

CRIOCOCOSE: RELATO DE CASO

Fernanda Alvarez GENTIL^{1*}, Dayane Temponi DIAS¹, Daniele Figueiredo PACHECO¹, Eveline de Almeida LUZ², Luiz Guilherme Ferreira da Silva COSTA² & Rosa Maria de Oliveira BRUM^{1,2}

1 Universidade Iguazu, *campus* V, Itaperuna, RJ, Brasil.

2 Hospital São José do Avaí, Itaperuna, RJ, Brasil.

*Autor para correspondência: fernanda.agentil18@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.18571/acbm.114>

RESUMO

Criptococose, doença infecciosa fúngica, oportunista, potencialmente fatal, que acomete animais silvestres e domésticos, principalmente cachorro, gato e humanos. Causada pela levedura, *Cryptococcus neoformans*. Mais frequente em adultos, comumente diagnosticada em pacientes imunodeprimidos, como os soropositivos, fator predisponente mais frequente. Outros fatores são: uso prolongado de medicações imunossupressoras, doenças como diabetes, sarcoidose, doença de Hodgkin e outras neoplasias hematológicas, lúpus eritematoso, artrite reumatoide, doença de Behçet, e transplante de vísceras sólidas. Geralmente adquirida pela inalação do agente etiológico. **Objetivo:** este estudo objetiva relatar o caso de um paciente portador de criptococose, que esteve internado no Hospital São José do Avaí (HSJA) de Itaperuna, no mês de setembro de 2016, corroborando na literatura descrita sobre o tema, justifica-se o tema pela raridade do caso. **Metodologia:** inicialmente realizou-se pesquisa bibliográfica através da seleção de autores que asseguraram uma fundamentação teórico-metodológica que serviu de arcabouço para o desenvolvimento do estudo. A metodologia apresentada refere-se a um relato de caso, realizado a partir do prontuário do paciente e dos exames disponíveis. **Resultados:** a Radiografia de tórax evidenciou massa pulmonar em lobo inferior direito e a Tomografia de tórax também demonstrou esse acometimento; sendo realizada biópsia desse fragmento, que consolidou o diagnóstico de criptococose. A lâmina do paciente, corada com hematoxilina-eosina demonstrou aspectos característicos do acometimento por esse fungo. **Conclusão:** para o tratamento, pode-se utilizar antifúngicos como a anfotericina B associado com 5-flucitosina, em infecções disseminadas; ou fluconazol e itraconazol, para infecções cutâneas.

Palavras-chave: Micose Sistêmica; Criptococose; Pulmão.

ABSTRACT

Cryptococcosis: case report. Cryptococcosis, infectious fungal disease, opportunistic, potentially fatal, which affects wild and domestic animals, mainly dogs, cats and humans. Caused by yeast, *Cryptococcus neoformans*. More common in adults, commonly diagnosed in immunocompromised patients, such as seropositives, a more frequent predisposing factor. Other factors are: prolonged use of immunosuppressive medications, diseases such as diabetes, sarcoidosis, Hodgkin's disease and other hematological malignancies, lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Behçet's disease, and solid viscera transplantation. Generally acquired by inhalation of the etiologic agent. **Objective:** this objective study report the case of a patient with cryptococcosis, who was wintered at Hospital São José do Avaí (HSJA) from Itaperuna, in the month of September 2016, corroborating in the described literature on the topic, the theme is justified by the rarity of the case. **Methodology:** initially a bibliographic research was carried out through the selection of authors who ensured a theoretical-

methodological foundation that served as a framework for the development of the study. The methodology presented refers to a case report, based on patient records and available tests. **Results:** the Chest X-ray revealed pulmonary mass in the right lower lobe and the Chest tomography also demonstrated this involvement; being performed biopsy of this fragment, which consolidated the diagnosis of cryptococcosis. The patient's plate, stained with hematoxylin-eosin demonstrated characteristic features of the fungus. **Conclusion:** for treatment, antifungal agents such as amphotericin B associated with 5-flucytosine may be used in disseminated infections; or fluconazole and itraconazole, for cutaneous infections.

Keywords: Systemic Mycosis; Cryptococcosis; Lung.

1 Introdução

A criptococose é uma doença infecciosa fúngica potencialmente fatal, que acomete animais domésticos, principalmente cachorro e gato, animais silvestres e o homem, sendo também conhecida como torulose, blastomicose europeia ou Busse-Buschke. Causada pela levedura encapsulada, *Cryptococcus neoformans*, principal patógeno humano, de porta de entrada inalatória, determinando a primoinfecção pulmonar, que pode ser assintomática ou sintomática (QUEIROZ, 2008).

Em humanos, é mais frequente em adultos, mas apesar de rara pode afetar crianças, sem predisposição por sexo ou raça. Esta micose sistêmica, subaguda a crônica, é comumente diagnosticada em pacientes imunodeprimidos, como os soropositivos, sendo considerado o principal fator predisponente para essa infecção. Outros fatores são: uso prolongado de imunossupressores, corticoterapia, doenças como diabetes, sarcoidose, doença de Hodgkin e outras neoplasias hematológicas (linfoma, leucemia, mieloma múltiplo), lúpus eritematoso, artrite reumatoide, doença de Behçet, e transplante de vísceras sólidas. Podendo também afetar indivíduos com função imune adequada (PAPPALARDO; MELHEM, 2003).

Nos últimos anos, o aumento do número de casos da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) foi acompanhado pelo aumento da incidência de criptococose. Dessa forma, a criptococose é atualmente considerada a doença oportunista com maior morbidade e mortalidade entre os pacientes soropositivos, além de ser considerada atualmente uma das micoses mais comuns em pacientes portadores da SIDA (PAPPALARDO; MELHEM, 2003).

A infecção ocorre geralmente pela inalação do agente etiológico, *C. neoformans*, presentes em poeiras contaminadas, levando à infecção primária do sistema respiratório, afetando mais frequentemente a cavidade nasal do que os pulmões. Esse fungo pode disseminar-se sistemicamente por via hematogênica ou linfática e atingir outros órgãos, principalmente o sistema nervoso central (meningoencefalite), pele, linfonodos, ossos e outros. A sintomatologia vai desde manifestações de infecção aguda com tosse, febre, dor torácica, até pneumonia à insuficiência respiratória grave; ou de infecção crônica com presença de nódulos, massas, cavidades, derrame pleural, infiltrado intersticial, ou linfadenopatias, devendo excluir doenças como neoplasia pulmonar e tuberculose, dentre outras (KUMAR, et al., 2005, apud BIVANCO et al., 2006).

Segundo o Consenso em criptococose (2008), existem tipos de micose distintas, do ponto de vista clínico e epidemiológico, ou seja, criptococose oportunista, cosmopolita, associada a condições de imunodepressão celular causada principalmente pelo *Cryptococcus neoformans* (sorotipo D) e *grubii* (sorotipo A). E a Criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente, endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente pelo *Cryptococcus gattii* (sorotipo B e C) (Quadro 1). Ambas causam meningoencefalite, de evolução grave e fatal, acompanhada ou não, de lesão pulmonar evidente, fungemia e focos secundários para pele, rins, supra-

renal, ossos e outros. Estima-se que a mortalidade por criptococose nos países desenvolvidos é em torno de 10%, chegando a 43% nos países em desenvolvimento como a Tailândia e sobrevivida de 14 dias (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

Existem cinco sorotipos do *C. neoformans*, são eles: A, B, C, D e AD que se encontram distribuídos em três variedades: variedade *grubii* (sorotipo A), variedade *gattii* (sorotipos B e C), variedade *neoformans* (sorotipos D) e sorotipo AD anteriormente incluído na variedade *neoformans*, diferem em aspectos antigênicos, bioquímicos, ecológicos e genéticos (KWON-CHUNG, 1992 apud FILIÚ et al., 2010). Os sorotipos A e D comumente são os que mais causam infecção no homem e 90% delas ocorrem em imunodeprimidos (MOREIRA, et al., 2006). A variedade *neoformans* está relacionada a fontes ambientais, como solos contaminados com excretas de aves, principalmente pombos, encontrada principalmente no norte da Europa (REOLON et al., 2004).

Com relação à infecção humana, dos sorotipos conhecidos de *C. neoformans*, o sorotipo A é o mais frequente no Brasil, caracterizando-se por apresentar um acentuado dermatotropismo. Nos casos de criptococose sistêmica as lesões cutâneas são observadas em 10 a 15% dos pacientes. A criptococose cutânea primária pode ocorrer forma mais rara, como resultado da inoculação primária na pele (BIVANCO et al., 2006). No entanto, devido à variação dessas lesões, para o correto diagnóstico é necessário considerar a história clínica e exames laboratoriais complementares. A criptococose cutânea generalizada em pacientes soropositivos manifesta-se através de lesões múltiplas, predominando como agente etiológico o *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, sorotipo A (LACAZ et al., 2002).

O *C. neoformans* var. *gattii* (sorotipo B e C) são limitados às áreas tropical e subtropical, encontrados geralmente em árvores de *Eucalyptus camaldulensis* oriundos do sudeste da Califórnia, África, Austrália, Ásia e Brasil. No entanto, recentemente tem sido observada a presença de *C. neoformans* em diferentes árvores como *Cassia grandis*, *Senna multijuga* e *Ficus microcarpa*, independente de sua variedade, indicando novas fontes naturais desse fungo. Dessa forma, pode não haver uma relação definida entre o fungo e um tipo específico de habitat (LÁZERA et al., 1998 apud FERNANDES et al., 2000).

A levedura pode viver em animais, principalmente aves e pombos, atuando como reservatório. Esses animais são protegidos da infecção pela sua elevada temperatura (41,5-43,3°C). O agente pode ser isolado em fezes de pombos, frutas, deterioradas, árvores, leite bovino e mesmo em escarro de indivíduos sadios (LACAZ, et al, 2002).

Este estudo objetiva relatar o caso de um paciente portador de criptococose, que esteve internado no Hospital São José do Avaí (HSJA) de Itaperuna, no mês de setembro de 2016, corroborando na literatura descrita sobre o tema, justifica-se o tema pela raridade do caso.

Quadro 1: Diferenças observadas entre as três variedades de *Cryptococcus neoformans*.

Características	Variedade <i>neoformans</i>	Variedade <i>gatti</i>	Variedade <i>grubii</i>
Sorotipo	D	B e C	A
Estado sexual perfeito	<i>Filobasidiella neoformans</i> var <i>neoformans</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> var <i>bacillispora</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> var <i>neoformans</i>
Distribuição geográfica	Mundial (predomínio norte da Europa)	Áreas Tropical e Subtropical	Mundial
Fonte ambiental	Solo contaminado por fezes de pombos	Árvores de Eucaliptos	Não avaliada
Estado imune dos hospedeiros	Imunocomprometido	Imunocomprometido	Imunocomprometido
Tipo sexual da cultura (fenótipo)	α e a	α e a	α
Dermatotropismo	Pouco frequente	Não determinado	Frequente
Testes Bioquímicos			
*Susceptibilidade e canavanina	Sim	Sim	Sim
*Susceptibilidade e glicina	Não		Não
*Susceptibilidade e tiamina	Sim (cor laranja)	Sim (cor azul esverdeada)	Não
Imunofluorência indireta (anticorpo monoclonal murino que se liga ao material capsular do <i>Cryptococcus</i>)	Padrão pontilhada	Padrão não avaliado	Padrão anular

Adaptado de Franzot, et al., 1999, apud Bivanco, 2006.

2 Materiais e Métodos

Para o êxito deste estudo, foi inicialmente realizada uma pesquisa bibliográfica através da seleção de autores que asseguraram uma fundamentação teórico-metodológica que serviu de arcabouço para o desenvolvimento do estudo. O relato de caso a ser delineado apresenta-se como caminho que pode contribuir para sistematizar o conhecimento resultante de um processo investigativo acerca do conhecimento e o reconhecimento, no campo da Saúde, da Criptococose.

A metodologia apresentada refere-se ao relato de caso, cujo paciente estudado é do sexo masculino, com 62 anos de idade, admitido no HSJA, inicialmente diagnosticado com tumor de pulmão, sendo descoberto o real diagnóstico após óbito do paciente, de criptococose. Nesse contexto, os sujeitos da pesquisa constituem-se acadêmicas do curso de Medicina, da Universidade Iguazu, campus V, Itaperuna, Médica Residente de Clínica Médica, Médico Pneumologista e Médica Patologista, do HSJA.

Nesse sentido, os dados coletados na pesquisa através da observação/anamnese, exames laboratoriais e exames de imagem foram preponderantes e significativos para elucidar uma melhor compreensão do fenômeno pesquisado, bem como consubstanciar a riqueza das descrições e até corroborar os resultados dos dados coletados.

Este relato de caso foi autorizado pela família do paciente para publicação, uma vez que a identificação do mesmo fosse preservada, respeitando questões éticas.

3 Caso clínico

Paciente S.M.G.F, 62 anos, masculino, casado. Em 02/09/2016 foi admitido no Hospital São José do Avaí (HSJA) por familiares, com queixa de dor torácica, cefaleia, referindo perda ponderal

de 7Kg em 20 dias e anorexia. Hipertenso de longa data e ex-tabagista. Ao exame físico, paciente vigil, orientado, hipocorado ++/4+, anictérico, acianótico e eupneico. Ritmo cardíaco regular em 2 Tempos, bulhas normofonéticas. Murmúrio vesicular diminuído em terço médio e base direita. Abdome flácido, ruídos hidroaéreos presentes, ausência de massas palpáveis, indolor à palpação. Ausência de edema em membros inferiores, panturrilhas livres, pulsos simétricos.

S.M.G.F, ficou internado, nesse período, na Enfermaria do HSJA, onde foram realizados exames de imagens, afim de esclarecimentos diagnósticos. No dia 09/09/2016, esse paciente, evoluiu com insuficiência respiratória, rebaixamento do nível de consciência, necessitando de aminas vasoativas, sendo transferido para o Centro de Terapia Intensiva do HSJA. A conduta com o mesmo, na Unidade referida, foi: vigilância hemodinâmica e ventilatória, intubação orotraqueal, punção venosa profunda, sonda vesical de demora e sonda nasogástrica.

O paciente desse estudo evoluiu com parada cardiorrespiratória em assistolia, sendo realizadas manobras de reanimação cardiopulmonar durante 20 minutos com sucesso; porém, paciente dependente de Noradrenalina e Encrise de altas doses pós-reanimação (infusões contínuas de Encrise - 6 ml/h, Noradrenalina - 16 ml/h, Ancoron - 5 ml/h, Hidratação Venosa - 42 ml/h). Posteriormente, nova parada cardiorrespiratória, nesse mesmo dia (09/09/2016), sem sucesso.

4 Resultados

A princípio suspeitou-se, devido à clínica desse paciente, de tumor de pulmão e tuberculose, prosseguindo com as investigações. Foi realizado rastreio infeccioso, que evidenciou uma leucocitose com desvio para a esquerda (16.000- 0/0/13/69), teste de escarro (BAAR), com 3 culturas negativas. Tomografia Computadorizada (TC) de crânio / abdome / pelve e cintilografia óssea, todos sem alterações. A Radiografia de Tórax (figura 1) realizada nesse período evidenciou a presença de uma massa, no lobo inferior do pulmão direito.



Figura 1: Radiografia de tórax do paciente.

Fonte: Serviço de Imagenologia do Hospital São José do Avaí.

A TC de tórax de 03/09/16 (figura 2), também demonstrou uma massa pulmonar com envolvimento pleural à direita.



Figura 2: Tomografia Computadorizada de Tórax do Paciente.
Fonte: Serviço de Imagenologia do Hospital São José do Avaí.

Diante do aspecto encontrado no exame tomográfico, foi realizado a biópsia dessa lesão em 05/09/2016, sendo que, o resultado, foi obtido dias após o óbito do paciente em questão, evidenciando criptococose. A lâmina do paciente S.M.G.F, corada com hematoxilina-eosina, está demonstrada na figura 3.

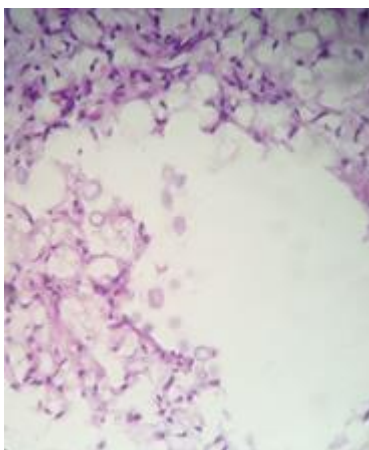


Figura 3: Leveduras coradas pelo hematoxilina-eosina.
Fonte: Serviço de Patologia do Hospital São José do Avaí.

Nos cortes histológicos corados por hematoxilina-eosina, as células dessa levedura normalmente se apresentam com formatos esféricos, ovais ou elípticos, de coloração rosada ou azul-pálido (PEDROSO; CANDIDO, 2006).

5 Discussão

Em humanos, a resposta tecidual à presença de *C. neoformans* é bastante variável. Em pacientes imunossuprimidos, a reação inflamatória pode estar ausente, permitindo o crescimento de massas gelatinosas do fungo nos tecidos. Em indivíduos com imunossupressão grave, a infecção pode se disseminar para a pele, órgãos parenquimatosos e ossos. Em indivíduos imunocompetentes ou com doença prolongada, o fungo induz uma reação granulomatosa composta por macrófagos, linfócitos e células gigantes multinucleadas (SAMUELSON, 1999, apud KOMMERS, et al, 2005).

A história e o quadro clínico são parâmetros iniciais para o diagnóstico, podendo ser auxiliados por exames laboratoriais. O método mais indicado para o diagnóstico laboratorial é através da pesquisa do antígeno polissacarídeo circulante no soro e líquido através da prova de látex. Essa prova é considerada uma técnica muito sensível e específica na detecção dessa micose, podendo ser utilizada no controle de tratamento e na detecção de recidivas após o aparente sucesso terapêutico (BIVANCO et al., 2006).

Entretanto, há casos falso-positivos devido à presença de fator reumatoide, neoplasias, infecção por bactérias como *Stomatococcus mucilaginosus* que pode provocar quadros de meningite e *Trichosporon* spp. que produz os mesmos polissacarídeos da cápsula do *C. neoformans*, além disso, pode ocorrer contaminação durante pipetagem no laboratório. Há também reações falso-negativas, devido ao efeito prozone, infecção por microorganismos pobremente encapsulados ou por problemas no kit do teste (BIVANCO et al., 2006).

Os achados hematológicos e bioquímicos normalmente não são sugestivos. A análise histopatológica, cortes histológicos corados pela Hematoxilina-Eosina (HE) mostram células (basidiósporos) de *C. neoformans* esféricas, ovais ou elípticas; com parede fina rósea ou azul pálido com 5 a 15 µm de diâmetro. As cápsulas não se coram devido a sua natureza mucopolissacarídea, permanecendo em seu lugar um halo claro (LACAZ, et al, 2002).

Segundo recentes Guidelines da sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA), as opções de tratamento, sua dose e duração variam de acordo com a severidade da doença, imunidade do hospedeiro e o sítio da infecção (SAAG, 2000).

A anfotericina B, isolada ou associada a 5-fluorocitosina, e o fluconazol são consideradas drogas de escolha no tratamento dessa micose. A anfotericina B é utilizada em associação com a 5-fluocitosina, em infecções disseminadas, ou fluconazol e itraconazol, como alternativa para o tratamento de infecções cutâneas (BIVANCO et al., 2006).

6 Conclusão

Embora rara, a criptococose é uma doença potencialmente fatal, principalmente para os hospedeiros imunocomprometidos. Como possuem diversas fontes ambientais, estudos epidemiológicos sobre o *Cryptococcus neoformans* são indispensáveis à identificação de microfocos desse fungo, facilitando a adoção de medidas preventivas como o controle de portadores, especialmente as aves sinantrópicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Analisando os dados expostos, nota-se a importância da realização de um diagnóstico precoce nesses casos, para instituição da terapêutica adequada. O caso clínico em questão, por apresentar uma evolução rápida, não possibilitou esse tratamento imediato. Além disso, a clínica e os achados nos exames de imagem apontavam mais para o diagnóstico de tumor. Assim, é necessário estar atento para a clínica variável da doença, e os diagnósticos diferenciais, para direcionar a conduta com esses pacientes.

7 Referências

BIVANCO, F. C., et al. Criptococose cutânea. Serviço de Dermatologia (Instituto da Pele) da Faculdade de Medicina do ABC. **Arq Med ABC**. 2006; 31(2):102-9.

CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 41(5):524-544, set-out, 2008.

FERNANDES O.F.L, et al. Cryptococcus neoformans isolados de pacientes com AIDS. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 33(1):75-78, jan-fev, 2000.

FILIÚ, W. F. de O., et al. Cativeiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 35(6):591-595, nov-dez, 2002.

LACAZ, et al. Primary cutaneous cryptococcosis due to *cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotype B, in an immunocompetent patient. **Rev. Inst. Med. trop.** S. Paulo vol.44 no.4 São Paulo July/Aug. 2002.

MOREIRA, T. A., et al. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 39(3):255-258, mai-jun, 2006.

PAPPALARDO, M. C.S.M.; MELHEM, M. S.C. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. **Rev. Inst. Med. trop.** S. Paulo vol.45 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2003.

PEDROSO, R. S.; FERREIRA, J. C.; CANDIDO, R. C. The isolation and characterization of virulence factors of *Cryptococcus* spp. from saprophytic sources in the city of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. **Microbiological Research**, v. 164, p. 221-227, 2009.

QUEIROZ, J. P. A. F., et al. Criptococose - uma revisão bibliográfica. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.2, n.2, p.32-38, 2008.

REOLON, A., et al. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** vol.40 no.5 Rio de Janeiro Oct. 2004.

SAAG, M. S, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. **Clin Infect Dis** 2000;30:710-8. p. 710-718.

KOMMERS, et al. Criptococose pulmonar granulomatosa em um equino. **Cienc. Rural** vol.35 no.4 Santa Maria July/Aug. 2005.

SAÚDE, Ministério da. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação geral de doenças transmissíveis, unidade de vigilância das doenças de transmissão respiratória e imunopreveníveis.** Vigilância e Epidemiológica da Criptococose. Brasília-DF, 2012.