

CRIPTOCOCOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA CAUSADA POR ARRANHADURA DE GATO EM PACIENTE COM IMUNOSSUPRESSÃO IATROGÊNICA

Autores

Maria Cristina d'Ascensão Mansur ¹
Flávia Marina Coelho Lamounier ²
Milton Silos Marchi ³
Bruno Cortes Gonçalves ⁴
Rodrigo Negri Pereira ⁴

RESUMO

Trata-se de relato de um caso de Criptococose cutânea primária em paciente com bronquite crônica usuário de corticoesteróides há 25 anos. A lesão era nodular em mão, devido trauma local por arranhadura de gato. O diagnóstico foi confirmado por histopatologia e cultura. Itraconazol foi a terapêutica instituída e observamos boa evolução da lesão. Esta infecção, oportunista, na forma cutânea é rara e pode preceder comprometimento sistêmico. Em pacientes susceptíveis deve ser sempre suspeitada, já que o diagnóstico não é fácil e adequada terapia em tempo hábil pode prevenir piores complicações.

UNITERMOS

Criptococose, imunossupressão, arranhadura de gato.

- 1 - Pós doutorado na Universidade da Califórnia, USA; Doutorado na UFRJ e Mestrado na UFF; Residência no Hospital das Clínicas de São Paulo; Professora da Disciplina de Dermatologia da UFJF
- 2 - Pós Graduanda de Dermatologia do HU / UFJF
- 3 - Professor adjunto de Dermatologia da UFJF
- 4 - Acadêmicos de medicina da UFJF

A criptococose é uma infecção de caráter agudo, subagudo ou crônico causada pelo *Cryptococcus neoformans* – levedura oportunista. De distribuição mundial, predomina em locais de solo enriquecido com fezes de pombo e de outras aves. Atinge principalmente a faixa etária de 30 a 60 anos. Geralmente a via de transmissão é o trato respiratório com envolvimento pulmonar primário e, através de disseminação hematogênica, pode atingir outros órgãos – especialmente o sistema nervoso central. Lesões cutâneas primárias são raras e podem ocorrer devido inoculação direta na pele

de microorganismos, mediante trauma local. Relatamos um caso de infecção exclusivamente cutânea onde o paciente, após trauma por arranhadura de gato, desenvolveu lesão túbero-nodular de consistência gelatinosa no dorso da mão. Este paciente era usuário de Betametasona há 25 anos por ser portador de Doença pulmonar obstrutiva crônica. Salienciamos a importância de incluir a criptococose no diagnóstico diferencial de pacientes susceptíveis / imunossuprimidos, além de enfatizar o aspecto raríssimo da inoculação primária desta infecção.

RELATO DE CASO

Paciente A.L.E., 61 anos, masculino, pecuarista, natural de Rio Preto (MG).

Refere que há 30 dias sofreu arranhadura de gato no dorso da mão direita. A escoriação inicial evoluiu progressivamente para lesão túbero nodular com áreas de consistência gelatinosa e outras de consistência endurecida, medindo aproximadamente 4cm x 5cm de diâmetro. Simultaneamente surgiu nova lesão, ao lado da primária, de aspecto semelhante.

O paciente é portador de bronquite crônica e há 25 anos faz uso contínuo de corticoesteróides (betametasona).

No momento do exame apresentava-se com bom estado geral, tossindo (tosse com secreção mucóide). À ausculta respiratória, notava-se discretos roncos e sibilos difusos em ambos campos pleuro-pulmonares. Eupneico. Exame dos outros sistemas apresentava-se sem alterações dignas de nota.

Exame histopatológico

Os cortes histológicos evidenciaram estruturas fúngicas arredondadas, coradas positivamente pelo PAS e envolvidas por cápsula espessa. Os fungos estão presentes em vacúolos acometendo a derme em

toda a sua extensão, circundados por áreas de fibroplasia e moderado infiltrado inflamatório misto com predomínio de histiócitos.

Exame micológico direto e cultura

Ágar Sabourraud-Dextrose com clorafenicol: À macroscopia observa-se colônias de coloração creme-clara, de textura mucóide.

Ágar – Alpiste: Crescimento neste meio e produção de pigmento marrom.

Urease: positiva.

Microscopia: Blastocónídeos encapsulados, alguns com brotamentos.

Exames complementares

Realizamos radiografia de tórax, hemocultura, VHS, avaliação da função renal e hepática, avaliação do líquido e tomografia computadorizada do crânio, que se revelaram sem alterações. Pesquisa de anticorpo anti-HIV pelo método Elisa foi negativa. Sendo assim foi descartada a possibilidade de comprometimento sistêmico da infecção.

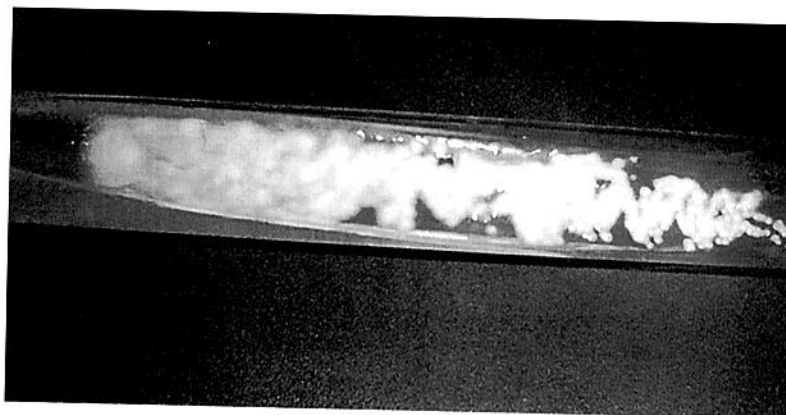
O paciente foi tratado com Itraconazol 400mg/dia por 7 meses. Evoluiu com melhora do quadro.

Fotografia 1



Lesão tubero nodular com áreas de consistência gelatinosa e outras endurecidas

Fotografia 2



Cultura: colônias de textura mucóide e coloração creme clara

DISCUSSÃO

A criptococose é uma micose sistêmica que envolve mais frequentemente pulmões e sistema nervoso e, com menos frequência, pele e sistema esquelético. É infecção oportunista, de importância crescente com o advento da AIDS, atingindo 6 a 10% destes pacientes^{1,2,3}.

O agente etiológico, *Cryptococcus neoformans*, é um fungo leveduriforme gemulante, de forma oval ou esférica e encapsulado. Existem 4 sorotipos diferentes – A, B, C e D. Sendo o primeiro e último os mais comumente isolados nos pacientes. São encontrados no solo e em ou-

tras áreas ambientais contaminadas por excretas de pombos. No Brasil é mais comum o sorotipo A^{1,2,4,5}. O sorotipo D tem maior tendência a produzir lesões cutâneas sem envolvimento sistêmico que os outros⁶. O *Cryptococcus* cresce em meios de cultura sólidos a 37°C. As colônias são lisas amareladas ou acastanhadas e crescem, em geral, uma semana após inoculação. Não são bem corados por Hematoxilina-eosina, corando-se facilmente pelos métodos metenamina-prata de Gomori (GMS), Fontana - Masson ou com ácido periódico de Schiff (PAS). A mucicarmina dá ao

polissacarídeo capsular uma coloração rósea. Azul de metileno também é usado para corar a cápsula ^{1,2,4,5,7}. Apesar da variedade *neoformans* ser mais comum, há relato de infecção pela variedade *gattii* ⁸.

A criptococose tem distribuição mundial. A infecção é contraída, geralmente, por inalação e dissemina-se por via hematogênica. Ocasionalmente ocorre inoculação direta na pele devido trauma local, porém tal condição é rara. Transmissão interpessoal e de animais para homem ainda não é comprovada ^{1,2,4}. No caso relatado houve inoculação primária por arranhadura de gato.

Alguns estudos parecem não relacionar a infecção com sexo, raça ou profissão ^{1,9,3}. A idade mais freqüentemente acometida é dos 30 aos 60 anos - indivíduos adultos geralmente com doença sistêmica ^{2,4}. A imunidade do hospedeiro depende de células T sensibilizadas e funcionantes. Condições predisponentes incluem a terapia com corticoesteróides e antibióticos de forma prolongada ⁵, processos malignos linforreticulares (Hodgkin), infecção pelo HIV, sarcoidose, doenças do colágeno e transplante de órgãos sólidos - como fígado e rim ^{1,2,4,5}. Como exemplifica o caso em questão em que o paciente era usuário crônico de Betametasona. Apesar disso a doença pode ocorrer em paciente que não apresente nenhuma condição de base ^{1,5,10}.

A criptococose cutânea ocorre mais freqüentemente como resultado de disseminação de foco nervoso ou pulmonar, ocorrendo em 10 a 20% dos casos de doença disseminada. Infecção cutânea primária é rara ^{1,2,4,7}. Esta pode preceder envolvimento do SNC por 2 a 3 meses ^{2,11,12,3} e ter evolução fatal ¹³. Nosso paciente foi exaustivamente investigado quanto ao possível comprometimento sistêmico e acompanhado de perto durante o tratamento, não tendo sido evidenciado infecção extracutânea. As lesões são polimorfas ou inespecíficas, assumem forma de pápulas, pústulas, nódulos, erupções acneiformes, equimoses, abscessos, úlceras de borda indeterminadas ^{14,15} ou fístulas. Celulite com eritema e

endurado ocorre em transplantados tratados com corticoesteróides. Em pacientes com Aids, pápulas umbilicadas (molusco contagioso - like) ocorrem com frequência ^{1,2,4,5}, além de lesões que lembram infecção herpética e sarcoma de Kaposi ^{2,3}, bem como associação dessas lesões mais raramente ¹⁶. Cancros na mucosa oral são raros ^{1,17}. Localizam-se principalmente na face e pescoço ^{2,4,3}, porém há relatos de acometimento de região epigástrica ¹⁸, dedos ¹⁹, mãos ^{20,14,12}, braços ^{8,21,12}, e pernas ¹². Por isso, o diagnóstico diferencial com outras dermatoses, somente sob o aspecto clínico, é muito difícil. A doença deve ser suspeitada em qualquer paciente imunocomprometido que apresente uma lesão de pele não característica, principalmente se tiver sinais meníngeos associados ^{2,5}.

A exclusão de doença sistêmica não é fácil e o diagnóstico definitivo depende do isolamento do fungo em cultura e achado no material (tecido ou líquido) obtido dos locais acometidos. O antígeno criptocócico polissacarídeo pode ser encontrado em 90% dos casos de acometimento do liquor e em 75% no sangue, pela técnica de aglutinação das partículas de látex ao antígeno de revestimento. Apesar de sua alta especificidade e sensibilidade, devemos lembrar que fator reumatoide e infecção disseminada pelo *Trichosporon beige-lyi* podem produzir falso-positivo. Muitas vezes, não é fácil a exclusão de doença disseminada, sendo necessário a realização de hemoculturas, radiografia de tórax, exame do liquor cérebro espinhal, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética do crânio, além de outras provas diagnósticas de rotina. Coloração com tinta nanquim de liquor, swab da garganta, escarro, lesões da pele e outros fluidos pode revelar a levedura ^{1,2,4,15}. Anticorpos anticriptococos não auxiliam o diagnóstico ².

O diagnóstico da infecção cutânea dependerá sempre de exames histopatológicos e cultura de material obtido da lesão (biópsia ou aspirado) ^{2,4,10}. Na histopatologia, dois tipos de reações podem ser en-

contradas: Gelatinosa e Granulomatosa. A reação do tipo gelatinoso ou frouxo é a mais comum – encontrada no caso relatado - e apresenta numerosos organismos sem resposta inflamatória significativa. A reação do tipo granulomatoso tuberculóide ou denso, com número menor de fungos, apresenta infiltrado polimorfo de histiócitos, linfócitos e células gigantes. Entre os dois extremos há um largo espectro de lesões intermediárias. Abscesso de células polimorfonucleares pode estar presente^{2,4,5}. O fungo é identificado pelas colorações citadas anteriormente. Associação de *Cryptococcus neoformans* e *Pneumocystis carinii* já foi encontrada em lesão cutânea^{22,23}.

O tratamento deve ser o mais precoce possível, considerando sua evolução para doença sistêmica.

A terapia de escolha para a infecção disseminada é Anfotericina B intravenosa (0,3 a 1,0 mg/Kg/dia) por 6 semanas e 10 no caso de comprometimento do SNC, ou até negatização da pesquisa direta de fungo no liquor. Podendo ou não associar a fluocitosina oral (75 a 150 mg/kg/dia). O uso de fluocitosina em pacientes aidséticos ainda é controverso, devido sua alta toxicidade para estes indivíduos, particularmente a supressão da medula óssea.

Os triazóis, de uso oral, Fluconazol e Itraconazol têm sido indicados como boa opção terapêutica para criptococose sistêmica. O Fluconazol (400 mg/dia) tem sido colocado como terapia de primeira linha na supressão crônica em pacientes com AIDS, para tratamento de infecção cutânea primária e para pacientes com doença sistêmica que apresentaram intolerância à

Anfotericina B, considerando sua penetração no SNC. A esterilização do liquor pelo Fluconazol é mais lenta em comparação à Anfotericina B^{2,4,24}. Para micoses cutâneas, incluindo outras além da criptococose, é indicada doses menores (150 mg)²⁴. É usado, ainda, após período de 2 a 3 semanas de tratamento intravenoso, devendo permanecer por 6 semanas ou até cura das lesões. Esta troca é considerada segura^{4,14}. É demonstrado que suas concentrações nos líquidos corpóreos não diferem nos diversos perfis dos pacientes²⁴.

O Itraconazol é usado nas doses de 400 mg/dia por 4 a 8 semanas e 200 mg/dia por 6 meses ou até melhora clínica^{4,19,21,25}. Usamos esta droga e obtivemos ótima resposta. O cetoconazol é uma alternativa para doença cutânea isolada, na dose de 400 mg/dia por 3 a 6 meses⁴.

O tratamento tópico, para lesão cutânea exclusiva, já foi experimentado com insucesso²⁵.

A terapia de manutenção não está indicada nos pacientes imunodeprimidos por causas diversas da AIDS^{4,12}. Sendo assim, não a faremos no nosso paciente. Nos pacientes aidséticos com meningite criptocócica a terapia de manutenção com Fluconazol é mais eficaz do que com Anfotericina B¹. As consequências da criptococose são significativamente piores na população aidsética do que na população não-aidsética. Câncer linforreticular, comprometimento meníngeo e títulos de antígeno anticriptocócico séricos antes do tratamento $\geq 1:32$ afetam a sobrevivência dos pacientes^{1,13}.



**PRIMARY CUTANEOUS
CRYPTOCOCCOSIS CAUSED BY CAT
SCRATCHING IN A IATROGENIC
IMMUNOSUPRESSED PACIENT**

This is a case report of a patient with cutaneous cryptococcosis who used steroids for 25 years. The lesion was a nodule on his hand, after local injury by cat scratching. The diagnosis was confirmed by histopathological examination and culture. Itraconazole

was the chosen treatment, and evolution was good. This opportunistic infection in the cutaneous form is rare and it can be the first sign of disseminated cryptococcosis. It should be always suspected, because the diagnosis is not easy and the correct therapy can prevent complications.

KEY WORDS

Cryptococcosis, immunosuppression, cat scratching.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 - CECIL. Tratado de Medicina Interna. 19ª. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1993. 1934 – 1936.
- 2 - CHANG, L W AND TOMECKI, K J. Deep fungal and oportunic mycoses in : Arndt K. A. et al. Cutaneous Medicine and Surgery. 1ª. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996. 1060-1.
- 3 - MURAKAWA, G J; KERSCHMANN, R., BERGER, T. Cutaneous Cryptococcus infection and AIDS. Report of 12 casos and reiew of the literature. Arch-Dermatol, 132(5): 545-548, may 1996.
- 4 - RAMOS, L M; RODRIGUEZ D F; CAFÉ M E M; PINTO J M; SOUSA M S L A. Criptococose cutânea primária: relato de um caso em imunossuprimido. An Bras Dermatol, 73(5):425-428, set/out. 1998.
- 5 - SAMPAIO, S A P; RIVITTI, E A. Dermatologia. 1ª São Paulo, Artes Médicas, 1998. 559-660
- 6 - NAKA, W; MASUDA, M. et al. Primary cutaneous cryptococcosis and Cryptococcus neoformans sertype D. Clin Exp Dermatol, 20(3): 221-5, may 1995.
- 7 - DIMINO; E L; GUREVITCH; A W. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. J Am Acad Dermatol, 32: 844-50, 1995.
- 8 - HAMANN, I D et al. Primary criptococcal cellulitis caused by Cryptococcus neoformans var. gattii in a immunocompetent host. Austr J Dermatol, 38 (1): 29-32, 1997.
- 9 - MURAKAWA; G J et al. Cutaneous cryptococcus infection and Aids. Report of 12 cases na report of literature. Arch Dermatol, 132 (5): 545-8, 1996.
- 10 - ANTONY, S A; ANTONY, S J. Primary cutaneous Cryptococcus in nonimmunocompromised patients. Cutis, 56 (2): 96-8, 1995.
- 11 - MANFREDI, R et al. Morphologic features and clinical significance of skin involvement in patients with Aids – related cryptococcosis. Acta Derm Venereol, 76 (1): 72-4, 1996.
- 12 - VANDERSMISSEN, G et al. Cutaneous cryptococcosis in corticosteroid-treated patients without AIDS. Acta-Clin-Belg, 51(2):111-7, 1996
- 13 - YU-RY. Cutaneous cryptococcosis. Mycoses, 39 (5-6): 207-10, 1996.
- 14 - Vogelaers, D et al. A case of primary cutaneous criptococcosis. Eur-J-Clin-Microbiol-Infect-Dis, 16 (2): 150-2, 1997.
- 15 - PINTO, J M. Doenças infecciosas com manifestações dermatológicas. 1ª. Rio de Janeiro, Meds, 1994. 474-7.
- 16 - GLASSMAN, S J; HALE, M J. Cutaneous cryptococcosis and Kaposi's sarcoma occurring in the same lesions in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Clin-Exp-Dermatol, 20 (6): 480-6, 1995.
- 17 - EISEN, D; SEXTON, J. Disorders of oral Mucous Membranes. in : Arndt K. A. et al. Cutaneous Medicine and Surgery. 1ª. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996. 1335.
- 18 - HANDA, S et al. Primary cutaneous cryptococcosis in na immune competent patient. J-Eur-art16.

Acad-Dermatol-Venereol, 10 (2): 167-9, 1998.

19 - MICALIZZI, C et al. Primary cutaneous cryptococcosis in na immunocompetent pigeon keeper. *Clin-Exp-Dermatol*, 22 (4): 195-7, 1997.

20 - GATTI, M; DISILVERIO, A; CESPAS, M; MOSCA, M. Primary unusual cutaneous cryptococcosis in na HIV former drug-abuser patient. *Mycoses*, 40 (3-4-0):101-2, 1997.

21 - BOHNE, T et al. Primary cutaneous cryptococcosis following trauma of the right forearm. *Mycoses*, 39(11-12): 457-9, 1996.

22 - SANDLER, B; POTTER, T S; HASHIMOTO,K.

Cutaneous Pneumocystis carinii and Cryptococcus neoformans in AIDS. *Br-J-Dermatol*, 134 (1): 159-63, 1996.

23 - MYERS, A S; KAMINO, H. Cutaneous cryptococcosis and histoplasmosis coinfection in a patient with Aids. *J-AM-Acad-Dermatol*, 34 (5): 898-900, 1996.

24 - DEBRUYNE, D. Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses. *Clin-Pharmacokinet*, 33 (1): 52-77, 1997.

25 - PINESKI, R et al. Cutaneous cryptococcosis in a patient receiving chronic immunosuppressive therapy, *Cutis*, 57 (4): 229-31, 1996.