

## FORMA GRANULOMATOSA DA CRIOPTOCOCOSE CEREBRAL

### RELATO DE CASO

JEAN-LUC FOBE\*, MAURO LIVIO DE BUONE\*\*, RICARDO BORGES DA COSTA\*\*\*

---

**RESUMO** - A criptococose do sistema nervoso central na sua forma granulomatosa ou criptococoma é rara, sendo mais frequente a forma meningítica ou meningoencefalítica. Apresentamos o case de um paciente de 56 anos, não portador da síndrome de imunodeficiência adquirida, com manifestação clínica inicial de síndrome de hipertensão intracraniana em decorrência de criptococoma occípito-parietal que foi removido cirurgicamente, seguido do tratamento medicamentoso com anfotericina-B e 5-fluorocitosina. A fisiopatologia, o diagnóstico por imagem e o tratamento são revistos.

**PALAVRAS-CHAVE:** criptococose, cérebro, criptococoma, criptococose forma granulomatosa.

#### **Cryptococcal granuloma of the brain: case report**

**SUMMARY** - Cryptococcal granuloma or toruloma of the central nervous system is very rare, meningoencephalitis or meningitis being most common. The authors present the case of an immunocompetent male patient of 56 years old with initial clinical symptoms of intracranial hypertension due to an occípito-parietal cryptococcal granuloma that was removed surgically. The patients was treated post operatively with anphotericin-B and 5-fluorocytosine. Pathophysiology, neuroimaging, diagnosis and treatment of this rare entity are discussed.

**KEY-WORDS:** cryptococcosis, brain, toruloma, cryptococcal granuloma.

---

A infecção pelo *Cryptococcus neoformans* do sistema nervoso central (SNC) causa frequentemente meningite ou meningoencefalite, sendo raros os casos com formação de granulomas (criptococoma). A meningite ou meningoencefalite ocorrem principalmente em pacientes imunodeprimidos por diversas etiologias, sendo a forma granulomatosa encontrada em pacientes imunocompetentes. O criptococoma apresenta-se como lesão expansiva intraparenquimatosa, com efeito de massa, traduzindo-se clinicamente por manifestações neurológicas focais ou síndrome de hipertensão intracraniana. O diagnóstico por imagem através da tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio do criptococoma é totalmente inespecífico admitindo como diagnósticos diferenciais: tumores primários ou secundários, infarto e abscesso cerebral.

Os autores relatam o caso de um paciente de 58 anos, imunocompetente, com criptococose do SNC na forma granulomatosa. Os aspectos à neuroimagem, fisiopatologia e tratamento são apresentados.

---

Serviço de Neurocirurgia e Patologia da AACD - Associação de Assistência à Criança Defeituosa - (Diretor Dr. Ivan Ferrareto) \*Coordenador do Setor de Neurocirurgia; \*\*Médico Estagiário do Setor de Neurocirurgia; \*\*\*Médico Patologista. Aceite: 3-julho-1995.

Dr. Jean-Luc Fobe - Serviço de Neurocirurgia, AACD - Av. Prof. Ascendino Reis 724 - 04027-000 São Paulo SP Brasil. FAX 011 570 2781.



Fig 1. Tomografia computadorizada de crânio com contraste evidenciando lesão têmporo-occipital direita com diâmetro de 3 cm por 2 cm, tenuamente hiperdensa, contrastante na periferia, centro mais hipodenso, circundada por extensa área de edema que envolve predominantemente a substância branca occípito-parietal, istmo temporal, claustrum, braço posterior da cápsula interna com compressão do sistema ventricular e desvio das estruturas da linha média.

## RELATO DO CASO

WZ, paciente de 58 anos, do sexo masculino, residindo e trabalhando em zona rural por 40 anos, apresentou queixa de cefaléia holocranêana contínua com intensidade crescente em 1 mês. O exame clínico geral era normal; o exame neurológico mostrava desorientação têmporo-espaical e a fundoscopia direta era normal. Foram normais os exames complementares: RX de tórax, ultra-som abdominal, urografia excretora, hemograma, GamaGT, fosfatase ácida e alcalina, transaminases e teste de ELISA para síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). A TC de crânio mostrou presença de processo expansivo parieto-occipital direito circundado por grande área de edema (Fig 1). No ato operatório, a lesão apresentava consistência fibro-elástica com limites precisos do tecido cerebral normal, com coloração amarelada, tendo sua área central preenchida por material liquefeito. A evolução pós operatória foi satisfatória com desaparecimento da desorientação têmporo-espaical mantendo apenas o distúrbio visual encontrado no pré operatório. O estudo anatomopatológico mostrou proliferação de *Cryptococcus neoformans* em tecido cerebral e as características lesões em bolha de sabão (Fig 2).

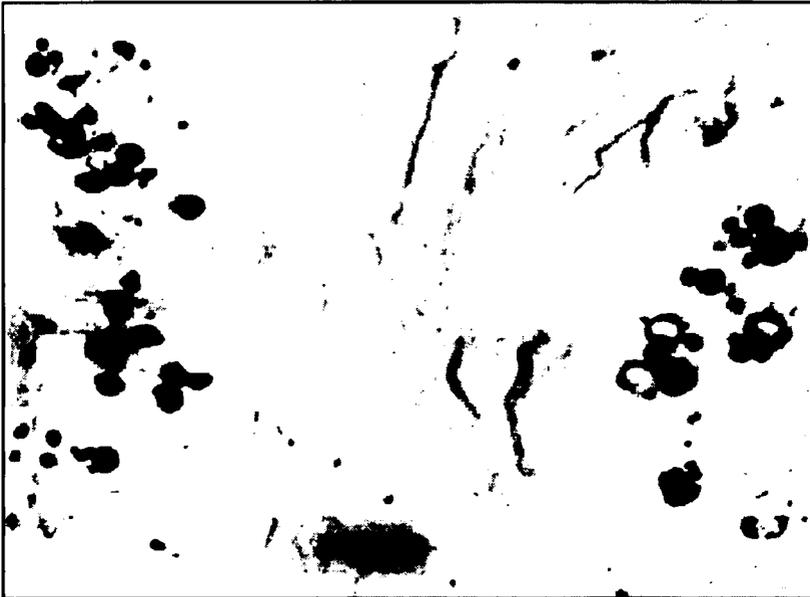


Fig 2: Exame anatomopatológico evidenciando a presença do *Cryptococcus neoformans* no parênquima cerebral com as características lesões em bolha de sabão (coloração com o ácido periódico de Schiff; aumento 400X).

O tratamento clínico pós operatório incluiu anfotericina-B (dose inicial de 0,25 mg/Kg/dia por via endovenosa, com aumento progressivo até atingir a dose total de 1 grama), 5-fluorocitosina (150 mg/Kg/dia por via oral), dexametasona (16 mg/dia por via oral) e cimetidina (600 mg/dia por via oral) pelo período de 4 semanas. Após 2 anos do procedimento cirúrgico o paciente mantém-se assintomático do ponto de vista neurológico, mantendo apenas o distúrbio visual pré operatório. O teste de ELISA para SIDA mantém-se negativo em todo o seguimento.

## COMENTÁRIOS

A criptococose é infecção fúngica que tem por agente etiológico o *Cryptococcus neoformans*, sendo frequentemente contraída pela inalação do fungo de solos ricos em excretos de pombos, evoluindo inicialmente com sintomas pulmonares que no princípio podem cursar desapercibidos ao paciente<sup>7,15,17</sup>. Quando do diagnóstico inicial de criptococose, 70% dos pacientes apresentam sintomas neurológicos<sup>3,11</sup>. Em estudos de necropsia, 90% dos pacientes portadores de criptococose pulmonar ou sistêmica possuem lesão no SNC<sup>3,11</sup>.

A criptococose é a infecção fúngica mais frequente do SNC em pacientes imunocompetentes<sup>8</sup>, sendo mais encontrada como infecção oportunista em pacientes imunodeprimidos por linfoma, leucemia, diabete melito, na vigência de radioterapia ou quimioterapia, e em pacientes com SIDA, uso de corticosteróides e drogas citotóxicas e pacientes submetidos à transplantes de órgãos<sup>2,11,15</sup>. O uso prolongado de antibióticos e as lesões crônicas de pele, tais como pós queimaduras, predispõem a infecção pelo *Cryptococcus neoformans* ou outros fungos<sup>10,15</sup>. Atualmente é um dos agentes etiológicos mais frequentes nas superinfecções em pacientes com SIDA, menos frequente apenas que as infecções pelo próprio HIV e pelo *Toxoplasma gondii*<sup>8,15</sup>.

A criptococose do SNC na maioria dos casos manifesta-se como meningite ou meningoencefalite, ocorrendo inclusive como primeiro sinal de infecção sistêmica em muitos pacientes<sup>3,10,14</sup>. Em casos mais raros, principalmente em pacientes imunocompetentes, pode ocorrer a forma granulomatosa (criptococoma) com sintomas neurológicos focais ou síndrome de hipertensão intracraniana<sup>3,10,17</sup>.

O líquido cefalorraqueano (LCR) está frequentemente alterado em pacientes imunocompetentes nos casos de meningite ou meningoencefalite criptocócica com hipoglicorraquia, hiperproteínorraquia, e pleocitose geralmente entre 100 e 500 células por milímetro cúbico, inicialmente às custas de polimorfonucleares e tardiamente com padrão linfomonocitário<sup>11</sup>. A coloração com tinta da China, a aglutinação do látex para antígenos capsulares e a cultura do LCR são diagnósticas do *Cryptococcus neoformans* como agente causal do quadro fúngico<sup>8,9,10,11,14</sup>. Nos pacientes com SIDA a pleocitose e hiperproteínorraquia não são tão acentuadas como no grupo de pacientes imunocompetentes, podendo inclusive situar-se em níveis normais; o número de fungos encontrados por milímetro cúbico de LCR é maior e o crescimento dos fungos em meio de cultura é mais precoce, provavelmente em decorrência do desenvolvimento mais adequado do fungo em condições de imunodepressão induzidas pela SIDA<sup>8</sup>.

Os testes de hemaglutinação, fixação de complemento, imunofluorescência indireta e o teste imunoenzimático (ELISA) específicos para o *Cryptococcus neoformans* quando positivos auxiliam no diagnóstico da criptococose do SNC<sup>2,10</sup>.

O acometimento do SNC pelo fungo pode ser sugerido pelo achado do *Cryptococcus neoformans* em outros órgãos, como por estudos radiológicos do tórax, cultura de escarro, urina, hemocultura em meio de Sabouraud, biópsia de lesão cutânea e pulmonar com estudo histopatológico com coloração pelo ácido periódico de Schiff ou mucarmim<sup>8</sup>. A infecção experimental pode ser realizada pela inoculação cerebral ou peritoneal em camundongos<sup>8,11</sup>.

A resposta dos tecidos à infecção pelo criptococo é variável. Os pacientes imunodeprimidos podem não apresentar qualquer resposta inflamatória, havendo formação de massas gelatinosas de

fungos no parênquima cerebral<sup>3,11</sup>. Em pacientes imunocompetentes, em que a infecção se torna crônica, há reação granulomatosa constituída de macrófagos, linfócitos e células gigantes de corpo estranho constituindo o criptococoma<sup>3,11</sup>. Em aproximadamente 50% dos casos, a infecção estende-se das meninges em direção ao parênquima cerebral ao redor dos espaços de Virchow-Robin e, ocasionalmente, penetrando no parênquima cerebral produz pequenos cistos com fungos em seu interior, preenchidos com secreção mucinosa, caracterizando a lesão tipo bolha de sabão<sup>4,13</sup>. Tais lesões são denominadas pseudocistos, pois não existe membrana entre a cavidade e o tecido cerebral adjacente. Estes pseudocistos são considerados lesões pré granulomatosas, fase inicial do criptococoma, antes do início da reação inflamatória ou glial, com grande quantidade de leveduras<sup>4,13</sup>.

O diagnóstico por imagem da lesão no parênquima cerebral pelo *Criptococcus neoformans*, na maioria dos casos é feita pela TC ou pela RM de crânio, não existindo padrão de imagem que possa ser considerado patognomônico da criptococose cerebral<sup>3,6</sup>. A lesão na TC geralmente apresenta-se com formato nodular ou em anel, hipodensa perilesional, captando contraste em intensidade variável dependendo do estado imune do hospedeiro<sup>3,6</sup>. Pacientes imunodeprimidos tendem a captar menos contraste, devido a escassez de reação inflamatória local. Lesões hiperdensas sem o uso de contraste são considerados granulomas antigos e calcificados. As lesões podem ser simples ou múltiplas<sup>3,4,13</sup>.

A avaliação da TC em uma série de 29 pacientes imunodeprimidos com infecção criptocócica do SNC revelou que o exame foi normal em 9 pacientes (31,03%), com graus variados de atrofia em 13 (44,84%), lesões sem captação de contraste em 3 (10,35%) que corresponderiam à massa gelatinosa de fungo, 2 com focos de calcificação (6,89%) e apenas 2 com lesões captantes de contraste ou forma granulomatosa (6,89%)<sup>13</sup>. Tanto a hipotenuação da substância branca, como a hiper captação difusa do contraste foram consideradas como reação inflamatória meníngea, dos espaços de Virchow-Robin e do tecido cerebral adjacente<sup>4,13</sup>. As lesões nodulares da criptococose parenquimatosa localizam-se preferencialmente à nível de gânglios da base e tálamo<sup>3,4</sup>.

Por não serem específicos, os aspectos das lesões na TC podem ser indistinguíveis de outras infecções fúngicas, cisticercose, equinococose e abscesso cerebral de várias etiologias<sup>3,6,13</sup>. A RM pode auxiliar no diagnóstico diferencial em caso de dilatação dos espaços perivascularares de Virchow-Robin ao nível de gânglios da base, tálamo e tronco cerebral<sup>4,13</sup>.

O tratamento da criptococose do SNC é preferencialmente clínico com o uso de anfotericina-B isolado ou em associação com a 5-fluorocitosina. A solução de anfotericina-B a ser empregada por via endovenosa não deve ultrapassar a concentração de 0,1 mg/mL diluída em solução glicosada a 5%, com doses iniciais de 0,25 mg/Kg, aumentando progressivamente a dose até 1 a 1,5 mg/Kg com uma dose total de 1 a 2 gramas. A administração endovenosa deve ser realizada em um período de 4 a 8 horas, em dias alternados. Os efeitos de flebite podem ser minimizados acrescentando-se, à solução de anfotericina-B, dexametasona na dose de 4 mg e heparina na dose de 125 mg. Devido à potencial toxicidade renal e cardíaca, devemos monitorar a função renal e cardíaca durante todo o período de tratamento com anfotericina-B. Outros efeitos que podem ocorrer incluem reações febris, anafilaxia, trombocitopenia, eritema, convulsões, cefaléia e anorexia. A injeção intratecal de anfotericina-B é indicada apenas em pacientes selecionados, com meningoencefalite criptocócica, podendo acarretar dor em trajeto radicular, cefaléia, parestesias, déficit motor radicular, dificuldade à micção e déficit visual<sup>16</sup>. A 5-fluorocitosina por via oral na dose de 150 mg/Kg pode ser associada à anfotericina-B, tendo ação sinérgica, possibilitando a diminuição da dose de anfotericina-B em comparação ao uso isolado desta. O nível sérico ideal da anfotericina-B deve situar-se entre 50-100 microgramas/mL. O fluconazole é uma das drogas mais novas no tratamento de infecções fúngicas do SNC podendo ser utilizado tanto via oral como endovenosa, possuindo boa penetração no SNC. O fluconazole pode ser uma opção no tratamento em pacientes com SIDA, tanto pela praticidade do uso por via oral, como por complementar a anfotericina-B para prevenir possíveis recidivas de

meningite criptocócica<sup>9</sup>. A dose usual preconizada do fluconazole é 400 mg/Kg diariamente por via oral<sup>12</sup>. O tratamento cirúrgico deve ser restrito aos casos em que não existe confirmação diagnóstica ou em que a lesão granulomatosa se comporta como um grande tumor com hipertensão intracraniana.

No caso apresentado a imagem à TC evidencia a reação granulomatosa com aumento do coeficiente de atenuação sem contraste traduzindo uma lesão antiga com calcificação, com captação de contraste principalmente na periferia da lesão, e grande área de edema perilesional com consequente efeito de massa sobre o cérebro circunjacente (Fig 1). A indicação cirúrgica inicial deveu-se ao grande efeito de massa da lesão e também à necessidade de diagnóstico etiológico (Fig 1). O exame anatomopatológico (Fig 2) mostrou a presença do *Cryptococcus neoformans* no parênquima cerebral com as características lesões em bolha de sabão. O tratamento clínico com anfotericina-B e 5-fluorocitosina possibilitou controle adequado da infecção fúngica. A opção do tratamento pelo período de 4 semanas atingindo a dose total de 1,0 grama de anfotericina-B combinada com 5-fluorocitosina deveu-se à exérese cirúrgica satisfatória do cryptococoma.

## REFERÊNCIAS

1. Baum GU, Schwarz J. Diagnostic and treatment of systemic mycoses. *Med. Clin N Am*, 1974, 58: 661-669.
2. Berlin L, Pinus JH. False-negative antigen test results and cultures in nonimmunosuppressed patients. *Arch Neurol* 1989, 46:1312-1316.
3. Garcia AC, Weisberb AL, Lacorte JSW. Cryptococcal intracranial mass lesions: CT - pathologic considerations. *Neurology* 1985, 35: 731-734.
4. Heier LA, Bauer CJ, Scheartz L, Zimmerman RD, Morgello S, Deck MD. Large Virchow Robin spaces: MR - clinical correlations. *AJNR* 1989, 10 : 929-936.
5. Jungreis CA, Kanal E, Hirsch WL, Martinez AJ, Moosy J. Normal perivascular spaces mimicking lacunar infarction: MR imaging. *Radiology* 1988, 169: 101-104.
6. Kanter SL, Friedman WA, Ongley JP. Pitfalls in the computed tomography mass lesions. *Ann Intern Med* 1981, 94: 382-388.
7. Keohane C, Galvin JR, Buckley FT. Cryptococcal granuloma of the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990, 53: 1107-1108.
8. Livramento JA, Machado LR, Nóbrega JPS, Gomes HR, Vianna LS, Spina-França A. CSF in 85 patients with AIDS and CNS cryptococcosis. *Arq. Neuropsiquiatr* 1992, 50:491-496.
9. Medoff G, Dismukes WE, Pappagianis DP, Diamond R, Gallis HA, Drutz D. Evaluation of new antifungal drugs for the treatment of systemic fungal infections. *Clin Inf Dis* 1992, 15(Suppl 1): 274-281.
10. Perject JR, Durack DT, Gallis HA. Cryptococcemia. *Medicine* 1983, 62: 98-109.
11. Sabetta JR, Andriole VT. Cryptococcal infection of the central nervous system. *Med Clin N Am* 1985, 69: 333-342.
12. Scott EN, Muchmore HG, Felton FG. Comparison of enzyme immunoassay and latex agglutination for detection of *Cryptococcus neoformans* antigen. *Am J Clin Pathol* 1980, 73: 790-795.
13. Selby RC, Lopes NM. Torulomas (Cryptococcal granulomata) of the central nervous system. *J. Neurosurg* 1973, 38:40-46.
14. Sugar AM. Cryptococcosis in the patient with AIDS. *Mycopathologia* 1991, 114: 153-157.
15. Tien DR, Chu KP, Hesselink RJ, Duberg A, Wiley C. Intracranial cryptococcosis in immunocompromised patients: CT and MR findings in 29 patients. *AJNR* 1991, 12: 283-289.
16. Tress B, Davis S. Computed tomography of intracranial toruloma. *Neuroradiology* 1979, 17: 223-226.
17. Young FR, Gade G, Grinnell V. Surgical treatment for fungal infections in the central nervous system. *J Neurosurg* 1985, 63: 371-381.
18. Utz JP, Guarrigues IL, Sande MA et al. Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B. *J Inf Dis* 1975, 132:368-372.