

Criptococose cutânea

Cutaneous cryptococcosis

Fabiana Carla Bivanco, Carlos d'Aparecida S. Machado, Eduardo Lacaz Martins

Recebido: 31/6/2006

Aprovado: 20/8/2006

Resumo

A criptococose é uma infecção fúngica, predominantemente oportunista, causada por levedura encapsulada *Cryptococcus neoformans*. Pode afetar indivíduos imunocompetentes, mas frequentemente acomete imunossuprimidos, principalmente indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. A doença, geralmente, é adquirida através da inalação do agente, determinando a primoinfecção pulmonar, que pode ser sintomática ou assintomática e usualmente resolve-se espontaneamente. Posteriormente, por disseminação hematogênica, pode atingir outros órgãos – principalmente o Sistema Nervoso Central (meningoencefalite), pele, linfonodos, ossos e outros. De acordo com a literatura, há três variedades e cinco sorotipos do *C. neoformans*, segundo suas características genéticas e estruturais, sendo o sorotipo A (*C. neoformans var grubii*) a mais freqüente no Brasil e com acentuado dermatotropismo. As lesões cutâneas ocorrem de 10 a 15% dos casos de criptococose sistêmica. De modo mais raro, pode haver inoculação primária na pele, determinando a criptococose cutânea primária. Para o tratamento pode-se utilizar antifúngicos como a anfotericina B associado com 5-fluocitosina, em infecções disseminadas; ou fluconazol e itraconazol, como opções para infecções cutâneas.

Unitermos

Criptococose; cutânea; imunossuprimidos.

Abstract

Cryptococcosis is a fungal infection, predominantly opportunist; caused by encapsulated yeast *Cryptococcus neoformans*. It can affect individuals with normal immune function, but frequently attacks immunocompromised patients, mainly individuals infected by human immunodeficiency virus

(HIV). Usually, disease is acquired by inhaling aerosolized infectious particles, primarily affects the lungs, can be symptomatic or no, and heals spontaneously. Later, the disseminated cryptococcal disease can reach other organs - mainly the Central Nervous System (meningoencephalitis), skin, lymph nodes, bones or else. In agreement with the literature there are three varieties and five serotypes of the *C. neoformans*, in agreement with their genetic and structural characteristics. The literature reports marked dermatotropism of the so-called *grubii* variety of *C. neoformans*, serotype A. The cutaneous lesions are seen in 10 to 15% of the cases of disseminated cryptococcosis. Seldom it can have primary inoculation in the skin, determining primary *cutaneous Cryptococcosis*. For treatment of cryptococcosis antifungal regimen can be used with the combination of amphotericin B with 5-flucytosine for the disseminated disease; or fluconazol and itraconazole for cutaneous lesions, as an alternative.

Keywords

Cryptococcosis; cutaneous; immunocompromised patients.

Introdução

Cryptococcus neoformans é uma levedura encapsulada que causa infecção em indivíduos com função imune adequada ou prejudicada, particularmente em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. O fungo afeta primariamente os pulmões, e posteriormente outros órgãos – como a pele. Esta última também pode ser afetada, mas raramente, por inoculação traumática (criptococose cutânea primária). As lesões cutâneas são muito variadas, sendo, portanto, de difícil diagnóstico, devendo-se considerar também a história clínica e exames laboratoriais para auxiliar o diagnóstico.

Histórico

O *Cryptococcus neoformans* foi inicialmente isolado do suco de frutas, na Itália por Francesco Sanfelice em 1894. No mesmo ano, médicos germânicos, Abraham Buschke e Otto Busse isolaram o mesmo fungo de lesões ósseas simulando um sarcoma. Sanfelice chamou a levedura de *Saccharomyces neoformans* enquanto Busse a chamou de *Saccharomyces hominis* e a doença, de sacaromicose¹.

Em 1895, o patologista francês Ferdinand Curtis descrevia uma levedura isolada de tumores de partes moles e pele – alguns de aparência mixomatosa, sendo chamada de *S. subcutaneus tumefasciens* ou *Megalococcus myxoides*.

Em 1901, o micologista francês Jean-Paul Vuillemin classificou essa levedura isolada por Busse e Curtis no gênero *Cryptococcus*, com a denominação de *C. neoformans*.

Em 1916, nos Estados Unidos, Stoddard & Cutler descreveram casos de blastomicose com lesões cutâneas ou nervosas, de onde isolaram uma levedura denominada de *Torula histolytica*, posteriormente denominada de *C. neoformans*¹.

Desse modo a criptocose também foi denominada de blastomicose européia e torulosis.

Etiologia

A criptocose é uma infecção fúngica causada por uma levedura encapsulada *Cryptococcus neoformans*^{1,2,3,4}. Este último é o principal patógeno humano, dentre 37 espécies presentes no gênero *Cryptococcus*. Na literatura há raros casos causados por outras espécies: *Cryptococcus albidus* e *Cryptococcus laurentii*, no caso de criptocose cutânea secundária⁵.

O agente é caracterizado por uma cápsula polissacarídea, que apresenta espessura variável; em ambiente natural a cápsula é fina e pequena, enquanto em tecidos infectados revela-se espessa. Os polissacarídeos da cápsula, a enzima fenoxidase e a fosfolipase do *C. neoformans* e a capacidade de crescimento do organismo a 37°C são os maiores fatores de virulência¹.

A atividade patogênica da levedura depende principalmente da cápsula, a qual contém glucuronoxilomanana (GXM) – presente em todos os sorotipos; além de manose, polímeros de xilose e ácido glucurônico. Os polissacarídeos da cápsula com sua capacidade antigênica são capazes de inibir a fagocitose, consumir complemento, absorver e neutralizar opsoninas e outros anticorpos protetores; além de poder bloquear a quimiotaxia de neutrófilos e monócitos. Outro fator patogênico é a produção de fenoxidase quando o *C. neoformans* cresce em meio à base de ágar contendo extratos de batata, cenoura e determinadas sementes (*Vicia faba* ou *Guizotia abyssinica*); e também em meios que contêm tirosina e ácido clorogênico. Atuando sobre os mesmos, por oxidação, produz pigmento tipo melanina,

dando às colônias coloração escura – não observada em outras leveduras^{1,6}.

De acordo com Rodrigues *et al.*⁷ quando o hospedeiro é imunocomprometido, o *C. neoformans* tenta escapar dos mecanismos de defesa do organismo pela produção de ácido siálico, melanina, manitol e fosfolipase e polissacarídeos da cápsula. Diferentemente, em imunocompetentes, os mecanismos ainda não estão esclarecidos. A melanina parece auxiliar na virulência da levedura, que apresenta grande tropismo pelo Sistema Nervoso Central, rico em catecolaminas. O criptococo utiliza tais substâncias para produzir melanina, protegendo a arginina da ação oxidativa, pela remoção de radicais livres^{7,8}.

Franzot *et al.*⁹, baseado em características biológicas, ecológicas, epidemiológicas e genéticas, verificou que o *C. neoformans* apresenta três variedades e cinco sorotipos: sorotipo A (chamado de *C. neoformans* variedade *grubii*); sorotipo D (*C. neoformans* var. *neoformans*); sorotipos B e C (*C. neoformans* var. *gatti*); e, recentemente, o sorotipo AD (anteriormente incluído na variedade *neoformans*)^{10,11} (Tabela 1).

O sorotipo A tem distribuição mundial, com acentuado dermatotropismo; o sorotipo D é achado principalmente no norte da Europa, principalmente em solo contaminado por excretas de aves/pombos; o sorotipo B e C são limitados às áreas tropical e subtropical – encontrados geralmente em árvores de *Eucalyptus camaldulensis* (sudeste da Califórnia, África, Austrália, Ásia e Brasil). O sorotipo AD foi isolado na Europa e América do Norte^{10,11}.

O *C. neoformans* var *shangaiensis* parece ser idêntica a variedade *gatti*¹.

A cápsula polissacarídea do agente é o maior fator de virulência, como já citado, sendo que a complexidade estrutural do material aumenta do sorotipo D para o A; e do B para o C¹.

A infecção pelo *C. neoformans* var *neoformans* (sorotipo D) e *grubii* (sorotipo A) geralmente acometem indivíduos imunossuprimidos; enquanto a var *gatti* (sorotipo B e C) infecta predominantemente imunocompetentes¹². O sorotipo D tende a produzir lesões cutâneas sem envolvimento sistêmico, e segundo autores é considerado o agente mais freqüente nas lesões cutâneas primárias^{1,10,13}. A variedade *gatti* é a mais virulenta e pode levar a terapias antifúngicas recalcitrantes; além de produzir mais seqüelas¹⁴.

Segundo Lacaz & Rodrigues¹⁵, no Brasil predomina o *C. neoformans* sorotipo A (*grubii*); e em relação à var *gatti*, a maioria das amostras é do tipo B. Já Steenbergen & Casadevall¹⁶ registraram na cidade de Nova York a prevalência dos sorotipos A e D.

O patógeno é classificado entre os basidiomicetos, sendo suas formas sexuadas perfeitas denominadas: *Filobasidiella neoformans* var *neoformans* (sorotipo A e D); e *Filobasidiella neoformans* var *bacillispora* (sorotipo B e C). *In vitro* as duas variedades são idênticas^{1,6}.

Tabela 1

Diferenças observadas entre as três variedades de *Cryptococcus neoformans* (Franzot *et al*)⁹

Características	Variedade <i>neoformans</i>	Variedade <i>gatti</i>	Variedade <i>grubii</i>
Sorotipo (Ac policlonal de rato)	D	B e C	A
Estado sexual perfeito	<i>Filobasidiella neoformans</i> <i>var neoformans</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> <i>var bacillispora</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> <i>var neoformans</i>
Distribuição geográfica	Mundial (predomínio norte da Europa)	Áreas Tropical e Subtropical	Mundial
Fonte ambiental	Solo contaminado por fezes de pombos	Árvores de Eucaliptos	Não avaliada
Estado imune dos hospedeiros	Imunocomprometido	Imunocomprometido	Imunocomprometido
Tipo sexual da cultura (fenótipo)	α e a	α e a	α
Dermatotropismo	Pouco freqüente	Não determinado	Freqüente
Testes Bioquímicos (Meios de cultura)			
Susceptibilidade e canavanina	Sim	Sim	Sim
Susceptibilidade e glicina	Não		Não
Susceptibilidade e tiamina	Sim (cor laranja)	Sim (cor azul esverdeada)	Não
Imunofluorência indireta (anticorpo monoclonal murino que se liga ao material capsular do <i>Cryptococcus</i>)	Padrão pontilhada	Padrão não avaliado	Padrão anular

Levedura heterotática, o *Cryptococcus neoformans* apresenta dois tipos de acasalamento α e a. Quando duas amostras selecionadas são misturadas em meio apropriado, as células opostas conjugam-se para formar hifas diplóides. Essas hifas longas com septos dão origem a basídios não septados. A meiose ocorre no basídio, produzindo basidiósporos haplóides. Os basidiósporos da var *gatti* possuem formas semelhantes a bacilos, enquanto na var *neoformans* os esporos são arredondados. Os basidiósporos submersos no meio apropriado germinam produzindo células leveduriformes^{1,6}. Tais leveduras podem se desenvolver em pombos saprofiticamente.

Cerca de 95% das amostras de *C. neoformans* são heterotáticas do fenótipo α , produzindo hifas na fase vegetativa, com estruturas haplóides; parecem que essas são mais virulentas que seus pares opositores do tipo a⁶.

Ecologia

O principal mecanismo de aquisição da levedura é através da inalação de partículas do microorganismo^{2,3,4}. A transmissão entre humanos é muito rara, mas já foi descrito a doença após transplante de tecido contaminado, como transplante de córnea determinando endoftalmite criptocócica. A levedura pode viver endossaproticamente em animais, principalmente aves e pombos, atuando como reservatório. Esses animais são protegidos da infecção pela sua elevada temperatura corporal (41,5-43,3°C). O agente pode ser isolado em fezes de pombos, frutas deterio-

radas, árvores (*Eucalyptus camaldulensis*), leite bovino (em casos de mastite) e mesmo em escarro de indivíduos sadios^{1,2,3,17}. Esta última ocorrência tem significado epidemiológico, mostrando a presença em comensalismo desta levedura, podendo manifestar como doença em casos de imunossupressão¹⁷.

Os basidiósporos podem em meio adequado (planta – *Eucalyptus camaldulensis*, hospedeiro), levar a formação de leveduras encapsuladas. Essas podem ser liberadas para o meio por excretas desses hospedeiros (animais) ou permanecer neles, servindo de reservatório natural¹ (Figura 1).

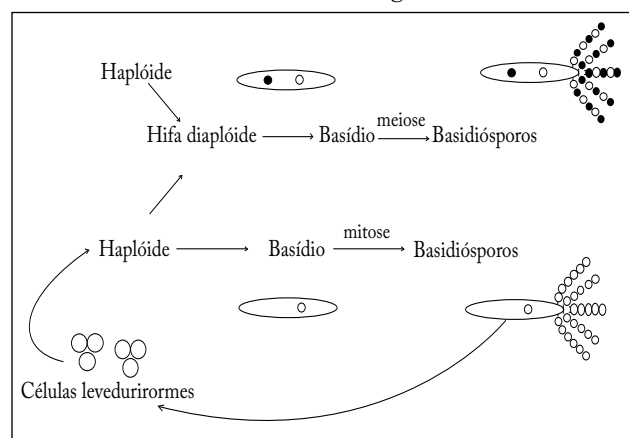


Figura 1

Ciclo Reprodutivo do *Cryptococcus neoformans*

Fatores de risco / epidemiologia

A criptococose pode afetar, raramente, indivíduos imunocompetentes. No entanto, é mais comum acometer imunossuprimidos, principalmente aqueles com deficiência imune da linhagem de células T, particularmente pacientes com Aids. Atualmente, a infecção por HIV é um fator predisponente em aproximadamente 80-90% das infecções criptocócicas¹⁸. Alguns autores relatam que a criptococose ocorre em cerca de 6 a 13% dos pacientes com Aids, e é a causa mais freqüente de meningite nesses pacientes^{5,19}. As lesões de criptococose cutânea, geralmente secundárias ao acometimento sistêmico, ocorrem em 10% dos indivíduos com Aids^{19,20}.

A doença acomete geralmente imunocomprometidos, principalmente indivíduos HIV positivo, além de indivíduos com doenças de base como: neoplasias, malignidades hematológicas (linfoma, leucemia, mieloma múltiplo), pacientes sob transplantes de órgãos, collagenoses (lúpus eritematoso sistêmico), sarcoidose, diabetes *mellitus*, hepatite crônica / cirrose e mesmo indivíduos em uso de imunossupressores e corticoterapia^{21,22}.

Segundo Pappas *et al.*²¹, pode haver criptococose em indivíduos sem supressão imune aparente; nesses casos, provavelmente associados a defeitos no sistema imune (ex. linfopenia). Esses autores verificaram em um estudo com 306 pacientes HIV negativo com criptococose, 22% não apresentavam alteração imune aparente a não ser a linfopenia. De acordo com o Centro de Controle de Doenças da Turquia²¹, linfopenia seria considerada quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ fosse menor que 300 células/mm³ ou menor que 20% do total, em mais de uma determinação.

Zaharatos *et al.*²⁴ descreveram caso de um paciente HIV negativo com linfocitopenia T grave (44 células/mm³), tuberculose disseminada, pneumonia criptocócica e criptococemia. Verificaram que com a terapêutica para tuberculose houve restabelecimento do número de linfócitos, concluindo que o *M. tuberculosis* poderia causar depleção de linfócitos CD4 quando associado à doença oportunista.

Fisiopatologia / manifestações clínicas

O *C. neoformans* constitui um poluente aéreo nos grandes centros urbanos em que a infecção e reinfecções ocorrem com grande freqüência, mas casos de doença são raros, demonstrando elevada resistência natural ao fungo.

Em geral, o fungo atinge o organismo através da inalação de partículas infectadas, e raramente pode ocorrer por inoculação direta do agente na pele (criptococose cutânea primária)^{2,10}. Pode considerar-se ainda a possibilidade de disseminação a partir da colonização de mucosas em pacientes imunossuprimidos.

Com a entrada do agente no trato respiratório ocorre a primoinfecção, que pode ser sintomática ou assintomática, e, usualmente, resolver-se espontaneamente². A sintomatologia vai desde manifestações de infecção aguda com tosse, febre,

dor torácica como pneumonia a insuficiência respiratória grave, principalmente em indivíduos com Aids; ou de infecção crônica com presença de nódulos, massas, cavidades, derrame pleural, infiltrado intersticial ou linfadenopatias, devendo excluir doenças como neoplasia pulmonar e até tuberculose, dentre outras².

Quando o hospedeiro é imunocompetente, o *C. neoformans* tenta escapar dos mecanismos de defesa do organismo produzindo substâncias dentre elas a melanina, como já citado, que interfere favorecendo a virulência do fungo, com grande tropismo pelo Sistema Nervoso Central (SNC), rico em catecolaminas, importante para formação da melanina, protegendo-se da ação de radicais livres. As células com melanina são menos susceptíveis a ação da medicação anfotericina B, promovendo maior reação no SNC⁷.

Freqüentemente em imunocomprometidos, e ocasionalmente em imunocompetentes, o agente dissemina-se pelo sangue acometendo outros órgãos, principalmente o SNC (manifestando como meningoencefalite, usualmente), e outros sítios como pele, linfonodos, ossos/articulações, olhos, coração, fígado, baço, rins, tireóide, supra-renais e até a próstata – podendo ser considerada como reservatório para a recidiva da doença^{2,11}.

Na maioria dos casos de criptococose disseminada (extrapulmonar), o envolvimento pulmonar não é mais detectado (já se resolveu), no momento das manifestações clínicas. A meningoencefalite é a manifestação mais comum após o acometimento pulmonar, mas pode também manifestar-se com envolvimento de pares cranianos, papiledema, perda visual, hidrocefalia e massas intracerebrais (criptocomas, raramente). Com a disseminação hematogênica pode haver acometimento do esqueleto em 5 a 10%, sendo a vértebra o local mais acometido¹⁸.

Segundo autores, acredita-se que a criptococose possa apresentar de duas formas: 1) criptococose por *C. neoformans* var *neoformans* – acometendo indivíduos imunocomprometidos, com quadro generalizado, não respondendo satisfatoriamente ao tratamento clássico, com decurso geralmente fatal; e 2) causada por *C. neoformans* var *gatti* – em imunocompetente, com manifestação pulmonar exuberante, com resposta satisfatória ao tratamento e com bom prognóstico^{1,6}.

As lesões cutâneas ocorrem geralmente por disseminação hematogênica (criptococose cutânea secundária – CCS). Porém pode haver uma forma rara, localizada, por inoculação do fungo de modo traumático, sendo chamada de criptococose cutânea primária (CCP)^{2,10,11}. Em indivíduos com Aids, as lesões cutâneas geralmente representam um marcador da doença disseminada; desse modo quando há hipótese de criptococose cutânea deve-se fazer uma procura cuidadosa por doença extracutânea, evitando a alta taxa de mortalidade de pacientes com doença disseminada não tratados¹¹.

O envolvimento cutâneo apresenta manifestações clínicas polimorfas. Podem consistir de pápulas, placas infiltradas, pústulas, vesículas herpetiformes, nódulos, edema / massas

subcutâneas, celulite/abscessos (que não respondem a anti-bióticos clássicos) ou úlceras^{2,6,7,10,11}. Há ainda relatado na literatura, caso de criptococose cutânea simulando quelóide em indivíduo com Aids⁹.

Pápulas umbilicadas (molusco contagioso *like*) e nódulos na mucosa oral também podem ocorrer^{10,26}. Embora qualquer área da pele e/ou mucosa possa ser acometida, existe certa predileção, segundo autores, da doença disseminada em comprometer cabeça e pescoço²⁶.

Kumar *et al.*² descreveram três casos de criptococose cutânea secundária, sem manifestações sistêmicas evidentes ou história de injúria cutânea, em indivíduos HIV negativo, apresentando-se como edema subcutâneo, sem sinais flogísticos, sem ulceração ou linfadenopatia, em região occipital e perna esquerda. Inicialmente tiveram como hipóteses diagnósticas: lipoma, cisto sebáceo ou dermóide, mas foram confirmados para criptococose cutânea através do exame direto do aspirado por agulha fina, e com o anatomopatológico pela exereses de uma lesão. Isso demonstra o grande espectro de manifestações clínicas que a criptococose cutânea pode apresentar.

Segundo literatura, as lesões de molusco contagioso *like* (que fazem diferencial com molusco contagioso, histoplasmose e infecção fúngica por *Penicillium marneffei*) estariam mais freqüentemente presentes durante a criptococose cutânea disseminada^{5,6,10}. Enquanto manifestações de celulite e ulceração seriam mais comuns na criptococose cutânea primária^{6,8,10}.

Recentemente, Neuville *et al.*²⁷ propôs critérios para diagnóstico de criptococose cutânea primária (CCP): ausência de disseminação da doença, ausência de doença de base, presença de lesão cutânea solitária em áreas descobertas presentes como edema ou flegmão associado com história de injúria cutânea ou exposição a fezes de aves; além do isolamento de *C. neoformans* sorotipo D dessas lesões. Segundo autores, esse último critério pode não estar presente rotineiramente, uma vez que já foram descritas lesões cutâneas de criptococose em indivíduo HIV negativo, causada por *C. neoformans* var *gatti* (sorotipo B)⁷.

Criptococose-infecção

A criptococose pode, de forma rara, ser causada por outras espécies de criptococos, além do *Cryptococcus neoformans*, dentre elas: *C. laurentii*, *C. albidus*, *C. gastricus*, *C. luteolus*, *C. terreus*, *C. unigattulatus*^{1,5}.

Considera-se a presença de criptococose infecção, mas é necessário melhor abordagem epidemiológica. Há estudos realizados, como os de Lacaz e Melhem¹⁷ indicando uma positividade à criptococina (através de teste intradérmico) de 2,6% na população geral (utilizando antígeno de natureza peptídico – polissacarídea em 190 pacientes sem criptococose ativa), indicando a presença de criptococo em indivíduos sadios. O antígeno foi utilizado na diluição 1:10 em soro fisiológico, sendo a reação avaliada após 48 h da injeção intradérmica de 0,1 mL do antígeno. Foram consideradas como positivas a

formação de pápulas eritematosas com mais de cinco milímetros no maior diâmetro. Dos cinco reatores (2,6%) foram coletadas amostras (fezes, escarro e urina), sendo isolado *C. laurentii* em uma das amostras de fezes, sugerindo a presença da infecção em nosso meio.

O agente já foi isolado na orofaringe e mesmo pele de indivíduos sadios agindo em comensalismo; podendo ocasionalmente causar infecção, geralmente em indivíduos predispostos (imunossuprimidos)^{17,28}.

Diagnóstico

A história e o quadro clínico são parâmetros iniciais para o diagnóstico, podendo ser auxiliados por recursos laboratoriais.

Exame direto: pesquisa do patógeno em material suspeito, como secreções de lesões cutâneo-mucosas, escarro, liquor cefalorraquidiano (LCR), gânglios e outros. Após coloração com KOH 10% e tinta da China / Índia ou nigrosina pode-se visualizar células leveduriformes globosas com um ou mais brotamentos, envoltos por cápsula polissacarídea, sendo que a cápsula pode ou não ser visualizada^{1,28}.

Cultura: pode-se utilizar aspirados de lesões cutâneo-mucosas, secreções traqueal (*swab*) ou endobrônquicas/lavado bronco-alveolar, secreção prostática, urina, fezes, LCR, tecidos processados (pulmonar, por exemplo), dentre outros. Inocula-se o material em ágar glucose sabourand acrescido de cloranfenicol; ou ágar BHI (infusão cérebro-coração) acrescido de sangue, sendo incubado a 30°C (30-37°C), com crescimento usual em dois a cinco dias^{1,4,11,29}.

Alguns autores consideram a cultura e exame histopatológico os métodos de maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infecção criptocócica da pele¹¹.

O isolamento e a identificação também podem ser feitos em ágar-niger (ágar Staib). A levedura tem seu crescimento inibido em meios de cultivo contendo cicloeximida e à temperatura de 42°C²⁹.

A colônia desenvolve-se com aspecto cremoso, brilhante e úmida; de coloração branco-amarelada de início, tornando-se bege escuro a marrom com o tempo (aspecto macromorfológico). Com a evolução a colônia escorre no tubo de cultura e torna-se escura; o anverso de aspecto mucóide branco, úmido, viscoso; e o reverso claro, apresentando reação para urease e inositol positivas, e do nitrato e de assimilação de lactose, melibiose e da fermentação de carboidratos negativas³⁰.

O *C. neoformans* produz a enzima fenoloxidase (depositada em sua parede) capaz de oxidar substâncias fenólicas (tirosina, ácido clorogênico) presentes no meio de cultivo preparados com extratos vegetais e sementes, produzindo pigmento tipo melanina – conferindo coloração escura para a colônia, diferenciando-a de outras leveduras^{1,6}. A reação no meio de CGB (ágar canavanina-glicina-azul e bromotimol) é positiva em dois a cinco dias para o *C. neoformans* var *gatti* e negativa

para o *C. neoformans* var *neoformans*, servindo para o diagnóstico diferencial entre essas variedades de *C. neoformans*.

No aspecto micromorfológico, baseado no cultivo em ágar fubá e Tween, observam-se células leveduriformes globosas ou alongadas, com ou sem brotamento, envoltos por cápsula polisacarídea. Pseudohifas estão ausentes ou são rudimentares.

Provas imunológicas / sorologia

As reações imunológicas, nem sempre utilizadas, podem ser tentadas através de reação de aglutinação, de fixação do complemento e de imunofluorescência, bem como a intradermorreação com a criptococina.

O método ideal para o diagnóstico é a pesquisa do antígeno polisacarídeo circulante no soro e liquor, podendo ser detectado com partículas de látex sensibilizadas por antiglobulina específica¹. Em casos de neurocriptococose em indivíduos com Aids, o antígeno circulante pode persistir por muito tempo, favorecendo o diagnóstico. A sensibilidade e a especificidade da prova do látex geralmente são altas, mas há casos de falso-positivos como: na presença de fator reumatóide, neoplasias (títulos muito baixos), infecção por bactéria – *Stomatococcus mucilaginosus* (bactéria oportunista, capsulada, podendo provocar quadros de meningite), *Trichosporon spp* (produz os mesmos polisacarídeos da cápsula do criptococo); e por contaminação durante pipetagem no laboratório. Há também reações falso-negativas, como: efeito prozone, infecção por germes pobremente encapsulados ou por problemas no *kit* do teste. Adicionalmente, a detecção de antígenos específicos dessa levedura pode ser obtida pela técnica imunoenzimática ELISA.

O grupo de pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC verificou através da prova de reação de cadeia polimerase (PCR), na meningite criptocócica, seu grande valor no diagnóstico, com sensibilidade de 92,9%, superior à cultura (85,7%) e à prova de tinta da China (76,8%)¹.

Como auxiliar para o diagnóstico da doença pode-se utilizar a prova intradérmica de leitura tardia utilizando um antígeno peptídeo-polissacarídeo – criptococina, a partir do antígeno extraído por autoclavagem de culturas da levedura (*C. neoformans*) em ágar Sabourand, não tipadas sorologicamente; seguindo a técnica utilizada por Fava Netto para obtenção de fração polisacarídea do *Paracoccidioides brasiliensis*. O antígeno empregado diluído 1:10 em solução fisiológica, foi aplicado em 190 indivíduos não portadores de criptococose ativa¹⁷. Nesse trabalho foi verificada reação positiva (com leitura em 48 h) em cerca de 2,6% da população do estudo (população sadia), sendo um método a mais para o diagnóstico de criptococose – infecção.

Análise histopatológica

Os cortes histológicos corados pela Hematoxilina-Eosina (HE) mostram células (basidiósporos) de *C. neoformans* esféricas, ovais ou elípticas; com parede fina rósea ou azul

pálido com 5 a 15 µm de diâmetro. As cápsulas não se coram devido a sua natureza mucopolissacarídea, permanecendo em seu lugar um halo claro¹.

Para evidenciar melhor o agente e sua cápsula pode-se utilizar outras colorações como PAS, mucicarmin de Mayer (fungo cora em azul e cápsula em vermelho), alcian blue, fontana masson, methenamina de prata e outras^{4,11}. Muitas vezes a cápsula aparece com aspecto radiado devido sua retração por fixação pela formalina¹.

Algumas células leveduriformes pequenas, não encapsuladas, podem não ser detectadas pelo HE ou mucicarmin, podendo utilizar-se de anticorpos fluorescentes para células de *C. neoformans*, para diferenciá-las de outras leveduras.

Na histopatologia pode ocorrer reação inflamatória com linfócitos, histiócitos, macrófagos e células gigantes. Granuloma pode ser observado em alguns casos. Necrose pode variar de mínima a abundante, e o número de microorganismos variar largamente¹¹.

Segundo Kumar *et al.* e Moore *et al.*^{2,31} a reação tecidual cutânea pode mostrar várias formas histopatológicas: forma puramente gelatinosa (geralmente formação inicial de degeneração mixóide com área de inflamação assumindo aparência gelatinosa, e com grande número de células leveduriformes); forma granulomatosa (aparece com a progressão da lesão, apresentando menor número dos microorganismos; achados dentro ou fora de células gigantes e histiócitos, além de porções de cápsula desintegrada e restos celulares); forma mista (com granuloma e áreas gelatinosas) e forma inflamatória aguda supurativa e/ou crônica (celulite).

Outros exames subsidiários

Podem ser realizados hemograma (podendo avaliar leucócitos e linfopenia, como fator predisponente), exame de liquor cefalorraquidiano (podendo haver aumento da pressão inicial, pleocitose discreta com linfócitos, proteinorraquia moderada e hipoglicorraquia) e provas radiológicas (pulmões e aparelho osteoarticular), principalmente para excluir acometimento sistêmico.

Tratamento

Segundo recentes Guidelines da sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA)³², as opções de tratamento, sua dose e duração variam de acordo com a severidade da doença, imunidade do hospedeiro e o sítio da infecção. Para indivíduos com Aids e infecção criptocócica (pulmonar ou disseminada com comprometimento de SNC e outros), recomenda-se uso de anfotericina B (0,7-1 mg/kg/dia, início com 5 mg/dia, com aumento progressivo até 0,5 a 1-2 mg/dia) associado ou não com 5-fluocitosina (100-150mg/kg/dia via oral ou endovenoso, na Europa ou China), por duas a três semanas, seguido pela consolidação da terapia com flu-

conazol (200-400 mg/dia via oral ou endovenosa) por 10 a 12 semanas. Com manutenção com fluconazol (200 mg/dia via oral) por toda vida. Sendo considerado critério de cura a presença de três culturas de LCR negativas com intervalo maior de um mês.

Recomenda-se tratamento com fluconazol por três a seis meses para indivíduo imunocompetente com doença pulmonar, sem envolvimento do SNC, mas podendo utilizar a anfotericina B.

Tratamento de paciente com acometimento extraneural, extrapulmonar (por exemplo, pele, próstata, osso), com ou sem envolvimento pulmonar é considerado mais complicado, devendo usar inicialmente anfotericina B associado ou não com 5-flucitosina, com fluconazol e itraconazol como opções.

O fluconazol pode servir como terapia alternativa, porém com taxa de esterilização do LCR de modo mais

lento. É também usado como terapia de manutenção em indivíduos com Aids com criptococose disseminada (na dose de 200-400 mg/dia); ou Itraconazol (200 mg/dia), ou anfotericina B 1 mg/kg endovenoso, de uma a três vezes por semana – mas mais efeitos colaterais. Pode-se pensar na interrupção da terapia nesses indivíduos assintomáticos com taxa de linfócitos CD4 normal e sustentada por mais de seis meses.

Na literatura há relatos de tratamento de lesão cutânea (primária e secundária), com fluconazol inicialmente endovenoso (200 mg a cada 12 h por 14 dias) e após manutenção com a droga via oral (400 mg/dia) por no mínimo 45 dias com cura das lesões^{6,8}.

Quando a lesão é localizada e bem delimitada na pele, osso ou SNC (lesão única maior de 3 cm), pode se pensar em excisão cirúrgica.

Referências bibliográficas

1. Lacaz C da S, Porto E, Martins JEC, Heins EMV, Melo NT. Criptococose. In: Tratado de Micologia Médica. 9ª Edição: Ed Savier: 2002;416-35.
2. Kumar P, Saran RK, Gondal R, Malhotra V. Smear morphology of cryptococcosis presenting as a subcutaneous swelling in healthy adults: a report of three cases. *Cytopathology* 2005;16:143-6.
3. Korturk N, Ekim N, Kervan F, Arman D, Mermis L, Caglar K, Kalkanci A et al. Disseminated cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patient: a case report. *Mycoses* 2005;48:270-4.
4. Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone: 2000:2707-18.
5. Vichkova-Lashkoska M, Kamberova S, Starova A, Goleva-Mishevskva L, Tsatsa-Biljanovska N, Janevska V, Petrovska M. Cutaneous *Cryptococcus laurentii* infection in human immunodeficiency virus-negative subject. *European Academy of Dermatology and Venereology JEADV* 2004;18:99-100.
6. Zanini M, Martins EL, Lacaz CS. Úlcera como primeira manifestação de criptococose sistêmica em paciente aids. *Méd Cutan Iber Lat Am* 2001;29 (3):92-6.
7. Rodrigues ML, Alviano CS, Travassos LR. Pathogenicity of *Cryptococcus neoformans* virulence factors and immunological mechanisms. *Microbes Infect* 1999;1:293-301.
8. Lacaz C da S, Heins-Vaccari EM, Hernández-Arriagada GL, Martins EC, Prearo CAL, Corim SM, Martins MA. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var *gattii* serotype B, in an immunocompetent patient. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2002;44(4):225-8.
9. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol* 1999;37:838-40.
10. Xiujiao X, Xu Ai'e. Two cases of cutaneous cryptococcosis. *Mycoses* 2005;48:238-41.
11. Vandersmissen G, Meuleman L, Tits G, Verhaeghe A, Peetermans WE. Cutaneous cryptococcosis in corticosteroid-treated patients without Aids. *Acta Clinica Belgica* 1996;51(2):111-7.
12. Rozenbaum R, Gonçalves AJR. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994;18:369-80.
13. Naka W, Matsuda M, Konohana A, Shinoda T, Nishikawa T. Primary cutaneous cryptococcosis and *Cryptococcus neoformans* serotype D. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:221-5.
14. Peachey PR, Gubbins PO, Martin RE. The association between cryptococcal variety and immunocompetent and immunocompromised hosts. *Pharmacotherapy* 1998;18:255-64.
15. Lacaz C da S, Porto E, Martins JC. *Micologia médica: fungos, actinomicetos e algas de interesse médico*. 8ª ed. São Paulo, Sarvier: 1991.
16. Steenberg JN, Casadevall A. Prevalence of *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* (serotype D) and *Cryptococcus neoformans* var *grubii* (serotype A) isolates in New York City. *J Clin Microbiol* 200;38:1974-6.
17. Melhem M de SC, Lacaz C da S. Inquérito imunológico com criptococina. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1976;18:349-56.
18. Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis* 1991;13:1163-9.
19. Baraia-Etxaburu J, Careaga J, Zubero Z, Muñoz J, Teira R, Cisterna R, Santamaría JM. Cryptococcosis cutânea em dos pacientes com SIDA. *Revista Clínica Española* 1996;196(6):412-3.
20. Tapiz A, Vila D, Valdés V, Dorca E, Badal J, Marcos JM. Cryptococcosis de presentación exclusivamente cutânea en un paciente con SIDA. *Revista Clínica Española* 1996;194(9):689-91.
21. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33:690-8.

22. Vilchez RA, Irish W, Lacomis J. The clinical epidemiology of pulmonary cryptococcosis in non-aids patients at a Tertiary Care Medical Center. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:308-12.
23. Jean SS, Fang CT, Shau WY. Cryptococcemia: clinical features and prognostic factors. *Q J Med* 2002;95:511-8.
24. Zaharatos GJ, Behr MA, Libman MD. Profound T-lymphocytopenia and cryptococemia in human immunodeficiency virus-seronegative patient with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001;33:E125-8.
25. Berhrman RE, Masci Jr, Nicholas P. Cryptococcal skeletal infections: case report and review. *Rev Infect Dis* 1990;12:181-90.
26. Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eise AZ. *Tratado de Dermatologia* 5ª ed. Revinter: vol II;2005:1437-8.
27. Neville S, Dromer F, Morin O. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis* 2003;36:337-47.
28. Martins JEC, De Melo NT, Heins Vaccari EM. *Atlas de Micologia Médica* São Paulo; Editora Manole 2005:63-8.
29. White MJ, Armstrong D. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:383-98.
30. Zaitz C, Ruiz LRB, Souza VM. *Atlas de Micologia Médica – diagnóstico laboratorial*. 2ª ed. Medsi Editora: 2004;113-5.
31. Moore M. Cryptococcosis with cutaneous manifestations. *J Invest Dermatol* 1957;28:159-82.
32. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.

Endereço para correspondência:

Fabiana Carla Bivanco
 Instituto da Pele – FMABC
 Avenida Príncipe de Gales, 821
 CEP 09060-650 – Santo André (SP)
 Tel.: (11) 4993-5455
 E-mail: fcbivanco@uol.com.br