

Criptococose disseminada e cutânea por *C. neoformans* VNI em paciente imunocompetente

Disseminated and cutaneous cryptococcosis by C. neoformans VNI in an immunocompetent patient

Fernanda Cristina A. Maranhão¹; Douglas L. H. Fonseca²; Graciella S. A. Santos¹; Luisa Andrea V. Fonseca²; Eduardo José L. Santos³; Denise Maria W. Silva¹

1. Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, Alagoas, Brasil. 2. Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, São Paulo, Brasil.
3. Hospital Escola Dr. Helvécio Auto, Maceió, Alagoas, Brasil.

RESUMO

A criptococose é causada por leveduras do complexo *Cryptococcus neoformans/C. gattii* e se apresenta nas formas cutânea, respiratória e disseminada. Um homem imunocompetente de 44 anos com lesão facial e pneumonia latente foi hospitalizado e erroneamente diagnosticado com paracoccidiodomicose. Tomografias computadorizadas mostraram envolvimento pulmonar e neurológico, e culturas/tinta da China, teste do antígeno criptocócico e técnica de polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição do gene urease (URA5-RFLP) confirmaram *C. neoformans* genótipo VNI. Hemocultura indicou *Klebsiella pneumoniae* resistente à ampicilina (infecção relacionada com a assistência à saúde). Fluconazol foi administrado, mas após detecção de resistência, optou-se por anfotericina B (dose cumulativa/1500 mg). O paciente recebeu alta com remissão clínica (75 dias) e administração de anfotericina B por um ano (fase de manutenção).

Unitermos: criptococose; meningite criptocócica; *Cryptococcus neoformans*; anfotericina B; *Klebsiella pneumoniae*.

ABSTRACT

Cryptococcosis is caused by yeasts of the Cryptococcus neoformans/C. gattii complex, presenting cutaneous, respiratory and disseminated forms. A 44-year-old immunocompetent male with facial lesion and latent pneumonia was hospitalized and misdiagnosed with paracoccidiodomycosis. Computerized tomography scans showed pulmonary and neurological involvement, and cultures/China ink, cryptococcal antigen test and restriction fragment length polymorphism of urease gene (URA5-RFLP) confirmed C. neoformans genotype VNI. Hemoculture indicated ampicillin-resistant Klebsiella pneumoniae (healthcare-associated infection). Fluconazole was administered, but after resistance detection, amphotericin B was chosen (cumulative dose/1500 mg). The patient was discharged with clinical remission (75 days) and amphotericin for one year (maintenance phase).

Key words: cryptococcosis; cryptococcal meningitis; *Cryptococcus neoformans*; amphotericin B; *Klebsiella pneumoniae*.

RESUMEN

La criptococosis es causada por levaduras del complejo *Cryptococcus neoformans/C. gattii* y se presenta en las formas cutánea, respiratoria y diseminada. Un hombre inmunocompetente de 44 años de edad con lesión facial y neumonía latente fue hospitalizado y erróneamente diagnosticado con paracoccidiodomycosis. Tomografías computarizadas mostraron afectación pulmonar y neurológica, y culturas/tinta china, prueba del antígeno criptocócico y URA5-polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) confirmaron *C. neoformans* genotipo VNI. El hemocultivo indicó *Klebsiella pneumoniae* resistente a la ampicilina (infección asociada a la atención en salud). El fluconazol le fue administrado, pero tras detección de resistencia, se optó por anfotericina B (dosis acumulativa/1500 mg). Al paciente le dieron el alta en remisión clínica (75 días) y administración de anfotericina B durante un año (fase de mantenimiento).

Palabras clave: criptococosis; meningitis criptocócica; *Cryptococcus neoformans*; anfotericina B; *Klebsiella pneumoniae*.

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma infecção oportunista causada por fungos do complexo *Cryptococcus neoformans/C. gattii*, com potencial de disseminação sistêmica⁽¹⁾. O principal fator de risco na América Latina é a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com frequência associada à meningite criptocócica no Brasil⁽²⁾. Lesões cutâneas geralmente são foco secundário e um indicador de sepse, mas a criptococose cutânea primária (CCP) pode se desenvolver após inoculação traumática⁽³⁾.

Os agentes etiológicos estão distribuídos mundialmente: *C. neoformans* em geral é associado a excrementos de pombos e relaciona-se com infecções oportunistas, enquanto *C. gattii* causa infecções especialmente em hospedeiros imunocompetentes, e encontra-se em matéria orgânica em decomposição^(1,2). Leveduras inaladas do ambiente podem-se instalar no pulmão e aumentar a cápsula de polissacarídeos para inibir a fagocitose e a opsonização, causando sintomas que vão de febre e tosse a condições severas (meningite)^(1,3).

O complexo de espécies *Cryptococcus* compreende espécies crípticas classificadas em oito genótipos pela técnica de polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição do gene urease (*URA5-RFLP*) (VNI-VNIV para *C. neoformans* e VGI-VGIV para *C. gattii*)⁽⁴⁾. Assim, relatamos um caso de meningite criptocócica por *C. neoformans* com envolvimento pulmonar e cutâneo ao mesmo tempo em um paciente imunocompetente, com o uso de exames sorológicos e moleculares para um diagnóstico preciso.

RELATO DO CASO

Um paciente de 44 anos, morador da área urbana de Maceió, pedreiro, atendido inicialmente por um dermatologista (dia 0) foi encaminhado ao Hospital Escola Dr. Helvio Auto (Maceió, Alagoas, Brasil), com suspeita de doença fúngica e sem comorbidades subjacentes. Afirmou trabalhar em uma região com muitos pombos, onde sofreu lesão no nariz com material cerâmico. Ele evoluiu com um ferimento que não cicatrizava, tosse duradoura e febre durante um mês e 20 dias, há 10 anos.

O paciente relatou novas lesões faciais dois meses atrás, dor de cabeça persistente e febre no período noturno. Ao exame físico, observaram-se lesões eritematopapulares, com lesões nodulares e verrucosas localizadas na face e na orelha direita, evoluindo para região auricular esquerda, nariz e mandíbula, além de nódulos no couro cabeludo (**Figura 1A/B**). A radiografia de tórax posteroanterior (PA) mostrou infiltrado peribrônquico basal posterior no pulmão direito (**Figura 1C/D**).



FIGURA 1 – Avaliação clínica e radiológica do paciente

A) lesões na face; B) nódulos no couro cabeludo; C e D) radiografia PA indicou infiltrado peribrônquico basal no pulmão direito.

PA: posteroanterior.

Em testes laboratoriais (dia +2), o hemograma mostrou leucocitose e plaquetas normais, funções renal e hepática dentro dos limites da normalidade, com testes negativos para HIV, vírus do herpes simples e sífilis, assim como baciloscopia negativa para tuberculose. Após admissão para acompanhamento hospitalar (dia +15), tomografia computadorizada (TC) do crânio detectou pequenas áreas de hipodensidade indeterminada (**Figura 2A/B**), enquanto a TC de tórax mostrou nódulos e uma extensa consolidação pulmonar pulmão (**Figura 2C/D**).

O exame anatomopatológico (biópsia) de face, nariz e orelha direita indicou características de criptococose e leveduras (dia +16), mas a cultura realizada por um laboratório

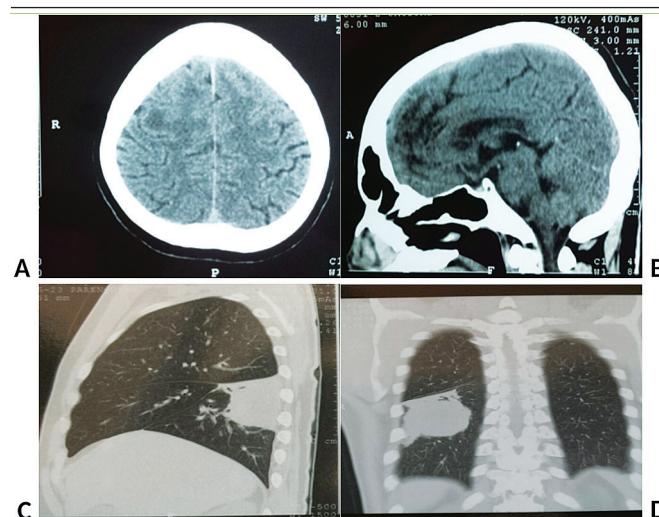


FIGURA 2 – A e B) TC do crânio detectou pequenas áreas de hipodensidade indeterminada, distribuídas na substância branca subcortical de ambos os hemisférios cerebrais; C e D) TC de tórax mostrou consolidação parenquimatosa no lobo inferior direito, com broncogramas aéreos de permeio e pequenos nódulos pulmonares não calcificados

TC: tomografia computadorizada.

externo no mesmo dia indicou *Paracoccidioides brasiliensis* (paracoccidioidomicose). Deu-se início ao tratamento com fluconazol. Entretanto, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) mostrou proteína LCR elevada e ligeiramente turva de 91 mg/dl e leveduras encapsuladas sugestivas de *Cryptococcus* sp. por meio de tinta nanquim, assim como resistência ao fluconazol indicada pelo sistema automatizado Vitek®2 (bioMérieux). O tratamento então foi trocado por anfotericina B/50 mg (dia +18) em dias alternados, com resposta clínica satisfatória.

Análises confirmatórias do LCR pelo Laboratório de Micologia foram realizadas (dia 18+) para um diagnóstico preciso, uma vez que dois testes indicaram diferentes fungos. Cultura do LCR (Figura 3A) e teste tinta da China para microscopia foram repetidos (Figura 3B), incluindo crescimento em meio azul de canavanina-glicina-bromotimol (CGB) agar, atividade da fenoloxidase em ágar semente de niger (ASN), urease e testes sorológicos para detecção do antígeno criptocócico (CrAg) por ensaio imunocromatográfico (CrAg-LFA®, INLAB) (Figura 3C). Análises por *URA5-RFLP* (polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição do gene da urease) identificou o tipo molecular VNI (Figura 3D).

provavelmente adquirida como infecção associada aos cuidados de saúde (IACS).

Depois de um diagnóstico incorreto de paracoccidioidomicose e IACS por *K. pneumoniae*, o diagnóstico definitivo foi de criptococose disseminada. A dose cumulativa de 1500 mg de anfotericina B foi completada (fase de consolidação) e o paciente fez progresso clínico sustentado com resolução dos sintomas. O paciente recebeu alta hospitalar após dois meses (dia +75), com anfotericina durante um ano (fase de manutenção). Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (nº 19035713.8.0000.5013) e os princípios éticos foram salvaguardados por sigilo ético, com consentimento informado do paciente.

DISCUSSÃO

Em pacientes sintomáticos com criptococose, tosse com expectoração mucoide predomina; enquanto em pacientes assintomáticos, pode só ocorrer febre, quando o tecido e as reações imunológicas limitam a infecção, que pode ser reativada mais tarde com disseminação hematogênica alcançando o sistema nervoso central devido ao tropismo do fungo⁽⁵⁾. A CCP devido à inoculação cutânea direta é rara e geralmente caracterizada pela ausência de envolvimento sistêmico. No presente caso não é possível confirmar a CCP pelo ferimento que o paciente sofreu, já que a análise do material não foi feita^(6,7). Como o paciente apresentava tosse e febre, é mais provável que o contato contínuo com fezes contaminadas no ambiente de trabalho tenha fixado o fungo no pulmão (consolidação pulmonar), com reativação e propagação hematogênica depois de 10 anos, causando meningite.

Os genótipos do complexo apresentam diferenças ecoepidemiológicas, fisiológicas e genotípicas entre eles, e os estudos filogenéticos propuseram dividir *C. neoformans* e *C. gattii* em duas e três espécies, respectivamente^(3,4). Embora *C. gattii* cause criptococose mais frequentemente em indivíduos saudáveis e *C. neoformans* afete principalmente aqueles imunocomprometidos, o último tem sido considerado emergente em indivíduos soronegativos imunocompetentes⁽⁶⁻⁸⁾.

A ausência de comorbidades com sintomas típicos e fatores de risco para criptococose (HIV negativo ou não transplantado) no paciente atrasa o diagnóstico correto com a infecção bacteriana suspeitada, uma vez que a deficiência de imunidade celular e doenças prévias podem facilitar a aquisição de criptococose⁽⁷⁾. A rotina laboratorial para a identificação de *Cryptococcus* sp. em geral é fácil, por meio de exame direto,

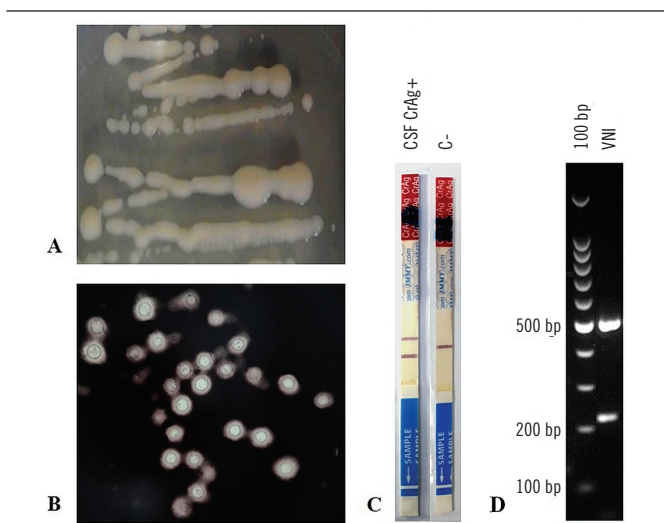


FIGURA 3 – Identificação de *Cryptococcus neoformans*
 A) cultura de *C. neoformans* em meio batata-dextrose-ágar (37°C por 48 h); B) preparação de tinta nanquim com leveduras encapsuladas típicas; C) CrAg-LFA® positivo no LCR do paciente e CrAg-LFA® negativo (C-); D) perfil eletroforético de *C. neoformans* genótipo VNI no gel de agarose 3% com padrão de peso molecular de 100 bp.

CrAg-LFA: ensaio de fluxo lateral para antígeno criptocócico; LCR: líquido cefalorraquidiano.

TCs repetidas indicaram uma área subcortical hipodensa no crânio, assim como um nódulo no lobo inferior direito do pulmão direito de densidade intermediária e contornos bem definidos (4,8 × 3,8 cm²), confirmando a presença de lesões persistentes e infecção ativa (dia +27). A hemocultura realizada em Vitek®2 detectou *Klebsiella pneumoniae* resistente a ampicilina (dia +28),

cultura e análise histopatológica⁽⁵⁾; entretanto baseia-se no conhecimento técnico, com possibilidade de erro diagnóstico, como no presente caso, com indicação de *P. brasiliensis*. CrAg-LFA[®] detecta a presença de três antígenos capsulares livres em fluidos corporais como sangue, urina e LCR, sendo uma ferramenta altamente confiável e menos dispendiosa do que outros métodos imunocromatográficos, que fornece resultados rápidos independentemente da infraestrutura do laboratório⁽⁹⁾. No Brasil, o genótipo VNIV está mais associado à CCP, enquanto o VGII é o mais comum em infecções de indivíduos imunocompetentes⁽¹⁰⁾, diferente da cepa identificada, capaz de se propagar e se manifestar em diferentes formas clínicas durante a infecção após um longo período de latência.

Outros fatores relevantes deveriam levantar suspeita de criptococose em pacientes imunocompetentes, tais como atividade laboral próxima a pombos e seus excrementos. Também recomendamos CrAg-LFA[®] como um método rápido, de baixo custo e confiável para o diagnóstico laboratorial de criptococose,

permitindo intervenções clínicas mais imediatas e eficientes e aumentando a taxa de sobrevivência dos pacientes acometidos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (Fapeal) pelo apoio financeiro no Programa Pesquisa para o Sistema Único de Saúde (PPSUS (nº 60030000739/2013)), assim como a Luélida R. Santos e nossos colegas do Hospital Dr. Helvio Auto (Maia FLA, Pacheco LMM, Leão SABF e Leite RB) pela assistência técnica.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

REFERÊNCIAS

1. May RC, Stone NRH, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14: 106-17. PubMed PMID: 26685750.
2. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragoza MT, Castañeda M; Latin American Cryptococcal Study Group. The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018; 113(7): 1-23. PubMed PMID: 29641639.
3. MacKinne JL, Cerio D, Loghmanee C, et al. Surgical management of primary cutaneous cryptococcosis after failed medical management. *J Hand Microsurg*. 2015; 7(1): 116-8. PubMed PMID: 26078520.
4. Silva DMW, Maranhão FCA. Current status of the diagnostic and genomics of *Cryptococcus neoformans/C. gattii* species complex. *Fungal Genomics Biol*. 2015; 5: 2-5. Doi: 10.4172/2165-8056.1000e118.
5. Kon A, Grumach A, Colombo AL, et al. Consenso em criptococose: 2008. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41(5): 524-44. Doi: 10.1590/S0037-86822008000500022.
6. Revenga F, Paricio JF, Merino FJ, Nebreda T, Ramírez T, Martínez AM. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host: case report and review of the literature. *Dermatology*. 2002; 204: 145-9. PubMed PMID: 11937743.
7. Hayashida MZ, Pasin VP, Porro AM, Seque CA, Enokihara MMS. Disseminated cryptococcosis with skin lesions: report of a case series. *An Bras Dermatol*. 2017; 92: 69-72. PubMed PMID: 29267451.
8. Ruan Q, Zhu Y, Chen S, Zhu L, Zhang S, Zhang W. Disseminated cryptococcosis with recurrent multiple abscesses in an immunocompetent patient: a case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 369. PubMed PMID: 28558705.
9. Kozel TR, Bauman SK. CrAg lateral flow assay for cryptococcosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2012; 6: 245-51. PubMed PMID: 23480688.
10. Trilles L, Lazéra MS, Wanke B, et al. Regional pattern of the molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008; 108: 455-62. PubMed PMID: 18797758.

AUTOR CORRESPONDENTE

Fernanda Cristina de Albuquerque Maranhão  0000-0002-4255-6563
e-mail: fernanda.maranhao@icbs.ufal.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.