

O LÍQUIDO CEFALORRAQUIANO INICIAL NAS MENINGENCEFALITES POR CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

João Baptista dos REIS-FILHO (1), Afonso Carlos NEVES (2), Samuel Tau ZYMBERG (3) e
Roberto de M. Carneiro de OLIVEIRA (4)

RESUMO

A criptococose, conhecida desde 1905, é doença grave, causada pelo *Cryptococcus neoformans*. Nesta entidade o estudo do líquido cefalorraquiano é muito importante visto que o sistema nervoso está envolvido em 81% dos casos⁵. O propósito do presente trabalho é o de evidenciar as alterações do líquido cefalorraquiano inicial nas meningencefalites criptocócicas e demonstrar a importância de exame minucioso do líquido cefalorraquiano para o diagnóstico precoce desta doença. O material é constituído por 46 observações de pacientes com diagnóstico de meningencefalite criptocócica. O quadro inflamatório crônico, caracterizado por pleocitose predominantemente linfocitária, hiperproteínoorraquia e glicose diminuída foi observado em 54% das amostras de líquido cefalorraquiano. Em 69% dos casos o líquido cefalorraquiano mostrava hipertensão. A glicose estava diminuída em 61% dos pacientes e a taxa de cloretos em 16%. Eosinófilos em baixa percentagem foram observados em 48% dos casos. O criptococo foi identificado no líquido cefalorraquiano de 98% dos pacientes; é salientada a importância da pesquisa a fresco do fungo pelo método da tinta da China, sempre que uma amostra de líquido cefalorraquiano revelar pleocitose. Esta é uma conduta básica para o diagnóstico precoce da criptococose do sistema nervoso.

INTRODUÇÃO

A criptococose é conhecida desde 1905, quando foi descrita por von Hansemann como afecção do sistema nervoso central. Por longo tempo esta doença foi achado de necrópsia. O primeiro caso descrito no Estado de São Paulo foi observado na cidade de Rio Preto e publicado em 1941 por ALMEIDA & LACAZ¹; em 1944 o segundo caso foi relatado por ALMEIDA, LACAZ & MONTEIRO SALLES². A criptococose, também conhecida com as denominações de blastomicose européia, moléstia de Busse-Buschke e torulose, é doença infec-

çiosa do homem, de natureza cosmopolita, com evolução subaguda ou crônica, causada por um fungo, o *Cryptococcus neoformans* (Fig. 1), que mostra predileção pelo encéfalo e seus envoltórios. Entre as micoses disseminadas do homem, a criptococose é aquela que mais frequentemente compromete o sistema nervoso e, como causa de morte por agentes micóticos ela ocupa o segundo lugar, logo depois da histoplasmose¹⁷. Entre os 220 casos da literatura revistos por CARTON & MOUNT⁵ mostravam sofrimento do sistema nervoso 178

Trabalho realizado no Laboratório de líquido cefalorraquiano da Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina

- (1) Professor Adjunto Doutor, Chefe do Setor de LCR e Pesquisador pelo CNPq
- (2) Médico em Curso de Aperfeiçoamento em Líquido Cefalorraquiano
- (3) Médico Residente em Neurologia
- (4) Acadêmico de Medicina

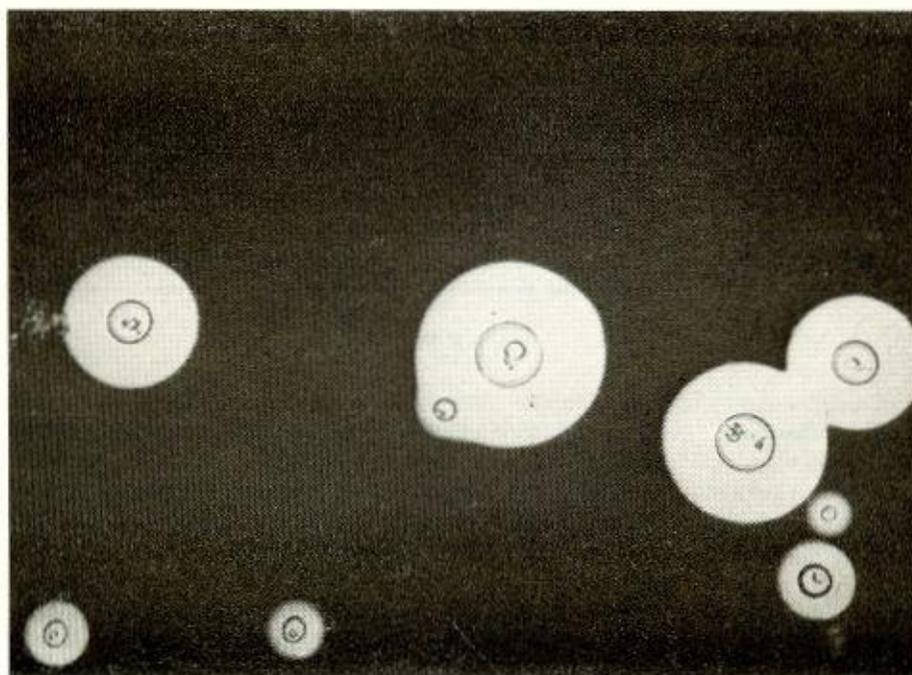


Fig. 1 — *Cryptococcus neoformans*. Formas simples e com formação de gêmula, 400 X

ou seja 81%. Esta afinidade peculiar do criptococo foi atribuída à presença no encéfalo e líquido cefalorraquiano (LCR) de quantidades ótimas de vitaminas e outras substâncias¹⁵. Enquanto o soro humano normal tem propriedade anticriptocócica¹², o LCR normal não tem poder inibidor e é, na verdade, um bom meio nutritivo para o criptococo.

A criptococose é doença grave, de ocorrência relativamente rara, que até 1955 era invariavelmente fatal. Com o aparecimento da anfotericina B, antibiótico de poder fungicida evidente, produzido pelo *Streptomyces nodosus*, este aspecto modificou-se; sua ação anticriptocócica tem sido demonstrada em vários trabalhos^{8,9,11}. Embora haja número crescente de comunicações devido ao melhor conhecimento desta entidade, a um estado de alerta constante por parte do médico e a melhores meios de diagnóstico^{18,19,24,25}, ainda existem muitos casos de diagnóstico tardio ou de necropsia¹¹. Como esta micose profunda atinge o sistema nervoso em 81% dos casos⁵ a análise do LCR é fundamental para o diagnóstico de certeza da neurocriptococose.

O propósito do presente trabalho é o de evidenciar as alterações do líquido cefalorra-

quiano inicial na meningencefalite criptocócica e, ao mesmo tempo, demonstrar sua importância no diagnóstico precoce desta doença.

MATERIAL E MÉTODO

O material é constituído por 46 observações de pacientes da Escola Paulista de Medicina, com diagnóstico de meningencefalite criptocócica. Não foram considerados neste estudo os casos de granuloma. A idade destes pacientes variou de 18 a 59 anos, com exceção de 2 casos, 1 com 11 anos e outro com 14; 32 pacientes (70%) pertenciam ao sexo masculino e 14 (30%) ao feminino. Para este estudo foi considerada como a 1.^a amostra aquela que permitiu o diagnóstico da meningencefalite criptocócica. Estas observações têm sido coletadas desde 1953; sendo que a partir de 1954 a pesquisa do criptococo a fresco, pelo método da tinta da China, foi praticada em todas as amostras de LCR com pleocitose. Em 44 fichas, dos 46 pacientes deste estudo, os resultados dos exames de LCR (24 amostras obtidas por punção cisternal e 20 por punção do fundo de saco dural) constavam da medida da

pressão inicial, aspecto, contagem global e específica das células, contagem das hemácias quando presentes, taxas de proteínas, cloretos e glicose, reações de fixação de complemento para cisticercos e sífilis. A pesquisa do criptococo a fresco pelo método da tinta da China e o cultivo em meio de Sabouraud foi realizado nas amostras de 45 dos 46 pacientes com meningitecefalite criptocócica. Em 2 amostras de LCR foi determinada a taxa de imunoglobulina G. Em 1 paciente o diagnóstico foi feito por autópsia. Em 2 fichas clínicas constava, dos resultados do exame de LCR, apenas aqueles referentes à pesquisa a fresco do criptococo e à prova cultural. Os métodos utilizados para o estudo do LCR e os conceitos de normalidade são os preconizados por REIS & col.²⁰.

RESULTADOS

A pressão inicial, considerada em apenas 35 pacientes, porque os demais estavam inquietos ou agitados por ocasião da medida, variou de 13 cm de água a mais de 80 cm de água. Em 11 (31%) estava normal, discretamente elevada em 2 (6%) e grandemente aumentada em 22 (63%). O LCR, com relação ao aspecto, estava límpido em 6 casos (14%), opalescente em 31 (70%) e turvo em 7 (16%). O número global das células variou de 9 a 1.050 por mm³; a pleocitose foi moderada no LCR de 12 pacientes (27%) e acentuada em 32 (73%). A contagem diferencial das células, realizada em 42 amostras de LCR revelou a presença de células linfocitárias em todos os casos, em percentagem que variou de 21% a 97%, predominando em 39 casos (93%); as células monocitóides, também presentes em todos os casos, tiveram a percentagem oscilando entre 3% e 32%. Os granulócitos neutrófilos, com percentagem entre 0,5% e 70%, estiveram presentes em 36 casos (86%), predominaram em 3 (7%), com percentagem variando de 59% a 70%. Os granulócitos eosinófilos com percentagem variando de 0,1% a 5,0% estiveram presentes em 20 amostras (48%); as células plasmocitárias presentes em 17 casos (40%), em percentagem oscilando entre 1% e 9%; os granulócitos basófilos estiveram presentes no LCR de 4 pacientes (9%), em percentagem que variou de 0,1% a 2%. A taxa das proteínas totais variou de 23 mg/100 ml a

2.100 mg/100 ml, estando normal em 6 pacientes (14%), discretamente aumentada em 1 (2%) e acentuadamente aumentada em 37 (84%). A taxa de glicose oscilou de 5 mg/100 ml a 110 mg/100 ml, estando normal ou ligeiramente aumentada em 17 pacientes (39%), discretamente diminuída em 7 (16%) e acentuadamente diminuída em 20 (45%). Com relação à taxa de cloretos, esta variou de 608 mg/100 ml a 860 mg/100 ml, estando normal em 28 casos (64%), discretamente diminuída em 7 (16%), grandemente diminuída também em 7 (16%) e acentuadamente aumentada em 2 (4%). A imunoglobulina G esteve aumentada nos dois casos em que foi dosada, a saber: 18 mg/100 ml, correspondentes a 30% da proteína total em 1 caso e 67 mg/100 ml, correspondentes a 15% da proteína total em outro.

Cryptococcus neoformans foi identificado em 44 dos 45 pacientes por meio da pesquisa direta com tinta da China, e naquele em que a pesquisa foi negativa, ele foi isolado pelo cultivo em meio de Sabouraud. Em 1 caso, cujo exame de LCR fez diagnóstico de hemorragia, o diagnóstico foi feito através da autópsia. A contagem de criptococos, realizada em 34 casos, mostrou grande variação: de 0,5 a 19.000 em 1 mm³. Em 12 casos (35%) o número de criptococos por mm³ era maior que 100, sendo que em 7 destes casos o aspecto opalescente do LCR era conferido pelo grande número de criptococos e não pelas células. O quadro inflamatório crônico caracterizado por pleocitose predominantemente linfocitária, com hiperproteinorraquia e glicose diminuída foi observado nas amostras de LCR de 24 pacientes (54%).

Um resumo dos principais resultados dos exames das amostras de LCR encontram-se no Quadro I.

COMENTÁRIOS

Neste estudo aproximadamente a metade (54%) dos pacientes com meningitecefalite criptocócica tem alterações do LCR semelhantes às aquelas descritas por REIS & col.²¹ para pacientes com meningitecefalite tuberculosa. Esta semelhança pode ocasionar certa dificuldade para o diagnóstico diferencial. Existem porém, algumas diferenças que devem ser analisadas.

Q U A D R O I

Variações de algumas das provas realizadas nas amostras de LCR

Condição	Pressão inicial	N.º global de células	Pacientes (%)		
			Taxa das proteínas	Taxa de glicose	Taxa de cloretos
Normal	31	—	14	34	64
Diminuída	—	—	—	61	16
Aumentada	69	100	86	5	5

Os resultados desta pesquisa mostram apenas 16% dos pacientes com taxa de cloretos diminuída, enquanto que em pacientes com meningencefalite tuberculosa esta diminuição atinge a maioria dos pacientes²¹; a glicorraquia que foi encontrada normal ou discretamente aumentada em 39% dos casos e diminuída em 61% dos casos de meningencefalite criptocócica deste trabalho, na meningencefalite tuberculosa ela esteve diminuída em 85% dos casos²¹. A grande diferença porém, das alterações do LCR, entre estas duas entidades, está no estudo bacteriológico. Enquanto que na meningencefalite tuberculosa o bacilo de Koch é encontrado no exame direto em aproximadamente 1/3 dos casos^{13,21} e em 66% dos casos quando considerados em conjunto a baciloscopia direta, o cultivo e a inoculação em cobaia¹³, no material do presente estudo o criptococo foi identificado em 44 dos 45 casos em que foi pesquisado a fresco, pelo método da tinta da China e em todos os casos quando considerados a pesquisa direta e a prova cultural em meio de Sabouraud. Estes resultados confirmam aqueles de REIS & col.¹⁹ baseados no estudo de 8 pacientes. A sensibilidade do método da pesquisa direta pela tinta da China para o achado do criptococo no LCR subaracnóideo foi de 98% (44 em 45) no material deste estudo; este achado é semelhante aos de outros Autores^{6,22}. Embora algumas pesquisas clínicas^{3,7} e estudos experimentais²³ não mostrem esta elevada sensibilidade, o grande valor para o diagnóstico da meningencefalite criptocócica pela pesquisa direta, com tinta da China, é indiscutível. Esta pesquisa deve ser realizada em todas as amostras de LCR com pleocitose, como preconizado por GIORGI & col.¹⁰, independentemente das demais alterações citológicas ou químicas que a amostra apresente. A pesquisa do criptococo a fresco no sedimento de amostra de LCR pelo método da tinta da China, que pela sua simplicidade, rapidez de

execução e baixo custo está ao alcance de qualquer laboratório, foi instituída no Laboratório de LCR da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina em 1954. Esta perseverança permitiu ao Serviço de Neurologia desta Escola, até quanto se saiba, ter hoje a maior experiência latina e talvez mundial, em diagnóstico em vida da meningencefalite por criptococo. Neste período, em apenas 1 caso, em que não se fez a pesquisa do criptococo por se tratar de um quadro hemorrágico, o diagnóstico foi feito por autópsia.

Outro fato importante é que o fungo foi demonstrado sempre na primeira amostra em que foi pesquisado. Em apenas 1 caso esta demonstração se deu através do cultivo realizado com material da 6.ª amostra de LCR tendo sido a pesquisa a fresco, pelo método da tinta da China, negativa no sedimento de todas as amostras.

As dificuldades de diagnóstico relatadas¹¹ se dão provavelmente pela não instituição, pelos laboratórios da pesquisa do criptococo como rotina nas amostras de LCR com hiperclorose.

A pesquisa de antígenos e anticorpos através de técnicas sorológicas, embora tenha seu valor diagnóstico¹⁴, devido à dificuldade de introdução como rotina, deve ser realizada eletivamente. Assim sendo deve ficar reservada àqueles raros casos de meningencefalite de evolução crônica nos quais, após a instituição de terapêutica antituberculosa, exames seriados de amostras de LCR não revelem melhorias.

Chama a atenção a presença dos granulócitos eosinófilos nas amostras de LCR de 20 pacientes. Esta alteração, presente na metade do material, não é citada na literatura provavelmente pela pequena percentagem com que se apresenta (Quadro II). Como a mobilização dos granulócitos eosinófilos está relacionada a

fenômenos de defesa do organismo, especialmente em condições de hipersensibilidade⁴, eventualmente a cápsula gelatinosa de polissacarídeo do criptococo é a responsável por este acontecimento.

Q U A D R O II

Incidência dos granulócitos eosinófilos nas amostras de LCR

N.º de pacientes	Eosinófilos (%)
14	0,1 a 1,9
5	2,0 a 3,9
1	4,0 a 5,0

CONCLUSÕES

O estudo do LCR inicial nos casos de meningencefalite por criptococo permitiu as seguintes conclusões:

1. O quadro crônico, constituído pela associação de pleocitose linfocitária com hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia foi observada em 54% dos pacientes;
2. Pleocitose com predomínio linfocitário foi encontrado em 93% dos casos e em 7% houve predominância dos granulócitos neutrófilos;
3. A pleocitose foi o elemento primordial na indicação da pesquisa direta do criptococo, no sedimento do LCR, pelo método da tinta da China, permitindo o diagnóstico de certeza da neurocriptococose.

SUMMARY

The CSF in cryptococcal meningitis

The Authors emphasize the importance of cerebrospinal fluid (CSF) in the diagnoses of nervous system cryptococcosis. It is analysed 46 observations of patients with cryptococcal meningitis searched in the 1953 — 1984 period, 32 male and 14 female. The age ranged between 11 and 59 years. The cell count of CSF was high as 1050 and as low as 9 per cubic millimeter. The cells were mainly of the mononuclear type. The protein content was normal in 14% of the cases and increased in 86%. The sugar levels were normal or with a discreet elevation in 39% and low in 61%. In 45 cases was perform-

ed the India Ink test in the CSF sediment and the *Cryptococcus neoformans* was found in 44. In this one with India Ink test negative the culture in Sabouraud medium allowed the growth of yeast organism. It is very important to perform the India Ink test in every CSF sample with pleocytosis, in order to make early diagnosis. In this paper the spinal fluid change looks like that of tuberculous meningitis in 54% of the patients. In 7 samples the cloudiness of the CSF was given only by the high number of parasites.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, F. & LACAZ, C. S. — Micose pelo "*Cryptococcus neoformans*". Primeiro caso observado em São Paulo. An. Paul. Med. Cir. (São Paulo) 42: 385-394, 1941.
2. ALMEIDA, F.; LACAZ, C. S. & SALLES, F. M. — Blastomicose do tipo Busse-Buschke (granulomatose criptocócica, Torula infection, Torulosis). Segundo caso observado em S. Paulo. An. Fac. Med. Univ. S. Paulo 20: 115-139, 1944.
3. BUTLER, W. T.; ALLING, D. W.; SPICKARD, A. & UTZ, J. P. — Diagnostic and prognostic values of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis: a follow-up study of 40 patients. New Engl. J. Med. 270: 59-67, 1964.
4. BUTTERWORTH, A. E. & DAVID, J. R. — Eosinophil function. New Engl. J. Med. 304: 154-156, 1981.
5. CARTON, C. A. & MOUNT, L. A. — Neurosurgical aspects of cryptococcosis. J. Neurosurg. 8: 143-156, 1951.
6. DE WYTT, C. N.; DICKSON, P. L. & HOLT, G. W. — Cryptococcal meningitis. A review of 32 years experience. J. Neurol. Sciences 53: 283-292, 1982.
7. EDWARDS, J. M.; SUTHERLAND, J. M. & TYRER, J. H. — Cryptococcosis of the central nervous system. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33: 415-425, 1970.
8. FITZPATRICK, M. J.; RUBIN, H. & POSER, C. M. — The treatment of cryptococcal meningitis with amphotericin B, a new fungicidal agent. Ann. Int. Med. 49: 249-259, 1958.
9. GIORGI, D.; PUPO, P. P.; REIS, J. B. & LIMA, J. G. C. — Tratamento da criptococose do sistema nervoso com a amphotericin B. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 17: 377-386, 1959.
10. GIORGI, D.; REIS, J. B.; BEI, A. & REIS-FILHO, J. B. — Criptococose do sistema nervoso central. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 32: 77-92, 1974.
11. GONÇALVES, A. J. R.; LOPES, P. F. A.; PINTO, A. M. M.; LAZERA, M.; MENEZES, J. A.; CUNHA,

- R. Q.; PEREIRA, A. A.; WANKE, B.; BRAGA, M. P.; CLEMENTE, H. A. & DUARTE, F. — Criptococose: estudo de 27 casos observados no Hospital dos Servidores do Estado — INAMPS e no Hospital Estadual São Sebastião — Rio de Janeiro. *J. Bras. Med.* 46: 43-63, 1984.
12. IGEL, H. J. & BOLANDE, R. P. — Humoral defense mechanism in cryptococcosis: substance in normal human serum, saliva and cerebrospinal fluid affecting the growth of *Cryptococcus neoformans*. *J. Infect. Dis.* 116: 75-83, 1966.
13. JOOS, H. & PULVER, W. — Zur Diagnose un Prognose der Meningitis tuberculosa. *Schweiz. Med. Wschr.* 90: 842-850, 1960.
14. KAUFMAN, L. & BLUMER, S. — cit. por GONÇALVES, A. J. R. & col.¹¹
15. LITTMAN, M. L. (1958) — cit. por LITTMAN, M. L. & col. (1959)¹⁶.
16. LITTMAN, M. L. & SCHEIERSON, S. S. — *Cryptococcus neoformans* in pigeon excreta in New York City. *Amer. J. Hyg.* 69: 49-59, 1959.
17. LITTMAN, M. L. & WALTER, J. E. — Cryptococcosis: Current status. *Am. J. Med.* 45: 922-932, 1968.
18. LONGO, P. W. & DINIZ, H. B. — Considerações clínicas sobre a criptococose do sistema nervoso central. *Rev. Paul. Med.* (São Paulo) 48: 1967, 1956.
19. REIS, J. B. & BEI, A. — O líquido cefalorraquiano no diagnóstico da criptococose do sistema nervoso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 14: 201-212, 1956.
20. REIS, J. B.; BEI, A. & REIS-FILHO, J. B. — *Líquido Cefalorraquiano*. São Paulo, Sarvier, 1980; Conceito global de normalidade do LCR, 167-169.
21. REIS, J. B.; GIORGI, D. & BEI, A. — O líquido cefalorraquiano inicial da meningite tuberculosa. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 12: 227-235, 1954.
22. RICHARDSON, P. M.; MOHANDAS, A. & ARUMUGA-SAMY, N. — Cerebral cryptococcosis in Malaysia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 39: 330-337, 1976.
23. SEVERANCE, P. J. & KAUFFMAN, C. A. — Diagnosis of Cryptococcosis: Comparison of various methods to detect *Cryptococcus neoformans*. *Mykosen* 26: 29-33, 1983.
24. TAY, C. H.; CHEW, W. L. S. & LIM, L. C. Y. — Cryptococcal meningitis: its apparent increased incidence in the far east. *Brain* 95: 825-832, 1972.
25. WALTER, J. E. & JONES, R. D. — Serodiagnosis of clinical cryptococcosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 97: 275-282, 1968.

Recebido para publicação em 15/8/1984.

Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina
Rua Botucatu, 740. CEP 04023 — São Paulo — Brasil
Tel.: 570-4796 (direto)