

**AC&T – ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA**

**Paolla Maria Dionisio**

**MENINGITE CRIPTOCÓCICA: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL,  
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICA**

**São José do Rio Preto – SP**

**2023**

# **MENINGITE CRIPTOCÓCICA: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICA**

Paolla Maria DIONISIO

## **Resumo**

A neurocriptococose, também conhecida como meningite criptocócica, é uma forma grave de infecção fúngica que afeta o sistema nervoso central. É causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans* ou *Cryptococcus gattii*. A infecção acomete principalmente indivíduos com o sistema imunológico comprometido, como aqueles em tratamento imunossupressor ou portadores de HIV/AIDS. O diagnóstico é realizado principalmente a partir da análise do líquido cefalorraquidiano, e também da avaliação de exames clínicos e de imagem. Este estudo busca descrever, através de revisão bibliográfica, o diagnóstico laboratorial, as principais manifestações clínicas e o tratamento dessa micose sistêmica.

**Palavras-chave:** Neurocriptococose. Meningite. *Cryptococcus*. Imunocompetente. Imunodeprimido.

# **CRYPTOCOCCAL MENINGITIS: LABORATORY DIAGNOSIS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND THERAPY**

## **Abstract**

Neurocryptococcosis, also known as cryptococcal meningitis, is a severe form of fungal infection that affects the central nervous system. It is caused by the fungus *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gattii*. The infection mainly affects individuals with compromised immune systems, such as those on immunosuppressive treatment or suffering from HIV/AIDS. The diagnosis is made mainly from cerebrospinal fluid analysis, and also from the evaluation of clinical and imaging tests. This study seeks to describe, through a bibliographic review, the laboratory diagnosis, the main clinical manifestations and the treatment of this systemic mycosis.

**Keywords:** Neurocryptococcosis. Meningitis. *Cryptococcus*. Immunocompetent. Immunodepressed.

## Introdução

A criptococose é uma micose sistêmica e oportunista, causada pela inalação de partículas infectadas com o fungo do gênero *Cryptococcus*, sendo as espécies mais patológicas e conhecidas o *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gattii*. Esses fungos são encontrados dispersos no ambiente, em locais úmidos ou excretas de aves como pombos e a contaminação ocorre através da inalação dos seus esporos ou das próprias leveduras encapsuladas (JUNIOR et al, 2015).

A doença começa como um problema pulmonar, muitas vezes assintomático e pode evoluir para complicações mais graves, pois o fungo apresenta tropismo pelo sistema nervoso central e, a depender do nível de comprometimento do sistema imunológico do paciente, pode causar meningoencefalite grave ou meningite aguda, subaguda ou crônica (PEREIRA et al, 2018).

A neurocriptococose é muito comum em pacientes com AIDS, devido ao imunocomprometimento pré-existente, e é a terceira causa de doença oportunista no sistema nervoso central. O diagnóstico se dá principalmente através de achados clínicos no LCR, devido à grande predileção do fungo pelo líquido (PEREIRA et al, 2018; MOREIRA et al, 2017).

A doença pode também acometer indivíduos saudáveis, embora atinja majoritariamente hospedeiros com o sistema imunológico debilitado, como portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), portadores do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), leucêmicos, transplantados, pacientes em uso prolongado de corticoide e antibiótico, entre outros (PEREIRA et al, 2018).

## Desenvolvimento

O fungo do gênero *Cryptococcus* pertence ao Filo Basidiomycota, Classe Basidimycotina, Ordem Sporidiales e Família Sporidiobolaceae. As espécies patogênicas mais conhecidas são *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. Elas estão distribuídas no ambiente, sendo encontradas em fezes de pássaros, árvores e no solo (LIMA et al, 2022).

A espécie *C. neoformans* apresenta três sorotipos descritos: A, D e AD. O sorotipo A corresponde a variante *C. neoformans grubii*; o D corresponde ao *C. neoformans var. neoformans* e o sorotipo AD é uma variação híbrida do *C. neoformans var neoformans* e *C. gattii*. Essa espécie tem a capacidade de colonizar o solo e algumas espécies de plantas, e também a mucosa dos pombos, sem causar a doença, sendo apenas um agente endossaprófito dessas aves. Já nos humanos, principalmente em pacientes imunocomprometidos, causa infecção sintomática e disseminada, embora também haja relatos de infecção em pacientes imunocompetentes pela variante A, o *C. neoformans grubii*. Locais e alimentos contaminados pelas excretas dos pombos também são fontes de contaminação (JÚNIOR *et al*, 2015; LIMA *et al*, 2022).

O isolamento do *Cryptococcus gattii* é mais comum em espécies nativas de regiões tropicais e subtropicais, sendo encontrado em árvores de reflorestamento e no solo próximo a elas, e colonizam principalmente madeiras em decomposição. Essa espécie pode infectar tanto pacientes imunocompetentes quanto imunocomprometidos (JÚNIOR *et al*, 2015; LIMA *et al*, 2022).

Inicialmente, a espécie *C. gattii* era denominada uma variante do *C. neoformans*, e a diferenciação entre essas duas foi determinada através da utilização do ágar CGB (Canavanina – Glicina - Azul de Bromotimol), utilizado ainda atualmente. O *C. neoformans* não apresenta crescimento favorável na presença de canavanina e utiliza a glicina somente como fonte de carbono, já o *C. gattii* tem crescimento positivo e utiliza a glicina como fonte de carbono e nitrogênio, tornando o meio alcalino e azul, devido ao indicador de pH azul de bromotimol, permitindo, assim, a diferenciação dessas espécies (SPRINGER e CHATURVEDI, 2010).

Apesar de algumas diferenças, estas espécies compartilham de determinantes estruturais que conferem resistência contra o hospedeiro e o estresse ambiental, como a parede celular, a presença da cápsula polissacarídica, resistência a temperaturas de 37°C, produção de melanina, produção de hexitol D-manitol e produção de fosfolipases (LIMA *et al*, 2022).

A resistência à temperatura fisiológica dos mamíferos atribui maior adaptabilidade ao fungo no organismo hospedeiro. Essa capacidade é conferida pela presença da

proteína calmodulina, uma serina/treonina. O *C. gatti* também possui outras duas proteínas termorreguladoras, a trealose-6-fosfato sintase (TPS1p e TPS2p) e superóxido dismutase (SOD2p) (LIMA *et al*, 2022).

A parede celular do *Cryptococcus spp* tem a capacidade de produzir melanina, o que confere resistência ao estresse oxidativo, aos antifúngicos e tolerância à radiação ambiental. Outros fatores de virulência dessa levedura são a produção de hexitol-D-manitol e de fosfolipases, os quais atribuem maior resistência ao estresse oxidativo e ruptura das membranas celulares do hospedeiro, respectivamente, sendo contribuintes para a homeostase e virulência desse fungo. Entretanto, o componente determinante desse gênero é a cápsula polissacarídica, estrutura intimamente ligada à parede celular da levedura (LIMA *et al*, 2022).

A cápsula do *Cryptococcus spp* é composta, em sua grande maioria, pelos polissacarídeos glucoronoxilomanano (GXM) e glucoroxinolomanogalactano (GXMGal). Possui também manoproteínas, as quais correspondem a menos de 1% da composição e estão associadas a alta capacidade imunogênica. É considerada o principal fator de virulência desse fungo, devido ao poder antifagocítico; a sua propriedade imunomoduladora, que permite a variação do tamanho dessa cápsula, facilitando a permeabilidade na barreira hematoencefálica; e a capacidade de modificar o microambiente das citocinas, subvertendo o sistema imunológico do hospedeiro. Embora existam outras espécies, somente o *C. neoformans* e *C. gatti* são considerados fungos capsulados patogênicos (LIMA *et al*, 2022; GARCIA, 2008).

Estudos de 2017 mostram que cerca de 181 mil mortes por meningite criptocócica são registradas anualmente no mundo, com a doença sendo responsável por 15% das mortes relacionadas à AIDS (RAJASINGHAM *et al*, 2017).

Embora seja considerado um patógeno humano, o fungo tem o ambiente como seu nicho primário e o fato de pessoas sem sinais clínicos de criptococose apresentarem anticorpos para *C. neoformans*, indica que humanos frequentemente entram em contato com o fungo. Sabendo que sua patogenia está ligada a disfunção da imunidade do hospedeiro, indivíduos imunocompetentes geralmente têm uma infecção limitada a um quadro de pneumonia grave. Já em pacientes

imunocomprometidos, a infecção pode se disseminar a outros sítios, principalmente ao sistema nervoso central (GARCIA, 2008).

A infecção começa nos pulmões, quando basidiósporos ou pequenas células leveduriformes desidratadas, presentes no ambiente, são inaladas e penetram os alvéolos pulmonares, onde o fungo pode gerar uma infecção sintomática ou não, ser eliminado ou permanecer em estado latente no interior de um granuloma, a depender do sistema imunológico do hospedeiro (GARCIA, 2008).

Após a entrada no organismo, ocorre a propagação do fungo pela corrente sanguínea, atingindo rins, linfonodos, pele, ossos e SNC, principalmente nas meninges. Para atingir o SNC, o fungo precisa atravessar a barreira hematoencefálica, a qual é responsável pela permeabilidade de determinados íons e substâncias da corrente sanguínea para o meio intratecal. Quando presente no SNC, o fungo se prolifera preenchendo o espaço subaracnóideo e torna o líquido gelatinoso, o que compromete a sua função circulatória e de proteção mecânica (LIMA, 2023).

Os sintomas se agravam a medida em que a infecção se espalha, sendo inicialmente observado febre, mal estar, cefaleia constante, rigidez de nuca e/ou vômito. Com a doença em estado mais avançado, o paciente pode apresentar alterações visuais, como acuidade, turvação, fotofobia e diplopia e alterações mentais, como delírio, desorientação, alucinação, além de um comportamento agitado. Normalmente, o período médio entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico da doença é de aproximadamente 30 dias. Devido a esse fato, é recomendável realizar a pesquisa de antígenos para o *C. neoformans* ao investigar um paciente com AIDS e febre prolongada (LIMA, 2023).

O manejo inicial desse paciente envolve uma avaliação clínica e neurológica detalhada, a partir do exame de fundo de olho e avaliação da presença de sinais focais. O exame clínico consiste na identificação de sinais meníngeos, como náuseas, vômitos e rigidez na nuca, além de sinais de meningoencefalite, como alterações na consciência, déficits de memória, linguagem e cognição, e comprometimento dos pares cranianos, que pode manifestar-se como estrabismo, diplopia ou paralisia facial. Ainda, ao exame físico podem ser evidenciados sinais de irritação meníngea ou sinais

de hipertensão intracraniana, como o papiledema. Hidrocefalia por má absorção do líquor e ventriculite fúngica também são complicações frequentes. Embora ainda exista pleomorfismo clínico na meningoencefalite criptocócica, podendo a demência ser a única manifestação da doença (SANTOS *et al*, 2019).

Devido à alta incidência de hipertensão intracraniana e à ausência de sintomas clínicos preditivos, a punção liquórica é fundamental para todo paciente com suspeita de meningoencefalite criptocócica (SANTOS *et al*, 2019).

O diagnóstico pode ser realizado por exame direto, através da microscopia do líquor e pela técnica da “tinta da china” ou tinta Nankin, técnica rápida, barata e de alta sensibilidade. Realiza-se também, cultura em Ágar Sabouraud, mais frequentemente, o qual é acondicionado entre 25 e 37°C, até o crescimento do fungo; posteriormente são realizadas provas bioquímicas e a diferenciação das espécies é realizada através do cultivo do fundo em ágar CGB (PEREIRA *et al*, 2018; SANTOS *et al*, 2019).

O diagnóstico histopatológico pode ser realizado pela coloração de Gomori-Grocott (GMS) que revela tanto características morfológicas como evidencia halos claro que circundam os microrganismos; pela coloração mucicarmim de Mayer (MM), específica para visualizar a estrutura capsular do *Cryptococcus spp*, pois o microrganismo adquire a coloração magenta, facilitando o diagnóstico através do tamanho e forma; ou pela coloração Fontana-Masson (FM), a qual evidencia a presença de melanina na parede celular do fungo, sendo que sua utilização é restrita a casos onde a técnica MM é insuficiente para expressar a presença de *Cryptococcus spp* (PEREIRA *et al*, 2018).

A escolha do tratamento depende das condições do paciente como imunidade e o sítio da infecção. Os principais antifúngicos são Anfotericina B, Fluconazol e Flucitosina. A meningite por *Cryptococcus gattii* requer uma maior dose de Anfotericina B, um tratamento longo e em vários casos é necessária cirurgia, tendo sequelas mais frequentes e maior mortalidade (PEREIRA *et al*, 2018).

O tratamento com antifúngico deve ser longo e contínuo, assim, sendo capaz de reduzir o índice de mortalidade. Não se recomenda a utilização do antifúngico como

profilaxia, devida a baixa incidência da doença em pacientes imunocompetentes e o alto custo da medicação. Esta só deve ser aplicada para pacientes com linfócito T CD4+ < 50 células/ $\mu$ l, ou seja, aqueles com comprometimento imunológico (PEREIRA *et al*, 2018)

## **Conclusão**

É de consenso entre os estudos a importância clínica da criptococose e a necessidade de rápido diagnóstico para prognósticos positivos. Epidemiologicamente, fica o *Cryptococcus neoformans* associado a indivíduos imunocomprometidos, enquanto que o *Cryptococcus gattii* está ligado a infecção em indivíduos imunocompetentes, na grande maioria dos casos, embora já seja provado que esses quadros possam se inverter.

Ambas as espécies fúngicas são encontradas no ambiente, estando associadas a material orgânico em decomposição, ao solo e excretas de aves. No indivíduo, tem tropismo pelo sistema nervoso central e pode causar meningite ou meningoencefalite, sendo rigidez de nuca um dos sinais patognomônicos dessa condição.

O diagnóstico é realizado através da análise do líquido cefalorraquidiano e um importante, simples e barato exame realizado é a microscopia pela tinta da China, que tem a capacidade de evidenciar facilmente a cápsula dessa levedura, sendo que, quando acapsular, tem diagnóstico dificultado. Já em relação ao tratamento, o uso do antifúngico é longo e contínuo, em torno de 30 a 60 dias, e os mais utilizados são Anfotericina B, Fluconazol e Flucitosina.

Assim, torna-se necessário compreender os aspectos de virulência do patógeno, os quais permitem a sobrevivência do mesmo, a fim de desenvolver estratégias de prevenção e controle da doença, tendo em vista sua alta capacidade de contaminação e mortalidade.

## Referências

JUNIOR, E. C. A, *et al.* Cryptococcus: isolamento ambiental e caracterização bioquímica. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. v. 67, n.4, p.1003-1008, 2015.

PEREIRA, A. M. *et al.* Criptococose em paciente imunocomprometidos e imunocompetentes. Revista Saúde em Foco. v. 10, 2018.

MOREIRA, L. A. *et al.* Meningoencefalite causada por Cryptococcus neoformans em pacientes portadores de HIV/AIDS. Revista Educação em Foco. v. 9. 2017.

LIMA, I. D. *et al.* Cryptococcus: History, Epidemiology and Immune Evasion. Journal Applied Science, 12 (14), 7086, 2022.

SPRINGER, D. J.; CHATURVEDI, V. Projecting the global occurrence of Cryptococcus gattii. Emerg. Infect. Dis, 2010.

GARCIA, L. C. Estudo genotípico de Cryptococcus neoformans isolados de amostras ambientais no Município de Florianópolis, Santa Catarina. Tese (Bacharel em Ciências Biológicas), 2008.

RAJASINGHAM, R. *et al.* Global disease burden of associated cryptococcal meningitis to HIV: an updated review. Lancet Infect Dis; v. 17, p. 873–881, 2017.

SANTOS, D. A *et al.* Protocolos clínicos - Meningite Criptocócica. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, 2019.

LIMA, E. R. A. Meningite criptocócica: uma revisão sobre o aspecto epidemiológico, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e propostas terapêuticas. Tese (Bacharel em Biomedicina). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.