

NEUROCRÍPTOCOCOSE COMO COMPLICAÇÃO DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Fernanda Alves Luz¹, Letícia Luísa Mattos², Luíza Gomes Santiago³, Rúbia Soares de Sousa Gomes⁴, Emanuel Costa Sales⁵, Alex Nagem Machado⁶.

¹ Graduanda em Medicina, FACIG, nandaalvesluz@gmail.com

² Graduanda em Medicina, FACIG, leticialuisa_mattos@hotmail.com

³ Graduanda em Medicina, FACIG, luizasantiago14@hotmail.com

⁴ Graduanda em Medicina, FACIG, rubiasousa.gomes@gmail.com

⁵ Graduando em Medicina, FACIG, ecostasales@gmail.com

⁶ Graduado em Medicina pela UFJF e Especialista em Neurocirurgia, Hospital São João Francisco de Assis, alex.nagem@globo.com

Resumo- Trata-se de um relato de caso de um paciente com otite de repetição, portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV), que evoluiu com infecção por *Cryptococcus neoformans*, neurocriptococose, complicação comum em pacientes imunodeprimidos. Foi realizada uma pesquisa básica, com o intuito de levantar conhecimentos importantes, sem prever aplicação prática, e com uma abordagem qualitativa. Os objetivos compreendem uma pesquisa explicativa, descritiva e exploratória, com procedimentos de revisão bibliográfica e estudo de caso, tendo sido selecionados 12 artigos. A relação da infecção por *Cryptococcus neoformans* com o paciente imunodeprimido se faz pela capacidade oportunista desse fungo de aproveitar-se da resposta imune deficiente do paciente e se instalar no organismo. Logo, a criptococose deve ser sempre suspeitada no paciente com Aids. Diante da gravidade que essa infecção pode representar, um diagnóstico rápido e confiável deve ser empregado e o tratamento com antifúngicos tem se mostrado eficaz. É de extrema importância conhecer essa patologia, saber diagnosticar e tratar para se obter sucesso na condução desse tipo de problema.

Palavras-chave: Neurocriptococose; HIV; Meningoencefalite; Otite de Repetição; Imunodeprimidos.

Área do Conhecimento: Ciências da saúde.

1 INTRODUÇÃO

A otite média de repetição é um quadro infeccioso que pode apresentar-se com complicações graves como o abscesso retro-petroso e mastoidite, podendo apresentar-se como manifestação clínica inicial da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). O *Cryptococcus neoformans*, um fungo do tipo levedura, é o causador da Criptococose, que é adquirido por meio da via respiratória, inalatória e ao atingir os pulmões, pode se disseminar para vários órgãos e sistemas, acometendo, principalmente, o sistema nervoso central – Neurocriptococose (CAMPOS et al., 1992).

A neurocriptococose é considerada uma das micoses mais comuns em pacientes imunodeprimidos, particularmente pelos infectados pelo HIV, ou seja, paciente portadores da SIDA. Isso se deve ao fato do comprometimento imunocelular desses pacientes, ser um fator primordial e de predisposição para infecções oportunistas como por esse tipo de fungo (MOREIRA et al., 2006).

O presente artigo, sob o tema “Neurocriptococose como complicação da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida” tem como objetivo relatar o caso de um paciente acometido com otite de repetição, discutindo a apresentação clínica, complicações e decisões terapêuticas, associada à infecção pelo HIV e contribuir para o conhecimento dos aspectos clínicos desta patologia, visto suas complicações. A esse respeito, tem-se como metodologia a confecção de uma pesquisa baseada em um relato de caso e revisão bibliográfica, sustentada por artigos selecionados em plataformas científicas. Como marco teórico deste artigo, essa epígrafe tem-se as ideias sustentadas por PAPPALARDO (2002), cuja tese central de seus trabalhos aponta para a epidemiologia da criptococose, a susceptibilidade da doença em pacientes HIV positivos, o diagnóstico e a terapêutica dessa patologia. A importância deste trabalho justifica-se por expor as principais características da Neurocriptococose e, por meio da análise de um caso específico, confirmar e demonstrar a relação dessa infecção como oportunista em pacientes Imunodeprimidos.

2 METODOLOGIA

Este trabalho é classificado, quanto à natureza, como uma pesquisa básica, uma vez que se baseia em verdades já estabelecidas e universais, com o objetivo de gerar novos conhecimentos úteis para o avanço da Ciência, sem aplicação prática prevista (GERHARDT; SILVEIRA, 2009). Em relação à abordagem, é classificado como uma pesquisa qualitativa que “não se preocupa com representatividade numérica, mas, sim, com o aprofundamento da compreensão de um grupo social, de uma organização, etc” (GERHARDT; SILVEIRA, 2009, P.31).

O artigo se trata, quanto aos objetivos, de uma pesquisa explicativa, descritiva e exploratória. Uma pesquisa explicativa visa a explicar determinado assunto tendo como base materiais e dados já estabelecidos. Por sua vez, a pesquisa descritiva se baseia em diversas informações sobre o assunto pesquisado, além de descrever os fatos de determinada situação problema (Gerhardt; Silveira, 2009). A pesquisa exploratória, tem como objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema, com vistas a torná-lo mais explícito ou a construir hipóteses (GERHARDT; SILVEIRA, 2009).

Quanto aos procedimentos, é classificado como uma pesquisa de revisão bibliográfica e como estudo de caso sobre o tema “Neurocriptococose como complicação da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida”. Foi selecionado um paciente imunodeprimido, portador do vírus HIV, e acometido por *Cryptococcus neoformans*, avaliando-se a idade, sexo, associação com o vírus da Imunodeficiência Humana, complicações e a conduta indicada, além de uma explicação e levantamento de literaturas sobre o tema abordado.

Para realização dessa pesquisa foram selecionados 12 artigos, através do SciELO e Google Acadêmico, utilizando os seguintes termos de buscas: Neurocriptococose, *Cryptococcus neoformans* e criptococose e AIDS.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Criptococose com acometimento do Sistema nervoso central associada à AIDS possui elevada morbidade e mortalidade. O fungo do gênero *Cryptococcus* possui 34 espécies, sendo a *Cryptococcus neoformans*, a mais importante nesse caso, uma vez que é o agente mais comum responsável pelo acometimento do SNC, em particular das meninges. Essa espécie possui duas variedades, *Cryptococcus neoformans neoformans* e *Cryptococcus neoformans gattii*, variando de acordo com o clima de cada região. Verificou-se que em clima temperado, havia mais prevalência da variedade *Cryptococcus neoformans neoformans* e em climas tropicais e subtropicais como no Brasil, a maioria isolada foi de *Cryptococcus neoformans gattii*. Além disso, esse gênero é subdividido em 5 sorotipos, classificados devido aos antígenos da cápsula mucopolissacarídea que se localiza ao redor das células. Os sorotipos são representados por letras de A a D, sendo: A, B, C, D e AD. Segundo Pappalardo (2002), “Os sorotipos A, D e AD foram agrupados na variedade *neoformans*, e os sorotipos B e C, na variedade *gattii*” (PAPPALARDO, 2002).

Os locais mais comuns de se encontrar esse tipo de levedura, ou seja, o *Habitat* desse fungo, possui ampla distribuição mundial e são encontrados, principalmente, no solo e em nichos e excretas de aves e morcegos, além de poderem existir em vegetais do gênero *Eucalyptus sp* e excretas de baratas. Em relação à associação com o HIV, o *Cryptococcus neoformans neoformans* é a variedade que mais infecta imunocomprometidos, ao contrário do *Cryptococcus neoformans gattii*, mais associado à imunocompetentes (PAPPALARDO, 2002).

Em relação a virulência, o *Cryptococcus neoformans* apresenta cápsula, que tem como característica inibir a fagocitose, deprimir a inflamação e a resposta imune celular e humoral, além de ser um potente potencializador da infecção. Somado se isso, deve-se levar em consideração a virulência da cepa, o tamanho do patógeno ou parte do patógeno capaz de causar infecção e a capacidade imune do hospedeiro, sendo essa última, o principal fator desencadeante da infecção. O tropismo para o Sistema nervoso central se dá uma vez que as células do *Cryptococcus neoformans* possuem substâncias específicas, ou seja, adesinas, para com receptores localizados nos neurônios e no plexo corioide, local onde é produzido a maior parte do Líquor cefalorraquidiano (LCR). Outra característica que explica esse tropismo, é que a produção de melanina pelo fungo depende de substratos para que ocorra a fenoloxidase e esses substratos são encontrados no SNC, como as catecolaminas, dopamina, norepinefrina ou noradrenalina e a epinefrina ou adrenalina (PAPPALARDO, 2002).

O HIV, em resumo, é um retrvírus causador da AIDS que ataca o sistema imunológico humano, principalmente os linfócitos TCD4+. Sendo assim, como o *Cryptococcus neoformans* se trata de um fungo oportunista, pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência humana estão, logicamente, mais susceptíveis. Segundo dados do Ministério da Saúde, a Criptococose é a quinta causa de infecção oportunista nesses indivíduos (PAPPALARDO, 2002).

Segundo dados do Ministério da Saúde, a soma dos casos de AIDS notificados no Brasil no período de 1996 a 2016 foram 550.181. Tendo como base o fato de que estima-se que 5% a 13% dos pacientes com Aids desenvolvam doença criptocócica em algum estágio da doença, calcula-se que durante esse período de 20 anos, em média, 49.516 dessas pessoas portadoras do HIV, foram acometidas por Criptococose. Analisando esse número por ano, tem-se que, aproximadamente, 27.509 pessoas em média, foram notificadas por ano com HIV, e destas, 2.475 tiveram a Criptococose como infecção oportunista.

Tabela 1 – Notificação dos casos de AIDS no Brasil de 1996 a 2016

Ano Notificação	Frequência	Ano Notificação	Frequência
1996	14.249	2007	22.895
1997	18.422	2008	27.523
1998	25.187	2009	29.857
1999	23.678	2010	30.654
2000	23.314	2011	35.834
2001	24.273	2012	34.089
2002	24.538	2013	34.540
2003	24.350	2014	32.596
2004	25.905	2015	30.396
2005	28.863	2016	11.648
2006	27.370	Total: 550.181	

Fonte: Ministério da Saúde

De acordo com Sugar (1991), “deve-se suspeitar de criptococose em todo paciente com Aids, ainda que este apresente apenas febre e mal estar geral; porém, o diagnóstico definitivo ou de certeza para criptococose de SNC é dado pela cultura positiva”. Os sinais clínicos mais comuns da infecção criptocócica são sinais e sintomas de meningite, como cefaléia, febre, letargia, alterações de personalidade e perda de memória. Esses sintomas ocorrem normalmente de 28 a 14 dias antecedentes ao teste diagnóstico positivo. Segundo Denning *et al.* (1991), “As complicações da meningite criptocócica incluem: hidrocefalia, distúrbios visuais, incluindo cegueira, perda de audição, acometimento de nervos cranianos, ataxia, convulsões e demência”.

A infecção pelo *Cryptococcus neoformans* depende, primordialmente, da capacidade da resposta imune do hospedeiro. Em pacientes com AIDS, a doença se caracteriza por uma infecção em tecidos fora do sistema nervoso central, como nos pulmões, na pele, próstata e nos olhos. Além disso, há grande número de células do patógeno nos tecidos acometidos. De acordo com Pappalardo (2002), “A criptococose pode estar associada a outras micoses profundas ou cutâneas, tais como paracoccidioidomicose, histoplasmose, candidíase, pitíriase versicolor e dermatofitoses” (PAPPALARDO, 2002).

O diagnóstico da criptococose pode ser feito por exame histopatológico, micológico, análise do líquido e pesquisa do antígeno capsular. Pacientes com *Cryptococcus neoformans* possuem o líquido com elevado número de leucócitos (pleocitose), predominantemente, de linfócitos. O exame Microscópico direto para Fungos com Tinta-da-China ou tintura de Nanquim é utilizado com a finalidade de detectar a presença do *Cryptococcus neoformans* no LCR. A coloração para a análise histopatológica mais utilizada é a hematoxilina-eosina e Gomori (PAPPALARDO, 2002). “O exame direto com Tinta-da-China demonstra levedura capsulada em 75% ou mais, dos casos de Aids. Em pacientes sem Aids, a sensibilidade do teste, cai para apenas 50% (CHUCK & SANDE, 1989; POWDERLY, 1993)”.

A prova do látex para pesquisa de antígeno polissacarídico em líquidos corpóreos tais como: LCR, soro e urina, é a melhor opção para o diagnóstico rápido e sensível em todos os casos (Kovacs et al. 1985; Powderly, 1993). Partículas de látex são cobertas com a imunoglobulina específica obtida de soro de coelho inoculado com suspensão da levedura. As partículas misturadas às amostras biológicas de pacientes, em uma ou mais diluições, ou seja, exame quantitativo, aglutinam-se e formam suspensão granulosa. Aglutinação positiva com amostra diluída a 1:4 sugere infecção criptocócica e se a reação persistir, frente à amostra diluída a 1:8, indica doença ativa. O fungo *Trichosporon beigelli* possui um antígeno que é comum ao antígeno polissacarídico capsular do *C. neoformans*, podendo produzir resultado falso-positivo na reação do látex. Além disso, o soro deve ser tratado com enzimas proteolíticas, para se efetuar a eliminação de fator reumatóide e outros materiais (MCMANUS & JONES, 1985).

A terapêutica utilizada para o tratamento da Criptococose é a de medicamentos antifúngicos. Os principais usados são a Anfotericina B, o Fluconazol, 5-Fluorocitosina e o Itraconazol. No geral, os antifúngicos possuem quatro mecanismos de ações básicos, sendo eles: ação na integridade da membrana celular dos fungos, principalmente no ergosterol, um componente da membrana que devido à ação dos medicamentos (Anfotericina B e Fluconazol por exemplo), leva a uma formação de uma membrana defeituosa e a perda da permeabilidade seletiva. Os outros mecanismos são a ação na biossíntese do ergosterol, atuação na parede celular e por último, na síntese do DNA (PAPPALARDO, 2002).

Tendo como base essas informações, e com a finalidade de exemplificar e reforçar os fatos descritos, relatamos o caso do paciente M.S.C, sexo masculino, 26 anos e estudante. Queixa-se de cefaléia fronto-occipital de forte intensidade, associada à febre não termometrada e a vômitos, com duração de 15 dias, sem relato prévio de comorbidade. Ao exame físico, o paciente apresentava-se em regular estado geral, avaliação da Escala de Coma de Glasgow igual a 15, eupneico em ar ambiente, com pupilas isocóricas e fotorreativas sem déficits focais. Todavia, possuía sinais de meningismo. Nos exames laboratoriais tem-se como resultado: Hb 14,7 (VR: 12,0 a 15,5 g/dL); Leucócitos 6.000 (VR: 4.000 mm³ a 10.000 mm³); ureia 28 (VR: 10 a 50 mg/dL); creatinina 1,4 (VR: 0,7 a 1,5 mg/dL); Sódio (Na): 137 (VR: 135 a 145 mmol/L); e Potássio (K): 3,6 (VR: 3,5 a 5,0 mmol/L).

Foi realizada análise do líquido, obtendo como resultado: glicose 57 mg/dL, proteínas 20,5 mg/dL e citometria 100% mononucleares. A tintura de Nanquim foi positiva para a presença do *Cryptococcus*. Foi feito um teste rápido para HIV, que deu positivo, confirmado com sorologia. Diante de tal, foi proposto tratamento medicamentoso com anfotericina B, bem como raquicentese de alívio, seguido de manutenção com fluconazol e antiretroviral. A terapêutica utilizada teve boa evolução, com prognóstico positivo para o quadro do paciente (DADOS DO HOSPITAL CÉSAR LEITE, 2017).

4 CONCLUSÃO

A maior parte dos casos de criptococose é diagnosticada como meningoencefalite de caráter insidioso, tendo febre como sintoma mais frequente, ao lado das manifestações relacionadas ao acometimento do SNC. Predominantemente em adultos jovens e pessoas de meia idade, especialmente do sexo masculino, sendo em alguns casos a manifestação clínica inicial do HIV. O conhecimento sobre essa patologia e todas as suas relações, um diagnóstico rápido e seguro, e saber tratar o paciente com eficácia e eficiência são fatores decisivos para o sucesso na abordagem desse tipo de problema.

5 REFERÊNCIAS

BRASIL (Org.). **O que é HIV**. 2017. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv>>. Acesso em: 21 out. 2017.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. DST.AIDS. **Casos de aids identificados no Brasil: Frequência segundo Ano Notificação; período: 1996-2016**. 2016.

CAMPOS, E. P.; et al. Estudo retrospectivo terapeutico da neurocriptococose em 112 aidéticos ou não. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 4, n. 25, p.241-246, out. 1992.

CHUCK, M.N., SANDE, M.A. **Infections with Cryptococcus neoformans in the acquired immunodeficiency syndrome.** **N Eng J Med** 1989; 321: 794-9

DENNING, D. W., ARMSTRONG, R.W., LEWIS, B.H., STEVENS, D.A. **Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome.** **Am J Med** 1991; 91: 267 – 72

FERNANDES, O.F.L. et al. Cryptococcus neoformans isolados de pacientes com AIDS. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 33, n. 1, p. 75-78, Feb. 2000 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822000000100011&lng=en&nrm=iso>. access on 22 Oct. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822000000100011>.

GERHARDT, T. E.; SILVEIRA, D.T. Métodos de pesquisa. **UFRGS Editora**. Rio Grande do Sul, 2009.

MCMANUS, E.J., JONES, M. **Detection of a Trichosporon beigeli antigen cross- reactive with Cryptococcus neoformans capsular polyssaccharide in serum from a patient with disseminated Trichosporon infection** **J Clin Microbiol** 1985; 21: 681-5

MOREIRA, T. A.; et al. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberlândia, v. 39, n. 3, p.255-258, maio 2006.

PAPPALARDO, M. C. S. M. **CRÍPTOCOCOSE EM AIDS: ESTUDO CLÍNICO E MICROBIOLÓGICO EM 35 PACIENTES ACOMPANHADOS NO “INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS”, SÃO PAULO, DE 1995 A 1997.** 1995. 106 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Coordenadoria de Controle de Doenças (ccd) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2002. Disponível em: <[file:///C:/Users/Fernanda Alvez Luz/Downloads/831-Tese_CCD_ISP_Pappalardo,_MCSM_2002.pdf](file:///C:/Users/Fernanda%20Alvez%20Luz/Downloads/831-Tese_CCD_ISP_Pappalardo,_MCSM_2002.pdf)>. Acesso em: 22 out. 2017.
Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. **Clin Infect Dis** 1993; 17: 837-42
Sugar AM. Overview: Cryptococcosis in the patient with AIDS. **Mycopathologia** 1991; 114: 153-7