

# Neurocriptococose por *Cryptococcus gattii* resistente a fluconazol em imunocompetente

## *Fluconazole-resistant neurocryptococcosis caused by Cryptococcus gattii in immunocompetent individuals: case report*

Angela Carosi Augusto Galvão de Souza Lima<sup>1</sup>, Shizuo Ishiwaki Jr.<sup>1</sup>, Daniella de Rezende Duarte Maksymczuk<sup>2</sup>

Recebido da Universidade de Mogi das Cruzes, SP, Brasil.

### RESUMO

A criptococose é uma doença fúngica sistêmica causada por *Cryptococcus neoformans*, que acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos, podendo eventualmente acometer imunocompetentes. Existem duas variedades da espécie (*neoformans* e *gattii*), com características diferentes, mas clinicamente semelhantes, sendo possível sua distinção apenas por do teste de identificação da espécie. O tratamento preconizado é constituído por anfotericina B e fluconazol endovenosos, com duração de meses, existindo pouco relato na literatura sobre resistência à terapêutica habitual ou tratamento alternativo. Neste trabalho, é relatado um caso de neurocriptococose por *C. gattii* resistente a fluconazol em imunocompetente, no qual foi realizada anfotericina B endovenosa associada a intratecal sem sucesso, evoluindo o paciente a óbito por prováveis complicações da hidrocefalia obstrutiva.

**Descritores:** Meningite criptocócica; Fluconazol/tratamento farmacológico; Anfotericina B/tratamento farmacológico; Imunidade; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

Cryptococcosis is a systemic fungal disease caused by *Cryptococcus neoformans*, which primarily affects immunocompromised individuals, but may occasionally affect immunocompetent individuals. There are two varieties of the species, with different, but clinically similar characteristics, with their distinction being possible only through the species identification test. The recommended treatment consists of intravenous amphotericin

B and fluconazole, for some months. There are few reports in the literature on resistance to standard therapy, or an alternative treatment. In this study, we describe a case of fluconazole-resistant neurocryptococcosis by *Cryptococcus gattii* in immunocompetent individuals, who unsuccessfully received intravenous and intrathecal amphotericin B, with the patient progressing to death from probable complications of obstructive hydrocephalus.

**Keywords:** Meningitis, cryptococcal; Fluconazole/drug therapy; Amphotericin B/drug therapy; Immunity; Humans; Case reports

### INTRODUÇÃO

Criptococose é uma doença fúngica sistêmica, com apresentação aguda, subaguda ou crônica, causada principalmente por duas espécies do complexo *Cryptococcus neoformans*, *C. neoformans* e *C. gattii*.<sup>(1)</sup> *C. neoformans* é o principal responsável pela infecção, acometendo geralmente indivíduos imunocomprometidos, enquanto o *C. gattii* preferencialmente acomete imunocompetentes e apresenta distribuição limitada principalmente a regiões tropicais e semitropicais.<sup>(2)</sup> No entanto, durante a última década, surgiram evidências sobre a incidência generalizada de criptococose pelo *C. gattii* na Ásia, África, Austrália, América do Sul e surtos em partes da América do Norte.<sup>(3)</sup>

Estes fungos têm importante tropismo pelo sistema nervoso central, sendo a meningoencefalite sua forma mais comum de apresentação. Os casos de meningite não tratados evoluem a óbito em semanas a meses.<sup>(4)</sup>

Geralmente afeta primariamente os pulmões com período de incubação de 6 meses, podendo disseminar por meio da via hematogênica para o sistema nervoso central, pele e olhos, entretanto pode acometer apenas o sistema nervoso central causando meningite.<sup>(5)</sup>

O tratamento é realizado com anfotericina B, flucitosina e fluconazol, sendo a maioria das cepas sensíveis aos antifúngicos, com poucos relatos recentes de resistência.

Descreveremos um caso de primo infecção de sistema nervoso central por *C. gattii* resistente a fluconazol em paciente imunocompetente.

### RELATO DE CASO

F.P.B., 39 anos, sexo masculino, pardo, brasileiro, natural e procedente de Imaculada (PA), casado, Ensino Médio incom-

1. Hospital das Clínicas Luzia de Pinho Melo, Mogi das Cruzes, SP, Brasil.

2. Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP, Brasil.

Data de submissão: 6/10/2014 – Data de aceite: 10/10/2014

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Angela Carosi Augusto Galvão de Souza Lima

Rua Luiz da Silva Pires, 1.144 – Vila Oliveira

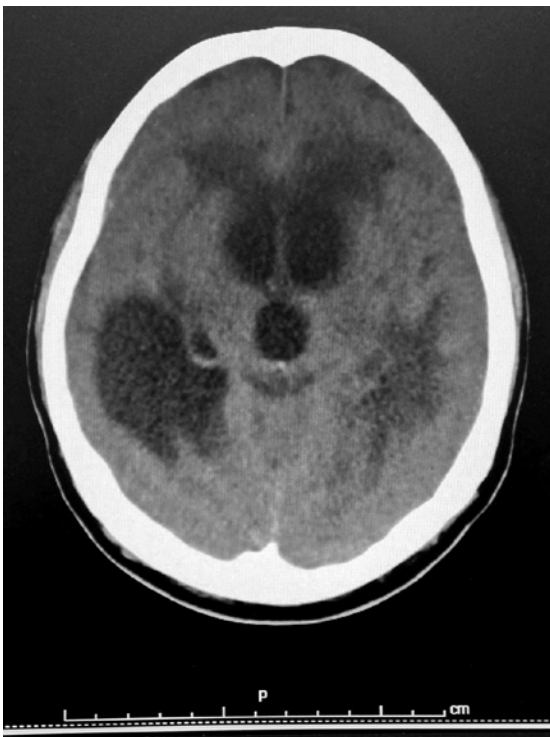
CEP: 08790-210 – Mogi das Cruzes, SP, Brasil

Tel.: (11) 96898-2468 – E-mail: angelacarosi@hotmail.com

pleto, católico e ex-motorista agrícola. Ex-etilista há 4 anos, com antecedente de epilepsia há 7 anos, em uso regular de clonazepam, carbamazepina e fenobarbital, e ausência de crises há 4 anos. Durante a infância morou em área rural.

Deu entrada no pronto-socorro do Hospital das Clínicas Luzia de Pinho Melo, em Mogi das Cruzes (SP), com história de vômitos persistentes há 10 dias e piora há 4 dias, acompanhado de episódios de febre, crises convulsivas frequentes, anorexia, queda do estado geral com dificuldade para deambular e torpor.

Na admissão, apresentava-se em mau estado geral, sonolento, afebril (temperatura axilar de 36°C), ausência de sinais meníngeos e déficit motor, glicemia capilar normal (118mg/dL), taquicárdico (frequência cardíaca de 132bpm), hipertenso (150/103mmHg), eupneico (frequência respiratória de 13irpm) e oximetria de pulso em ar ambiente de 95%. Tomografia de crânio sem contraste de entrada (Figura 1) evidenciou sinais de hidrocefalia obstrutiva, sendo submetido à derivação ventricular externa. Durante o procedimento foi coletado líquido de aspecto límpido, com os seguintes resultados laboratoriais: glicose de 55mg/dL (valor de referência: 47 a 72mg/dL), proteínas de 86mg/dL (valor de referência: 15 a 40mg/dL), cloreto de 117mmol/L (valor de referência: 98 a 107mmol/L), leucócitos de 19/mm<sup>3</sup> com 95% de linfócitos e 5% de neutrófilos (valor de referência: <4/mm<sup>3</sup>), hemácias de 12/mm<sup>3</sup> (valor de referência: 4/mm<sup>3</sup>), bacterioscopia e cultura negativas, pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) negativa e anticorpo IgG para neurocisticercose não reagente.



**Figura 1.** Tomografia de crânio sem contraste, realizada em 31 de julho 2013. Sinais de hidrocefalia assimétrica, sendo maior em corno temporal do ventrículo lateral direito. Hipotenuação periventricular, sugerindo hidrocefalia hipertensiva.

Foi admitido na unidade de terapia intensiva e iniciado tratamento empírico para as hipóteses de meningite viral, abscesso cerebral e neurocisticercose. Foram realizados exames adicionais para elucidar o caso, dentre eles pesquisa de HIV 1 e 2 (não reagentes), sífilis (não reagente) e hepatites virais (não reagentes).

Devido à não melhora clínica, foi realizada nova coleta do líquido, e a bacterioscopia, neste momento, veio positiva para leveduras; o teste da tinta-da-china também resultou positivo, sendo feita a hipótese diagnóstica de neurocriptococose. O tratamento empírico foi suspenso e foi introduzida anfotericina B. Posteriormente, o diagnóstico se confirmou pelo crescimento de *Cryptococcus spp* na cultura do líquido. Foi identificada, então, a espécie *Cryptococcus gattii* pelo Instituto Adolf Lutz, com o teste de sensibilidade a antifúngicos evidenciando resistência ao fluconazol (MIC=8mg/mL pelo método EUCAST, 2008; com valores de referência S ≤2/ SDD = 4/ R ≥8mg/mL) e sensibilidade à anfotericina B.

A avaliação da imunidade do paciente foi analisada pelo Serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM 56), sendo sua imunofenotipagem normal.

Evoluiu com internação prolongada na unidade de terapia intensiva, dependente de derivação ventricular externa pela hidrocefalia, com tentativas de retirada sem sucesso. Apresentou um episódio de meningite bacteriana secundária por *Acinetobacter baumannii* tratada com polimixina B, e pneumonia nosocomial tratada com meropenem. As escórias nitrogenadas elevaram-se neste período sem necessidade de terapia de substituição renal.

Após 30 dias de tratamento, as culturas seriadas ainda permaneciam positivas para *Cryptococcus spp.*, sendo optado, então, pela administração sinérgica de anfotericina B intratecal.

O paciente cursou com períodos de melhora clínica parcial, mas com persistência da positividade para *Cryptococcus spp.* após 60 dias de tratamento, quando apresentou nova piora clínica com rebaixamento do nível de consciência e piora da hidrocefalia, evoluindo para morte encefálica e óbito.

## DISCUSSÃO

Anteriormente, a criptococose era considerada uma patologia de incidência rara, geralmente associada ao uso de corticoides, *diabetes mellitus*, drogas imunossupressoras, linfoma e outros tumores. Com o aparecimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), a incidência aumentou, e, atualmente, esta micose é uma das infecções oportunistas mais diagnosticadas em pacientes imunocomprometidos. No entanto, nos últimos anos, vem sendo também relatado o aumento do número dos casos em imunocompetentes.

A criptococose é uma doença fúngica causada por duas variedades da espécie do *Cryptococcus neoformans* (*neoformans* e *gattii*). Existem pelo menos outras 38 espécies de *Cryptococcus*, mas raramente relacionadas à doença. Sua única forma contágio descrita é pela inalação do fungo a partir do meio ambiente, estando presente no solo, árvore, ar e água. O nicho ecológico da variedade *gattii* é a árvore de eucalipto.<sup>(2)</sup>

Inicialmente ocorre uma infecção pulmonar, podendo ou não se disseminar para outros órgãos. Geralmente, em indivíduos imunocompetentes, a infecção se restringe aos pulmões sem causar sintomas. Entretanto a manifestação típica da doença é a meningoencefalite subaguda ou crônica, com cefaleia progressiva e presença de sinais meníngeos, podendo ou não apresentar febre e convulsões.

A hipertensão intracraniana e a formação de criptocomas, forma granulomatosa da doença que se manifesta como lesão expansiva intraparenquimatosa com efeito de massa e evolui com sintomas neurológicos focais ou síndrome de hipertensão intracraniana, são as principais complicações, sendo incomum a hidrocefalia obstrutiva.

Nos casos de meningoencefalite, geralmente o líquido apresenta discreto aumento de leucócitos com predomínio linfocitário, proteinorraquia aumentada e glicorraquia reduzida. A coloração com tinta nanquim permite a visualização das leveduras, e o exame de aglutinação em látex apresenta altas sensibilidade e especificidade. O diagnóstico é estabelecido identificando-se a levedura em cultura nas amostras de líquido, sangue, escarro ou outro tecidos aparentemente infectados. Todos os pacientes diagnosticados devem realizar exames de imagem para descartar criptocomas ou sinais de hidrocefalia.

Após o diagnóstico de criptococose, pode se ainda realizar a identificação das espécies das leveduras do gênero *cryptococcus*. A importância desta diferenciação entre as duas espécies está na dificuldade em obter uma resposta terapêutica adequada em pacientes infectados com *C. gattii*.<sup>(1)</sup> Existem duas grandes revisões comparando *C. gattii* e *C. neoformans*, que concluíram que o primeiro ocorre comumente em indivíduos imunocompetentes; frequentemente produz criptocomas, que estão associados a complicações do sistema nervoso central, como hidrocefalia, paralisia de pares cranianos e convulsões; e requer tratamento antifúngico mais prolongado.<sup>(6,7)</sup>

O tratamento requer uma terapia de indução por pelo menos 4 semanas com anfotericina B associada ou não a flucitosina, com repetidas punções lombares para confirmar a esterilização do líquido e monitorização da hidrocefalia. Deve ser seguida por terapia de consolidação com fluconazol durante 8 semanas. Após a terapia de indução e consolidação, é indicada a terapia de manutenção com fluconazol, em dose menor, por 6 a 12 meses.<sup>(8)</sup>

Não existem muitos relatos de resistência ao tratamento antifúngico na literatura. No entanto, Favaleza et al.,<sup>(1)</sup> por meio de estudo prospectivo em pacientes HIV positivos e negativos, isolaram *C. gattii* resistente a fluconazol em um paciente HIV positivo, e, nos pacientes imunocompetentes, todos os isolados da espécie *gattii* foram suscetíveis aos antifúngicos, exceto um, o

qual apresentou 20% de suscetibilidade dose-dependente diante do fluconazol.

De Bedout et al.<sup>(7)</sup> também observaram em amostras de *C. gattii* oriundas da Colômbia concentrações inibitórias mínimas mais elevadas para anfotericina B, itraconazol e fluconazol. Estes resultados indicam que, *in vitro*, estes antifúngicos não exercem uma ação inibitória tão marcante como esperada, podendo apontar para a necessidade de terapia prolongada nos pacientes infectados por esta espécie.

Em síntese, apesar da maior incidência da criptococose em pacientes imunocomprometidos, a infecção também pode ocorrer em imunocompetentes. Além disto, com o surgimento de cepas resistentes, provavelmente devido ao aumento da incidência e do uso de antifúngicos,<sup>(9)</sup> atualmente é importante a identificação da espécie do *cryptococcus* e seu grau de suscetibilidade aos antifúngicos, principalmente quando o paciente não apresenta boa resposta à terapêutica inicial.

## REFERÊNCIAS

1. Favaleza OC, Ribeiro LC, Tadano T, Fontes CJ, Dias FB, Coelho BP, et al. [First description of phenotypic profile and in vitro drug susceptibility of *Cryptococcus* SSP yeast isolated from HIV-positive and HIV-negative patients in State of Mato Grosso]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(6):661-5. Portuguese.
2. Springer DJ, Chaturvedi V. Projecting global occurrence of *cryptococcus gattii*. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(1):14-20.
3. Washington State Department of Health. Reporting and Surveillance Guidelines. Cryptococcal Disease. *Cryptococcus Gattii* (Rare Disease of Public Health Significance [Internet] Washington (DC); 2011. [cited 2016 Jun 21]. Available from: <http://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/5100/420-050-Guideline-Cgattii.pdf>
4. Chaturvedi V, Chaturvedi S. *Cryptococcus gattii*: a resurgent fungal pathogen. *Trends Microbiol*. 2011;19(11):564-71.
5. Cookman L, Hugi M. Meningitis secondary to *Cryptococcus gattii*, an emerging pathogen affecting immunocompetent hosts. *World J Emerg Med*. 2013;4(2):151-3.
6. Byrnes EJ 3<sup>rd</sup>, Bartlett KH, Perfect JR, Heitman J. *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals. *Microbes Infect*. 2011;13(11): 895-907.
7. De Bedout C, Ordonez N, Gomes BL, Rodrigues MC, Arango M, Restrepo A, et al. In vitro antifungal susceptibility of clinical isolates of *cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and *C. neoformans* var. *gattii*. *Rev Iberoam Micol*. 1999;16(1):36-9.
8. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291-322.
9. Pappalardo MC, Melhem MS. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2003;45(6):299-305.