



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Meningite criptocócica fatal em paciente com lúpus eritematoso sistêmico juvenil

Erica G. Cavalcante^a, João D. Montoni^b, Guilherme T. Oliveira^a, Lucia M.A. Campos^b, Jose A. Paz^a, Clovis A. Silva^a

^aUnidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^bUnidade de Nefrologia Pediátrica, Instituto da Criança do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 3 de novembro de 2011

Aceito em 14 de maio de 2013

Palavras-chave:

Meningite criptocócica

Infecção

Lúpus eritematoso cutâneo

RESUMO

Cryptococose é uma infecção fúngica causada pelo *Cryptococcus neoformans*, geralmente associada com imunodeficiências e drogas imunossupressoras, e foi raramente descrita em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), particularmente em LES juvenil (LESJ). De janeiro de 1983 a Junho de 2011, 5,604 pacientes foram seguidos em nosso Hospital Universitário e 283 (5%) casos preencheram critérios de classificação diagnóstica do Colégio Americano de Reumatologia para LESJ. Apenas um (0.35%) destes apresentou meningite criptocócica. Esta paciente teve diagnóstico de lúpus aos 10 anos de idade. Aos 15 anos, ela apresentou cefaleia, náuseas e vômitos durante 5 dias, sem febre, após viagem a região de cavernas. Neste momento, ela estava em uso de prednisona 10 mg/dia, azatioprina e hidroxicloroquina. Foi realizada punção lombar e a tintura da Índia foi positiva para cryptococo, a cultura do líquido cerebrospinal também foi positiva para *Cryptococcus neoformans* e a pesquisa de antígeno criptocócico sérico foi positiva em título de 1:280. Azatioprina foi suspensa e anfotericina B liposomal (3 mg/Kg/dia) foi iniciada. No entanto, quatro dias após ela desenvolveu amaurose e coma. A tomografia computadorizada de crânio demonstrou áreas isquêmicas e nódulos sugestivos de infecção fúngica. Após quatro dias, ela desenvolveu sepse grave e vancomicina e meropenem foram iniciados, entretanto foi a óbito devido choque séptico. Portanto, meningite criptocócica foi uma rara e grave infecção oportunista em uma população de lúpus juvenil. Este estudo reforça a importância do diagnóstico precoce e da pronta introdução de agentes antifúngicos, principalmente em pacientes com história de contato com excrementos de pássaros.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: clovisaasilva@gmail.com (C.A. Silva).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.012>

Fatal cryptococcal meningitis in a juvenile systemic lupus erythematosus patient

ABSTRACT

Keywords:

Meningitis, cryptococcal
Infection
Lupus erythematosus, systemic

Cryptococcosis is a fungal infection caused by *Cryptococcus neoformans*, generally associated with immunodeficiency and immunosuppressive agents, and it is rarely reported in systemic lupus erythematosus (SLE), particularly in juvenile SLE (JSLE). From January 1983 to June 2011, 5,604 patients were followed at our University Hospital and 283 (5%) of them met the American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for SLE. Only one (0.35%) of our JSLE patients had cryptococcal meningitis and is described in this report. A 10-year old girl was diagnosed with JSLE. By the age of 15 years, she presented persistent headaches, nausea and vomiting for a 5 day period without fever, after a cave-exploring trip. At that moment, she was under 10 mg/day of prednisone, azathioprine and hydroxychloroquine. A lumbar puncture was performed and India ink preparation was positive for cryptococcosis, cerebrospinal fluid culture yielded *Cryptococcus neoformans* and serum cryptococcal antigen titer was 1:128. Azathioprine was suspended, and liposomal amphotericin B was introduced. Despite of treatment, after four days she developed amaurosis and fell into a coma. A computer tomography of the brain showed diffuse ischemic areas and nodules suggesting fungal infection. Four days later, she developed severe sepsis and vancomycin and meropenem were prescribed, nevertheless she died due to septic shock. In conclusion, cryptococcal meningitis is a rare and severe opportunistic infection in juvenile lupus population. This study reinforces the importance of an early diagnosis and prompt introduction of antifungal agents, especially in patients with history of contact with bird droppings.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Infecções são frequentemente observadas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), com elevados percentuais de morbidade e mortalidade. As principais etiologias são bactérias, vírus, protozoários e fungos.^{1,2}

A criptococose é uma infecção fúngica causada por *Cryptococcus neoformans*, geralmente associada a agentes primários ou secundários causadores de imunodeficiência e imunossupressão.³ O sistema nervoso central (SNC) é o local onde essa infecção ocorre mais comumente,³ com sinais e sintomas de meningite insidiosos e inespecíficos.⁴ É digno de nota que a infecção criptocócica tem sido raramente descrita em adultos com LES,⁵⁻¹⁰ especialmente em pacientes com LES juvenil (LESJ).^{4,8}

Por essas razões, de janeiro de 1983 até junho de 2011 foram seguidos 5.604 pacientes na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e 283 (5%) deles atendiam aos critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR)¹¹ para LES. Apenas um (0,35%) de nossos pacientes com LESJ padecia de meningite criptocócica, e esse artigo descreve o caso. Esse estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Local do hospital universitário.

Relato de caso

Menina com 10 anos, diagnosticada com LESJ com base em erupção malar, fotossensibilidade, úlceras orais, anticorpos antinucleares (ANA) 1/200 (padrão fino denso salpicado), e presença de anticorpos anti-DNA de duplo filamento (anti-

-dsDNA) e anti-Sm, atendendo aos critérios de classificação do ACR para LES.¹¹ Nessa ocasião, a paciente exibia índice SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index 2000)¹² = 6, tendo sido tratada com prednisona (2,0 mg/kg/dia), progressivamente diminuída até 10 mg/dia, e hidroxycloquina. Aos 14 anos de idade, a paciente foi hospitalizada em decorrência de artrite nos joelhos, erupção malar, vasculite cutânea (nódulos sensíveis nos dedos das mãos e nas extremidades inferiores) e hipertensão arterial. Os exames laboratoriais revelaram hemoglobina 11,5 mg/L, hematócrito 34%, contagem de leucócitos 7.200/mm³ (neutrófilos 84%, linfócitos 8%, eosinófilos 1%, e monócitos 7%), plaquetas 180.000/mm³, proteinúria (0,5 g/24 h), urinálise anormal (81.000 leucócitos/mL, 21.000 eritrócitos/mL e cilindros granulares), uréia 52 mg/dL (normal 10-42), creatinina 0,8 mg/dL (normal 0,6-0,9), C3 0,15mg/dL (normal 0,5-1,8) e C4 0,01 mg/dL (normal 0,1-0,4), velocidade de sedimentação eritrocitária = 33 mm/1^a hora e proteína C reativa = 7,9mg/dL (normal < 5). Os testes imunológicos revelaram anti-dsDNA positivo e anticoagulante lúpico negativo, anticorpos anticardiolipina (IgG e IgM) e SLEDAI-2K¹² = 32. A biópsia renal revelou nefrite lúpica proliferativa difusa (classe IV da Organização Mundial da Saúde – classificação OMS). A paciente foi tratada com três pulsos de metilprednisolona intravenosa associada a sete sessões mensais de ciclofosfamida intravenosa - CICIV (0,5-1,0 g/m²/mês) seguidos por esse tratamento a cada 3 meses durante 6 meses. Aos 15 anos de idade, a paciente foi tratada com azatioprina (3,0 mg/kg/dia). Transcorridos três meses, a paciente apresentou cefaléia persistente, náusea e vômito por cinco dias, com início 20 dias depois de uma excursão a uma região de cavernas na zona rural de São Paulo, Brasil. A menina foi imediatamente hospitalizada em decorrência da

intensa dor de cabeça, vômito, letargia, hipertensão arterial e rigidez nucal. Não apresentava febre. Nessa ocasião, estava sendo medicada com 10 mg/dia de prednisona, azatioprina e hidroxicloquina. Os exames laboratoriais revelaram hemoglobina 13,3 mg/L, hematócrito 40%, contagem de leucócitos 10.300/mm³ (neutrófilos 94%, linfócitos 2% e monócitos 4%), plaquetas 127.000/mm³, proteinúria (1,25 g/24 h), uréia 48 mg/dL, creatinina 0,6 mg/dL, C3 0,6 mg/dL e C4 0,09 mg/dL. Os exames imunológicos se revelaram negativos para anti-dsDNA, anticoagulante lúpico e anticorpos IgG e IgM anticardiolipina. SLEDAI-2K = 6. Foi realizada punção lombar com pressão de abertura de 48 cm H₂O; a análise do líquido cerebrospinal (LCE) revelou contagem de leucócitos = 500/mm³ (mononucleares 26% e neutrófilos 74%), hiperproteinorria (66 mg/dL) e hipoglicorraquia (16 mg/dL no LCE versus 94 mg/dL no soro). A tintura da China no LCE foi positiva para criptococo, a cultura do LCE evidenciou *Cryptococcus neoformans*, e o título para antígeno criptocócico sérico pelo método de aglutinação do látex foi 1:128 (normal < 1:10). A tomografia computadorizada (TC) do cérebro teve resultado normal. Azatioprina foi suspensa, sendo substituída imediatamente por anfotericina B lipossomal (3 mg/Kg/dia). No entanto, apesar desse tratamento, quatro dias depois a paciente foi acometida por amaurose, com atrofia de nervo óptico e coma. Nessa ocasião, o TC do cérebro demonstrava áreas isquêmicas difusas e nódulos sugestivos de infecção fúngica. Passados quatro dias, a paciente estava febril, com pneumonia bacteriana e sepse grave. Iniciamos vancomicina e meropenem, havendo necessidade de ventilação mecânica invasiva. Entretanto, três dias mais tarde a paciente foi a óbito, causado por choque séptico.

Discussão

Descrevemos um caso de meningite criptocócica fatal em grande população de LESJ, tendo demonstrado a rara frequência dessa infecção fúngica. Mais importante ainda, em todos os nossos pacientes lúpicos com sinais e sintomas clínicos de meningite, imediatamente indicamos CT do cérebro e análise do LCE. Em nosso hospital universitário pediátrico, essa avaliação do LCE inclui, como rotina, uma preparação de tintura da China em todos os pacientes com LESJ com os achados clínicos supracitados.

A criptococose é uma infecção que traz risco para a vida, causada por *Cryptococcus neoformans*, adquirida principalmente pela inalação de partículas aerossolizadas^{4,8} em associação com dejetos de aves, particularmente de pombo, e de morcego.¹³ Habitualmente essa infecção é insidiosa⁴ e sua sintomatologia varia, desde a doença assintomática, limitada aos pulmões, até a infecção grave,^{3,4} conforme foi observado em nosso caso.

Praticamente todos os sintomas de meningite criptocócica são inespecíficos, por exemplo, cefaléia, vômito e náusea, que podem ser confundidos com manifestação lúpica ativa do SNC.^{4,5,8,9} Nossa paciente apresentava uma cefaléia persistente e intensa, associada a vômito e a sinais meníngeos, o que nos levou à suspeita de infecção do SNC mesmo em um quadro afebril, com diagnóstico e tratamento imediatos. Mas cinco dias tinham se passado desde o início dos sintomas, o que certamente foi decisivo para o desfecho desfavorável.

É digno de nota a informação de mortalidade elevada com essa infecção fúngica em pacientes imunossuprimidos, como no lúpus adulto e pediátrico.⁵⁻⁹ Os principais fatores predisponentes para a infecção sintomática e grave foram o uso de esteróides e de agentes imunossupressivos (sobretudo ciclofosfamida e azatioprina)^{3,4,5,6,7,8} e o elevado escore SLEDAI,^{4,6,7} como ocorreu no presente caso. Do mesmo modo, anormalidades imunológicas intrínsecas na função humoral e celular observadas em pacientes lúpicos podem contribuir para essa infecção oportunista.¹⁴

A elevada pressão de abertura notada por ocasião da punção lombar^{5,8,11} e a análise do LCE nessa infecção são bastante semelhantes ao que ocorre em casos de tuberculose e meningite viral.^{4,8}

Notadamente o diagnóstico de meningite por *Cryptococcus neoformans* deve ser confirmado pela identificação desse fungo em preparação de tintura da China e/ou por uma cultura positiva na análise do LCE. Além disso, o antígeno criptocócico no sangue e/ou LCE pode ajudar no diagnóstico.^{4,5,8,9} Lesões massais intracranianas também podem ser evidenciadas no SNC desses pacientes,¹³ conforme foi observado no CT do cérebro da paciente em questão.

O tratamento da criptococose no SNC consiste de monoterapia com anfotericina B ou em associação com flucitosina. Os mecanismos de ação desses fármacos são a ruptura da membrana da célula fúngica e a inibição da síntese do DNA e das proteínas do fungo, respectivamente.¹³ A morte decorrente dessa meningoencefalite criptocócica em um caso de LES foi raramente comunicada.^{6,7} As principais causas de mortalidade em pacientes com LES com essa infecção são meningite e choque séptico,⁶ o que ficou evidenciado em nosso caso. Infelizmente, a família da paciente não nos deu permissão para fazer a necropsia.

Em conclusão, a meningite criptocócica e uma infecção oportunista rara e grave na população lúpica pediátrica. Esse estudo enfatiza a importância de um diagnóstico precoce e da imediata introdução de agentes antifúngicos, especialmente em pacientes com histórico de contato com dejetos de aves.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (bolsa #08/58238-4 para CAS) e pelo CNPQ (302724/2011-7 para CAS), Federico Foundation para CASe pelo Núcleo de Apoio à Pesquisa "Saúde da Criança e do Adolescente" da USP (NAP-CriAd).

REFERÊNCIAS

1. Facó MM, Leone C, Campos LM, Febrônio MV, Marques HH, Silva CA. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:993-1002.

2. Canova EG, Rosa DC, Vallada MG, Silva CA. Invasive aspergillosis in juvenile systemic lupus erythematosus. A clinico-pathologic case. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:736.
3. Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Prachartam R, Sungkanuparph S. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Int J Infect Dis.* 2006;10:72-78.
4. González LA, Vásquez G, Restrepo JP, Velásquez M, Ramírez LA. Cryptococcosis in systemic lupus erythematosus: a series of six cases. *Lupus.* 2010;19:639-645.
5. Tristano AG. Cryptococcal meningitis and systemic lupus erythematosus: a case report and review. *Rev Chilena Infectol.* 2010;27:155-159.
6. Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:539-544.
7. Vargas PJ, King G, Navarra SV. Central nervous system infections in Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2009;12:234-238.
8. Liou J, Chiu C, Tseng C, Chi C, Fu L. Cryptococcal meningitis in pediatric systemic lupus erythematosus. *Mycoses.* 2003;46:153-156.
9. Kim JM, Kim KJ, Yoon HS, Kwok SK, Ju JH, Park KS, et al. Meningitis in Korea patients with systemic lupus erythematosus: analysis of demographics, clinical features and outcomes; experience from affiliated hospitals of the Catholic University of Korea. *Lupus.* 2011;20:531-536.
10. Matsumura M, Kawamura R, Inoue R, Yanada K, Kawano M, Yamagishi M. Concurrent presentation of cryptococcal meningoencephalitis and systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2011;21:305-308.
11. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
12. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-291.
13. Ritter M, Goldman DL. Pharmacotherapy of cryptococcosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:2433-2443.
14. Carneiro-Sampaio M, Liphaut BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2008;28:34-41.