

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 16 (9)

September 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/16920231787>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1787>



Criptococose: revisão de literatura

Cryptococcosis: literature review

Corresponding author

Airton Lima

Universidade de Cuiabá

airtonlima123.al@gmail.com

Rowersan Cabral Silva

Universidade de Cuiabá

Leticia Lage Silva

Universidade de Cuiabá

Liliane Cristina da Silva Souza

Universidade de Cuiabá

Resumo: *Cryptococcus neoformans* é um patógeno fúngico encapsulado que causa infecções principalmente em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes com HIV, transplantados, portadores de neoplasias hematológicas, diabetes etc. Dentre os diversos patógenos fúngicos invasivos, os mais comuns são *Candida* spp., *Aspergillus* spp. e *Cryptococcus* spp. A meningite criptocócica tornou-se mais comum entre pacientes imunocomprometidos, onde a taxa de mortalidade atinge até 90%. Em países de baixa e média renda, *C. neoformans* causa mortes e é negligenciado na maior parte do mundo. Detêm fatores de virulência únicos e complexos, o que facilitam sua persistência e disseminação no interior das células. O início da infecção, latência ou disseminação de um patógeno depende de suas características morfológicas específicas, como tamanho da cápsula, pigmento de melanina e desenvolvimento de biofilme. Nesta revisão, discutimos a distribuição universal, classificação de *Cryptococcus* spp. com foco principal nas estratégias do patógeno que permitem sua sobrevivência, proliferação e em seguida disseminação, tendo como resultado dano celular e prejuízo no tratamento.

Palavras-chave: *Cryptococcus neoformans*, Imunocomprometidos, infecção, patogenia.

Abstract. *Cryptococcus neoformans* is an encapsulated fungal pathogen that causes infections mainly in immunocompromised individuals, such as patients with HIV, transplant recipients, patients with hematologic malignancies, those with diabetes, etc. among the various invasive fungal pathogens, the most common are *Candida* spp., *Aspergillus* spp. and *Cryptococcus* spp. Cryptococcal meningitis has become more common among immunocompromised patients, where the mortality rate reaches up to 90%. In low- and middle-income countries, *C. neoformans* causes deaths and is neglected in most parts of the world. They contain unique and complex virulence factors, which facilitate their persistence and dissemination within cells. The onset of infection, latency, or spread of a pathogen depends on its specific morphological characteristics, such as capsule size, melanin pigment, and biofilm development. In this review, we discuss the universal distribution, classification of *Cryptococcus* spp. with a main focus on the pathogen's strategies that allow its survival, proliferation and then dissemination, resulting in cell damage and treatment impairment.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*, Immunocompromised, infection, pathogenesis

Introdução

Com os avanços da medicina nos últimos anos, a utilização esporádica do uso de agentes imunossupressores, drogas anticancerígenas,

antibióticos de amplo espectro, células-tronco alogênicas, hematopoiéticas e transplante de órgãos, houve aumento das infecções fúngicas de caráter oportunista, como a infecção por *Candida*

albicans, *Aspergillus fumigatus* *Cryptococcus neoformans* que são considerados os fungos patogênicos oportunistas mais angioinvasivos (RATHORE et al, 2022).

Pessoas imunologicamente debilitadas principalmente com infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), neutropênicos, com terapia intensiva prolongada, prematuros, desnutridos e diabéticos, estão de forma exacerbada suscetíveis a esse tipo de infecções oportunistas (RATHORE et al, 2022). Está sendo cada vez mais comuns casos de meningite criptococócica e meningoencefalite em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e tornaram-se uma das principais causas de morbimortalidade em indivíduos HIV positivos e outros imunocomprometidos (RATHORE et al, 2022; KASSAZA, 2022).

Por outro lado, na população saudável, as infecções fúngicas, de maneira geral, ficam limitadas às superficiais, a exemplo da piedra branca, onicomicose, pitíriase versicolor, entre outras e podendo se tornar crônicas. Na prática clínica, *Candida* spp., *Aspergillus* spp. e *Cryptococcus* spp. são frequentemente isolados como os principais agentes fúngicos, acometendo infecções invasivas. Esses microrganismos fúngicos são capazes de causar patologia sistêmica com risco de vida, sendo candidíase, aspergilose e meningite criptococócica. O contágio dá-se pela inalação dos esporos nos casos da aspergilose e criptococose e, infecção hospitalar ou ambiental e da invasão de membrana mucosa da microbiota normal na candidíase (SALOMÃO, 2017).

Algumas espécies de *Cryptococcus* causam infecções em pacientes imunocomprometidos, principalmente *C. neoformans* e *C. gattii*, e sua morfologia facilita o processo de infecção, pois trata-se de um patógeno encapsulado, aeróbico e intracelular obrigatório que é envolto por uma cápsula polissacarídica que consiste principalmente de glucuronoxilomanana (GXM) principal fator de virulência nesses microrganismos. No ano de 1901 Jean-Paul Vuillemin identificou e denominou *C. neoformans*, e verificou que entre as características observadas estava a ausência de ascósporos e sua reprodução ocorria por gemulação (VEROSINI, 2015; MURRAY et al, 2020).

A distribuição de *C. neoformans* está presente em todo o mundo e especialmente em solos contaminados por excrementos de pássaros, principalmente de *Columba livia doméstica* (pombos domésticos); já o *C. gattii*, está associado principalmente aos troncos das árvores, em especial aos eucaliptos (SALOMÃO, 2017).

Contextualização e análise

O estudo enquadra-se como levantamento bibliográfico descritivo com a finalidade de discorrer a criptococose desde sua definição, epidemiologia, etiologia, patogenia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. A coleta de dados foi realizada a partir de base como SCIELO, PUBMED

e BVS/MS e livros que tratam do assunto. O português e o inglês foram os idiomas pré-estabelecidos para revisão. A busca nas bases de dados foi conduzida utilizando as palavras-chave e descritores: criptococose; pacientes HIV-positivos; diagnóstico; epidemiologia. Os critérios de inclusão adotados foram artigos e periódicos de revisão de literatura e ensaios clínicos que abordassem como temas principais a criptococose em pacientes portadores do HIV/AIDS e livros que apresentassem o assunto. Os materiais obtidos foram submetidos à leitura, para identificar os que se enquadravam no critério de inclusão. Assim, os artigos e livros que não estavam em conformidade com o assunto foram excluídos. A estruturação e revisão dos dados serviram como base para que fosse realizada, nesta revisão, uma discussão respaldada em resultados científicos.

Histórico

C. neoformans foi isolado pela primeira vez do suco de pêssago em 1894 na Itália por Francesco Sanfelice, que o denominou de *Saccharomyces neoformans*. No mesmo ano, o patologista Otto Busse descreveu o primeiro caso de criptococose isolado de uma lesão na tíbia e o chamou de *Saccharomyces* (KWON-CHUNG; et al., 2014). O micologista Vuillemin, em 1901 estudou as leveduras descritas em 1894 por Brusse e Sanfelice e observou que havia ausência de ascósporos e fermentação de carboidratos, tais características eram semelhantes às encontradas no gênero *Saccharomyces*. Vuillemin, classificou como gênero *Cryptococcus* e ficou denominado como *C. hominise C. neoformans* (PASA, 2011).

Durante o século XX, foram relatadas diversas infecções por esses agentes etiológicos em várias partes do corpo, entre eles: pulmão, pele e cérebro. O primeiro caso de meningoencefalite humana foi descrita no ano de 1905, e em 1912, Rusk e Farnell descreveram dois casos de criptococose no Sistema Nervoso Central (SNC) e um nos pulmões (SEIXAS, 2008)

Por décadas, os agentes da criptococose estiveram reunidos em duas espécies que incluíram cinco sorotipos: a espécie *C. neoformans* compreende os sorotipos A (var. *grubii*), D (var. *neoformans*) e o híbrido AD, que apresenta características de ambos os sorotipos A e D e, a espécie *C. gattii* abrange os sorotipos B e C (KWON-CHUNG; et al., 2014).

Epidemiologia

Frequentemente, em 70% dos casos a criptococose ocorre em homens adultos entre 30 e 60 anos, com raros casos na população pediátrica (VERONESI, 2015). A criptococose é uma infecção rara na população pediátrica, mesmo naquelas infectadas pelo HIV, o que corresponde em torno de 1 a 1,4%, enquanto que nos adultos a prevalência varia de 4 a 8% (SALOMÃO, 2017).

Cryptococcus é cosmopolita, com ocorrência em diversos substratos orgânicos e está

frequentemente associado ao habitat de aves, excretas secas, ricas em fontes de nitrogênio, tais como ureia e creatinina. Condições favoráveis ao crescimento abundante desta levedura formam microfocos, notadamente em centros urbanos e relacionados a pombos (SALOMÃO, 2017).

De acordo com Murray et al. (2020), *C. neoformans* e *C. gattii* são ambos patogênicos para indivíduos imunocompetentes, mas o primeiro geralmente é mais encontrado como patógeno oportunista. Também é o agente mais frequente na meningite fúngica e com tendência a ocorrer nos indivíduos com imunidade celular enfraquecida.

C. neoformans é encontrado em todo o mundo associado ao solo contaminado com excretas de aves e, por outro lado, *C. gattii* geralmente é encontrado nas regiões tropicais e subtropicais, em associação aos eucaliptos. Ainda sobre *C. neoformans*, é o principal patógeno oportunista que acomete pacientes com AIDS. Nessas pessoas, quando a contagem de linfócitos CD4⁺ estiverem inferiores a 200/mm³ estão propensos a desenvolver forma sistêmicas de criptococose com acometimento do SNC (LIMA e LIMA, 2013; MURRAY et al. (2020).

Cryptococcus causa cerca de um milhão de novos casos de criptococose a cada ano e aproximadamente cerca de 625 mil mortes nos três primeiros meses após a infecção (RÊGO et al 2018).

Etiologia

O gênero *Cryptococcus* é constituído de 34 espécies de fungos. Foi isolado pela primeira vez por Sanfelice, na Itália, em 1895, a partir de sucos de frutas deterioradas. Um ano antes o primeiro caso de infecção criptocócica em seres humanos tinha sido relatado por Busse e Buschke, na Alemanha. *Cryptococcus* pertence à classe Blastomycetes, família Cryptococcaceae, gênero *Cryptococcus*, com duas espécies de importância clínica humana e animal, a saber, *C. neoformans* e *C. gattii*. Demais espécies são saprófitas e são raras na ocorrência de doenças em humanos e animais (VERONESI, 2015).

Manifestações Clínicas

De modo geral a criptococose pode se apresentar como um processo pneumônico ou uma infecção do SNC secundária à disseminação hematogênica e linfática após um foco primário ocorrido no pulmão, o que ocorre com maior frequência. Mas, em alguns casos pode ocorrer ampla disseminação, apresentando formas cutâneas, mucocutânea, óssea e visceral (MURRAY et al, 2020).

O estado imunológico do indivíduo pode estar diretamente relacionado às apresentações clínicas e, desse modo varia desde manifestações localizadas autolimitadas até doença disseminada. Como a criptococose pode envolver o pulmão, o SNC ou ser disseminada, os sinais e sintomas dependerão de sua localização. A manifestação

clínica mais frequente está relacionada ao SNC seguida do envolvimento pulmonar. Semelhante à tuberculose e à histoplasmose, o complexo primário pulmonar-linfonodo pode ser assintomático e apresentar risco potencial de disseminação quando houver imunodepressão (VERONESI, 2015).

Na criptococose pulmonar, a forma de apresentação varia desde um processo assintomático até uma pneumonia bilateral fulminante. Nódulos infiltrados no pulmão podem aparecer em apenas um lobo pulmonar ou ser bilaterais, tornando mais difusos em infecções mais graves (MURRAY et al, 2020).

C. neoformans e *C. gattii* apresentam tropismo pelo SNC, sendo a meningoencefalite a forma mais comum da criptococose. A doença tem curso variável, podendo ser crônica, no entanto fatal se não tratada. As meninges e o tecido cerebral subjacente são afetados, e clinicamente apresentam febre, dores de cabeça, meningismo, distúrbios visuais, alterações mentais e convulsões (MURRAY et al, 2020).

Coinfecção por Criptococose e HIV

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) representa atualmente um dos maiores problemas de saúde, devido seu caráter pandêmico e sua gravidade. Sabe-se que as pessoas infectadas pelo vírus HIV possuem grave disfunção do sistema imune pelo fato de as células-alvo do HIV (linfócitos T CD4⁺), serem importantes células de defesa do hospedeiro. Calcula-se que por ano, em todo o mundo, aproximadamente dois milhões de pessoas vão a óbito em consequência de doenças relacionadas à SIDA (PIZANI, 2017 e SANTOS, 2021).

De acordo com Costa et al (2014), Pizani(2017) e Santos (2021), nos seres humanos a criptococose era considerada uma doença rara. No entanto, com o advento da epidemia do HIV se alastrando a partir dos anos 80, a doença surgiu como infecção oportunista nos Estados Unidos da América (EUA), Europa e Austrália, com prevalência entre 5% e 10% nos portadores de HIV.

Nos indivíduos imunocomprometidos, a infecção criptocócica é tida como a terceira causa de doença oportunista do SNC. A prevalência varia de 2,9% a 13,3%, o que corresponde uma importante causa de mortalidade nos pacientes com AIDS (BARBOSA JUNIOR et al, 2013; PIZANI (2017), SANTOS, 2021). Estudos apontam que em torno de 50% da mortalidade de indivíduos com SIDA tem relação direta com criptococose e, a letalidade associada à criptococose nos doentes HIV positivos varia de 22,2% a 76,9% (MEZZARI et al, 2013).

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da infecção por *C. neoformans* e *C. gattii* pode ser realizado por meio de cultura de sangue, LCR ou outro material clínico. Em amostras de LCR, um exame microscópico pode revelar células leveduriformes

encapsuladas e em brotamento. Estas células em material clínico podem ser coradas pelo método de Gram, com tinta da China (Nanquim) ou outros corantes. As amostras ao serem submetidas à cultura pelos meios rotineiros para cultura micológica produzirá culturas mucoides. Para identificação da espécie pode-se utilizar teste de assimilação de carboidratos, por crescimento em meio de ágar-niger e, nesses casos, as colônias de *C. neoformans* tornam-se marrons a pretas (MURRAY et al, 2020).

O exame de microscopia é um excelente recurso para o diagnóstico, sendo que na criptococose há abundantes elementos fúngicos nos materiais clínicos. No LCR, as células fúngicas leveduriformes ao serem coradas com tinta da China, podem ser visualizadas à microscopia comum (óptica) quando estiverem presentes 10^3 ou 10^4 Unidades Formadoras de Colônias (UFC/mL) com sensibilidade por volta de 80%. Caso seja realizado centrifugação por 10 minutos, aumenta a sensibilidade (SALOMÃO, 2017)

A pesquisa direta negativa não exclui o diagnóstico, principalmente no LCR devido a sensibilidade desse método oscilar entre 74 e 85% (VERONESI, 2015).

De acordo com Veronesi (2015) a cultura continua sendo o método diagnóstico, inclusive para auxiliar no acompanhamento do doente após o início de drogas antifúngicas, avaliar recidivas ou resistência.

Para o diagnóstico da meningite criptococócica, este é realizado pela detecção do antígeno polissacarídeo capsular presente no soro ou no LCR. Verifica-se, então a aglutinação pelo látex ou ensaios imunoenzimáticos (MURRAY et al, 2020).

Tratamento

A terapia medicamentosa depende da forma clínica da criptococose, do quadro imunológico e de condições de saúde do indivíduo. Todavia, baseia-se em três drogas principais: Anfotericina B, Flucitosina e Fluconazol, administradas de forma isolada ou em combinações (SANTOS e FIGUEIREDO, 2021).

Na meningite criptococócica, o tratamento é realizado em três fases: primeiramente pela fase de indução pelo tempo de duas semanas; fase de consolidação por oito semanas e, por último, a fase de manutenção de seis a 12 meses; com uso de drogas fungicidas eficazes durante a primeira fase, como Anfotericina B ou, alternativamente, com sua formulação lipídica (PERFECT et al, 2010; BELDA JR, 2022). Fluconazol (400mg/kg) é recomendado pelo tempo de 6-12 meses para indivíduos sem envolvimento meníngeo. Para os imunocompetentes com envolvimento pulmonar, recomenda-se Flucitosina. Contudo, outros medicamentos como Voriconazol, Itraconazol ou Posaconazol são alternativas na indisponibilidade ou contra-indicação da Flucitosina (SPADARI et al, 2020; BELDA JR., 2022).

Os pacientes com AIDS geralmente necessitam de tratamento de manutenção com Fluconazol ou Itraconazol por toda a vida. Em pacientes HIV negativos, o tratamento pode ser suspenso após a terapia de consolidação; no entanto, pode ocorrer recidiva em 26% dos pacientes dentro de 3 a 6 meses após a suspensão da terapia. Desse modo, aconselha-se tratamento de consolidação com um azol por até um ano, mesmo nesses pacientes HIV-negativos (MURRAY et al, 2020).

Conclusão

A gravidade e a complexidade da infecção criptococócica chamaram à atenção de muitos pesquisadores para a compreensão do ciclo de vida, patogênese, respostas imunes do hospedeiro e drogas antifúngicas. No entanto, os tratamentos para infecções criptococócicas são limitados por situações adversas, como a toxicidade, o custo e surgimento de cepas resistentes. Nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento e na maior parte do mundo, a criptococose é uma doença fatal ainda negligenciada. Portanto, mais pesquisas para o desenvolvimento de terapias para esta infecção fúngica devem ser estimuladas para que, desse modo a morbimortalidade seja mitigada.

Referências

BARBOSA JUNIOR, A.M. et al. Biological activity of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* from clinical and environmental isolates. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v.49, n.3, p.160-168, 2013. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167624442013000300002&script=sci_arttext].

BELDA JR, W. CASOLATO, A. T. S., LUPPI, J. B. LUPPI, PASSERO, L. F. D., CRIADO, P. R. Primary Cutaneous Cryptococcosis Caused by *Cryptococcus gattii* in an Elderly Patient *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022, 7, 206. [<https://doi.org/10.3390/tropicalmed7090206>]

COSTA, C.R. et al. Infecções fúngicas em pacientes HIV positivos: Revisão da Literatura sobre Criptococose e Histoplasmose. *Estudos*, v.41, n.4, p.843-854, 2014. [<http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/articloe/view/3686>].

KASSAZA, K, WASSWA F, NIELSEN K, BAZIRA J. *Cryptococcus neoformans* Genotypic Diversity and Disease Outcome among HIV Patients in Africa. *J Fungi (Basel)*. 2022;8. doi: 10.3390/jof8070734

KWON-CHUNG, K. J. et al. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. p. 1-27. 2014.

- LIMA, A., & LIMA, L. L. A. (2013). Cryptococcosis: Review. *Scientific Electronic Archives*, 4, 41–47. <https://doi.org/10.36560/40201382>
- MEZZARI, A. et al. Criptococose em um Hospital Público de Porto Alegre. *J Infection Control*, v.2, n.3, p. 135-139, 2013. [<http://www.jic.abih.net.br/index.php/jic/article/view/55>].
- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. *Microbiologia médica*. 8ª ed. Rio de Janeiro : GEN, 2020.
- OLIVEIRA, A.B., MOURA, C.F.H., GOMES-FILHO, E.; MARCI, C.A., URBAN, L., MIRANDA, M.R. The Impact of Organic Farming on Quality of Tomatoes Is Associated to Increased Oxidative Stress during Fruit Development. *PLoS One*. Vol. 8, p 1-6, 2013.
- PASA, C. R. Tipagem molecular e suscetibilidade antifúngica de *Cryptococcus* isolados de pacientes em Hospital Universitário com investigação domiciliar. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2011.
- PERFECT, J.R.; DISMUKES, W.E.; DROMER, F.; GOLDMAN, D.L.; GRAYBILL, J.R.; HAMILL, R.J.; HARRISON, T.S.; LARSEN, R.A.; LORTHOLARY, O. NGUYEN, M.H.; et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis.* 2010.
- PIZANI, A.T.; SANTOS, M.O. Criptococose em pacientes HIV positivos: revisão sistemática da literatura. *Revista Saúde UniToledo, Araçatuba, SP*, v. 01, n. 01, p. 90-106, mar./ago. 2017.
- RATHORE, S.S.; SATHIYAMOORTHY, J.; LALITHA, C.; RAMAKRISHNAN, J. A holistic review on *Cryptococcus neoformans*. *Microb. Pathog.* 2022, 166, 105521
- RÊGO, M.F.; FONTES, R.E.R; NASCIMENTO, W.S.; SILVA, H.M. Análise bibliográfica dos principais aspectos da criptococose. *Anais dos Cursos de Pós-Graduação Lato Sensu UniEVANGÉLICA* v.02 n.01, jan-jul 2018.
- RIBEIRO, M.I., FERNANDES, A., CABO, P., MATOS, A. Qualidade nutricional e tecnológica dos alimentos na ótica do consumidor. *Rev. Ciênc. Agr.* vol. 40, n. sp, p. 255-265, 2017.
- SALOMÃO, R. *Infectologia: Bases Clínicas e Tratamento*. Rio de Janeiro, 2017.
- SANTOS, E.F.; FIGUEIREDO, E.F.G. Criptococose: consequência da infecção por *Cryptococcus neoformans* em pacientes com AIDS no Brasil. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 15, e150101522591, 2021
DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22591>
- SEIXAS, A. C. N. Criptococose – Estudo clínico, epidemiológico e microbiológico em hospitais públicos de João Pessoa, Brasil. Monografia (Departamento de Ciências Farmacêuticas), João Pessoa, 2008.
- SPADARI, C.C.; WIRTH, F.; LOPES, L.B.; ISHIDA, K. *New Approaches for Cryptococcosis Treatment*. *Microorganisms*, 2020.
- VERONESI, R; Focaccia, R. *Tratado de Infectologia*. 5ed., São Paulo: Editora Atheneu, 2015.