsivos; o caso 4 deste mesmo autor refere-se a um micetoma podal complicado com abscesso frontal esquerdo, comprovado cirurgicamente. Em uma das observações de Maffei<sup>8</sup>, o paciente queixava-se de cefaléia frontal, dormência e anestesia nos membros esquerdos, apresentando sinais meníngeos, ptose palpebral e paralisia facial esquerda; a autópsia mostrou meningite purulenta da base, obstrução do aqueduto de Sylvius, destruição quase total do tálamo direito e reação inflamatória na região hipotalâmica. No caso 2 de Gonzales Torres<sup>60</sup>, fôra feito o diagnóstico de tumor intracraniano interessando o trigêmeo e a necropsia revelou nódulo tumoral actinomicótico na parte anterior e esquerda da ponte, além da lesão do gânglio de Gasser. As micoses cerebelares determinam síndromes cerebelares com o quadro hiperten-

82. Storts, B. P. e Tucson, M. D. — Coccidioidal granuloma simulating brain tumor in a child of four years. *J.A.M.A.*, **112**:1334, 1939.

83. Stober, A. A. — Systemic blastomycosis. A report of its pathological, bacteriological and clinical features. *Arch. Int. Med.*, **13**:509, 1914.

84. Freeman, W. e Weidman, F. D. — Cystic blastomycosis of the cerebral gray matter caused by *Torula histolytica*. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **9**:589, 1923.

sivo intracraniano; é o que se lê na observação 7 de Stober<sup>83</sup>, em que havia abscesso cerebelar blastomicótico. Hyslop e col.<sup>49</sup> publicaram um caso de esporotricose do sistema nervoso com síndrome tumoral intracraniana e ataxia cerebral à esquerda; a autópsia mostrou leptomeningite difusa crônica com edema encefálico. As oblitreações interventriculares produzem hidrocefalias; tais bloqueios podem-se dar em consequência de pio-aracnóido-ependimites secundárias ou primitivas, massas granulomatosas nos orifícios interventriculares ou no aqueduto de Sylvius, ou mesmo por compressão deste. Storts e Tucson<sup>82</sup> referem o caso de Freedon e Duckett, em que havia extensa meningite cocicidióidica com hidrocefalia resultante de bloqueio interventricular por ependimite. Anderson<sup>30</sup> apresentou dois casos de hidrocefalia interna causada por oclusão do aqueduto de Sylvius no primeiro, e por massa granulomatosa no teto do 4.º ventrículo no segundo caso, o qual apresentava, também, meningite de base. Num dos casos de Maffei<sup>8</sup>, houve obliteração do aqueduto por uma rolha fibrinopurulenta.

O acometimento da medula pelos fungos é mais raro. É a actinomicose a que mais freqüentemente afeta a medula espinal, quase sempre através de lesões ósseas da coluna. São freqüentes as erosões e colapso de vértebras produzidos pelos actinomicetos, com comprometimento secundário das meninges e da própria substância nervosa central. O bloqueio raquidiano parcial ou total não é raro nesses casos. Um caso de actinomicose toracovertebral com grande destruição de vértebras, bloqueio parcial do canal raquidiano e síndrome medular compressiva frusta foi descrito por Assis e Mignone<sup>62</sup>. Na autópsia foram encontradas extensas lesões de vértebras torácicas, aderências no espaço epidural e notável espessamento da duramáter em toda sua altura; a medula e o encéfalo estavam íntegros. Houvera, pois, neste caso, meningite espinal crônica, secundária a espondilite actinomicótica, responsável pela síndrome medular compressiva. Dixon<sup>85</sup> apresenta um caso de actinomicose vertebral com destruição e colapso de T<sup>12</sup>, o que tornou difícil o diagnóstico diferencial com a espondilite tuberculosa. Tobb e Tucker, citados por Dixon, acreditam que esse diagnóstico diferencial possa ser feito, por quanto nas micoses sempre são atingidas várias vértebras. Meyer e Gall<sup>86</sup> diferenciam radiologicamente as espondilites micóticas das tuberculosas, por três características principais: a) nas micoses não há deformidade angular; b) as micoses determinam maior erosão da

85. Dixon, J. — Generalized actinomycosis with predominant spinal symptoms including collapse of a vertebra. *Brit. M. J.*, 2:686, 1939.

86. Meyer, M. e Gall, B. M. — Mycosis of the vertebral column. A review of the literature. *J. Bone a. Joint Surg.*, 17:857, 1935.

porção cortical das vértebral; c) as micoses são mais destrutivas. Cope<sup>87</sup> assinala, mais ou menos, as mesmas características radiológicas, afirmando que as micoses atacam mais a parte cortical que o corpo da vértebra propriamente e costumam atingir as apófises espinhosas e transversas, o que não se dá na tuberculose. A medula é atingida, na maioria das vezes, após lesão óssea vertebral, com bloqueio do canal raquidiano, aparecendo tardiamente o quadro compressivo; raramente, a lesão medular é primitiva. Rand<sup>46</sup> descreve dois casos de meningomielite coccidióidica com sinais medulares: no primeiro, tratava-se de uma mulher com sinais de meningite e paraplégia espástica crural e bloqueio parcial do canal raquidiano; no segundo, também havia meningomielite, com tetraplégia flácida em sua fase final. Nos raros casos de abscesso metastático de natureza micótica na medula, o quadro clínico se confunde com o dos tumores intramedulares. Nestas condições, se não se encontra o foco primitivo em outro órgão, só a necrópsia ou a cirurgia, completadas com a histopatologia, decidem o diagnóstico.

*Formas meningíticas* — Estas são as mais comuns. Mesmo nas formas tumorais parenquimatosas, quase sempre as meninges reagem e tomam parte no processo. Outras vezes, a lesão é primitivamente meníngea e secundariamente nervosa, constituindo as meningomieli-tes ou meningoencefalites micóticas. Wilhelmy, em 33 casos de blastomicose americana, encontrou lesões meningoencefálicas em 12%. O caso descrito por Riley e Le Count<sup>88</sup> era de meningoencefalite; ao lado de sinais meníngeos, havia elementos da síndrome piramidal de libertação; tratava-se de blastomicose cutânea generalizada, com lesões corticais, meningite purulenta na base e grânulos miliares na duramáter. Em 5 dos casos de Reeves e col.<sup>27</sup>, havia participação das meninges. Entre nós, existem os casos de Maffei<sup>8</sup>, diagnosticados histopatologicamente como blastomicose com sinais clínicos de meningite, e de Almeida e Lacaz<sup>28</sup>, de meningite a *Cryptococcus neoformans*. Segundo Freeman<sup>23</sup>, a meningite crônica seria uma das formas mais freqüentes da micose do sistema nervoso. Todavia, não são infreqüentes as meningites agudas difusas, as meningites de base, as aracnoidites generalizadas ou localizadas e, finalmente, as aracnóido-ependimites. As simples reações meníngeas benignas ou meningismo, sóem ser observadas eventualmente e, bem assim, as meningites serosas.

A sintomatologia clínica dessas meningites é variável e não se diferencia da das meningopatias de outra natureza. Podemos ter,

87. Cope, Z. — Actinomycosis. Oxford Medical Publications, 1 vol., ed. 1, 1938.

88. Riley, F. B. e Le Count, E. R. — A case of systemic blastomycosis. Arch. Int. Med., 13:614, 1914.

desde a simples cefaléia dos meningismos, até os quadros gravíssimos das meningites purulentas. Nas meningites da base há comprometimento dos nervos cranianos, com ou sem os outros sinais da síndrome meningítica. Nas formas crônicas, há a possibilidade da formação de aderências e cistos que, conforme sua extensão e localização, produzirão bloqueios e compressões nervosas secundárias.

#### ASPECTOS LIQUÓRICOS

As neuromicoses podem-se apresentar sob formas variadas, desde pequenos granulomas, constituindo verdadeira granulia, até as grandes inflamações meningoencefálicas, com os tipos intermediários de granuloma único, simulando neoplasia, abscessos e meningites localizadas. O quadro liquórico tem caráter proteiforme, explicável pelo polimorfismo anátomopatológico. Se lembrarmos que as micoses são, quase sempre, infecções gerais e que, na maioria dos casos, o acometimento do sistema nervoso central é secundário a um foco visceral ou tegumentar e, ainda, que, por fenômenos tóxicos a uma inflamação micótica não localizada no sistema nervoso pode provocar o aparecimento de reações meningíticas, veremos quão diversos podem ser os quadros liquóricos encontrados nessas afecções. Além disso, toda uma série de fatores — período da moléstia em que é praticada a punção, a ação medicamentosa sobre os focos inflamatórios, a resistência individual dos pacientes — fazem variar a síndrome liquórica, não permitindo que se fixem, rigidamente, os característicos físico-químico-biológicos do líquor. Dentro deste grande polimorfismo, existe semelhança impressionante entre as alterações liquóricas produzidas pelas inflamações neuromicóticas e aquelas da neurotuberculose. Esse fato, reconhecido por quase todos os tratadistas, dificulta o diagnóstico entre estas duas enfermidades, diagnóstico que já é difícil tanto clínica, como serológica e anátomo-patologicamente. Passaremos em revista as alterações do líquido cefalorraquidiano nas infecções micóticas, procurando ressaltar as leves diferenças existentes entre elas e as modificações observadas na tuberculose. Quanto a esta moléstia, nos valeremos do capítulo a ela dedicada no livro de Lange<sup>89</sup>

Geralmente, existe hipertensão intracraniana, variável conforme o tipo da lesão, sendo pequena nas formas meníngeas, meningoencefálicas ou de pequenos granulomas, ou grande, nas formas tumorais, abscessos ou quando uma meningite localizada na fossa craniana posterior ocasiona hidrocefalia interna por bloqueio dos forames de Luschka e Magendie. Os quocientes de Ayala acompanham estas sin-

89. Lange, O. — O líquido cefalorraquidiano em clínica. Cia. Melhoramentos, São Paulo, 1938.

chromes, sugerindo, ora uma meningite, ora um neoplasia. Nos casos de lesões vertebrais, as provas manométricas se alteram, aparecendo o quadro físico-dinâmico do bloqueio, completo ou parcial, do canal raquidiano.

Usualmente, o líquido é límpido e incolor. Pode apresentar-se opalescente, turvo ou xantocrômico, chegando mesmo a coagular-se espontaneamente. A opalescência provém da decomposição da hemoglobina após pequenas hemorragias capilares. A aparência se modifica com a evolução da moléstia, sendo o líquido claro no início, tornando-se depois turvo, xantocrômico ou, ainda, gelatinoso. Deixado em repouso, na temperatura ambiente ou na estufa, pode, devido ao alto teor em fibrinogênio, formar-se película esverdeada, em forma de menisco, da qual se desprende fino retículo que engloba elementos celulares e micóticos, semelhantes em tudo ao retículo de Miya dos líquidos encontráveis na neurotuberculose.

O exame citológico revela sempre pleocitose, variável, desde os pequenos aumentos de dezenas, até aqueles de centenas e, mais raramente, de milhares de células. De maior interesse é o exame qualitativo das células encontradas. As células observadas são linfócitos, mononucleares, polimorfonucleares neutrófilos e, ocasionalmente, células endoteliais e eosinófilas. Na grande maioria dos casos, os elementos celulares podem ser divididos entre os linfomononucleares e os polinucleares neutrófilos. Alguns autores sugerem, como meio diagnóstico com a tuberculose, a predominância dos polinucleares neutrófilos nos líquidos das afecções micóticas. Isto não é, porém, fato constante. A predominância dos polimorfonucleares neutrófilos é a regra, apenas em algumas micoses, tais como a blastomicose americana, a granulomatose coccidióidica, a esporotricose e a actinomicose. Nas levedurosas e torulosas, a reação citológica é pequena e de tipo linfocitário; sob este ponto de vista, só estas seriam confundíveis com os processos neurotuberculosos, nos quais é comum a linfomonucleose. Mesmo assim, devemos lembrar que este não é um fato constante, porquanto o grau e o curso da enfermidade fazem variar a fórmula citológica. Ainda mais, pode existir reação de tipo polimorfonuclear neurófila na tuberculose do sistema nervoso, explicável por uma associação microbiana, pelo grande número de bacilos, ou pela tendência caseificante do processo.<sup>90</sup>

A dosagem das proteínas totais mostra taxas muito variáveis, não sendo possível sistematização. Nos casos de meningites, meningoencefalites, abscessos ou granulomas simulando neoplasias, as taxas proteicas variam desde a normalidade até mais de 1 gr. por litro. Es-

90. Lange, O. — Meningites tuberculosas com reação citológica de tipo polinuclear. Rev. Assoc. Paulista Med., 10:257, 1937.

ta quantidade pode ser ultrapassada quando há bloqueio do canal raquidiano; no caso de Assis e Mignone<sup>62</sup>, havia 4 grs. por litro. Quando houver hiperproteinorraquia, as reações que evidenciam o aumento da taxa de globulinas são sempre positivas; não há, porém, inversão do quociente proteico.

Maior interesse reside nas taxas de cloretos e glicose. Principalmente a esta última alguns autores conferem a possibilidade de orientar o diagnóstico diferencial entre as inflamações micóticas e tuberculosas, porquanto a queda da taxa de glicose não seria tão grande nas primeiras. Se bem ocorra na maioria dos casos, este facto não é constante, havendo muitos casos de infecção micótica com taxa de glicose muito baixa. Também, na tuberculose, podem ser encontradas, embora excepcionalmente, taxas normais ou mesmo elevadas, de cloretos e glicose. Contudo, pequena baixa no teor destes elementos, aliada à reação citológica de tipo polimorfonuclear neutrófilo, constitui excelente guia a favor das afecções micóticas, no diagnóstico diferencial com a tuberculose.

As reações coloidais não têm valor diagnóstico, pois podem mostrar curva meningítica ou parenquimatosa, conforme o tipo de lesão existente. Às vezes, há interesse nestas reações, devido à possibilidade de confusão entre as enuromicoses e a neurolues. Nestes casos, tem interesse a reação de Wassermann e as reações de floculação: sua interpretação precisa ser cuidadosa, devido à possibilidade da passagem de reaginas luéticas contidas no sangue, pela rotura da barreira hemoliquórica nos casos de processos inflamatórios meningo-corióides<sup>91</sup>.

Somente a presença do cogumelo pode firmar, com absoluta segurança, o diagnóstico de infecção micótica do sistema nervoso. Diante de um paciente com sintomas meningíticos ou com síndrome hipertensiva intracraniana, no qual o exame clínico permite reconhecer e identificar um foco primário micótico — tegumentar ou visceral — o exame liquórico se impõe para a pesquisa cuidadosa do agente fúngico. Se, em certos casos, esta pesquisa não oferece dificuldades, por serem abundantes os elementos parasitários no líquido, em outras miross, como na granulomatose coccidióidica, o encontro do fungo é difícil. O achado do cogumelo no líquido depende, também, da época em que se praticam os exames, pois, em casos incipientes, a pesquisa de tais germes no líquido poderá ser infrutífera, exigindo repetição do exame. Os exames deverão ser feitos no sedimento de centrifugação, a fresco, com ou sem coloração. Devemos anotar a morfologia dos parasitos, a presença de cápsula, de esporos e outros elementos,

91. Lange, O. — O líquido cefalorraquidiano nas meningites. An. Fac. Med. Univ. S. Paulo, 7:169, 1932.

pois todos êsses dados nos orientam na identificação genérica do fungo. Em certos casos, de actinomicose do sistema nervoso central podemos encontrar os actinomicetos sob forma de grãos, constituídos por aglomerados de filamentos micelianos entrelaçados entre si. Ao lado do exame direto a fresco, será preciso fazer esfregaços, corados pelos métodos de Gram, Ziehl-Nielsen e Leishmann. Dêste modo, será estudada com minúcias a morfologia do cogumelo encontrado. Em certos casos, elementos outros que não cogumelos podem ser tidos como agentes fúngicos, razão pela qual o exame líquido deverá, sempre que possível, ser feito por micologista.

Em todos os casos em que o exame direto mostrar cogumelos, impõe-se o cultivo em meios especiais, variáveis com o germe em causa. No caso do *Cryptococcus neoformans*, a sementeira em Sabouraud-glicose permite fácil isolamento do fungo. Para os actinomicetos, os meios deverão ser colocados em aero e anaerobiose, pois a actinomicose do sistema nervoso central é, quase sempre, determinada por espécies anaeróbias ou microaerófilas. As leveduras, de modo geral, cultivam-se bem em meios ácidos, com pH baixo, tais como gelose glicosada acidificada pelos ácidos lácticos ou tartárico. O *Sporotrichum* e o *Coccidioides immitis*, cultivam-se facilmente no meio de Sabouraud-glicose.

A identificação do fungo será feita, além disso, à custa de exames bioquímico e biológico. O líquido de pacientes com neuromicose poderá ser inoculado em animais sensíveis, por diferentes vias. Muitos recomendam o emprêgo da via intracerebral ou raqueana. Nem sempre, todavia, os resultados experimentais obtidos são animadores. As culturas obtidas poderão ser, igualmente, inoculadas. Provas de fixação de complemento poderão ser praticadas no líquido. Os antígenos deverão ser bastante controlados e os resultados criteriosamente interpretados de acôrdo com os dados clínicos. Pela experiência que possuímos, julgamos que uma prova de fixação positiva, por si só, não permite o diagnóstico de micose do sistema nervoso central.

#### SUMARIO E CONCLUSÕES

As micoses do sistema nervoso central não têm merecido atenção cuidadosa dos neurologistas. Elas afetam o neuraxe em diferente percentagem: a granulomatose criptocócica (torulose) é a mais freqüente, seguindo-se a actinomicose; a granulomatose paracoccidióidica só excepcionalmente determina lesões meningoencefálicas.

Do ponto de vista clínico, as neuromicoses podem ser divididas em duas formas: tumorais encefalomedulares e meningíticas. Estas predominam sobre as tumorais, das quais são mais freqüentes as de localização encefálica. Não são raros os quadros mistos, meningoence-

tálicos. As formas tumorais encefálicas abrangem vários tipos anátomo-patológicos — abscesso, granuloma, nódulos e cistos — sendo mais comuns os dois primeiros, todos êles produzindo o quadro clínico da síndrome hipertensiva intracraniana. As formas meningomedulares, em geral, são secundárias às lesões ósseas vertebrais, sendo a actinomicose, por ser a mais osteófila, a micose que mais freqüentemente atinge a medula. Nestes casos, o quadro clínico da síndrome compressiva é o mais comum. As meninges participam do processo fúngico, na maior parte dos casos; as manifestações clínicas variam desde o simples meningismo, até as meningites purulentas e meningoencefalites graves, havendo a possibilidade de se formarem aracnoidites císticas, epidimites e bloqueios ventriculares, do aqueduto ou mesmo do canal raquidiano.

O diagnóstico das micoses do sistema nervoso central é comumente um “achado de autópsia”. Somente a verificação do cogumelo no líquido e o seu isolamento permitem um diagnóstico seguro. Outros dados líquóricos, quando bem interpretados com os achados clínicos e neurológicos, orientam o analista na pesquisa do agente fúngico. O quadro anátomo-patológico nada tem de característico, a não ser a presença do agente parasitário e só o seu encontro firma o diagnóstico.

Examinamos 25 casos de granulomatose paracoccidióidica, que foram estudados do ponto de vista neurológico, líquórico e sorológico, procurando-se sistematizar as provas de fixação de complemento com filtrado de *P. brasiliensis*. São descritas as técnicas utilizadas e os resultados obtidos. Dos 25 casos estudados, 24 eram de localização tegumentar e visceral e não havia lesão neurológica imputável à infecção fúngica: pequenas alterações líquóricas encontradas foram explicadas pela rotura da barreira hemoliquórica, com passagem de reagentes do sangue para o líquido. O último caso descrito era de localização faringo-laringo-pulmonar, com provável repercussão medular, originando uma síndrome meningo-radículo-medular que cedeu quase completamente ao tratamento sulfanilamídico.

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

The mycosis of the central nervous system have not yet been carefully studied. The involvement of the neuraxis is related to various species: cryptococcal granulomatosis (torulosis) is the most frequent and is followed by actinomycosis; the neurologic lesion of paracoccidoidal granulomatosis is exceptional.

Clinically, the authors distinguish two groups of neuromycosis: a prevailing meningeal form and a tumoral cerebrospinal form, in which the brain is frequently the site of lesion. But the mixed, meningo-cerebrospinal types, are not rare. The tumoral cerebrospinal

forms assume the pathological features of abscesses and granulomata, and seldom of nodules and cysts; they all lead to intracranial hypertension. The meningospinal forms are generally secondary to vertebral lesions; therefore, the highly osteophilous actinomycosis is the disease which mostly involves the spinal cord and usually the clinical feature is one of compression. The meningeal signs varies from mild meningism to purulent meningitis and severe meningoencephalitis; in such cases, cystic arachnoiditis, ependymitis and ventricular and spinal block are apt to occur.

Usually, the diagnosis of mycosis of the central nervous system is a "finding of necropsy". Only the presence of the fungus in the cerebrospinal fluid and its isolation allow an accurate diagnosis. Other elements of the spinal fluid, when correctly aided by clinico-neurological data, help the research of the fungus. The histopathological features are not typical; the only diagnostic evidence is the presence of the parasite.

The authors report 25 cases of paracoccidioidal granulomatosis which have been studied from neurological, serological and spinal fluid standpoints. The authors tried to settle the complement-fixation tests with *Paracoccidioides brasiliensis* filtrate; the methods and results are reported. In 24 cases, the mycosis was cutaneous and visceral and there was no neurological sign which could be ascribed to the fungous disease; the slight changes found in the cerebrospinal fluid were explained by rupture of the blood-spinal fluid barrier, allowing permeation of blood reagents. In the last case, the mycosis had pharyngo-laryngo-pulmonary site, whit probable secondary spinal involment responsible for a meningo-radiculo-spinal syndrome which has almost completely disappeared with sulfanilamide treatment.

*Alameda Sarutaiã, 313 — S. Paulo*

---

*Nota dos autores* — Estava este trabalho já em fase de impressão quando lemos dois trabalhos brasileiros sobre o assunto que, lidos em tempo, nos levariam a acrescentar dois sub-capítulos: o da histoplasmose (*Histoplasma Capsulatum*) e o da rinosporidose (*Rhinosporidium Seebéri*).

Eitel — Mem. Inst. Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro), 43:457, 1945 — descreveu um caso de histoplasmose com lesões do sistema nervoso, comprometendo as leptomeninges, estando os espaços subaracnóides abundantemente infiltrados por exsudato fibrino-purulento. Ao lado de tais lesões, foi verificada esplenite aguda, broncopneumonia, hiperemia e tumefação turva do fígado, hiperemia do miocárdio, dos rins e suprarrenais. Eitel afirma não ter encontrado referências às lesões da histoplasmose no sistema nervoso central e meninges. Refere, todavia, não ter elementos para avaliar a sua importância e frequência, pois nos casos relatados, de modo geral, o exame daqueles órgãos não tem sido realizado ou o é incorretamente. Regra geral, a histoplasmose determina lesões para o lado do fígado e baço, sendo confundida, do ponto de vista clínico, principalmente com a leishmaniose visceral.

Milton Thiago de Mello em magnífica tese — "Estudos sobre o *Rhinosporidium Seebéri*", Rio de Janeiro, 1946 — cita uma observação de Allesandrini, referente a um caso de rinosporidose com lesões cerebrais. Tratava-se de um paciente, falecido em Roma, com um tumor cerebral. Pela anamnese soube-se que tal paciente tivera uma afecção nasal de etiologia não perfeitamente esclarecida; o líquido retirado do tumor cerebral apresentava grande quantidade de formas do *Rhinosporidium Seebéri*. Este cogumelo determina geralmente a formação de polipos nasais. No caso observado por Allesandrini, processou-se, possivelmente, uma disseminação hematogênica do parasito, com o aparecimento das lesões encefálicas.