



Criptococose: Revisão

Cryptococcosis: Review

A. Lima¹⁺ & L. L. A. Lima²⁺

¹Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso

²Secretaria Municipal de Saúde de Sinop-MT

* Autor correspondente: gruporoxa@yahoo.com.br

Resumo

A criptococose é uma micose rara, cosmopolita, com comportamento oportunista, causada por fungos pertencentes ao gênero *Cryptococcus*, sendo a espécie de maior interesse é *C. neoformans*. Apresenta tropismo pelo sistema nervoso central, levando o indivíduo a meningite criptocócica. Encontra-se em fontes ambientais, especialmente onde há contaminação por fezes de pombos e também em substratos como ocos de árvores, ninhos de marimbondos, fezes de morcegos, entre outros. As infecções fúngicas se estabelecem em um determinado hospedeiro quando está imunocomprometido ou quando a microbiota comensal normal estiver conturbada pela administração de antibióticos de largo espectro por um período de tempo elevado. A criptococose ocorre como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% de casos de AIDS no Brasil. Assim, objetivou-se com esta revisão mostrar a importância da criptococose como problema que requer mais atenção, bem como a realização de pesquisas e profilaxia da população de modo geral.

Palavras-chave: Criptococose, *Cryptococcus neoformans*, imunocomprometido

Abstract

Cryptococcosis is a rare mycosis, cosmopolitan, with opportunistic behavior, caused by yeast belonging to the genus *Cryptococcus*, being the species of greatest interest is *C. neoformans*. Presents tropism for the central nervous system, causing the individual to cryptococcal meningitis. Found in environmental sources, especially where there is contamination by pigeon droppings and also substrates as hollow trees, wasps nests, droppings of bats, among others. Fungal infections are established when in a particular host is immunocompromised or when the commensally flora is disturbed by regular administration of broad spectrum antibiotics for a period of time high. Cryptococcosis occurs as the first opportunistic approximately 4.4% of AIDS cases in Brazil. Thus, the aim of this review to show the importance of cryptococcosis problem that requires more attention, as well as conducting research and prophylaxis of the population in general.

Keywords: Cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, immunocompromised.

Contextualização e análise

A criptococose é uma micose rara, cosmopolita, com comportamento oportunista, causada por fungos leveduriformes pertencentes ao gênero *Cryptococcus*. É também conhecida como torulose, doença de Busse-Buschke e blastomicose europeia. Com a epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) a partir dos anos 1980, houve aumento significativo na prevalência dessa micose (Focaccia e Veronesi, 2005; Lacaz et al., 2002).

Segundo Calvo et al. (2001) e Lugarini (2007) a criptococose é uma micose de natureza sistêmica de porta de entrada principalmente inalatória. Do ponto de vista clínico e epidemiológico, a criptococose pode ser oportunista, cosmopolita, associada a condições de imunodepressão celular, causada predominantemente por *C. neoformans*; e criptococose primária de hospedeiro aparentemente imunocompetente, endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por *Cryptococcus gattii*. Segundo Lacaz et al. (2002), a criptococose é fundamentalmente oportunista, sendo a imunodepressão o fator relevante à grande frequência desta infecção.

Além do acometimento meningoencefálico, responsável por significativos índices de morbidade e mortalidade, *C. neoformans* pode também causar manifestações clínicas: pulmonares, cutâneas, ósteoarticulares, renais, prostáticas e no sistema hematopoiético (Lazéra et al., 1993).

Etiologia e Taxonomia

C. neoformans é um fungo leveduriforme, esférico e envolto por uma cápsula espessa de polissacarídeos, a qual ajuda o fungo contra a fagocitose pelos macrófagos, impedindo a formação de anticorpos. Reproduz-se por brotamento e mede entre 5 e 20 µm de diâmetro. Amaro (2006) descreve suas células como esféricas a ovais medindo de 4 a 10 µm de diâmetro. Quando forem pouco encapsuladas, seu tamanho pode variar

entre 2 a 5 µm e outras com exacerbação de cápsula podem chegar a 80 µm.

Alguns autores apresentam cinco sorotipos; sendo eles: A, B, C, D e AD distribuídos em duas variedades que diferem em aspectos bioquímicos, ecológicos, antigênicos e genéticos (Filiú et al., 2002; Focaccia e Veronesi, 2005).

Desde os primeiros isolados de *Cryptococcus* que sua taxonomia vem passando por novas revisões. Através de embasamentos genéticos o sorotipo A de *Cryptococcus neoformans* foi considerado como variedade distinta (*Cryptococcus neoformans* var. *grubii*) do sorotipo D35. Diversos autores têm usado esta designação (Calvo et al., 2001).

Epidemiologia

Cryptococcus spp. foi isolado pela primeira vez, há 113 anos, desde então, muitos trabalhos foram realizados, porém há muitos aspectos clínico-epidemiológicos e ecológicos desconhecidos, especialmente no Brasil. Quanto à epidemiologia do agente, ocorre grande heterogeneidade de distribuição dos sorotipos e variedades em diferentes países e regiões de um mesmo país (Nishikawa et al., 2003).

C. neoformans é cosmopolita e oportunista, afetando especialmente indivíduos imunossuprimidos (Sorrell, 2001). *C. gattii* possui uma distribuição mais restrita, estando geralmente associado a áreas tropicais e subtropicais (Boekhout et al., 2001).

Vários pesquisadores têm encontrado fontes ambientais de *Cryptococcus* em diferentes partes do Brasil. Silva e Capuano (2008) relatam a ocorrência de *Cryptococcus* spp. e de parasitas de interesse em saúde pública nos excretas de pombos na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo.

No Brasil, estudos clínico-epidemiológicos mostram a importância da criptococose por *C. gattii* para o sistema nervoso central em adultos jovens de ambos os sexos e crianças nas regiões norte e nordeste, com letalidade de 35% a 40% (Correa et al., 1999).

A criptococose ocorre como primeira manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de AIDS no Brasil e estima-se a prevalência da criptococose associada a AIDS entre 8 e 12% em centros de referência da região sudeste (Brasil, 2012).

Delgado et al. (2005) e Lindenberg et al. (2008) relatam que a infecção por *Cryptococcus gattii* em humanos e em animais é de ocorrência geográfica mais ampla do que o habitualmente é descrito e seu aspecto clínico e epidemiológico não é bem conhecido, por isso é preciso distingui-la da criptococose oportunista por *Cryptococcus neoformans*. Nas regiões de grande endemismo, possui associação significativa com a AIDS. No entanto, os autores afirmam ainda que por outro lado, *Cryptococcus neoformans* é capaz de causar infecção fatal em indivíduos aparentemente normais.

Isolamento Ambiental de *Cryptococcus*

Tortora et al. (2010) confirmam a ampla distribuição de *Cryptococcus* spp. no solo, especialmente onde há contaminação por fezes de pombos. Ocorre também em poleiros e ninhos de pombos e nas janelas de edifícios urbanos.

Reolon et al. (2004) relataram que a variedade *neoformans* é encontrada em fontes ambientais, incluindo fezes de pombos, e é importante causa de mortalidade em indivíduos imunodeprimidos em todo o mundo. O que levou ao estudo na cidade de Porto Alegre foi a ocorrência de casos em humanos e a inexistência de estudos sobre a ecologia naquela cidade. Os resultados mostraram o isolamento de *C. neoformans* em 100% das amostras avaliadas, confirmando assim sua ocorrência nos pombos que habitam as praças daquela cidade.

Yamamura et al. (2013) encontraram *C. neoformans* e *C. gattii* do meio ambiente representado pelo solo de locais de grande movimentação de pessoas na região central da cidade de Londrina, como parques, praças e ruas. Os autores relatam que os fungos foram isolados do solo com excrementos de pombos e matéria vegetal próxima às árvores em locais desabrigados e expostos a chuvas constantes e luz solar.

Os resultados do meio ambiente confirmaram a ocorrência das espécies patogênicas de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* nos ambientes onde humanos e animais podem ficar expostos aos propágulos dos fungos provenientes dos nichos ambientais.

Levinson e Jawetz (2010) e Burton e Engelkirk (2012), descreveram que esta levedura ocorre de forma ampla na natureza, crescendo em abundância em solos com excrementos de aves, principalmente de pombos e estes não são infectados.

Resistência a Antifúngicos

A ação de fármacos antimicrobianos contra os fungos e protozoários é difícil, devido serem constituídos por células eucarióticas; com isso os fármacos geralmente são mais tóxicos para o paciente (Burton e Engelkirk 2012).

Santos Jr. et al. (2005) afirmam que o fluconazol tem sido muito usado em combinação com outras drogas no tratamento de doenças causadas por fungos. Possui amplo espectro de ação, incluindo espécies de *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* e *Paracoccidioides*. Contudo, concluíram que devido seu amplo espectro, esta droga tem sido usada de maneira indiscriminada, principalmente em doentes de AIDS e em doenças fúngicas, e com isso há cepas resistentes, sendo mais difícil o combate, mostrando que futuramente haverá necessidade de antifúngico mais potente.

Imunologia, Imunossupressão e AIDS

Roitt e Delves (2013) relataram que a imunidade contra os fungos não é bem conhecida. Afirmam ainda que as infecções fúngicas se estabelecem em um determinado hospedeiro quando este está imunocomprometido ou quando a microbiota comensal normal estiver conturbada pela administração de antibióticos de largo espectro por um período de tempo elevado. O que garantem é que as células T desempenham um papel importante na defesa e podem reconhecer antígenos de

organismos como o *Cryptococcus neoformans*.

Fernandes et al. (2000) afirmaram também que criptococose é mais comum em pacientes com AIDS e que o agente etiológico predominante nestes pacientes é *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. Esses pesquisadores estudaram 50 pacientes com lesões de criptococose meningoencefálica associada a AIDS e identificaram os isolados através das características microscópicas e macroscópicas *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* foi isolado de todos os pacientes examinados e apenas três apresentaram *C. neoformans* var. *gattii*. Isso mostra que mesmo com prevalência de *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, *C. neoformans* var. *gattii* também pode estar presentes em pacientes com AIDS.

A microbiota humana apresenta uma diversidade muito grande de microrganismos que convivem harmoniosamente com seu hospedeiro. Dentre estes, alguns contribuem contra o ataque de patógenos. Quanto à imunidade, todos os mecanismos de defesa são essenciais no combate aos fungos: pele, mucosas, fagocitose e fatores químicos, imunidade sorológica por anticorpos e a imunidade mediada por células que correspondem às quatro linhas de defesa. A imunidade mediada por células constitui a defesa mais importante. No caso de doenças como a AIDS, onde há perda dessa defesa, essas infecções podem ser fatais (Lima et al, 2007).

Focaccia e Veronesi, (2005) consideram a criptococose uma infecção rara antes do advento da epidemia da AIDS, ocorrendo normalmente em pessoas com linfoma, sarcoidose ou em tratamento com corticosteroides e que nos Estados Unidos a ocorrência é de 5ª 8% nos pacientes com AIDS.

Até a década de 80, a incidência de criptococose era baixa nos EUA, ocorrendo em pacientes com imunodeficiências celulares. Atualmente, *C. neoformans* faz parte de um grupo seletivo de microrganismos que causam infecção nos pacientes com AIDS, ocorrendo em 6-13%

dos casos, dependendo do local de residência. A incidência de criptococose nos pacientes com AIDS é alta, chegando a 15% em alguns locais na África saariana (Koneman et al., 2008).

Manifestações Clínicas

Pode ocorrer infecção primária em indivíduos saudáveis, no entanto é muito rara, sendo sua maior frequência em indivíduos imunossuprimidos, apresentando-se como uma doença grave e potencialmente fatal; colonizando primariamente os pulmões, permanecendo de forma latente ou podendo vir a apresentar sinais e sintomas por um período muito longo (Souza et al., 2006).

Ambas as espécies (*C. neoformans* e *C. gattii*) causam meningoencefalite, de evolução grave a fatal, acompanhada ou não, de lesão pulmonar evidente, fungemia e focos secundários para pele, ossos, rins, suprarrenal, entre outros. A mortalidade por criptococose é estimada em 10% nos países desenvolvidos, chegando a 43% nos países em desenvolvimento como a Tailândia, com tempo médio de sobrevivência de 14 dias (Kon et al., 2008).

Apesar dos pulmões serem o local de entrada, geralmente não é evidente a doença pulmonar. Os sinais e sintomas mais comumente apresentados em doentes de criptococose é a meningite. Em pacientes com infecção pulmonar, as meninges podem não estar comprometidas, enquanto que os pulmões, nesse caso, poderão apresentar infiltrados ou nódulos. A meningite criptococócica costuma se caracterizar por cefaléia, comprometimento do estado mental, inflamação dos nervos ópticos, paralisia de nervos cranianos e convulsões. Pode ocorrer ainda disseminação hematogênica, principalmente em indivíduos imunocomprometidos, podendo levar à morte rapidamente (Parslow, 2004).

Como possíveis complicações estão a hidrocefalia, deficiência permanente dos nervos cranianos e cegueira. Quanto ao prognóstico em pacientes com AIDS, estão as alterações de qualquer natureza do psiquismo, teste do látex com valores de

1:1024 no líquido, valor abaixo de 20 leucócitos/mm³ no líquido. Também podem apresentar distúrbios visuais devido a pressão intracraniana comprimindo o nervo óptico Focaccia e Veronesi (2005).

Diagnóstico e Prevenção

Calvo et al. (2008) relataram que a criptococose é uma das micoses de mais 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.

Conforme Calvo et al. (2008) e Lacaz (2002), em análises microscópicas, a levedura pode ser vista no escarro, lavado brônquico, LCR, pus de abscesso, urina, aspirados de medula óssea e de gânglios e fragmentos de tecidos, com grande sensibilidade.

Uma das principais estratégias é o controle dos pombos, uma medida de prevenção é umidificar os locais onde há enormes acúmulos de fezes de pombos, para evitar que o fungo se disperse por aerossol. Não há necessidade de notificação e de isolamento dos doentes (Hill, et al., 1995).

É de fundamental importância orientar a população a não alimentar os pombos para que desta forma não ocorra a proliferação destes animais junto aos domicílios, escolas, praças, igrejas, barracões, silos, entre outros; além de fechar locais propícios ao abrigo e construção de ninhos.

Considerações finais

A criptococose é uma patologia que requer atenção nos dias atuais, principalmente devido ao aumento do número de imunossuprimidos e, se também considerarmos a elevação de indivíduos HIV positivos e doentes de AIDS.

Observa-se ainda que é elevada a taxa de morbidade e letalidade da doença. Com isso, torna-se preocupante para a saúde pública e aos indivíduos imunocomprometidos, uma vez que as pesquisas demonstram que o agente etiológico *Cryptococcus neoformans* está

presente no meio ambiente como saprofítico, agindo como um fator de risco a mais para pacientes imunossuprimidos e deixando-os expostos.

Por outro lado, há um desconhecimento da população de maneira geral: alimentam os pombos contribuindo para sua rápida proliferação nos centros urbanos, possibilitando a manutenção e disseminação do fungo. Outra preocupação é o possível aumento no número de indivíduos resistentes aos antifúngicos atuais.

No entanto, devido ao desconhecimento da ocorrência de *Cryptococcus*, é necessário pesquisas não somente bibliográficas, mas clínica de amostras de indivíduos imunossuprimidos, do solo, de excretas de pombos e de possíveis locais onde o gênero pode ser encontrado.

Portanto, uma medida que deve ser tomada de forma rápida e eficaz é a educação em saúde, orientando a população quanto à doença, suas formas de contágio, complicações, e a profilaxia como maneira mais importante de controle.

Referências

AMARO, M.C.O. Caracterização de Isolados Clínicos de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* quanto a Susceptibilidade a Fluconazol. 80f. (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil, 2006.

BOEKHOUT, T., THEELEN, B. DIAZ, M. FELL, J.W. HOP, W.C.J., ABELN, E.C.A., DROMER, F., MEYER, W. Hybrid genotypes in the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*. **Microbiology**. 147: 891–907, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação geral de doenças transmissíveis, unidade de vigilância das doenças de transmissão respiratória e imunopreveníveis**. Vigilância e Epidemiológica da Criptococose. Brasília-DF, 2012.

BURTON, G.R.W., ENGELKIRK, P.G. **Microbiologia para as Ciências da Saúde**. Guanabara Koogan, rio de Janeiro, 452 p. 2012.

CALVO, M.B., COLOMBO, A.L., FISHMAN, O., SANTIAGO, A., THOMPSON, M.L., QUEIROZTELLES F, LAZERA, M., TELLES, F., FUKUSHIMA, K., NISHIMURA, K., TANAKA, R., MYIAJY, M., BRANCHINI, M.L.M. Antifungal susceptibilities, varieties, and electrophoretic karyotypes of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* from Brazil, Chile and Venezuela. **Journal Clinical Microbiology**. 39: 2348-50, 2001.

CORRÊA, M.P.S.C., OLIVEIRA, E.C., DUARTE, R.R.B.S., PARDAL, P.P.O., OLIVEIRA, F.M., SEVERO, L.C. Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 32: 505-508, 1999.

DELGADO, A.C., TAGUCHI, H., MIKAMI, Y., MYIAJY, M., VILLARES, M.C., MORETTI, M.L. Human cryptococcosis: relationship of environmental and clinical strains of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* from urban and rural areas. **Mycopathologia**. 159:7-11, 2005.

FERNANDES, O.F.L., COSTA, T.R., COSTA, M.R., SOARES, A.J., PEREIRA, A.J.S.C., SILVA, M.R.R. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 33: 75-78, 2000.

FILIÚ, W.F.O., WANKE, B., AGÜENA, S.M., VILELA, V.O., MACEDO, R.CL. Cativoiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 35: 591-595, 2002.

FOCACCIA, R., VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. Atheneu, São Paulo, 2342 p. 2005.

HILL, F.I., WOODGYER, A.J., LINTOTT, M.A. Cryptococcosis in a North Island Brown kiwi

(*Apteryx australis mantelli*) in New Zealand. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, 33:305-9, 1995.

KON, A.S., Consenso em criptococose – 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 41(5):524-544, set-out, 2008.

KONEMAN, E. W., ALLEN, S. D., JANDA, W. M., SCHRECKENBERGER, P. C., WINN, W. C. Koneman **Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas Colorido**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1465 p. 2008.

LACAZ, C.S., PORTO, E. MARTINS, J.E.C, HEINS-VACCARI, E.M.,MELO, N.T. **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. Sarvier, São Paulo, 1120 p. 2002.

LAZÉRA, M.S. WANKE, B., NISHIKAWA, M.M. Isolamento de ambas as variedades de *Cryptococcus neoformans* a partir de fontes saprófitas na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **Journal Medical Micology**. 31: 449-454, 1993.

LEVINSON, W., JAWETZ, E. **Microbiologia Médica e Imunologia**. Artmed, Porto Alegre, 2010.

LIMA, A., HARDOIM, E.L., CAMPOS SILVA, A.P. Ocorrência de organismos leveduriformes em secreção vaginal de pacientes da rede pública de saúde no município de Sinop-MT. In: **18º Encontro de Biólogos do CRBio-01 (SP, MT, MS)**., CUIABÁ. 1. p. 164-164, 2007.

LINDENBERG, A.S.C., CHANG, M.R., PANIAGO, A.M.M., LAZÉRA, M.S., MONCADA, P.M.F, BONFIM, G.F., NOGUEIRA, S.A., WANKE, B. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**. 50:75-78, 2008.

LUGARINI, C. **Isolamento de *Cryptococcus neoformans* a partir de excretas de passeriformes e psittaciformes no estado do Paraná**. 80f. (Dissertação de Mestrado) -

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil, 2007.

NISHIKAWA, M.M., LAZERA, M.S., BARBOSA, G.G., TRILLES, L., BALASSIANO, B.R., MACEDO, R.C.L., BEZERRA, C.C.F., PÉREZ, M.A., 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**, Jan. 73–77, 2003.

PARSLOW, T.G., STITES, D.P., TERR, A.I., IMBODEN, J.B. **Imunologia Médica**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 684 p., 2004.

REOLON, A., PEREZ, L.R.R., MEZZARI, A. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Journal Bras. Patol. Med. Lab.** 40:293-8, 2004.

ROITT, I.M., DELVES, P.J. Roitt: **Fundamentos de Imunologia**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 568 p. 2013.

SANTOS JR., I.D., SOUZA, I.A.M., BORGES, R.G., SOUZA, L.B.S., SANTANA, W.J., COUTINHO, H.DM. Características gerais da ação, do tratamento e da resistência fúngica ao fluconazol. **Scientia Medica**, 15: 189-197, 2005.

SILVA, J.O., CAPUANO, D.M. Ocorrência de *Cryptococcus* spp e de parasitas de interesse em saúde pública, nos excretas de pombos na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo, **Brasil. Rev. Inst. Adolfo Lutz**, 67:137-141, 2008.

SOUZA, M.B., MELO, C.S.N., SILVA, C.S., SANTO, R.M., MATAYOSHI, S. Criptococose palpebral: relato de caso. **Arq. Bras. Oftalmol.** 69: 265-7, 2006.

SORREL, T.C. *Cryptococcus neoformans* variety gattii. **Medical Mycology**, 39: 155-68, 2001.

TORTORA, G.J., FUNKE, B.R., CASE, C.L. **Microbiologia**. Artmed, Porto Alegre, Brasil. 894 p. 2010.

YAMAMURA, A.A.M., FREIRE, R.L., YAMAMURA, M.H., FELIX, A. TARODA, A. Estudo dos nichos ecológicos de leveduras patogênicas das espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* na cidade de Londrina, PR. Semina: **Ciências Agrárias**, 34: 793-804, 2013.