

# Curso de Atualização – Micoses

## Capítulo 3 – Criptococose pulmonar\*

### Chapter 3 – Pulmonary cryptococcosis

Cecília Bittencourt Severo, Alexandra Flávia Gazzoni, Luiz Carlos Severo

#### Resumo

Criptococose é uma micose sistêmica causada por duas espécies do basidiomiceto encapsulado, *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii*, que, respectivamente, causam infecção em indivíduos imunocomprometidos e em hospedeiros imunocompetentes, respectivamente. Pacientes com deficiência em células T são mais suscetíveis. A infecção se inicia por lesões pulmonares assintomáticas e a doença disseminada frequentemente cursa com meningoencefalite. A importância médica da criptococose aumentou significativamente em consequência da epidemia da AIDS e dos transplantes de órgãos.

**Descritores:** *Cryptococcus neoformans*; Pneumonia; Síndrome da imunodeficiência adquirida; Anfotericina B; Fluconazol.

#### Abstract

Cryptococcosis is a systemic mycosis caused by two species of the encapsulated basidiomycetes, *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*, which, respectively, cause infection in immunocompromised individuals and in immunologically normal hosts. Patients with T-cell deficiencies are more susceptible to this infection. The spectrum of the disease ranges from asymptomatic pulmonary lesions to disseminated infection with meningoencephalitis. The medical relevance of cryptococcosis increased dramatically as a consequence of the AIDS epidemic and organ transplants.

**Keywords:** *Cryptococcus neoformans*; Pneumonia; Acquired immunodeficiency syndrome; Amphotericin B; Fluconazole.

#### Introdução

Criptococose é a infecção causada pelo basidiomiceto naturalmente encapsulado do gênero *Cryptococcus* que, recentemente, tornou-se o mais importante patógeno fúngico oportunístico.<sup>(1)</sup> Com a epidemia da AIDS, a espécie *C. neoformans* tornou-se a infecção oportunística criticamente mais importante. Além disso, o *C. gattii* causou recentemente uma epidemia localizada de criptococose em humanos e animais aparentemente imunocompetentes na ilha de Vancouver, no Canadá.<sup>(2)</sup>

Atualmente, *Cryptococcus* spp. é classificado em cinco sorotipos capsulares e oito genótipos moleculares. A classificação do

sorotipo é baseada nas reações de aglutinação dos antígenos dos polissacarídeos capsulares. As cepas com sorotipos A e D e o híbrido AD pertencem a *C. neoformans*, enquanto as cepas com sorotipos B e C têm sido classificadas como *C. gattii*. As cepas do sorotipo A foram nomeadas *C. neoformans* var. *grubii*, e as cepas do sorotipo D foram nomeadas *C. neoformans* var. *neoformans*.<sup>(3)</sup> Essa classificação baseou-se nas diferenças das estruturas capsulares e de DNA, assim como na comparação completa do sequenciamento genômico entre esses dois sorotipos (variedades).<sup>(3)</sup> Além disso, através de novas informações moleculares e de estudos evolucionários

\* Trabalho realizado no Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e no Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço para correspondência: L. C. Severo. Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Santa Casa - Complexo Hospitalar, Rua Professor Annes Dias, 285, CEP 90020-090, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel 55 51 3214-8409. Fax 55 51 3214-8435. E-mail: severo@santacasa.tche.br ou severo@pesquisador.cnpq.br

Recebido para publicação em 3/8/2009. Aprovado, após revisão, em 5/8/2009.

Apoio financeiro: Nenhum.

nários, cada uma das duas espécies compreende ainda quatro tipos moleculares: *C. neoformans* (VNI a VNIV) e *C. gattii* (VGI a VGIV).<sup>(1)</sup>

O ciclo de vida de *Cryptococcus* spp. é composto por dois estágios, sexual e assexual. *Cryptococcus neoformans* (variedades *grubii* e *neoformans*) e *Cryptococcus gattii* são ditas variedades anamórficas (assexuadas). Como variedades teleomórficas (sexuadas), esses dois correspondem a *Filobasidiella neoformans* e *F. bacillispora*, respectivamente.<sup>(4)</sup>

A virulência do gênero *Cryptococcus* está associada à produção de oxidases e de proteases e às propriedades antifagocíticas do polissacarídeo capsular. Formas atípicas não-capsuladas apresentam menor patogenicidade. Um ambiente com concentrações abundantes de dióxido de carbono favorece a bioformação da cápsula.<sup>(5)</sup>

*Cryptococcus* spp. apresenta-se nos tecidos do hospedeiro como levedura encapsulada (forma assexual), fato que o torna único entre os fungos patogênicos. É observado com ou sem brotamento, mas pode ser visto multibrotante, pobremente encapsulado, sem cápsula ou como pseudo-hifa.<sup>(6-9)</sup>

No ambiente, *C. neoformans* é encontrado associado a excretas de pombos e em ocos de árvores por todo mundo. Por anos, *C. gattii* foi encontrado em regiões tropicais e subtropicais. Foi associado primariamente com eucaliptos, que foram considerados seu nicho ambiental. Entretanto, a emergência sem precedentes de muitos isolados de *C. gattii* na ilha de Vancouver mostra que a distribuição e a ecologia do *C. gattii* está mudando com a sua habilidade de associar-se a uma ampla variedade de árvores, como abetos e carvalhos.<sup>(1,10)</sup>

A hipótese teoricamente mais plausível da infecção é pelo diâmetro (1,2-1,8  $\mu\text{m}$ ) dos propágulos fúngicos (basidiósporos) que possam ter deposição alveolar e, na temperatura de 37°C, transformam-se em leveduras capsuladas.<sup>(11,12)</sup> O hospedeiro desenvolve um complexo linfonodal pulmonar primário. Na maioria dos casos, a inalação de *Cryptococcus* spp. produz uma infecção pulmonar assintomática auto-limitada, e as leveduras permanecem latentes dentro desse complexo, morrem ou, com um posterior evento de imunossupressão, são reativadas e causam doença. Essa infecção primária pode também causar sintomas pulmonares no hospedeiro, em caso de imunossupressão ou de

um grande inóculo da levedura. A disseminação pulmonar a outros órgãos pode potencialmente ocorrer como resultado de uma infecção primária ou secundária.

No estágio de disseminação da localização pulmonar, o cérebro torna-se o órgão com maior propensão a ser o sítio alvo da doença clínica. Por isso, a maioria dos dados é de manifestações da doença no pulmão ou no sistema nervoso central (SNC).<sup>(13)</sup> Esse tropismo pelo SNC é atribuído à concentração ótima de nutrientes assimiláveis pelo fungo (tiamina, ácido glutâmico, glutamina, dopamina, carboidratos e minerais), existentes no líquido, à falta de atividade do sistema complemento no líquido e à fraca ou ausente atividade de resposta inflamatória do tecido cerebral.<sup>(14)</sup>

Antes da epidemia do HIV, a infecção criptocócica era uma infecção sistêmica incomum que ocorria em pacientes com outras causas de imunodepressão, geralmente associada ao uso de corticoides, diabetes melito, doença de Hodgkin, lúpus eritematoso sistêmico ou a outro tratamento imunossupressivo.<sup>(15,16)</sup> Entretanto, durante as últimas duas décadas, a incidência da criptococose aumentou significativamente. A infecção por HIV esteve associada a mais de 80% de casos de criptococose em todo o mundo.<sup>(17)</sup>

Na era pré-terapia antiretroviral combinada (ARVc), a infecção criptocócica tornou-se a maior infecção oportunística e a maior causa de morte em pacientes infectados pelo HIV com CD4 < 100 células/ $\mu\text{l}$ . Após a potente terapia ARVc tornar-se disponível, a incidência da criptococose diminuiu significativamente, mas a incidência da infecção criptocócica em pacientes não-infectados pelo HIV não mudou durante esse período.<sup>(18,19)</sup> Embora o aumento do uso de ARVc esteja associado à diminuição da incidência de casos de criptococose em países desenvolvidos, a incidência e a mortalidade por criptococose ainda é extremamente alta em países com epidemia de HIV incontrolada e acesso limitado aos medicamentos e aos cuidados de saúde.<sup>(1,20)</sup> Em países mais desenvolvidos, o número de pacientes com criptococose não desapareceu porque os grupos de risco continuam a se ampliar, devido ao desenvolvimento na medicina de transplantes e à criação de novas terapias imunossupressoras.<sup>(21)</sup> No Brasil, a criptococose é um problema de saúde pública nos pacientes com AIDS.<sup>(22,23)</sup>

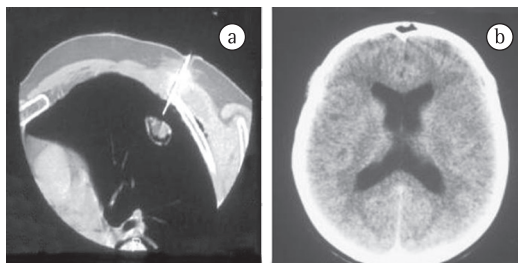
Entre os casos de criptococose humana, *C. neoformans* var. *grubii* (sorotipo A) é a espécie mais comumente isolada em amostras clínicas por todo o mundo.<sup>(24)</sup> Esse sorotipo totaliza mais de 95% dos casos de criptococose. *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D – menos termotolerante) comumente causa doença em alguns países europeus e nos Estados Unidos.<sup>(1)</sup> Até recentemente, *C. gattii* (sorotipo B e C) era encontrado causando criptococose em áreas tropicais e subtropicais, como Austrália, sudoeste da Ásia, África Central e nas áreas tropicais e subtropicais das Américas.<sup>(25)</sup> No Brasil, estudos revelam que o sorotipo A é o mais prevalente, seguido dos sorotipos B, D e AD.<sup>(26)</sup>

## Manifestações clínicas

O SNC e o trato respiratório são os órgãos mais acometidos em infecções por *C. neoformans* e *C. gattii*, embora outros possam ser infectados, como pele, próstata, olhos, ossos, trato urinário e sangue.<sup>(27,28)</sup> Na realidade, essa levedura pode causar doença em qualquer órgão do corpo humano, e a disseminação da criptococose pode ocorrer em múltiplos órgãos de pacientes gravemente imunossuprimidos.<sup>(29-31)</sup>

Anteriormente, considerava-se que infecções por *C. neoformans* e *C. gattii* causavam manifestações clínicas similares. Entretanto, evidências confirmam que diferentes manifestações clínicas podem ocorrer nessas duas espécies.<sup>(32,33)</sup> Por exemplo, *C. gattii* causa doença em hospedeiros imunocompetentes que têm massas inflamatórias significativas (criptocomas) e comumente produzem sequela neurológica que requer cirurgia e terapia antifúngica prolongada.<sup>(33)</sup> Por outro lado, *C. neoformans* acomete pacientes imunodeprimidos, causando pequenas lesões radiológicas pulmonares associadas à meningite (Figura 1) e, devido a sua atividade proteolítica, apresenta criptococemia e criptococúria, manifestações raramente encontradas em infecções por *C. gattii*.<sup>(7)</sup>

A apresentação da criptococose tem algumas diferenças entre pacientes infectados com HIV, comparados a não-infectados.<sup>(30)</sup> HIV associado com a criptococose produz maior envolvimento extrapulmonar e do SNC, além de alta taxa de positividade nos exames com tinta da china (nigrosina), hemocultura positiva e poucas células inflamatórias no líquido. Esses resultados clínicos sugerem que pacientes infectados com



**Figura 1** – Paciente masculino, branco, 50 anos, transplantando renal há 8 anos, com nódulo escavado na cortical pulmonar sendo puncionado (a). Concomitante meningite (b).

HIV apresentam alta concentração de organismos e pouca reação inflamatória no sítio da infecção.

Além de ser a principal porta de entrada desses fungos, o pulmão é o sítio mais comum da criptococose, apresentando diversas manifestações clínicas, que variam de infecção assintomática, como um nódulo solitário, até pneumonia grave.<sup>(30)</sup> Pacientes que têm criptococose pulmonar aguda podem apresentar febre, tosse produtiva, dor torácica e perda de peso.<sup>(34)</sup>

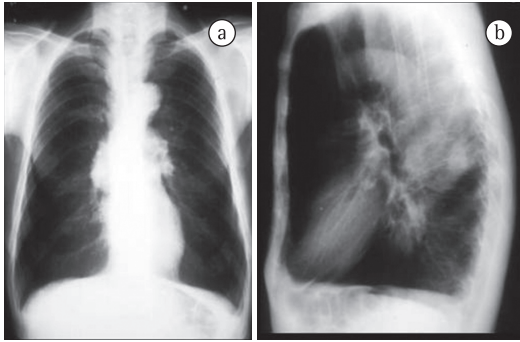
*C. neoformans* e *C. gattii* têm uma predileção a invadir o SNC e podem causar meningite aguda, subaguda ou crônica, assim como meningoencefalite grave. Os sinais e sintomas estão geralmente presentes por diversas semanas e incluem cefaleia, febre, neuropatia craniana, alteração da consciência, letargia, perda de memória, sinais de irritação meníngea e coma.<sup>(30)</sup>

## Diagnóstico radiológico

Os principais sinais radiológicos são nódulos isolados ou múltiplos, massas de localização subpleural e consolidação com broncograma aéreo. Outros achados menos frequentes incluem derrame pleural; linfadenopatia hilar e opacidade reticulonodular difusa; lesões endobronquiais resultando em obstrução das vias aéreas com colapso pulmonar; e achados que mimetizam metástases pulmonares.<sup>(1,35,36)</sup>

A criptococose pulmonar isolada (sem metástase cerebral) ou com massa cerebral (com metástase cerebral) causada por *C. gattii* pode clínica e radiologicamente simular câncer de pulmão (Figuras 2 e 3).<sup>(37)</sup> Tem sido descritos casos de consolidação do lobo superior com apresentação típica de síndrome de Pancoast.<sup>(38)</sup>

Pacientes imunocomprometidos com criptococose apresentam mais frequente-



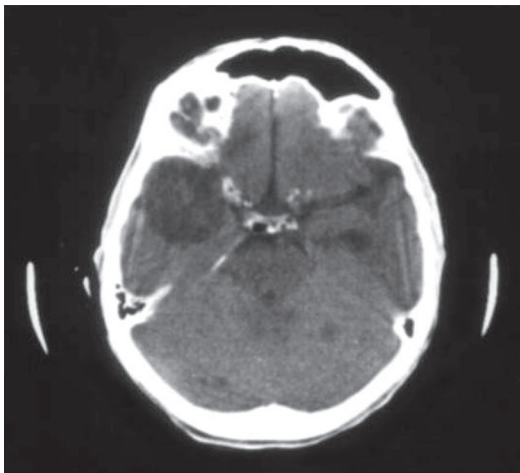
**Figura 2** – Radiografias de tórax em incidência frontal (a) e lateral (b), mostrando massa esférica de 5 cm de diâmetro. Reproduzida com permissão.<sup>(37)</sup>

mente manifestações no SNC do que nos pulmões.<sup>(39)</sup> De fato, mais de 90% dos pacientes que tinham HIV/AIDS com criptococose pulmonar já apresentavam diagnóstico de criptococose no SNC.<sup>(1)</sup> Em contraste, o envolvimento do SNC em pacientes com criptococose pulmonar soronegativos para HIV é menos frequente.<sup>(1)</sup>

## Diagnóstico laboratorial

### Exame direto

O exame microscópico direto para pesquisa de leveduras encapsuladas no líquido cefalorraquidiano (LCR) utilizando-se tinta da china é um teste amplamente utilizado, rápido, de baixo custo e que não exige tecnologia avançada. Essa



**Figura 3** – Tomografia computadorizada crânio-axial revelando criptococoma no lobo temporal direito e múltiplos nódulos dispersos pelo parênquima cerebral. Reproduzida com permissão.<sup>(37)</sup>

técnica pode ser realizada imediatamente após a punção lombar, visualizando-se as leveduras encapsuladas com diâmetro médio de 5-20  $\mu\text{m}$ . A microscopia apresenta 30-50% de sensibilidade em casos de meningite criptocócica em pacientes sem AIDS, e até 80% de sensibilidade em pacientes com meningite criptocócica relacionada à AIDS.<sup>(1)</sup>

### Exame histopatológico

A identificação histopatológica da criptococose é realizada pelas técnicas histoquímicas básicas – H&E e Gomori-Grocott (GMS) – e especiais – mucicarmim de Mayer (MM) e Fontana-Masson (FM; Tabela 1).<sup>(40,41)</sup>

De acordo com a classificação de Schwartz, a criptococose é dividida em duas categorias histológicas – reativa e paucireativa – baseadas nas reações teciduais do hospedeiro e reveladas ao H&E.<sup>(42)</sup> O padrão reativo caracteriza-se pela resposta inflamatória granulomatosa composta por histiócitos, células gigantes multinucleadas e infiltração linfocitária.<sup>(41,42-46)</sup> As leveduras encontram-se primariamente intracelulares (fagocitose).<sup>(41,46)</sup> Ocasionalmente, regiões de necrose estão associadas a infiltrados neutrofilicos.<sup>(42,43,46)</sup> Adicionados a esses, também encontram-se nódulos fibróticos – criptocomas, considerados uma forma variante do padrão reativo. Esses são formados por tecido fibrótico circundante, apresentando áreas centrais de necrose, contendo leveduras e um número variável de células inflamatórias no seu interior (Figura 4).<sup>(42,47)</sup> De acordo com dados da literatura, a forma variante está relacionada à infecção causada por *C. gattii*.<sup>(48)</sup>

O padrão paucireativo caracteriza-se pela mínima ou ausente resposta inflamatória.<sup>(42,43)</sup> Há presença de numerosos microrganismos esféricos e/ou ovais, medindo 2-20  $\mu\text{m}$  de diâmetro, circundados por halo claro e dispostos extracelularmente.<sup>(40,42,43)</sup> Em alguns casos, observa-se destruição total da arquitetura tecidual (Figura 5).<sup>(40)</sup> De acordo com alguns estudos, o padrão inflamatório paucireativo pode ser indicativo de mau prognóstico.<sup>(42,43)</sup>

A coloração de GMS é largamente utilizada na pesquisa dos elementos fúngicos, tanto em cortes de tecido, quanto em esfregaços.<sup>(41)</sup> Essa coloração revela características morfológicas, como parede celular e brotamentos, além de evidenciar halos claros perinucleares circun-

**Tabela 1** - Finalidades e limitações das técnicas histopatológicas no diagnóstico da criptococose por *Cryptococcus* spp. deficiente de cápsula.

Técnica	Limitações	Finalidades
H&E	Reação tecidual	Não evidencia as estruturas fúngicas
GMS	Cora parede celular dos fungos	Complexidade no procedimento Alto custo
MM	Cora envelope capsular	Insuficiente no diagnóstico de <i>Cryptococcus</i> spp. deficiente de cápsula
FM	Cora melanina na parede celular fúngica	Complexidade no procedimento Alto custo

GMS: Gomori-Grocott; MM: mucicarmim de Mayer; e FM: Fontana-Masson. \*Reproduzida com permissão.<sup>(41)</sup>

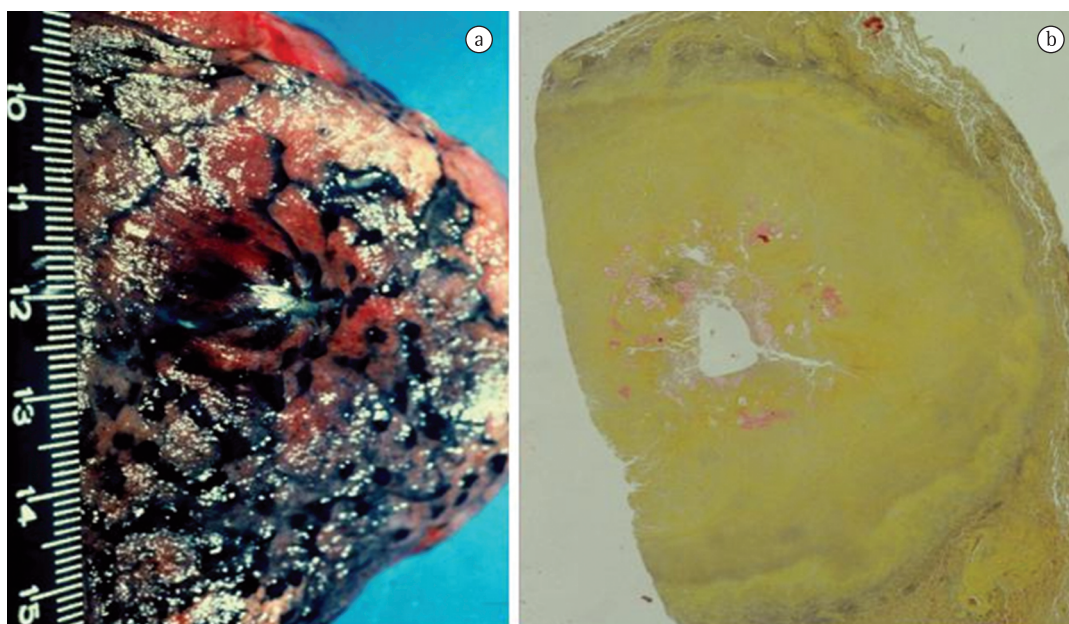
dantes aos microrganismos. As lesões ativas contêm numerosas estruturas fúngicas brotantes. Brotamentos únicos ou múltiplos com estreita base são comuns (Figura 5).<sup>(40)</sup> No que diz respeito às formas incomuns, que incluem pseudo-hifa, estruturas semelhantes a tubo germinativo e cadeia de leveduras brotantes são facilmente evidenciadas pela coloração de GMS.<sup>(9,40,49)</sup>

A coloração de MM (Figura 5) é considerada um método específico de visualização da estrutura mucopolissacarídica capsular de *Cryptococcus* spp.<sup>(8,30,40,42)</sup> Através da coloração magenta da cápsula, é possível diferenciar a levedura de outros fungos similares em tamanho e forma.<sup>(41,50)</sup>

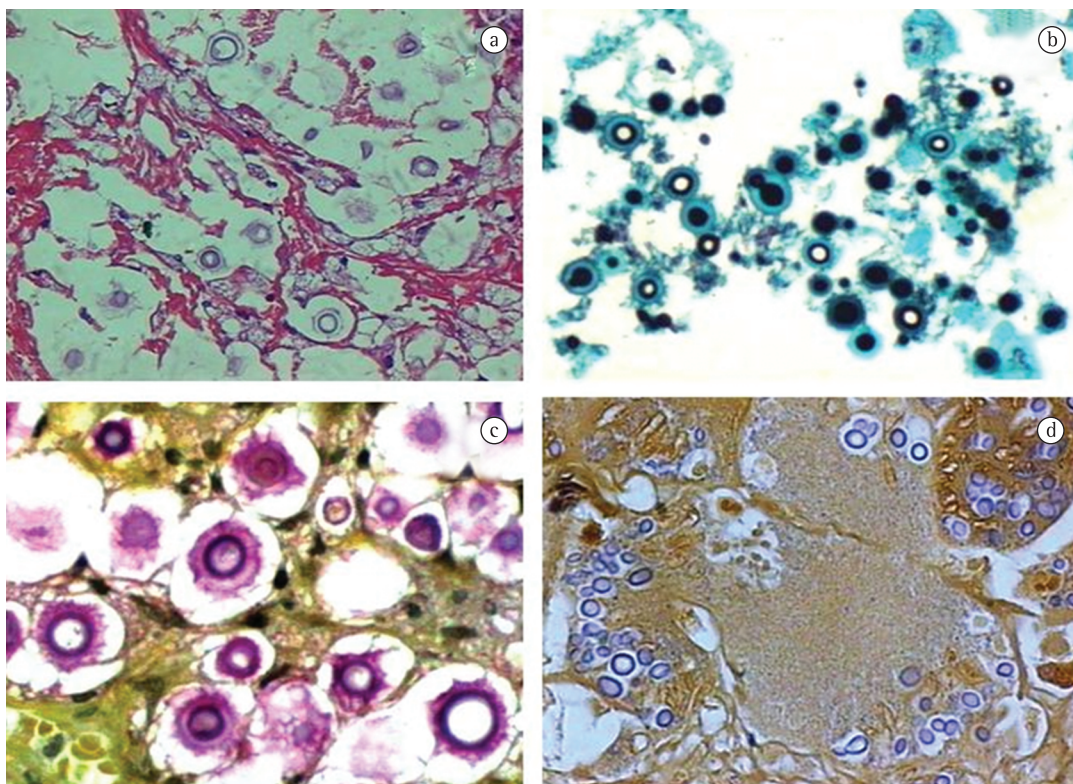
A coloração de FM (Figura 5) evidencia a melanina presente na parede celular fúngica.<sup>(30,41)</sup> Sua utilização está restrita a casos em que há resultados insuficientes na técnica de MM que possam confirmar a presença de *Cryptococcus* spp. Dessa forma, ela é considerada a alternativa diagnóstica para casos de infecções por organismos deficientes de estrutura capsular morfológicamente sugestivos de *Cryptococcus* spp.<sup>(41)</sup>

### **Índice de brotamento e índice carminofílico**

Caracteriza-se a atividade biológica do *Cryptococcus* spp. através de uma escala confi-



**Figura 4** - Criptococoma. Nódulo na cortical pulmonar fazendo boceladura na pleura (a). Corte histológico apresentando leveduras com cápsula carminofílica no interior do criptococoma (b). (técnica: mucicarmim de Mayer; aumento, 10x).



**Figura 5** – Estruturas em disposição extracelular. Ausência de resposta inflamatória. Note a destruição total da arquitetura tecidual – padrão histológico paucireativo. (a) Elementos fúngicos redondos a ovoides apresentando brotamentos em estreita base. H&E; aumento 40x. (b) Microrganismos exibindo evidente estrutura capsular mucicarminofílica corada na cor magenta. Gomori-Grocott; aumento 40x. (c) *Cryptococcus* spp. deficiente de cápsula. Reatividade pela parede celular criptocócica contendo pigmentos de melanina. Mucicarmim de Mayer; aumento 40x. (d). Fontana-Masson; aumento 40x.

ável desenvolvida para determinar o índice de brotamento (IB) e o índice carminofílico (IC) da levedura.<sup>(42,43)</sup> O IB é calculado através da porcentagem de microrganismos que exibem um ou mais brotamentos, sendo indicativo de replicação *in vivo*.<sup>(42)</sup> O IC é calculado pela determinação da porcentagem de microrganismos com cápsula, corada pela técnica histoquímica de MM, sendo indicativo de síntese capsular.<sup>(43)</sup> De acordo com estudos, o padrão histológico paucireativo expressa um maior IB e IC, quando comparado ao padrão reativo.<sup>(42)</sup> Dessa forma, há uma correlação inversa entre alta produção capsular e menor intensidade da resposta inflamatória. Segundo Schwartz, a escala é potencialmente útil na interpretação da resposta inflamatória do hospedeiro, no prognóstico e na atividade biológica, demonstrando que a resposta granulomatosa associa-se ao controle da infecção.

### Diagnóstico diferencial

A identificação histopatológica dos agentes fúngicos é um excelente método de diagnóstico, devido ao fato de que as estruturas são facilmente detectadas através das técnicas histoquímicas.<sup>(14)</sup>

Em *Cryptococcus* spp. com cápsula íntegra, as características micromorfológicas são diferenciadas e o diagnóstico é único, desde que os microrganismos sejam usualmente associados a uma mínima resposta inflamatória.<sup>(14,40)</sup> No fungo deficiente de cápsula, as características histológicas são bastante inespecíficas, encontrando-se em outras patologias de origem infecciosa.<sup>(41)</sup>

O uso das colorações especiais justifica-se pelo fato de que *Cryptococcus* spp. mimetiza outros fungos leveduriformes devido a sua variável micromorfologia.<sup>(51)</sup> O reconhecimento da cápsula pela coloração de MM é o primeiro

passo para distinguir a levedura de outros fungos similares em tamanho e forma.<sup>(40,41,51)</sup> A maior dificuldade ocorre com microrganismos deficientes de cápsula, pois eles confundem-se, devido ao seu menor tamanho, com *Histoplasma capsulatum*; esférulas imaturas de *Coccidioides immitis*; formas pequenas de *Blastomyces dermatitidis* e *Paracoccidioides brasiliensis*; *Candida glabrata*; e *Sporothrix schenckii*.<sup>(7,51-54)</sup> Nesses casos, a coloração histoquímica especial de FM é utilizada, proporcionando diagnóstico diferencial entre as formas micromorfológicas não usuais de *Cryptococcus* spp. e as estruturas fúngicas que simulam essa levedura.<sup>(41,51)</sup>

### Cultivo

*C. neoformans* e *C. gattii* crescem facilmente a partir de amostras biológicas semeadas em meios de cultivo de rotina, como ágar Sabouraud-dextrose, e as colônias podem ser observadas após 48-72 h de incubação a 30-35°C em condições aeróbicas.

Os isolados de *Cryptococcus* spp. podem ser diferenciados das espécies de *Candida* spp. através do meio enriquecido com sementes de *Guizotia abyssinica* (ágar niger), que contém substratos fenólicos e detecta a atividade da fenoloxidase presente em *Cryptococcus* spp. formando melanina, de modo que as colônias ficam marrons.

As espécies podem ser determinadas baseando-se nas características das cores no meio de L-canavanina-glicina-azul de bromotimol.<sup>(55)</sup>

### Exame sorológico

A detecção do antígeno do polissacárido capsular de *Cryptococcus* spp. no soro e no líquor tem sido bastante utilizada, e é um dos principais testes sorológicos realizados na rotina micológica. Os testes utilizam partículas de látex revestidas com anticorpos policlonais para a cápsula criptocócica. A sensibilidade e a especificidade desses testes de aglutinação para antígeno criptocócico encontram-se entre 93-100% e 93-98%, respectivamente.<sup>(56)</sup>

### Tratamento

Quanto ao diagnóstico de criptococose pulmonar, é fundamental garantir que a doença não esteja disseminada, especialmente para o SNC, devido à necessidade de um

tratamento mais agressivo para a neurocriptococose. A escolha do antifúngico depende do sítio de infecção e da imunidade do paciente. Os principais antifúngicos são anfotericina B (0,5-1,0 mg/kg/dia) e seus derivados lipídicos, fluconazol (400 mg/dia) e 5-flucitosina (100 mg/kg/dia, em combinação com anfotericina B devido ao frequente surgimento de resistência em monoterapia).<sup>(5)</sup> Infelizmente, a 5-flucitosina não está disponível no Brasil.

Em casos de criptococose pulmonar isolada, de gravidade leve a moderada, o tratamento pode ser realizado com fluconazol ou itraconazol (200-400 mg/dia) por 6-12 meses. Se houver disseminação ao SNC, o itraconazol não deve ser utilizado, por não apresentar boa penetração no líquor.<sup>(5)</sup>

O desoxicolato de anfotericina B tem sido administrado com sucesso terapêutico em casos de meningite criptocócica, por apresentar rápida depuração do *Cryptococcus* spp. Entretanto, essa droga pode ocasionar nefrotoxicidade importante. O uso de anfotericina B lipossomal tem a vantagem de reduzir essa toxicidade.<sup>(5)</sup>

O tratamento difere com a espécie de *Cryptococcus* spp. *C. gattii* requer maior dose de anfotericina B, tratamento mais prolongado e frequentemente demanda cirurgia. Da mesma forma, as sequelas são mais frequentes, e a mortalidade é maior.

O uso apropriado dos agentes antifúngicos diminui a mortalidade significativamente, mas requer terapia continuada e prolongada para prevenir recidivas.<sup>(57)</sup>

### Prevenção

#### Prevenção à infecção

Não existe evidência que a exposição a fezes de pombos esteja associada ao aumento do risco para desenvolver criptococose. Entretanto, é aconselhável evitar sítios contaminados com fezes de aves.

#### Prevenção à doença

Realizar a prova do látex de rotina para a presença de antígeno criptocócico no soro em pessoas assintomáticas não é recomendado, devido à baixa probabilidade de diagnóstico.<sup>(57)</sup>

Estudos clínicos prospectivos mostram que o uso de fluconazol e itraconazol pode reduzir a

frequência da doença entre pacientes com AIDS. Entretanto, a profilaxia antifúngica não deve ser utilizada como rotina devido à infrequência da micose, ao pouco benefício na sobrevivência, à possibilidade de interações medicamentosas, ao desenvolvimento de resistência antifúngica e ao custo do tratamento. Contudo, a profilaxia deve ser considerada para pacientes com linfócito T CD4+ < 50 células/μl. Nesses casos, a droga de escolha é o fluconazol (100–200 mg/dia).<sup>(57)</sup>

O uso de profilaxia secundária em pacientes curados, previamente tratados, previne a recorrência da infecção.<sup>(43)</sup> Essa deve ser mantida até que os níveis de linfócitos T CD4+ permaneçam por mais de 6 meses acima de 200 células/μl.<sup>(57)</sup>

## Referências

- Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(3):507-44, v-vi.
- Kidd SE, Hagen F, Tschärke RL, Huynh M, Bartlett KH, Fyfe M, et al. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(49):17258-63.
- Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol.* 1999;37(3):838-40.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE, Rhodes JC. Taxonomic studies on *Filobasidiella* species and their anamorphs. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1982;48(1):25-38.
- Subramanian S, Mathai D. Clinical manifestations and management of cryptococcal infection. *J Postgrad Med.* 2005;51 Suppl 1:S21-6.
- Capone D, Gonçalves AJ, Andrade EM, Peyneau A, Wanke B, Montessi J, et al. Criptococose pulmonar por *Cryptococcus neoformans* não capsulado. *J Bras Med.* 1986;50(5):67, 69-70.
- Severo LC. Criptococose: duas doenças? [thesis]. Porto Alegre: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre; 1993
- Severo LC, Londero AT, Martins SC, Reolon M, Geyer RG. Provável criptococose pulmonar causada por *Cryptococcus neoformans* não-capsulado. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1981;23(6):283-6.
- Williamson JD, Silverman JF, Mallak CT, Christie JD. Atypical cytomorphologic appearance of *Cryptococcus neoformans*: a report of five cases. *Acta Cytol.* 1996;40(2):363-70.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol.* 1984;120(1):123-30.
- Cohen J, Perfect JR, Durack DT. Cryptococcosis and the basidiospore. *Lancet.* 1982;1(8284):1301.
- Zimmer BL, Hempel HO, Goodman NL. Pathogenicity of the basidiospores of *Filobasidiella neoformans*. *Mycopathologia.* 1984;85(3):149-53.
- Cohen J. The pathogenesis of cryptococcosis. *J Infect.* 1982;5(2):109-16.
- Littman ML, Schneierson SS. *Cryptococcus neoformans* in pigeon excreta in New York City. *Am J Hyg.* 1959;69(1):49-59.
- Kwon-Chung KJ, Kozel TR, Edman JC, Polachek I, Ellis D, Shinoda T, et al. Recent advances in biology and immunology of *Cryptococcus neoformans*. *J Med Vet Mycol.* 1992;30 Suppl 1:133-42.
- Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(4):515-48.
- Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E, et al. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *Cryptococcal Active Surveillance Group. J Infect Dis.* 1999;179(2):449-54.
- Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis.* 2003;36(6):789-94.
- Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont B, Lortholary O, et al. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART eras. *AIDS.* 2004;18(3):555-62.
- Friedman GD, Jeffrey Fessel W, Udaltsova NV, Hurley LB. Cryptococcosis: the 1981-2000 epidemics. *Mycoses.* 2005;48(2):122-5.
- Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, Wilson SJ, Sarosi G, Knox KS. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Chest.* 2003;124(6):2395-7.
- Soares MC, Paula CR, Dias AL, Caseiro MM, Costa SO. Environmental strains of *Cryptococcus neoformans* variety *grubii* in the city of Santos, SP, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2005;47(1):31-6.
- Pappalardo MC, Melhem MS. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2003;45(6):299-305.
- Bennett JE, Kwon-Chung KJ, Howard DH. Epidemiologic differences among serotypes of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol.* 1977;105(6):582-6.
- Jenney A, Pandithage K, Fisher DA, Currie BJ. *Cryptococcus* infection in tropical Australia. *J Clin Microbiol.* 2004;42(8):3865-8.
- Nishikawa MM, Lazera MS, Barbosa GG, Trilles L, Balassiano BR, Macedo RC, et al. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):73-7.
- Pasqualotto AC, Bittencourt Severo C, de Mattos Oliveira F, Severo LC. Cryptococcemia. An analysis of 28 cases with emphasis on the clinical outcome and its etiologic agent. *Rev Iberoam Micol.* 2004;21(3):143-6.
- Severo LC, de Mattos Oliveira F, Londero AT. Cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Brazilian patients with AIDS. Report of three cases. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16(3):152-4.
- Garau M, del Palacio A. *Cryptococcus neoformans* arthritis in a renal transplant recipient [Article in Spanish]. *Rev Iberoam Micol.* 2002;19(3):186-9.
- Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16(4):837-74, v-vi.
- Severo LC, Berta-E-Zardo I, Londero AT. Cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *Rev Iberoam Micol.* 2001;18(4):200-1.
- Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand.



- Australasian Cryptococcal Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):499-508.
33. Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis*. 1995;21(1):28-34; discussion 35-6.
  34. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 2003;124(6):2143-7.
  35. Lortholary O, Nunez H, Brauner MW, Dromer F. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25(2):145-57.
  36. Su CT, Chen LK, Tsai YF, Kuo CJ, Lu CL, Chen HY. Disseminated cryptococcosis with pulmonary and marrow involvement mimicking radiological features of malignancy. *J Chin Med Assoc*. 2004;67(2):89-92.
  37. Oliveira Fde M, Severo CB, Guazzelli LS, Severo LC. *Cryptococcus gattii* fungemia: report of a case with lung and brain lesions mimicking radiological features of malignancy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007;49(4):263-5.
  38. Mitchell DH, Sorrell TC. Pancoast's syndrome due to pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. *Clin Infect Dis*. 1992;14(5):1142-4.
  39. Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Lee SC, Huang KL, Tung HJ, et al. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest*. 2006;129(2):333-40.
  40. Chandler FW, Watts JC. Cryptococcosis. In: Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, Manz HJ, Lack EE, editors. *Pathology of infectious diseases*, Stamford: Appleton & Lange, 1997. p. 989-97.
  41. Gazzoni AF, Pegas KL, Severo LC. Histopathological techniques for diagnosing cryptococcosis due to capsule-deficient *Cryptococcus*: case report [Article in Portuguese]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(1):76-8.
  42. Schwartz DA. Characterization of the biological activity of *Cryptococcus* infections in surgical pathology. The Budding Index and Carminophilic Index. *Ann Clin Lab Sci*. 1988;18(5):388-97.
  43. Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington: ASM Press; 1998.
  44. Lee SC, Dickson DW, Casadevall A. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol*. 1996;27(8):839-47.
  45. McDonnell JM, Hutchins GM. Pulmonary cryptococcosis. *Hum Pathol*. 1985;16(2):121-8.
  46. Shibuya K, Hirata A, Omuta J, Sugamata M, Katori S, Saito N, et al. Granuloma and cryptococcosis. *J Infect Chemother*. 2005;11(3):115-22.
  47. Chong PY, Panabokke RG, Chew KH. Omental cryptococcoma. An unusual presentation of cryptococcosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110(3):239-41.
  48. Lehmann PF, Morgan RJ, Freimer EH. Infection with *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* leading to a pulmonary cryptococcoma and meningitis. *J Infect*. 1984;9(3):301-6.
  49. Alfonso F, Gallo L, Winkler B, Suhrlund MJ. Fine needle aspiration cytology of peripheral lymph node cryptococcosis. A report of three cases. *Acta Cytol*. 1994;38(3):459-62.
  50. Gal AA, Koss MN, Hawkins J, Evans S, Einstein H. The pathology of pulmonary cryptococcal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110(6):502-7.
  51. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de-Christenson ML, Muller NL, King TE. Lung Infections. In: Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de-Christenson ML, Muller NL, King TE, editors. *Non-Neoplastic disorders of the lower respiratory tract*. Washington: American Registry of Pathology; 2002. p. 600-5.
  52. Gutierrez F, Fu YS, Lurie H. Cryptococcosis histologically resembling histoplasmosis. A light and electron microscopical study. *Arch Pathol*. 1975;99(7):347-52.
  53. Harding SA, Scheld WM, Feldman PS, Sande MA. Pulmonary infection with capsule-deficient *Cryptococcus neoformans*. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1979;382(1):113-8.
  54. Farmer SG, Komorowski RA. Histologic response to capsule-deficient *Cryptococcus neoformans*. *Arch Pathol*. 1973;96(6):383-7.
  55. Kwon-Chung KJ, Polachek I, Bennett JE. Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotypes B and C). *J Clin Microbiol*. 1982;15(3):535-7.
  56. Kauffman CA, Bergman AG, Severance PJ, McClatchey KD. Detection of cryptococcal antigen. Comparison of two latex agglutination tests. *Am J Clin Pathol*. 1981;75(1):106-9.
  57. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000;30 Suppl 1:S29-65.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Cecília Bittencourt Severo***

Doutoranda em Ciências Pneumológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre, RS, Brasil.

### ***Alexandra Flávia Gazzoni***

Pós-doutoranda. Universitat Rovira, Virgili, Espanha.

### ***Luiz Carlos Severo***

Professor Associado. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.