

LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO EM INFECÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL POR LEVEDURAS DO GÊNERO *CANDIDA*

ANÁLISE DE 11 CASOS

J. A. LIVRAMENTO * — L. R. MACHADO * — O. A. MORENO-CARVALHO **
C. S. LACAZ *** — A. SPINA-FRANÇA ****

RESUMO — Foram estudadas 44 amostras de líquido cefalorraqueano (LCR) de 11 pacientes em que foi possível fazer diagnóstico etiológico de comprometimento do sistema nervoso central (SNC) por leveduras do gênero *Candida*. Todos os pacientes apresentavam fatores de risco para a afecção. Cinco apresentavam quadro de meningite crônica a esclarecer; dois, síndrome de imunodeficiência adquirida; dois, traumatismo crânioencefálico seguido de meningite crônica; um, coagulação intravascular disseminada seguida de septicemia; um, candidíase sistêmica pós-transplante renal. O diagnóstico etiológico foi feito pelo exame do LCR, possibilitando em 9 o isolamento da levedura por crescimento em meio de cultura. Em dois o diagnóstico foi feito pela presença das leveduras ao exame direto e, em um deles, também pela positividade da reação de fixação de complemento para *Candida* realizada em três amostras sucessivas de LCR. Discute-se a importância das alterações encontradas no exame do LCR na candidíase do SNC.

Cerebrospinal fluid in central nervous system *Candida* infection: analysis of 11 cases.

SUMMARY — This study is based on the analysis of 44 cerebrospinal fluid (CSF) samples from 11 patients with central nervous system (CNS) *Candida* infection. Risk factors for CNS fungal infection were present in all patients. Five had a chronic meningitis syndrome; two had acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); two had cranial trauma followed by chronic meningitis; one had intravascular disseminated coagulation syndrome and sepsis; and one had systemic candidiasis after kidney transplant. Etiological diagnosis was made in all by the CSF examination. Nine cases had positive CSF culture for *Candida*. Two patients presented the yeast in the direct examination, and one of them had reagent complement fixation test for *Candida* in three successive samples of CSF. Changes found in the CSF composition are discussed in order to evaluate the inflammatory response to CNS infection by *Candida*.

Comprometimento do sistema nervoso central (SNC) por leveduras do gênero *Candida* é cada vez mais descrito em pacientes imunossuprimidos, transplantados, sob antibioticoterapia prolongada, com derivações ventriculares ou com a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)^{10,12,14,16}. Meningoencefalite subaguda é a forma de apresentação clínica mais frequentemente relatada. Microabscessos, quadros cerebrovasculares agudos isquêmicos, hemorragias ou aneurismas micóticos também podem ocorrer^{4,7,8}. O exame do líquido cefalorraqueano (LCR) tem-se mostrado particu-

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia (CIN) do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e do Laboratório de Micologia (LIM-53), FMUSP: * Médico Assistente, CIN, FMUSP; ** Médico Estagiário CIN, FMUSP; *** Professor Emérito da FMUSP; **** Professor Titular de Neurologia, FMUSP.

larmente útil na determinação da etiologia da afecção, sobretudo quando ocorre o crescimento da levedura em meio de cultura 2,3,5,11.

O objetivo desta investigação é analisar 11 casos em que foi possível detectar, pelo exame do LCR, a presença de leveduras do gênero *Candida* seja no exame micológico direto, seja por crescimento em cultura, ou a presença de anticorpos específicos por reação de fixação do complemento.

MATERIAL E METODOS

Foram estudadas 44 amostras de LCR de 11 pacientes em que foi estabelecido o diagnóstico etiológico de comprometimento do SNC por leveduras do gênero *Candida*. Os dados de identificação, sexo, idade e cor e o diagnóstico provável por ocasião da coleta do LCR encontram-se na tabela 1. Em 6 pacientes só foi possível estudar o LCR em uma ocasião, amostra diagnóstica (casos 1, 2, 3, 4, 5 e 11); em dois, foi possível estudar duas amostras de LCR (casos 6 e 7). Nos demais pacientes foram estudadas mais de duas amostras de LCR: caso 8, 6 amostras; caso 9 13 amostras; caso 10, 15 amostras. Em 5 pacientes (casos 1 a 5) a amostra de LCR estudada foi colhida por médico assistente e enviada a este laboratório para exame. Destes, no caso 1 a amostra foi colhida por via ventricular e nos 4 restantes (casos 2 a 5) por via lombar. Nos demais casos as amostras foram colhidas por via sub-occipital (casos 7, 9, 10), lombar (casos 8, 10 e 11) e de catéter de derivação ventricular (caso 8).

Para a finalidade desta investigação foram consideradas as características da primeira amostra de LCR; dados sobre amostras subsequentes são referidos quando introduziram elementos de ordem diagnóstica (casos 9 e 10). Em todas as amostras foi realizado o exame sistematizado do LCR: pressão, aspecto e cor, citologia (global e perfil citomorfológico), concentrações de proteínas, cloretos e glicose, eletroforese de proteínas, reações de fixação de complemento (RFC) para sífilis e cisticercose, reação de floculação para sífilis (VDRL) reações de imunofluorescência (IgG) indireta para sífilis, cisticercose e toxoplasmose, pesquisa de antígeno solúvel de *Cryptococcus neoformans*, exame bacteriológico, exame micológico e, em dois (casos 9 e 10), RFC para *Candida* sp, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* sp e *Paracoccidioides brasiliensis*. Cada exame foi realizado em todas as amostras pela mesma técnica e no mesmo laboratório, segundo os métodos adotados no CIN, sendo interpretados consoante os respectivos critérios de normalidade (14). A identificação das leveduras foi comprovada por um de nós (C.S.L.).

Caso	Registro	Idade	Sexo	Cor	Diagnóstico ao exame 1
1	106715	8	M	B	Meningite crônica
2	118282	25	M	B	Meningite crônica
3	117762	—	M	—	Meningite crônica
4	113516	—	F	—	Meningite crônica
5	120783	40	M	B	Mielopatia + AIDS
6	117739	38	M	B	Meningite crônica
7	126918	54	M	B	Transpl. renal + candidíase sistêmica
8	115996	3	M	B	TCE + deriv. ventr. + meningite
9	105902	4	M	B	CIVD + sepsis
10	118636	18	F	B	TCE + meningite crônica
11	119232	27	M	B	AIDS

Tabela 1 — Identificação e suspeita diagnóstica por ocasião do primeiro exame de LCR. TCE, trauma crânio-encefálico; CIVD, coagulação intravascular disseminada. Idade em anos. Sexo: M, masculino; F, feminino. Cor: B, branca.

RESULTADOS

As principais alterações encontradas no LCR constam das tabelas 2 e 3. Xantocromia, observada em 8 casos, não ocorreu em três (casos 1, 2, 5). Hiperцитose foi observada em 8 casos, sendo discreta ou moderada em 5 daqueles em que houve predomínio de células linfomononucleadas (casos 2, 4, 6, 8 e 11); nos três casos em que ocorreu predomínio de polinucleares neutrófilos, a hiperцитose era nítida ou intensa. Em três pacientes (casos 1, 3 e 5) o número de células era normal, porém o perfil citomorfológico era classe II, ocorrendo no caso 1 eosinofillorraquia. Hiperproteinorraquia ocorreu em 10 casos, sendo: discreta em um (caso 6) e moderada nos restantes; em apenas um caso a proteinorraquia era normal (caso 1). Hipoclororraquia foi observada em 7 (casos 1, 2, 3, 4, 5, 10 e 11) e hipoglicorraquia em 5 (casos 3, 4, 9, 10 e 11). Dos 9 casos em que foi realizada eletroforese das proteínas, em 7 havia hipergamaglobulinorraquia, discreta em três (casos 2, 7 e 10), moderada em três (casos 4, 9 e 11) e nítida em um (caso 6); em dois (casos 5 e 8), a gamaglobulinorraquia era normal.

Caso	Citologia					Micológico			RFC	
	Nº	Pred L+RM	Pred N	Prot	Cl	Gl	Gama	Dir		Cult
1	1,7	+		18	650	51		+	+	
2	17	+		56	615	55	17,7		+	
3	3,0	+		58	570	46			+	
4	253	+		127	644	40	25,3		+	
5	1,0	+		50	644	51	10,9		+	
6	15	+		47	694	53	43,1		+	
7	1050		+	68	743	152	16,2	+		
8	31	+		83	709	64	10,0	+		+
9	310		+	155	681	14	27,6	+	+	+
10	4200		+	165	675	12	18,8	+	+	
11	5,0	+		61	678	47	22,2		+	

Tabela 2 — Alterações do LCR encontradas nos 11 casos estudados. Para citologia: Nº, número de células por mm³; Pred, predomínio; L, linfócitos; RM, reticulomonócitos; N, polinucleares neutrófilos. Proteínas totais (Prot), cloretos (Cl) e glicose (Gl) em mg/dl. Gamaglobulinus (Gama) em %. Para o exame micológico (Micológico): Dir, direto; Cult, cultura. RFC, reação de fixação do complemento.

Alteração	Número de casos
Xantocromia	8
Hiperцитose	8
Predomínio mononucleados	5
Predomínio polimorfonucleados	3
Proteínas totais: aumento	10
Cloretos: diminuição	7
Glicose: diminuição	5
Hipergamaglobulinorraquia	7
Micológico direto: positivo	5
Cultura Sabouraud: <i>Candida</i> sp	9
RFC <i>Candida</i> reagente	2

Tabela 3 — Alterações do LCR encontradas nos 11 casos estudados.

Presença de leveduras no exame micológico direto pelo método de Moore foi observada em 5 pacientes. Presença de estruturas leveduriformes intracelulares, observadas no exame do perfil citomorfológico, ocorreu no caso 2. Crescimento de *Candida* sp em meio de cultura de Sabouraud ocorreu em 9 casos; em três deles foi possível identificar a espécie: *Candida albicans* em dois (casos 9 e 10) e *Candida tropicalis* em um (caso 4). Em dois casos não houve crescimento do fungo em culturas (casos 7 e 8). No caso 8, o diagnóstico foi feito por RFC reagente para *Candida* em três amostras sucessivas e, também, pela presença de estruturas leveduriformes observadas ao exame micológico direto na primeira amostra; é de notar que outras reações para outras micoses (histoplasmose, blastomicose e aspergilose) foram não reagentes nessas três amostras. No caso 7, o diagnóstico foi feito frente ao aparecimento de estruturas leveduriformes no exame micológico direto por ocasião do primeiro exame e por hemocultura positiva para *Candida*, pois este paciente apresentava candidíase sistêmica. Salienta-se que a pesquisa de *Cryptococcus neoformans* foi negativa, por exame micológico (direto e cultura) e por investigação de antígeno solúvel, em todas as amostras de LCR estudadas dos 11 pacientes.

No caso 5, paciente com AIDS e mielopatia, reações de imunofluorescência e hemaglutinação para esquistossomose foram reagentes. No caso 6, paciente com meningite crônica sob corticoterapia, as reações de fixação do complemento, imunofluorescência, hemaglutinação e ELISA para cisticercose foram reagentes nas duas amostras examinadas. No caso 7, paciente transplantado renal com candidíase sistêmica, houve crescimento de bactérias na primeira amostra, identificadas como *Pseudomonas aeruginosa*. No caso 11, paciente com AIDS, a reação de imunofluorescência para toxoplasmose foi reagente. Nos demais casos e amostras as reações para sífilis, cisticercose e toxoplasmose foram não reagentes e não houve demonstração da presença de bactérias, quer no exame direto e quer por crescimento em culturas.

COMENTÁRIOS

Leveduras do gênero *Candida* fazem comumente parte da flora saprofita habitual do homem^{3,8}. Para que haja invasão do SNC por esta levedura oportunista, é necessário haver disregulação ou quebra de defesas imunológicas. Encontram-se entre as principais condições associadas ou fatores de risco para haver comprometimento do SNC: imunossupressão, quimioterapia, transplantes de órgãos, corticoterapia, antibioticoterapia prolongada, uso intravenoso de drogas, presença de catéter de derivação ventricular e a síndrome de imunodeficiência adquirida^{1,6,9,15}. Todos os pacientes estudados apresentavam na ocasião da primeira coleta do LCR um ou mais fatores de risco associados (Tabela 1). Cinco pacientes foram submetidos ao exame do LCR por apresentarem meningite crônica de etiologia a esclarecer, provavelmente todos já tendo sido submetidos a antibiótico e/ou corticoterapia prolongada. Um paciente apresentava candidíase sistêmica e era transplantado renal; um, septicemia e coagulação intravascular disseminada; dois, meningite crônica após traumatismo crânio-encefálico, tendo um deles sido submetido anteriormente a derivação ventricular; dois, a síndrome de imunodeficiência adquirida.

O diagnóstico de comprometimento do SNC por leveduras do gênero *Candida* baseia-se em demonstração destas leveduras no tecido cerebral, por biópsia ou estudo anátomo-patológico post-mortem, ou no LCR, com comprovação de crescimento em culturas. Diversos estudos mostraram que 2/3 dos casos em que o LCR é examinado adequadamente há crescimento da levedura em meio de cultura, permitindo assim estabelecer diagnóstico etiológico^{3,8}. Neste estudo observou-se essa proporção, pois 9 dos 11 casos estudados apresentaram crescimento da levedura em meio de Sabouraud. Salienta-se que algumas vezes é necessária a coleta de amostras sucessivas de LCR para se chegar à etiologia, como ocorreu nos casos 9 e 10 em que a levedura só foi isolada no quinto e quarto exames, respectivamente.

Os achados quanto ao dual citoproteico do LCR observados nos pacientes estudados levam às síndromes do LCR clássicas de processos inflamatórios sub-agudos ou crônicos que acometem o SNC. Assim, foi observada hiperцитose em 8 casos e hiperproteínoorraquia em 10, acompanhada de hipergamaglobulinorraquia em 7. Deve ser salientado que nos dois pacientes com AIDS o número de células era normal (caso 5) ou ligeiramente aumentado (caso 11). Este fato é também observado em pacientes que apresentavam neurocriptococose, outra micose oportunista, bem mais freqüente na AIDS. Nos dois pacientes com esta síndrome, a hiperproteínoorraquia era moderada e um deles apresentava hipergamaglobulinorraquia. Ambos apresentaram também evidência de outras patologias: no caso 5, as reações de imunofluorescência e hemaglutinação foram reagentes para esquistossomose; no caso 11, a reação de imunofluorescência para toxoplasmose foi reagente. Estes achados corroboram a associação de diversas etiologias inflamatórias verificáveis pelo LCR em pacientes com

AIDS 13. Hipoglicorraquia e hipoclororraquia foram observadas em 5 e 7 casos, respectivamente.

A presença da levedura ao exame direto ocorreu em 5 casos seja pelo método de Moore seja pelo método de Gram, em que podem ser evidenciadas como formas cocóides Gram positivas. No caso 2 observaram-se também estruturas leveduriformes no exame citomorfológico. Estas estruturas foram evidenciadas no citoplasma de macrófagos. Reações de fixação do complemento para micoses, como histoplasmose, aspergilose, blastomicose e candidíase, apesar de baixa sensibilidade e especificidade e de apresentarem reações cruzadas com frequência, têm o valor quando realizadas em conjunto e em amostras sucessivas. Elas foram reagentes exclusivamente para *Candida* nos casos 8 e 9, em três amostras sucessivas. Culturas em meio de Sabouraud possibilitaram isolar *Candida* sp em 9 dos 11 casos. O isolamento da levedura mediante cultura, sem dúvida, é a evidência principal para o diagnóstico etiológico pelo exame do LCR. Foi possível identificar a espécie em três casos: em dois, *Candida albicans* e, em um, *Candida tropicalis*. Esta evidência também está de acordo com a literatura pois, das várias espécies de *Candida* que acometem o homem, são estas as principais em ordem de frequência.

Associação de outras patologias foi observada pelo exame do LCR em dois casos. No caso 6, em duas amostras sucessivas, reações para cisticercose foram reagentes. Sendo a neurocisticercose patologia inflamatória crônica do SNC, é possível também ocorrerem infecções oportunistas associadas. No caso 7 houve crescimento, em cultura, de *Pseudomonas aeruginosa*, sendo transplantado renal este paciente, que estava em imunossupressão e que apresentava candidíase sistêmica.

Os dados reunidos nesta investigação trazem ênfase ao valor do exame sistematizado do LCR em afecções inflamatórias do SNC, pelas possibilidades diagnósticas dele resultantes.

REFERÊNCIAS

1. Armstrong D, Wong B — Central nervous system infections immunocompromised hosts. *Am Rev Med* 33:293, 1982.
2. Bayer AS, Edwards JE Jr, Seidel JS, Guze LB — *Candida* meningitis: report of seven cases and review of the English literature. *Medicine* 55:477, 1976.
3. Black JT — Cerebral candidiasis: case report of brain abscess secondary to *C. albicans* and review of literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 33:864, 1970.
4. Braude AI — *Candida*. In Braude AI, Davis CE, Fierer J (eds): *Infectious Diseases and Medical Microbiology*. Ed 2. Saunders, Philadelphia, 1986, pg 571.
5. Conly JM, Ronald AR — Cerebrospinal fluid as a diagnostic body fluid. *Am J Med* 75:102, 1983.
6. DeVita VT, Utz JP, Williams T, Carbonne PP — *Candida* meningitis. *Arch Intern Med* 117:527, 1966.
7. Fine JM, Franklin DA, Lieberthal AS — Mycotic meningitis due to *Candida albicans*: a case report, a four year recovery. *Neurology* 5:438, 1955.
8. Hooper DC — Candidiasis. In Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Revised Series. Vol 8. Elsevier, Amsterdam, 1988, pg 397.
9. Kozinn PJ, Tasehdjian CL, Pishvazadeh P, Pourfar M, Neumann E — *Candida* meningitis successfully treated with amphotericin B. *N Engl J Med* 268:881, 1963.
10. Lyons RW, Andriole VT — Fungal infections of the central nervous system. In Booss J, Thornton GF (eds): *Infectious Diseases of the Central Nervous System*. Neurologic Clinics, Vol 4. Saunders, Philadelphia, 1986, pg 159.
11. McGinnis MR — Detection of fungi in cerebrospinal fluid. *Am J Med* 75:129, 1983.
12. Rubin RH, Hooper DC — Infecção do sistema nervoso central no hospedeiro comprometido. *Clin Med Amer Norte*, Vol 2. Interamericana, Rio, 1985, pg 297.
13. Spina-França A, Lívramento JA, Machado LR, Bacheschi LA, Nobrega JPS — Líquido cefalorraqueano da síndrome de imunodeficiência adquirida: análise de 50 casos. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 45:412, 1987.
14. Tveten L — Candidiasis. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 35. North-Holland, Amsterdam, 1978, pg 413.
15. Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR — Fungal infections of the central nervous system: comparative analysis of risk factors and clinical signs in 57 patients. *Neurology* 35:1654, 1985.
16. Wiles CM, Mackenzie DWR — Fungal diseases of the central nervous system. In Kennedy PGE, Johnson RT (eds): *Infections of the Nervous System*. Butterworths, London, 1987, pg 93.