

Uma micose pseudococcídica localizada na boca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hifoblastomicoses americanas*

pelo

Dr. Adolpho Lutz

Diretor do Instituto Bacteriológico de São Paulo

Nestes últimos 15 anos a microbiologia patológica, estendendo seus limites, reconheceu a existência de formas patogênicas entre os blastomicetos, ou cogumelos que se multiplicam por gemação, como os sacaromicetos, e não por hifas, como a maior parte das espécies multicelulares, para as quais empregamos o termo geral hifomicetos. Essa distinção é de conveniência prática, mas não cobre todo o campo, visto existirem espécies nas quais se verificam tanto uma como a outra forma de crescimento, necessitando, assim, novas categorias. Estas podem ser determinadas como hifoblastomicetos, ou blastohifomicetos, sendo a primeira a forma considerada mais importante. Assim, teríamos uma distinção útil, como a de árvores, trepadeiras, plantas herbáceas etc., sem que uma ou outra possa servir de base a uma classificação científica.

Para as micoses causadas por fungos mostrando gemação, seja nos tecidos, seja nas culturas, foi inventado o nome de "blastomicose", e entre as moléstias reunidas nessa categoria podem ser distinguidos nada menos que três grupos. O primeiro, para o qual se deveria limitar esta designação, é causado por organismos crescendo da mesma forma nos tecidos e na cultura e distinguindo-se dos verdadeiros sacaromicetos apenas pelo fato de não se conhecerem formas esporuladas. Os dois casos mais clássicos observados no homem são os de Curtis, na França, e Busse, na Alemanha. No segundo grupo entram as esporotricoses ou tricosporioses, que, entre nós, se observam tanto no homem como nos ratos, segundo tive ocasião de salientar em trabalho anterior. Finalmente, o terceiro grupo é formado por micoses originadas por hifoblastomicetos, que se parecem com o fungo do sapinho, geralmente conhecido sob o nome inapropriado de *Oidium albicans*, substituído por Vuillieimin pela designação *Endomyces albicans*. Outro fungo semelhante, freqüentemente encontrado no leite coalhado, é conhecido como *Oidium lactis*.

* Publicado originalmente como "Uma mycose pseudococcidica localizada na bocca e observada no Brazil. Contribuição ao conhecimento das Hyphoblastomyces americanas", *O Brazil-Medico, Revista Semanal de Medicina e Cirurgia*, ano 22, n.13, p.121-4; n.15, p.141-4, 1908. Saiu, também, sob a forma de opúsculo, com o mesmo título, como Publicações do Brazil-Medico (Rio de Janeiro, Typ. Besnard Frères, 1908, 27p.). O trabalho foi novamente publicado em junho de 1945, com sumário em inglês, nos *Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia*, v.20, n.2, p.131-53. Excetuando-se o parágrafo de introdução, acrescentado na versão em alemão, e dois parágrafos do texto em português, suprimidos nesta, os artigos mencionados acima são idênticos a "Coccidioides – Infektion mit Lokalisation in der Mundschleimhaut. Erste in Südamerika beobachtete Fälle. Beitrag zur Geschichte der *Hyphoblastomycosis americana*", *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.28, n.4, p.585-601, 1934. [N.E.]

Neste último grupo de micoses os elementos encontrados nos tecidos não lembram formas conhecidas de cogumelos, porque se trata de elementos completamente redondos, munidos de membrana exterior, por tal modo espessada que lembra, antes, coccídios enquistados ou ovos de entozoários. Por essa causa, o primeiro caso foi considerado como psorosperrose, e ainda por bastante tempo predominou a idéia de tratar-se de coccídios, até que se conseguiu isolar e cultivar o fungo causador do processo patológico.

Este caso deve deter-nos um pouco, porque, além de ser o primeiro descrito, mostra também muitas feições interessantes nas observações feitas e publicadas a seu respeito pelo Dr. Posadas e pelo Prof. Wernicke, em Buenos Aires.

Ocupado com a histologia dos tumores, o Dr. Posadas teve ocasião de examinar uns neoplasmas cutâneos e ganglionares, que despertaram sua atenção pela estrutura singular e pelos elementos especiais que continham. Provinham de um indivíduo de nacionalidade argentina, sem antecedentes hereditários e perfeitamente sadio antes do aparecimento dos tumores, o que se deu no Chaco, onde estava como soldado de cavalaria. Quando, em 1890, foi examinado por Posadas, a moléstia datava de 11 meses, sendo classificada como micose fúngica pelos médicos, e também nas primeiras publicações. Esse diagnóstico, porém, foi substituído depois de um estudo prolongado pela designação “psorospermiosis infectante generalizada”, referindo-se a expressão “psorospérmios” aos organismos hoje geralmente conhecidos como coccídios.

O doente apresentava lesões localizadas tanto na pele como nos gânglios linfáticos correspondentes, tendo a moléstia principiado em 1889 na região zigomática direita por um ponto vermelho, atribuído à picada de um inseto. Este estendeu-se, formando uma mancha arroxeadada e pruriginosa, que pouco a pouco se tornou saliente e foi seguida por outras lesões, que apareceram ao redor e adquiriram rapidamente o mesmo aspecto; depois tornaram-se mais papulosas, ficando o centro ulcerado e supurando; finalmente, se confundiram em uma superfície contínua visitante, com secreção purulenta pouco abundante.

Apareceu depois uma outra localização na parte inferior da região dorsal do antebraço esquerdo, tomando a forma de uma vegetação papilomatosa de cor roxa, pruriginosa e alcançando uma extensão de seis centímetros no diâmetro maior. Foi seguida de outras localizações na base da coxa esquerda, na região do triângulo de Scarpa, onde a pele ficou semeada de inúmeras pápulas semitransparentes de cor branco-mate, ora isoladas, ora confluentes e variando em tamanho entre as dimensões de uma lentilha e as de um grão-de-bico. Não se observou ulceração, nem cor arroxeadada. Os gânglios correspondentes, já antes um pouco inchados, cresceram rapidamente, sem se tornarem dolorosos ou aderentes à pele. Em seguida, apareceu um dia uma tumefação difusa do rosto, com cor vermelha, sensação de calor e dores picantes, seguida do aparecimento de manchas no nariz, semelhantes às observadas em primeiro lugar e evoluindo como estas. Finalmente, apareceram novas lesões da mesma natureza, disseminadas em grande número sobre o resto da pele e mostrando todas as fases da evolução descrita.

Um tratamento anti-sifilítico misto, enérgico e prolongado, não deu o menor resultado. Obteve-se, porém, uma melhora nos sintomas locais por meio de intervenções cirúrgicas repetidas, que também forneceram material para estudos, mas a moléstia continuou a progredir, sem, todavia, comprometer gravemente o estado geral; vi o doente ainda em 1897, em estado de saúde sofrível e talvez melhor do que na ocasião de algumas das observações registradas.

Nestas descrições aparecem bem as feições mais características da moléstia: as manchas transformando-se pouco a pouco em vegetações papilomatosas e estendendo-se gradualmente. A ulceração central destas, assim como os tubérculos subcutâneos e as infiltrações ganglionares são lesões menos constantes e características. O processo, sem ser benigno, não tem a gravidade dos tumores malignos, nem mesmo talvez a da micose fungóide no segundo período, mas aproxima-se mais das tuberculoses locais, com as quais apresenta muitas analogias.

O exame microscópico dos tecidos extirpados sempre mostrou os corpúsculos considerados como psorospérmios. Eram esféricos e dotados de uma membrana grossa, lisa e resplendente, de contornos duplos cuja estrutura o autor indica como tendo sete milimícrones, querendo provavelmente dizer 0,7. O diâmetro dos quistos era variável, sendo na média de 16 a 24 milimícrones nas formas adultas; o conteúdo protoplasmático branco era uniforme ou mais ou menos granulado, enchendo completamente a cápsula ou deixando espaços periféricos, aparentemente livres. Pode haver grânulos maiores, diversamente agrupados, mas não se percebe um núcleo.

Posadas também descreve a formação de esporos no interior dos corpúsculos, que podem alcançar dimensões até quatro vezes maiores. Os esporos endógenos, em número de 20 a 30, a princípio não mostram a cápsula, que aparece somente mais tarde, quando alcançam o tamanho de 12 a 15 milimícrones. Finalmente, o quisto materno se rompe, deixando escapar os corpúsculos contidos, que atingem logo o tamanho dos adultos.

Os corpúsculos podem ser atingidos por todas as cores da anilina geralmente usadas, mas percebem-se também com a maior facilidade em preparações não coloridas. As cápsulas às vezes aparecem deprimidas em forma de calota, sendo uma metade mais ou menos invaginada na outra. Este aspecto é unicamente devido ao efeito dos líquidos e impregados na conservação ou preparação e nunca se observa no estado fresco. (O mesmo se dá com certos ovos de entozoários). Posadas supõe que existam ainda outras formas nos tecidos, que, por falta de tinção eletiva, não se deixam perceber, mas esta suposição resulta unicamente da idéia de tratar-se de psorospérmios.

O exame microscópico das pápulas da coxa esquerda mostra a epiderme intacta e os prolongamentos interpapilares obliterados na parte central e muito hipertrofiados e proliferados na zona periférica. No derma há infiltrações perivasculares e glandulares e pequenos grupos de tubérculos do tamanho de uma lentilha, constituídos por células pequenas e redondas, com núcleo intensamente colorido e mostrando nos centros muitas células gigantes do tipo observado na tuberculose bacilar. O diâmetro dessas células é de 20 a 135 milimícrones e no seu interior encontram-se elementos coccidiformes em número de um até mais de 20.

Num segundo tipo de tubérculos a parte periférica acha-se reduzida a um tecido conectivo ricamente nucleado e disposto em camadas concêntricas, de aspecto igual ao que se encontra também em redor dos tubérculos acima descritos. Mais para dentro segue uma camada de células gigantes incluindo corpúsculos císticos, porém em número menor, poucas células redondas e algumas ovais com grandes núcleos fusiformes e granulados. O centro é ocupado por uma massa amorfa necrótica contendo grânulos resplendentes e numerosos pseudococcídios de forma e tamanho variados. No grau mais avançado deste tipo a massa central necrótica se estende até a cápsula conjuntival e pode conter até mais de 60 pseudococcídeos.

Nos lugares das vegetações as neoformações não se limitam ao derma, mas invadem também a epiderme, onde se encontram ilhas de tecido dérmico, incluindo células gigantes e corpúsculos císticos, parecendo destacadas pela vegetação dos prolongamentos interpapilares hipertrofiados e fusionados por anastomoses.

As glândulas linfáticas do triângulo de Scarpa esquerdo eram mais volumosas e resistentes e nos cortes mostravam-se semeadas de pequenos nódulos brancos alcançando apenas o tamanho de uma cabeça de alfinete; o suco obtido pela raspagem das superfícies dos cortes mostrava-se rico em células redondas e corpúsculos císticos. Pelo exame microscópico reconhece-se que os nódulos correspondem ao primeiro dos tipos acima mencionados.

As glândulas linfáticas da região inguinal direita, examinadas em ocasião posterior, mostravam-se quase completamente invadidas pelo processo mórbido, porém, as células gigantes, posto que bem desenvolvidas, só raras vezes contêm os corpúsculos em forma de coccídios acima descritos. São substituídas por outros, também esféricos, mas claros, e não tingíveis, que Posadas considera como resultado da divisão dos primeiros. Além disso, encontram-se, nos vasos linfáticos, massas vítreas refringentes, de aspecto homogêneo e de forma variada, ora redondas, ora alongadas e achatadas. Pela coloração pardo-arroxeadada que tomam com a vesuvina, salientam-se bem no meio dos tecidos vizinhos. Algumas se acham também em vasos contendo glóbulos vermelhos, e outras, livres no tecido neoformado, sem influir de modo apreciável na sua disposição.

Não posso recapitular detalhadamente as experiências em animais, que ocupam muitas páginas. Basta dizer que, com os produtos mórbidos, foi possível reproduzir as lesões, incluindo os parasitos típicos, em três cobaia, três ratos brancos e um coelho, sendo a cobaia o animal mais apropriado para estas experiências. Na primeira vez houve formação de pus tanto no lugar da inoculação como nos gânglios linfáticos correspondentes. O pus continha corpúsculos em forma de coccídios livres, os quais se mostraram aptos a reproduzir, num rato branco, a mesma moléstia. Desse rato, que morreu cinco meses depois da inoculação e apresentava extensa queda de pêlos, tirou-se material para uma terceira inoculação num rato branco, igualmente eficaz. Assim se obteve nos animais uma infecção mais ou menos generalizada, de decurso crônico e produzindo a morte (mas só depois de vários meses), cada vez que o material ficou em contato com o peritônio. Os nódulos esbranquiçados que constituíam as lesões tinham a estrutura já descrita, contendo os glóbulos parasitários.

Estas notas, tiradas da tese de Posadas, já contêm os elementos mais importantes da descrição clínica e anatômica da moléstia, assim como da sua transmissibilidade experimental.

Faltava apenas que se esclarecesse a natureza dos corpúsculos, que Posadas, com toda a razão, considerou como organismos causadores. Graças à amabilidade do Sr. Prof. Wernicke, tive ocasião de ver esse caso em 1897 (como já mencionei) e de examinar também as preparações microscópicas. A semelhança dos corpúsculos císticos com coccídios redondos era, à primeira vista, extraordinária, e compreende-se esta classificação, ainda mais se levarmos em conta que naquele período havia uma tendência a atribuir os neoplasmas ao parasitismo de coccídios. Não se conhecia, também, em toda a parasitologia, outra forma parecida, a não ser os ovos de certos entozoários, os quais neste caso não poderiam entrar em conta.

Assim mesmo, cheguei à conclusão de que as observações não podiam combinar com o que já então sabíamos a respeito dos coccídios, porque nestes as formas císticas não crescem, mas têm sempre o mesmo tamanho, e são destinadas à eliminação para evoluir ao ar livre e formar esporozoítos. Não poderiam desenvolver-se depois de uma transplantação imediata e, finalmente, não se encontravam, nem nas lesões primitivas, nem nas reproduzidas, as formas de evolução bem características. Por isso, cheguei à conclusão de que se deveria tratar de outros organismos pertencentes a uma categoria totalmente desconhecida na parasitologia de então e desejei, antes de tudo, observar e estudar outro caso semelhante. Todavia, foi só muitos anos depois que esse desejo se realizou e, não obstante as publicações repetidas de Posadas e Wernicke, o caso deles ficou por muitos anos isolado, formando uma verdadeira curiosidade patológica. Somente em 1895, Rixford e Gilchrist publicaram dois casos parecidos sob o nome: "Protozoan (coccideal) infection of the skin and other organs", mas as experiências de cultura e inoculação ficaram sem resultado.

Só alguns anos mais tarde foi verificada a verdadeira natureza do processo parasitário, quando Ophuls e Moffit observaram outro caso com os mesmos caracteres microscópicos e conseguiram isolar deste um hifomiceto, com o qual produziram em animais de experiência lesões apresentando os mesmos corpúsculos enquistados. Os três casos mencionados, embora observados em estrangeiros, indicavam como lugar de infecção a Califórnia, onde a mesma moléstia foi também depois observada repetidas vezes.

Uma vez despertada a atenção dos dermatologistas norte-americanos na sua pátria, as publicações se seguiram rapidamente, de modo que Gilchrist (segundo um trabalho de Buschke aparecido em 1904) já estimava os casos observados em 33. É verdade que Buschke considera duvidosos alguns desses casos, porque neles se assumia uma complicação com sífilis ou tuberculose, mas, posto que esta objeção fosse justificada, o que não me parece certo, sempre ficariam bastantes casos certos para provar que não se trata apenas de uma curiosidade patológica, mas de uma moléstia que merece ser estudada seriamente.

Alguns dos autores querem distinguir duas categorias de casos, devidos a dois organismos diferentes, dos quais um nos tecidos se propagaria apenas por gemação e o outro, pela formação de esporos no interior dos corpúsculos císticos, que, neste caso, representariam esporângios. Mas, como no segundo caso a gemação não pode ser excluída e as culturas também não apresentam diferenças bem acentuadas (na opinião de Hektoen, que, todavia, não é apoiada por Herrik), parece pouco motivada a distinção, que seria apenas fundada nas diferenças clínicas e na procedência dos doentes. Quanto às primeiras, nota-se em geral maior benignidade nos casos de Chicago, mas também se observa a generalização, de modo que falta uma demarcação certa, e a distância de Chicago (ligada por estradas de ferro com a Califórnia) é sem importância em questões de geografia médica, tanto mais que os casos da Califórnia são identificados com aquele procedente do Chaco argentino. A distinção de uma terceira classe, caracterizada pela formação de pus, parece ainda menos motivada, se não houver argumentos mais poderosos, porque a supuração pode depender de diferenças, seja na virulência, seja no número dos parasitas. Não quero negar que possa haver algumas espécies semelhantes, patogênicas para o homem, e neste caso é de presumir que apresentem formas semelhantes nos tecidos, mas, na parte da literatura que me foi possível obter, não achei provas para isso, de modo que considere neste estudo todas as micoses com

formação de pseudococcídio como uma moléstia única, que se pode denominar “hifoblastomicose americana”, porque todos ou, pelo menos, quase todos os casos bem caracterizados procedem do continente americano.

Nos meus casos nunca vi esporulação endógena e me custa um pouco acreditar na sua realidade, tanto mais que os vacúolos no conteúdo dos quistos podem facilmente imitá-la. Todavia, Posadas, que mostra no seu trabalho ser um bom observador, a descreve tão minuciosamente que não se pode negar a sua ocorrência; parece, todavia, que esse modo de propagação é bastante raro e talvez só ocorra em tecidos necrosados, observados apenas em formas muito virulentas. Quanto à supuração, pode-se observar uma produção de pus em animais inoculados com culturas de casos nos quais nunca houve supuração; nas formas cutâneas, muitos autores observaram a formação de verdadeiros pequenos abscessos interepiteliais onde outros autores (eu entre eles) somente encontraram células de granulação, o que parece indicar que, como na tuberculose, a formação de pus é possível sem ser de rigor.

Os primeiros casos descritos por dermatologistas de Chicago e Nova Orleans, que se encontram nas *Transactions of the American Dermatological Association*, 1901 e 1903, indicavam na maior parte uma origem cutânea. A moléstia parecia bastante benigna na maioria dos casos, cedendo, às vezes, ao iodureto de potássio, e mostrava as vegetações com proliferações de papilas e espaços interpapilares e formação de pequenos abscessos intraepidérmicos contendo os corpúsculos císticos. Assemelhavam-se geralmente com a tuberculose *verrucosa cutis*, com a qual devem, às vezes, ter sido confundidas. Um só caso parece ter se originado numa mucosa, na face interna do lábio inferior. Houve também alguns casos mais malignos com propagação visceral. Do outro lado, os casos da Califórnia, embora de decurso crônico, eram geralmente mais malignos, apresentando muitas vezes lesões viscerais.

Num trabalho publicado no *Journal of the American Medical Association*, Hektoen compara os casos descritos de Chicago como blastomicose generalizada (*systematic blastomycosis*) com os da Califórnia, chamados granuloma coccidioidal, em que o processo também era generalizado, enumerando 13 dos primeiros e 17 dos últimos. Todavia, nos primeiros se acham incluídos os casos de Busse e Curtis, que absolutamente não podem ser colocados nesta categoria por serem os parasitas completamente diferentes, como o foram também as imagens histológicas, principalmente no caso de Curtis, do qual tive acesso a culturas, recebidas do autor. Quanto ao resto dos casos, não vejo diferenças fundamentais e atribuo as divergências apenas às condições variadas do modo de infecção, da porta de entrada, da virulência do germe e da resistência dos indivíduos.

Esse modo de ver é confirmado pela observação de um novo grupo de casos com localização primitiva na cavidade bucal e ocupando uma posição tão intermediária que não se sabe a qual das categorias deve ser incorporado. Estes casos parecem menos raros do que se pode acreditar à primeira vista, e creio que, prestando-se atenção, há de se descobrir mais casos entre nós. É essa a primeira causa desta publicação, e terei sempre prazer em examinar qualquer caso suspeito ou tecidos mórbidos daí provenientes.

Dou, em seguida, a história do meu primeiro caso, apresentado com o diagnóstico e junto com as culturas isoladas na Sociedade Científica de São Paulo, há dois anos e meio.

O doente, S. C., espanhol, de 40 anos de idade, era empregado nos armazéns de uma estrada de ferro. As lesões encontradas no primeiro exame datavam de cinco a seis

meses e consistiam numa neoformação do tamanho de uma moeda de dois francos situada na linha mediana, entre a base da língua e a arcada dentária. Era formada de uma parte central dura e achatada e de uma zona periférica vegetante e papilomatosa sobrependente nas bordas. O aspecto não me era familiar e diferia do de um cancro epitelial, embora mostrasse alguns pontos de semelhança. Do lado esquerdo havia, na região submaxilar, uma infiltração difusa e dura parecendo resultar de periadenite e adenite linfática.

A pedido do seu médico, Dr. W. Seng, que me apresentou o doente, examinei um fragmento de tecido, extirpado na zona marginal da lesão da boca. Encontrei na parte proliferada as papilas muito hipertrofiadas, alongando-se em diferentes direções, de modo que, no mesmo corte, umas se apresentavam seccionadas no sentido longitudinal e outras transversalmente. Quando as papilas eram decepadas, encontravam-se na camada epitelial espessada pequenos espaços redondos contendo algumas células de granulação e alguns corpúsculos císticos. As células não eram polinucleares nem tão abundantes como se costuma encontrá-las em verdadeiros abscessos. Não encontrei células gigantes. Essa proliferação terminava de um modo bastante abrupto pelo lado de fora; para dentro a hipertrofia papilar diminuía mais gradualmente. Nas camadas mais profundas não vi corpúsculos nem células gigantes, mas não havia muito tecido dérmico no fragmento, extirpado apenas para fazer um diagnóstico. Não havia pérolas epidérmicas, e o exame permitia excluir com certeza um epitelioma e fazer a diagnose de uma pseudosporosperose ou pseudococcidiose.

Em seguida, foi extirpada a parte doente da boca, o que foi feito sem dificuldade com tesoura. A ferida resultante não pôde ser completamente coberta, mas cicatrizou em pouco tempo; a parte extirpada, infelizmente, não foi conservada para exame histológico. Foi instituído imediatamente um tratamento com iodureto de potássio, empregando-se, mais tarde, também aplicações locais de soluções de iodo e ácido salicílico e um tratamento com raios X.

Como o tumor submaxilar se conservava nas mesmas condições, foi feita a extirpação pelo Dr. Seng com a minha assistência. Ofereceu dificuldades imprevistas por ser o tumor muito mal limitado e extremamente vascularizado. A peça removida incluía um gânglio linfático, muito intumescido, e uma parte da glândula salivar, muito infiltrada. Ambos continham tubérculos com pseudococcídios, quase todos incluídos em células gigantes, às vezes enormes e contendo de duzentos a trezentos núcleos. Os tubérculos eram formados por pequenas células redondas com núcleos simples intensamente coloridos, por células epitelióides ou *plasmazellen*,¹ entre as quais se encontravam alguns corpúsculos císticos, livres, mas sempre na vizinhança das células gigantes já citadas. Estas últimas estavam situadas principalmente na zona periférica, no gânglio e nos espaços interlobulares da glândula salivar. Não obstante a probabilidade de terem ficado restos do processo mórbido, a ferida operatória se fechou *per primam* e não houve reprodução do tumor.

Todavia a moléstia progrediu em outro ponto. Tendo o doente muitos dentes cariados, que, na ocasião de uma ligeira estomatite, ficavam em contato com a mucosa, notou-se, em correspondência com estes, na bochecha direita, o aparecimento de pequenas

¹ Plasmócito. [N.E.]

vegetações, parecendo-se um pouco com condilomas agudos. Com o tratamento bastante enérgico já descrito e a extração de alguns dentes cariados conseguiu-se impedir um maior desenvolvimento dessas vegetações. Houve também tumefação maior de um gânglio linfático submaxilar do lado direito, que foi removido junto com um fragmento das vegetações da bochecha, depois que o tratamento já havia durado algum tempo. Verificou-se, como interessante resultado, que, embora existisse ainda a disposição geral do tecido mórbido, a maior parte das células gigantes estava vazia, sem mostrar sequer um vestígio de pseudococcídios.

O doente, depois desse tempo, escapou à minha observação e só tornei a vê-lo depois de dois anos e alguns meses, sendo o seguinte o resultado do novo exame: existia uma infiltração superficial e um espessamento difuso da mucosa do lado interno do beijo inferior, da ponta da língua, da bochecha direita e alguns outros pontos, em que havia contato entre os dentes e a mucosa. Todos esses lugares, embora alterados, não apresentavam uma fase típica da moléstia, que não seria fácil de reconhecer, porque se tratava apenas de cicatrizes e de restos da moléstia. O doente atualmente ainda toma iodureto de potássio, cujo efeito inibitório sempre foi constatado, embora não conseguisse a cura completa.

Do tecido da glândula linfática e salivar obtive sem dificuldade culturas puras com os caracteres gerais do *Oidium lactis* e do fungo do sapinho; as experiências feitas com este fungo deram um resultado positivo numa cobaia, que, depois de seis meses, ofereceu muitas glândulas linfáticas hipertrofiadas contendo o fungo em forma de pseudococcídios.

O cogumelo cresce em quase todos os meios nutritivos com bastante rapidez. Para separá-lo de bactérias, podem-se empregar meios ácidos, como aquele que fazemos com centeio-espigado e ácido tartárico e já descrevemos em outra ocasião. Cresce com bastante rapidez e, enquanto predominarem as formas curtas e grossas, compostas de células ovóides, apresenta superfície lisa. Quando as hifas se desenvolvem, seja no ar, seja nos meios nutritivos, as colônias assumem um aspecto estrelado e filamentososo, formando, finalmente, uma espécie de feltro fino, que tem sido comparado com a pele de um ratinho branco.

As dimensões das células variam muito, sendo mais grossas quando se aproximam da forma redonda e tanto mais finas quando se aproximam da forma cilíndrica alongada. No mesmo sentido diminuem as inclusões intracelulares em forma de grânulos e gotas resplendentes. As formas assemelham-se completamente com as que encontrei reproduzidas na literatura. O *Oidium lactis*, com o qual se assemelha muito nas dimensões, tem células que mais se aproximam da forma retangular, com os cantos arredondados.

O segundo caso também era um doente do Dr. Seng. Quando o vi pela primeira vez (há mais de dois anos e meio), tinha pouco mais de 30 anos e a moléstia datava de quatro anos. Durante uma viagem ao interior apareceu-lhe a primeira localização (que atribuí à picada de um inseto) do lado esquerdo do lábio superior, perto da comissura e no limite entre a pele e a mucosa. A moléstia caminhava, estendendo-se, todavia, somente nas mucosas e produzindo em primeiro lugar uma infiltração difusa dos lábios. Depois, as gengivas foram acometidas e os dentes caíram, ou foram removidos por causa das ulcerações que causavam. O processo propagou-se depois pela mucosa da boca em forma de infiltração pouco característica até atingir o véu do paladar, onde apareceram excrescências papilomatosas. A úvula, muito alongada e coberta de vegetações pouco

elevadas, foi amputada no interesse da respiração e deglutição mais livre, obtendo-se, ao mesmo tempo, um objeto favorável para um exame microscópico, cujo resultado daremos mais adiante.

O doente já havia sofrido fora de São Paulo tratamentos anti-sifilíticos e recebido principalmente muitas injeções mercuriais sem proveito aparente. Foi tratado agora em especial pelos raios X e com iodureto de sódio em doses elevadas, até cinco gramas por dia. Perdi-o de vista em consequência de ausências prolongadas, tanto minhas como por parte do doente, mas há poucos dias soube que se tinha recolhido a um hospital. Com o consentimento do médico que o tratava fui visitá-lo, obtendo as informações seguintes: de cinco meses para cá tinha-lhe aparecido rouquidão e há quatro meses sofria de diarreia rebelde. Tinha também algumas dificuldades na deglutição.

Achei o doente muito emagrecido e enfraquecido, com a voz quase apagada. Escarrava constantemente, em virtude da secreção salivar profusa, mas não expectorava nem tossia na minha presença, como também não encontrei nada de anormal nos pulmões. Os lábios estavam ainda bastante intumescidos, havendo uma ulceração chata na região onde a moléstia principiara. Os processos alveolares desapareceram completamente; na língua e na abóbada palatina havia infiltrações chatas e calosas, parecendo formadas em grande parte por tecido cicatricial; o mesmo, porém, em grau menor, observava-se em outras partes da mucosa da cavidade bucal. O véu do paladar mostrava do lado direito, na sua zona marginal mediana, vegetações papilomatosas bastante achatadas.

O tratamento médico tinha sido principalmente fortificante e dirigido contra os fenômenos intestinais, com aplicações locais de ácido láctico a 50%.

Dou, agora, o resultado do exame histológico.

A úvula, muito alterada e coberta de vegetações lembrando as pápulas mucosas, foi examinada em cortes transversais abraçando todo o órgão. Principalmente pela coloração de van Gieson e uma modificação desta, indicada por Curtis, obtiveram-se imagens muito nítidas. O epitélio estava um pouco proliferado, mas não incluía formas císticas. De outro lado, as aglomerações de células lembrando tubérculos encontravam-se na profundidade (deixando livre a zona mais vizinha do epitélio) e incluíam células gigantes em número bastante grande; nos mesmos pontos havia também massas bastante volumosas, de forma irregular, lembrando grupos de cristais malformados e colorindo-se intensamente. Apresentavam um aspecto tão insólito em preparações histológicas que à primeira vista pareciam corpos estranhos, introduzidos na preparação. Todavia, o emprego do ácido pícrico (no processo de van Gieson), ou de qualquer outro ácido bastava para mostrar que se tratava de grupos de pseudococcídios calcificados e incluídos por células gigantes. Estas mostravam-se, então, perfuradas de vacúolos correspondendo em tamanho e forma aos corpúsculos císticos. Só raríssimas vezes estes últimos eram encontrados em estado não calcificado.

Convém mencionar nesta ocasião que, além da degeneração calcária, existia também uma outra, que se podia denominar vacuolar ou hidrópica, na qual os corpúsculos não continham plasma tingível, sendo todo o conteúdo semelhante ao dos vacúolos, que se encontram quase sempre neles. Por isso, geralmente, convém procurar os pseudococcídios em preparações não coloridas e incluídas em soluções menos refringentes que o bálsamo, onde, todavia, podem ser reconhecidos, à condição de estreitar bastante o diafragma, mesmo descorados no meio de uma preparação colorida.

Convém procurar então, em primeiro lugar, as células gigantes, onde são encontrados com bastante regularidade, quando a moléstia está em progresso; mesmo quando existem livres no meio dos tecidos, o que é mais raro, será quase sempre nas vizinhanças das células gigantes.

O agrupamento dos corpúsculos císticos é bastante característico. Geralmente há um maior no centro e outros pequenos em redor, o que sempre me produziu a impressão de resultar de um processo de gemação, mas este não pode geralmente ser observado nos tecidos frescos ou imediatamente fixados. Basta, porém, deixar os tecidos em meio estéril e na temperatura ambiente durante algum tempo, por exemplo, de um dia para outro, para encontrar grande número de grupos em que a conexão entre a célula-mãe e as células-filhas ainda existe na forma de pedúnculos cilíndricos. Além disso, não encontrei outras formas vegetativas, ou produção de esporângios nos tecidos.

As formas de tecido não são observadas nas culturas, onde a própria gemação é diferente, porque geralmente só se faz em um ou dois eixos e não em forma radial. No tecido as formas são sempre esféricas, nas culturas, ovóides ou cilíndrico-ovóides, e sua membrana, embora espessa nas formas mais grossas, nunca chega a formar uma cápsula, como nos tecidos. Nas culturas aparecem logo as formas filamentosas, primeiro, largas e compostas de segmentos mais ou menos ovóides, havendo uma estrangulação nos pontos de contato; mais tarde, talvez em consequência de uma nutrição menos abundante, os filamentos ficam mais estreitos, tornando-se, finalmente, verdadeiras hifas, com segmentos cilíndricos e septos distantes.

Voltando à parte clínica, ocorre dizer que, além dos dois casos nos quais a natureza da moléstia foi verificada pelo exame histológico, ainda vi alguns casos que, no tempo, não podia classificar, mas que hoje não hesitaria em considerar extremamente suspeitos de pertencer à moléstia que faz o assunto deste trabalho. Num dos doentes, que era um estrangeiro residente em São Paulo e que me consultou há muitos anos, as gengivas estavam transformadas em massas vegetantes, muito semelhantes ao aspecto da úvula no segundo caso. O doente e seu irmão estavam convencidos de que se tratava de escorbuto, embora não houvesse nem ulcerações nem hemorragias ou mau cheiro, e não ficaram satisfeitos com a minha declaração de que se tratava de uma moléstia não classificada. O estado geral do doente (que só vi duas vezes) estava muito comprometido, e soube mais tarde que ele havia falecido pouco depois. Um outro doente, que vi de passagem em Pernambuco, tinha vegetações extensas na faringe com aspecto semelhante ao das lesões observadas nos casos descritos. Procurei mais tarde obter um fragmento de tecido para exame, mas soube que o doente já havia falecido. Fora estes, vi ainda outro caso em que a diagnose de hifoblastomicose da mucosa teria sido discutível se a moléstia nessa ocasião já fosse conhecida.

O Dr. A. Splendore também fez ultimamente duas observações dessa afecção, uma das quais com localização cutânea e mucosa. Consta que os casos mais ou menos suspeitos têm ocorrido em vários lugares.

Convém aqui mencionar um caso comunicado pelo Dr. Baldomero Sommer, em Buenos Aires, ao Segundo Congresso Médico Latino-Americano (Buenos Aires, 1904), com o diagnóstico provável de boubas. O doente tinha apanhado a moléstia no Rio Beni e era de nacionalidade boliviana. Considero certo que não se pode tratar de boubas, visto que esta palavra designa a framboésia trópica ou *yaw* (cujo causador é suposto ser a espiroqueta *pertenuis* de Castellane), sendo entre nós usada equivocadamente como

sinônimo de sífilis. O mesmo se pode dizer dos casos de Breda, que só conheço de referência na literatura. É possível que esses casos se refiram a uma entidade mórbida distinta, mas mal conhecida; além disso, convém, em casos desta ordem, estabelecer o diagnóstico diferencial com a nossa moléstia.

Lembro também que o escleroma, quando localizado nas mucosas e não no nariz (rinoscleroma), pode parecer-se bastante com a formação vegetante nessa moléstia. Além disso, será preciso sempre afastar o diagnóstico de sífilis e às vezes de tuberculose, e o verdadeiro meio para chegar a um diagnóstico certo será uma pequena excisão de tecidos, que podem ser retirados para cortes, culturas e inoculações, sendo o resultado positivo para exame microscópico suficiente para estabelecer o diagnóstico da hifoblastomicose pseudococcídica. Convém lembrar que os pseudococcídios podem ter desaparecido, ou ficado calcificados, quando a moléstia não está em progresso ativo, restando às vezes células gigantes vazias, e que a moléstia não aparece somente sob a forma vegetante, mas também como infiltração chata, havendo às vezes ulceração ou formação de tecido cicatricial.

Quando esta comunicação já estava completamente terminada e se achava no prelo, o doente veio a falecer, o que me deu ocasião de examinar algumas das regiões afetadas. A entrada da laringe e os ventrículos de Morgagni mostravam toda a mucosa alterada, ora ulcerada, ora muito tumefata e cheia de cistos mucosos produzindo saliências arredondadas. As cordas vocais estavam ulceradas, ficando apenas uns restos. A epiglote em todo o seu contorno estava corroída por ulcerações e coberta de granulações, havendo apenas uma pequena ilha central onde a cartilagem apresentava o aspecto normal.

Na superfície da ferida do lábio e em uma erosão da língua foram encontrados alguns corpúsculos císticos, mas na língua havia também formas alongadas e até filamentos, como se observa no sapinho.

Na laringe a secreção abundante, que era mais mucosa do que purulenta, continha grande número de corpúsculos císticos de todos os tamanhos e havia também elementos enormes contendo grande número de corpúsculos pequenos, como os que acima foram descritos como esporulação endógena. Sendo o exame feito dez horas depois da morte, não é de admirar que se encontrassem também formas em que as células-filhas eram unidas com a célula-mãe por meio de pequenos pedúnculos cilíndricos. Vi também epitélios de várias formas e células de granulação livres, das quais algumas continham pequenos elementos micóticos, de forma redonda, que foram também observados no interior de células gigantes de dimensões pequenas e com número limitado de núcleos.

Na traquéia, pouco abaixo do laringe, havia também uma pequena erosão no meio da mancha hiperêmica, onde a raspagem mostrou a presença de pseudococcídios numerosos. No meio dos elementos variados, encontrados nas superfícies ulceradas, esses corpúsculos distinguem-se facilmente pela limpidez extraordinária do protoplasma, contendo inclusões granulosas de tamanho variável nos exemplares maiores, como também pela sua forma esférica perfeita e o contorno nítido distintamente duplo nos corpúsculos maiores, onde a cápsula pode tornar-se bastante grossa. Esta não se tingem com as cores geralmente empregadas e assim se distingue facilmente das gotas de substância hialina freqüentemente encontradas nas preparações coloridas, assim como das diversas células, mesmo quando a forma esférica foi alterada pelos reativos empregados.

Nas partes em que a mucosa era apenas tumefata, os pseudococcídios existiam principalmente nas células gigantes, que não eram muito abundantes. Notava-se também

a proliferação característica das papilas, mas a classificação dos pseudococcídios foi observada uma vez apenas no exame de cortes numerosos.

Nos cortes das úlceras via-se a camada superficial formada de detritos, fibrina, células redondas, mono e polinucleares, elementos micóticos livres, bastante freqüentes, e numerosas bactérias, que às vezes também invadiam os tecidos, assemelhando-se completamente com a forma figurada por Breda. Não posso deixar de mencionar que, pelas últimas observações, as analogias deste caso com a primeira observação de Breda tornaram-se tão evidentes que me custa acreditar que se possa tratar de um processo diferente.

As tentativas de cultura desta vez deram um resultado completamente negativo. Com o material conservado em câmara úmida inoculei um coelho debaixo da conjuntiva, mas o material foi reabsorvido sem reação aparente, não obstante o grande número de bactérias que continha.

São Paulo, 10 de abril de 1908.

