

A questão das esplenomegalias mycosicas

Pelos Drs. OLYMPIO DA FONSECA, filho e A. E. de ARÊA LEÃO.

As lesões primeiro descriptas em 1905 por GANDY e, depois, detalhadamente estudadas por outros, entre os quaes D. SYMMERS, A. O. GETTLER e W. M. JOHNSTON em 1919 e CARLO GAMNA em 1924, foram ultimamente objecto das pesquisas de varios investigadores que se esforçaram por demonstrar sua natureza parasitaria.

Em 1926, NANTA, PINOY e GRUNY apresentaram á Sociedade de Biologia, em Paris, uma nota sobre uma série de casos de esplenomegalia operados na Algeria por COSTANTINI, em que o baço mostrava uma transformação granulomatosa e nodulos esclerosicos e siderosicos, adherentes, duros, disseminados, de côr ferruginosa, medindo 1 a 2 millímetros de diametro e encerrando cellulas gigantes de typo das de corpo extranho. O que, porêm, ahí chamava mais a attenção era a presença de longas faixas, de 5 a 15 micra de diametro, rectilneas ou onduladas, ás vezes refringentes e não coraveis, ás vezes *coradas como si fossem feixes conjunctivos em degeneração basophila*. Nessas lesões os autores encontraram germens que não puderam cultivar e que eram um espirocheta de espiraes frouxas e pouco numerosas e um estreptobacillo, só observado nos nodulos e constituindo kystos comparaveis aos das myxobacterias. A essa communicacão inicial seguiram-se as notas apresentadas á Academia de Sciencias de Paris, respectivamente por NANTA e PINOY, sobre uma esplenomegalia myxobacteriana e sobre uma synbacteria isolada de casos de esplenomegalia. Já ahí são postos á margem os espirochetas como de presença inconstante e é descripto o *Synbacterium splenomegaliae* como formando kystos constituídos ás vezes á custa das fibras de collageno, as quaes tambem podem formar faixas ornadas de clavas e espinhos analogos aos encontrados por MAGROU nos grãos da botryomycose estaphylococcica experimental. O germen que é agora descripto como um cocco ou um diplococco encapsulado, mata o coelho e o cobaio em menos de 24 horas, produzindo congestão do baço e das suprarenaes. No cobaio, por via subcutanea, obtem-se no ponto de inoculacão um edema gelatinoso em que se encontram os germens encapsulados e, ás vezes, longas fórmas filamentosas. O sangue dos animaes inoculados não coagula e mostra uma diminuicão do numero de leucocytos. Estes podem se mostrar alterados e encerrando frequentemente coccus e diplobacillos. O papel dessa synbacteria na producção dos casos de esplenomegalia em que foi observada não é então considerado provado, mas presume PINOY que ella deva produzir uma molestia aguda, febril cujo estado chronico corresponderia á condiçãõ de esplenomegalia estudada.

Em principios de 1927, as idéas de PINOY e NANTA evoluíram já e numa nota apresentada á Academia de Sciencias de Paris, esses autores pela primeira vez attribuem á acção pathogenica de um cogumelo do grupo do *Aspergillus nidulans* os casos de esplenomegalia que até então tinham estudado. Os pseudo-kystos attribuidos a principio á synbacteria re-

presentariam ora os órgãos de fructificação, ora órgãos ornamentaes do perithecio: o *nodulo de Gamna*, dizem elles, *é um nodulo mycosico e as esplenomegalias com nodulos de Gamna são mycetomas do baço*. As bacterias que foram encontradas provavelmente são apenas acarretadas, introduzidas pelo cogumelo, como simples germens de infecção secundaria. Nessa mesma nota PINOY e NANTA suggerem a possibilidade de terem as esplenomegalias egypcias a mesma etiologia mycosica e insistem sobre a frequencia na Algeria dessas mycoses do baço. Em uma nota apresentada ao *Congrès pour l'avancement des Sciences*, em Constantina, em principios de 1927, PINOY propõe para o cogumelo isolado dos baços que estudára a criação de uma nova especie que denomina *Aspergillus nantæ* e que se distinguiria do *Aspergillus nidulans*, entre outros caracteres, pela ausencia de perithecios nas culturas.

Pouco tempo depois, P. ÉMILE-WEIL, GRÉGOIRE e FLANDRIN apresentam á Sociedade Medica dos Hospitaes de Paris sete casos parisienses de esplenomegalia mycosica primitiva dentre dezeseis baços retirados cirurgicamente ou em autopsia. Os autores insistem nas dificuldades do diagnostico clinico e accentuam a interpretação das lesões esplenicas como devidas á infecção por um cogumelo. Descrevem os nodulos de GAMNA como cercados de cellulas gigantes que englobam esporos, fragmentos mycelianos e granulações de um pigmento que toma coloração azul pelo ferrocyaneto de potasio. Os nodulos estariam cheios de filamentos mycelianos que, entretanto, se apresentariam nada ou pouco corados pelos azues. Cabeças aspergillares são tambem encontradas por P. É.-WEIL, GRÉGOIRE e FLANDRIN que ainda assignalam a extensa invasão pelo mycelio das paredes vasculares. Tambem grandes esporos encapsulados com um ou mais envoltorios foram assignalados nesses casos parisienses como o tinham sido nos algerianos por NANTA e PINOY. P. É.-WEIL, GREGOIRE e FLANDRIN consideram que o aspecto do cogumelo é tão caracteristico e constante que sua existencia não poderia ser contestada mesmo no caso de falharem as provas culturaes. Os tres autores citados, conseguiram em dois casos isolar dos baços estudados um cogumelo differente do de NANTA e PINOY, concluindo dahi que as esplenomegalias mycosicas podem ser produzidas por diversas especies do aspergillos.

Em Paris P. ÉMILE-WEIL, GRÉGOIRE e FLANDRIN, portanto, como logo depois ASKANAZY e SCHWEIZER, confirmam e ampliam as conclusões de NANTA e PINOY. Estes, por sua vez, se vêm a apoiar em uma experiencia que segundo elles mostra a virulencia das culturas do cogumelo que é capaz de, por via venosa, matar em 8 dias um coelho nelle determinando lesões comparaveis as produzidas pelo *Aspergillus fumigatus* e comparaveis tambem até certo ponto, embora muito mais agudas, com as observadas nos casos de esplenomegalia humana.

Outros casos de SABRAZÈS e MURATET, BÉCART, COYON, WIL-LEMIN CLOY e BRUN, ARSEN PRODANOS vinham sendo publicados e apresentados em apoio das mesmas idéas da natureza mycosica de certas esplenomegalias. A grande autoridade de alguns dos pesquisadores que traziam todas essas contribuições, particularmente a reconhecida competencia de PINOY que é um dos vultos mais notaveis entre os que se occupam de mycologia medica, parecia cercar todas essas observações de garantias taes de exactidão que se passou a considerar certa e indubitavel a existen-

cia das mycoses do baço e de sua intervenção na produção de esplenomegalias do typo das observadas na molestia de BANTI e outras entidades morbidas.

Não tardou muito, porém, que restricções se fossem fazendo no que diz respeito á relação que existiria entre a infecção mycosica e os signaes morbidos observados. OBERLING, em principios do corrente anno, encontrou os nodulos siderosicos em um caso de leucemia lymphatica e os considerou constantes nos casos de molestia de BANTI, os nodulos typicos, cuja natureza mycosica não põe em duvida, tendo sido demonstrados em abundancia até mesmo em material de um dos casos estudados pelo proprio BANTI e conservado no Instituto de Anatomia Pathologica de Strasburgo. A presença de lesões consideradas mycosicas em grande numero de casos de affecções diversas, levou OBERLING a duvidar que se tratasse de infecção primitiva e a admittir que essas lesões representassem implantação secundaria de cogumelos em lesão preexistente de natureza variavel.

A. GOSSET, S. BERTRAND e J. MAGROU, inoculando suspensão de esporos do *Aspergillus nantæ* na polpa esplenica e na atmospherã gordurosa do rim de um coelho, obtêm no fim de 43 dias uma esplenomegalia, acompanhada de ascite e de pseudo-tuberculose pulmonar. A pesquisa de filamentos mycelianos nos córtes do animal inoculado foi negativa, só se encontrando elementos de natureza duvidosa, talvez fragmentos degenerados do cogumelo injectado. Os autores pensam na possibilidade de uma fórma filtravel do aspergillo. Mais logico e natural é suppôr que a esplenomegalia e as outras lesões observadas não representassem consequencia de infecção pelo cogumelo e sim resultados tardios do traumatismo ou da introduccão de corpos ou substancias extranhas na propria massa do parenchyma esplenico.

A primeira voz nitidamente discordante do côro de confirmações dos trabalhos de NANTA e de PINOY, partiu justamente de CARLO GAMNA, um dos observadores que primeiro estudaram as lesões nodulares siderosicas do baço. GAMNA, refere que observou os nodulos por elle descritos em casos de molestia de BANTI, cirrhose atrophica esplenomegalica, ictericia hemolytica constitucional, de molestia de STILL, enquanto OBERLING os encontrara ainda em casos de cirrhose pigmentar, de cirrhose atrophica de LAENNEC, cirrhose calculosa, etc. Aliás, CHRISTELLER e PUSKEPPELIES, EPPINGER, KLINGE e HENNINGS, SIEGMUND, WOHLWILL, SCHUPPISSER, KRAUS, KLINGE, NICOD, DAY e JERGUSON tinham verificado analogas lesões em fórmas diversas de esplenomegalias chronicas, sem nellas verem ou referirem qualquer vestigio de formações mycelianas.

GAMNA lembra que as formações filamentosas e siderosicas constituintes do pseudomycelio encontrado nos nodulos do baço são conhecidas dos histologistas como resultado de transformações regressivas de elementos dos tecidos e que sómente sua presença não basta para se admittir a possibilidade de um caso sem precedente na historia da mycologia medica, de infecção primitiva e circumscripta por um cogumelo de um orgão profundo como o baço.

Logo depois de GAMNA, LANGERON faz uma critica detalhada das observações e conclusões de PINOY e seus collaboradores. Mostra

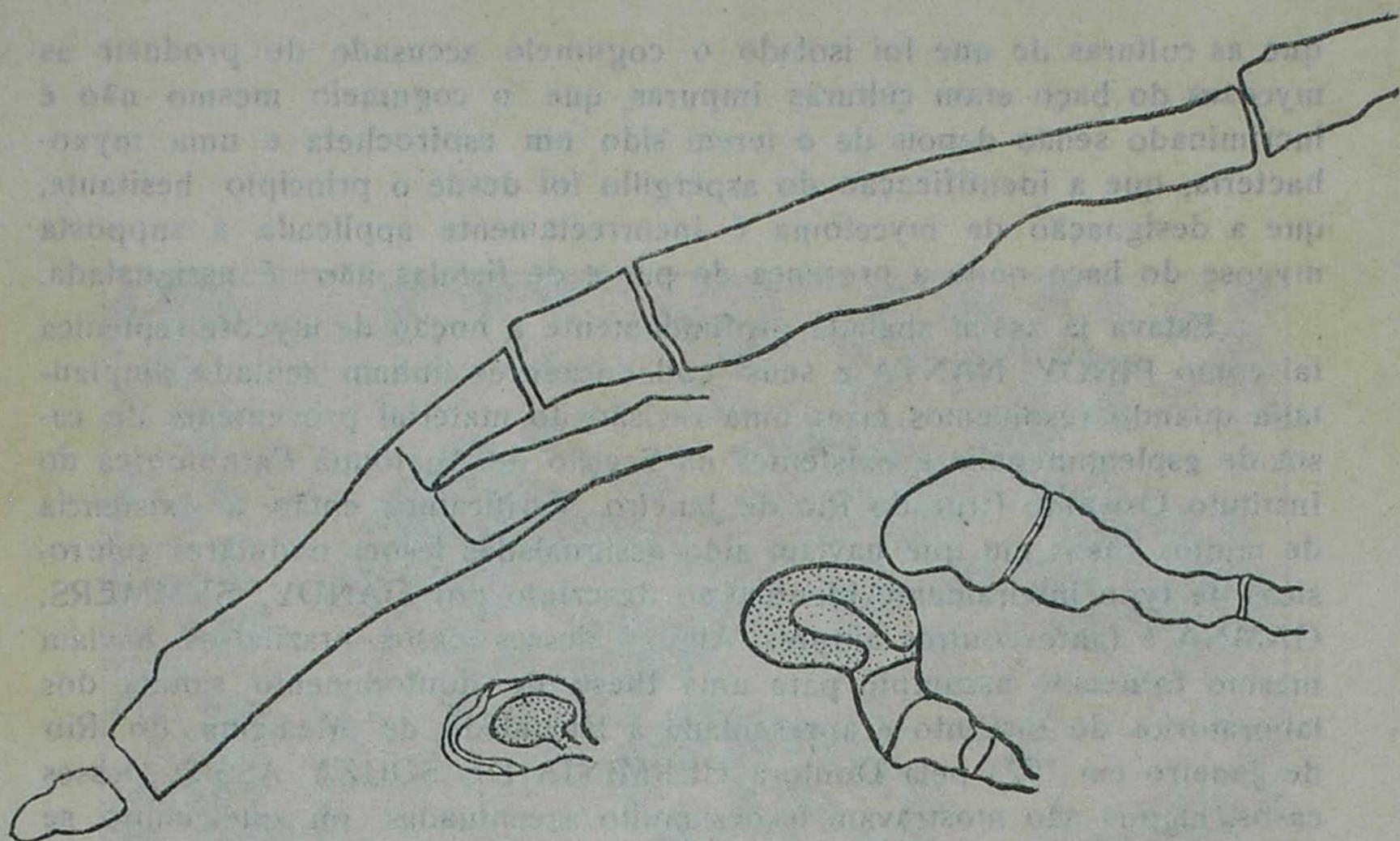


Fig. 1—Em cima, fôrmas filamentosas, septadas e ramificadas que se vêem nos nodulos de GANDY — GAMNA. Em baixo, á esquerda, fôrmas interpretadas por PINOY e NANTA, como *perolas* e espóros de *Aspergillus nantae*. Autopsia 1.372, do Instituto Oswaldo Cruz.

Fig. 1—In the upper portion, filamentous, branched formations found in GANDY—GAMNA nodules. In the lower portion, forms interpreted as *Hüllezellen* and spores of *Aspergillus nantae*. Case 1.372, Instituto Oswaldo Cruz.

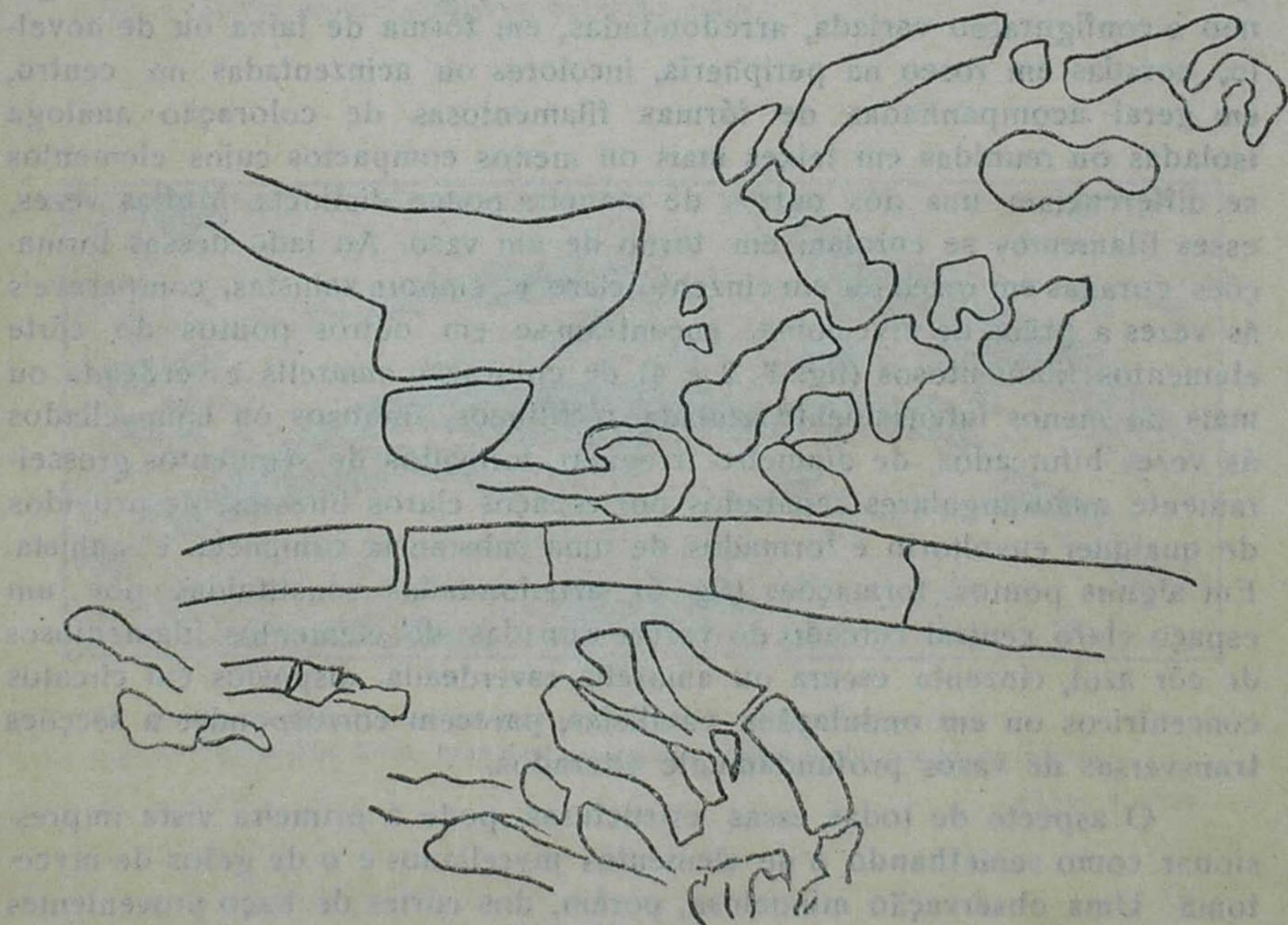


Fig. 2—Diversas fôrmas filamentosas do pseudo-mycelio nos nodulos de GANDY—GAMNA. Autopsia 1.372, do Instituto Oswaldo Cruz.

Fig. 2—Several thread-like forms of the pseudo-mycelium in the GANDY—GAMNA nodules. Case 1.372, Instituto Oswaldo Cruz.

que as culturas de que foi isolado o cogumelo accusado de produzir as mycoses do baço eram culturas impuras, que o cogumelo mesmo não é incriminado senão depois de o terem sido um espirocheta e uma myxobacteria, que a identificação do aspergillo foi desde o principio hesitante, que a designação de mycetoma é incorrectamente applicada á supposta mycose do baço onde a presença de pus e de fistulas não é assignalada.

Estava já assim abalada profundamente a noção de mycose esplenica tal como PINOY, NANTA e seus collaboradores tinham tentado implantal-a quando resolvemos fazer uma revisão do material proveniente de casos de esplenomegalia e existentes na Secção de Anatomia Pathologica do Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro. Verificámos então a existencia de muitos casos em que haviam sido assignaladas lesões nodulares sideroticas de typo inteiramente identico ao descripto por GANDY, SYMMERS, GAMNA e tantos outros autores. Alguns desses casos brasileiros haviam mesmo fornecido assumpto para uma these de doutoramento sahida dos laboratorios do Instituto e apresentada á Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro em 1923 pela Doutora HERMINIA DE SOUZA ASSIS. Desses casos, alguns não mostravam lesões muito accentuadas ou que muito se prestassem a confusão com lesões mycosicas. Outras havia, entretanto, em que a individualisação dos nodulos de GANDY-SYMMERS-GAMNA era muito accentuada, seu aspecto recordando realmente o de grãos de mycetoma e, mais ainda, o dos grãos da botryomycose estaphylococcica.

Nos preparados corados pela hematoxylina e a eosina, encontram-se, ás vezes em grande numero, esparsas no tecido do orgão, com mais frequencia nas proximidades dos vasos, massas (fig. 3) de aspecto homogeneo e configuração variada, arredondadas, em fórmula de faixa ou de novello, coradas em roseo na peripheria, incolores ou acinzentadas no centro, em geral acompanhadas de fórmulas filamentosas de coloração analogá isoladas ou reunidas em feixes mais ou menos compactos cujos elementos se differenciam uns dos outros de maneira pouco distincta. Muitas vezes, esses filamentos se enrolam em torno de um vaso. Ao lado dessas formações coradas em roseo ou em cinzento claro e, embora anhistas, comparaveis ás vezes a grãos de mycetoma, encontram-se em outros pontos do córte elementos filamentosos (fig. 1, 2 e 4) de coloração amarella esverdeada ou mais ou menos intensamente azulada, rectilineos, sinuosos ou ennovellados ás vezes bifurcados, de diametro irregular, formados de segmentos grosseiramente quadrangulares separados por espaços claros lineares, desprovidos de qualquer envoltorio e formados de uma substancia compacta e anhista. Em alguns pontos, formações (fig. 5) arredondadas constituídas por um espaço claro central cercado de varias camadas de elementos filamentosos de côr azul, cinzenta escura ou amarella esverdeada, dispostos em circulos concentricos ou em ondulações parallelas, parecem corresponder a secções transversas de vasos profundamente alterados.

O aspecto de todas essas estruturas pode á primeira vista impressionar como semelhante o de elementos mycelianos e o de grãos de mycetoma. Uma observação minuciosa, porém, dos córtes de baço provenientes dos casos brasileiros de esplenomegalia que tivemos oportunidade de examinar não permittiu verificar a presença de elemento algum que indiscutivelmente se pudesse attribuir a cogumelos. Muito ao contrario, todas as



Fig. 3—Nodulo do baço simulando grão de mycetoma.
Fig. 3—Spleen nodule, simulating mycetoma grain.

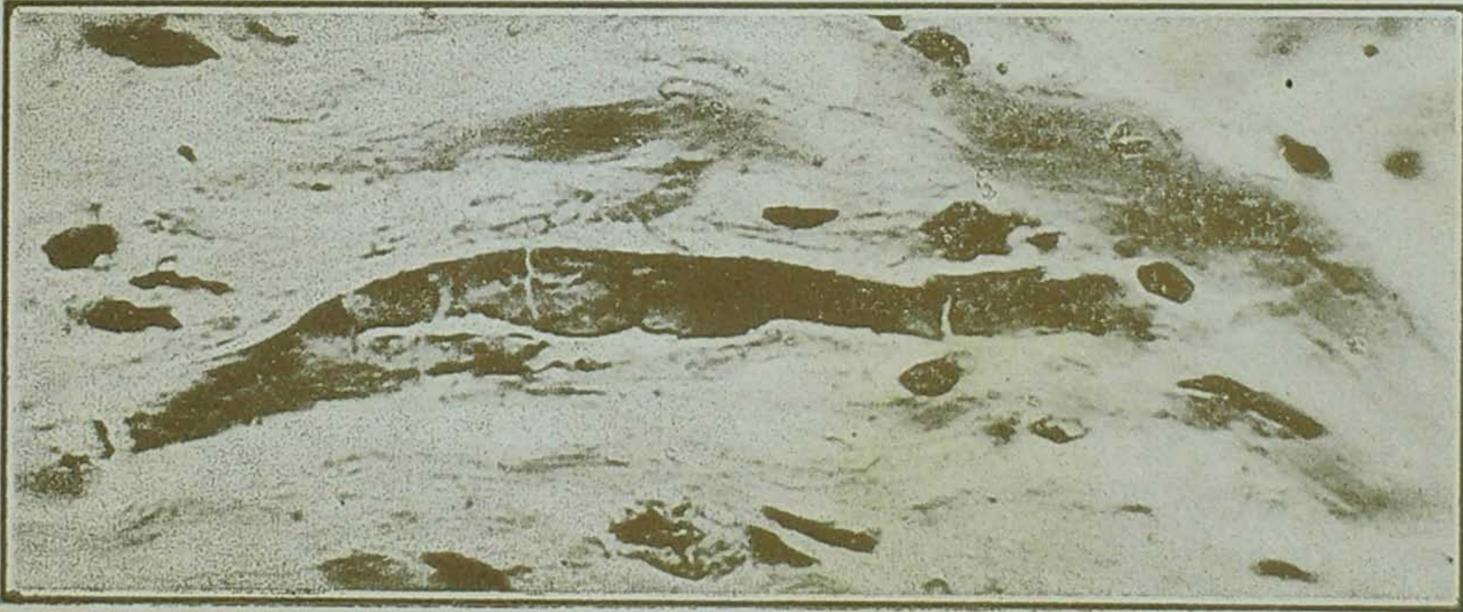


Fig. 4—Fórma filamentosa, septada e ramificada do pseudo-mycelio.
Fig. 4—Thread-like form, branched and multi-locular of the pseudo-mycelium.

Phots. J. Pinto.



Fig. 5—Fórma simulando (?) perithecio.
Fig. 5—A form simulating (?) perithecia.

Phot. J. Pinto.

formações verificadas mostravam transições para elementos outros que visivelmente não podiam ser considerados mycelianos e sim prendiam-se a alterações de tecidos que se observam em condições morbidas muito diversas. E' como tal que, de accordo com GAMNA e com LANGERON, interpretamos os aspectos observados nos nodulos siderosicos do baço nos casos brasileiros.

A proposito, referiremos a dificuldade muito grande que se encontra ás vezes para a correcta identificação de elementos de cogumelos nos tecidos. Ainda não ha muito procurou a Clinica Dermatologica da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro um doente, estudante de medicina, portador de duas grandes lesões ulcero-crostosas do antebraço que clinicamente foram consideradas como suspeitas de origem mycosica. Praticada a biopsia, os córtes mostraram muitas formações filamentosas ás vezes ramificadas e de aspecto gemmulante que pareciam confirmar as suspeitas clinicas. Nenhuma das formações filamentosas em questão se apresentava, entretanto, com aspecto indubitavel de mycelio e, como as provas culturaes não dessem resultados concludentes e dessas lesões abertas isolassemos apenas cogumelos banaes, foi sendo afastada aos poucos a hypothese de mycose. Melhor interrogado o doente, no fim de contas se veio saber que era um epileptico e estava ha muito sob a acção do especifico BARASCH que, como é sabido, tem por base o bromureto de potassio. Tratava-se de um caso de intoxicação por esse sal, um caso de bromide, que foi seguido de cura completa com a suppressão pura e simples da medicação intoxicante.

Esse caso nos foi muito instructivo e permittiu que adquirissemos uma experiencia que nos tem sido muito util na pesquisa dos cogumelos em córtes de tecidos animaes.

Estamos convencidos de que no caso das esplenomegalias em que se observam nodulos siderosicos são aspectos degenerativos todos aquelles que PINOY, NANTA e outros vêm ultimamente descrevendo como de um aspergillo pathogenico.

Agradecimentos aos nossos collegas, Drs. C. DE MAGARINOS TORRES e OSWINO PENNA, que puzeram a nossa disposição o material da secção de Anatomia Pathologica.

(Laboratorio de Mycologia do Instituto Oswaldo Cruz)