

## CRIPTOCOCOZA

(Comunicare preliminară)

László Kelemen, Viktoria Szegő, Irma K. Csösz

De la primul caz publicat de *Busse* în 1894, pe care din punct de vedere clinic l-a expus *Buscke* în 1895, infecția criptococică a fost semnalată în cele mai felurite regiuni ale lumii. În ultimele decenii prezența acestei maladii e relevată din ce în ce mai mult în țările vecine (*Bilibin*, și *Kesareva*, *Gordon* — cit. de *Arievics* — *Linhartova*, *Horányi* și *Csillag*, *Vitéz* și colab. *Récsey* etc.)

La noi, primul caz de meningo-encefalită cauzată de criptococul neformant a fost comunicat de *Kelemen*, *Gyergyay*, *Antalffy* și *D. Gross*. În acest caz, originea micotică a procesului ce a evoluat neobișnuit de repede, nu s-a putut lămurii decât în urma examenului histo-patologic, după decesul survenit în cea de a 10—12 zi, cind s-a pus în evidență și s-a izolat din creier criptococul neformant. Acest caz a confirmat din nou justetea părerii lui *Hoffmeister*, și anume că în orice meningită cu o etiologie necunoscută trebuie să ne gândim la eventualitatea unei micoze. Prezentăm în cele ce urmează un caz diagnosticat în viață de meningoencefalită cauzată de criptococul neformant după cîte știm primul de acest fel la noi în țară.

*B. B.* bărbat de 48 de ani se internează în clinica noastră la 9 II. 1959. Boala a debutat brusc cu 8 zile în urmă, prin frisoane, febră de 39,8° și dureri acute în ceafă. După cîteva zile a apărut rigiditatea cefei, și apoi sughituri, tulburări de vorbire, de conștiință. La internare bolnavul e zăbierit, somnolent. Pe dosul și degetele miinilor, în regiunea cubitală, pe șanțul intraflesier, pe serot, pe partea ventrală a penisului, în regiunea perineului, pe suprafața interioară a coapselor, la încheieturile genunchilor, pe ambele gambe dar mai cu seamă pe treimea interioară și mijlocie a acestora, și pe talpa picioarelor se observă pete neregulate și apigmentate situate simetric. Acestea corespund unui vitiligo.

Marginea inferioară a ficatului depășește cu 4 laturi de deget rebordul costal drept fiind consistentă la palpare. polul inferior al splinei se poate palpa cu două laturi de deget sub rebordul costal stâng. Ceafa e rigidă, semnul Kernig și Brudzinsky pozitiv. Nistagm de frecvență ridicată. Limba uscată, saburală cu pseudomembrane brune deviază spre stînga, mișcîndu-se greu. Uvula deviază spre dreapta. Reflexele abdominale sînt diminuate, reflexul patelar abolit, iar reflexul tendinos achillean păstrat. Reflexul Babinski, Oppenheim, Gordon, Chaddock pozitiv, talpa picioarelor clonică.

Tensiunea arterială: 130/90 mm. Hg R.R., dar înainte de maladia actuală, bolnavul a fost tratat pentru hipertonie arterială. La examenul urinei, găsim albuminurie, glicozurie și o ușoară urobilinogenurie. Glicemia: 142 mg% VSH 73—83 mm. Numărul hematiilor 4,360.000, numărul leucocitelor: 12.000. În tabloul sîngelui calitativ se constată o limfopenie în proporție de 14%. În lichidul clar obținut prin puncție lombară: Pandy -, numărul celulelor 30/3, iar rezultatul ex. bacteriologic s-a dovedit a fi negativ.

În primele 4 zile de îngrijire clinică, starea bolnavului se ameliorează progresiv, simptomele glicozuriei și cele bulbare dispar. În ziua a 5-a însă, devine din nou febril, simptomele meningeale se accentuează din nou, aparînd concomitent cu aceasta o tumefiere bilaterală a glandelor parotide. Febra de tip continuu care se ridică pînă la 38,2° C durează 6 zile, apoi, paralel cu regresarea treptată a simptomelor meningeale, și a intumescenței parotidelor scade litic. Între timp albuminurie preexistentă i se asociază o hematurie microscopică. În ziua a 22-a, bolnavul devine afebril, parotidele sînt abia palpabile, simptomele meningeale dispar, reflexele patologice, îndeosebi în stînga, pot fi încă provocate. La 24 februarie în cea de a 22-a zi de boală, bolnavul la propria cerere părăsește clinica vindecat.

După 3 zile e din nou febril. Are dureri acute în regiunea occipitală și din această cauză se internează din nou. Febra: 38,1° C ceafa rigidă, semnul Kernig-Brudzinsky pozitiv. Reflexele abdominale abolite în partea stînga, reflexul Babinski, Oppenheim, Gordon, Chaddock pozitive de ambele părți. Parotidele sînt din nou mai tumefiate. Hepatosplenomegalia constantă. Ca element nou, găsim o coroidită focală bioculară (asistent K. Henter). Pe lângă hematuria microscopică și o albuminurie stabilă ce indică prezența nefritei focale, au reapărut glicozuria, o urobilinogenurie ușoară și o bilirubinurie, puțin pronunțată. Efectuînd o puncție lombară, se evacuează un lichid tulbure în care Pandy: ++, Nonne-Appel: +, numărul celulelor: 2000/3, glicorahia: 53%. Nici de data aceasta nu reușim să punem în evidență din lichid agentul patogen.

În zilele următoare febra scade, glicozuria încetează, starea bolnavului ameliorîndu-se lent. După 36 zile de la debutul bolii, febra cedează din nou, iar după 45 de zile intumescența parotidelor și simptomele meningeale dispar, urina e normală, focarele coroidice se resorb. Examenul lichidului c.r. Pandy: ++, Nonne-Appel: +, numărul celulelor: 280/3, glicorahia: 84 mg%. Agentul patogen nu este pus în evidență nici acum.

Ameliorarea e întreruptă în a cincea zi de o nouă recidivă, cu irisoane, febră de 38,8° C, dureri occipitale, și accentuarea simptomelor meningeale. Examenul lichidului c.r.: Pandy: ++, Nonne-Appel: ++, numărul celulelor: 8,560/3. În urina nimic patologic. După 3 zile bolnavul e iarăși afebril, simptomele meningeale regresează, pozitivitatea reacțiilor proteince în lichidul c.r. scade la 4, iar numărul celulelor la 223/3, zahărul: 79 mg%.

La 11. IV, în cea de a 70-a zi de boală, bolnavul părăsește clinica fără să mai aibă nici o acuză. Hepatosplenomegalia persistă, dar atît ficatul cît și splina sînt mai mici cu un lat de deget și mai puțin consistente decît la internare. Parotidele nu sînt palpabile. Simptomele meningeale lipsesc. De ambele părți, dar mai ales în stînga, reflex Oppenheim și Gordon pozitiv. Urina normală. În lichidul c.r. reacțiile proteince: -, numărul celulelor: 64,3, zahărul 79.

Cercetînd etiologia procesului descris în cele de mai sus, în primele zile am suspectat o meningo-encefalită gripală, dată fiind atît epidemia de gripă ce începea atunci cît și limfopenia pe care a prezentat-o bolnavul. De aceea am ad-

ministrat reopirină, cortizon, streptomycină și aureomicină. Dar reacția Hirst continua să fie negativă. Din cauza splinei mărite am suspectat de asemenea o salmoneloză („meningotifus“), dar posibilitatea prezenței acesteia a fost exclusă în urma leucocitozei însoțite de limfopenie, a hemo-, copro-, uroculturii și a reacției Vidal negative. Când a apărut întumescența parotidelor, am renunțat definitiv la aceste bănuiele și am crezut că ne aflăm în fața unui caz de parotidă epidemică însoțită de meningo-encefalită, leziuni pancreatice și nefrită focală, considerând că simptomele meningo-encefalitice și glicozuria au precedat întumescența parotidelor, iar nefrita focală a succedat-o. Am încadrat în tabloul bolii și hepatosplenomegalia, deoarece uneori maladia e însoțită de mărirea splinei. În literatură găsim indicații chiar și în legătură cu leziunea ficatului. În cazurile de parotidă epidemică noi am întâlnit aproape regulat creșterea ficatului, chiar dacă nu într-o măsură așa de pronunțată. În mod corespunzător am întregit tratamentul cu sulfactină. În a doua internare a bolnavului însă, când recidiva a prezentat din nou toate simptomele anterioare, ne-am convins că nu poate fi vorba de o parotidă epidemică.

Căutând etiologia bolii, a trebuit să ținem seama nu numai de polimorfismul ei și de evoluția recidivantă a ei. A treia și apoi cea de a patra exacerbare a bolii au pus într-o lumină și mai evidentă alternarea fazelor manifeste cu cele asimptomatice. Bazați pe aceste două caracteristici și date fiind modificările pielii ne-am fi putut gândi la un lues, cu toate că în anamneză nu am găsit nici o indicație în acest sens. De asemenea împotriva acestei presupunerii a pledat și reacția Wasserman negativă, la fel ca și reacția negativă a legării complementului titrat. Hepatosplenomegalia s-ar fi putut încadra în tabloul maladiei de mononucleoză infecțioasă, dar a lipsit adenopatia, iar tabloul sanguin repetat de mai multe ori a dat rezultate care nu ofereau o bază pentru acest diagnostic. Am pus posibilitatea unei leptospiroze, suspiciune infirmată prin rezultatele negative ale probelor de aglutinare efectuate în serie cu 11 tulpini diferite. Ne-am gândit apoi la o bruceloză. Toate simptomele și evoluția bolii au corespuns așazicând perfect stadiului de localizare organică, dar examinările întreprinse în această direcție au fost negative. Reacția Wight a fost de 8 ori negativă, am efectuat din nou fără succes proba cutanată cu brucelină, indicele de fagocitoză a fost 42%. A trebuit să luăm în considerare și posibilitatea unei boli a collagenului. Dar după examenul bioptic repetat al mușchiului pectoral, nici această presupunere nu s-a dovedit judicioasă. Ne-am gândit de asemenea la o infecție micotică — și nu în ultimul rând din cauza experienței ce am avut-o în cazul precedent — dar nu am izbutit să punem în evidență nici un agent de origine micotică în cursul punctiilor lumbare efectuate.

Modificările cutanate ce persistă de 17 ani nu corespund sarcoidozei Besnier-Doek-Schaumann, lipsind de asemenea și fenomenele pulmonare, ostia cistoidă și criomeningita limfocitară nu au putut fi luate în considerare din cauza caracterului venant al bolii și a evoluției ei recidivante. În afară de aceasta, listerioza s-a exclus prin rezultatul repetat negativ al examenului bacteriologic. Nivelul constant normal al zahărului, lipsa bacilului Koçk și ineficacitatea tratamentului cu streptomycină au fost tot atâtea indicii care au pledat împotriva unei meningite tuberculoase atipice. Lipsa momentelor declanșatoare și a altor semne alergice a făcut neprobabilă prezența unei meningite alergice recidivante.

La fel, faptul că nu am putut pune în evidență o tumoră primară, examenul fundului de ochi și lipsa celulelor tumorale în lichid au exclus posibilitatea unei meningopatii tumorale. Rezultatul examenului lichidului c.r. și ineficacitatea tratamentului cu doze masive de antibiotice și a hormonoterapiei au arătat că nu poate fi vorba despre un abces cerebral care să pătrundă din când în când în spațiul arahnoidian. Date fiind toate acestea, bolnavul a părăsit clinica fără să-și stabilim diagnosticul etiologic.

În ziua de 29. IV. se internează din nou pentru examenul de control.

E asimptomatic, starea generală bună, în concordanță cu cele observate cînd a părăsit clinica. VSH: 43/72 mm: numărul hematitelor. 4.560 000: numărul leucocitelor: 6.600 leucocitele neutrofile existente în proporție de 63% sînt în parte hipersegmentate și conțin granulație toxică. În urmă, urobilinogenul e ușor crescut, în sedimente se observă pe cîmpul microscopic cite o hematie. Examenul radiologic arată imagine toracică normală. La puncția lombară se evacuează un lichid clar avînd o presiune normală, în care: Pandy: -; Nonne-Appelt: +; Walthner: +; numărul celulelor: 32/3; zahăr: 78 mg%. Cu o săptămîină mai tîrziu numărul celulelor: 16/3; glicorahia 73 mg%: total proteine: 22%.

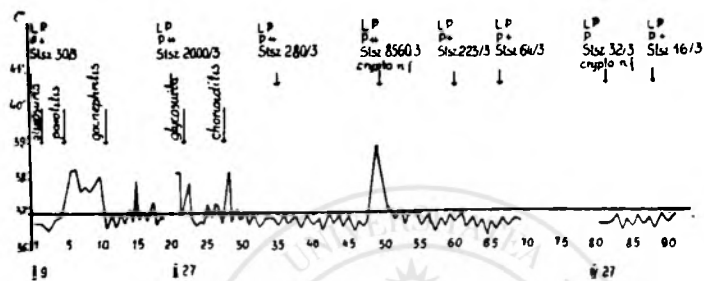
În cursul examenelor de control am trimis lichid c. r. la Institutul de virologie, în vederea analizelor micologice. Șeful de lucrări János László a comunicat următoarele date ale examenului micologic: în urma colorației Giemsa se pot vedea formațiuni rotunde respectiv cocoide, fără ascosporă și neformînd micelii de o mărime de 8—15 microni. Pe unele elemente se poate observa o proliferare unipolară, iar celulele-fiice se leagă printr-un peduncul îngust de celulele-mame. Tegumentul gros al elementelor micotice se poate diferenția bine de celulele micotice, și nu se colorează după metoda Giemsa. Formațiunile descrise, colorate după Gram, nu se pot interpreta din punct de vedere diagnostic. În flora bacteriană amestecată a culturii se văd formațiuni avînd aspectul unor celule de drojdie de bere rotunde cu un contur dublu de o mărime de 10—15 microni, cu o plasmă omogenă sau fin granulată, iar la periferia celulelor părăind mai compacte. Aceste ciuperci care corespund criptococului neoformant team găsit și în lichidul c. r. recoltat în zilele de 28. IV. și 14. VI.

Cu toate că din motive tehnice nu am putut face examenul patogenității la animale cu tulpină de cultură, totuși coroborînd datele micologice cu cele al tabloului clinic al meningoencefalitei, prezentînd o evoluție recidivantă cronică atît de caracteristică pentru criptococoză sistemului nervos central, în care exacerbările alternează cu etape de acalmie mai mult sau mai puțin lungi, am considerat că etiologia bolii e clarificată. De asemenea am ținut seama și de împrejurarea semnificativă că în lichid modificările și ciuperca pot fi puse în evidență în fazele de acalmie, independent de recidivă.

Calea de pătrundere a ciupercii în organism nu e cunoscută. Cei mai mulți autori sînt de părere că accesul se produce pe cale aeriană. Alții presupun că infecția se face, fie prin piele (*Debré* și colab.), fie prin mucoasă (*Türk*, *Hirsch* și *Coleman*, *Urbach* și *Zuck*). Sînt de asemenea autori care consideră că e vorba de o infecție prin intermediul tubului digestiv (*Allen* și *Louber*, *Kisszékely* și *Trencsényi*). Cazul nostru nu oferă puncte de sprijin pentru nici una din aceste supoziții. În plămîni nu am găsit modificări patologice nici la examenul fizic, nici la cel radiologic, modificările cutanate nu au corespuns leucodermei postlezionale, mucoasele vizibile au fost intacte, iar ciuperca nu am descoperit nici în salivă, nici în sucul duodenal și nici în scaun. În acest sens, profesioniunea bolnavului (șef de unitate într-un magazin de carne) nu ne-a dat nici o indicație. În antecedente nu am găsit nici un factor care potrivit datelor din literatură să fi putut favoriza infecția. (*Manoliu* și *Damsker*). Înainte de a se îmbolnăvi nu i s-a aplicat nici un tratament cu antibiotice, Cortizon sau ACTH. (*Königsbauer*), și nu a avut nici o boală care diminuează capacitatea de rezistență a organismului.

O altă problemă e aceea de a ști dacă infecția criptococică are vreun rol în leziunile pe care le observăm, neprovocate din partea sistemului nervos. Dintre acestea cea mai constantă și izbitoare este hepatosplenomegalia. Cu puțin timp înainte de meningoencefalită bolnavul nostru a fost tratat pentru hipertensiune arterială. Medicul său curant (asistentul *Szigeti*) spune că atunci ficatul era mărit numai cu trei lățimi de deget, splina fiind normală. La prima internare în clinică, ficatul era mărit cu 4 lățimi de deget. E foarte probabil deci ca această creștere și instalarea splenomegaliei să fi început concomitent cu procesul de na-

LASZLÓ KELEMEN: CRIPTOCOZOZA



zilele de  
tratament  
împul de  
spitalizare

Fig. Nr. 1.



Fig. Nr. 2.

Sedimente ale lichidului cefalo rabidian:  
Cryptococul neoformant  
(mărit: 1 : 1000)

tură nervoasă. În sprijinul acestei ipoteze pledează și faptul că în timpul etapei de lungă durată și fără acuze care a urmat după cea de a doua recidivă, atât ficatul cât și splina s-au micșorat fiind mai puțin consistente, iar urobilinogenuria și bilirubinuria au dispărut. În legătură cu leziunea ficatului în caz de infecție criptococică, găsim anumite date și în literatură. *Molnár* a găsit multe ciuperci în ficatul unei femei în vîrstă de 75 de ani bolnavă de limfogramulomatoză. În cazul comunicat de *Kisszékely* și *Trencsényi* s-a observat tot o hepatosplenomegalie, la fel ca și în cazul nostru anterior.

Potrivit datelor din literatură, modificările renale sînt destul de frecvente (*Chiari*). *Bruns* a observat trombi micotici mărunți. În cazul nostru nefrita focală s-a instalat în cursul primei recidive, apoi a cedat în prima etapă îndelungată de remisiune.

Găsim date referitoare și la leziunea pancreasului (*Stadlard* și *Cutler*). În cazul lui *Kisszékely* și *Trencsényi* s-a constatat la autopsie o stază pancreatică. La internare, bolnavul nostru a prezentat glicozurie și hiperglicemie. În ziua a patra amîndouă au cedat, dar cu ocazia celei de a doua recidive am găsit din nou zahăr în urină, în mod trecător.

Infecția criptococică a putut să aibă un rol și în corioidita focală pe care am observat-o la a doua internare, cu atît mai mult cu cît focarele s-au resorbit odată cu regresiunea proceselor nervoase. În cazul publicat de *Appelbaum* și *Shtokalko*, meningita criptococică a fost însoțită de coriorelinită. De asemenea *Heinsins*, *Jaas* și *Geiger*, *Weiss*, *Perry* și *Shevky* relatează despre imbolnăvirea criptococică a ochiului.

Unul din aspectele interesante ale cazului nostru îl constituie fără îndoială parotita bilaterală care s-a instalat concomitent cu prima recidivă, exacerbînd și în cursul celei de a doua. În literatură nu am întîlnit decît o singură indicație în legătură cu această problemă și anume cazul de limfogranulomatoză publicat de *Molnár*, care a prezentat o parotită stîngă. Din nenorocire însă protocolul de autopsie și examenul histologic nu menționează parotidele. Și în cazul nostru anterior, parotita dreaptă a fost tumefiată dar la autopsie nu am găsit decît o stază secretivă în canalele secretoare.

Pentru lămurirea acestei chestiuni, cercetările noastre continuă. Noua recidivă a bolnavului care în prezent se află iarăși sub observație aferă o ocazie oportună în acest sens. Pe baza celor de mai sus, considerăm însă probabil că în cazul nostru e vorba de o generalizare frecventă după datele din literatură (*Schornmackers*, *Lewin*, *Neuhauser* și *Tucker* etc. a procesului patologic și că modificările ce se observă din partea celorlalte organe se datoresc nu numai encefalitei ci și infecției cu criptococ neoformant.

Sosit la redacție: 1 iulie 1959.

Bibliografia la autori.

## КРИПТОКОККОЗ

(предыдущее сообщение)

Келемен Л., Х. Сергё Виктория, К. Чёс Ирма

Мы выделили из ликвора 48 летнего больного, страдающего хроническим менингоэнцефалитом, сиртососус неформанс.

В ликворе больного обнаружено увеличение белка и клеток. Криптококк найден в симптомном и в бессимптомном периоде заболевания.

По нашим сведениям это первый случай менингоэнцефалита, вызванного сиртососус неформанс, диагностированного при жизни в нашей стране.

По течению заболевания и по литературным данным считаем вероятным, что в нашем случае патологический процесс генерализовался, во время рецидивов появляющиеся и исчезающие изменения со стороны околушной слюнной железы, печени, селезенки, поджелудочной железы, почек и глаза вызваны сиртососус неформанс. Наши исследования по выяснению вопроса продолжаются.

## UN CAS DE CRYPTOCOCCOSE

(communication préliminaire)

L. Kelemen, V. Szegő, I. Csősz

Chez un malade âgé de 48 ans, souffrant de méningo-encéphalite récidivante chronique, on a mis en évidence dans le liquide c. r. en dehors de l'accroissement protéique et cellulaire, le cryptocoque néoformant. Celui-ci les auteurs l'ont trouvé dans les phases symptomatiques de la maladie aussi bien que dans celles asymptomatiques.

Selon les informations parvenues aux auteurs c'est pour la première fois qu'on a réussi dans leur patrie d'établir sur le vif un diagnostic de méningo-encéphalite causée par le cryptocoque néoformant. A la base des données littéraires et de l'évolution de la maladie il est très probable qu'il s'agisse d'un cas où le processus s'était complètement généralisé. Il est donc à supposer que les modifications persistantes ou passagères affectant les parotides, le foie, la rate, le pancréas, les reins et les yeux qu'on a observées pendant les récives, soient dues à l'infection de cryptocoque néoformant.

Les recherches continuent pour éclaircir ce problème.

---