

## Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica

Clinical and laboratory characteristics of 104 cryptococcus meningoencephalitis cases

Calil Darzé, Rita Lucena, Irênio Gomes e Ailton Melo

**Resumo** Com o objetivo de descrever as características clínicas e laboratoriais da meningoencefalite criptocócica, foram analisados 104 prontuários de pacientes com este diagnóstico, internados no Hospital Couto Maia, na cidade de Salvador-Bahia, no período de 1972 a 1996. A idade dos pacientes variou de 8 meses a 79 anos. Sessenta e quatro (61,5%) enfermos eram do sexo masculino. O tempo de doença variou de 2 a 150 dias, com média de 27,6 dias. Os sinais e sintomas clínicos mais comuns foram cefaléia (92,7%), febre (84,4%) e rigidez de nuca (83,2%). A celularidade do líquido cefalorraquiano foi superior a 4 cels/mm<sup>3</sup> em 95,8% dos pacientes com predominância de linfócitos em 86,3% dos casos. A letalidade foi de 42,7%.

**Palavras-chaves:** Meningoencefalite. Meningite. Criptococose. *Cryptococcus neoformans*.

**Abstract** With the purpose of describing the clinical and laboratory characteristics of cryptococcus meningoencephalitis, we reviewed the records of 104 patients admitted with this diagnosis at Couto Maia Hospital, reference for patients with infectious diseases in Salvador-BA Northeastern Brazil, from 1972 to 1996. The patients' age varied from 8 months to 79 years. Sixty-four (61.5%) patients were male. The duration of the disease varied from 2 to 150 days, average 27.7 days. The most common signs and symptoms were headache (92.7%), fever (84.4%) and neck stiffness (83.2%). The cell number in cerebrospinal fluid was greater than 4/mm<sup>3</sup> in 95.8% of the patients with lymphocyte predominance in 86.3% of the cases. The lethality rate was 42.7%.

**Key-words:** Meningoencephalitis. Meningitis. Cryptococcosis. *Cryptococcus neoformans*.

A criptococose, também conhecida como torulose e blastomicose européia, é uma micose sistêmica, com evolução subaguda ou crônica, de natureza cosmopolita, causada por um fungo, o *Cryptococcus neoformans*, que mostra predileção pelo sistema nervoso central<sup>8 10 13 15 18</sup>. Comprometimento da imunidade celular é o principal fator predisponente para infecção pelo *C. neoformans*<sup>5 7</sup>, havendo um aumento importante dos casos após o advento da AIDS e a utilização de drogas imunossupressoras<sup>6 19</sup>. No entanto, encontramos ainda um número

expressivo de pacientes aparentemente imunocompetentes que são acometidos por essa enfermidade<sup>15</sup>.

Entre os estudos realizados no Brasil, destacamos o de Rozenbaum & Gonçalves em 1994. Os autores realizaram uma descrição clínico-epidemiológica de 171 casos de criptococose, chamando a atenção para a alta frequência de envolvimento neurológico, verificada em 76% de seus pacientes<sup>19</sup>. No levantamento da literatura, observamos que os outros estudos realizados por autores brasileiros

Divisão de Neuroinfectologia e Neuroepidemiologia da Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA  
Endereço para correspondência: Dr. Ailton Melo. Av. Magalhães Neto 735/802, Pituba, 41820-020 Salvador, BA  
Fax: 55 71 336-4986  
Recebido para publicação em 1/9/98

consistiam, em sua maioria, de descrições de série de casos com número pequeno de pacientes<sup>9,11,14,17</sup>. No Nordeste do Brasil nenhuma pesquisa sobre criptococose foi realizada até o momento, o que torna as características da enfermidade nesta região ainda desconhecidas.

No presente relato, foram estudadas características demográficas, clínicas e laboratoriais de 104 casos consecutivos de meningocelalite criptocócica, admitidos em um hospital de referência para doenças infecciosas no estado da Bahia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de meningocelalite criptocócica internados no Hospital Couto Maia (HCMaia), unidade de referência do Estado da Bahia para tratamento de doenças infecciosas, entre janeiro de 1972 e dezembro de 1996.

Os critérios utilizados para o diagnóstico de meningocelalite criptocócica foram: cultura ou coloração pela tinta da China positivas no líquido, presença de antígeno de polissacarídeo capsular para *C. neoformans* através da técnica de aglutinação em látex no líquido ou isolamento do fungo através de biópsia cerebral.

Os dados referentes às variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, obtidos no momento do diagnóstico, foram registrados em questionários específicos e armazenados em um banco de dados (Access, versão 7.0), sendo analisados com a ajuda de programa estatístico (SPSS, versão 6.1). Falta investigação adequada de infecção por HIV nos pacientes incluídos no estudo. Utilizamos informações referentes à notificação dos casos de AIDS em um banco de dados da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB) no ano de 1998. Para descrição dos dados utilizamos frequências, medidas de tendência central e de dispersão.

## RESULTADOS

No período do estudo foram admitidos no HcMaia 104 pacientes que preenchem os critérios de inclusão. Destes, os dados clínicos e laboratoriais completos foram disponíveis em 96, sendo incompletos em 4 e irrecuperáveis nos 4 restantes.

*Características gerais.* Sessenta e quatro (61,5%) pacientes eram do sexo masculino. As idades variaram de 8 meses a 79 anos. A frequência de pacientes por faixa etária está representada na Figura 1. Em relação à procedência, 27 (26%) casos eram da capital e 77 (74%) do interior do estado. A distribuição anual dos casos está ilustrada na Figura 2.

*Apresentação clínica.* O tempo de doença, considerado como o período decorrido entre o início da sintomatologia e o diagnóstico, variou de 2 a 150 dias (média de 27,6 dias, desvio padrão de 25,4 e mediana de 20 dias).

Cefaléia foi o sintoma mais comum, seguido de febre e rigidez de nuca (Tabela 1). Alterações visuais foram relatadas em 23 pacientes, caracterizadas por diminuição da acuidade visual (12), turvação da visão (9), fotofobia e diplopia (6). Em 4 pacientes foi verificado edema de papila. Alterações do comportamento caracterizadas por agitação (15), desorientação (14), delírio (4) e

alucinação (1) foram observadas em 27 indivíduos. Hemiparesia foi relatada em 2 pacientes e afasia em um.

Fatores predisponentes foram identificados em 15 pacientes. Doze com AIDS, 1 com diabetes mellitus, 1 com hepatite crônica ativa em uso de corticóide há 1 ano e 1 com doença de Hodgkin e uso de corticóide há 2 anos.

Entre os 104 pacientes estudados, 8 (7,7%) foram transferidos. Dos 96 restantes, 55 (57,3%) receberam alta e 41 (42,7%) evoluíram para óbito.

*Parâmetros líquóricos.* O aspecto do LCR foi límpido em 38 (39,6%) casos, opalescente em 35 (36,5%), turvo em 11 (11,5%), hemorrágico em 6 (6,3%) e xantocrômico em 5 (5,2%). Não foi relatado o aspecto líquórico em um paciente.

O diagnóstico foi realizado através da coloração com a tinta da China em 30 casos, exclusivamente com a cultura em 1 caso, em 63 casos com a tinta da China e cultura simultaneamente, com a detecção do antígeno criptocócico no LCR pelo teste de aglutinação do látex em 1 caso e pela biópsia de tumoração cerebral em outro. Como não foram encontrados os prontuários referentes ao primeiro internamento de 4 pacientes, o diagnóstico, nestes casos, foi confirmado a partir do isolamento do criptococo

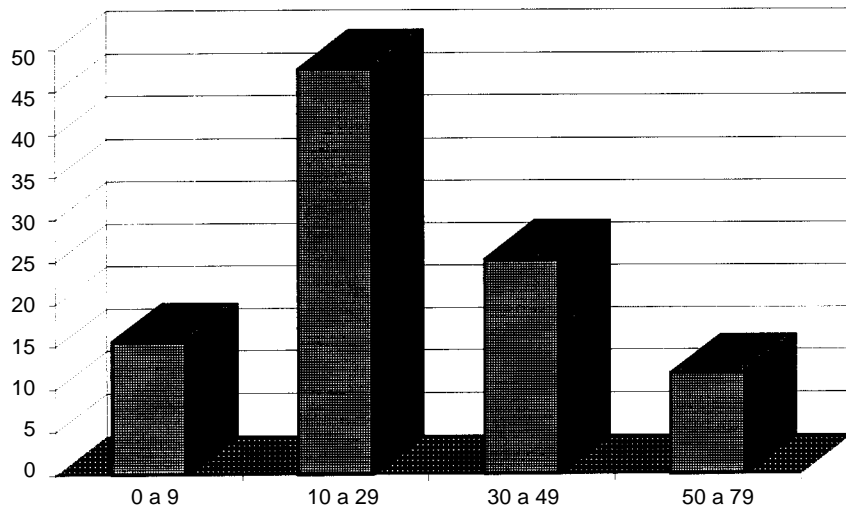


Figura 1 - Distribuição de 104 pacientes com meningoencefalite criptocócica de acordo com a faixa etária, admitidos no HCMaia no período de janeiro de 1972 a dezembro de 1996.

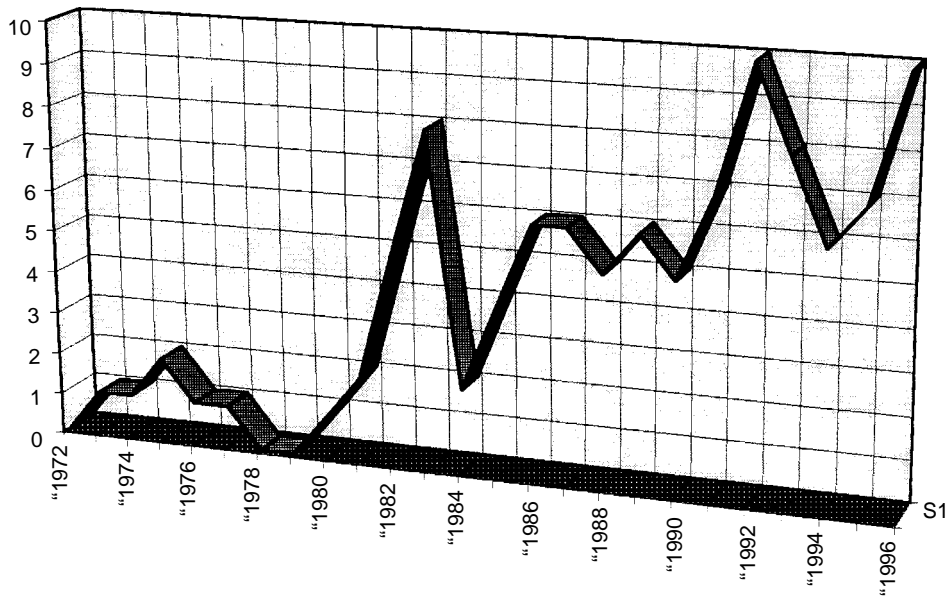


Figura 2 - Distribuição do número de casos anuais de meningoencefalite criptocócica, entre os pacientes internados no HCMaia no período de janeiro de 1972 a dezembro de 1996.

*Tabela 1 - Frequência de sinais e sintomas presentes até o diagnóstico de meningoencefalite criptocócica, entre pacientes internados no HCMAiá no período de janeiro de 1972 a dezembro de 1996.*

Sinais e sintomas	Presença (número de casos)	%
Cefaléia	89 (96)	92,7
Febre	81 (96)	84,4
Rigidez de nuca	79 (95)	83,2
Vômitos	72 (96)	75,0
Alteração de consciência	42 (96)	43,8
Alteração de comportamento	27 (96)	28,1
Alterações visuais	23 (96)	24,0
Alterações de nervos cranianos*	19 (95)	20,0
Crises epilépticas	9 (96)	9,4
Retenção urinária	9 (95)	9,5

\* óptico: 15; vestibulo-coclear: 6; abducente: 4; oculomotor: 2

no LCR pela coloração da tinta da China no segundo internamento. Nos quatro pacientes restantes, havia referência ao diagnóstico no livro de registro, embora os prontuários médicos não tenham sido resgatados.

Em quatro pacientes, a celularidade líquórica foi inferior a 5 cels/mm<sup>3</sup>, destes 3 eram HIV

positivos. Entre os nove pacientes restantes com AIDS, 3 tinham celularidade < 10 cels/mm<sup>3</sup>. Na Tabela 2 observam-se informações concernentes às características líquóricas dos pacientes estudados. Nenhum paciente apresentou glicorraquia superior a 80mg%.

*Tabela 2 - Características do LCR diagnóstico de 96 pacientes\* com meningoencefalite criptocócica, internados no HCMAiá entre janeiro de 1972 e dezembro de 1996.*

Parâmetros	%
Celularidade	
< 10	9,5
10-99	40,0
100-499	33,8
• 500	16,7
Predominância	
neutrófilos	13,7
linfócitos	86,3
Proteína	
- 40	38,5
41-100	28,2
101-200	22,9
> 200	10,4
Glicose	
< 50	57,3
• 50	42,7

\* informação não disponível no prontuário de 8 pacientes

## DISCUSSÃO

A série de casos de meningoencefalite criptocócica descrita no presente relato demonstra que a maioria dos pacientes não apresentava, de forma aparente, condições predisponentes sabidamente conhecidas como

facilitadoras de infecções oportunistas. O aumento marcante da frequência de casos na atual casuística, a partir de 1980, levanta a reflexão dos possíveis determinantes desta ocorrência. Fatores predisponentes, apesar de

terem sido detectados em apenas quinze indivíduos, sem dúvida contribuíram para este aumento. Na literatura, o crescimento do número de casos de criptococose nos últimos anos, é um fato incontestável<sup>6,19</sup>. Além do surgimento da síndrome de imunodeficiência adquirida na década de 1980, a utilização de drogas imunossupressoras, em maior escala, e o aprimoramento das técnicas diagnósticas são eventos que justificam o aumento da frequência da criptococose<sup>7,13,17</sup>.

Em relação à idade, a literatura mundial tem demonstrado que a meningite criptocócica tem uma frequência maior na faixa etária de 30 a 60 anos, sendo raramente descrita em crianças<sup>1,15,17,19</sup>. Ao contrário do que foi publicado até então, em nosso estudo, verificamos que 1/3 dos casos ocorreram em indivíduos com idade inferior a 15 anos e nenhum deles aparentemente apresentava fatores predisponentes.

Chamamos atenção que 27,1% dos pacientes estudados apresentavam tempo de doença - 10 dias o que nos permite questionar os conceitos prévios que atribuem à meningite criptocócica uma evolução subaguda ou crônica<sup>8,10,18</sup>. Assim, defendemos a inclusão de criptococose no diagnóstico diferencial das meningites agudas na Bahia, a semelhança do que foi observado anteriormente com a meningoencefalite tuberculosa<sup>16</sup>.

A partir de 1984, quando foi identificado o primeiro caso de AIDS na Bahia, a investigação dessa enfermidade entre os pacientes com

meningoencefalite criptocócica ocorreu em apenas 34,2% dos casos internados no HC Maia, o que, possivelmente, tornou a prevalência de infecção pelo HIV entre estes pacientes subestimada. Chamamos a atenção da necessidade de investigação de AIDS mesmo nos indivíduos sem fatores de risco para HIV e nos aparentemente imunocompetentes, uma vez que infecção criptocócica pode ocorrer em qualquer momento da evolução da AIDS<sup>6</sup>.

Em um paciente, o diagnóstico de infecção criptocócica foi realizado através de biópsia cerebral, já que o LCR, apesar de apresentar alterações inflamatórias, tinha a tinta da China persistentemente negativa. Neste indivíduo, o teste de aglutinação do látex para antígenos criptocócicos no LCR e soro, que tem sensibilidade de 91 a 100%<sup>2,3,12,20</sup>, não foi realizado.

Consideramos que este estudo, ao estabelecer o perfil da meningoencefalite criptocócica em nossa região, fornece importantes informações que, utilizadas adequadamente, poderão favorecer, na prática clínica, o reconhecimento de uma enfermidade que nem sempre é lembrada no diagnóstico diferencial das meningites. Por outro lado, com exceção de um estudo feito em Salvador para identificação de fatores prognósticos em pacientes com meningoencefalite criptocócica<sup>4</sup>, estudos analíticos outros ainda são necessários, para que possamos utilizar estratégias que possam diminuir a grande morbidade e letalidade encontrada nessa população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Butler WT, Alling DW, Spickard A, Utz JP. Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis. A follow-up study of forty patients. *The New England Journal of Medicine* 270:59-67, 1964.
2. Calvo B, Fischman O, Castelo Filho A, Reis Filho J, Del Bianco R, Barbosa R M, Zaror L. Deteccion de antigeno del polisacarido capsular de *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA y neurocriptococosis en São Paulo, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 33:485-490, 1991.
3. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England Journal of Medicine* 321:794-799, 1989.
4. Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. Fatores prognósticos da meningoencefalite criptocócica. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 57:649-652, 1999.
5. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *In: Annals of Internal Medicine* 80:176-781, 1974.
6. Dismukes WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *The Journal of Infectious Diseases* 157:624-628, 1988.
7. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Letenneur L, Ronin O, French Cryptococcosis study group. Individual and environmental factors associated with infection due to *Cryptococcus neoformans* serotype D. *Clinical Infectious Diseases* 23:91-96, 1996.
8. Edwards VE, Sutherland JM, Tyrer JH. Cryptococcosis of the central nervous system. Epidemiological, clinical, and therapeutic features. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry* 33:415-425, 1970.
9. Fiorillo AM, Lima RHP, Martinez R, Levy CE, Takayanagui OM, Barbieri Neto J. Meningite criptocócica: aspectos

- clínicos, evolutivos e histopatológicos segundo a condição predisponente. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 23:19-25, 1990.
10. Giorgi DR, Reis JB, Bei A, Reis Filho JB. Criptococose do sistema nervoso central. Experiência atual do Serviço de Neurologia da Escola Paulista de Medicina. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 32:77-92, 1974.
  11. Gonçalves AJR, Lopes PFA, Pinto AMM, Lazera M, Menezes JA, Cunha RQ, Pereira AA, Wanke B, Braga MP, Clemente HA, Duarte F. Criptococose: estudo de 27 casos observados no Hospital dos Servidores do Estado - INAMPS e no Hospital Estadual São Sebastião - Rio de Janeiro. *Jornal Brasileiro de Medicina* 46: 43-63, 1984.
  12. Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, Wright WC, Gill VJ, Tuazon CU, Gelmann EP, Lane HC, Longfield R, Overturf G, Macher AM, Fauci AS, Parrillo JE, Bennett JE, Masur H. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *In: Annals of Internal Medicine* 103:533-538, 1985.
  13. Kritski AL, Gonçalves AR, Rozenbaum R, Artus MC, Nogueira SA, Andrade EM, Clemente H. Criptococose do sistema nervoso central. Relato de seis casos e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Neurologia* 22:171-178, 1986.
  14. Lauria L, Teixeira SR. Criptococose na Bahia. *Gazeta Médica da Bahia* 71:132-139, 1971.
  15. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Microbiology Reviews* 8:515-548, 1995.
  16. Nunes C, Cunha S, Gomes N, Tavares A, Amorin D, Gomes I, Melo A. Meningoencefalite tuberculosa: avaliação de 231 casos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31: 441-447, 1998.
  17. Py EA, Alóe M, Burlamaqui L, Guasti S, Monerat PJT. Relato de cinco casos de meningite criptocócica em crianças com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). *Arquivos Brasileiros de Pediatria* 4:15-20, 1997.
  18. Reis-Filho JB, Neves AC, Zymberg ST, Oliveira RMC. O líquido cefalorraquiano inicial nas meningencefalites por *Cryptococcus neoformans*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 27:173-178, 1985.
  19. Rozenbaum R, Gonçalves AJR. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clinical Infectious Diseases* 18:369-380, 1994.
  20. Zuger A, Louie E, Holzman RS, Simberkoff MS, Rahal JJ. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. *In: Annals of Internal Medicine* 104:234-240, 1986.