

INFECÇÃO PRIMITIVA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL POR *TORULOPSIS NEOFORMANS* (= *TÓRULA HISTOLYTICA*)

RELATO DE UM CASO

Dr. D. T. Clausell

Laboratório de Parasitologia do D.E.S. e
Secção de Microbiologia do Laboratório Central da Sta. Casa

São duas apenas as infecções por *Torulopsis neoformans* (= *Tórula histolytica*) referidas na literatura médica nacional, ambas verificadas em São Paulo (Almeida & Lacaz)¹ (Almeida, Lacaz e Sales)². As duas observações como que se recortam pelo mesmo molde. Trata-se em ambas de pacientes que apresentaram de início doença pulmonar e posteriormente lesões cutâneas e ganglionares, terminando por comprometimento das meninges. Apenas um deles sofrera, antes do

CASO CLÍNICO

A 18/3/48 uma mulher branca, de 19 anos de idade, casada, dona de casa, nascida na cidade do Rio Grande, residente nesta Capital, foi trazida ao hospital em estado de completa obnubilação e em sonolência agitada. Havia dez dias, após um resfriado curto, acusara intensa cefaléia, e apresentara vômitos freqüentes com abatimento geral. Referia ao mesmo tempo dores vagas e

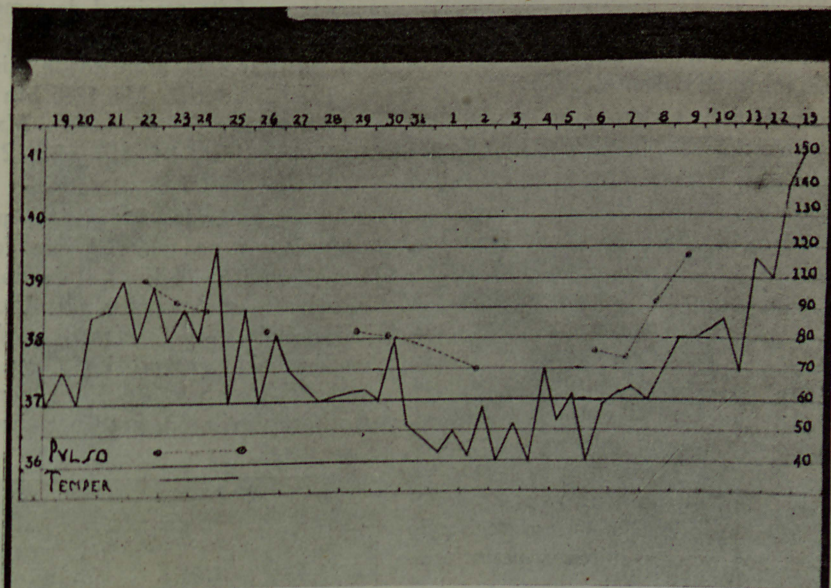


Gráfico I. Curvas de temperatura e pulso.

episódio pulmonar, de um tumor cutâneo que durante longos anos permaneceu fixo sem ocasionar transtornos graves.

Por se tratar de uma doença raramente assinalada entre nós é que, no intuito de fazê-la mais conhecida, trazemos a público a observação de mais um caso de infecção por "Tórula" que se verificou numa paciente internada na 27ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia desta Capital.

inconstantes no abdômen. Estes sintomas foram se acentuando e impuseram a hospitalização da paciente.

Tratava-se de uma mulher de tipo longilíneo astênico, em bom estado de nutrição, tecido celular sem infiltração, gânglios impalpáveis em que o exame dos aparelhos nada revelara de anormal e que se achava no quinto mês de gravidez. Apresentava rigidez de nuca e estra-

bismo. Temperatura 37,8° C. Pressão arterial: mx 11, mn 7,8.

Um exame de urina feito na véspera da hospitalização nada mostrara de significativo. No dia seguinte da baixa, o sódio estava a 269 mg e o potássio no sôro a 16,3 mg por cem ml.

Iniciou-se a terapêutica, com diagnóstico provável de meningite cérebro-espinhal, pela penicilinoterapia (50000 U. cada 4 horas) e forçando a introdução parenteral de líquidos.

Fêz-se uma punção lombar a 20/3/48. O exame do líquido ligeiramente turvo revelou: albumina 0,071 g, glicose 0,023 g e cloretos 0,672 g por cem ml.

O exame bacterioscópico do centrifugado feito logo após a punção, foi negativo para germens do grupo piogênico. A pesquisa do bacilo de Koch por exame direto e cultural, foi também negativa.

Ao fazer o Gram observei alguns elementos com morfologia de blastosporos de fungo. Semeei o sedimento em meio de Sabouraud glicosado e dias depois notei crescimento de colônias cremosas de cor ligeiramente tostada. Nos transplantes para meios favoráveis a uma morfologia mais rica, não observei filamentização.

A dosagem de uréia e cloretos no mesmo dia da punção acusara: 27,5 mg e 0,386 mg por cem ml de sôro. Pressão arterial: Mx 110, Mn 56.

No dia 22/3/48 fêz-se nova punção: Cloretos: — 0,55 g por cem ml. Contei 300 elementos por mm cúbico dos quais 80% eram linfócitos. Não me foi possível distinguir leucócitos de células de fungo na câmara de contagem embora os observasse novamente nas lâminas coradas pelo Gram. Semeei outra vez o sedimento e obtive culturas do mesmo fungo que crescera anteriormente. Nesse mesmo líquido foi assinalada a presença de um único bacilo ácido-álcool-resistente, achado que, como se verá, não foi confirmado nos exames culturais posteriores.

A paciente não controlava a emissão da urina. Não tinha havido evacuação intestinal desde a data da hospitalização e não se conseguiu promover o esvaziamento por meio de clisteres.

A 23/3/48 o hemograma revelou: 2,87 milhões de hemácias com 62 por cem de Hb; 7100 segmentados e 1000 bastões, 1300 linfócitos e 400 monócitos com 100 eosinófilos e 100 basófilos. Anisocitose discreta. (Dr. Loureiro Chaves).

A paciente mostrava-se bastante melhor e lúcida, ainda com certa rigidez de nuca, forte cefaléia e estrabismo convergente do olho E.

Continuou-se com a penicilinoterapia e acrescentou-se sulfadiazina 1 g cada três horas. Surgiram vômitos na noite de 23-24 de março. Estado sem alteração. Repetiu-se a tentativa de exoneração intestinal sem resultado.

A 29/3/48 continuava a melhorar com a mesma rigidez de nuca e quase sem estrabismo. Fizeram-se duas transfusões de 100 ml cada uma de sangue total a 31/3/ e 1/4. A 2/4/48 apareceram vômitos biliosos e no dia seguinte o estado da paciente começou a se agravar declinando rapidamente para profundo abatimento e torpor. A temperatura permaneceu no nível dos dias anteriores aproximadamente. A pressão arterial estava em 80 mm para a Mx e a 30 para a Mn. No dia seguinte a Mx estava a 85 e a Mn a 45.

Fêz-se nova punção e no sedimento obtido por centrifugação logo após o punção ainda não me foi possível discernir os parasitos que davam lugar ao crescimento das culturas já obtidas por duas vezes. Àquela época já suspeitava de tratar-se de "Tórula" mas a ausência da cápsula mucóide e a falta ocasional de camondongos para as provas rápidas de patogenicidade não permitiam verificar com propriedade minha suposição.

Pressão arterial: Mx 108, Mn 66 (5/4/48) e Mx 108, Mn 70 (6/4/48), Mx 110, Mn 78 (10/4/48), Mx 110, Mn 75 (12/4/48).

Nova punção realizada a 12/4/48. O exame do coágulo de fibrina que se formou horas depois no material que foi enviado ao Dr. Newton da Silva — dando contraste aos parasitos — me permitiu identificar, com facilidade, células de *Torulopsis neoformans* rodeadas do halo característico (Figs. 1 e 2). A pesquisa do bacilo de Koch por exame direto e cultural foi novamente negativa.

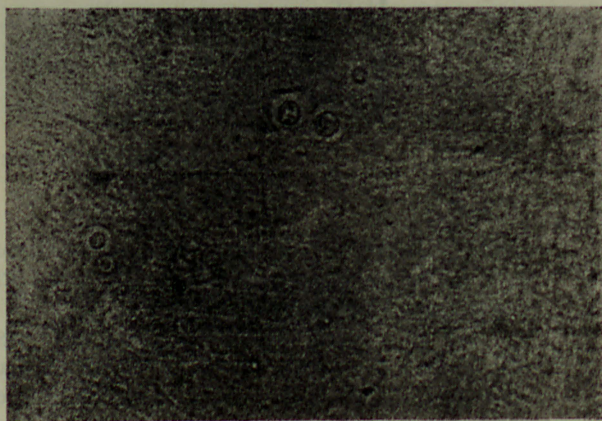


Figura 1. Parasitos aprisionados na rede de fibrina formada no líquido, mostrando a cápsula mucóide característica. Newton N. Silva fot. $\times$ cedeu. 600 $\times$.

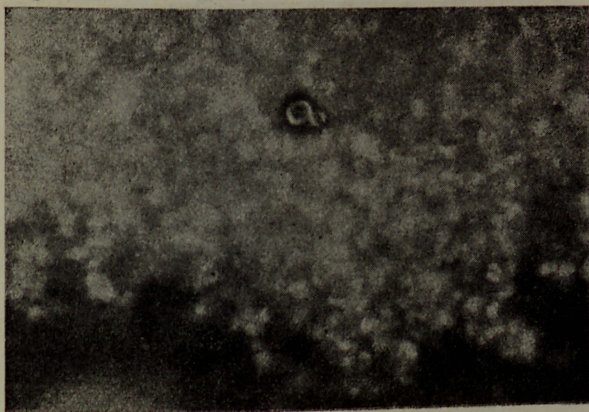


Fig. 2. *Torulopsis neoformans* no líquido entre leucócitos. Fotomicrografia em fundo escuro. Newton N. da Silva fot. $\times$ cedeu. 600 $\times$.

O exame químico da nova amostra do líquido revelou: glicose 0,02 g, cloretos 0,70 g e albumina 0,112 g por cem ml.

O estado da paciente se agravou, a temperatura se elevou e sobreveio o coma.

A paciente veio a falecer a 13/4/48, não sendo praticada a necrópsia por falta de autorização.

contraste oferecido pelo coágulo de fibrina no líquido, nos permitiam caracterizar o cogumelo como *Torulopsis neoformans*.

Visto tratar-se de um fungo que é conhecido como saprófita no meio externo, que poderia ter alcançado o líquido acidentalmente por ocasião da primeira punção, procurei determinar-lhe a virulência pelas provas de patogenicidade em animais de laboratório. O animal de escolha é a camundongo.

Inoculei três camundongos $\sigma^7 \sigma^7$ na cavidade peritoneal, com 33 mm cúbicos de uma suspensão em água destilada de uma cultura em meio de Sabouraud glicosado, contendo 150 mil células do fungo por mm cúbico e com um peso seco de 15,8 mg por ml. Um dos animais morreu seis dias depois e à necrópsia foram encontradas células fúngicas no cérebro, rodeadas do halo característico (Fig. 3). Os animais restantes continuaram vivos sem sinais de doença.

Uma outra série de dois camundongos $\sigma^7 \sigma^7$ recebeu *inocula* intraperitoneais de 120 mil células vivas do fungo. Um dos animais morreu onze dias depois e foi necropsiado. A massa cerebral em muitos pontos apresentava-se des-

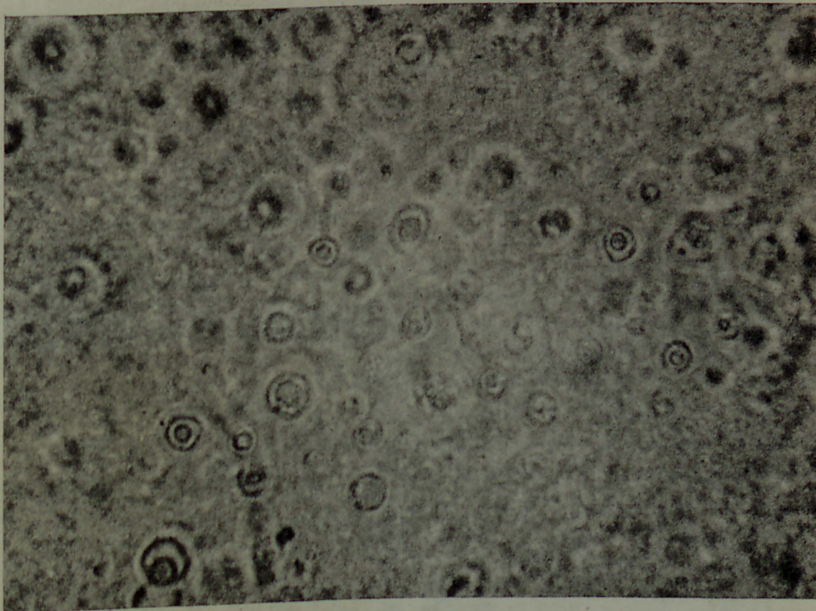


Figura 3. Parasitos no cérebro de camundongo. 800 $\times$.

AGENTE ETIOLÓGICO

A falta de filamentização nos meios indicados, tais como água de batatas e "corn meal", segundo referimos antes, e a presença de uma cápsula mucóide, que foi observada graças ao

feita e ao exame microscópico mostrava grande número de parasitos (Fig. 4). Os cortes histopatológicos revelaram o fungo em todos os órgãos examinados. (Figs. 5, 6 e 7). Segue-se o relatório que nos foi mui gentilmente oferecido pelo Dr. Paulo F. L. Becker.

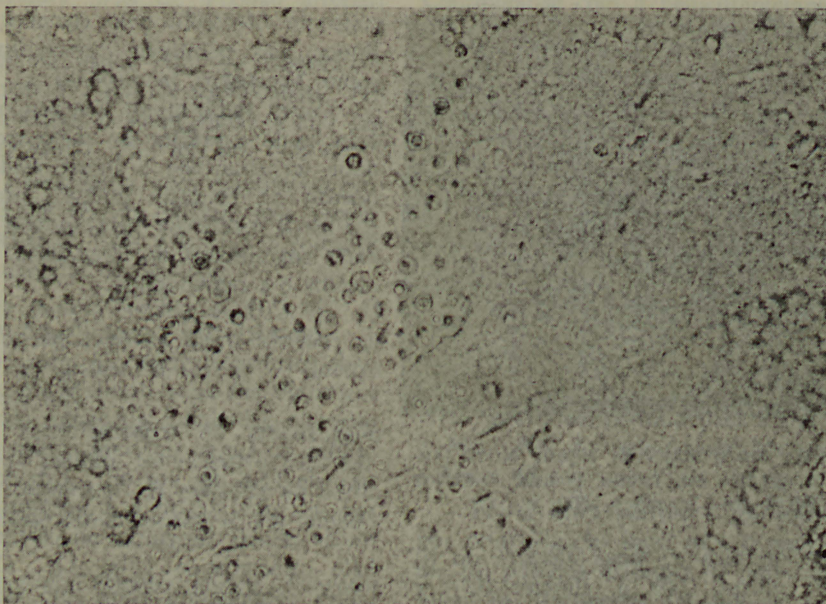


Fig. 4. Grande quantidade de parasitos na massa cerebral desfeita de camundongos, inoculados intraperitonealmente. 600 X



Figura 5. Cérebro de camundongo inoculado intraperitonealmente, mostrando dois ninhos de parasitos. 210 X.

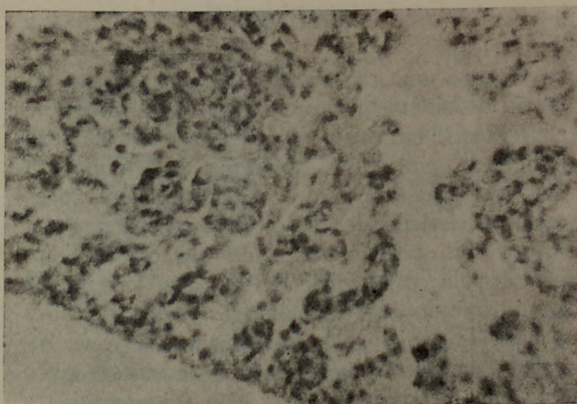


Figura 6. Ninho de parasitos formado em pleno tecido muscular sem nenhuma reação tissural adjacente (pseudo-cisto). 400 X.

"*Pulmão*: certo grau de congestão no interior dos capilares, bem como em torno de alguns pequenos vasos com rarefação perivascular, onde encontramos pequenos corpúsculos, mais ou menos do tamanho de hemácias, agrupados ou disseminados.

Baço: apresenta, em certos pontos da cápsula, solução de continuidade observando-se aí grande quantidade de corpúsculos semelhantes aos já descritos. Noutros pontos vemos áreas de necrose do tecido fibro-colágeno da cápsula, às vezes atingindo mesmo o tecido linfóide do órgão, no interior do qual observamos ainda os mesmos corpúsculos. Alguns seios venozos acham-se dilatados e cheios de abundantes hemácias. A polpa vermelha mostra-se hiperplástica, em tumefação e alguns de seus elementos em descamação.

Fígado: chama a atenção a intensa dilatação dos sinusóides que se acham cheios de linfócitos, macrófagos e hemácias. Aqui e ali vemos pequenos focos de rarefação celular no interior dos quais aparecem os já referidos corpúsculos. Vasos congestos. Na cápsula observamos áreas de necrose, retículo de fibrina e corpúsculos translúcidos.

Fragmento de tecido nervoso: áreas de rarefação celular com os mesmos elementos já descritos.

Miocárdio: idem.

Outros órgãos: as áreas próximas ao epidídimo apresentam lesões idênticas às já descritas, bem como a cápsula do rim e o mesentério".

Finalmente de uma suspensão de cérebro de camundongo morto com uma infecção experimental por *Tórula*, inoculei quatro animais também pela via intraperitoneal, e no prazo de 11 a 32 dias dois morreram.

A necrópsia encontrei parasitos no cérebro de ambos.

Ao todo de sete animais infectados experimentalmente, morreram 4 com provas sobejas de infecção positiva.

DISCUSSÃO

A observação de mais um caso de infecção do sistema nervoso central por *Tórula* não representa nada de extraordinário tendo em vista o carácter cosmopolita de sua disseminação. Ela é ainda hoje denominada blastomicose européia, mas esta expressão tem apenas o valor de uma reminiscência que remonta aos estudos iniciais de Busse, San Felice e Vuillemin, e a distingue da blastomicose americana ou doença de Gilchrist produzida pelo *Blastomyces dermatitidis*. Na realidade ela é tão freqüente no Velho como no Novo Mundo. Na América do Sul é que ela tem sido assinalada com relativa raridade. É bem possível que recorrendo-se aos meios adequados de diagnóstico teremos sua menção na literatura mais freqüentemente. Aceita-se, em geral, que a criptococose assume na Europa a feição de uma doença generalizada com lesões cutâneas bastante constantes, enquanto que nos EE. UU. ela é primariamente uma infecção do sistema nervoso central. Contrariamente aos dois casos brasileiros já referidos e aos casos de Niño³ na Argentina, o caso presente é uma infecção primitiva do SNC. Observação de casos mais recentes dos EE. UU. mostram que não se deve exagerar a importância daquela distinção geográfica (Henrici)⁴. O caso de Kessel e Holtzwarth⁶ é característico das infecções que não evoluem, pelo menos rapidamente, para as lesões do cérebro e meninges.

É ponto pacífico que o fungo tem pronunciado neurotropismo. Levin (*in* Conant *et al.*)⁶, revendo quarenta e sete casos, encontrou trinta vezes comprometimento do SNC.

Um outro aspecto da infecção por *Tórula* que se reproduziu experimentalmente neste caso é o carácter invasor do parasito sem despertar a vigorosa reação tissural de outros fungos patogênicos. A costumeira formação granulomatosa crônica tem sido assinalada na torulose, mas nem de longe com a constância e a regularidade de outras micoses profundas (Conant *et al.*)⁶. A reação celular, embora presente, se mantém discreta e os processos de imunidade alcançam apenas um grau comparativamente baixo. Benham⁷, Evans⁸ e Hoff⁹ conseguiram obter aglutininas nos soros de animais imunizados mas Hoff pesquisando a hipersensibilidade cutânea nos mesmos animais não pôde demonstrá-la. Este fenómeno é um acompanhante certo e constante dos granulomas micóticos crônicos. No caso da torulose não há estabelecimento da defesa celular fixa, — fenómeno que rege também a cutirreação tardia, — e a invasão parasitária se dá sem resistência orga-

nizada do tecido. O parasito se multiplica no organismo em condições que se aproximam das que lhe oferecem os meios inertes.

É provavelmente a cápsula mucilaginosa que impede a formação de anticorpos completos porque quando os animais são imunizados com as células do fungo livres de cápsula, se obtêm aglutininas em título relativamente alto (Benham).

A identificação do fungo repousa sobre elementos morfológicos e biológicos, tais como ausência de filamentização, visualização da cápsula característica, patogenicidade para os animais de laboratório e neurotropismo. A atividade fermentativa, como diz Conant⁶ oferece dados por demais discordantes para ser incluída nos métodos de identificação. Poder-se-á provavelmente estudar melhor as diversas amostras isoladas com o auxílio da análise antigênica pela técnica de absorção de aglutininas como o fez Evans⁸.

Como se sabe a terapêutica da criptococose do sistema nervoso central não conta com nenhuma arma decisiva. Diante de uma doença de prognóstico tão sombrio, o clínico não procura fundamentos experimentais nos remédios de que pode lançar mão. Há relatos na literatura médica de resultados favoráveis com sulfamidoterapia e há indicações de que o parasito é sensível à penicilina *in vitro*. Como as sulfas penetram no líquido, uma terapêutica à base de sulfa e penicillina é o melhor que se pode indicar no estado atual dos nossos conhecimentos. No caso presente não teve sucesso.

RESUMO

Esta é uma comunicação de um caso de infecção do sistema nervoso central por *Torulopsis neoformans* que ocorreu num adulto de sexo feminino, sem lesões anteriores que pudessem ser apontadas como focos primários. O cogumelo foi isolado do líquido diversas vezes e foi identificado pela presença de sua cápsula mucóide, pela patogenicidade, carácter invasor e neurotropismo em camundongos. A terapêutica a base de penicilina e sulfadiazina não teve sucesso e a paciente morreu em coma vinte e cinco dias após a hospitalização. Não foi permitida a necrópsia.

SUMMARY

This is a report of a case of *Torula* infection of the central nervous system which developed in an adult female with no evidence of any previous lesion that could be pointed as a primary focus. The fungus was recovered culturally several times from the cerebrospinal fluid and was identified by the presence of its mucoid capsule, its pathogenicity, invasiveness and neutropism in mice. Penicillin either alone or along with sulphadiazine failed to show any success and the patient died in coma twenty-five days after being accepted to the hospital. Necropsy was not granted.

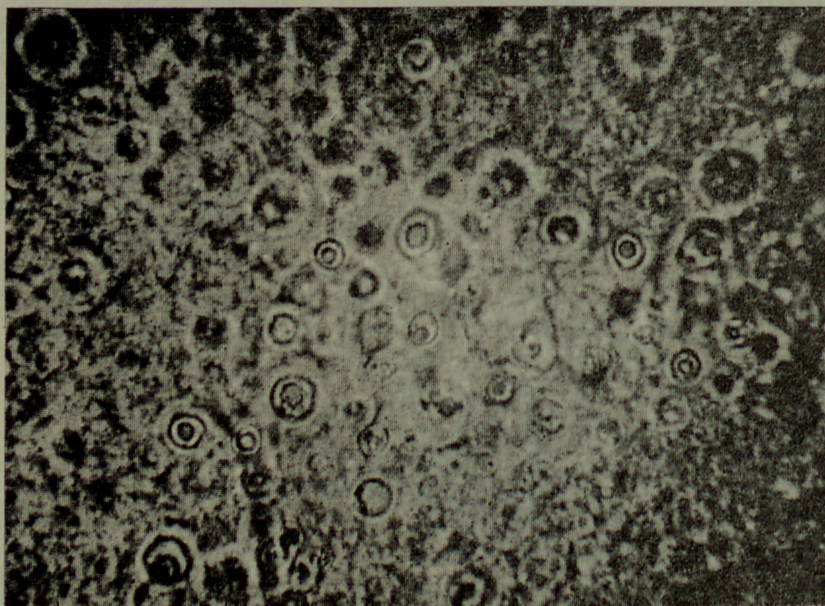


Figura 7. Cérebro de camundongo inoculado intraperitonealmente, mostrando as células do parasito cercadas de halo característico, formando um ninho em pleno tecido nervoso. 600 X.

BIBLIOGRAFIA

1. Almeida, Floriano de e Carlos da Silva Lacaz. Micose pelo *Cryptococcus neoformans* (Primeiro caso observado em São Paulo). Anais Paul. Med. Cir. 42 (5), 385-394, 1941.
2. Almeida, Floriano de, Carlos da Silva Lacaz e Monteiro Salles. Blastomicose do tipo Busse-Buschke (Granulomatose criptocócica, Torula infection, Torulosis). An. Fac. Med. Univ. S. Paulo 20, 115-131, 1944.
3. Niño Flávio. Las blastomicosis en la Argentina. Ateneo, B. Aires: 100-166, 1938.
4. Kessel J. F. e F. Holtzwardt. Experimental studies with Torula from a knee infection in man. Am. J. Trop. Med. 15, 467-483, 1935.
5. Henrici Arthur. Molds, Yeasts and Actinomycetes. John Wiley, New York, 1947.
6. Conant Norman F., Donald Stover Martin, David Tillerson Smith, Roger Denio Baker e Jasper Lamar Callaway. Manual of clinical mycology. Saunders, Philadelphia, 1945.
7. Benham Rhoda W. Cryptococci — Their identification by morphology and by serology. Jour. Infect. Dis. 57, 255-274, 1935.
8. Evans E. Edward. An immunologic comparison of twelve strains of *Cryptococcus neoformans* (*Torula histolytica*). Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 71, 644-646, 1949.
9. Hoff C. L. Immunity studies of *Cryptococcus hominis* (*Torula histolytica*) in mice. J. Lab. Clin. Med. 27, 751-754, 1942.