

CRÍPTOCOCOSE NÃO ASSOCIADA À AIDS NO RIO GRANDE DO SUL: RELATO DE OITO CASOS E REVISÃO DA LITERATURA SUL-RIOGRANDENSE

Jorge O. Lopes, Jane M. Costa, Leandro A. Streher, Clovis Clock,
Marcelo S. Pinto e Sydney H. Alves

Relatam-se oito casos de criptococose não associada à AIDS diagnosticados em Santa Maria, RS, no período 1961-1995. É revisada a literatura sul-riograndense sobre a micose e comentada a prevalência da infecção pela var. neoformans em pacientes sem doença predisponente nas regiões subtropicais.

Palavras-chaves: Criptococose. Pacientes não aidéticos.

A criptococose é uma infecção aguda, subaguda ou crônica, causada por duas variedades do *Cryptococcus neoformans*: var. *neoformans* e var. *gattii*. A infecção causada pela var. *neoformans* é de distribuição cosmopolita, geralmente acometendo o indivíduo imunocomprometido residente em área urbana, sendo o habitat desta variedade associado aos locais ricos em fezes de pombos e de outras aves. A infecção causada pela var. *gattii* é considerada prevalente em regiões tropicais e subtropicais, geralmente acometendo o indivíduo imunocompetente residente em área rural^{11 20 24}, sendo o habitat do fungo associado ao eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis* e *E. tereticornis*)^{7 17}. Esta variedade também foi isolada das fezes de morcegos em casa abandonada¹³, de ninho de vespas⁴ e, recentemente, de ocos de oiti (*Moquilea tomentosa*) e de cássia (*Cassia grandis*), em praça pública da cidade de Terezina, PI¹⁴.

Antes do surgimento da AIDS, a criptococose era doença de ocorrência rara, geralmente associada ao uso de corticóides, diabetes melito, doença de Hodgkin e a lupus eritematoso sistêmico (LES)¹¹. Na presente publicação relatamos a ocorrência de oito casos de criptococose não associada à AIDS, diagnosticados no Hospital Universitário de Santa Maria

(HUSM), RS, no período 1961-1995, e revisamos a literatura Sul-riograndense sobre a micose.

MATERIAL E MÉTODOS

No período 1961-1995, foram diagnosticados oito casos de criptococose não associada à AIDS no Serviço de Micologia do HUSM. Em todos os casos, o diagnóstico foi baseado no exame do líquido coletado por punção lombar, em preparações com nigrosina e/ou isolamento do fungo em cultivo no meio de Sabouraud, incubado a 25°C. A diferenciação entre as variedades foi realizada por sementeiras no meio CGB (canavanina, glicina e azul de bromotimol)¹⁰.

RESULTADOS

Os dados dos oito casos são mostrados na Tabela 1. Todos os pacientes eram brancos, com idade variando de dois a 62 anos. A relação masculino/feminino foi de 3/1 na doença causada pela var. *neoformans* e o único caso com a var. *gattii* ocorreu em um homem de zona rural. O comprometimento exclusivo do sistema nervoso central (SNC) foi o motivo de internação de quatro pacientes, LES de dois e ambos os pacientes com doença de Hodgkin internaram com quadro de broncopneumonia.

No tratamento de todos os pacientes foi utilizada anfotericina B, isolada ou em associação com 5-fluorocitosina. Dos pacientes sem doença predisponente, apenas o caso com var. *gattii* evoluiu para óbito. Os pacientes com LES tiveram cura sem recidivas, e os pacientes com doença de Hodgkin evoluíram para óbito.

Departamento de Microbiologia e Parasitologia e Serviço de Micologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Maria, RS.

Endereço para correspondência: Dr. Jorge O. Lopes. Deptº de Microbiologia e Parasitologia/UFMS, Faixa de Camobi, km 09, 97119-900.Santa Maria, RS.

Fax: (055) 220- 8742.

Recebido para publicação em 24/07/96.

Tabela 1 - Criptococose não associada à AIDS no Rio Grande do Sul: dados de oito casos diagnosticados em Santa Maria (1961-1995).

Nº	Paciente	Variedade	Doença de base	Tratamento	Evolução
1	M, 22, R	não carac.	nenhuma	anfo-B	cura
2	M, 18, R	não carac.	nenhuma	anfo-B	cura
3	F, 32, U	não carac.	LES	anfo-B+5-fluo	cura
4	F, 18, U	<i>neoformans</i>	LES	anfo-B	cura
5	M, 52, U	<i>neoformans</i>	Hodgkin	anfo-B+5-fluo	óbito
6	M, 2, U	<i>neoformans</i>	nenhuma	anfo-B+5-fluo	cura
7	M, 62, R	<i>neoformans</i>	Hodgkin	anfo-B+5-fluo	óbito
8	M, 26, R	<i>gattii</i>	nenhuma	anfo-B+5-fluo	óbito

Paciente: sexo (M = masculino; F = feminino), idade e procedência (R = rural; U = urbana). não carac.: não caracterizado; anfo-B: anfotericina B; 5-fluo: 5-fluorocitosina.

DISCUSSÃO

Desde o relato de Clausel em 1949³, foram diagnosticados 56 casos adicionais de criptococose em pacientes não aidéticos no Rio Grande do Sul: 31 pela var. *neoformans*, nove pela var. *gattii* e 16 que não tiveram a variedade caracterizada^{2 5 9 16 18 19 21 22 23 24 25 26} (Tabela 2). A doença causada pela var. *neoformans* apresentou distribuição uniforme em todas as faixas etárias, enquanto a var. *gattii* foi diagnosticada com mais frequência entre 30 e 49 anos. A relação masculino/feminino foi de 2/1 na var. *neoformans* e de 8/1 na var.

gattii. Manifestações exclusivas do SNC foram observadas em 38,7% dos pacientes infectados pela var. *neoformans* e em 44,4% dos com var. *gattii*, sendo o exame do líquido positivo em 87,1% dos pacientes com a var. *neoformans* e em 77,7% dos com a var. *gattii*. Doença predisponente esteve com maior frequência associada à infecção causada pela var. *neoformans* (64,5%) do que pela var. *gattii* (11,5%). A doença evoluiu para óbito em 42% dos pacientes com a var. *neoformans* e em 33% dos com a var. *gattii*.

Tabela 2 - Criptococose não associada à AIDS no Rio Grande do Sul: dados dos 57 casos diagnosticados no período 1949-1995.

Variedade	Sexo		Idade		Doença de base		Evolução	
	M	F	média	variação	sim	não	cura	óbito
<i>neoformans</i>	21	10	42,1	2 a 66	20	11	15	13
<i>gattii</i>	8	1	42,2	27 a 63	1	8	6	3
n.o carac.	9	7	32,4	2 a 67	4	12	9	8

M = masculino; F = feminino; não carac = não caracterizado.

Obs.: Não constam (não relatados): sexo de 1 paciente, doença de base de 1 e evolução de 3.

Embora exista pequeno número de casos de criptococose em pacientes sem doença predisponente, alguns aspectos devem ser considerados. No Brasil, Rozembaum e cols²⁰ estudaram 12 casos, encontrando a var. *gattii* em 58% (7/12) e a var. *neoformans* em 42% (5/12). Os pacientes com a infecção pela var. *gattii* procediam das regiões nordeste e sudeste do Brasil, onde predomina o clima tropical. Na Argentina, Bava e Negroni¹ estudaram 32 casos de criptococose não associada à AIDS, isolando a var. *gattii* em quatro; 12 dos pacientes não apresentavam doença predisponente. Na Austrália, Kwon-Chung e cols¹² estudaram 35 casos de criptococose em pacientes sem doença predisponente e identificaram a var. *gattii* em 74% (26/35) e a var. *neoformans* em 26% (9/35). Os pacientes

com infecção pela var. *gattii* eram, na sua maioria, aborígenes da região norte da Austrália e 70% deles apresentavam comprometimento do SNC⁸. É importante salientar que, embora a Austrália e o Rio Grande do Sul estejam situados em regiões "cortadas" pelo paralelo 30°S, o norte da Austrália está localizado na região tropical, como a maior parte do Brasil. No Rio Grande do Sul, foram diagnosticados 19 casos de criptococose em pacientes sem doença predisponente, sendo a var. *neoformans* caracterizada em 58% (11/19) e a var. *gattii* em 42% (8/19). Na Austrália, 15% (4/26) dos casos de doença pela var. *gattii* evoluíram para óbito, não tendo ocorrido nenhuma morte pela var. *neoformans*. No Rio Grande do Sul, 25% (2/8) dos casos pela var. *gattii* e 45% (5/11) dos casos pela var. *neoformans* evoluíram para óbito.

Em pacientes não imunocomprometidos, a var. *gattii* é prevalente nas regiões tropicais, inclusive no Brasil²⁰ e na Austrália⁸. Nas regiões subtropicais, incluindo o sul do Brasil, a Argentina e provavelmente o sul da Austrália, a var. *neoformans* parece ser a variedade prevalente. A alta taxa de mortalidade observada na infecção pela var. *neoformans* no Rio Grande do Sul (40% [8/20] em pacientes com doença predisponente, e 45% [5/11] em pacientes sem doença predisponente) está de acordo com os dados de Dromer e cols⁶ que mostraram ser uma infecção grave, mesmo em pacientes sem doença predisponente, com taxas de mortalidade de 10-25%.

SUMMARY

We report eight cases of cryptococcosis in non AIDS patients diagnosed in Santa Maria, RS, during 1961-1995. A review of the literature is performed and the prevalence of the infection caused by var. *neoformans* in patients without underlying disease in subtropical regions is commented.

Key-words: Cryptococcosis. Non AIDS patients.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bava AJ, Negroni R. Características epidemiológicas de 105 casos de criptococosis diagnosticados em la Republica Argentina entre 1981-1990. *Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo* 34:355-340, 1992.
2. Carneiro JE Micoses pulmonares no Brasil. *Revista do Serviço Nacional de Tuberculose* 4:183-210, 1960.
3. Clausell DT. Infecção primitiva do sistema nervoso central por *Torulopsis neoformans* (= *Torula bistolytica*). *Anais da Faculdade de Medicina de Porto Alegre* 9:71-77, 1949.
4. Conti-Diaz IA. Highlights of cryptococcosis in Uruguay. *Bulletin de la Société Française de Mycologie Medicale* 19:83-90, 1990.
5. Costa FS, Palazzo AB, Sparenberg ALF, Kalil RSN, Neugebauer SA. Criptococose pulmonar em paciente com insuficiência renal crônica. Relato de um caso. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul* 30:39-41, 1986.
6. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiere D, Letenneur L and French Cryptococcosis Study Group. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. *Clinical Infectious Diseases* 22 (suppl 2):S154-160, 1996.
7. Ellis D, Pfeiffer TJ. Natural habits of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* *Journal of Clinical Microbiology* 28:1642-1644, 1990.
8. Ellis DH. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Australia. *Journal of Clinical Microbiology* 25:430-431, 1987.
9. Fontana MH, Coutinho MF, Camargo ES, Soviero B, Lima SSF, Matusiak KR, Dias CG. Neurocriptococose na infância. Relato de três casos na primeira década de vida. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 45:403-411, 1987.
10. Kwon-Chung KJ, Polachek I, Bennett JE. Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotype B and C). *Journal of Clinical Microbiology* 15: 535-537, 1982.
11. Kwon-Chung KJ, Benett JE. Cryptococcosis. In: Kwon-Chung KJ (ed) *Medical micology*. Lea e Febiger, Philadelphia p. 397-446, 1992.
12. Kwon-Chung KJ, Pfeifer T, Chang YC, Wickes BL, Mitchell D, Stern JJ. Molecular biology of *Cryptococcus neoformans* and therapy of cryptococcosis. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 32 (suppl 1):407-415, 1994.
13. Lázera MS, Wanke B, Nishikawa MM. Isolation of both varieties of *Cryptococcus neoformans* from saprophytic sources in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 31: 449-454, 1993.
14. Lázera M, Nishikawa M, Salmito A, Wanke B. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* em oco de oiti e cássia. In: *Anais do III Congresso do Pavilhão Pereira Filho, Porto Alegre* p.149, 1995.
15. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Microbiology Reviews* 8: 515-548, 1995.
16. Neves da Silva N. Criptococose cutânea. *O Hospital* 44:99-105, 1953.
17. Pfeiffer TJ, Ellis DH. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from *Eucalyptus tereticornis*. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 30:407-408, 1992.
18. Prolla JC, Rosa VW, Xavier RG. The detection of *Cryptococcus neoformans* in sputum cytology.

- Report of one case. *Acta Cytologica* 14:87-91, 1970.
19. Roesch EW, Luz CAS, Tregnago R, Severo LC. Soromicologia da criptococose: a propósito de 51 casos estudados em Porto Alegre, RS. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul* 39:44-48, 1995.
20. Rozenbaum R, Gonçalves AJR, Wanke B, Caiuby MJ, Clemente H, Lázera MS, Monteiro PCF, Londero AT. *Cryptococcus neoformans* varieties as agents of cryptococcosis in Brazil. *Mycopathologia* 119:133-136, 1992.
21. Severo LC, Londero AT, Martins SC, Reolon M, Geyer RG. Provável criptococose pulmonar causada por *Cryptococcus neoformans* não capsulado. *Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo* 23:283-286, 1981.
22. Severo LC, Pinto JAF, Geyer GR, Ymay I. Criptococose. Apresentação de um caso com nódulo pulmonar único. *Revista Brasileira de Patologia Clínica* 19:164-166, 1983.
23. Severo LC, Petrillo VF, Oliveira MEN, Pereira Filho AB, da Rocha VM. Criptococúria. Relato de caso. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul* 30:137-139, 1986.
24. Severo LC. Criptococose: duas doenças? Tese de Livre-Docência, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas, Porto Alegre, RS, 1993.
25. Tarasconi JC, Medeiro BS, Xavier RG. Criptococose no Rio Grande do Sul. Relato de novo caso. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul* 22:54-57, 1978.
26. Tregnago MC, Coutinho LMB, Haase HB. Criptococose sistêmica. Estudo autóptico de dois casos. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* 5:67-70, 1985.