

Paniculite criptocócica em transplantado renal* *Cryptococcal panniculitis in a renal transplant recipient**

Beatriz M. Trope¹
Juan P. Maceira⁴

Ana Luiza C. Fernandes²
Maria da Glória C. Barreiros⁵

Márcia Halpern³

Resumo: Os autores relatam um caso de paniculite criptocócica em paciente transplantado renal inicialmente tratado como celulite bacteriana. O diagnóstico definitivo só foi possível pela impressão clínica dermatológica confirmada pelo exame micológico. O tratamento foi realizado a princípio com anfotericina B e posteriormente com fluconazol, considerando-se as interações das drogas imunossupressoras utilizadas para evitar rejeição. A regressão clínica foi alcançada no sexto mês de tratamento, que, no entanto, foi mantido por 12 meses. São feitas considerações a respeito dessa forma rara de criptococose cutânea em transplantado de órgão sólido e suas implicações diagnósticas e terapêuticas. Palavras-chave: Criptococose; Fungemia; Imunossupressão; Paniculite; Transplante de rim

Abstract: The authors report a case of cryptococcal panniculitis in a renal transplant recipient, which was initially mistaken for bacterial cellulitis. Dermatological evaluation and laboratory studies led to the definitive diagnosis. Treatment was started with amphotericin B, followed by oral fluconazol, taking into consideration their interactions with the immunosuppressive drugs. Even though clinical improvement was attained after six months, treatment was maintained during a whole year. We discuss this rare presentation of cutaneous cryptococcosis in a solid organ transplant recipient, as well as its diagnosis and therapy.

Keywords: Cryptococcosis; Fungemia; Immunosuppression; Kidney transplantation; Panniculitis

A criptococose é infecção fúngica de comportamento oportunista, pouco comum em pacientes imunocompetentes, mas freqüente em imunocomprometidos, especialmente naqueles com deficiência predominante da imunidade celular. Assim, os portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e os transplantados de órgãos sólidos podem ser considerados integrantes da população de risco.^{1,3}

O sítio mais acometido é o pulmonar, já que a via inalatória é a principal porta de entrada da infecção,

podendo haver posterior disseminação para outros órgãos. Nos pacientes de criptococose disseminada, o acometimento da pele pode ocorrer em 10-15% dos casos,^{2,4} com apresentação variável incluindo paniculite.^{5,4}

Nos transplantados renais, a criptococose ocorre em 0,8 -5% dos pacientes, na dependência do tipo e da intensidade da imunossupressão.³ A infecção é geralmente observada no pós-operatório tardio, cerca de quatro meses após a introdução das drogas imunossupressoras.³

Recebido em 04.03.2008.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 05.05.2008.

* Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF / UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Doutorado em Dermatologia, médica responsável pelo Ambulatório de Pele e Imunossuprimidos do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF / UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Médica residente do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF / UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias, médica consultora do Programa de Transplante de Órgãos Sólidos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF / UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Professor-associado da Faculdade de Medicina, Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF / UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵ Especialização em Microbiologia, Laboratório de Micologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF / UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, branco, de 41 anos, submetido a transplante renal de doador cadáver há 33 meses. Estava em uso regular de prednisona 10mg/dia, tacrolimus 2mg/dia e micofenolato de mofetil 2g/dia quando foi internado com disfunção do enxerto e infecção urinária. Apresentava ainda eritema e edema no membro superior esquerdo, interpretados como celulite, sendo tratado com vancomicina pela gravidade do caso.

Após 11 dias de antibioticoterapia, surgiram novas lesões semelhantes ao longo do mesmo membro, tendo sido solicitado parecer dermatológico. Ao exame, apresentava-se afebril, com lesões eritemato-nodulares de limites mal definidos, com calor e dor, localizadas no terço inferior do braço, próximo ao punho esquerdo (Figura 1). Com a suspeita clínica de infecção fúngica ou micobacteriana, foi realizada biópsia da lesão cutânea para estudo micológico, histopatológico e micobacteriológico.

A pesquisa de micobactérias foi negativa. O exame micológico direto com tinta nanquim evidenciou células leveduriformes capsuladas, isoladas e gemuladas (Figura 2), e a cultura identificou *Cryptococcus neoformans* (Figura 3). O exame histopatológico confirmou a impressão clínica de paniculite específica, com presença de estruturas fúngicas sugestivas de criptococos, evidenciadas pelas técnicas de HE, Grocott e mucicarmim (Figuras 4, 5 e 6).

Com o diagnóstico de criptococose cutânea, realizou-se investigação de doença fúngica disseminada. A radiografia de tórax evidenciou infiltrado intersticial bilateral, sendo solicitada tomografia torácica, que mostrou opacidades difusas em “vidro fosco” e derrame pleural. O exame de látex qualitativo para *Cryptococcus* no sangue foi positivo. O mesmo agente



FIGURA 1: Lesão em placa eritemato-nodular, de limites pouco nítidos, localizada no antebraço esquerdo. No detalhe, observa-se nodulação subcutânea palpável

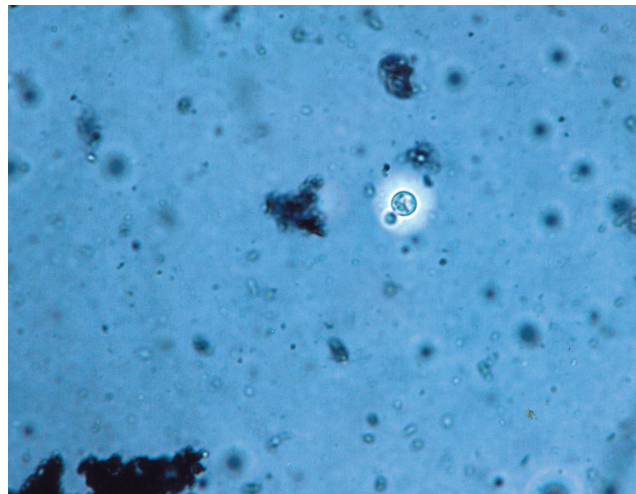


FIGURA 2: Exame micológico direto (nanquim) – células leveduriformes isoladas e gemuladas, com cápsula não corada pelo nanquim

foi isolado tanto na cultura do sangue quanto do escarro. A punção lombar não pôde ser realizada devido às condições clínicas do paciente.

Foi inicialmente medicado com anfotericina B em formulação lipídica, na dose de 3mg/kg/d por 17 dias, posteriormente substituída por fluconazol. Recebeu alta hospitalar em uso de fluconazol oral na dose de 400mg/dia, que foi reduzida no segundo mês de tratamento para 200mg/d, devido à interação com as drogas anti-rejeição. Entretanto, por volta do quarto mês de tratamento, a dose teve que ser aumentada novamente para 400mg/d devido ao recrudescimento das lesões cutâneas, confirmado por nova biópsia de pele; o exame micológico direto mostrou estruturas fúngicas gemulantes. Nessa mesma época, o paciente evoluiu com perda definitiva da função do enxerto, retornando à hemodiálise. A involução completa do

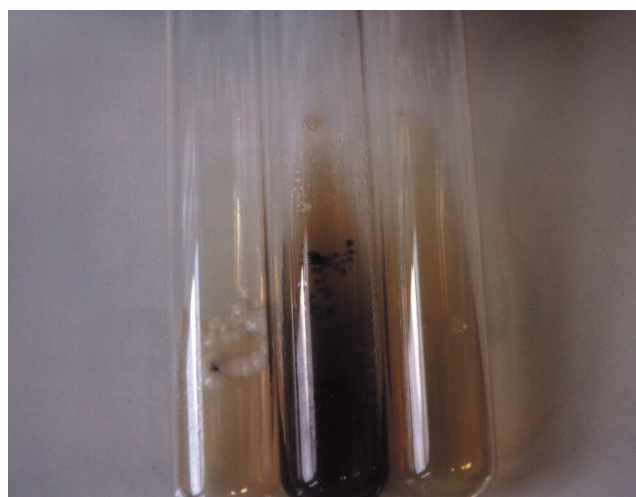


FIGURA 3: Culturas positivas para *Cryptococcus* em meios Sabouraud, Niger e extrato de levedo, respectivamente

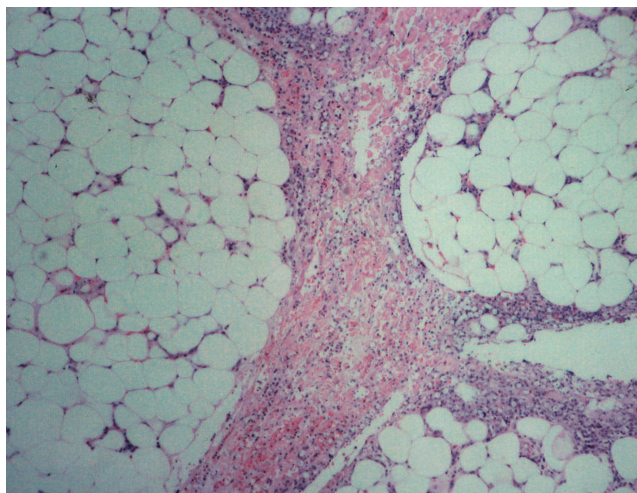


FIGURA 4: Tecido celular subcutâneo exibindo espessamento septal de natureza inflamatória (HE;x 40)

quadro clínico foi observada a partir do sexto mês de tratamento, programado para ser mantido por 12 meses.

DISCUSSÃO

O *Cryptococcus neoformans var. neoformans*, agente da maioria das criptococoses cutâneas, é transmitido por via inalatória, com posterior disseminação para outros órgãos, sendo o sistema nervoso central o mais temido. O acometimento cutâneo ocorre por disseminação hematogênica, tendo sido descritos poucos casos por inoculação direta.^{3,6} Nas formas disseminadas, as lesões cutâneas podem ocorrer em 10 -15% dos casos, de modo polimórfico, como pápulas, pústulas, abscessos ou ulcerações, sendo rara a ocorrência de paniculite.^{3,5,7} Para alguns autores, o acometimento cutâneo é sinal de mal prognóstico.⁷ Se não tratada, a criptococose apresenta mortalidade de 86%.¹

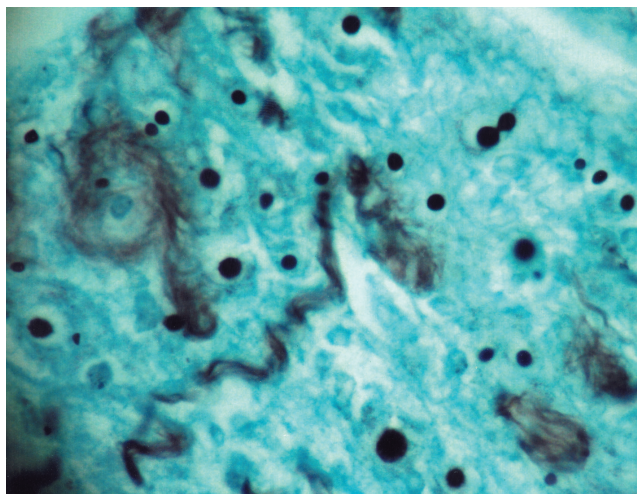


FIGURA 5: Estruturas fúngicas arredondadas de tamanhos variados, com gemulação simples, localizadas no septo hipodérmico (Grocott; x 400)

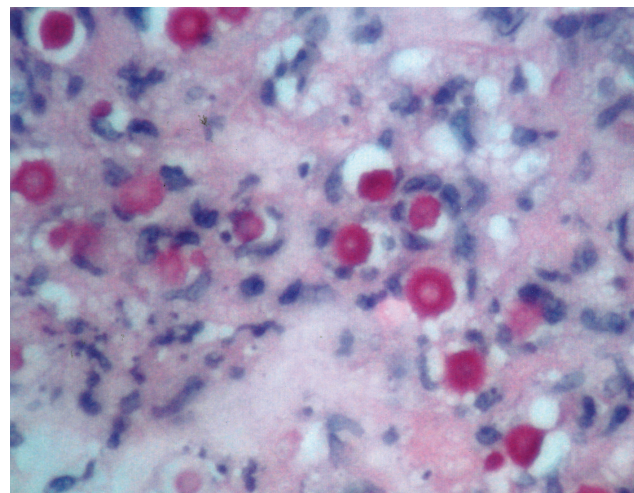


FIGURA 6: Estruturas fúngicas arredondadas com cápsula gelatinosa bem definida (mucicarmin; x 400)

O presente caso demonstra a importância do diagnóstico diferencial dos quadros infecciosos em transplantados renais. Deve-se considerar a possibilidade da etiologia bacteriana, fúngica e micobacteriana com muita cautela, já que esses pacientes podem não apresentar os sinais clássicos de sepse, como febre e relevante comprometimento do estado geral. Nos casos em que se observam sinais cutâneos localizados sugestivos de celulite ou erisipela, não responsivos aos esquemas antibióticos convencionais, o diagnóstico de paniculite de etiologia fúngica deve ser considerado. Ressalte-se que a infecção criptocócica é geralmente insidiosa e que o grau de imunossupressão do paciente pode alterar seu curso e gravidade. Se o diagnóstico de paniculite criptocócica não for lembrado, ela não será investigada e confirmada.

Neste relato, destaca-se, ainda, a importância do exame micológico direto, de fácil execução, alta sensibilidade e baixo custo, para a introdução precoce da terapêutica específica.

O tratamento da criptococose é padronizado,⁸ utilizando-se anfotericina B, 5-fluorocitosina (atualmente não disponível no Brasil) e fluconazol, de forma isolada ou em associação. No entanto, já existem pequenas séries de caso com o uso de voriconazol, com resposta moderada.⁹ Para o tratamento de pacientes transplantados renais em uso de drogas imunossupressoras, as interações medicamentosas e os efeitos colaterais devem ser especialmente considerados, principalmente o aumento do nível sérico do tacrolimus em associação com o fluconazol e a nefrotoxicidade intrínseca da anfotericina B. Sobre o ajuste das doses, tempo e duração do tratamento, bem como a necessidade de terapia de manutenção, ainda não há consenso na literatura. Por se tratar de paciente com a forma disseminada, optou-se por uma dose de indu-

ção com anfotericina B, seguida de fluconazol oral na dose de 400mg/d, que tem eficácia comparável à primeira em algumas séries,¹ pelo período de 12 meses. Alguns autores recomendam, sempre que possível, tentar reduzir as doses dos imunossupressores e manter o fluconazol por tempo prolongado, em média 6-12 meses após a resolução dos sintomas.⁸

Nos pacientes imunossuprimidos, o acometimento cutâneo representa indício de disseminação da infecção fúngica, que deve ser prontamente rastreada com finalidade de otimizar o tratamento e diminuir a morbi-mortalidade. □

REFERÊNCIAS

1. Igreja JR. Criptococose. In: Batista RS, Gomes AP, Igreja RP, editores. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 2001. p 911-16.
2. Horrevorts AM, Huysmans FT, Koopman RJ, Meis JF. Cellulitis as first clinical presentation of disseminated cryptococcosis in renal transplant recipients. *Scand J Infect Dis.* 1994;26:623-6.
3. Gupta RK, Khan ZU, Nampoory MR, Mikhail MM, Johnny KV. Cutaneous cryptococcosis in a diabetic renal transplant recipient. *J Med Microbiol.* 2004 May;53(Pt 5):445-9.
4. Hall JC, Brewer JH, Crouch TT, Watson KR., Cryptococcal cellulitis with multiple sites of involvement. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(2 Pt 2):329-32.
5. Anderson DJ, Schmidt C, Goodman J, Pomeroy C. Cryptococcal disease presenting as cellulitis. *Clin Infect Dis.* 1992;14:666-72.
6. Ng WF, Path MRC, Loo KT. Cutaneous Cryptococcosis-Primary versus secondary disease. *Am J Dermatopathol.* 1993;15:372-7.
7. Gloster HM, Swerlick RA, Solomon AR. Cryptococcal cellulitis in a diabetic, kidney transplant patient. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:1025-6.
8. Perfect JR. Cryptococcus neoformans. In: Mandell GL, Dolin Raphael, Bennetts, editors. *Principles and Practise of Infectious Diseases.* New York:Churchill Livingstone ; 2005. p. 2997-3012.
9. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J et al. Voriconazole treatment for less common, emerging or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2003; 36. 1122-31.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Beatriz M. Trope

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco,

nº 255, 5º andar – 5B11.

Cidade Universitária - Ilha do Fundão

21941 913 - Rio de Janeiro - RJ

Tel.: 21 - 2562-2918

E-mail: biatropo@globocom

Como citar este artigo / How to cite this article: Trope BM, Fernandes ALC, Halpern M, Maceira JP, Barreiros MGC. Paniculite criptocócica em transplantado renal. *An Bras Dermatol.* 2008;83(3):233-6.