

## MENINGOENCEFALITE CAUSADA POR *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* EM PACIENTES PORTADORES DE HIV/AIDS

Larissa Aparecida Moreira<sup>1</sup>, Sílvia Caroline Batista<sup>1</sup>, Aline Gritti<sup>2</sup>, Joyce Beira Miranda da Silva<sup>3</sup>, Maria Helena Comune Vido<sup>4</sup>.

- 1- Acadêmicos do 4º semestre do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA
- 2- Orientadora- Docente de micologia do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA
- 3- Colaboradora- Coordenadora do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA
- 4- Colaboradora- coordenadora do curso de pedagogia do Centro Universitário Amparense- UNIFIA

### Resumo

A criptococose é uma micose que pode ser classificada tanto como sistêmica quanto oportunista. É ocasionada por duas variantes do fungo *Cryptococcus neoformans*, através da inalação de esporos destas espécies. No organismo, apresenta tropismo ao Sistema Nervoso, se alojando no cérebro e nas meninges, causando assim a meningoencefalite criptocócica, sendo esta a forma mais grave e letal da infecção. O diagnóstico ocorre devido a achados clínicos em materiais biológicos em análise, o mais utilizado é o LCR, devido a grande predileção do fungo pelo líquido. Em pacientes portadores do HIV/AIDS ocorre uma maior incidência, devido ao imunocomprometimento pré-existente.

**Palavras-chave:** Meningoencefalite, criptococose, imunocomprometido, HIV.

### Introdução

Micoses são patologias causadas por fungos. Os fungos se classificam no reino *Fungi* desde 1969. Anteriormente a essa data eram considerados do reino *Plantae* devido à sua semelhança aos vegetais. A mudança de taxonomia se deve a forma como os integrantes desses reinos se alimentam: no reino *Plantae*, ocorre a realização de fotossíntese para a obtenção de alimentos, enquanto no reino *Fungi*, os nutrientes para sua alimentação são oriundos da matéria orgânica de onde se encontram alojados. Podem se classificar como saprófitas, se alimentando de matéria orgânica em decomposição ou parasitas, se alimentando de nutrientes presentes em organismos vivos. Os fungos podem se apresentar em duas morfologias: como leveduras -seres unicelulares- ou como fungos filamentosos

(mais conhecido como bolores), seres pluricelulares, com formação de hifas e reconhecimento microscópico através de suas estruturas de reprodução, os micélios (ALMEIDA, 2015).

As micoses podem ser classificadas como micose superficial, cutânea, subcutânea, sistêmica e oportunista. Neste artigo é dado enfoque nas micoses oportunistas. A micose oportunista é classificada por ser uma micose que acomete pacientes imunocomprometidos, como portadores de HIV/AIDS, pacientes transplantados, ou pacientes que se submetem a antibioticoterapia por longos períodos. Os fungos capazes de causar esse tipo de patologia são termoresistentes, tornando seu fator de virulência ainda maior. (MOLINARO *et al*, 2009)

A criptococose é um exemplo de micose oportunista. A forma mais letal de comprometimento do organismo humano é a meningoencefalite (inflamação do cérebro e meninges, em que há aumento do número celular no líquido cefalorraquidiano). Dados revelam que aproximadamente 957.000 casos acontecem todo ano em portadores da imunodeficiência adquirida, porém, como não é considerada uma doença de notificação compulsória, não é possível estimar dados mais precisos. (OLIVEIRA, MELHEM, 2014)

## **Materiais e Método**

Trata-se de um artigo de revisão bibliográfica realizado a partir da busca de artigos científicos nas bases de dados, SCIELO (Biblioteca Eletrônica Científica Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), através dos descritores criptococose, *Cryptococcus neoformans*, imunocomprometimento.

## **Objetivos**

Trabalho realizado com o intuito de elucidar a forma de contaminação e disseminação das micoses consideradas oportunistas que acometem o Sistema Nervoso Central, no caso a Criptococose, relatando a melhoria na forma diagnóstica, além de apontar os grupos de maior risco para contaminação com o fungo, como portadores da imunodeficiência adquirida, e identificar suas formas de tratamento.

## **Desenvolvimento**

---

A criptococose é ocasionada por fungos do gênero *Cryptococcus* e apesar de existir cerca de 30 espécies, apenas duas delas são as principais associadas a patologias, como a meningoencefalite. A *Cryptococcus neoformans var. neoformans* é denominada cosmopolitana, pois acomete indivíduos imunocomprometidos que moram na cidade. A contaminação que não ocorre de homem para homem ou de homem para animal, se dá por inalação de esporos do fungo presentes em fezes de pássaros (ricas em fonte de nitrogênio, como ureia e creatinina), principalmente de pombos. O fungo pode permanecer viável por cerca de dois anos se houver condições favoráveis, como umidade adequada. A *Cryptococcus neoformans var. gattii* é caracterizada por se apresentar em regiões tropicais e subtropicais e pode manifestar-se em forma de surtos, acometendo portanto, indivíduos imunocomprometidos residentes nas áreas rurais. Nesse caso, o fungo pode ser encontrado em fezes de morcegos ou em *Eucalyptus camaldulensis* e *Eucalyptus tereticornis*. Sua contaminação também acontece a partir da inalação dos esporos, caracterizados por serem a forma de dispersão fúngica (QUEIROZ *et al*, 2008; LOPES *et al*, 1997).

O pulmão é o primeiro sítio de infecção, onde o fungo encontrará barreiras inatas e específicas do hospedeiro, com liberação de citocinas e células fagocitárias. Porém, quando este sistema imunológico não é suficiente para destruir, logo os esporos alcançam o Sistema Nervoso Central, causando conseqüentemente a criptococose. Estudos apontam que os linfócitos T apresentam menor eficiência de combate ao fungo quando este se instala no tecido cerebral, bem como diminuição e atraso de respostas inflamatórias. O fungo, porém, pode permanecer viável por anos no hospedeiro, sem manifestar qualquer sintoma. Estes serão manifestados a partir da queda da imunidade do mesmo, podendo causar a doença nos pulmões, no sistema nervoso central, ou disseminá-la. (QUEIROZ *et al*, 2008; ALMEIDA, 2015; KON *et al*, 2008)

Essa doença pode apresentar evolução sub-aguda ou crônica e compromete na maioria dos casos o Sistema Nervoso Central. Esse fato, segundo estudos, se deve ao tropismo que o fungo possui com nutrientes presentes no líquido cefalorraquidiano, se tornando ótimo meio de crescimento para estes. A sintomatologia varia em cada caso, apresentando geralmente características inespecíficas, tornando difícil o diagnóstico. Alguns pacientes apenas são diagnosticados com a doença após a evolução ao óbito, durante a autópsia. (KON *et al*, 2008)

Nota-se ao longo dos anos que os casos relatados de meningite causada por *Cryptococcus* estão aumentando. Alguns fatores podem ser atribuídos a isso, como por exemplo a melhora no diagnóstico, visto que anteriormente vários casos não eram registrados por não haver diagnóstico correto e específico, o aumento de número de pacientes imunocomprometidos como por exemplo, aqueles que fazem uso de drogas quimioterápicas, pacientes com doenças autoimunes, ou mesmo o aumento do número de portadores do vírus HIV. É perceptível principalmente que pacientes com imunodeficiência adquirida apresentam mais facilmente a doença, tendo em vista que esta é classificada como a micose sistêmica mais frequente em pacientes com AIDS, sendo que a contaminação pelo *C. neoformans* ocorre mais predominantemente nas regiões sul, sudeste e centro-oeste do Brasil, acometendo cerca de 4,4% dos pacientes com AIDS (JUNIOR *et al*, 2010; KON *et al*, 2008; DARZÉ *et al*, 2000)

A patologia ocasionada por *Cryptococcus* é descrita em todas as idades, porém há um número maior de incidência entre jovens e adultos, além de predominância no sexo masculino, sendo que em crianças acomete principalmente as imunocomprometidas. (CORRÊA *et al*, 1999).

### **Morfologia fúngica**

Os *Cryptococcus neoformans var. neoformans* e *var. gattii* têm como característico fator de virulência a sua cápsula, formada pela junção de no mínimo dois polissacarídeos que favorecem assim a redução da resposta imunológica do acometido, diminuindo por exemplo, a resposta de anticorpos. Inibe também a ligação de IgG, assim como o processo de fagocitose. Crescem e se reproduzem em temperaturas próximas a 37°C, além de apresentarem outras características, como a produção de melanina que fortalece a resistência celular do fungo, atividade uréase e também oxidase. (GOMES *et al*, 2010)

Classificam-se como formas assexuadas de basidiomicetos e se apresentam como leveduras ovaladas envoltas por uma cápsula polissacarídea. Em culturas, suas colônias apresentam-se de cores brancas a cremes, com margens lisas e inteiras. A coloração das colônias em tons mais próximos ao marrom se deve a presença da melanina na composição estrutural do fungo, podendo ser observada em meios de cultura que possuam extrato de semente de niger em sua composição. Essa diferenciação favorece a identificação das espécies patogênicas (*Cryptococcus neoformans var. neoformans* e *var. gattii*) das demais variações, uma vez que a produção de melanina é restrita a estas duas espécies. (KON *et al*, 2008)

## Diagnóstico

A identificação da presença do fungo pode ser realizada por microscopia direta, sendo que este método se relaciona com a identificação precisa e potencialmente correta para o agente. A microscopia direta será realizada através da coleta de materiais biológicos, como escarros, LCR (líquido cefalorraquidiano), urina, sangue e aspirados de medula óssea. Nesses casos a visualização das leveduras é facilitada pela adição de tinta da China (Nanquim), onde a cápsula celular fúngica não permite a sua penetração, possibilitando a visualização da célula e diferenciando-a das demais células do material. Esse tipo de coloração recebe o nome de contraste negativo, e pode ser observada na **Figura 1** (QUEIROZ *et al*, 2008).

Figura 1- Visualização das leveduras em microscopia. É possível identificar suas cápsulas a partir do contraste negativo



Fonte: KON *et al*, 2008

O exame comprobatório é a cultura dos fungos, que crescem em diferentes tipos de meio, como o Ágar Sabouraud, o Standard Staib Agar e o Ágar-Sangue, ambos sem a adição de ciclo-heximida, pode-se observar uma cultura na **Figura 2**. Sua temperatura de crescimento varia entre 25 a 37 °C, com sua temperatura ótima a 30 °C. A partir de 48 horas de incubação, colônias de tonalidade creme começam a ser observadas. Os fungos necessitam de fontes de carbono e nitrogênio e para isso há a utilização de glicina, favorecendo seu crescimento. (KON *et al*, 2008)

Figura 2- Cultura de *Cryptococcus neoformans* em standard staib agar.



Fonte: NARDELLI et al, 2005

### **Acometimento dos portadores de HIV/AIDS pelo *Cryptococcus neoformans*.**

Os casos de infecções por *Cryptococcus* em pacientes aidséticos vem aumentando, estimando-se que este tipo de fungo acometa de 5 a 10% dos portadores de HIV/AIDS desde os primórdios da síndrome, além de ser responsável por aproximadamente 2,9 a 13,3% de mortalidades em portadores da mesma (JUNIOR *et al*, 2006; SOUZA *et al*, 2006).

Em estudos realizados por MOREIRA *et al*, 2006, a presença de uma doença de base, como a AIDS, foi responsável por 81,3% dos casos relacionados a micose, tendo índices maiores do que o lúpus eritematoso e neoplasias, sendo considerada uma das patologias com ascensão em diagnóstico em pacientes imunocomprometidos.

A síndrome da imunodeficiência adquirida pode ser transmitida de várias formas, pois o vírus é transportado em líquidos corpóreos, portanto, pelo sangue, leite materno e principalmente a partir de relações sexuais (pelo sêmen ou secreções vaginais). O HIV, retrovírus, apresenta em sua estrutura duas cadeias de RNA viral situadas dentro do capsídeo, apresenta uma capa de proteína, além de proteínas de acoplamento em sua membrana (antígenos gp120). A partir da entrada do vírus no organismo do hospedeiro, este infecta células CD4+, responsáveis por combater infecções. O vírus invade essas células, libera seu RNA viral, e a partir da enzima transcriptase reversa, o RNA é copiado para DNA. Os

vírus se multiplicam e assim sucessivamente atacam o restante das células de defesa, até que seja resultante um número extremamente baixo destas (em casos em que não há o tratamento correto). Nesse ponto, o sistema imune fica muito enfraquecido e sujeito a qualquer tipo de infecção, até mesmo uma simples gripe. Assim, as doenças oportunistas como a criptococose acometem muito mais facilmente indivíduos portadores do vírus HIV (GRAAFF, 2003).

Segundo SILVA, 2004 o acometimento dos pacientes HIV positivos ocorre quando os níveis de CD4 são inferiores a 100 cél./mm<sup>3</sup>.

### **Sintomatologia**

Após contaminação pelo fungo, descreve-se como sintomatologia primária manifestações pulmonares, que tendem a ser similares a patologias como a pneumonia e/ou tuberculose. Em relato de caso apresentado por SOUZA, 2006 a paciente foi medicada para tuberculose por 3 meses e só obteve o diagnóstico conclusivo para infecção por *Cryptococcus* após não ter melhora de caso clínico.

Os pacientes podem apresentar lesões pulmonares, bem como lesões extrapulmonares, apresentando por exemplo, uma meningoencefalite, presente em 80% dos casos com ou sem acometimento pulmonar. Esse tipo de acometimento é descrito como a forma mais grave e letal da doença, sendo preconizado que a pesquisa do fungo em amostra de LCR seja realizada a fim de excluir diagnóstico em pacientes HIV positivos e com períodos febris prolongados. Além de febre, o paciente pode vir a apresentar cefaleia, rigidez na nuca, episódios de vômito, demência progressiva e confusão mental. (KON *et al*, 2008; SILVA, 2004; CORRÊA *et al*, 1999).

Casos de acometimento renal e gênito-urinário são casualmente raros, porém, pode-se explicar a presença de grande quantidade do fungo na excreta urinária devido a composição do fluído. Em casos de fungecemia, a concentração de ureia na urina torna o ambiente propício para a propagação do fungo, sendo então identificado em amostras do fluído biológico. (JUNIOR *et al*, 2006)

### **Tratamento**

A eficácia do tratamento será aumentada quando realizado no estágio inicial da doença. Presume-se que o aparecimento dos sinais e o diagnóstico seja feito em até 30 dias após o estágio

inicial, portanto, se faz necessário que ocorra a identificação do patógeno logo de imediato. (SILVA, 2004)

O tratamento consiste em duas fases: a primeira diz respeito a eliminar ou diminuir a carga fúngica presente no paciente, em especial referindo-se a esterilização do LCR, enquanto a segunda ocorre com a finalidade de manter os níveis de carga fúngicas estabilizadas e negativas. (KON *et al*, 2008)

Os medicamentos preconizados para o tratamento da meningite criptocócica são a Anfotericina B, formas lipídicas da Anfotericina B, Fluconazol, Anfotericina B associada a 5- fluorcitosina, alertando-se para o tratamento com 5-fluorcitosina que deverá ser realizado com a Anfotericina B devido ao seu alto teor tóxico para o organismo. Indica-se a Anfotericina B com associações e também a sua forma lipídica para a utilização na primeira fase de tratamento, sendo que esta deve ocorrer por no mínimo duas semanas, visando a esterilização total do LCR e assim sua negatividade para o fungo. O fluconazol tem sido associado ao tratamento secundário, com a intenção de manter os níveis fúngicos, porém, pode estar associado ao tratamento primário da patologia, apresentando uma lenta resposta em relação a esterilização do LCR. (MOREIRA *et al*, 2006; KON *et al*, 2008; SILVA, 2004)

## **Conclusão**

A meningoencefalite criptocócica ocasionada em pacientes imunocomprometidos ocorre com maior incidência se comparada aos índices do acometimento em pacientes saudáveis (sem doença preexistente). A contaminação pelo *Cryptococcus neoformans var. neoformans* e *var. gatti* ocorre através da inalação dos esporos, sendo que esta micose é necessariamente oportunista, podendo ocorrer na forma sistêmica após sua instalação no organismo. O diagnóstico é realizado de forma simples, rápida e barata, uma vez que se faz necessária a aplicação de apenas uma gota de tinta da china na lâmina contendo o material biológico do paciente e posterior visualização microscópica. Deve-se ressaltar que a cultura do fungo na sua forma filamentosa é privada de laboratórios com níveis de biossegurança de níveis 3 e 4 devido a sua alta patogenicidade nesse tipo de colônia. Em suma, evidencia-se a necessidade da procura do fungo em matérias onde há a suspeita de uma meningite, pois até descartarem-se todas as possibilidades (meningites bacterianas ou virais) o diagnóstico será prejudicado, favorecendo uma menor sobrevivência do paciente em relação aqueles que são diagnosticados logo em primeira instância.

## Referências Bibliográficas

- ALMEIDA, I.C. **A infecção fúngica em saúde pública**. [Dissertação de mestrado em ciências farmacêuticas]. Instituto superior de ciências da saúde Egas Moniz, 2015.
- CORRÊA, M.P.S.C. et al. **Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil**. Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 32(5):505-508, 1999.
- DARZÉ, C. et al. **Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica**. Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 33(1): 21-26, 2000.
- GIORGI, D.R. et al. **Criptococose do sistema nervoso central**. Arq. Neuro-psiquiatria, 32(2): 77-92, 1974.
- GOMES, F.S. et al. **Quimiotipagem e caracterização fenotípica de Cryptococcus isolados em Belém, Estado do Pará, Brasil**. Rev. Pan-Amaz Saúde, 1(4): 43-49, 2010. [doi: 10.5123/S2176-62232010000400007].
- GRAAFF, K.M.V. **Anatomia Humana**. São Paulo, Manoele, 2003.
- JUNIOR, V.L.P. et al. **Criptococose associada à AIDS. A importância do cultivo da urina no seu diagnóstico**. Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 39(2): 230-232, 2006.
- KON, A.S. et al. **Consenso em criptococose**. Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 41(5): 524-544, 2008.
- LOPES, J.O. et al. **Criptococose não associada à AIDS no Rio Grande do Sul: relato de oito casos e revisão da literatura sul-riograndense**. Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 30(5): 369-372, 1997.
- MOLINARO, E. M., CAPUTO, L F G; AMENDOEIRA, M R R (Org). **Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde** . v. 4. Rio de Janeiro: EPSJV, IOC, 2009.
- 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 39(2): 255-258, 2006.
- NARDELLI, V. et al . Identification of Cryptococcus neoformans isolates using Staib agar without creatinine. **Kamera**, Maracaibo , v. 33, n. 2, p. 102-108, jul. 2005
- OLIVEIRA, L., MELHEM, M.S.C. **Cryptococcus neoformans: importância no diagnóstico clínico das formas polimórficas**. Bol. Inst. Adolfo Lutz, 24(1): 49-50, 2014.
- QUEIROZ, J.P.A.F. et al. **Criptococose- uma revisão bibliográfica**. Acta veterinária brasílica, 2(2):32-38, 2008.
- SILVA, R.M.G. **Meningite por cryptococcus neoformans como causa de febre prolongada em pacientes com Aids**. Ver. Assoc. Med. Bras., 50(2): 123, 2004.

SOUZA, M.B. et al. **Criptococose palpebral: relato de caso.** Arq. Bras. Oftalmol., 69(2):265-267, 2006.