

MENINGITE POR CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS – DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS MENINGITIS

Mônica França Moraes e Liliana Patrícia Vital

Centro Universitário Faculdades Metropolitanas Unidas. Trabalho realizado no Núcleo de Ciências Biológicas e da Saúde, Centro Universitário Faculdades Metropolitanas Unidas, Avenida Liberdade, 1239, Vila Nova Conceição, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo possibilitar as pessoas que atuam na área da saúde, um maior conhecimento sobre a meningite fúngica causada por *Cryptococcus neoformans*, cujo diagnóstico é de fácil realização por apresentar características únicas, possibilitando assim uma rápida descoberta da doença e tratamento imediato que se seguido às ordens oferece total recuperação do indivíduo. Neste estudo, foram coletados dados de artigos científicos em sites de publicações científicas na área da saúde e dados obtidos do Manual de Microbiologia da Vigilância Sanitária – ANVISA. Conclui-se então que a meningite criptocócica além de rara é altamente perigosa atacando diretamente o sistema nervoso central do indivíduo, necessitando assim, um rápido diagnóstico e tratamento contínuo para evitar sua proliferação.

PALAVRAS-CHAVE: meningite; *Cryptococcus neoformans*; meningite criptocócica; líquido.

ABSTRACT

This work aims to enable people who work in the area of health, a greater knowledge of fungal meningitis caused by *Cryptococcus neoformans*, whose diagnosis is of easy attainment by present unique characteristics, thus enabling a quick discovery of the disease and prompt treatment that followed orders offers full recovery of the individual. For this work, we collected data from scientific articles on sites of scientific publications in the area of health and data obtained from the Manual of Microbiology of the Sanitary Vigilance – ANVISA. We conclude then that cryptococcal meningitis is rare but highly dangerous attacking directly the central nervous system of the individual, thus necessitating a quick diagnosis and continuous treatment to prevent their proliferation.

KEY WORDS: meningitis; *Cryptococcus neoformans*; cryptococcal meningitis; liquor.

INTRODUÇÃO

Entende-se por meningite um processo inflamatório das meninges que são as membranas que envolvem o cérebro. Pode ser causada por diversos agentes infecciosos como por algumas bactérias (Estreptococcus beta hemolíticos do grupo B, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*...), vírus (Enterovírus, Herpes Simples Tipo II, Varicela Zoster...), fungos (*Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides*...) e agentes não infecciosos como um traumatismo ou propagação de câncer.¹

As meningites fúngica são as mais raras de se contrair, acometendo indivíduos portadores de alguma imunodeficiência, como portadores do vírus HIV e de neoplasias do sistema linfóide, porém são altamente perigosas e necessitam de um rápido tratamento para não deixarem sequelas. Dentre os tipos de meningite causados por fungos, a meningite criptocócica, causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans* é a de maior ocorrência. A infecção pode ocorrer pela presença do fungo em frutas, mucosa oral nasal de animais, pele de animais e seres humanos e principalmente pela inalação de excrementos secos de pombas em solo contaminado, permanecendo viável por até dois anos. Após a entrada no organismo, ocorre a propagação do fungo pela corrente sanguínea, atingindo os pulmões, rins, linfonodos, pele, ossos, próstata e acaba sendo introduzido diretamente no sistema nervoso central, principalmente nas meninges. Este tipo de infecção é raro em pessoas com sistema imunológico funcional e acaba sendo considerado como um fungo oportunista, além de não ser uma doença contagiosa, porém pessoas com sistema imunológico debilitado por alguma cirurgia, transplante, uso de alguns medicamentos e portadores de doenças autoimunes, tem um maior risco de contaminação.¹

1.1 Patógeno

O *Cryptococcus neoformans* é uma levedura encapsulada, pertencente ao filo Fungi, seu teleomorfo é a *Filobasidiella neoformans*, um fungo filamentoso da classe dos Tremellomycetes, da ordem dos *Tremellales*, pertencente á família dos *Tremellaceae* (Figura 1-A). É um basidiomiceto de forma esférica ou globosa, com diâmetro aproximado de 2-8 µm com uma cápsula mucopolissacarídica cujo tamanho varia de <5 µm até >30 µm. Sua cápsula apresenta três componentes principais, a Aglicuronoxilomanana (GXM), composta por ácido glicurônico, xilose e manose que representa 90% do polissacarídeo capsular, a Galactoxilomanana (GALXM), composta por galactose, xilose e manose e a Mp composta por manose como carboidrato predominante e em menor quantidade a galactose e xilose (Figura 1-B).⁵

1.2 Infecção

Após a inalação do fungo de *Cryptococcus neoformans* e da sua instalação nas meninges, este fungo em forma de levedura começa a se proliferar preenchendo o espaço subaracnóideo, fazendo com que o líquido presente neste local fique com um aspecto gelatinoso (Figura 2-A), comprometendo sua circulação, impedindo a proteção mecânica do sistema nervoso central, levando á dilatação ventricular, nos espaços de Virchow-Robin (Figura 2-B) que ficam em torno dos vasos que penetram no tecido nervoso, estes fungos se introduzem e os comprimem.³

A presença do fungo na superfície de corte aparece como pequenos cistos de conteúdo gelatinoso (Figura 2-C), geralmente nos núcleos da base e no córtex cerebral, sugestivos da etiologia criptocócica. A abundância de parasitas que se multiplicam encontrando muito pouca resistência. A cápsula mucopolissacarídica tem papel fundamental na patogenicidade deste fungo, inibindo a fagocitose e absorvendo e neutralizando anticorpos.³

1.3 Sintomatologia

Os sintomas característicos da meningite por *Cryptococcus neoformans* são dores persistentes na nuca, febre prolongada, alta sudorese, crises de náuseas e vômitos pós-alimentares, dor aguda atrás dos olhos, rápida perda de peso, também são sintomas normais em pacientes com AIDS por isso o diagnóstico da meningite criptocócica é de difícil realização. Em pacientes imunodeficientes os sintomas são mais atenuados e persistentes, aparecendo quando a doença já está instalada há algum tempo. ³

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da meningite criptocócica é considerado de fácil diagnóstico, por apresentar marcado tropismo neurológico, abundância de elementos fúngicos no líquido e nas lesões, presença de cápsula característica, diagnóstico imunológico e coloração tecidual específica. São realizados alguns exames, como o achado de leveduras capsuladas em análise macroscópica, hemocultura para fungos, análise do líquido pelo método da Tinta da China, cultura para fungos com boa resolutividade, detecção do antígeno capsular em fluidos corporais onde este método de diagnóstico é considerado o mais rápido e sensível por utilizar partículas de látex ligadas a um anticorpo monoclonal contra um polissacarídeo principal da cápsula do *Cryptococcus neoformans*, sua confirmação é dada através da visualização de inclusões no citoplasma das leveduras e a presença de brotamentos pelos exames microscópicos (Figura 3-A). ⁴

Pelo método de 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. ⁴

A potassa com tinta da China facilita a visualização dos elementos fúngicos, que demonstram 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.³

Para análise em laboratórios o cultivo de *Cryptococcus neoformans* é fácil pois este fungo se desenvolve facilmente em meio de cultura Sabouraud que se apresenta com colônias lisas ou mucoides de coloração creme, não fermentadora e produtoras de uréase.³

A produção da uréase é confirmada através da Prova Bioquímica que diferencia o gênero de *Cryptococcus* pois as espécies deste fungo realizam a hidrólise da uréia, no EDTA a urease é positiva para *Cryptococcus neoformans* já no *Cryptococcus gattii* é negativa assim diferenciando os gêneros.³

1.5 Tratamento

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 um ano com tempo adicional variando de acordo com a condição do estado imune do hospedeiro.²

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 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). 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.²

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.²

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se então que a meningite criptocócica além de rara é altamente perigosa atacando diretamente o sistema nervoso central do indivíduo, necessitando assim, um rápido diagnóstico e tratamento contínuo para evitar sua proliferação.

REFERÊNCIAS

1. Silva, Rafael M G da. Meningite por *Cryptococcus neoformans* como causa de febre prolongada em paciente com AIDS. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, SP, v. 50, n. 2, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 06 de abr. 2013.
2. Joana. Meningite Criptocócica. Medicina na Prática. Disponível em:<<http://www.medicinapratica.com.br/tag/meningite-criptococica/>>. Acesso em: 06 de abr. 2013.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde – Módulo VII Detecção e Identificação dos Fungos de importância Médica. São Paulo, 2012. 22 p. (Manual ANVISA).Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual_meningites.htm>. Acesso em: 08 de abr. 2013
4. Leal, Ana Luisa. Diferenciação das espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* utilizando a metodologia de PCR multiplex e determinação do perfil epidemiológico de pacientes com meningite criptocócica no estado do Rio Grande do Sul. Revista da Associação Médica Brasileira, Porto Alegre, RS, 2006. Disponível em : <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 19 de set. 2013.
5. São Paulo – Secretaria de Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac: Manual de Classificação das Meningites. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/rep/man_classmen.pdf>. Acesso em: 21 de abr.2013

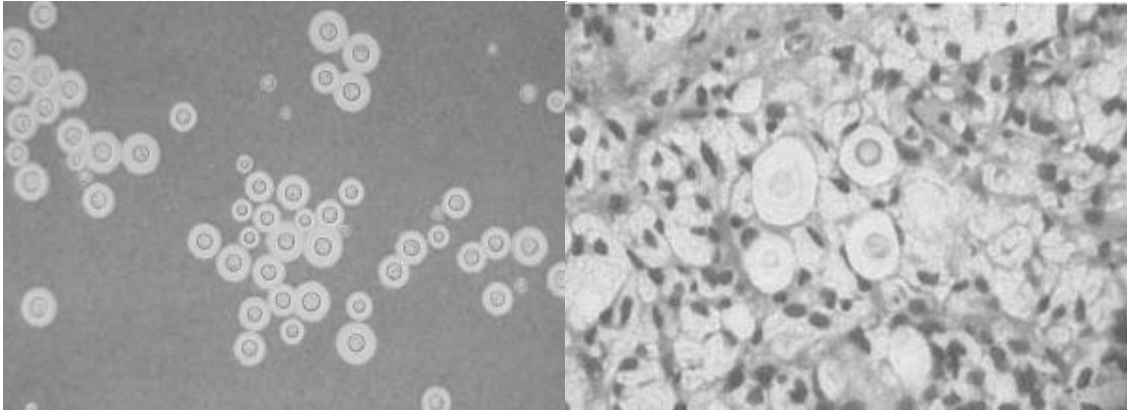


Figura 1 A- Fungos de *Cryptococcus neoformans*. B- Fungos de *Cryptococcus neoformans* com membrana de duplo contorno que se reproduzem por brotamento simples, os fungos estão separados entre si pela cápsula espessa de mucopolissacarídeos.

Fonte: <http://www.infoescola.com.br>



Figura 2 A- Espessamento da Leptomeninge. B- Leptomeninge espessada com presença de fungos e sulcos alargados. C- Presença de pequenos cistos nos núcleos da base nos espaços de Virchow – Robin distendidos.

Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003786822008000500022&script=sci_arttext

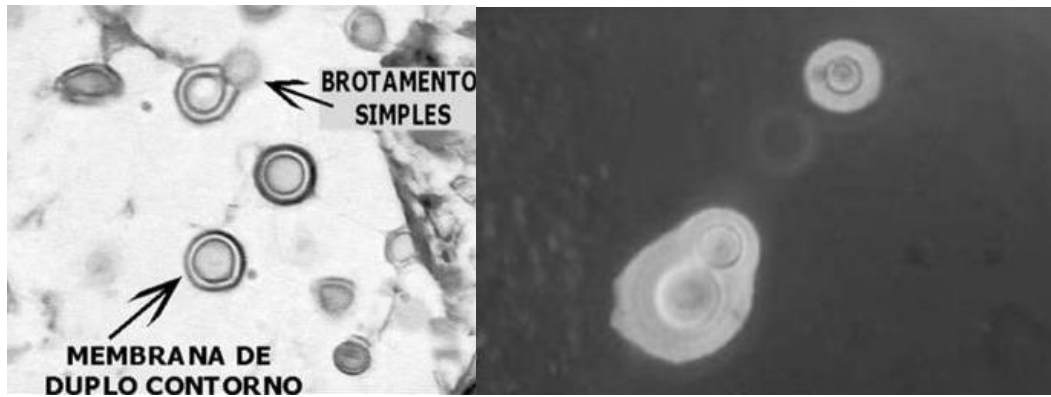


Figura 3 A - Análise microscópica mostrando alvéolos pulmonares com presença de fungos. B- Imagem microscópica mostrando os fungos corados por Tinta da China (Nanquim).

Fonte:http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003786822008000500022&script=sci_arttext