

# Consenso em criptococose – 2008

## Guidelines in Cryptococcosis – 2008

### OS DESAFIOS DA CRIPTOCOCOSE EM NOSSO PAÍS

Este consenso reuniu profissionais de todo o Brasil e foi preparado para atender às necessidades dos profissionais que tratam de infecções fúngicas em nosso país, levando em consideração as nossas diferenças regionais que tornam o Brasil este país grandioso.

A criptococose representa uma das mais importantes infecções fúngicas no nosso país de forma que procuramos, neste consenso, responder parte das questões que levantamos na prática clínica desta micose. Perguntas como:

- Quais as diferenças regionais da micose?
- Como diagnosticar as diferentes formas clínicas?
- Qual a melhor abordagem na hipertensão intracraniana?
- Qual o melhor esquema terapêutico para iniciar a terapia antifúngica?
- Importância da esterilização rápida do LCR nos pacientes com meningite
- Devem ser utilizadas as clássicas diferentes fases de tratamento como: indução, consolidação e manutenção? Qual o tempo de tratamento de cada fase? Em quais pacientes?
- É necessária a realização de testes de sensibilidade?
- E o reconhecimento da espécie de *Cryptococcus*? Em que condições?
- Síndrome da reconstituição imune. Como tratar?

A criptococose permanece um desafio na prática médica. O grupo do consenso procurou responder a estes problemas de forma objetiva e clara e esperamos que este consenso venha de encontro às necessidades do dia a dia no manejo da criptococose.

Grupo do Consenso de Criptococose - 2006

(Teresina/PI, março de 2006)

### CRIPTOCOCOSE

#### Conceito e definição

Criptococose (torulose, blastomicose européia, doença de Busse-Buschke) é micose de natureza sistêmica de porta de entrada inalatória causada por fungos do complexo *Cryptococcus neoformans*, atualmente com duas espécies: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*<sup>16,87</sup>. A micose abrange duas entidades distintas do ponto de vista clínico e epidemiológico:

- Criptococose oportunista, cosmopolita, associada a condições de imunodepressão celular causada predominantemente por *Cryptococcus neoformans*

- Criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente, endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por *Cryptococcus gattii*.

Ambas causam meningoencefalite, de evolução grave e fatal, acompanhada ou não, de lesão pulmonar evidente, fungemia e focos secundários para pele, ossos, rins, supra-renal, entre outros.

A mortalidade por criptococose é estimada em 10% nos países desenvolvidos chegando a 43% nos países em desenvolvimento como a Tailândia em um tempo médio de sobrevivência de 14 dias.

#### Taxonomia

Desde os primeiros isolamentos de *Cryptococcus*, sua taxonomia vem sob revisão. Com base em diferenças genéticas o sorotipo A de *Cryptococcus neoformans* foi considerado como variedade distinta (*Cryptococcus neoformans* var *grubii*) do sorotipo D<sup>35</sup>. Esta designação tem sido progressivamente utilizada por diversos autores. Em recente revisão filogenética, diferentes genes (URA5, CNLAC1, CAP59, CAP64, IGS e ITS rRNA, mtLrRNA) de *Cryptococcus neoformans* var *gattii* e de *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* foram analisados<sup>44</sup>. Independente do marcador utilizado, a variedade *gattii* constituiu grupo monofilético distinto e divergente da variedade *neoformans*. De fato, são reconhecidas pelo menos duas espécies do complexo *Cryptococcus neoformans*: *Cryptococcus gattii* (*Cryptococcus neoformans* var *gattii*) e *Cryptococcus neoformans* (*Cryptococcus neoformans* var *neoformans*)<sup>50</sup>.

#### Agentes etiológicos

*Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* correspondem à forma assexuada de basidiomicetos zoopatógenos. Apresentam-se como leveduras globosas ou ovaladas, com 3 a 8µm de diâmetro, com brotamento único ou múltiplo, de colo estreito, e envolvidas por característica cápsula mucopolissacáride. Apresenta-se como colônia de cor branca a creme, brilhante, de textura mucóide, margem lisa e inteira, após três dias à temperatura de 25 a 37°C, em cultivo nos meios como Agar Sabouraud glicose 2% e Agar extrato de malte e levedura.

O componente capsular predominante é glucuronoxilomanana, determinante dos sorotipos A, B, C, D e AD. A capacidade de produção de melanina com formação de colônias marrons em meios com extrato de sementes de *niger* é característica de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, não ocorrendo em outras espécies do gênero *Cryptococcus*, nem outras leveduras de interesse médico, com raras exceções.

## ECO-EPIDEMIOLOGIA

*Cryptococcus neoformans* é cosmopolita, ocorre em diversos substratos orgânicos, freqüentemente associa-se a habitat de aves, excretas secas, ricas em fontes de nitrogênio, como uréia e creatinina. Condições favoráveis ao crescimento abundante desta levedura formam microfocos, notadamente em centros urbanos e relacionados a pombos<sup>50</sup>. O ambiente domiciliar, particularmente na poeira doméstica, pode apresentar positividade (50% e 13%)<sup>111 112</sup>. O habitat de diferentes espécies de aves foi encontrado positivo, sobretudo aves gregárias em cativeiro<sup>34 83</sup>.

Fontes ambientais de *Cryptococcus neoformans* foram progressivamente identificadas em árvores em diferentes partes do Brasil<sup>34 53 54</sup>: Rio de Janeiro (RJ), em Teresina (PI), em Boa Vista e Ilha de Maracá (RR), no interior do Amazonas e na Cidade de São Paulo<sup>73</sup>.

*Cryptococcus gattii* tem sido isolado do ambiente principalmente em regiões tropicais e subtropicais, mas áreas de clima temperado e frio devem ser incluídas em sua distribuição<sup>35</sup>. Seu habitat natural foi inicialmente descrito na Austrália, associado a restos vegetais de *Eucalyptus camaldulensis*<sup>29 30</sup>. Já foi isolado de eucalipto no Parque Ibirapuera (SP)<sup>73</sup> e em plantação da Embrapa em Teresina (PI). Atualmente, sabe-se que eucaliptos não representam habitat natural específico nem associação específica com *Cryptococcus gattii*, observando-se diferentes padrões geográficos de ocorrência fungo-árvore-madeira em decomposição.

A criptococose por *Cryptococcus gattii* ocorre na América Latina, no Peru, Colômbia<sup>58 91</sup>, Argentina, Venezuela, Brasil<sup>79</sup>, Austrália, Nova Guiné, países da África Central, sudeste da Ásia, México e algumas regiões dos Estados Unidos. No Brasil, estudos clínico-epidemiológicos mostram a importância da criptococose *gattii* de sistema nervoso central em adultos jovens de ambos os sexos e crianças nas regiões norte e nordeste, com letalidade de 35% a 40%<sup>20</sup>.

A criptococose ocorre como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de aids no Brasil<sup>70</sup>. A criptococose *neoformans* associada à aids predomina nas regiões, sul, sudeste e centro-oeste do Brasil<sup>24 41 94</sup>. A criptococose *gattii* pode ocorrer em áreas de clima temperado e apresentar-se sob forma de surtos. Observamos que a infecção por *Cryptococcus gattii* humana e de animais é de ocorrência geográfica mais ampla do que o habitualmente descrito e tem aspectos clínico-epidemiológicos pouco conhecidos, perfila-se ao lado das micoses sistêmicas endêmicas e necessita uma abordagem distinta da criptococose oportunista por *Cryptococcus neoformans*. Ressalta-se que, em áreas de grande pressão endêmica por *Cryptococcus gattii*, observa-se significativa associação deste agente com aids. Por outro lado, *Cryptococcus neoformans* é capaz de causar infecção fatal em indivíduos aparentemente normais<sup>24 57</sup>.

### História natural da doença

A infecção natural ocorre por inalação de basidiósporos ou leveduras desidratadas, sendo os primeiros resistentes às condições ambientais e apontados como prováveis propágulos infectantes. Pacientes com aids em cujas casas o agente foi encontrado na

poeira domiciliar apresentaram um risco aumentado de adquirir criptococose por *Cryptococcus neoformans*<sup>83</sup>. Não há estimativas populacionais amplas de prevalência da infecção, mas já existem evidências iniciais, através de estudo sorológico de anticorpos, de que a infecção possa ocorrer desde a infância<sup>37</sup>. Após o evento pulmonar inicial a infecção evolui em quadro regressivo e formação de eventuais focos extrapulmonares, de estrutura tecidual granulomatosa nos hospedeiros normais, que raramente calcificam. Focos residuais, de infecções latentes, podem reativar anos após.

## INTERAÇÃO FUNGO-HOSPEDEIRO

Dentre os principais fatores de virulência do *Cryptococcus neoformans* destacam-se a termotolerância, os componentes da parede celular e da cápsula, a capacidade de adesão, os receptores de hormônios e a produção de enzimas<sup>49</sup>. Entre os mecanismos imunossupressores induzidos pela presença da cápsula incluem-se: inibição da fagocitose, inibição da ligação de IgG, bloqueio da fixação de C3 e da via da ativação de complemento pela via clássica, supressão da proliferação da expressão das moléculas de adesão<sup>62 103</sup>. Tanto a parede celular como a cápsula sintetizada pelos fungos, são estruturas que protegem os microrganismos dos ataques do hospedeiro. A produção de melanina que se deposita na parede do fungo é proveniente de substratos contendo dopamina e da ação de enzimas catalizadoras como a fenoloxidase. O cérebro é rico em substratos para a fenoloxidase tais como a dopamina e poderia ser responsável pela propensão destes organismos em infectarem o sistema nervoso. Após ter entrado no organismo do hospedeiro, os fungos encontram uma série de mecanismos, inespecíficos (da imunidade inata) e específicos (da imunidade adquirida) que tentam eliminá-los a qualquer custo, atuando através de um padrão de resposta Th1 e com liberação de citocinas por estímulos de macrófagos<sup>93</sup>. Embora, muitos autores relatem comprometimento da imunidade celular em pacientes com criptococose, seria importante levar em consideração não apenas o comprometimento sistêmico do indivíduo, mas também a eficácia dessa resposta em diferentes órgãos. Existem evidências em estudos experimentais que o linfócito T possui eficácia reduzida no tecido cerebral, em comparação ao que se observa em outros órgãos como o pulmão e há um atraso no desenvolvimento da resposta inflamatória no tecido cerebral em comparação com outros órgãos.

## DIAGNÓSTICO DA CRIPTOCOCOSE

A criptococose é uma das micoses de mais fácil diagnóstico por apresentar marcado tropismo neurológico, abundância de elementos fúngicos no líquor e nas lesões, presença de cápsula característica, diagnóstico imunológico e coloração tecidual específica.

### Microscopia

A levedura pode ser vista no escarro, lavado brônquico, LCR, pus de abscesso, urina, aspirados de medula óssea e de gânglios, fragmentos de tecidos, com grande sensibilidade. No LCR, a

microscopia é positiva quando há  $10^3$  ou  $10^4$  UFC/ml de células fúngicas, não sendo preditora de evolução. A potassa com tinta *Parker superchrome blue black* (tinta da China) ou solução de 0,1% de branco de calcoflúor (microscópio de imunofluorescência) facilitam a visualização dos elementos fúngicos. O exame do líquido através da nigrosina (tinta da China) demonstra, em contraste negativo, as leveduras encapsuladas com uma sensibilidade em torno de 80%, especialmente nos pacientes com aids, e em torno de 50% dos pacientes não infectados pelo HIV (Figura 1). A centrifugação do LCR por 10 minutos aumenta a sensibilidade.

### Cultivo

A cultura é o exame comprobatório da doença. *Cryptococcus* cresce bem em vários meios de cultivos, que não contenham ciclo-heximida: Agar-sangue, Agar-Sabouraud e Agar infusão de cérebro-coração. Pode crescer em temperaturas entre 25°C e 37°C, mas cresce melhor a 30°C, a termotolerância máxima é de 40°C. Colônias mucóides de tonalidade creme podem ser observadas em 48h de incubação. A habilidade de utilizar a glicina como fonte de carbono e nitrogênio e a resistência a canavalina azul de bromotimol permite a separação de *Cryptococcus gattii* do *Cryptococcus neoformans*, no meio de CGB (Figura 1). A cultura de LCR é positiva em 89% dos pacientes sem infecção por HIV e em 95-100% dos pacientes com aids.

A hemocultura pode revelar a presença do fungo no sangue na doença disseminada.

### Diagnóstico imunológico

A detecção de antígeno capsular polissacarídeo de *Cryptococcus* pela aglutinação do látex, pode ser realizada no sangue, urina, lavado brônquio alveolar e no LCR. No entanto, na prática, a detecção de antígeno é feita no LCR e no soro<sup>110</sup>. LCR e soro são positivos em mais de 90% nos pacientes com meningite criptocócica; em infecções fora do SNC, estes espécimes fornecem menor positividade do teste. Trata-se de teste acurado, simples, rápido e disponível no comércio. A sensibilidade é de 95% e especificidade de 98%. Títulos de 1:4 sugerem fortemente a infecção por *Cryptococcus* e títulos  $\geq 8$  sugerem doença em atividade. A sensibilidade é de 90% em pacientes com aids, que geralmente possuem títulos altos. A presença de aglutinação de partículas de látex em títulos  $> 1:1.024$  indica alta carga fúngica, déficit imunitário e quando persistente após 2 semanas do tratamento ( $> 1:512$ ) pode sugerir dificuldade na resposta terapêutica. A maioria dos falsos positivos ocorre em reação cruzada com fator reumatóide, e mais raramente pode ocorrer reação cruzada com *Trichosporon* ou por contaminação. Testes falsos negativos ocorrem raramente associados a baixos títulos de antígenos, presença de imunocomplexos, altos títulos de antígenos (fenômeno prozona) e infecção por *Cryptococcus* com pouca cápsula ou não encapsulados.

Testes de ELISA foram desenvolvidos para detecção tanto de antígenos como de anticorpos. O teste de ELISA detecta antígenos em títulos mais baixos e mais precocemente na infecção criptocócica. No entanto, o teste é mais demorado e laborioso.

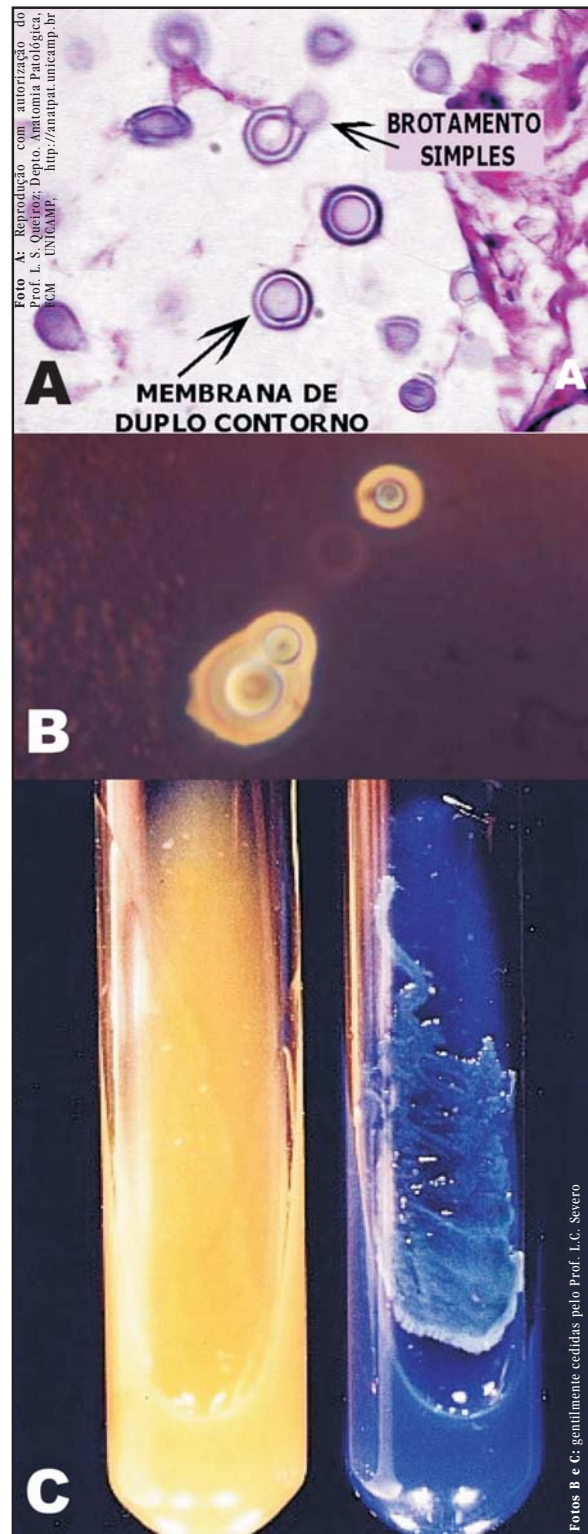
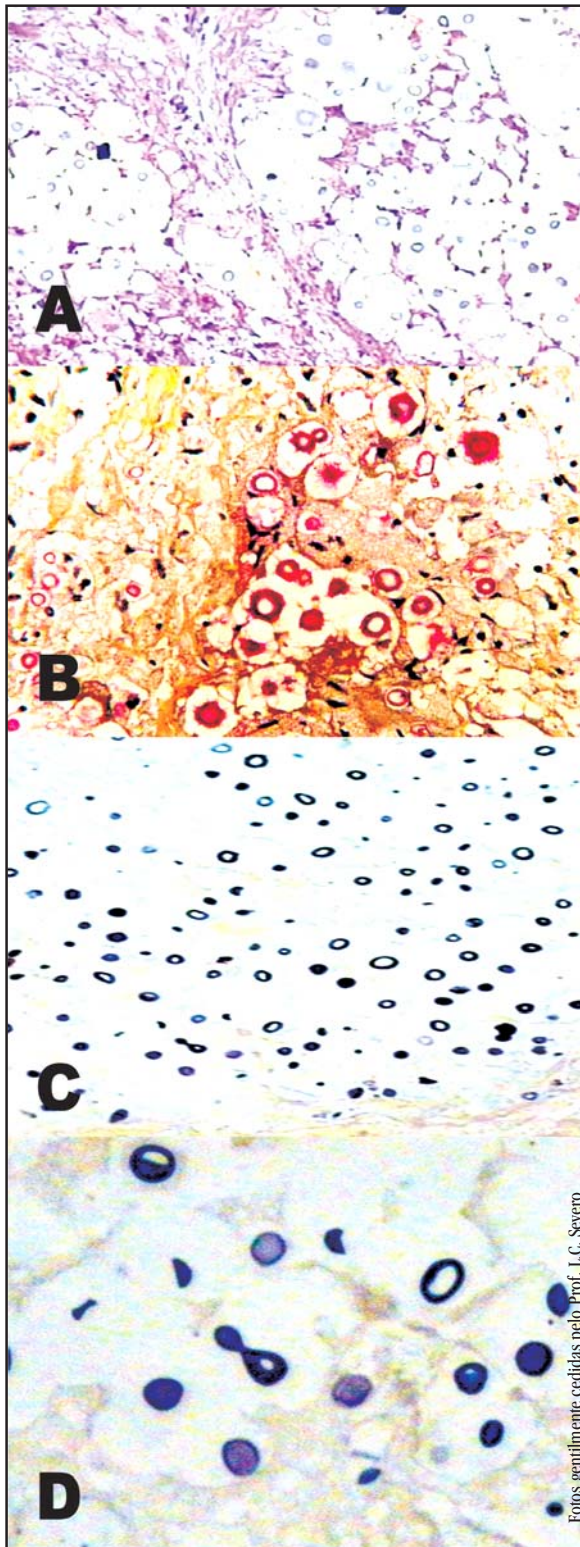


Figura 1 - A: Aspecto microscópico de segmento de pulmão afetado pelo *Cryptococcus neoformans*. Os alvéolos estão totalmente preenchidos por fungos com membrana de duplo contorno e que se reproduzem por brotamento simples. Os fungos estão separados entre si por espessa cápsula mucopolissacarídica, não individualizável nesta coloração (HE). Este é o aspecto mais característico da espécie. A cápsula tem espessura semelhante ao diâmetro do corpo celular do fungo. B - Imagem microscópica de *Cryptococcus* corada pela tinta nanquim. C - Meio de cultivo CGB diferenciando *Cryptococcus neoformans* (amarelo claro) de *Cryptococcus gattii* (em azul).





Fotos gentilmente cedidas pelo Prof. I.C. Severo

**Figura 2 - Histopatologia:** Leveduras encapsuladas podem ser vistas em uma variedade de colorações: (A) HE com aglomerados de leveduras (B) mucicarmim de Mayer confere cor magenta à cápsula, fornecendo o índice carminofílico; (C) o Fontana-Masson mostra a melanina na parede fúngica (D) aumento de campo da figura 2C. A histopatologia permite o diagnóstico através de biópsia de diversos sítios orgânicos (pele, pulmão, linfonodo, fígado entre outros).

Os anticorpos em geral, não estão presentes durante a infecção ativa e podem aparecer durante o tratamento e com a recuperação do paciente.

### Isolamento de *Cryptococcus* não *neoformans* e não *gattii* em espécimes clínicos

Qual é o significado do isolamento de *Cryptococcus* não *neoformans* e não *gattii* em espécimes clínicos? O isolamento de um fungo, usualmente considerado saprófito, em material clínico, levanta questões importantes. O isolado representa uma contaminação? Ele é um componente normal da microbiota residente? Ou o fungo realmente é responsável pela condição patológica?

Foram descritas pelo menos 39 espécies de *Cryptococcus*. Para fins práticos devem ser considerados patogênicos *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. Contudo, o ser humano está exposto às outras espécies, que já foram encontradas na pele humana, alimentos, ambientes aquáticos, solo, fezes de pássaros. Ultimamente, tem sido descrito isolamento de espécies tidas como saprófitas de materiais normalmente estéreis. Infelizmente a maioria dos relatos não apresenta comprovação histopatológica. De qualquer maneira passaram a ser considerados patógenos emergentes, em pacientes imunodeprimidos, *Cryptococcus laurentii*, *Cryptococcus albidus*, *Cryptococcus humicola* e *Cryptococcus curvatus*. As manifestações clínicas variam de lesões cutâneas a fungemia. Sendo esta muitas vezes nosocomial e associada a cateter venoso e neutropenia.

Os critérios a seguir devem ser preenchidos, totalmente ou em parte, antes de incriminar um fungo oportunista como agente etiológico de uma doença: demonstração microscópica das células fúngicas no espécime clínico; repetidos isolamentos do mesmo microrganismo; correlação dos achados básicos do isolado com os elementos fúngicos vistos no material clínico: levedura encapsulada (Mucicarmim de Mayer), pigmentação na parede da célula fúngica (Fontana-Masson) Figura 2. Sempre que possível deve ser realizado o hemocultivo, já que nos casos de *Cryptococcus laurentii* é comum a fungemia<sup>3</sup>.

### Testes de sensibilidade aos antifúngicos

Qual é o valor do teste de sensibilidade para *Cryptococcus*? O teste de susceptibilidade aos antifúngicos não tem sua aplicabilidade na prática clínica, reservando a realização do teste de sensibilidade nos casos de falência da terapêutica recomendada ou nos pacientes com recaídas frequentes e que fizeram uso de antifúngicos por repetidos ciclos de tratamento com anfotericina B ou azólicos<sup>22</sup>.

A resistência de *Cryptococcus* tem sido atribuída aos casos de falência clínica da terapêutica. Poucos estudos têm relacionado a associação potencial entre o desfecho clínico e a susceptibilidade *in vitro*<sup>23</sup>. No entanto, o uso de fluconazol prolongado durante a terapia de manutenção nos casos de meningite criptocócica nos pacientes com aids, pode levar a emergência de resistência do *Cryptococcus* ao fluconazol (CIM >64µg/mL) e itraconazol (CIM > 0,5µg/mL)<sup>36</sup>.

Os estudos *in vitro* mostraram que, os isolados de *Cryptococcus* são em sua grande maioria, sensíveis aos

antifúngicos poliênicos (anfotericina B; anfotericina B formulação lipossomal); 5-fluocitosina; e aos azólicos (fluconazol; itraconazol, voriconazol e posaconazol)<sup>13 86 89</sup>.

A concentração inibitória mínima (CIM) para *Cryptococcus* ainda não está definida pelo CLSI para nenhuma das drogas antifúngicas e nenhum estudo ainda mostrou relação entre a CIM do primeiro isolado de *Cryptococcus* e o desfecho clínico da infecção em humanos

Existe a recomendação de que o primeiro isolado de *Cryptococcus* seja armazenado até um ano após o diagnóstico para que, em casos de recaída, a CIM possa ser comparada. A detecção de aumento da CIM > 4 vezes nos isolados subsequentes quando comparado ao inicial, sugere que a falha clínica/terapêutica pode ter sido pelo componente de resistência ao antifúngico, recomendando-se a troca da terapêutica. Para *Cryptococcus* com CIM  $\geq 16\mu\text{g/mL}$  para fluconazol, pode estar relacionada com falha terapêutica e a base da resistência permanece em estudo. A detecção de resistência a anfotericina B permanece ainda um desafio, não havendo dados conclusivos a respeito de novos azóis e equinocandinas.

## FORMAS CLÍNICAS E TRATAMENTO DA CRIPTOCOCOSE

### Comprometimento pulmonar

O envolvimento pulmonar na criptococose é a segundo mais freqüente após o acometimento do sistema nervoso central. O complexo primário pulmonar-linfonodo, à semelhança da tuberculose e da histoplasmose, pode ser assintomático e com potencial risco de disseminação em presença de imunodepressão. Infecção subpleural assintomática ocorre freqüentemente, devido ao tamanho dos propágulos fúngicos, basidiósporos (1-2 $\mu\text{m}$ ) que se depositam nos alvéolos periféricos.

O espectro clínico e as apresentações radiológicas relacionam-se diretamente ao estado imunológico do hospedeiro. Nos pacientes com aids e doença criptocócica, os pulmões estão envolvidos em aproximadamente 30% dos casos; observa-se subdiagnóstico destas formas no paciente infectado pelo HIV. A maioria dos pacientes não infectados pelo HIV e imunodeprimidos que apresentam acometimento pulmonar pertence a categoria de pacientes transplantados de órgãos. Em estudo de revisão, a criptococose pulmonar foi a segunda causa de nódulo pulmonar em pacientes transplantados de fígado, após a aspergilose<sup>15 16 45</sup>.

### Apresentações clínicas

As apresentações clínicas relacionam-se diretamente ao estado imunológico do hospedeiro, variando desde manifestações localizadas autolimitadas até doença disseminada com falência respiratória.

A lesão pulmonar primária em geral nodular situa-se em qualquer das três zonas pulmonares radiológicas (cortical, medular ou cernal), de características gelatinosas raramente evoluiu para calcificação. Nos nódulos gelatinosos, em que o *Cryptococcus spp* apresenta cápsula abundante há a possibilidade de evolução para cavitação, enquanto, mais raramente naqueles

cujos elementos fúngicos possuem cápsula diminuta ou ausente ocorre processo de caseificação.

A criptococose pulmonar pode ser assintomática em 1/3 dos casos. Nos pacientes sintomáticos predominam a febre (26%) e a tosse (54%) com expectoração mucóide, por vezes com hemoptóicos ou hemoptise (18%). Sintomas constitucionais (suores noturnos, emagrecimento e fraqueza) podem estar presentes. Dor ventilatório-dependente pode ser relatada, quando a lesão está próxima à pleura e derrame pleural pode ocorrer em menos de 10% dos casos.

É comum a doença manifestar-se como pneumonia, freqüentemente multifocal, segmentar ou lobar, com broncograma aéreo. Massas focais, sobretudo em lobos superiores, apresentam-se à semelhança de neoplasias pulmonares, como síndrome de Pancoast e/ou com invasão dos arcos costais. A evolução para formas pulmonares graves com insuficiência respiratória aguda tem sido descrita particularmente em pacientes com aids. Esta apresentação clínica mostra-se semelhante, clínica e radiologicamente à pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Apresentações clínicas como pneumotórax e pneumomediastino e pneumonia criptocócica alérgica foram reportadas como formas clínicas inusitadas.

O diagnóstico da forma pulmonar no hospedeiro imunocompetente é feito em geral, por biópsia ou retirada cirúrgica do nódulo e exame histopatológico, exame micológico direto e cultura do escarro, pesquisa de antígeno criptocócico e exames de imagem. O isolamento de *Cryptococcus spp* nos espécimes respiratórios deve ser sempre considerado, uma vez que este fungo não faz parte da microbiota humana.

O paciente com criptococose pulmonar deve ser sempre avaliado quanto à presença de meningite, através de punção líquórica, mesmo na ausência de sinais e sintomas neurológicos.

O antígeno criptocócico pode ser positivo e a presença de títulos  $\geq 8$  no soro em pacientes assintomáticos e com doença pulmonar é sugestivo de doença pulmonar e/ou disseminada.

### Radiologia

A criptococose pulmonar pode apresentar-se de diferentes formas e combinações, é necessário ressaltar que imagens localizadas pulmonares (massas e nódulos) predominam no paciente imunocompetente, enquanto no imunocomprometido há o predomínio de infiltrado intersticial e de opacidade intersticial difusa<sup>69</sup>. São descritas a seguir as manifestações mais comumente observadas: A) Nódulos unilaterais ou bilaterais: é o achado radiológico mais comum, bem definidos e não calcificados solitários ou múltiplos, raramente com cavitação. Os nódulos são tipicamente de localização subpleural podendo ser solitários ou múltiplos, variando em diâmetro de 0,5 a 4,0cm, com maior freqüência no hospedeiro imunocompetente. B) Infiltrados intersticiais uni ou bilaterais: descrita em pacientes imunocomprometidos incluindo pacientes com aids, e nestes casos faz-se necessário o diagnóstico diferencial com pneumocistose. C) Padrão miliar semelhante à tuberculose. D) Derrame pleural: descrito tanto no imunocompetente como no imunocomprometido, com freqüência inferior a 10% dos casos de criptococose pulmonar. E) Adenopatia hilar e mediastinal: complexo primário similar ao descrito na tuberculose. Quando

ocorre o acometimento do lobo superior com envolvimento dos linfonodos supraclaviculares a criptococose mimetiza tumor de Pancoast.

No imunocompetente, a criptococose pode ser assintomática em 1/3 dos casos, e o achado radiológico mais comum é o nódulo pulmonar, resultado de granuloma pulmonar periférico ou de pneumonia granulomatosa. Os nódulos são tipicamente de localização subpleural podendo ser solitários ou múltiplos, variando em diâmetro de 0,5 a 4,0cm<sup>77 119</sup>.

Nos pacientes com infecção pelo HIV, o envolvimento pulmonar na criptococose predomina o infiltrado intersticial e a opacidade intersticial difusa enquanto comparativamente, no paciente imunocompetente predominam massas e nódulos pulmonares. Nos pacientes com aids e doença criptocócica, os pulmões estão envolvidos em aproximadamente 30% dos casos<sup>2 14 67 69</sup>.

### Diagnóstico do acometimento pulmonar

É recomendada a investigação da etiologia fúngica em todos os casos de pneumonia em pacientes com infecção pelo HIV. A investigação deve ser realizada através de exames de imagem (radiografia e/ou tomografia de tórax), da cultura e pesquisa direta de fungos no escarro, hemocultura, histopatologia e antígeno criptocócico sérico.

O encontro de outras infecções oportunistas associadas a criptococose pulmonar é comum, uma vez que esta micose tende a ocorrer em fases avançadas da aids, quando o número de linfócitos T CD4 é inferior a 100 células/mm<sup>3</sup>; outras doenças tais como candidíase oroesofageana, micobacteriose disseminada, toxoplasmose, pneumocistose, histoplasmose e citomegalovirose

podem estar presentes concomitantes à criptococose; sendo necessário portanto adicionar exames laboratoriais específicos para diagnosticar estas infecções. É importante destacar que esta micose tem sido observada em pacientes com a síndrome inflamatória de reconstituição imune (SRI) seguida à introdução da terapia anti-retroviral (TARV).

É imperativa a investigação de doença disseminada e envolvimento do SNC pela infecção fúngica em todos os pacientes com envolvimento pulmonar por *Cryptococcus spp.* Esta investigação deve ser realizada através do exame do LCR, incluindo a pesquisa, cultura e antígeno criptocócico, além da cultura no sangue e dosagem do antígeno criptocócico sérico.

### Tratamento das formas pulmonares de criptococose no hospedeiro imunocompetente

O tratamento das formas pulmonares deve ser sempre recomendado nos pacientes sintomáticos e/ou, com doença disseminada e/ou com antígeno criptocócico positivo e/ou com imunossupressão (Tabelas 1, 2 e 3).

Os pacientes com formas pulmonares localizadas, assintomáticos, oligossintomáticos ou com nódulo pulmonar ressecado podem ser observados, em um primeiro momento, sem o uso de antifúngicos, entretanto a monitorização clínica e laboratorial deve ser cuidadosa. Nestas situações é necessária avaliação criteriosa do risco de disseminação para outros sítios, além de possível imunossupressão. Outra possibilidade de manejo dos casos supracitados seria a introdução da terapêutica específica em todos os casos de criptococose pulmonar, independente da presença ou ausência de sintomatologia<sup>96</sup>.

**Tabela 1 - Roteiro para tratamento\* das formas pulmonares de criptococose em HIV negativo. Pacientes com pesquisa de antígeno criptocócico e cultura em LCR negativas.**

Estado imunológico	Forma clínica	Tratamento	Duração (dose total)	Evidência
Imunocompetente ou	leve/	fluconazol 200-400mg/d ou	6 a 12 meses	AIII
Imunodeprimido:	moderada	itraconazol 200-400mg/d VO ou		BIII
HIV negativo		anfotericina B 0,5-1mg/kg/d		BIII
	grave	tratar como meningoencefalite		

\*em todos os casos determinar *Cryptococcus* no LCR: se cultura ou pesquisa direta e/ou látex positivos: tratar como infecção em SNC

**Tabela 2 - Roteiro para tratamento\* das formas pulmonares de criptococose: HIV positivo ou cultura positiva de espécime respiratório, sem envolvimento do SNC.**

Forma leve/moderada		
Antifúngico	Dose e duração	Evidência
Fluconazol	200 a 400mg/dia VO por 6 a 12 meses	AIII
Ou	(vide observação)	
Itraconazol	200 a 400mg/dia VO por 6 a 12 meses	BIII
	(vide observação)	
Manutenção	fluconazol 200 a 400mg/dia ou itraconazol 200 a 400mg/dia	CIII
Forma grave	tratar como meningoencefalite	

\* Em todos os casos determinar *Cryptococcus* no LCR: se cultura ou pesquisa direta e/ou látex positivos: tratar como infecção em SNC.

Em pacientes com aids e linfócitos T CD4+ > 100 a 200 células/mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses e aderentes a TARV, pode ser considerada a suspensão da terapêutica antifúngica de manutenção (CIII).



**Tabela 3 - Categorias indicando a força de evidência de cada recomendação.**

**Categorias indicando a força de cada recomendação<sup>96</sup>**

- A. Boa evidência para apoiar a recomendação a favor do uso
- B. Moderada evidência para apoiar a recomendação a favor do uso
- C. Pobre evidência para apoiar a recomendação a favor ou contra o uso
- C. Moderada evidência para apoiar a recomendação contra o uso
- D. Boa evidência para apoiar a recomendação contra o uso

**Graus indicando a qualidade da evidência na qual a recomendação foi baseada**

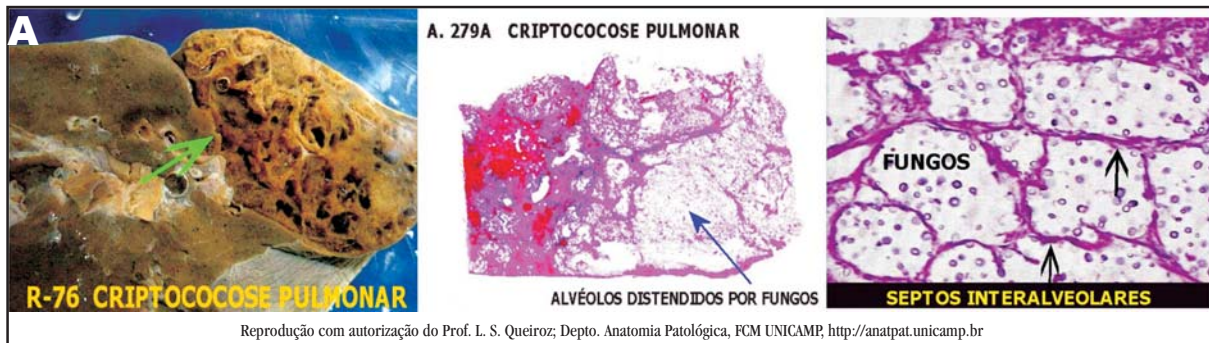
- I. Evidência para, pelo menos, um estudo clínico controlado e randomizado
- II. Evidência para, pelo menos, um estudo clínico bem desenhado, sem randomização
- III. Evidência de opinião de especialistas com base na experiência clínica, estudos descritivos ou dados de comitê de especialistas

**Manejo do nódulo pulmonar**

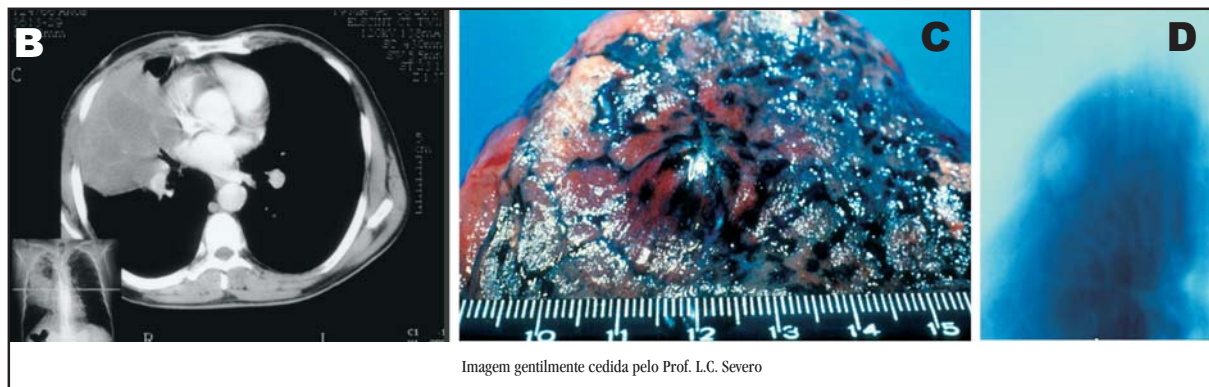
Atualmente, a ressecção cirúrgica não é recomendada de forma rotineira, exceto nas seguintes condições: lesões pseudotumorais e não responsivas ao tratamento clínico e em casos com derrame pleural intenso e exsudativo em que há a necessidade de drenagem

torácica e até decorticação. Tratamento cirúrgico com ressecção parcial ou total do tecido pulmonar doente (lobectomia parcial ou completa) são realizados, em muitos casos, em virtude da necessidade de diagnóstico diferencial com neoplasias. Nestes pacientes, a ressecção é considerada como medida terapêutica suficiente para a resolução da doença<sup>72</sup>.

**Imagens do comprometimento pulmonar (Figura 3)**



**Figura 3A - Peça R-76. Criptococose pulmonar.** A lesão consiste na extensa área de aspecto esponjoso envolvendo o lobo superior (à direita, na peça). Notar o caráter circunscrito: não há lesões semelhantes do resto do parênquima. O aspecto esponjoso se deve ao preenchimento e dilatação dos alvéolos por abundantes fungos da espécie *Cryptococcus neoformans*, que levam à destruição dos septos interalveolares. Aspecto microscópico de segmento de pulmão afetado pelo *Cryptococcus neoformans*, como demonstrado na peça R-76. Os alvéolos estão totalmente preenchidos por fungos com membrana de duplo contorno. Os fungos estão separados entre si por espessa cápsula mucopolissacarídica, não individualizável nesta coloração (HE). Este é o aspecto mais característico da espécie. A cápsula tem espessura semelhante ao diâmetro do corpo celular do fungo.



**Figura 3B - Criptococose pulmonar:** Imagem tomográfica lobo pulmonar direito exibindo massa com invasão de parede torácica. C: Criptococose com nódulo em ápice pulmonar simulando tumor de Pancoast. D: corte tomográfico correspondente.

## COMPROMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

### Apresentação clínica

A meningoencefalite é a forma clínica mais comumente diagnosticada, ocorrendo em mais de 80% dos casos, quer sob forma isolada ou associada ao acometimento pulmonar<sup>94</sup>.

Apresenta-se, mais freqüentemente como meningite ou meningoencefalite aguda ou subaguda, entretanto lesões focais únicas ou múltiplas em SNC, simulando neoplasias, associadas ou não ao quadro meníngeo são observadas no hospedeiro imunocompetente. Esta última apresentação tem sido associada a *Cryptococcus gattii*.

### Imunodeprimidos: aids e outras condições imunossupressoras

Em pacientes imunodeprimidos, com aids ou outras doenças imunossupressoras, a meningoencefalite ocorre de modo agudo, principalmente em pacientes do sexo masculino, carga fúngica elevada, predomínio do sorotipo A, com ampla variação de sinais clínicos, inclusive ausência de sinais meníngeos<sup>19 71</sup>.

A fungemia, com detecção do fungo em hemocultura, aparece com relativa freqüência em até um quarto dos casos; formas com acometimento pulmonar isolado, lesões cutâneas e doença disseminada são menos freqüentes. A meningoencefalite ocorre de modo agudo, diferentemente dos pacientes imunocompetentes, e pode apresentar poucos sinais e sintomas.

Cefaléia e febre estão presentes em 76 % e 65 % respectivamente. Meningite criptocócica deve ser sempre considerada em pacientes com aids que apresentam cefaléia e febre inexplicada, demência progressiva e confusão mental; ocorre nos pacientes com linfócitos T CD4+ < 50 células/mm<sup>3</sup> sendo difícil a erradicação permanente do fungo no LCR e SNC. A hipertensão intracraniana (pressão líquórica inicial medida por raquimanometria  $\geq 200\text{mmHg}$ , com o paciente em decúbito lateral) ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com neurocriptococose, contribuindo para significativo aumento da morbi-mortalidade da doença.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras afecções neurológicas comuns no paciente com aids, como tuberculose, toxoplasmose, linfoma, leucoencefalopatia multifocal progressiva, histoplasmose e nocardiose. Um episódio de meningite criptocócica pode evoluir com um número significativo de seqüelas e déficits neurológicos. As mais freqüentes são diminuição da capacidade mental (30%), redução da acuidade visual (8%) e paralisia permanente de nervos cranianos (5%) e hidrocefalia.

A forma disseminada da doença pode apresentar-se como febre de origem indeterminada, como hepatosplenomegalia febril, bem como através do acometimento de adrenais, rins, linfonodos de mediastino, pele, ossos, miocárdio, endocárdio, tireóide, testículo, hipófise, entre outros.

### Particularidades no hospedeiro imunocompetente

Em pacientes não imunodeprimidos o quadro clínico resultante da inflamação do sistema nervoso é exuberante: sinais meníngeos (náuseas, vômitos, rigidez de nuca); sinais de meningoencefalite em um terço dos pacientes na admissão (alterações de consciência, déficit de memória, linguagem e cognição); acometimento de pares cranianos (estrabismo, diplopia, ou paralisia facial (III, IV, VI e VII). Déficit visual ou amaurose, de caráter temporário ou definitivo ao longo da evolução e tratamento, refletem lesão do I par craniano (oftálmico). Há grande pleomorfismo clínico na meningoencefalite criptocócica podendo a demência ser a única manifestação da doença.

Ao exame físico podem ser evidenciados sinais de irritação meníngea (Brudzinsky, Kernig e Laségue), sinais de hipertensão intracraniana, como o papiledema, que geralmente, corresponde a pressão intracraniana  $\geq 350\text{mmHg}$ . Outros sinais neurológicos, tais como ataxia, alteração do sensório e afasia podem ser observados. Complicações como ventriculite fúngica, hidrocefalia obstrutiva por bloqueio sem meningite e, hidrocefalia por má absorção do LCR pela meningite são freqüentes. A tomografia cerebral pode ser normal em até 50% dos casos<sup>26</sup>.

A criptococose infantil com elevada letalidade sob forma de meningoencefalite e formação de lesões pseudo-tumorais foi descrita no Pará, e representa parte expressiva da casuística no norte e nordeste brasileiro<sup>21</sup>. Apresentações clínicas são variadas, algumas de curso agudo ou subagudo, confundindo com etiologia viral; outras, que representam a maioria, com quadros de 2 a 4 semanas ou mais, com predomínio linfo-monocitário, confundindo com tuberculose; outros com participação expressiva de polimorfonucleares no LCR confundindo com abscesso ou meningite bacteriana parcialmente tratada. Casuísticas brasileiras exibem média de surgimento de sinais e sintomas entre 3 semanas e 3 meses antes da admissão, mas individualmente pode variar de 2 dias a 18 meses, ou mais.

### Manejo diagnóstico da criptococose em sistema nervoso central

O manejo inicial do paciente com suspeita de neurocriptococose consiste no exame clínico e neurológico rigoroso, com realização de fundo de olho e avaliação criteriosa da presença de sinais focais. Considerando a elevada incidência de hipertensão intracraniana, ausência de sintomas clínicos preditivos e, a sua importância prognóstica, a punção lombar com raquimanometria é fundamental para todo paciente com suspeita de meningoencefalite criptocócica. Preferencialmente deve ser precedida por exame de imagem para afastar lesões expansivas intracerebrais e prevenir complicações. Nos locais onde a tomografia computadorizada de crânio pode ser realizada com agilidade, este exame deverá preceder a punção líquórica. Nos casos de dúvida do risco da punção líquórica deve-se solicitar a avaliação do neurologista.

O diagnóstico da criptococose no sistema nervoso central pode ser realizado através do exame micológico direto com preparação da tinta da china, através da cultura para fungos e



através do antígeno criptocócico liquórico. O padrão ouro para o diagnóstico é a cultura, sendo positiva em 89 % dos pacientes não infectados pelo HIV e em 95% a 100% dos pacientes com aids. A cultura consiste também em parâmetro evolutivo. O exame direto com preparação da tinta da China pode ser positivo em até 50% dos casos nos pacientes não infectados pelo HIV e em 80% nos pacientes com aids. Centrifugação a 500rpm, por 10 minutos, aumenta o rendimento do exame direto. Embora, este seja um teste muito útil no diagnóstico da doença, ele não é preditor da evolução da meningite criptocócica.

O exame citológico do LCR compatível com meningite criptocócica é variável na dependência da imunodepressão, entretanto a maioria dos pacientes apresenta pleocitose (acima de 10 cels/mm<sup>3</sup>) linfomonocitária, hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia. Predomínio de polimorfonucleares pode ocorrer em imunocompetentes. Em estados de grave imunodepressão a celularidade pode ser normal ou discretamente elevada com associação à elevada carga fúngica.

O antígeno criptocócico (CRAG) no LCR é um teste muito útil para o diagnóstico e é positivo em 90% dos pacientes com aids. No sangue o teste também é freqüentemente positivo nos pacientes com infecção no SNC. O CRAG sérico não atravessa a barreira hemato-liquórica e não influencia os títulos liquóricos. Títulos de CRAG superiores a 1:1.024 indicam alta carga fúngica, déficit imunitário e pior prognóstico nos pacientes com infecção pelo HIV. Os títulos de CRAG no LCR não devem ser utilizados como parâmetro de seguimento do paciente<sup>90</sup>.

As culturas de sítios extraneurais devem ser realizadas a fim de diagnosticar a doença criptocócica e também de avaliar a extensão do acometimento. Sangue, lesões de pele, líquido pleural, urina, escarro, líquido prostático podem apresentar culturas positivas, particularmente nos pacientes com aids. Vale salientar a recomendação de avaliação do SNC, em pacientes com identificação da doença criptocócica em sítios extraneurais.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética do crânio mostram-se normais em metade dos casos de meningoencefalite criptocócica; no restante, o exame pode revelar hidrocefalia, reforço em torno dos giros, nódulos únicos ou múltiplos (criptocomas) em encéfalo ou leptomeninges e às vezes, nódulos miliares disseminados por todo o sistema nervoso.

### Manejo da hipertensão intracraniana

A pressão liquórica deve ser medida sempre por ocasião da primeira punção. A hipertensão intracraniana é definida como a pressão liquórica inicial medida por raquimanometria  $\geq 200\text{mmH}_2\text{O}$  com o paciente em decúbito lateral, e ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com neurocriptocose, contribuindo para significativo aumento da morbi-mortalidade da doença. A principal intervenção recomendada para a redução do HIC é a punção lombar intermitente, descrita na literatura desde 1994 (Evidência AII)<sup>61 63</sup>. A maioria das mortes ocorridas nas primeiras semanas da doença tem sido associada à pressão liquórica elevada<sup>81 102</sup>.

A derivação liquórica deve ser considerada em pacientes que não toleram a punção diária e persistem com sinais e sintomas de edema cerebral (Evidência BIII)<sup>33 38</sup>. Quando as punções sequenciais falham em controlar os níveis pressóricos, com persistência ou progressão de sinais, sintomas ou déficits neurológicos persistem ou são progressivos, está indicada a derivação lombo-peritoneal. As exceções se fazem para os pacientes que se apresentam com HIC e hidrocefalia para os quais está indicada derivação ventrículo-peritoneal precocemente. Para os casos que não apresentam condições clínicas para a realização de derivação permanente, a utilização de derivação ventricular externa é permitida até que seja possível realizar o procedimento definitivo (Figura 4). O uso de acetazolamida não está indicado<sup>78</sup>.

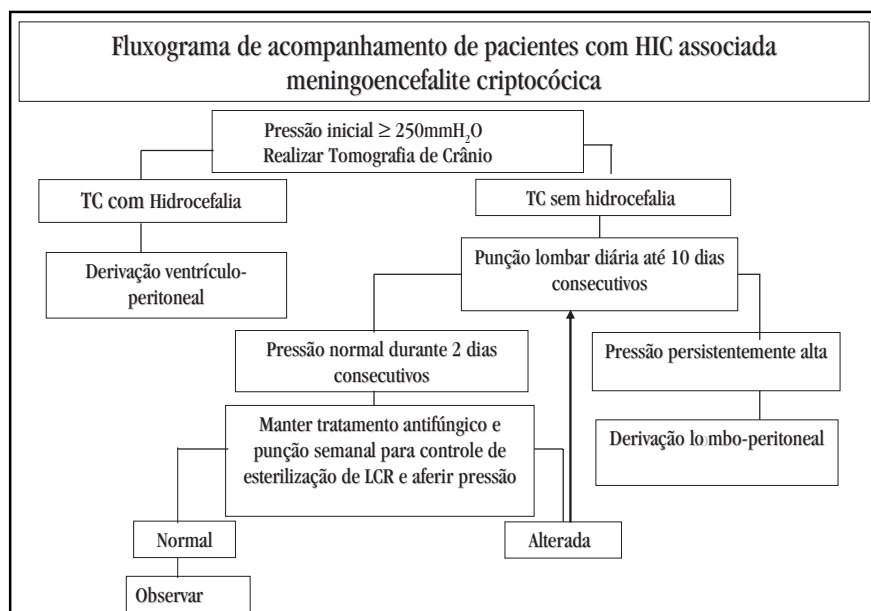


Figura 4 - Manejo da hipertensão intracraniana associada à meningoencefalite criptocócica.

### Terapia antifúngica

Nas formas graves, principalmente de SNC, seja o paciente infectado ou não pelo HIV, a fase de indução tem por objetivo negatização ou redução efetiva da carga fúngica, tendo como período mínimo de tratamento de duas semanas. A fase de consolidação compreende manutenção de negatividade micológica e normalização de parâmetros clínicos e laboratoriais, por pelo menos oito semanas. Segue-se a fase de supressão também chamada de manutenção, por mínimo de 1 ano com tempo adicional variando de acordo com a condição do estado imune do hospedeiro.

A terapia de manutenção tem sido preconizada pelo alto risco de recaída nos pacientes com acentuada imunossupressão e em pacientes com aids enquanto os linfócitos T CD4+ estiverem em níveis inferiores a 100 cels/mm<sup>3</sup>. Após a estabilização dos linfócitos T CD4+ >100 a 200 cels/mm<sup>3</sup>, por mais de 6 meses, em pacientes aderentes a TARV, pode-se considerar a suspensão da terapia antifúngica de manutenção (CIII)<sup>7</sup>.

As drogas disponíveis são: anfotericina B, anfotericina B formulações lipídicas (complexo lipídico e lipossomal) itraconazol e fluocitosina (5-FC). A anfotericina B reduziu a mortalidade da criptococose em 30%. Os estudos com a combinação, anfotericina nas doses de 0,7<sup>10</sup> ou 1mg/kg/dia + 5-FC: 100mg/kg/dia, foram associados à esterilização mais rápida dos fungos no LCR em duas semanas, em comparação à

anfotericina B sozinha (AI)<sup>10,26</sup>. A esterilização mais precoce do líquido está diretamente associada à redução da mortalidade e assim, são desejados esquemas terapêuticos que esterilizem mais rapidamente o LCR. Não se demonstrou diferença significativa em relação à mortalidade na 2ª e 10ª semanas, após o tratamento, entre pacientes tratados com anfotericina B 1mg/kg/dia e anfotericina B 0,7mg/kg/dia associados a 5FC (100mg/kg/dia), embora a queda da hemoglobina, na 2ª semana tenha sido maior no grupo que recebeu anfotericina B 1mg/kg/dia (Tabelas 4 e 5).

A 5-FC é droga com potencial mielotóxico e hepatotóxico, devendo seu uso ser acompanhado com controles laboratoriais por hemograma, hepatograma, e função renal. Na dosagem de 100mg/kg/dia VO ou IV esta droga tem sido usada sem efeitos tóxicos significativos, sem necessidade de dosagens séricas<sup>10</sup>.

A formulação lipossomal de anfotericina B (4mg/kg/dia) foi testada comparativamente à anfotericina B (0,7mg/kg/dia), em um grupo pequeno de pacientes e não mostrou diferença na evolução dos pacientes, mas apresentou menor toxicidade renal e esterilização mais rápida do que a anfotericina B<sup>55</sup>. Do mesmo modo, a anfotericina B complexo lipídico (5mg/kg/dia), foi avaliada em 83 casos de criptococose de SNC e apresentou resposta favorável de 65% e reduzida toxicidade<sup>4,18,101</sup>. Portanto estas duas formulações lipídicas podem ser usadas em substituição à anfotericina B, quando esta não estiver indicada<sup>4</sup>.

**Tabela 4 - Tratamento em paciente HIV negativo para criptococose em sistema nervoso central.**

Indução	Consolidação	Evidência
Anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia IV + 5-Fluocitosina: 100mg/kg/dia VO ÷ 4 doses; por 2 semanas	fluconazol 400mg/dia VO por 6 a 10 semanas	BIII <sup>82,96</sup>
Anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia IV + 5FC: 100mg/kg/dia VO por 6 a 10 semanas		BII <sup>6, 26, 109</sup>
Anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia IV por 6 a 10 semanas		CI <sup>96</sup>
<b>Casos refratários ou intolerância à anfotericina B</b>		
Anfotericina B lipossomal 3 a 6mg/kg/dia por 6 a 10 semanas		BII <sup>55</sup>
Anfotericina B complexo lipídico 5mg/kg/dose (diário por 2 semanas e 3X semana por 4 semanas; dose média acumulativa = 3g)		BII <sup>4</sup>

**Tabela 5 - Pacientes HIV positivo e outras formas de imunodepressão Tratamento da criptococose em sistema nervoso central ou doença disseminada**

Indução	Consolidação	Evidência
Anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia + 5-Fluocitosina: 100mg/kg/dia ÷ 4 doses VO por 2 semanas	fluconazol: 400mg/dia VO por 10 semanas	AI <sup>9,10, 113</sup>
<b>Esquemas alternativos</b>		
anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia por 6 a 10 semanas		BII <sup>97</sup>
anfotericina B lipossomal 4 a 6mg/kg/dia por 6 a 10 semanas		BII <sup>55</sup>
anfotericina B complexo lipídico 4 a 5 mg/Kg/dia por 6 a 10 semanas		BII <sup>18,101</sup>
<b>Em casos de intolerância ou impossibilidade de uso de anfotericina B e suas formulações lipídicas</b>		
fluconazol: 800 a 1600mg/dia associado 5 FC 100mg/Kg/dia ÷ 4 doses VO, ou fluconazol: 1600 a 2000mg/dia por dia por 6 a 10 semanas ou fluconazol: 400 a 800mg/dia por 10 a 12 semanas		BII <sup>68</sup>  CII <sup>66</sup>
<b>*Manutenção 12 a 24 meses</b>		
fluconazol: 200 a 400mg/dia, 1x dia, VO		AI <sup>95</sup>
itraconazol: 200mg/dia 1X, VO		CI <sup>95</sup>

Fluconazol deverá ser iniciado na fase de consolidação, quando paciente apresentar melhora clínica definida por: melhora do status mental, febre, cefaléia, sinais meníngeos e/ou negatização da cultura do LCR na 2ª semana.

\*pacientes com CD4+ > 100 a 200 células/mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses e aderentes a TARV, recomenda-se a suspensão da terapêutica antifúngica de manutenção (BII/BIII); reiniciar a terapêutica de manutenção se CD4 cair para < 100 cels/mm<sup>3</sup> (CIII)<sup>7, 76, 116</sup>.

Após duas semanas da terapia de indução com sucesso com o uso de anfotericina B + 5FC, recomenda-se seguir o curso terapêutico com fluconazol (400mg/dia), por mínimo de 8 semanas ou até que as culturas de LCR se tornem negativas (AI)<sup>13</sup>. Fluconazol deverá ser iniciado na fase de consolidação, quando o paciente apresentar melhora clínica definida por: melhora do status mental, febre, cefaléia, sinais meníngeos e/ou negativação da cultura do LCR<sup>51</sup> na 2ª semana. Um risco adicional do uso de fluconazol é a indução de resistência, embora rara; por ser fungistático e não induzir à esterilização precoce do LCR, por isso não é recomendável para terapêutica de ataque e sim, preferencialmente para a manutenção<sup>8</sup>. Eventos adversos do fluconazol incluem<sup>68</sup>: trombocitopenia (4%) e granulocitopenia (18%) quando associado com 5FC, trombose de seios cavernosos (2,2%). O itraconazol pode ser uma alternativa (CI)<sup>13</sup>. A combinação de fluconazol (400 a 800mg/dia) + 5-FC (150mg/kg/dia) também foi efetiva no tratamento da meningite criptocócica nos pacientes com aids (BII)<sup>66</sup>.

Nos pacientes com CD4+ > 100 a 200 cels/mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses e aderentes a TARV, recomenda-se a suspensão da terapêutica antifúngica de manutenção (BII/BIII) devendo a mesma ser reiniciada se os linfócitos T-CD4 declinarem para níveis inferiores a 100 cels/mm<sup>3</sup> (CIII)<sup>7</sup>.

#### Anfotericina B intratecal

A concentração da anfotericina B no liquor é baixa, e conseqüentemente sua administração intratecal tem sido uma tentativa em casos graves e refratários. Entretanto, muitos efeitos colaterais têm sido descritos, como, cefaléia, vômitos, dor local, parestesias e aracnoidite. Devido à falta de evidência da eficácia deste regime terapêutico, e considerando a viabilidade de outros agentes antifúngicos, o uso intratecal deve ser reservado para casos graves e que não responderam aos esquemas habituais. Anfotericina B intratecal ou intraventricular pode ser usada, apenas nos casos refratários, como terapia de resgate, devido à toxicidade e dificuldade de aplicação (CII).

Anfotericina B intratecal + anfotericina B IV associada ou não à 5FC foi utilizada com sucesso em 39 de 40 pacientes HIV negativos, tratados com este esquema até a negativação da cultura do LCR e seguido de manutenção com fluconazol ou itraconazol até a negativação da microscopia, por pelo menos 3 semanas. Este estudo sugere uma alternativa para o tratamento desses casos no Brasil<sup>21</sup>.

#### Sobre as recomendações terapêuticas

A maioria das recomendações para o tratamento de meningite criptocócica são baseadas em estudos realizados, nos Estados Unidos, em pacientes com aids e antes da introdução da terapia antiretroviral de alta potência. Embora estes estudos sejam a base para nortear a terapêutica atual da criptococose, não está claro se podemos aplicar a mesma força de evidência para o tratamento em pacientes não infectados pelo HIV<sup>59</sup>.

O término da fase de indução e início da fase de consolidação é recomendado somente quando o paciente apresentar cultura para fungos no LCR negativa após a 2ª semana e/ou melhora do

quadro clínico definido por melhora da febre, cefaléia, estado mental e sinais meníngeos. A sugestão da troca para fluconazol, na segunda fase, deve-se à toxicidade do esquema terapêutico com anfotericina associada a 5-FC nos pacientes com aids. Este ponto não está definido na literatura até o momento para os pacientes não infectados pelo HIV.

#### Fatores prognósticos no paciente com infecção pelo HIV

A letalidade na criptococose é elevada variando de 45 a 72%. Vários fatores têm sido implicados em pior prognóstico nestes pacientes; entre eles destacam-se<sup>25</sup>:

- Elevada carga de fungos, comprovada pela pesquisa no líquido e pelos títulos da reação do látex elevados (> 1/1024).
- Alterações sensoriais no início da apresentação clínica; pacientes obnubilados, torporosos ou em coma apresentam prognóstico ruim e elevada letalidade.
- Ausência de resposta inflamatória no LCR (< 20 cels/mm<sup>3</sup>).
- Presença de invasão micótica fora do SNC (pulmões, sangue, fígado, pele, dentre outros).
- Imunossupressão avançada (linfócitos T CD4 < 50 cels/mm<sup>3</sup>).

#### Manuseio da falência terapêutica

Falência terapêutica é definida como manutenção de cultivo positivo e deteriorização do estado clínico a despeito de terapêutica apropriada, ou seja, manutenção de pressão intracraniana elevada, falta de melhora dos sinais e sintomas clínicos após 2 semanas de terapia antifúngica apropriada, ou recaída após a terapêutica inicial. O melhor tratamento, nesta condição, não está determinado. Doses mais altas de fluconazol (800 até 2.000mg/dia) com ou sem 5-fluocitosina também podem ser tentadas (BII)<sup>68</sup>. Os novos antifúngicos azólicos (voriconazol e posaconazol) podem ser uma alternativa de resgate nestes pacientes. A avaliação do posaconazol em terapia de resgate de pacientes com meningite e que falharam a terapêutica antifúngica convencional mostrou resposta clínica em 48% dos pacientes<sup>89</sup>. O papel do voriconazol na criptococose é ainda menos estudado que o posaconazol<sup>86</sup>. Há descrição de recaída da neurocriptococose em paciente com aids, em uso de voriconazol, no qual *Cryptococcus* foi sensível *in vitro* ao voriconazol<sup>36</sup>. As equinocandinas não apresentam eficácia no tratamento da criptococose.

Foram descritos casos de aparecimento de resistência ao fluconazol e itraconazol durante a terapia de manutenção<sup>37</sup>. Nestes casos, recomenda-se o retratamento com anfotericina B com ou sem 5FC e a manutenção com anfotericina B 50mg 3X/semana.

#### Considerações relacionadas à terapia antiretroviral

A terapia anti-retroviral deve ser instituída em todos os pacientes com criptococose e infecção pelo HIV. Entretanto, não há uma definição do melhor momento, em virtude da possibilidade de toxicidade pelo uso de várias drogas, além da ocorrência de



síndrome inflamatória de reconstituição imune (SRI)<sup>60</sup>. A SRI tem sido descrita num intervalo de 8 a 37 meses após a introdução da TARV. A complexidade do doente com aids, acrescida dos problemas trazidos pela meningite criptocócica, prejudica a padronização do período exato para iniciar a TARV. Indica-se sua instituição juntamente com o tratamento de manutenção, época em que o paciente mantém estabilidade clínica e tem nível de consciência maior para assumir o próprio tratamento<sup>96</sup>.

Existe a possibilidade de interação entre os medicamentos usados no tratamento do doente com aids e criptococose, incluindo anti-retrovirais, antifúngicos, anticonvulsivantes e outros fármacos<sup>31</sup> (Tabela 6). Efeitos adversos podem surgir da superposição de toxicidade dirigida ao mesmo tecido-alvo ou por interação metabólica, com elevação prejudicial dos níveis de uma das drogas. Por outro lado, a concentração de uma substância ativa pode cair a níveis subterapêuticos por interferência de outra usada concomitantemente, sendo algumas associações de drogas contra-indicadas.

Zidovudina, anfotericina B e 5FC têm como um efeito adverso a toxicidade hematológica, que é potencializada quando são usadas em conjunto. Recomenda-se monitorizar a anemia e a neutropenia e, se necessário, suspender ou substituir tais drogas. Fluconazol aumenta os níveis de zidovudina, cuja toxicidade deve ser monitorizada. A formulação tamponada da didanosina prejudica a absorção de itraconazol e de cetoconazol, que devem ser administrados com intervalo de duas horas da primeira.

Efavirenz e nevirapina interagem com cetoconazol e itraconazol, havendo redução dos níveis dos azólicos.

Os inibidores de protease do HIV também elevam os níveis destes antifúngicos, recomenda-se não exceder a dose de 200mg/dia de cetoconazol quando o paciente está sendo medicado com ritonavir. Os níveis sanguíneos de indinavir e lopinavir podem se elevar em decorrência do uso concomitante de itraconazol ou cetoconazol, sugerindo-se reduzir a dose do indinavir.

Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina, freqüentemente prescritos para os doentes com criptococose e aids, reduzem a concentração sérica de efavirenz e dos inibidores de protease do HIV.

**Tabela 6 - Interação entre anti-retrovirais e outras drogas utilizadas no tratamento da criptococose.**

Antiretrovirais	Itraconazol	Fluconazol	Fluocitosina	Anfotericina B	Fenitoína, fenobarbital carbamazepina	Dexametasona
Zidovudina		↑AZT	↑hematológica	↑hematológica		
Didanosina	↓ DDI	↓ FLU				
Delavirdina	↑DIV	↑ FLU			↓ DIV*	DIV
Efavirenz	↓ EFZ	↑EFZ			↓ EFZ	
Nevirapina	↓NVP*	↑NVP*			↓CBZ	
Amprenavir	↑APV				↓APV	
Atazanavir					↓ ATV	
Indinavir	↑IDV	↓IDV			↓ IDV	↓IDV
Lopinavir	↑ LPV				↓ LPV	↓ LPV
Nelfinavir					↓ NFV	
Ritonavir	↑ RTV	↑RTV			↑CBZ ↓Fnt	↑Dex
SAQUINAVIR					↓ SQV	↓ SQV

↑ ↓: aumento ou redução dos níveis sanguíneos. \*recomenda-se não associar o anti-retriviral com estas drogas.

**Imagens de criptococose em sistema nervoso central (Figura 5)**



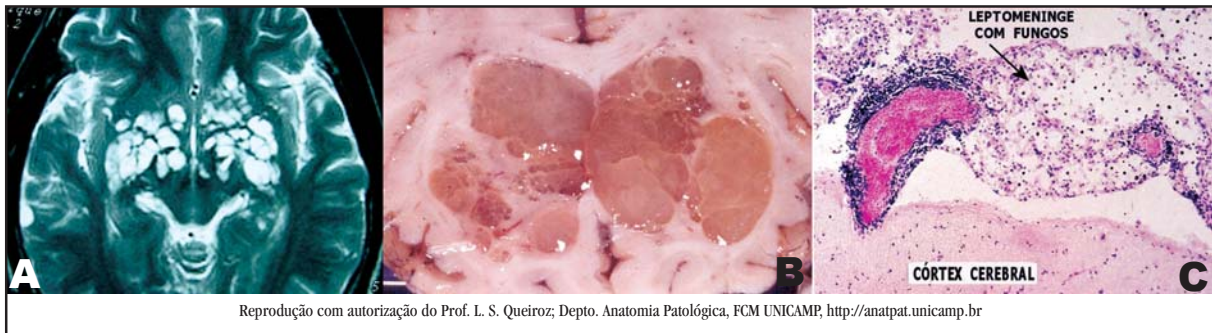
Reprodução com autorização do Prof. L. S. Queiroz; Depto. Anatomia Patológica, FCM UNICAMP, <http://anatpat.unicamp.br>

**Figura 5 - Peça SN-45. Criptococose cerebral. A peça mostra espessamento da leptomeninge do hemisfério cerebral, tanto na convexidade como na face medial, notando-se material de aspecto gelatinoso preenchendo os sulcos. Peça SN-42. Criptococose cerebral. Estes cortes frontais pertencem ao hemisfério direito do cérebro da peça SN-45 (aquela é constituída pelo hemisfério esquerdo inteiro). Notam-se sulcos do córtex cerebral distendidos por material gelatinoso que, no exame microscópico, demonstra ser constituído por numerosos fungos da espécie *Cryptococcus neoformans*. O grande número de parasitas alarga os sulcos e também distende os espaços de Virchow-Robin, ou seja, os prolongamentos do espaço subaracnóideo que acompanham os vasos logo que penetram no tecido nervoso. Estes espaços, que normalmente são diminutos ou microscópicos, tornam-se visíveis macroscopicamente na forma de pequenos cistos no interior do parênquima.**

### Caso de excepcional gravidade (Figura 6)

Caso de excepcional gravidade em que os núcleos da base e os núcleos denteados do cerebelo foram transformados em cistos de conteúdo gelatinoso repletos de fungos. O aspecto radiológico

foi sugestivo de neurocisticercose e não houve suspeita clínica de criptococose. A paciente era do sexo feminino, 35 anos e de zona rural, sem infecção por HIV ou imunodepressão de outra natureza.



**Figura 6 - A:** Corte axial T2: Lesões com intenso hipersinal, indicando alto grau de hidratação. **B:** Aspecto macroscópico correspondente à imagem acima da ressonância magnética. **C:** Spectos histológicos na criptococose cerebral. Os fungos crescem abundantemente na leptomeninge. Neste caso há reação inflamatória linfocitária perivascular discreta, mas mesmo esta pode faltar. A partir do espaço subaracnóideo os fungos penetram nos espaços de Virchow-Robin (espaços perivascular dentro do tecido nervoso) formando pequenos cistos cheios de fungos. Os vasos podem ser comprimidos, resultando isquemia e edema cerebral. Os parasitas ficam separados entre si pelas suas cápsulas. O crescimento é por brotamento simples.

### CRIOPTOCOCOSE EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

#### CRIOPTOCOCOMA E OUTRAS LESÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

As lesões intracranianas relacionadas à neurocriptococose, consistem em: cistos mucinosos, dilatação dos espaços de Virchow-Robin, meningite circunscrita, criptococoma, forma granulomatosa miliar, realce meníngeo, ependimite, ventriculite e hidrocefalia<sup>39</sup>.

É fundamental observar os compartimentos – líquórico e parênquima encefálico – e a capacidade de monitorização cruzada entre eles.

Em pacientes com grave imunodepressão, incluindo a infecção pelo HIV em pacientes sem uso de TARV, a infecção das meninges se difunde para o parênquima cerebral através da superfície ependimária e dos espaços subaracnóides, levando ao acúmulo de exudatos mucinosos, ricos em fungos, expressos por uma dilatação dos espaços de Virchow-Robin, podendo evoluir para a formação de cistos mucinosos, com predileção pelos núcleos da base e regiões periventriculares, onde radiologicamente não realçam após a injeção de contraste (Figuras 5 e 6). Os outros padrões de imagem como o realce meníngeo, ependimite, ventriculite, meningite circunscrita, e ainda os criptococomas, na sua forma clássica ou miliar sugerem presença de resposta imune do hospedeiro, sendo estes caracterizados por reação granulomatosa crônica, com presença predominante de macrófagos e linfócitos, apresentando ao estudo de imagem captação de contraste e presença de lactato e lípidos em análise espectroscópica por ressonância magnética. Estes se fazem mais expressivos na infecção por *Cryptococcus gatti*, e mais freqüentemente pacientes sem infecção pelo HIV.

A ausência do fungo nas pesquisas líquóricas, em virtude deste compartimento poder tornar-se estéril mais precocemente não tem

representação absoluta quanto ao parênquima. O mesmo é válido para a meningite circunscrita, quanto há compartimentalização da infecção em leptomeninge.

Durante o tratamento pode haver aumento das lesões, não significando piora ou falência terapêutica tantos nos pacientes sem ou com infecção pelo HIV. Nesta circunstância, o líquido pode ser negativo, pelos motivos anteriormente expostos. Pode ainda ocorrer mudança do padrão das imagens após tratamento antifúngico e TARV, com regressão das imagens fúngicas, dilatação dos espaços de Virchow-Robin, cistos mucinosos, aparecimento de inflamação através da captação do contraste na região periventricular e realce meníngeo.

A literatura é controversa quanto à conduta na circunstância da persistência de lesões inflamatórias do SNC. A resolução destas lesões é lenta persistindo mesmo após longo curso de tratamento por período convencional. Não há dados substanciais disponíveis que definam a conduta. O exame do líquido tem valor limitado no que se refere à presença do fungo no parênquima cerebral e a monitorização dos títulos do antígeno criptocócico no líquido e no sangue ajudam no acompanhamento do curso da doença.

Os pacientes que após o tratamento por tempo adequado, tornam-se assintomáticos, sem HIC, culturas líquóricas negativas, imagens em regressão, queda acentuada dos títulos de antígeno criptocócico no LCR e sangue e imunossupressão leve ou em regressão, pode ser considerada a suspensão do tratamento, mesmo com a persistência de lesões inflamatórias, com rigoroso acompanhamento clínico e de imagem.

#### SÍNDROME DE RECONSTITUIÇÃO IMUNE

A síndrome de reconstituição imune (SRI) é representada por piora ou reaparecimento de manifestações de um processo infeccioso/inflamatório apesar de terapêutica adequada, na qual os sintomas e sinais não são explicados por aquisição recente de infecção, evolução clínica de infecção já conhecida ou eventos adversos.

### Expressão clínica da síndrome de reconstituição imune na criptococose

Acredita-se que a síndrome resulte de resposta imune celular exagerada, específica para o microorganismo envolvido, com liberação de citocinas pró-inflamatórias que explicariam a reação inflamatória intensa. Dessa forma, na infecção por *Cryptococcus neoformans*, o padrão de citocinas secretadas seria  $\uparrow$  IL10,  $\downarrow$  TNF  $\alpha$  e  $\downarrow$  de IF $\gamma$  e na síndrome de reconstituição imune, o padrão predominante seria de secreção de citocinas TH1, particularmente as inflamatórias, com  $\uparrow$  IL1  $\beta$  e  $\uparrow$  TNF  $\alpha$  e  $\uparrow$  de IF $\gamma$  e  $\downarrow$  IL10, com tendência à formação de granulomas e evolução com supuração.

### No paciente com infecção pelo HIV

Esta síndrome foi registrada em 4,2% dos pacientes recebendo TARV (mediana de tempo de tratamento de 8 meses), com características diferentes do quadro clínico-laboratorial habitual da criptococose, sendo constituída por: uma das manifestações clínicas abaixo descritas e cultura em material biológico da lesão negativa para *Cryptococcus neoformans*, por vezes aumento do título do antígeno no líquido, na vigência de aumento dos linfócitos T CD4/ $\mu$ l e diminuição da carga viral<sup>42 60</sup>.

- Doença localizada com nódulos em diversos órgãos, isoladamente ou em múltiplas localizações tais como pulmão, gânglios, fígado ou baço;
- Episódios de comprometimento de sistema nervoso central com meningites/meningoencefalites em geral acompanhado de  $\uparrow$  pressão intracraniana;
- Presença de quadro febril intenso sem outras causas aparentes além da infecção criptocócica;
- Reação inflamatória intensa, não usual com supuração nos tecidos afetados, presença de abscessos, necrose, frequentemente com cultura negativa.
- Espectro amplo de gravidade, com evolução para óbito em 30% dos casos em algumas séries.

### No transplantado de órgãos

Em 4,8% de 83 pacientes transplantados de órgãos e com infecção fúngica, foi descrita uma síndrome similar à já conhecida em pacientes com infecção por HIV em uso de TARV com uma mediana de 5,5 semanas após o início do tratamento com antifúngico. Este quadro foi associado à perda de enxerto mais frequentemente do que em pacientes que não apresentaram tal síndrome<sup>105</sup>.

### Diagnóstico

Por ser a cultura negativa, o diagnóstico baseia-se na história clínica, sintomas, sinais clínicos e de laboratório e/ou resolução espontânea sem terapêutica antimicrobiana específica, além de dados histopatológicos.

### Tratamento

Não estão indicados anti-inflamatórios por não haver benefício resultante de sua utilização. Antifúngicos são prescritos em função

da extensão e gravidade do quadro clínico, embora haja relatos de involução espontânea sem uso de terapêutica específica. Embora haja registros isolados de utilização tanto de corticosteróide como de IF $\gamma$ , demonstrando o escasso conhecimento da imunopatogenia, ressalta-se a importância da análise conjunta dos dados clínicos e de laboratório para uma conduta racional diante do paciente, incluindo a diminuição gradual de terapêutica imunodepressora em transplantes de órgãos diante de pacientes sob tratamento de infecção criptocócica.

### CRIOPTOCOCOSE OCULAR

As manifestações oculares da criptococose, na sua maioria, fazem parte do quadro clínico da doença do sistema nervoso central ou disseminado como um todo, porém pode ocorrer o acometimento unicamente do globo ocular. Na quase totalidade dos casos, a infecção fúngica ocular envolve o segmento posterior do olho, sendo coriorretinite a lesão mais freqüente. Com o advento da aids, houve aumento significativo do pequeno número de relatos de criptococose ocular; da era pré-aids.

### Apresentação clínica e sintomatologia

Existem dois tipos de apresentação clínica de criptococose ocular: a representação local de uma meningite ou meningoencefalite criptocócica, na qual o sintoma visual mais comum é diplopia, e o acometimento direto do globo ocular, cuja expressão mais comum é a de uma coriorretinite. Outras lesões descritas são coroidite, retinite, papilite, neurite óptica e atrofia óptica.

Os sintomas da criptococose ocular variam de acordo com o tipo de acometimento e a localização da lesão primária. Quando os sintomas visuais decorrem de meningite ou meningoencefalite, o sintoma visual mais comum é diplopia, principalmente quando o paciente apresenta hipertensão intracraniana; nessa situação a perda visual é pouco comum e os sintomas regredem com o tratamento específico e a redução da pressão intracraniana. Entretanto, pacientes imunocompetentes com meningite criptocócica por *Cryptococcus gatti* apresentaram perda visual em 53% dos sobreviventes, associada à atrofia do nervo óptico após edema do disco óptico em 61%<sup>99</sup>; A visão deteriorou em 17% dos pacientes, a despeito da terapia curativa.

No acometimento direto do globo ocular os sintomas mais freqüentes são decorrentes da coriorretinite e se traduzem por diplopia, turvação visual, tinite, neuralgia e perda visual. Pode ocorrer entumescimento do globo ocular; caso o III ou o VI pares cranianos sejam acometidos, podem ocorrer desvios do globo ocular. Cabe ressaltar, entretanto, a importância e a obrigatoriedade da realização do exame de fundo de olho em todos os pacientes com sintomas neurológicos. Na criptococose ocular propriamente dita, os principais exames laboratoriais para confirmação da etiologia são a biópsia e a cultura de material obtido cirurgicamente.

Diagnóstico diferencial de coriorretinopatias em pacientes com aids<sup>115</sup>. A retinite por CMV é doença oportunista do segmento posterior do olho mais comum e a causa principal de cegueira entre pacientes com aids<sup>75</sup>. Herpes zoster disseminado, herpes



simples, toxoplasmose e candidíase também são possíveis. Sífilis, *Pneumocystis jirovecii*, tuberculose, viroses, protozoários, bactérias ou neoplasias podem invadir a retina ou coróide. Embora tuberculose seja uma doença comumente associada à aids, a apresentação clínica clássica da tuberculose ocular é de uveíte.

O tratamento segue o mesmo apresentado no módulo 3, levando-se em consideração o status imunológico do paciente. Tratamento cirúrgico (enucleação) pode ser necessário, caso o paciente não apresente melhora clínica com administração de drogas antifúngicas e haja risco de o globo ocular funcionar como foco para novas disseminações do fungo.

### CRÍPTOCOCOSE ÓSSEA

O comprometimento do esqueleto tem sido registrado em 5 a 10% dos casos de criptococose, podendo ocorrer de forma assintomática ou nas formas disseminadas da micose<sup>5</sup>. O comprometimento de ossos ocorre em menos de 50% do total de envolvimento osteo-articular. Em algumas séries, estão restritos a um único osso, sendo mais freqüentemente envolvidos os ossos da pélvis, vértebra, crânio, costela, ocorrendo o envolvimento vertebral particularmente nas formas disseminadas da doença. A osteomielite é uma complicação rara<sup>12</sup>. O exudato sanguíneo-purulento rico em *Cryptococcus* é encontrado no tecido mole adjacente, sob forma de abscesso frio. Uma complicação da lesão vértebra é a compressão da medula com paraplegia ou erosão de corpos vertebrais contíguos aos abscessos. Entre os casos de envolvimento articular, o joelho é freqüentemente envolvido.

As doenças de base mais comumente associadas à criptococose óssea são sarcoidose, tuberculose e terapêutica com esteróides. A criptococose tem sido descrita em nosso meio como uma das manifestações de imunodeficiência associada à perda entérica de proteínas na forma aguda da paracoccidiodomicose, tendo-se descrito um paciente com comprometimento de mandíbula e crânio. Não se observou aumento de incidência de criptococose óssea em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida em relação aos não infectados.

Após 1998, foi descrita mais de uma dezena de casos de lesões ósseas, a maioria em pacientes sem imunodepressão de base, e, em um menor número de casos, a lesão ocorreu em imunodeprimidos submetidos a transplante de rim, de fígado, pacientes com aids e com sarcoidose.

#### Diagnóstico

O exame radiológico mostra uma ou mais lesões osteolíticas sem elevação do periósteo e, raramente, invasão de articulações contíguas. A pesquisa de fungos por exame micológico direto e cultura deve ser realizada na lesão ou na secreção de material. Geralmente um exsudato sanguíneo-purulento rico em *Cryptococcus* é encontrado no tecido mole adjacente, sob forma de abscesso frio.

#### Tratamento

Não há padrão ouro na literatura para o tratamento de lesões osteo-articulares por *Cryptococcus*, nem estudos randomizados

ou ensaios clínicos. Os casos descritos foram tratados na maioria das vezes com combinação de terapêutica medicamentosa e cirúrgica. As drogas antifúngicas utilizadas foram a anfotericina B, anfotericina B + 5FC, fluconazol + 5FC, fluconazol e itraconazol. O itraconazol tem indicação pela elevada concentração alcançada em tecido ósseo.

### PROSTATITE CRÍPTOCOCÓCICA

O acometimento do trato geniturinário nas micoses sistêmicas é pouco freqüente e os microrganismos mais freqüentemente envolvidos são: *Candida* sp e *Histoplasma capsulatum*. A infecção por *Cryptococcus* neste sistema pode ocorrer na forma de pielonefrite, prostatite e mais raramente epididimite e orquite.

Antes da era aids, prostatite por *Cryptococcus* era descrita eventualmente em pacientes imunodeprimido por neoplasias, diabetes mellitus, uso prolongado por corticosteróide, lúpus eritematoso sistêmico, dentre outros. O achado do fungo na urina estava associado à doença sistêmica e a próstata considerada um reservatório da infecção a partir do qual poderiam ocorrer recaídas após tratamento. Ademais a pobre penetração dos antifúngicos nesse órgão poderia explicar em parte a sua persistência nesse local. Os dados da literatura sobre prostatite criptocócica são em sua maioria relatos de casos. Uma série de necropsias de 42 pacientes que morreram de doença disseminada mostrou envolvimento renal em 22 e, em 6 de 23 indivíduos masculinos foi evidenciada prostatite granulomatosa fúngica<sup>98</sup>.

Com o advento da aids, a ocorrência de criptococose aumentou o número de relatos de acometimento prostático nesses pacientes evidenciado principalmente pela presença de criptocúria assintomática<sup>48 56</sup>. A persistência de cultivos de urina positivas em pacientes com aids previamente tratados por neurocriptococose confirma o fato de que a próstata pode albergar este microorganismo e junto com o sistema nervoso central, pode potencialmente explicar as recaídas nestes pacientes que antes da TARV ocorria em 50-60% dos casos<sup>52 87 88 108</sup>.

A infecção da próstata cursa freqüentemente assintomática e quando há sintomatologia clínica, esta pode ser na forma de urgência miccional, disúria, hematúria, dor suprapúbica e sintomas de obstrução vesical. Quando há formação de abscesso prostático, os sintomas podem ser mais exacerbados como febre, retenção urinária, epididimite, desconforto retal, dor lombosacra e hematúria. Numa série de 16 pacientes com criptocúria recentemente publicada, todos eram assintomáticos, enquanto que 13 (81%) apresentavam criptococose disseminada<sup>46 64</sup>. O diagnóstico da prostatite criptocócica pode basear-se nos seguintes exames: ultra-som transretal; tomografia de próstata; biópsia por agulha<sup>100</sup>, aspiração ou ressecção transuretral; cultura de urina para fungos. O diagnóstico diferencial da prostatite criptocócica deve ser feito com: infecções bacterianas, outras infecções fúngicas; tuberculose; hiperplasia prostática e neoplasia.

O manejo dos pacientes com prostatite deve seguir os seguintes critérios:

- Paciente com aids e criptococúria assintomática deve procurar outros focos de infecção sistêmica, realizar punção lombar diagnóstica para afastar meningite e realizar tratamento antifúngico.
- Paciente com evidência de abscesso prostático afastar infecção sistêmica e realizar tratamento antifúngico e drenagem cirúrgica.

A maioria dos pacientes com aids e criptococúria sintomática ou não, apresenta criptococose disseminada. O tratamento segue as orientações considerando o status imunológico do paciente.

### CRITOCOCOSE EM PACIENTE TRANSPLANTADO DE ÓRGÃO SÓLIDO

O transplante de órgão sólido (TOS) é atualmente uma opção terapêutica em muitas doenças humanas, aumentando a incidência de indivíduos imunodeprimidos no mundo<sup>117 118</sup>. A criptococose é a terceira causa de infecção fúngica invasiva no TOS no mundo. No Brasil, a criptococose é considerada a segunda, dentre as infecções fúngicas, nesse grupo de pacientes<sup>32 74</sup>. Entre os pacientes não infectados por HIV, 20-60% dos casos de criptococose ocorrem em pacientes submetidos a TOS<sup>82 102</sup>.

A prevalência de infecção criptocócica invasiva no TOS é de 2 a 5,8 % sendo a maioria dos casos relatados na literatura em pacientes submetidos a transplante renal<sup>45 120</sup>. Apesar dessa modalidade de transplante de órgãos sólidos ser a mais freqüente no mundo, ainda há poucos dados sobre infecções fúngicas nesse grupo de pacientes<sup>32 84 85</sup>.

Os casos de infecção pelo *Cryptococcus neoformans* em pacientes transplantados ocorrem principalmente nos adultos do sexo masculino, variando de 11 a 66 anos. A criptococose é considerada uma infecção tardia, com aparecimento após um ano do transplante em 72% dos casos.

Existe muita controvérsia na influência de diferentes regimes de imunossupressão sobre o risco de ocorrer criptococose nos pacientes submetidos ao TOS. Os fatores predisponentes para essa infecção no transplante de rim ou TOS não estão completamente estabelecidos. Entretanto, alguns autores sugerem como variáveis de risco a terapia imunossupressora, infecção viral crônica, disfunção do enxerto leucopenia, hepatite B, diabetes mellitus e disfunção do enxerto.

#### Manifestações clínicas

Em pacientes submetidos a TOS, apesar da apresentação clínica isolada em um órgão ser o padrão mais freqüente, ressalta-se que 38% dos pacientes apresentam hemocultura positiva e 23% deles têm envolvimento de dois ou mais órgãos, compreendendo geralmente o pulmão e o SNC. A febre é observada em 74% dos TOS com essa micose e a meningite em 98% dos casos, tendo as mesmas características no LCR que os outros pacientes imunodeprimidos. Os principais sintomas associados ao comprometimento do SNC nesses pacientes são: cefaléia, confusão mental ou letargia e febre. O paciente com

comprometimento pulmonar pode-se apresentar assintomático em 26% dos casos e as alterações radiológicas principais são infiltrado nodular ou cavitário unilateral e derrame pleural<sup>102</sup>. No comprometimento tegumentar, a celulite compreende 78% dos casos de criptococose no TOS, sendo a grande maioria nos transplantados renais.

#### Diagnóstico

Todo paciente com suspeita de criptococose deverá ser investigado em relação a sinais e sintomas de envolvimento de SNC, pulmão, pele. Na presença de qualquer evidência clínica de um desses comprometimentos, recomenda-se a investigação diagnóstica<sup>40 104</sup>.

#### Fatores prognósticos

A mortalidade global atribuída a criptococose em TOS varia de 20 a 100% e no transplante renal em torno de 41%. Nos pacientes submetidos à TOS, após análise multivariada, apenas a creatinina sérica na admissão superior a 1,5mg/dL esteve associada a mortalidade. Entretanto, na análise isolada dos pacientes com comprometimento do SNC, a confusão mental e ausência de cefaléia foram consideradas sintomas relacionados com pior prognóstico. Pacientes com criptococose pulmonar e derrame pleural também apresentam pior prognóstico<sup>41</sup>.

#### Tratamento

Devido à alta mortalidade dessa infecção nos pacientes submetidos à TOS, a terapêutica com antifúngicos sistêmicos deve sempre ser precocemente iniciada nestes pacientes<sup>106</sup>. Os esquemas terapêuticos estão abordados nas Tabelas 4 e 5.

#### Considerações importantes para o tratamento

- 1) Correção da dose de fluconazol: recomenda-se utilização de metade da dose diária de fluconazol em pacientes com clearance de creatinina < 50ml/mm e em pacientes submetidos à hemodiálise, porém nesses últimos a dose deve se administrada após a diálise.
- 2) Interação medicamentosa: os antifúngicos azólicos aumentam o nível dos inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e sirolimus através da atuação no sistema citocromo P450 3A4<sup>114</sup>. Portanto, recomenda-se a monitorização do nível dessas medicações durante a terapia antifúngica. Durante o uso concomitante de anfotericina B e ciclosporina deve ser realizado monitoramento rigoroso da creatinina sérica e nível da ciclosporina, devido ao potencial de adição de nefrotoxicidade.
- 3) Manejo da Imunossupressão: a diminuição do medicamento imunossupressor na criptococose é um assunto controverso. Não existem dados confiáveis recentes na literatura que suporte essa intervenção. Estudos da década de 70 de pacientes não-HIV demonstram que a descontinuação da imunossupressão é um fator de bom prognóstico<sup>25</sup>. É importante ressaltar que existem casos relatados na literatura de SRI e perda do enxerto renal supostamente associado à diminuição da imunossupressão<sup>107</sup>.

O manejo da imunossupressão sempre deve ser realizado em conjunto com o nefrologista ou médico transplantador. Recomenda-se a suspensão completa da imunossupressão nos primeiros dias de tratamento, só mantendo o corticóide, nos pacientes com comprometimento grave do SNC (rebaixamento do nível de consciência ou pacientes apresentando hipertensão intracraniana), creatinina sérica basal ou durante o tratamento acima de 1,5mg/dl (fator de mal prognóstico); infecção disseminada (comprometimento em dois ou mais órgãos não contíguos ou fungemia) ou comprometimento pulmonar com insuficiência respiratória. Nos pacientes com comprometimentos menos grave do SNC e criptococose pulmonar leve a moderada, recomenda-se a redução da imunossupressão, constituída de suspensão de um imunossupressor ou redução da dose de todas as medicações do esquema. Por conseguinte, nas formas mais leves, como no comprometimento cutâneo isolado, o esquema deve ser mantido ou pouco reduzido.

### Outras situações

#### Síndrome inflamatória de reconstituição imune

Existem somente 4 possíveis casos de síndrome inflamatória de reconstituição imune (SRI) em TOS documentados na literatura<sup>105</sup>. Nesta casuística SRI foi observada após 3 a 6 semanas de suspensão de esquema de imunossupressão contendo 3 drogas associadas: tacrolimus, prednisona e micofenolato mofetil. Tendo em vista a limitada experiência documentada nessa condição clínica, não é possível determinar com segurança a ocorrência desta forma clínica, seus determinantes e a conduta terapêutica.

#### Recidiva

O risco de recidiva ocorre em 18% dos casos geralmente no primeiro ano após o término de tratamento, com uma média de 3,5 meses. A abordagem terapêutica da recidiva segue os mesmos princípios da primeira infecção, já descritos.

### CRÍPTOCOCOSE CUTÂNEA

Cerca de 10-15% dos casos de criptococose apresentam envolvimento cutâneo, em geral, um marcador de infecção criptocócica disseminada. A inoculação direta através de trauma, embora bem mais rara, tem sido relatada. Múltiplas apresentações clínicas podem ocorrer, entretanto lesões semelhantes ao molusco contagioso (lesão papulosa ou maculopapular com centro umbilicado ou ulcerado) têm sido observadas com frequência. São descritas manifestações cutâneas variadas: papulosas, nodulares, celulite, abscessos, úlceras, erupções acneiformes, pioderma gangrenoso-like, herpes-like, dentre outras<sup>92</sup>.

Em virtude do polimorfismo clínico o diagnóstico deve ser estabelecido através do exame histopatológico e da cultura para fungo no fragmento do tecido biopsiado. É imperativo determinar a extensão do acometimento para a definição terapêutica.

O tratamento da criptococose cutânea resultante de disseminação hematogênica deve ser feito conforme a

recomendação para a doença disseminada. Nos casos cutâneos isolados o curso terapêutico pode ser realizado com azólico via oral e deve ser avaliada a necessidade de intervenção cirúrgica.

### CRÍPTOCOCOSE NA GESTAÇÃO

A transmissão vertical da criptococose é rara<sup>17</sup>. Formas clínicas não usuais (pseudocisto em sistema nervoso central) de criptococose foram descritas em pacientes gestantes<sup>80</sup>. Para o tratamento da criptococose na gestação tem sido utilizada a anfotericina B deoxicolato. Este antifúngico atravessa a barreira placentária e atinge baixas concentrações no líquido amniótico. É classificada na categoria B – FDA, em virtude de estudos animais não terem evidenciado complicações fetais, embora a segurança do uso em humanos na gestação não tenha sido estabelecida<sup>47</sup>.

Não está estabelecido o uso de fluconazol e 5-fluocitosina na gestação (categoria C do FDA).

### CRÍPTOCOCOSE EM CRIANÇAS

Criptococose é uma infecção incomum na população pediátrica. A prevalência da infecção em crianças infectadas pelo HIV encontra-se em torno de um a 1,4%, diferente da população adulta onde a prevalência varia de 4 a 8%<sup>1</sup>.

A realização de inquéritos sorológicos em crianças tem como fator de interferência, a reatividade aos testes sorológicos, em especial em crianças menores de dois anos. Já os estudos sorológicos em adultos imunocompetentes sugerem que a infecção criptocócica subclínica é comum. A característica ubíqua do *Cryptococcus* no ambiente, leva a crer que as crianças devam se infectar de forma assintomática ou oligossintomática precocemente. Este fato ficou evidenciado em estudo epidemiológico sorológico (*immunoblotting*) realizado com crianças imunocompetentes maiores de dois anos residentes em Nova Iorque (EUA)<sup>37</sup>. A reatividade sorológica foi de 56% em crianças de 2 a 5 anos e 70% em crianças maiores de 5 anos. Este estudo sugeriu que quadros oligossintomáticos pulmonares nas crianças podem ser confundidos com quadros gripais ou outras infecções.

No Brasil, a maior casuística de criptococose em crianças imunocompetentes foi relatada na região norte, no Estado do Pará<sup>20</sup>. Foram estudadas 19 crianças, entre dois e 13 anos e todas com envolvimento de SNC. Lesões em SNC foram freqüentemente detectadas por exames de imagem, tais como: nódulo, atrofia difusa e hidrocefalia. *Cryptococcus gattii* foi responsável por metade dos casos e o óbito ocorreu em 30% das crianças<sup>22</sup>.

Os sintomas clínicos assemelham-se aos dos adultos, sendo a febre e cefaléia os mais freqüentes; sinais de irritação meníngea ocorrem em aproximadamente 50% dos casos. Não existem citações na literatura em relação a melhor escolha terapêutica e os estudos relatam o uso de anfotericina B associada ou não a 5FC como tratamento inicial. Fluconazol também é utilizado no tratamento inicial e na consolidação. A duração da terapêutica é variável de 2 a 7 meses podendo ser mais prolongada dependendo da gravidade do caso e da resposta do paciente.



## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Luciano S. Queiroz, do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, por ceder a reprodução das fotos do site <http://anatpat.unicamp.br>. As fotografias das imagens foram cedidas exclusivamente para esta publicação não sendo permitida sua reprodução, bem como a cessão dos direitos autorais os quais são protegidos por registro público.

## GRUPO DE PARTICIPANTES DO CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE

**Adriana Satie Kon.** Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo, SP

**Anete Svcaiovic Grumach.** Emergência Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo, SP

**Arnaldo Lopes Colombo.** Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP

**Augusto César Oliveira Penalva.** Instituto de Infectologia Emilio Ribas. Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - Campinas, SP

**Bodo Wanke.** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro, RJ

**Flavio de Queiroz Telles.** Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná - Curitiba, /PR

**Luiz Carlos Severo.** Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, RS

**Luis Fernando Aranha.** Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP

**Márcia dos Santos Lazéra.** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro, RJ

**Mariângela Ribeiro Resende.** Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - São Paulo, SP

**Maria do Amparo Salmito.** Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela - Teresina, PI

**Maria Aparecida Shikanai-Yasuda.** Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo, SP

**Maria Luiza Moretti.** Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - Campinas, SP

**Marcelo Simão Ferreira.** Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia - Uberlândia, MG

**Mario León Silva-Vergara.** Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro - Uberaba, MG

**Najara Maria Procópio Andrade.** Instituto de Infectologia Emilio Ribas - São Paulo, SP

**Plínio Trabasso.** Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - São Paulo, SP

**Rinaldo Pôncio Mendes.** Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo - São Paulo, SP

**Roberto Martinez.** Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto, SP

**Vinicius Ponzio.** Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP

## REFERÊNCIAS

1. Abadi J, Nachman S, Kressel AB, Pirofski L. Cryptococcosis in children with AIDS. *Clinical of Infectious Diseases* 15: 796-800, 1996.
2. Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV. *Chest* 115:734-740, 1999.
3. Averbuch D, Boekhout T, Falk R, Engelhard D, Shapiro M, Block C, Polachek I. Fungemia in a cancer patient caused by fluconazole-resistant *Cryptococcus laurentii*. *Medical Mycology* 40: 479-484, 2002.
4. Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zechener L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clinical of Infectious Diseases* 40 (suppl 6): 409-413, 2005.
5. Behrman RE, Masci JR, Nicholas P. Cryptococcal skeletal infections: case report and reviews. *Review of Infectious Diseases* 12:181-190, 1990.
6. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, Leonard J, Fields BT, Bradshaw M, Haywood H, McGee ZA, Cate TR, Cobbs CG, Warner JF, Alling DW. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *New England Journal of Medicine* 301:126-131, 1979.
7. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK, CDC - Centers for Disease Control; National Institutes of Health; Infectious Diseases Society of America. Treating opportunistic infections among HIV infected adults and adolescents. *MMWR -Morbidity and Mortality Weekly Report* 53 (RR15): 1-112, 2004.
8. Bicanic T, Harrison T, Niepieklo A, Nontobeko D, Meintjes G. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clinical of Infectious Diseases* 43: 1069-1073, 2006.
9. Bicanic T, Wood R, Meintjes Grebe, K, Brower A, Loyse A, Bekker LG, Jaffar S, Harrison T. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clinical of Infectious Diseases* 47:123-130, 2008.
10. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, Harrison TS. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized trial. *Lancet* 363:1764-1767, 2004.
11. Brouwer AE, van Kan HJ, Johnson E, Rajanuwong A, Teparukkul P, Wuthiekanun V, Chierakul W, Day N, Harrison TS. Oral versus intravenous flucytosine in patients with human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 51:1038-1042, 2007.
12. Bryan VS. Cerebral osteomyelitis due to *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Bone and Joint Surgery* 59A:275-278, 1977.
13. Calvo BM, Colombo AL, Fischman O, Santiago A, Thompson L, Lazera M, Telles F, Fukushima K, Nishimura K, Tanaka R, Myajy M, Moretti-Branchini ML. Antifungal susceptibilities, varieties, and electrophoretic karyotypes of clinical isolates of

- Cryptococcus neoformans* from Brazil, Chile, and Venezuela. Journal of Clinical Microbiology 39:2348-2350, 2001.
14. Cameron ML, Bartlett JA, Waskin HA. Manifestation of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Review of Infectious Diseases 13:64-67, 1991.
  15. Campbell GD. Primary pulmonary cryptococcosis. American Review Respiratory Diseases 94:236-243, 1996.
  16. Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. ASM Press, Washington DC, 1998.
  17. Castro G, Cervi MC, Martinez R. Vertical transmission of *Cryptococcus neoformans* from a mother coinfecting with human immunodeficiency virus: case report. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39:501-503, 2006.
  18. Chandrasekar P. The experience is clear. International Journal Antimicrobial Agents 27S: 31-35, 2006.
  19. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. New England Journal of Medicine 321:794-799, 1989.
  20. Correa MPSC, Oliveira EC, Duarte RRBS, Pardal PPO, Oliveira FM, Severo LC. Criptococose em crianças no estado do Pará, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 32:505-508, 1999.
  21. Correa MPSC, Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Londero AT. The spectrum of computerized tomography (CT) findings in central nervous system (CNS) infection due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in immunocompetent children. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 44:283-287, 2002.
  22. Dannaoui E, Abdul M, Arpin M, Michel-Nguyen A, Piens MA, Favel A, Lortholary O, Dromer F, French Cryptococcosis Study Group. Results obtained with various antifungal susceptibility testing methods do not predict early clinical outcome in patients with cryptococcosis. Antimicrobial Agents Chemotherapy 50:2464-2470, 2006.
  23. Darze C, Lucena R, Gomes I, Melo A. Características clínicas e laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 33: 21-26, 2000.
  24. Delgado AC, Taguchi H, Mikami Y, Myaijy M, Villares MC, Moretti ML. Human cryptococcosis: relationship of environmental and clinical strains of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* from urban and rural areas. Mycopathologia 159:7-11, 2005.
  25. Diamond RD, Bennett JB. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study of 111 cases. Annals of Internal Medicine 80:176-181, 1974.
  26. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, Kaplowitz IG, Fisher JE, Gregg CR, Bowles CA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination of amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. New England of Medicine 317:334-341, 1987.
  27. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O, French Cryptococcosis Study Group. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. PLoS ONE 3: e2870, 2008.
  28. Dromer F, Mathoulin-Péllissier S, Launay O, Lortholary O, French Cryptococcosis Study Group. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: The crypto A/D study. PLoS Medicine 4:e21, 2007.
  29. Ellis DH, Pfeiffer TJ. Ecology, life cycle, and infectious propagule of *Cryptococcus neoformans*. Lancet 336:923-925, 1990.
  30. Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. Journal Clinical Microbiology 28:1642-1644, 1990.
  31. Engelke F, Moraes V. Interações medicamentosas dos anti-retrovirais. Jornal Brasileiro de AIDS 6:189-284, 2005.
  32. Ferraz AS, Martins ACP, Becker PFL, Marques MMA, Suaid HJ, Ciconelli AJ. Criptococose disseminada pós-transplante renal. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 18:120-127, 1976.
  33. Fessler RD, Sobel J, Guyot L, Crane L, Vazquez J, Szuba MJ, Diaz FG. Management of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome Human Retrovirology 17:137-142, 1998.
  34. Filiú WF, Wanke B, Agüena SM, Villela VO, Macedo RC, Lazéra M. Avian habitats as sources of *Cryptococcus neoformans* in the city of Campo Grande, Mato Grosso do Sul (Brazil). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 35:591-595, 2002.
  35. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. Journal of Clinical Microbiology 37:838-840, 1999.
  36. Friese G, Discher T, Fussie R, Schmalreck A, Lohmeyer J. Development of azole resistance during fluconazole maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal disease AIDS 17:2344-2345, 2001.
  37. Goldman DL, Khine H, Abadi J, Lindenberg DJ, Pirofski LA, Niang R, Casadevall A. Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. Pediatrics 107:E66, 2001.
  38. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. Clinical of Infectious Diseases 30:47-54, 2000.
  39. Hospenthal DR, Bennett JE. Persistence of cryptococcomas on neuroimaging. Clinical of Infectious Diseases. 31:1303-1306, 2000. Erratum in: Clinical of Infectious Diseases 32: 175, 2001.
  40. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. Emerging Infectious Diseases 7:375-381, 2001.
  41. Igreja RP, Lazéra MS, Wanke B, Galhardo MC, Kidd SE, Meyer W. Molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* isolates from AIDS patients of the Brazilian city, Rio de Janeiro. Medical Mycology 42:229-238, 2004.
  42. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. Clinical of Infectious Diseases 35:128-133, 2002.
  43. John GT, Mathew M, Snehalatha E, Anandi V, Date A, Jacob CK. *Cryptococcus* in renal allograft recipients. Transplantation 58:855-856, 1994.
  44. Katsu M, Kidd S, Ando A, Moretti-Branchini ML, Mikami Y, Nishimura K, Meyer W. The internal transcribed spacers and 5.8S rRNA gene show extensive diversity among isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex. FEMS Yeast Research 4:377-388, 2004.
  45. Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary cryptococcosis. Clinical implications from a study of 41 patients with or without compromising host factors. Annals of Internal Medicine 16:611-616, 1981.
  46. Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Buabut B, Pracharktam R. Cryptococcuria as a manifestation of disseminated cryptococcosis and isolated urinary tract infection. Japanese Journal of Infectious Diseases 57:203-205, 2004.
  47. King CT, Rogers DP, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal therapy during pregnancy. Clinical of Infectious Diseases 27:1151-1160, 1998.
  48. Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, Wright WC, Gill VJ, Tuazon CU, Gelman EP, Lane HC, Longfield R, Overturf G, Macher AM, Fauci AS, Parrilo JE, Bennett JE, Masur H. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Annals of Internal Medicine 103:533-538, 1985.
  49. Kurokawa CS, Sugizaki ME, Peraçoli MTS. Virulence factors in fungi of systemic mycoses. Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo 40:125-135, 1998.
  50. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. American Journal of Epidemiology 120:123-130, 1984.
  51. Larsen RA, Leal MA, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. A randomized trial. Annals of Internal Medicine 113:183-187, 1990.
  52. Larsen RA, Bozzeti S, McCutchan JA, Chiu J, Leal MA, Richman DD. Persistent *Cryptococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis. Annals of Internal Medicine 111:125-128, 1989.
  53. Lazéra MS, Cavalcanti MA, Trilles L, Nishikawa MM, Wanke B. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* evidence for a natural habitat related to decaying wood in a pottery tree hollow. Medical Mycology 36:119-122, 1998.
  54. Lazéra MS, Salmito Cavalcanti MA, Londero AT, Trilles L, Nishikawa MM, Wanke B. Possible primary ecological niche of *Cryptococcus neoformans*. Medical Mycology 38:379-383, 2000.
  55. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, Borleffs JC, Allworth T, Kauffmann RH, Jones P, Kroon FP, Verbrugh HA, Marie S. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. AIDS 11:1463-1471, 1997.

56. Lief M, Sarfarazi F. Prostatic cryptococcosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Urology* 28:318-319, 1986.
57. Lindenberg AS, Chang MR, Paniago AM, Lazéra MS, Moncada PM, Bonfim GF, Nogueira SA, Wanke B. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 50:75-78, 2008.
58. Lizarazo J, Linares M, Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castañeda E, Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis. Results of nine years of the clinical and epidemiological survey on cryptococcosis in Colombia, 1997-2005. *Biomedica* 27:94-109, 2007.
59. Lortholary O. Management of cryptococcal meningitis in AIDS. The need for specific studies in developing countries. *Clinical of Infectious Diseases* 45:81-83, 2007.
60. Lortholary O, Fontanet A, Memain N, Martin A, Sitbon K, Dromer E. French Cryptococcosis Study Group. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 19:1043-1049, 2005.
61. Macsween FK, Bicanic T, Brouwer AE, Marsh H, Macallan DC, Harrison TS. Lumbar drainage for control of raised cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review. *Journal of Infection* 51:221-224, 2005.
62. Magliani W, Conti S, Arseni S, Salati A, Ravanetti L, Maffei DL, Giovati L, Polonelli L. Antibody-mediated protective immunity in fungal infections. *New Microbiology* 28:299-309, 2005.
63. Malessa R, Krams M, Hengge U, Weiller C, Reinhardt V, Volbracht L, Rauhut F, Brockmeyer NH. Elevation of intracranial pressure in acute AIDS-related cryptococcal meningitis. *Clinical Investigation*. 72:1020-1026, 1994.
64. Mamo GJ, Rivero MA, Jacobs SC. Cryptococcal prostatic abscess associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Journal of Urology* 148:889-890, 1992.
65. Mayanja-Kizza H, Oishi K, Mitarai S, Yamashita H, Nalongo K, Watanabe K, Izumi T, Ocoi-Jungala A, Augustine K, Mugerwa R, Nagatake T, Matsumoto K. Combination therapy with fluconazole and flucytosine for cryptococcal meningitis in Ugandan patients with AIDS. *Clinical of Infectious Diseases* 26:1362-1366, 1998.
66. Menichetti F, Fiorio M, Tosti A, Gatti G, Bruna Pasticci M, Miletich F, Marroni M, Bassetti D, Pauluzzi S. High dose fluconazole therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clinical of Infectious Diseases* 22:838-840, 1996.
67. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, Chouaid C, Rozenbaum W, Meynard JL, Poirot JL, Frottier J, Mayaud C. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clinical of Infectious Diseases* 21:628-633, 1995.
68. Milefchik E, Leal MA, Haubrich R, Bozzette SA, Tilles JG, Leedom JM, McCutchan JA, Larsen RA. Fluconazole alone or combined with flucytosine for the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Medical Mycology* 46:393-395, 2008.
69. Miller Jr WT, Edelman JM, Miller WT. Cryptococcal pulmonary infections in patients with AIDS: radiographic appearance. *Radiology* 175:725-728, 1990.
70. Ministério da Saúde. Programa nacional de doenças sexualmente transmissíveis. Ministério da Saúde, Brasília, Ano I:44, 1999.
71. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical of Microbiology Review* 8:515-548, 1995.
72. Mitchell DN, Sorrell TC. Pancoast's syndrome due to pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. *Clinical of Infectious Diseases* 14:1142-1144, 1992.
73. Montenegro H, Paula CR. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* and *C. neoformans* var. *neoformans* in the city of São Paulo, Brazil. *Medical Mycology* 38:385-390, 2000.
74. Moyses Neto M, Muglia V, Batista MSPN, Pisi TM, Saber LTS, Ferraz AS. Infecção por fungos e transplante renal: análise nos primeiros 500 pacientes transplantados no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 17:162-170, 1995.
75. Muccioli C, Belfort Junior R, Lottenberg C, Lima J, Santos P, Kim M, Abreu MT, Neves R. Manifestações oftalmológicas na AIDS: avaliação de 445 pacientes em um ano. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 40:155-158, 1994.
76. Mussini C, Pezzotti P, Miró JM, Martínez E, de Quirós JCL, Cinque P, Borghi V, Bedini A, Domingo P, Cahn P, Bossi P, de Lucca A, Monforte AA, Nelson M, Nwokoto N, Helou S, Negroni R, Jacchetti G, Antinori S, Lazzarin A, Cossarizza A, Espósito R, Artinori A, Aberg JA for the international working group on cryptococcosis. *Clinical of Infectious Diseases* 38:565-571, 2004.
77. Nadrous HE, Antonios VS, Terrel CL, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in non immunocompromised patients. *Chest* 124:2143-2147, 2003.
78. Newton PN, Thai le H, Tip NQ, Short JM, Chierakul W, Rajanuwong A, Pitisuttithum P, Chasombat S, Phonrat B, Maek-A-Nantawat W, Teunadi R, Laloo DG, White NJ. A randomized, double blind placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clinical of Infectious Diseases* 35:769-772, 2002.
79. Nishikawa MM, Lazera MS, Barbosa GG, Trilles L, Balassiano BR, Macedo RC, Bezerra CC, Pérez MA, Cardarelli P, Wanke B. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. *Journal of Clinical Microbiology* 41:73-77, 2003.
80. Nucci A, Maciel Júnior JA, Queiroz LS, Montenegro MA, Carvalho RB. Pseudocystic form of neurocryptococcosis in pregnancy. Case report. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 57:678-682, 1999.
81. Pappas PG. Managing cryptococcal meningitis is about handling the pressure. *Clinical of Infectious Diseases* 40:480-482, 2005.
82. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, Henderson H, Kauffman CA, Haas DW, Saccente M, Hamill RJ, Holloway MS, Warren RM, Dismukes WE. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clinical of Infectious Diseases* 33:690-699, 2001.
83. Passoni LF, Wanke B, Nishikawa MM, Lazéra MS. *Cryptococcus neoformans* isolated from human dwellings in Rio de Janeiro, Brazil: an analysis of the domestic environment of AIDS patients with and without cryptococcosis. *Medical Mycology* 36:305-311, 1998.
84. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clinical of Microbiology Review* 10:86-124, 1997.
85. Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clinical of Infectious Diseases* 16:677-688, 1993.
86. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, Torre-Cisneros J, Just-Nübling G, Schlamm HT, Lutsar I, Espinel-Ingroff A, Johnson E. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clinical Infectious Diseases* 36:1122-1131, 2003.
87. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infection Diseases Clinical of North American* 16:837-874, 2002.
88. Pinto Jr VL, Galhardo MCG, Lazéra M, Wanke B, Reis RS, Perez M. Criptococose associada a aids: a importância do cultivo na urina no seu diagnóstico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 39:230-232, 2006.
89. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, Bustamante B, Pappas P, Chapman S, Hare RS, Hardalo CJ. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56:745-755, 2005.
90. Powderly WG. Recent advances in the management of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clinical of Infectious Diseases* 22 (suppl 2): 5119-5123, 1996.
91. Quintero E, Castañeda E, Ruiz A. Environmental distribution of *Cryptococcus neoformans* in the department of Cundinamarca-Colombia. *Revista Iberoamericana de Micología* 22:93-98, 2005.
92. Revenga F, Paricio JF, Merino FJ, Nebreda T, Ramirez T, MartInez AM. Primary Cutaneous Cryptococcosis in an Immunocompetent Host: Case Report and Review of the Literature. *Dermatology* 204:145-149, 2002.
93. Rodrigues ML, Alviano CS, Travassos LR. Pathogenicity of *Cryptococcus neoformans*: virulence factors and immunological mechanisms *Microbes Infection* 1:293-301, 1999.
94. Rozenbaum R, Gonçalves AR. Clinical epidemiological study of 171 cases of Cryptococcosis. *Clinical of Infectious Diseases* 18:369-380, 1994.
95. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, Fessel WJ, Moskowitz BL, Wiesinger B, Cosmatos D, Riser L, Thomas C, Hafner R, Dismukes WE. A comparison of intraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS associated cryptococcal meningitis. *Clinical of Infectious Diseases* 28:291-296, 1999.



96. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 30:710-718, 2000.
97. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, Thompson SE, Sugar AM, Tuazon CU, Fisher JF, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *New England Journal of Medicine* 326:83-89, 1992.
98. Salyer WR, Salyer DC. Involvement of the kidney and prostate in cryptococcosis. *Journal of Urology* 109:695-698, 1973.
99. Seaton RA, Verma N, Naraqi S, Wembri JP, Warrell DA. Visual loss in immunocompetent patients with *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis. *Transactions Royal Society Tropical Medical Hygiene* 91: 44-49, 1997.
100. Seo IY, Jeong HJ, Yun KJ, Rim JS. Granulomatous cryptococcal prostatitis diagnosed by transrectal biopsy. *International Journal of Urology* 13: 638-639, 2006.
101. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Hausrath SG, Pollard RB, Kolokathis A, Mildvan D, Fan-Havard P, Eng RH, Patterson TE, Pottage Jr JC, Simberkoff MS, Wolf J, Meyer RD, Gupta R, Lee LW, Gordon DS. Amphotericin B complex compared with Amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 22: 315-321, 1996.
102. Shoham S, Cover C, Donegan N, Fulnecky E, Kumar P. *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, DC: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clinical Infectious Diseases* 40: 477-479, 2005.
103. Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections. *British Journal of Hematology* 129: 569-582, 2005.
104. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, del Busto R, Klintmalm GB, Somani J, Lyon GM, Pursell K, Stosor V, Muñoz P, Limaye AP, Kalil AC, Pruet TL, Garcia-Diaz J, Humar A, Houston S, House AA, Wray D, Orloff S, Dowdy LA, Fisher RA, Heitman J, Wagener MM, Husain S. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of serum cryptococcal antigen. *Clinical Infectious Diseases* 46: 12-18, 2008.
105. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, Munoz P, Klintmalm GB, Stosor V, del Busto R, Limaye AP, Somani J, Lyon M, Houston S, House AA, Pruet TL, Orloff S, Humar A, Dowdy L, Garcia-Diaz J, Kalil AC, Fisher RA, Husain S; Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 40: 1756-1761, 2005.
106. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell KJ, Muñoz P, Klintmalm GB, Stosor V, Del Busto R, Limaye AP, Somani J, Lyon M, Houston S, House AA, Pruet TL, Orloff S, Humar A, Dowdy LA, Garcia-Diaz J, Kalil AC, Fisher RA, Heitman J, Husain S. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* infection. *Transplantation* 80: 1033-1039, 2005.
107. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, Munoz P, Klintmalm GB, Stosor V, Del Busto R, Limaye AP, Somani J, Lyon M, Houston S, House AA, Pruet TL, Orloff S, Humar A, Dowdy L, Garcia-Diaz J, Fisher RA, Husain S, Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. Allograft loss in renal transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* associated immune reconstitution syndrome. *Transplantation* 80:1131-1133, 2005.
108. Staib F, Seibold M, L'age M, Heise W, Skörde J, Grosse G, Nürnberger F, Bauer G. *Cryptococcus neoformans* in the seminal fluid of an AIDS patient. A contribution to the clinical course of cryptococcosis. *Mycoses* 32:171-180, 1989.
109. Stamm AM, Diasio RB, Dismukes WE, Shadomy S, Cloud GA, Bowles CA, Karam GH, Espinel-Ingroff A. Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. *American Journal of Medicine* 83:236-242, 1987.
110. Swinne D, De Vroey C. Detection of circulating capsular polysaccharide antigen from *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Clinical Microbiology* 30:2521, 1992.
111. Swinne D, Deppner M, Laroche R, Floch JJ, Kadende P. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from houses of AIDS-associated cryptococcosis patients in Bujumbura (Burundi). *AIDS* 3: 389-390, 1989.
112. Swinne D, Nkurikiyinfura JB, Muyembe TL. Clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* from Zaire. *European Journal Clinical Microbiology* 5: 50-51, 1986.
113. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, Johnson PC, Tuazon CU, Kerkering T, Moskovitz BL, Powderly WG, Dismukes WE. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. Treatment of cryptococcal meningitis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *New England Journal of Medicine* 337:15-21, 1997.
114. Venkataraman R, Zang S, Gayowski T, Singh N. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46: 3091-3093, 2002.
115. Verma N, Kearney J. Ocular manifestations of AIDS. *Papua and New Guinea Medical Journal* 39:196-199, 1996.
116. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, Ingsathit A. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clinical Infectious Diseases* 36:1329-1331, 2003.
117. Vilchez R, Shapiro R, McCurry K, Kormos R, Abu-Elmagd K, Fung J, Kusne S. Longitudinal study of cryptococcosis in adult solid-organ transplant recipients. *Transplant International* 16: 336-340, 2003.
118. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *American Journal of Transplantation* 2:575-580, 2002.
119. Vilchez RA, Irish W, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S. The clinical epidemiology of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients at a tertiary care medical center. *Medicine* 80: 308-312, 2001.
120. Wu G, Vilchez RA, Eidelman B, Fung J, Kormos R, Kusne S. Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. *Transplantation Infectious Diseases*. 4: 183-188, 2002.
121. Yao Z, Liao W, Chen R. Management of cryptococcosis in non-HIV related patients. *Medical Mycology* 43:245-251, 2005.