

## NEUROCRÍPTOCOCOSE DURANTE A GRAVIDEZ. Revisão da literatura. Relato de dois casos

Carlos Alberto Pires PEREIRA (1), Olga FISCHMAN (2), Arnaldo Lopes COLOMBO (1), Antonio Fernandes MORON (3)  
& Antonio Carlos Campos PIGNATARI (1).

### RESUMO

São descritos os dois primeiros casos de neurocriptococose durante a gravidez diagnosticados em São Paulo (Brasil). Uma paciente foi tratada com anfotericina B no segundo trimestre, a outra, com anfotericina B no primeiro trimestre e no 2º trimestre com anfotericina B e 5 flucitosina. Ambas tiveram boa evolução materna e fetal.

É apresentada revisão da literatura da neurocriptococose em gestantes.

**UNITERMOS:** Neurocriptococose; Gravidez; Anfotericina B; Flucitosina.

### INTRODUÇÃO

A infecção do Sistema Nervoso Central (SNC) por *Cryptococcus neoformans* tem sido conhecida como entidade clínica há 7 décadas, aproximadamente<sup>7</sup>. Apesar da distribuição universal, sua ocorrência era pouco freqüente até o surgimento da AIDS<sup>18,19</sup>.

O fungo cresce como saprófita no solo, vegetação, excretas de pombos e aves domésticas, entre outros, penetrando esporadicamente no homem, por via inalatória. Após o comprometimento pulmonar atinge o SNC, por via hematogênica. O envolvimento do SNC apresenta quadro indoloso, evoluindo com sinais clínicos evidentes de meningite<sup>19</sup>, caracterizado por seqüelas neurológicas e alta mortalidade<sup>13,19</sup>.

A doença está relacionada com algum fator da queda da imunidade do hospedeiro. Ainda que a gravidez seja considerada como fator de imunodepressão<sup>12</sup>, a ocorrência da neurocriptococose no ciclo gravídico-puerperal tem sido raramente relatada<sup>17,19</sup>.

Devido à gravidade do quadro clínico e dos possíveis efeitos das drogas utilizadas no tratamen-

to da neurocriptococose sobre o feto, essa patologia se reveste de grande importância.

A presente publicação tem a finalidade de relatar dois casos de neurocriptococose ocorridos durante a gravidez atendidos no Hospital São Paulo, da Escola Paulista de Medicina (EPM), São Paulo, Brasil, enfatizando o tratamento utilizado e o acompanhamento dos recém-nascidos por um período mínimo de 1 ano.

### RELATO DOS CASOS

#### Caso 1:

M.C.T., 29 anos, internada em fevereiro de 1985, primigesta, branca, doméstica, natural e procedente de São Paulo. Há um mês apresenta cefaléia frontal latejante, de forte intensidade, sem melhora com analgésicos. Evoluindo com febre, piora da cefaléia e aparecimento de náuseas e vômitos. Foi internada em outro serviço, com diagnóstico de meningite bacteriana sendo tratada com ampicilina e cloranfenicol. Não apresentando melhora, foi encaminhada para o Hospital São Paulo.

Trabalho realizado na Escola Paulista de Medicina - Hospital São Paulo. Rua Botucatu, 740 - Vila Clementino. São Paulo, SP, Brasil.

(1) Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.

(2) Disciplina de Biologia Celular, Setor de Micologia Médica da Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.

(3) Disciplina de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Carlos Alberto Pires Pereira. Rua Napoleão de Barros, 715 - 7º andar - Vila Clementino. CEP 04023-062 São Paulo, SP, Brasil. Fone: 572-6348, Fax: (011) 572-6348 ou 549-2127.

Grávida há aproximadamente 20 semanas. Exame físico normal. Altura uterina de 17cm, com foco presente. Exames laboratoriais normais. Ultrassom abdominal compatível com gestação tópica de 20 semanas, feto único e vivo. LCR apresentava 420 células, com 1 criptococo por mm<sup>3</sup>, ao exame com tinta da Índia. Soro e líquido, positivos ao teste do látex. Na cultura do líquido em ágar Sabouraud dextrose foi isolado **C. neoformans**.

Tratada com anfotericina B endovenosa, dose máxima diária 50mg, durante 60 dias, total de 1565mg. Recebeu também anfotericina B intratecal, até 1mg, em 14 dias alternados, total de 12,5mg. Não ocorreram alterações significativas da função renal (Uréia e Creatinina), eletrocardiográficas ou metabólicas (Sódio e Potássio) durante o tratamento. Recebeu alta hospitalar após 2 meses; o LCR apresentava 40 células por mm<sup>3</sup>; exame microscópico com tinta da Índia e cultura, negativas.

No acompanhamento pré-natal apresentou hipertensão arterial e diabetes gestacional, controlados com dieta. Os exames ultrassonográficos mostraram crescimento fetal adequado. Na 38ª semana de gravidez entrou em trabalho de parto. Submetida à cesárea por distócia óssea. RN do sexo feminino, com 2920g, Apgar de 8 e 9, aos 1 e 5 minutos, respectivamente. Avaliações da função renal (Uréia e Creatinina), metabólica (Sódio e Potássio), cardiológica (Eletrocardiograma) mostraram-se normais.

O anátomo-patológico da placenta mostrou calcificações distróficas e ausência de fungos. O seguimento até o 4º ano, tanto da criança quanto da mãe, não revelou nenhuma anormalidade.

#### Caso 2:

C.B.Z., 37 anos, IV Gesta, III Para, branca, doméstica, procedente do Paraná. Encaminhada ao serviço de Obstetria da EPM na 36ª semana de gravidez. Relatava que no primeiro mês de gravidez, apresentou cefaléia de forte intensidade, medicada com analgésicos, sem resposta. Indica punção líquórica quando foi identificado **C. neoformans** em preparação microscópica com tinta da Índia. O fungo também foi isolado em meio de ágar Sabouraud dextrose.

Tratada com anfotericina B endovenosa entre o 2º e o 6º mês de gestação, dose total de

2550mg e, flucitosina durante 52 dias entre o 4º e o 6º mês, total de 62,4 gramas. Não ocorreram alterações da função renal (Uréia e Creatinina), metabólicas (Sódio e Potássio) ou eletrocardiográficas. Após o 7º mês de gestação não recebeu mais tratamento para criptocose.

Relatou ter usado, aproximadamente um ano antes da atual gestação, 20mg de prednisona, durante um mês, por neurite óptica.

À época da internação, em maio de 1990, no Serviço de Obstetria da EPM, a paciente apresentava-se assintomática, com exame físico e neurológico normais. Avaliação laboratorial e líquórica normais. Exame microscópico do líquido e cultura em ágar Sabouraud dextrose: negativos para **C. neoformans**. Anti-HIV negativo por ELISA.

Na 38ª semana de gestação, foi submetida à cesárea por sofrimento fetal (amnioscopia com mecônio). RN do sexo masculino, pesando 2520 gramas, Apgar de 5, 7 e 8 aos 1, 5 e 10 minutos, respectivamente. Evoluiu com desconforto respiratório até o 3º dia. No 2º dia apresentou icterícia e onfalite por **Staphylococcus aureus**. Alta no 12º dia.

O estudo anátomo-patológico da placenta revelou imaturidade difusa, sem sinais de infecção fúngica. O seguimento do RN e da mãe, após um ano, não mostrou nenhuma anormalidade.

## DISCUSSÃO

A infecção por **C. neoformans** durante o ciclo gravídico puerperal é grave, felizmente rara<sup>19</sup>. Na literatura mundial há relatos, em língua inglesa, de 17 casos (Tabela), sendo 7 da Austrália<sup>5,11,17</sup> e os demais dos Estados Unidos da América<sup>1,6,7,8,20,21,22</sup>. Não encontramos, na literatura nacional, referências de neurocriptocose na gravidez.

Nossas pacientes não apresentavam nenhum fator de imunodepressão, além do estado gravídico. Ambas relataram contato peridomiciliar com pombos.

Os dados da literatura sugerem que gravidez não altera a letalidade da neurocriptocose<sup>11</sup>. Das 12 pacientes tratadas, 3 (25%), foram a óbito<sup>8,17</sup>, índices próximos aos atribuídos à neu-

TABELA  
Revisão dos casos de criptococose  
ocorridos durante a gravidez.

Caso N°	Autor	Idade Mãe(a)	Idade Gest.	Forma Clin.	Meio Diag	Trata/ Drogas	Dose (g)	Tipo Parto	RN ao Nasc/	Pla-centa	Evol. Mãe	Tempo SG/RN
1	Timernan <sup>21</sup>	34	8,5m	M. P.	A.P.	S.T.	—	CES	Óbito	N.R.	Óbito	—
2	Wager <sup>22</sup>	40	7,5m	M. Uv	Cul.	S.T.	—	N.R.	NL	N.R.	Óbito	N.R.
3	Gantz <sup>3</sup>	32	3° T.	M. C.	Cul.	Anf.B	—	N.R.	NL	N.R.	Óbito	N.R.
4	Feldman <sup>7</sup>	19	4° m	M.	Cul.	Anf.B	2.3	N.R.	NL	N.R.	Cura	N.R.
5	Littman <sup>13</sup>	21	2° T.	M.	Cul.	Anf.B	2.0	N.R.	NL	N.R.	Cura	N.R.
6	Kuo <sup>11</sup>	32	3° T.	M.	Cul.	Anf.B	0.6	N.L.	RUSH	NL	Cura	4 m
7	Aitkem <sup>1</sup>	26	4° m	M.	T.In.	Anf.B	N.R.	CES	P.C.R.	HEM	Cura	N.R.
8	Crotty <sup>5</sup>	26	12 s	M.	Cul.	S.T.	—	—	—	—	Óbito	—
9	Crotty <sup>5</sup>	24	22 s	M.	Cul.	Anf.B	N.R.	—	—	—	Óbito	—
10	Crotty <sup>5</sup>	29	Puer.	M. P.	Cul.	S.T.	—	NL	NL	—	Óbito	N.R.
11	Crotty <sup>5</sup>	16	1° T.	M. P.	Cul.	S.T.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	Óbito	N.R.
12	Silberfarb <sup>19</sup>	28	Puer.	M.	Cul.	Anf.B	—	NL	NL	N.L.	Cura	9 a
13	Philpot <sup>17</sup>	33	N.R.	M. P.	Cul.	Anf.B	N.R.	Abor.	Óbito	N.R.	Óbito	—
14	Philpot <sup>17</sup>	16	1° T.	M. P.	Cul.	Anf.B	0.45	CES	NL	Infar	Cura	9 m
15	Curole <sup>6</sup>	24	8 s	M.	Cul.	Anf.B	2.507	NL	NL	N.R.	Cura	1 a
16	Curole <sup>6</sup>	13	27 s	M.	Cul.	Anf.B	2.248	CES	NL	N.R.	Cura	4 m
17	Stafford <sup>20</sup>	30	21 s	M.	Cul.	Anf.B	N.R.	Abor.	A.P. (NL)	N.L.	Cura	—
18	Pereira*	29	20 s	M.	Cul.	Anf.B	1.565	CES	NL	NL	Cura	4 a
19	Pereira*	37	2 m	M.	Cul.	Anf.B	2.55	CES	NL	NL	Cura	1 a
						Fluc.	62.4					

a - anos, A.P. - Anátomo-Patológico, C - Cutânea, CES - Cesarea, CUL - Cultura, FLUC - Flucitosina, G - Gravidez, g - gramas, HEM - Hematoma, M - Meningite, m - meses, N.R. - Não Relatado, NL - Normal, P.C.R. - Parada Cardio Respiratória, P - Pulmonar, Puer. - Puerpério, RN - Recém-nascido, s - semanas, SG - Seguimento, S.T. - Sem Tratamento, T.In. - Tinta da Índia, T - Trimestre, Uv - Uveite, \* - Casos da presente publicação.

rocriptococose em pacientes sem a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida<sup>15</sup>. Os 5 casos em que as gestantes não receberam tratamento específico evoluíram para óbito<sup>5,21,22</sup>.

Não existem relatos de transmissão congênita do fungo<sup>6,7,19,20</sup>, isto em parte, poderia ser atribuído ao tratamento efetuado durante a gravidez. No entanto, 3 grávidas não receberam medicação efetiva durante a gestação e os RN eram normais ao nascimento<sup>8,19,22</sup>. Nos demais casos em que as pacientes não foram tratadas durante o ciclo gravídico-puerperal, o óbito fetal deve ter ocorrido pela morte materna<sup>5,21</sup>.

Evidências experimentais também suportam esta hipótese. LUTSKY & BRODSH<sup>14</sup> inocularam cães com *C. neoformans* por via endovenosa; um dos animais já estava prenha quando infectada, o que ocorreu, na 1ª semana. Um dos filhotes morreu de pneumonia, 2 dias após o nasci-

mento; não encontrou-se criptococos no fígado, pulmão ou cérebro deste animal.

Em nenhum dos casos relatados, foi verificada infecção fúngica na placenta<sup>11,19,20</sup>. O encontro de hematoma retroplacentário por AITKEM & SYMONDS<sup>1</sup>, de pequenas áreas de infarto por PHILPOT & LO<sup>17</sup>, de imaturidade difusa em uma das nossas observações e calcificações distróficas na outra, não parecem ser devidas ao *C. neoformans*. Estudos posteriores poderão elucidar se o fungo é erradicado ou se ele não tem capacidade de atravessar a placenta.

Apesar de não existirem evidências de que o agente atravessasse a placenta, as duas drogas mais utilizadas no tratamento da criptococose, o fazem, e alcançam concentrações terapêuticas no líquido amniótico e cordão umbelical<sup>16,20</sup>.

Desde o relato de FELDMAN<sup>7</sup>, primeiro caso de neurocriptococose tratada com anfoterici-

na B, durante a gravidez, não existem dados associando o seu uso, com defeitos congênitos<sup>6,19,20</sup>. Posteriormente a droga foi utilizada, inclusive no primeiro trimestre da gestação, sem qualquer efeito nocivo ao feto<sup>9,16,19,20</sup>. Observou-se apenas piora da anemia própria da gravidez<sup>9</sup>.

Em 7 dos casos citados, havia referência ao tipo de parto; 3 foram cesárea, sendo 2 por sofrimento fetal<sup>1,6</sup> e um por toxemia<sup>17</sup>; 2 foram normais<sup>6,11</sup>, sendo um deles prematuro<sup>11</sup>, cujo trabalho de parto iniciou-se durante a infusão da anfotericina B; houve 2 abortos, um espontâneo<sup>17</sup> e um induzido<sup>20</sup>.

As duas pacientes de nosso estudo foram submetidas à cesárea, na 38ª semana de gestação, uma por distócia óssea em trabalho de parto prematuro e, a outra, por sofrimento fetal. Ambas foram tratadas com anfotericina B. Não foram observadas alterações relacionadas ao uso da droga.

A associação anfotericina B e flucitosina recomendada para o tratamento da neurocriptococose possibilita a esterilização mais precoce do LCR, uma menor taxa de recidiva, além da redução da dose diária e total da anfotericina B e de seus efeitos colaterais<sup>15</sup>.

A flucitosina é relativamente segura quando utilizada em humanos<sup>2</sup>. Entretanto, apresenta uma mielotoxicidade importante, além de alterações hepáticas e gastro intestinais, principalmente quando as concentrações plasmáticas excedem a 100 g/ml<sup>10</sup>. Para algumas espécies de animais, a droga é embriotóxica e teratogênica. A menor dose teratogênica foi de 700mg/kg<sup>4</sup>.

A dose terapêutica em humanos é muito menor que a menor dose teratogênica em ratos<sup>15</sup>. Embora STAFFORD et al. tenham encontrado concentrações superiores à tóxica, não observaram teratogenicidade devido ao curto período em que a flucitosina foi utilizada<sup>20</sup>.

Existem relatos de quatro casos em que a flucitosina foi utilizada durante a gravidez: três de neurocriptococose<sup>6,17,20</sup>, no segundo trimestre e, um de septicemia por *Candida* também no segundo trimestre<sup>18</sup>. Uma das nossas pacientes recebeu flucitosina, a partir do 4º mês gestacional. Nenhuma alteração foi observada no RN. Naturalmente não se pode concluir que a droga não tenha efeitos teratogênicos em baixas concentrações, por-

que seu emprego em gestações humanas é extremamente limitado<sup>3</sup>.

Em 5 casos<sup>6,11,17,19</sup>, houve acompanhamento, dos RNs, em média por 17 meses (4 meses a 9 anos); não registraram-se alterações que pudessem ser atribuídas ao fungo ou às drogas utilizadas. O tempo médio de seguimento de nossas pacientes foi de 30 meses, sem quaisquer anormalidades nos recém-nascidos.

Os dados apresentados sugerem que a gravidez complicada pela neurocriptococose não necessita ser interrompida. A anfotericina B, apesar dos seus efeitos colaterais, permanece a droga de escolha. A flucitosina poderá ser utilizada excepcionalmente.

Os azólicos abrem novos rumos terapêuticos. Entretanto, seu uso durante a gravidez deverá ser avaliado em futuras observações.

## SUMMARY

### **Cryptococcal Meningitis in Pregnancy. Review of the literature. Report of two cases.**

Two cases of neurocryptococcosis were diagnosed during pregnancy in São Paulo (Brazil). Amphotericin B was used in the second trimester in one patient. The other, received amphotericin B during the first trimester of pregnancy and 5-fluorocytosine was added in the second trimester. In both, the pregnancy was uneventful and the fetus suffered no damage.

The therapy used to treat pregnant women with cryptococcal meningitis is commented. The newborn follow-up is discussed.

A review of the literature concerning neurocryptococcosis during pregnancy is presented.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AITKEN, G.W.E. & SYMONDS, E.L. - Cryptococcal meningitis in pregnancy treated with amphotericin B. *J. Obstet. Gynaec.*, 62: 677-679, 1962.
2. BENNETT, J.E. - Flucytosine. *Ann. intern. Med.*, 86: 319, 1987.
3. BRIGGS, G.G. - Flucytosine. In: BRIGGS, G.G. *Drugs in pregnancy and lactation*. 2ª ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1986. p. 184/f.

4. CHAUBE, S. & MURPHY, M. - The teratogenic effect of 5 - fluorocytosine in the rat. *Cancer Res.*, 29: 554, 1969.
5. CROTTY, J.M. - Systemic mycotic infection in Northern territory aborigines. *Med. J. Aust.*, 1: 184-186, 1965.
6. CUROLE, D.N. - Cryptococcal meningitis in pregnancy. *J. reprod. Med.*, 26: 317-319, 1981.
7. FELDMAN, R. - Cryptococcosis (Torulosis) of the central nervous system treated with amphotericin B during pregnancy. *Sth. med. J. (Bgham. Ala.)*, 52: 1415-1417, 1959.
8. GANTZ, L.A.; NUETZEL, J.A. & KELLER, L.B. - Cryptococcal meningitis treated with amphotericin B. *Arch. intern. Med.*, 102: 795-800, 1958.
9. ISMAIL, M.A. & LERNER, S.A. - Disseminated blastomycosis in a pregnant woman. Review of amphotericin B usage during pregnancy. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 126: 350-353, 1982.
10. KAUFFMAN, C.A. & FRAME, P.T. - Bone marrow toxicity associated with 5 fluorocytosine therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11: 244, 1977.
11. KUO, D. - A case of torulosis of the central nervous system during pregnancy. *Med. J. Aust.*, 49: 558-559, 1962.
12. LACAZ, C. DA S. - Infecções por agentes oportunistas. In: LACAZ, C. da S., coord. *Infecções por agentes oportunistas*. São Paulo, Edgard Blücher; EDUSP, 1977. p. 5.
13. LITTMAN, M.L. - Cryptococcosis (Torulosis). *Amer. J. Med.*, 26: 976-998, 1959.
14. LUTSKY, I. & BRODSH, J. - Experimental canine Cryptococcosis. *J. infect. Dis.*, 114: 273-276, 1964.
15. MANDELL, G.L; DOUGLAS, R.G. & BENNETT, J.E. - Cryptococcus neoformans. In: MANDELL, G.L.; DOUGLAS, R.G. & BENNETT, J.E. *Principles and practices of infectious diseases*. 3. ed. New York, John Wiley, 1989. p. 1980.
16. McCOY, M.J.; ELLENBERG, J.F. & KILLAN, A.P. - Coccidioidomycosis complicating pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 137: 739-740, 1980.
17. PHILPOT, C.R. & LO, D. - Cryptococcal meningitis in pregnancy. *Med. J. Aust.*, 2: 1005-1007, 1972.
18. SCHONEBECH, J. & SEGERBRAND, E. - Candida albicans septicaemia during first half of pregnancy successfully treated with 5-fluorocytosine. *Brit. med. J. clin. Res.*, 4: 337-338, 1973.
19. SILBERFARB, P.M.; SAROSI, G.A. & TOSH, F.E. - Cryptococcosis and pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 112: 714-720, 1972.
20. STAFFORD, C.R.; FISCHER, J.F. & FADEL, H.E. - Cryptococcal meningitis in pregnancy. *Obstet. and Gynec.*, 62: 35S-37S, 1983.
21. TIMERNAN, H.J. - Fatal case of yeast meningitis in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 31: 686, 1936.
22. WAGER, H.E. & CALHON, F.P. - Torula uveitis. *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. Otolaryng.*, 58: 61, 1954.

Recebido para publicação em 20/10/1992  
Aceito para publicação em 21/12/1992