

Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil

Cryptococcosis in children in the State of Pará, Brazil

Maria do Perpétuo Socorro Costa Corrêa, Eliseth Costa Oliveira,
Rosineide Roseli Barros Seixas Duarte, Pedro Pereira Oliveira Pardal,
Flávio de Mattos Oliveira e Luiz Carlos Severo

Resumo *Relatam-se 19 casos de criptococose em crianças, diagnosticados em Belém, PA. Em nove pacientes a variedade do agente etiológico foi estudada e identificada como Cryptococcus neoformans var. gattii. A média de idade destes pacientes foi 7,8 anos (variação, 5-13 anos). Havia 5 meninas e 4 meninos (razão, 1,25:1). Cinco foram a óbito em três meses apesar do tratamento com anfotericina B (associada com fluconazol 3 ou fluocitosina 1). São comentados a existência de áreas de alta endemia da infecção por var. gattii no Pará e a gravidade da doença causada por essa variedade fúngica.*

Palavras-chaves: *Criptococose. Cryptococcus neoformans. Cryptococcus neoformans var. gattii. Infância. Meningite.*

Abstract *We report 19 cases of cryptococcosis in children, diagnosed in Belém, PA. In nine patients the variety of the etiologic agent was studied and identified as Cryptococcus neoformans var. gattii. The average age of these patients was 7.8 years (range, 5-13 years) There were 5 girls and 4 boys (ratio, 1.25:1). Amphotericin B treatment (associated with fluconazole 3 or fluocytosine 1) was given but five (56%) of these patients died in the following three months. The existence of highly endemic areas of infection by var. gattii in Pará, Brazil and the severity of the disease due to this fungal variety are commented.*

Key-words: *Cryptococcosis. Cryptococcus neoformans. Cryptococcus neoformans var. gattii. Childhood. Meningitis.*

Cryptococcus neoformans (teleomorfo, *Filobasidiella neoformans*) é um basidiomiceto, que se apresenta na forma tecidual como levedura encapsulada, corresponde a duas variedades fúngicas, com quatro sorotipos: var. *neoformans* (sorotipos A e D) e var. *gattii* (sorotipos B e C). É fungo ubíquo, que vive como sapróbio no meio ambiente: em solos contaminados com fezes de pombos (var. *neoformans*) e junto a eucaliptos (var. *gattii*), aquela de distribuição universal, esta

restrita a zonas de clima tropical e subtropical. A infecção criptococócica mais freqüentemente ocorre em pacientes imunodeprimidos (var. *neoformans*, fungo oportunista), mas pode ocorrer no hospedeiro normal (var. *gattii*, patógeno primário)⁴.

A raridade da ocorrência de criptococose em crianças pré-púberes⁴ justifica a apresentação de 19 casos de criptococose na infância, observados num hospital de Belém, Pará.

Hospital Universitário João de Barros Barreto, Universidade Federal do Pará, Belém, PA e Laboratório de Microbiologia Clínica, Instituto de Pesquisa e Diagnóstico (IPD), Santa Casa, Porto Alegre, RS.

Endereço para correspondência: Dr. L.C. Severo, IPD/Santa Casa, Annes Dias 285, 90020-090 Porto Alegre, RS.

Tel: 55 51 228-5208, Fax: 55 51 214-8435.

E-mail: severo@santacasa.tche.br

Recebido para publicação em 27/8/98.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de janeiro de 1992 a abril de 1998, 78 pacientes com criptococose foram internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, em Belém, Pará. Dezenove desses pacientes eram crianças menores de 13 anos de idade. Todos os doentes apresentavam sinais e sintomas de envolvimento do sistema nervoso central.

O líquido obtido foi examinado ao microscópio, diretamente ou após centrifugação, acrescido de nigrosina a 10%, e cultivado em meio de Sabouraud, incubado a 25°C.

Todas as amostras foram identificadas como *C. neoformans*, demonstração da cápsula ao exame direto e prova da uréia positiva nos cultivos. Repiques dos isolados dos últimos nove pacientes foram, também, enviados ao Laboratório de Microbiologia Clínica do Instituto Especializado em Pesquisa e Diagnóstico, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS. Recultivados e reexaminados foram submetidos a cultivo em meio de canavanina-glicina-azul de bromotimol¹⁵.

RESULTADOS

As 19 crianças com criptococose, todas naturais do Pará, tinham entre 2 e 13 anos de idade, 10 eram do sexo masculino e 9 eram meninas; com exceção

de um menino natural da capital do Estado — Belém — os demais procediam do interior do estado, a maioria residindo em zona rural (Tabela 1).

Tabela 1 - Criptococose na infância - aspectos epidemiológicos e clínicos.

Caso	Paciente	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	Procedência	Quadro clínico/tempo
1	CLP	8	F	21	Santa Isabel do Pará	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, vômito, tosse, emagrecimento, irritabilidade/2 meses
2	ECG	12	M	32	Irituia	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, vômito, alterações visuais/21 dias
3	LDR	6	F	16	Baião	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, vômito, desorientação/2 meses
4	AMS	11	F	36	Irituia	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, vômito, náuseas, alterações visuais/1 mês
5	MSC	8	M	22	Vigia	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, vômito, desnutrição/5 meses
6	JLG	8	M	17	Belém	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, vômito/7 dias
7	LLR	13	F	45	Capitão Poço	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, caquexia, emagrecimento, depressão do sensorio/1 mês
8	DRG	12	M	30	Vigia (rural)	Febre, cefaléia, dor torácica/1 mês
9	AJCC	10	M	20	Moju (rural)	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, dor no olhos/20 dias
10	RTG	11	M	28	Oeiras do Pará	Febre, cefaléia, vômito, náuseas/20 dias
11	ENS	12	M	15	Marabá	Febre, cefaléia, vômito, epistaxes/20 dias
12	VPV	8	F	16	Moju (rural)	Febre, cefaléia, convulsões/2 meses
13	NSG	6	F	15	Itupiranga	Febre, cefaléia, vômito, convulsões/45 dias
14	DPS	3	F		São João da Ponta	Febre, cefaléia, vômito/1 mês
15	LSB	5	M	24	Igarapé-Açu	Febre, cefaléia, rigidez de nuca/3 dias
16	JORC	11	M	22	Portel	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, vômito/14 dias
17	MLSG	11	M	26	Igarapé-Miri	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, vômito, torpor, coma/4 dias
18	JST	8	F	24	Marapanim	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, vômito, sonolência, torpor, confusão mental, petéquias/21 dias
19	MBRC	12	F	24	Maracanã	Febre, cefaléia, rigidez de nuca, sonolência/12 dias

Todos os pacientes apresentavam comprometimento do sistema nervoso central. Febre e cefaléia foram achados constantes. Rigidez de nuca e vômitos foram observados em 13 (68%) pacientes. Outras queixas: sinais e sintomas respiratórios em 10 (53%); alterações visuais em 9 (47%), ver Tabela 2.

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de 3 dias a 4 semanas em 14 (74%) pacientes e mais de um mês nos cinco pacientes restantes. Todos os pacientes receberam anfotericina B como tratamento inicial; em 11 deles foi associada a 5-fluorocitosina. Fluconazol foi associado em 10 pacientes. Seis pacientes foram

a óbito e 13 apresentaram melhora clínica. Desses 13 pacientes, 3 recaíram e foram reinternados, os 10 restantes foram acompanhados ambulatorialmente. Cegueira foi complicação observada em 5 pacientes.

As nove amostras, dos últimos nove pacientes, em que foi pesquisada a variedade fúngica, corresponderam todas a *C. neoformans* var. *gattii*.

Tabela 2 - Criptococose na infância – condições associadas, complicações e terapêutica.

Caso	Fungo	Condições associadas	Anfo B	5Fc	FLu	Evolução, tempo
1	<i>C. neoformans</i>	Insuficiência renal crônica, sepse, pneumonia, artralgias	+	-	-	Óbito, 7 dias
2	<i>C. neoformans</i>	Hipopotassemia, anemia	+	+	-	Melhora clínica, 4 meses
3	<i>C. neoformans</i>	Febre reumática	+	+	-	Melhora clínica, 2 meses
4	<i>C. neoformans</i>	Artralgias	+	+	-	Melhora clínica, 5 meses
5	<i>C. neoformans</i>	Parasitose intestinal, cegueira	+	+	+	Melhora clínica, 5 meses
6	<i>C. neoformans</i>	Pitíriase versicolor	+	+	-	Melhora clínica, 6 meses; reinternação
7	<i>C. neoformans</i>	Hidrocefalia, cegueira, hipopotassemia	+	-	+	Melhora clínica, 5 meses; reinternação
8	<i>C. neoformans</i>	Parasitose intestinal, surdez, cegueira, pneumonia	+	+	+	Melhora clínica, 4 meses; reinternação
9	<i>C. neoformans</i>	Pitíriase versicolor, aumento da tireóide, hepatomegalia	+	+	-	Melhora clínica, 6 meses
10	<i>C. neoformans</i>	Parasitose intestinal, escabiose, alteração visual	+	-	+	Melhora clínica, 6 meses
11	<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>	Escabiose, hipopotassemia	+	+	+	Melhora clínica, 7 meses
12	<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>	Pneumonia, cegueira, derivação ventrículo peritoneal	+	-	+	Melhora clínica, 7 meses
13	<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>	Pneumonia, malária, desnutrição	+	-	+	Óbito, 2 meses
14	<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>	Pneumonia, insuficiência renal crônica, cegueira	+	-	+	Óbito, 3 meses
15	<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>	Pneumonia, sepse	+	-	+	Óbito, 1 mês
16	<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>	Massa pulmonar, atrofia cortical, encefalite, sepse, hipopotassemia	+	+	+	Melhora clínica, 7 meses
17	<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>	Insuficiência respiratória, sepse	+	-	-	Óbito, 8 dias
18	<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>	Pneumonia	+	+	-	Óbito, 30 dias
19	<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>	Ausência de complicações	+	+	-	Melhora, 3 meses

Anfo B: anfotericina B, 5Fc: 5-fluorocitosina, FLu: fluconazol.

DISCUSSÃO

Criptococose tem sido descrita em pacientes de todas as idades. Contudo, ocorre com mais freqüência em adultos jovens e pessoas de meia idade, especialmente do sexo masculino⁷. No grupo pediátrico a micose basicamente ocorre nos imunodeprimidos³.

No Brasil, nos últimos anos houve incremento nos relatos de criptococose na criança^{1 2 6 7 9}, dos 29 casos relatados foi verificado a variedade fúngica em 5 pacientes^{1 7}, dois dos quais com

var. *gattii*¹. O aumento na incidência desta infecção fúngica na infância, pode ser atribuído a migração da população urbana para a zona rural, áreas de desmatamento da Região Amazônica, predominando a var. *gattii*¹, como verificado na presente série, bem como consequência de desnutrição² ou imunodeficiência adquirida^{6 7}.

Em um período de sete anos, 19 dentre 79 (24%) pacientes com criptococose, hospitalizados em Belém, foram crianças menores de 13 anos

de idade. Em nove (47%) das 19 crianças foi estabelecida como agente causador da micose *C. neoformans* var. *gattii*. Esse achado faz presumir que o Estado do Pará constitua uma região de alta endemicidade da criptococose por var. *gattii*.

A var. *gattii* de *C. neoformans* age como patógeno primário, infecta, usualmente, pacientes imunocompetentes residentes em área rural^{8 10 11}. O fungo tem tropismo especial pelo sistema nervoso central e mostra tendência a manter-se

como importante foco pulmonar^{10 11}. Mais rebelde ao tratamento com antifúngicos que a var. *neoformans*, foi causa de mortalidade em 56% dos nossos nove pacientes.

É importante que sejam feitos estudos multicêntricos sobre as variedades de *C. neoformans* causadores de criptococose nas regiões Norte e Nordeste brasileiras, provavelmente áreas de alta endemicidade de infecções por *C. neoformans* var. *gattii*¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cavalcanti MAS. Criptococose e seu agente no Meio-Norte, Estados do Piauí e Maranhão. Tese de doutorado, Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ-RJ) e Universidade Federal do Piauí, 1997.
2. Fontana MH, Coutinho MF, Camargo ES, Soviero B, Lima SSF, Matusiak R, Dias CG. Neurocriptococose na infância. Relato de três casos na primeira década de vida. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 45: 403-411, 1987.
3. Gavai M, Gaur S, Frenkel LD. Successful treatment of cryptococcosis in a premature neonate. The Pediatric Infectious Disease Journal 14: 1009-1010, 1995.
4. Kwon-Chung KJ, Bennet JE. Cryptococcosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennet JE (eds) Medical mycology. Philadelphia, Lea & Febiger, chap 16, p. 397-446, 1992.
5. Kwon-Chung KJ, Polacheck I, Bennet JE. Improved diagnosis medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotype B and C). Journal of Clinical Microbiology 15:535-537, 1982.
6. Py EA, Alôe M, Burlamaqui L, Guasti S, Monerat PJT. Relato de cinco casos de meningite criptocócica em crianças com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Arquivos Brasileiros de Pediatria 4: 15-20, 1997.
7. Rozenbaum R, Gonçalves AJR. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. Clinical Infectious Diseases 18: 369-380, 1994.
8. Rozenbaum R, Gonçalves AJR, Wanke B, Caiuby J, Clemente H, Lazera MS, Monteiro PCF, Londero AT. *Cryptococcus neoformans* varieties as agent of cryptococcosis in Brazil. Mycopathologia 119: 133-136, 1992.
9. Santos A, Oliveira MYS, Moura EFA, Ohana B. Criptocose. Apresentação de um caso clínico em criança de baixa idade. Jornal de Pediatria 53; 183-186, 1982.
10. Severo LC, Oliveira EC, Silva ABM, Pardal PPO. Clinical manifestation of 26 cases of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. Third International Conference on *Cryptococcus* and cryptococcosis. In: Abstract of Institut Pasteur, Paris, p. 182, 1996.
11. Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infection with two varieties of *Cryptococcus neoformans*. Clinical Infectious Diseases 21: 28-34, 1995.