

Relato de Caso

Criptococose pulmonar isolada em paciente imunocompetente*

Isolated pulmonary cryptococcosis in an immunocompetent patient

ANA TERESA FERNANDES BARBOSA¹, FERNANDO ANTÔNIO COLARES², EDSON DA SILVA GUSMÃO¹, AMANDA ARAÚJO BARROS³, CRISTIANE GONÇALVES CORDEIRO³, MARIA CECÍLIA TOLENTINO ANDRADE³

RESUMO

O presente trabalho relata um caso de criptococose pulmonar isolada em paciente com sintomas respiratórios, sem imunossupressão e sorologia negativa para o vírus da imunodeficiência humana, com massa pulmonar no radiograma de tórax. O diagnóstico foi confirmado pela biópsia transbrônquica e lavado broncoalveolar. A paciente recebeu tratamento ambulatorial com fluconazol, na dose de 300 mg/dia por seis meses, evoluindo com melhora clínica e regressão parcial da imagem radiológica. O presente caso ilustra uma apresentação não freqüente da criptococose pulmonar e faz considerações sobre a abordagem terapêutica com base na literatura.

Descritores: Criptococose; Pneumopatias fúngicas; pulmonar; Pulmão/radiografia; Imunocompetência

ABSTRACT

In this study, we report a case of pulmonary cryptococcosis in a patient presenting respiratory symptoms and a lung mass on the chest X-ray. The patient had no concomitant diseases, was seronegative for human immunodeficiency virus and was not receiving immunosuppressive therapy of any kind. The diagnosis was confirmed through transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage. The patient was treated as an outpatient with fluconazole (300 mg/day for six months), evolving to clinical improvement and partial regression of the lung mass, as seen on a second chest X-ray. The current case illustrates an unusual presentation of pulmonary cryptococcosis and raises questions regarding the therapeutic approaches proposed in the literature.

Keywords: Cryptococcosis; Lung diseases, fungal; Lung/radiography; Immunocompetence

INTRODUÇÃO

A infecção criptocócica tem distribuição mundial sem uma área endêmica definida.⁽¹⁾ Pode ser causada por duas variantes do *Cryptococcus neoformans*: *C. neoformans* variante *neoformans* e *C. neoformans* variante *gatti*, sendo a primeira mais prevalente.

O *Cryptococcus neoformans* é um fungo saprófito com uma cápsula polissacarídica característica.⁽²⁾ Seu nicho ecológico é pouco definido mas tem sido associado com excretas de pombos e outros pássaros.⁽³⁾

A criptococose em humanos normalmente ocorre quando o fungo é aerolizado e inalado, e apresenta desde colonização pulmonar assintomática até comprometimento de meninges e doença disseminada.⁽¹⁾ O *Cryptococcus neoformans* variante *neoformans* tem forte tropismo pelo sistema nervoso central, com a vasta maioria das infecções envolvendo meninges⁽³⁾ e causando maior morbidade e mortalidade associadas.

A apresentação radiológica mais comum da

* Trabalho realizado na Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES - Montes Claros (MG) Brasil.

1. Professor Assistente da Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES - Montes Claros (MG) Brasil.

2. Professor Titular de Pneumologia do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES - Montes Claros (MG) Brasil.

3. Acadêmica de Medicina da Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES - Montes Claros (MG) Brasil.

Endereço para correspondência: Ana Teresa Fernandes Barbosa. Av. Deputado Esteves Rodrigues, 616, Sala 601,

Centro, Montes Claros, MG, Brasil. Tel: 55 38 3211-1169. E-mail: anateresaf@terra.com.br

Recebido para publicação em 25/8/05. Aprovado, após revisão, em 24/10/05.

criptococose consiste em nódulos únicos ou múltiplos, usualmente subpleurais, variando entre 0,5 a 3 cm de diâmetro. Presença de cavitações é relativamente incomum quando comparada com outras micoses.⁽⁴⁾

Freqüentemente vista como doença oportunista em pacientes imunodeprimidos, em particular na síndrome da imunodeficiência adquirida,⁽⁴⁾ a criptococose é rara em indivíduos imunocompetentes.⁽⁵⁾

RELATO DO CASO

Uma mulher, de 69 anos, dona de casa, procedente de Montes Claros (MG), foi admitida no Hospital Universitário Clemente de Faria com quadro clínico iniciado havia 30 dias. Apresentava febre sem horário definido, calafrios, astenia, prostração, tosse oligoprodutiva com secreção mucoamarelada e perda de 7 kg nesse período. Teve episódios de hemoptóicos e dor torácica ventilatório-dependente, mais acentuada nas regiões infraclavicular e escapular esquerdas. Fez uso de antibióticos (amoxicilina, penicilina procaína e ceftriaxona) sem melhora do quadro.

A paciente era ex-tabagista: fumou 30 anos (quatro cigarros/dia) tendo interrompido o tabagismo havia dois meses. Sofreu histerectomia quinze anos antes. Negava contato com pássaros ou pombos.

Ao exame físico, apresentava-se com bom estado nutricional, eupnéica e sem adenomegalias, com exame neurológico sem alterações. Ao exame respiratório, apresentava expansibilidade torácica simétrica, frêmito toracovocal e murmúrio vesicular diminuídos com submaciez à percussão no ápice esquerdo.

O radiograma torácico apresentava imagem densa, tipo massa, em lobo superior esquerdo (Figura 1). A tomografia computadorizada de tórax (Figura 2) confirmou a presença de massa heterogênea em lobo superior esquerdo, com broncograma aéreo adjacente à mesma, sugerindo lesão expansiva neoplásica. A paciente não conseguiu realizar coleta de escarro para exame devido à pequena quantidade de secreção.

Visando ao diagnóstico específico, a paciente foi submetida a fibrobroncoscopia, e apresentou-se sem alterações endobrônquicas. A biópsia transbrônquica e o lavado broncoalveolar revelaram *Cryptococcus neoformans* (Figura 3), com pesquisas de bacilos álcool-ácido resistentes e malignidade negativas.



Figura 1 - Radiografia de tórax em PA mostrando condensação heterogênea em lobo superior esquerdo, com broncograma aéreo adjacente

No prosseguimento da propedêutica, a paciente apresentava aglutinação direta no sangue (1:40.000) e na urina (1:1.000) reagentes. A sorologia para o vírus da imunodeficiência humana revelou-se negativa e não havia outras causas de imunossupressão. A paciente foi submetida a punção lombar com estudo do líquido apresentando pesquisa direta de *Cryptococcus neoformans* negativa e aglutinação direta reagente 1:2. A hemocultura era negativa.

A paciente recebeu alta hospitalar em uso de fluconazol a 300 mg/dia, mantendo tratamento ambulatorial por seis meses, com melhora clínica e regressão parcial da imagem radiológica.



Figura 2 - TC de tórax: massa em lobo superior esquerdo sugerindo lesão expansiva, sem derrame pleural associado

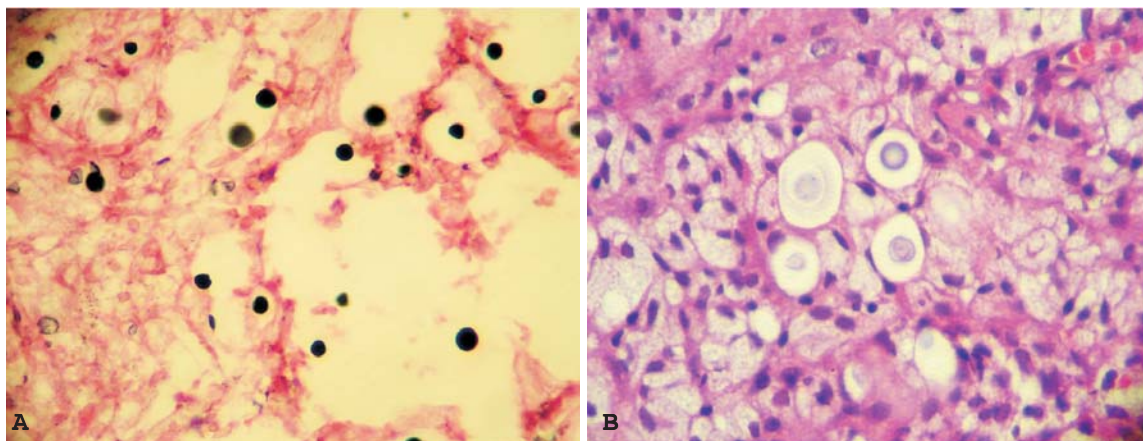


Figura 3 - A) Os fungos destacam-se contra o fundo negro proporcionado pela tinta. Notar que o fungo propriamente dito é só a pequena esfera central. (Coloração Grocott-metamin-prata 400x); B) Fungos com membrana de duplo contorno e que se reproduzem por brotamento simples. Os fungos estão separados entre si por espessa cápsula mucopolissacarídica, coloração (H&E 400X).

DISCUSSÃO

A incidência de criptococose em pacientes com sorologia negativa para o vírus da imunodeficiência humana documentada em um recente estudo com base populacional⁽⁵⁾ variou com a localização geográfica estudada e gira em torno de 0,2 a 0,9 por 100.000 habitantes, taxas comparáveis às descritas para meningite meningocócica (1:100.000 habitantes). Não dispomos de dados sobre a incidência de criptococose no Brasil.

A ocorrência de criptococose pulmonar isolada é rara. Alguns autores⁽¹⁾ relataram uma série com 143 casos de criptococose, sendo 42 em imunocompetentes (29%). Em contraste com a alta taxa de disseminação observada nos imunocomprometidos, 36 dos 42 imunocompetentes (86%) tinham apresentação pulmonar isolada de criptococose.

Ao contrário de alguns achados descritos na literatura,⁽⁶⁻⁷⁾ que mostraram predomínio no sexo masculino, alguns estudos^(1,3,8) não evidenciaram predomínio quanto ao sexo.

A literatura aponta que a criptococose pulmonar acomete pacientes na faixa etária de 24 a 62 anos.^(1,3,8) Alguns autores⁽⁶⁾ referem predomínio em pacientes com faixa etária mais avançada, como no caso descrito.

A criptococose pulmonar prevalece em pacientes com defeito da imunidade mediada por células, como na síndrome da imunodeficiência adquirida, imunossupressão relacionada aos transplantes, corticoterapia, quimioterapia, neoplasias

e doenças linfoproliferativas.^(2,5,9) Em alguns indivíduos, o tabagismo pode predispor à infecção pelo *C. neoformans*.⁽⁵⁾

O *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* tem sido isolado de árvores e excretas de aves, principalmente pombos. A infecção seria adquirida por inalação de propágulos infectados, apesar de não estar definitivamente claro o modo como ela se dá.^(5,10) A paciente do caso descrito não apresentava imunossupressão e não foi identificada nenhuma possível exposição.

O *C. neoformans* acomete principalmente pulmão e/ou sistema nervoso central, podendo ainda envolver pele, próstata e olhos, ou ter apresentação em vários órgãos, com disseminação. Nos pacientes imunocompetentes, cerca de um terço dos casos são assintomáticos, apenas com achados radiológicos ao acaso. Os pacientes sintomáticos podem apresentar evidência de quadro infeccioso como febre, tosse, dor torácica, perda de peso e escarro purulento.^(1,5,9,11-12)

Alguns autores descreveram 24 de 42 casos (67%) como sintomáticos, apresentando sintomas respiratórios e/ou constitucionais como tosse, dispnéia, febre, sudorese noturna e hemoptise.⁽¹⁾ Ressaltaram ainda que nos pacientes imunocomprometidos, a criptococose pode ser grave e rapidamente progressiva, necessitando de tratamento antifúngico prolongado. No entanto, nos pacientes imunocompetentes, a criptococose pulmonar pode resolver-se espontaneamente, não necessitando de tratamento antifúngico.

Não há padrão radiológico característico, embora nódulos únicos ou múltiplos, bem definidos e não calcificados, sejam os mais comuns, podendo simular radiologicamente neoplasia.^(5,9) Foram descritas alterações radiológicas tais como infiltrado (62%), nódulos (38%), massa (19%), lesão cavitada (14%) e derrame pleural (3%), sem um padrão de distribuição anatômica e sem adenomegalia hilar ou mediastinal associados. Há relatos na literatura de empiema, pneumotórax e envolvimento pleural sugerindo tumor de Pancoast⁽¹³⁾ e massa pulmonar invadindo parede torácica.⁽¹⁴⁾ A tomografia computadorizada de tórax corrobora os achados radiológicos, fornecendo maiores detalhes para o diagnóstico diferencial⁽¹¹⁾ e, quando necessário, auxilia na programação da propedêutica diagnóstica invasiva. A paciente descrita apresentava massa pulmonar simulando neoplasia.

Não existe consenso na literatura sobre quais critérios definem infecção criptocócica comprovada, provável infecção ou apenas colonização.^(1,2,8-9)

Visto que na criptococose pulmonar isolada a apresentação clínica é inespecífica e o padrão radiológico não patognomônico, é importante esclarecer o diagnóstico diferencial com outras micoses pulmonares e neoplasias primárias ou metastáticas pulmonares.⁽⁴⁻⁵⁾

O diagnóstico da criptococose pode ser feito pela pesquisa direta do fungo no escarro, lavado broncoalveolar, líquido e nos cortes histológicos, sendo confirmado pela cultura de fungos nesses materiais. O *C. neoformans* pode ser isolado na maioria dos meios micológicos ou bacteriológicos rotineiros. A punção lombar para estudo do líquido deverá ser realizada nos casos com sintomatologia sugestiva de acometimento do sistema nervoso central e/ou na criptococose pulmonar assintomática, com antígenos séricos positivos indicando disseminação.⁽⁵⁾

Testes sorológicos para detecção de *Cryptococcus* são específicos e sensíveis (90%). O método de detecção de antígeno criptocócico mais comumente usado é o de aglutinação do látex. Teste positivo com títulos maiores ou iguais a 1:4 em um líquido biológico sugere fortemente infecção. Existe maior experiência clínica da sorologia no líquido e no sangue, porém tem sido também usada a detecção do antígeno na urina e no lavado broncoalveolar. Alguns autores ressaltam que qualquer teste positivo, independentemente da titulação,

deve ser cuidadosamente considerado dentro do contexto clínico do paciente.⁽⁵⁾ A sorologia tem ainda uma característica prognóstica citada por alguns autores: altos títulos (1:1.024) geralmente refletem maior população fúngica, baixa resposta imune e probabilidade de falência do tratamento. A positividade da sorologia sérica estaria associada a disseminação sistêmica com maior risco de evoluir com acometimento do sistema nervoso central, mesmo nos pacientes imunocompetentes.^(1,5,8,13)

A paciente descrita, não conseguindo coleta de escarro para exame, apresentava pesquisa direta positiva no lavado broncoalveolar e na biópsia transbrônquica, com sorologia sérica e na urina em altos títulos. Apresentava ausência de comemorativos clínico-neurológicos mas, por apresentar altos títulos na sorologia sérica, foi submetida a punção lombar com pesquisa direta e sorologia no líquido que se revelou negativa, tendo sido considerada a criptococose como pulmonar isolada.

Complicações são raras na forma pulmonar isolada, porém descritas também nos imunocompetentes como sintomas incapacitantes, meningite fúngica e insuficiência respiratória.^(1,6)

Enquanto a meningite criptocócica apresenta tratamento estabelecido na literatura, não existem estudos controlados aleatorizados definindo qual a melhor abordagem terapêutica nos pacientes imunocompetentes com criptococose pulmonar isolada. Preconiza-se tratamento dos imunossuprimidos e dos imunocompetentes sintomáticos e/ou com sorologia sérica para criptococose positiva,⁽⁸⁾ também nos casos com nódulos múltiplos ou infiltrado extenso.^(1,7,13) A observação clínica é reservada para a criptococose pulmonar isolada nos pacientes imunocompetentes assintomáticos e com sorologia sérica negativa. O tratamento teria apenas finalidade de promover a rápida resolução clínica e prevenir o desenvolvimento de complicações com potencial fatal.

O fluconazol tem sido o tratamento inicial descrito, a 200 a 400 mg/dia, por três a seis meses, de acordo com a resolução radiológica e o alívio dos sintomas nos imunocompetentes, necessitando acompanhamento prolongado.^(1,5,8,13,15) A anfotericina B, pela sua toxicidade, fica reservada para os casos de criptococose pulmonar isolada sem resposta ao fluconazol, nos gravemente doentes e no acometimento do sistema nervoso central. Há relatos de ressecção cirúrgica das massas pulmo-

nares com criptococose visando a afastar sua associação com malignidade.⁽⁵⁾

Concluimos que são necessários novos trabalhos prospectivos controlados no estudo da criptococose pulmonar isolada para melhor definição da sua evolução natural nos pacientes imunocompetentes e estabelecimento de diretrizes na abordagem terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 2003;124(6):2143-7. Comment in: *Chest*. 2003;124(6):2049-51.
2. Vilchez RA, Linden P, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non-aids patients. *Chest*. 2001;119(6):1865-9.
3. Sarosi GA. Cryptococcal lung disease in patients without HIV infection. *Chest*. 1999;115(3):610-1. Comment on: *Chest*. 1999;115(3):734-40.
4. Fraser RS, Colman N, Muller NL, Paré PD. Fungi and actinomyces. In: Fraser RS, Muller NL, Colman N, Paré PD. *Fraser and Paré's diagnosis of disease of the chest*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 904-9.
5. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(4):837-74, v-vi.
6. Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary cryptococcosis: clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors. *Ann Intern Med*. 1981;94(5):611-6.
7. Nunez M, Peacock JE Jr, Chin R Jr. Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent host. Therapy with oral fluconazole: a report of four cases and a review of the literature. *Chest*. 2000;118(2):527-34.
8. Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest*. 1999;115(3):734-40. Comment in: *Chest*. 1999;115(3):610-1.
9. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Pulmonary fungal infection: emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors. *Chest*. 2001;120(1):177-84.
10. Pappalardo MC, Melhem MS. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003;45(6):299-305.
11. Silva ACG, Marchiori E, Souza Jr AS, Irion KL. Criptococose pulmonar: aspectos na tomografia computadorizada. *Radiol Bras*. 2003;36(5):277-82.
12. Holanda MA, Silva COS, Rocha RT, Salgado AR. Criptococose pleural em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida. *J Pneumol*. 1995;21(4): 201-4.
13. Wheat LJ, Goldman M, Sarosi G. State-of-the-art review of pulmonary fungal infections. *Semin Respir Infect*. 2002;17(2):158-81.
14. Mitsuoka S, Kanazawa H. Images in thorax. An unique case of primary pulmonary cryptococcosis with extensive chest wall invasion. *Thorax*. 2005;60(1):86.
15. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 2000;30(4):710-8.