

## **CRÍPTOCOCOSE DISSEMINADA EM PACIENTE IMUNOCOMPETENTE: RELATO DE CASO**

### **DISSEMINATED CRYPTOCOCCOSIS IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS: CASE REPORT**

**ALEKSANDRA SALVADOR RIBEIRO.** Estudante da graduação do Curso de Medicina do Centro Universitário Ingá – UNINGÁ.

**CARLA TEREZA RUIZ CERQUEIRA.** Estudante da graduação do Curso de Medicina do Centro Universitário Ingá – UNINGÁ.

Rua Pioneira Norvina Maria Gonçalves, nº 233, Casa A, CEP 8708-3530, Jardim Império do Sol, Maringá-PR. E-mail: asalvadoor.ribeiro@gmail.com

### **RESUMO**

**Introdução:** a criptococose é uma micose sistêmica que possui como agente etiológico o fungo *Cryptococcus neoformans*, nas variedades *neoformans* (o agente etiológico principal) e *gatti*. A infecção primária ocorre nos pulmões a partir da inalação do patógeno (via de transmissão inalatória), acometendo principalmente indivíduos imunodeprimidos, podendo se apresentar de maneira assintomática ou sob a forma meningoencefálica (apresentação mais comum) e com acometimento pulmonar (segunda forma mais comum). **Relato de caso:** o paciente apresentou, inicialmente, queixas neurológicas associadas a um achado incidental de formação cística pulmonar, culminando com posterior achado de calcificação nodular cerebral e suspeita diagnóstica de neoplasia cerebral metastatizada em sítios pulmonares. A suspeita foi descartada após a realização da citologia de líquido biológico e exame anátomo patológico de um nódulo pulmonar que confirmaram o diagnóstico de criptococose. O tratamento foi realizado com Fluconazol por seis meses havendo melhora do quadro radiológico e sintomatológico da doença. **Discussão:** há relação comprovada entre a criptococose e os excrementos de aves ricos em nitrogênio, principalmente de pombos, que atuam como vetor principal do fungo, e o paciente descrito relata que um mês antes do início das manifestações da doença, esteve em contatos íntimos com as aves. **Conclusão:** o relato de caso ilustra a incidência da criptococose na população de menor prevalência da doença e revela a importância do diagnóstico clínico correto nesses pacientes, pois ela pode se revelar como um desafio diagnóstico, o que incentiva posteriores estudos para sua melhor compreensão.

**PALAVRAS-CHAVE:** Criptococose. Desafio. Diagnóstico. Neoplasia.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** cryptococcosis is a systemic mycosis that has the etiological agent *Cryptococcus neoformans*, in the varieties *neoformans* (the main etiological agent) and *gatti*. Primary infection occurs in the lungs from the inhalation of the pathogen (inhalation transmission route), affecting mainly immunocompromised individuals and may present asymptomatic or meningoencephalic (most common presentation) and pulmonary involvement (second most common form). **Case**

report: the patient initially presented neurological complaints associated with an incidental finding of pulmonary cystic formation, culminating with later finding of cerebral nodular calcification and suspected diagnosis of metastatic cerebral neoplasm in lung sites. The suspicion was discarded after performing the cytology of biological fluid and anatomical pathological examination of a pulmonary nodule that confirmed the diagnosis of cryptococcosis. The treatment was performed with Fluconazole for six months, with an improvement in the radiological and symptomatic picture of the disease. Discussion: there is a proven relationship between cryptococcosis and excrements of birds rich in nitrogen, mainly pigeons, which act as the main vector of the fungus, and the described patient reports that one month before the onset of the disease, he was in intimate contact with the birds. Conclusion: the case report illustrates the incidence of cryptococcosis in the population with the lowest prevalence of the disease and reveals the importance of the correct clinical diagnosis in these patients, because it can be a diagnostic challenge, which encourages further studies for better understanding.

**KEYWORDS:** Challenge. Cryptococcosis. Diagnosis. Neoplasia.

## INTRODUÇÃO

A criptococose é uma micose sistêmica que possui como agente etiológico o fungo *Cryptococcus neoformans*, nas variedades *neoformans* e *gatti* (PORTO, 2012). A variedade *neoformans* está relacionada ao habitat de aves e é responsável pela maioria dos casos da doença humana no mundo todo (ALVES et al., 2009). Acomete com maior frequência indivíduos imunocomprometidos e tende a disseminar-se por todo o organismo (PANTOJA; SILVA; SILVEIRA, 2009). A variedade *gatti* é frequentemente encontrada em madeira em decomposição, oco de árvores, restos vegetais de eucalipto e de diversas espécies de árvores tropicais (PORTO, 2012), e atinge principalmente indivíduos imunocompetentes, sem fatores que favoreçam infecção fúngica, com acometimento do sistema nervoso central e pulmões (PANTOJA; SILVA; SILVEIRA, 2009).

O *Cryptococcus neoformans* é o agente etiológico principal da criptococose e apresenta-se sob a forma leveduriforme tanto em meio ambiente quanto em tecidos. Em meio ambiente, onde cresce abundantemente em excrementos secos de pombo em função do alto teor de nitrogênio, o fungo apresenta-se sob uma forma leveduriforme pequena e detentora de uma cápsula protetora adelgada, o que o torna facilmente aerossolizado e inalável (PORTO, 2012).

A infecção primária pelo *Cryptococcus neoformans* ocorre nos pulmões, a partir da inalação do patógeno (via de transmissão inalatória), que se deposita nos alvéolos periféricos subpleurais e nos bronquíolos terminais (ALVES et al., 2009).

A criptococose acomete principalmente indivíduos imunodeprimidos, frequentemente infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), portadores de colagenoses, linfomas, leucemia, diabetes, cirrose e proteinose alveolar, e indivíduos etilistas e em uso de corticoides (PORTO, 2012). Pode se apresentar de maneira assintomática ou com sintomatologia dependente das formas clínicas da doença, sendo a ocorrência de sintomas condicionada a

imunidade do hospedeiro e a virulência do inóculo (ALVES et al., 2009). O quadro clínico é inespecífico, sendo a meningoencefalite a apresentação mais comum. O acometimento pulmonar é o segundo mais frequente (ALVES et al., 2009), no qual a doença pode se apresentar de maneira assintomática ou de forma semelhante a outras infecções pulmonares, com febre, emagrecimento e tosse (PANTOJA; SILVA; SILVEIRA, 2009) e outros locais como pele, ossos e próstata também podem ser afetados, indicando manifestações clínicas de disseminação hematogênica (PORTO, 2012).

O diagnóstico da criptococose torna-se difícil, algumas vezes, devido a diversidade de apresentações clínicas da doença (PANTOJA; SILVA; SILVEIRA, 2009), o que torna necessário, antes de estabelecer um diagnóstico definitivo, realizar a exclusão de diagnósticos diferenciais, como carcinoma brônquico, tuberculose e meningite bacteriana e virótica (PORTO, 2012).

O diagnóstico definitivo da criptococose consiste na associação do quadro clínico do paciente com os achados da radiografia simples e tomografia computadorizada de tórax (os principais exames de imagem que revelam três padrões de alterações principais: nódulos e massas, mais comuns em pacientes HIV negativos, consolidação do espaço aéreo e padrão intersticial, mais comum em pacientes HIV positivos), posteriormente confirmados pela identificação do fungo *Cryptococcus neoformans* em amostra de tecido do parênquima pulmonar (ALVES et al., 2009).

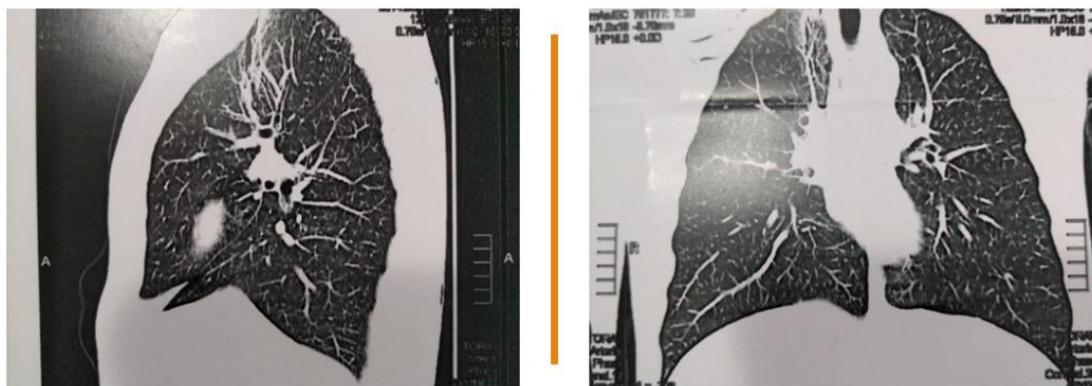
O tratamento atual da doença consiste em tratar as doenças subjacentes e a criptococose em si (PORTO, 2012), com base na gravidade do quadro, na presença de disseminação (sobretudo para o sistema nervoso central), e na imunidade do hospedeiro, com foco na análise da sorologia para HIV (ALVES et al., 2009).

O tratamento farmacológico consiste na administração de três drogas principais, os antifúngicos Anfotericina B, Fluconazol e Itraconazol (PORTO, 2012), e pode ser complementado com procedimentos cirúrgicos caso haja lesões determinando efeito de massa e persistência do quadro após tratamento medicamentoso (ALVES et al., 2009).

## **RELATO DE CASO**

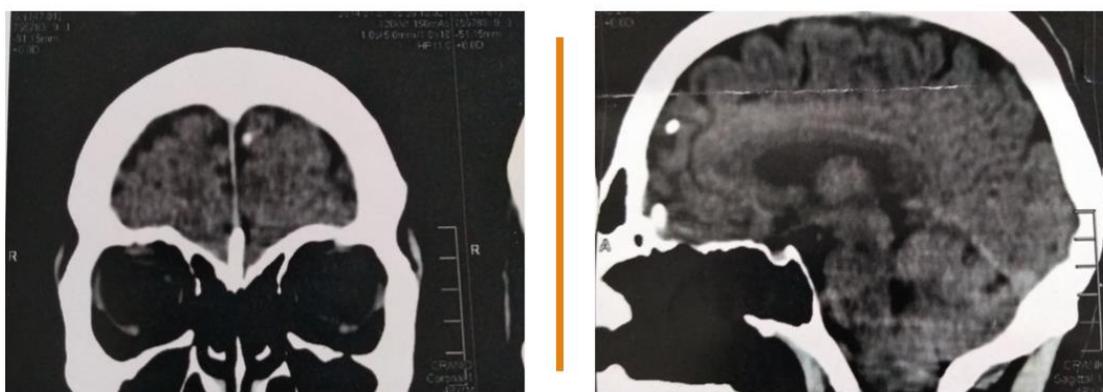
Paciente masculino, 52 anos, caucasiano, natural de Paranavaí-PR, casado, administrador de vendas em restaurante próprio, católico, ensino superior completo, tabagista com carga tabágica de 52,5 anos-maço e histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diagnosticada, porém sem tratamento, sem associação de outras comorbidades e sorologia negativa para HIV.

O paciente realizou uma tomografia computadorizada de tórax de rotina de acompanhamento com a pneumologia, revelando um achado de pequena formação cística aérea de paredes mal definidas no segmento posterior do lobo inferior direito associada a presença de infiltrado intersticial de aspecto fibrorretrátil no ápice pulmonar direito. Devido a queixa simultânea ao achado tomográfico de cefaleia holocraniana intensa (10/10 na escala numérica da dor), associada a febre (temperatura axilar de 38,7°), dispneia, tosse e negativa de melhora mediante uso de analgésicos e AINEs via oral, o paciente foi encaminhado para consulta eletiva com especialista em neurologia para avaliação do quadro.



**Figura 1** - Tomografia computadorizada de tórax com os achados de pequena formação cística aérea de paredes mal definidas no segmento posterior do lobo inferior direito associada a presença de infiltrado intersticial de aspecto fibrorretrátil no ápice pulmonar direito.

**Fonte:** o autor.



**Figura 2** - Tomografia de crânio e órbitas com o achado de calcificação nodular de 0,6cm em região frontal esquerda de aspecto sequelar e significado inespecífico.

**Fonte:** o autor.

Posterior à avaliação do neurologista, o paciente foi submetido a internação de 24 horas, sob administração de analgesia endovenosa, cuidados clínicos e de enfermagem gerais e observação, sem melhora aparente do quadro, queda do estado geral e náuseas. No período de internação realizou uma tomografia computadorizada de crânio e órbitas, cujo achado de calcificação nodular de 0,6cm em região frontal esquerda de aspecto sequelar e significado inespecífico fez necessário seu encaminhamento para consulta de emergência com especialista em cirurgia oncológica no município de Maringá-PR, com maior disponibilidade de recursos, para investigação minuciosa do quadro devido ao levantamento de suspeita diagnóstica de neoplasia cerebral metastatizada em sítios pulmonares, reforçada pelo histórico de DPOC e tabagismo.

No período do encaminhamento ao município de Maringá, o paciente apresentou piora dos sintomas e grave queda do estado geral e de consciência, sendo necessária nova internação com sedação contínua para alívio da dor, devido a ineficácia da analgesia endovenosa de horário com opióides. No hospital em período de internação, o especialista em cirurgia oncológica realizou

os exames de citologia de líquido biológico do lavado brônquico do paciente e anátomo patológico de um nódulo pulmonar localizado em pulmão direito. Os achados dos exames excluíram a hipótese diagnóstica de neoplasia cerebral metastatizada em sítios pulmonares, pois a citologia de líquido biológico apresentou pesquisa negativa para células neoplásicas e o exame anátomo patológico demonstrou processo inflamatório crônico xantogranulomatoso com células gigantes e formação de micro abscessos centrais e estruturas esféricas com cápsula espessada, positivas na coloração especial de Grocott e Mucicarmim e malignidades ausentes nos cortes histológicos analisando, reforçando uma nova hipótese diagnóstica de criptococose pulmonar.

Com o diagnóstico definitivo de criptococose disseminada com acometimento do sistema nervoso central e pulmões e ausência de imunossupressão, o paciente realizou o tratamento da doença com Fluconazol 200mg, via oral, duas vezes ao dia, por seis meses, realizando acompanhamento para avaliação da evolução e prognóstico e, apresentando melhora do quadro radiológico e sintomatológico da doença.

## **DISCUSSÃO**

Há relação comprovada entre a criptococose e os excrementos de aves ricos em nitrogênio, principalmente de pombos, que atuam como vetor principal do fungo *Cryptococcus neoformans*, o agente etiológico principal da doença. O *C. neoformans* variedade *neoformans* é responsável pela maioria dos casos de doença humana no mundo todo e a infecção por esse microrganismo foi relacionada ao contato com pombos (os pássaros não são infectados, mas o fungo cresce abundantemente em excrementos secos de pombo em função do alto teor de nitrogênio) (AUSIELLO; GOLDMAN, 2009). O paciente descrito relata que um mês antes do início das manifestações da doença, realizou uma viagem na qual esteve em contato íntimo com pombos, pois visitou um criadouro dessas aves em uma cidade vizinha e, duas semanas depois da viagem realizou a limpeza do telhado da casa em que haviam muitos excrementos de aves presentes.

A criptococose é uma infecção oportunista frequente em indivíduos com sorologia positiva para o HIV e imunodepressão (pacientes transplantados, em uso crônico de corticosteroides, portadores de diabetes mellitus, renais crônicos, hepatopatas ou portadores de doença pulmonar crônica). Em alguns pacientes, o único fator de risco identificado é a idade avançada. Em todas as séries relatadas, cerca de 20% dos pacientes não têm doença subjacente conhecida (AUSIELLO; GOLDMAN, 2009), o que corrobora com o fato de o caso apresentado não se enquadrar nos grupos de maior risco da doença (paciente adulto, sem sinais de imunossupressão e sem doenças de base associadas ao surgimento da criptococose).

Os exames de imagem realizados pelo paciente apresentaram achados característicos de formações nodulares no sistema nervoso central e pulmões, locais de acometimento mais frequentes da doença: a meningoencefalite é a apresentação mais comum tanto nos indivíduos HIV positivos quanto nos negativos, seguida pelo acometimento pulmonar (ALVES et al., 2009).

O quadro clínico do caso relatado apresentou-se compatível com a apresentação da doença em paciente imunocompetente, pois a associação de manifestações pulmonares e neurológicas sempre desperta a suspeita

diagnóstica de criptococose e, nos indivíduos HIV negativos, a doença costuma apresentar quadro indolente e arrastado, podendo haver sintomas respiratórios semelhante a outras doenças pulmonares comuns, como tosse seca ou produtiva, dispnéia, dor pleurítica e hemoptise, e/ou sistêmicos como febre, emagrecimento, sudorese noturna e cefaleia (ALVES et al., 2009).

Inicialmente a história e o quadro clínico do paciente são essenciais para formulação da hipótese diagnóstica, devendo ser comprovados por recursos da medicina nuclear e laboratoriais, como radiografia simples, tomografia computadorizada e pesquisa laboratorial para demonstração de células leveduriformes em tecidos normalmente estéreis (KASPER et al., 2013). A citologia do líquido biológico e o exame anátomo patológico do nódulo pulmonar, realizadas através de microscopia direta da cultura do lavado broncoalveolar e de core biopse de segmento pulmonar, descartaram a suspeita de neoplasia cerebral metastatizada em sítios pulmonares e confirmaram o diagnóstico de criptococose pulmonar, permitindo-se o sequenciamento do tratamento.

Os esquemas atuais de tratamento da criptococose são baseados na gravidade do quadro, na presença de disseminação, sobretudo se houver acometimento do SNC, e na imunidade do hospedeiro, principalmente na presença ou não de sorologia positiva para HIV (ALVES et al., 2009). O tratamento do paciente foi realizado com a administração de Fluconazol, 200mg, via oral, duas vezes ao dia por seis meses, seguindo o esquema de tratamento preconizado para pacientes com sorologia HIV negativa com quadro pulmonar leve ou moderado (ALVES et al., 2009), associado a acompanhamento frequente do especialista responsável e realização periódica de exames de imagem para verificação da evolução do quadro e possível resolução radiológica da doença.

O Fluconazol é o fármaco descrito para o tratamento inicial da doença, em 200mg a 400mg/dia, durante três a seis meses, de acordo com a resolução radiológica e alívio dos sintomas associados, o Itraconazol é tido como segunda opção de tratamento, em 200mg a 400mg/dia e a Anfotericina B permanece reservada para os casos de criptococose pulmonar isolada sem resposta ao Fluconazol, em pacientes gravemente doentes e no acometimento do sistema nervoso central, devido a sua toxicidade (PORTO, 2012).

## CONCLUSÃO

O relato de caso apresentado ilustra a incidência da criptococose na população de menor prevalência da doença, os pacientes imunocompetentes com sorologia negativa para HIV, e revela sua vasta gama de apresentações clínicas, sítios de comprometimento e importância do diagnóstico clínico correto nesses pacientes, pois ela pode se revelar como um desafio diagnóstico para os clínicos, devido ao quadro clínico inespecífico e aos muitos diagnósticos diferenciais relacionados, o que incentiva posteriores estudos para sua melhor compreensão e pesquisa de novos tratamentos visando menor dose e tempo de administração dos medicamentos, o que tende a facilitar a adesão ao tratamento pelo paciente e contribuir para melhora da qualidade de vida dos mesmos.

## REFERÊNCIAS

ALVES, V.A.F. et al. **Clínica Médica USP**: volume 2. São Paulo: Manole, 2009.

AUSIELLO, D.; GOLDMAN, L. **Cecil: medicina interna**. 23 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

KASPER, D. L. et al. **Medicina interna de Harisson**. 18 ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.

PANTOJA, M.G.L.; SILVA, L.D.; SILVEIRA, D.M.R. **Criptococose disseminada em paciente imunocompetente: relato de caso**. UFPA, Pará, 2009.

PORTO, C.C. **Vade mecum de clínica médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kooban, 2012.