

# Relato de um caso típico de criptococose cutânea primária em paciente imunocompetente - uma entidade rara e distinta

Victoria Romanini Brambilla<sup>1</sup>, Ana Cristina Mendonça Garcia<sup>1</sup>,  
Murilo de Oliveira Lima Carapeba<sup>II</sup>, Karina Nacano Guariento<sup>1</sup>

Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

## RESUMO

**Contexto:** Criptococose é infecção causada pelo *Cryptococcus neoformans* que acomete predominantemente imunossuprimidos. A transmissão ocorre geralmente por inalação, atingindo inicialmente os pulmões, podendo se disseminar, chamada criptococose disseminada. Caso ocorra apenas lesões cutâneas, denomina-se criptococose cutânea primária. O presente relato visa demonstrar um caso de criptococose cutânea primária com lesão cutânea característica em paciente imunocompetente, condição raramente encontrada. **Descrição do caso:** Relata-se o caso de um paciente, idoso, morador em área rural, imunocompetente, que desenvolveu lesão compatível com criptococose cutânea primária. **Discussão:** O envolvimento cutâneo na criptococose disseminada ocorre em cerca de 10% dos casos, por sua vez, a criptococose cutânea primária é rara e controversa. Ambas ocorrem com maior frequência em pacientes imunocomprometidos, entretanto, em alguns casos, nenhuma depressão imune é encontrada. A criptococose cutânea primária se diferencia da criptococose disseminada por características clínicas e particularidades como idade, sexo e área de residência da população acometida. O tratamento depende da extensão do acometimento e do estado imunológico do paciente. **Conclusão:** Entidade rara, encontramos poucos casos semelhantes na literatura de criptococose cutânea primária em pacientes imunocompetentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Criptococose, imunidade, tratamento farmacológico, diagnóstico, população rural

## INTRODUÇÃO

Criptococose, também conhecida como doença de Busse-Buschke ou blastomicose europeia, é uma infecção fúngica que acomete, mais frequentemente, imunossuprimidos, sendo rara em imunocompetentes.<sup>1,2</sup>

Causada por uma levedura chamada *Cryptococcus neoformans*, possui duas variantes, *Cryptococcus neoformans var. neoformans* e *Cryptococcus neoformans var. gattii*. A primeira é comumente associada a infecções em pacientes imunocomprometidos, enquanto *Cryptococcus neoformans var. gattii* afeta predominantemente hospedeiros imunocompetentes,

<sup>1</sup>Residentes de Dermatologia da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente (SP), Brasil.

<sup>II</sup>Chefe do Serviço de Dermatologia da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente (SP), Brasil.

Editor responsável por esta seção:

**Hamilton Ometto Stolf.** Professor colaborador da Disciplina de Dermatologia da FCM-Unicamp, Campinas (SP) e professor aposentado do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (FMB-Unesp).

Endereço para correspondência:

Ana Cristina Mendonça Garcia

HR Hospital Regional de Presidente Prudente

R. José Bongiovani, 1.297 — Cidade Universitária — Presidente Prudente (SP) — CEP 19050-680

Tel. (18) 3229-1500 — E-mail: ana.mendoncagarcia@gmail.com

Fonte de fomento: nenhuma. Conflito de interesse: nenhum.

Entrada: 8 de outubro de 2019. Última modificação: 28 de janeiro de 2020. Aceite: 10 de fevereiro de 2020.

porém é extremamente incomum. Este agente apresenta distribuição ambiental, sendo encontrado em galhos de árvores, excretas de aves, solo, frutas, vegetais em decomposição e em poeira doméstica.<sup>1-3</sup>

Transmitida principalmente por via inalatória e, mais raramente, pelo trato gastrointestinal ou pela pele, a doença é geralmente assintomática, autolimitada e restrita aos pulmões em até 90% dos casos. Sua disseminação é por via hematogênica, podendo acometer, além dos pulmões, o sistema nervoso central e a pele, sendo, então, definida como criptococose disseminada. Caso ocorra apenas lesão cutânea, sem doença sistêmica, é denominada criptococose cutânea primária.<sup>1-4</sup>

O presente relato visa demonstrar um caso de criptococose cutânea primária com lesão cutânea característica em paciente imunocompetente, condição raramente encontrada, além de reiterar a diferença entre essa forma clínica e a criptococose disseminada.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 84 anos de idade, branco, trabalhador rural, queixando-se de lesão na face flexora do antebraço direito há 30 dias, assintomática, porém com crescimento progressivo. Negava sinais ou sintomas sistêmicos. Não sabia relatar trauma prévio, mas referiu contato com excretas de aves. Apresentava antecedentes de hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo e divertículo de Zenker. Ao exame físico: placa eritematosa infiltrada, mal delimitada, localizada no antebraço direito, exibindo múltiplas nodulações na superfície, centro ulcerado e recoberto por crostas hemáticas (**Figura 1**). Sem outras alterações nos demais órgãos e sistemas. Realizada biópsia da lesão (**Figura 2**). Sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV), imunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA), eletroforese de proteínas, hemograma, exames bioquímicos, imunofenotipagem do sangue periférico (CD4, CD8, CD19, CD56, CD45RO/CD4), raio x de tórax e punção líquórica dentro da normalidade, além de resultado negativo para prova tuberculínica (PPD) em duas leituras. Foi tratado com fluconazol, 400 mg/dia por via endovenosa, por sete dias, seguido por 400 mg/dia por via oral, com plano terapêutico de seis meses. A resposta foi próspera, observando regressão total da lesão no quinto mês de tratamento (**Figura 3**). Mantido seguimento ambulatorial mensal durante todo o período estipulado para o tratamento e, após resolução clínica do quadro, foram realizadas duas consultas com intervalo trimestral com objetivo de avaliar recidiva e surgimento de novos sintomas. O paciente permaneceu assintomático, sem queixas envolvendo outros órgãos ou sistemas e com cicatrização completa da lesão cutânea.

Mantém ainda acompanhamento no nosso serviço, com nova consulta programada para seis meses.

Foram obtidos termo de consentimento livre e esclarecido do paciente previamente à descrição do caso e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa no dia 20 de novembro de 2019, sob o número de protocolo 24254619.2.0000.5515.

## DISCUSSÃO

A infecção pelos agentes da criptococose ocorre principalmente por via inalatória, alojando-se inicialmente nos pulmões. Nos hospedeiros imunocompetentes, a infecção causa sintomas quase imperceptíveis, é autolimitada e fica restrita a esse órgão em até 90% dos casos. Raramente a transmissão pode ocorrer pelo trato gastrointestinal ou pela pele. A principal via de disseminação da doença é hematogênica, havendo tropismo pelo sistema nervoso central, podendo, também,

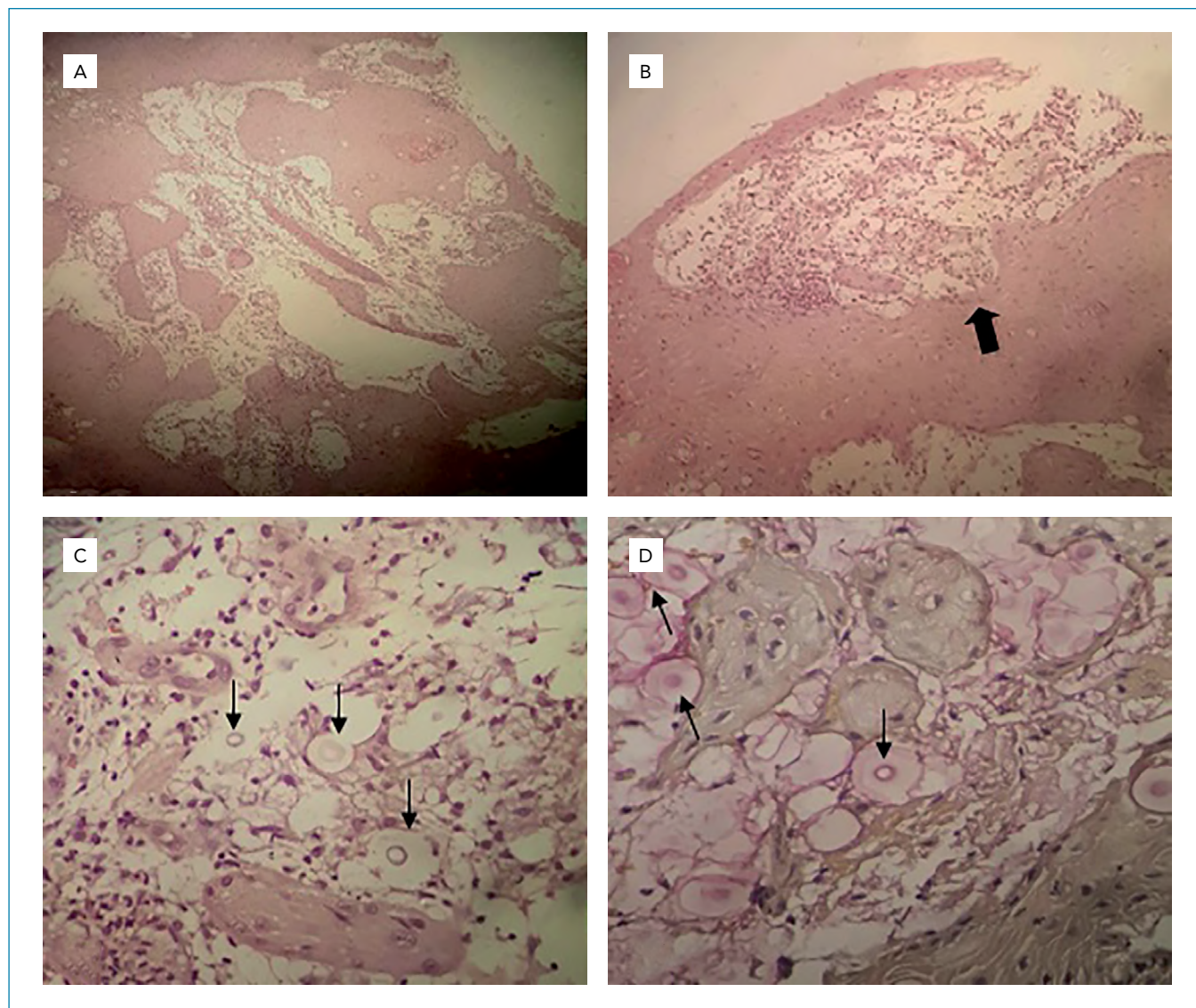


**Figura 1.** Placa eritematosa infiltrada, mal delimitada no antebraço direito, com múltiplas nodulações na superfície, centro ulcerado e recoberto por crostas hemáticas.

acometer outros órgãos, incluindo a pele. Infecções no sistema circulatório tendem a ocorrer em pacientes com alguma depressão do sistema imune, ocasionando doença disseminada.<sup>2</sup>

O envolvimento cutâneo na criptococose disseminada ocorre em cerca de 10% dos casos, podendo representar manifestação localizada ou ser primeira manifestação de doença sistêmica. Por sua vez, a criptococose cutânea primária é rara e controversa. A baixa incidência mundial documentada de criptococose pode ser justificada pelo caráter subclínico, variado e autolimitado das lesões, resultando no subdiagnóstico.<sup>1-4</sup>

A criptococose cutânea primária se diferencia da criptococose disseminada por características clínicas e particularidades como idade, sexo e área de residência da população acometida. Ambas ocorrem com maior frequência em pacientes imunocomprometidos, entretanto, em alguns casos, nenhuma depressão imune é encontrada. Na criptococose cutânea primária, há acometimento predominante de homens idosos, com lesões como celulite e ulceração, em uma área limitada e exposta da pele, geralmente nos membros superiores. Grande parte ocorre em áreas rurais e apresenta história de trauma local e exposição à excretas de aves. Já na criptococose



**Figura 2.** Fotomicroscopia da pele. A – Hiperplasia pseudoepiteliomatosa da epiderme (hematoxilina-eosina, aumento de 40x). B – Área de edema na derme com infiltrado inflamatório (seta larga) (hematoxilina-eosina, aumento de 100x). C – Detalhe do infiltrado inflamatório misto (linfócitos e neutrófilos) com várias estruturas grandes, arredondadas, com parede dupla (setas) (hematoxilina-eosina, aumento de 400x). D – Detalhe da parede de mucina do fungo (setas) sem brotamento aparente (coloração de mucicarmim, aumento de 400x). Diagnóstico: criptococose.



disseminada, as lesões costumam ser múltiplas e dispersas, podendo ser umbilicadas (molusco-símile), acneiformes, nodulares, herpetiformes ou celulite-símile. Apresentam-se em áreas expostas ou não e ocorre com maior frequência em áreas urbanas.<sup>1,5</sup>

Realizada busca nas principais bases de dados (**Tabela 1**) encontramos poucos casos de criptococose cutânea primária em indivíduos imunocompetentes, sendo a grande maioria de ocorrência em pacientes com imunossupressão associada, seja HIV, transplantados de órgãos, tratamento com imunossupressores ou quimioterapia. A quase totalidade dos casos relatados de criptococose cutânea primária em pacientes imunocompetentes publicados mostram-se semelhantes



**Figura 3.** Após cinco meses de tratamento com fluconazol via oral, observa-se regressão total da lesão, apresentando apenas processo cicatricial local.

a este, atingindo principalmente homens de idade avançada, moradores da zona rural, com história de trauma prévio ou contato com excremento de aves, apresentando-se com lesões ulceradas em áreas expostas.<sup>1-6</sup>

O diagnóstico da criptococose pode ser feito pelo exame histopatológico, com infiltração granulomatosa; exame direto de líquidos corporais, com visualização do fungo encapsulado; cultura; e detecção do antígeno polisacarídico do criptococo no soro e no líquido. Testes sorológicos positivos indicam doença disseminada e os títulos são diretamente proporcionais à gravidade, resposta ao tratamento e prognóstico.<sup>5</sup>

O tratamento depende da extensão do acometimento e do estado imunológico do paciente sendo o fluconazol e a anfotericina B as drogas mais recomendadas. O fluconazol, 400 mg/dia por via oral, por 6 a 12 meses, é primeira escolha para casos leves a moderados, doença localizada, sem acometimento do sistema nervoso central ou imunossupressão. A anfotericina B, por via endovenosa, é indicada para ataque e, em associação ao fluconazol, para manutenção em quadros graves, pacientes imunossuprimidos ou com comprometimento de meninges.

Outras opções para doença cutânea isolada incluem derivados imidazólicos como cetoconazol e itraconazol.<sup>4,5</sup> Neste relato de caso, o paciente foi tratado com fluconazol via oral e apresentou excelente resposta terapêutica, sendo completado seis meses de tratamento sem intercorrências e com regressão total da lesão.

Ainda há dúvidas se a criptococose cutânea primária e criptococose disseminada representam entidades distintas, pois já foi descrito na literatura caso de paciente imunocompetente com lesão típica de criptococose cutânea primária, porém com investigação positiva para acometimento meníngeo, apontando para quadro de criptococose disseminada.<sup>7</sup> Isso nos possibilita um alerta para a necessidade de investigação sistêmica abrangente em todos os casos de criptococose, mesmo em pacientes imunocompetentes com lesões cutâneas localizadas, pois o não diagnóstico de alterações sistêmicas pode resultar em consequências catastróficas para o paciente devido a tratamento inadequado.

**Tabela 1.** Resultado da busca nas principais bases de dados realizada no dia 13 de outubro de 2019

Base de dados	Estratégia	Resultados	Artigos relacionados
LILACS (via BVS)	"cryptococcosis"[MeSH Terms] AND "immunocompetence"[MeSH Terms]	10	0
	"imunocompetente"[All Fields] AND "criptococose"[DeCS]	9	1
	"imunocompetente"[All Fields] AND "criptococosis"[DeCS]	9	0
MEDLINE (via PubMed)	cutaneous[All Fields] AND ("cryptococcosis"[MeSH Terms] OR "cryptococcosis"[All Fields]) AND ("immunocompetence"[MeSH Terms] OR "immunocompetence"[All Fields])	29	15
PubMed central	cutaneous[All Fields] AND ("cryptococcosis"[MeSH Terms] OR "cryptococcosis"[All Fields]) AND ("immunocompetence"[MeSH Terms] OR "immunocompetence"[All Fields])	29	0

Criptococose cutânea primária em paciente imunocompetente.

## CONCLUSÃO

Entidade rara, encontramos poucos casos semelhantes na literatura de criptococose cutânea primária em pacientes

imunocompetentes. Além do diagnóstico cutâneo, é importante a exaustiva investigação para identificar possível doença multissistêmica e imunossupressão associada, possibilitando, então, o manejo correto da patologia e desfecho próspero.

## REFERÊNCIAS

1. Nasser N, Nasser Filho N, Vieira AG. Criptococose cutânea primária em paciente imunocompetente. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1178-80. doi: 10.1590/S0365-05962011000600018.
2. Christianson JC, Enberg W, Andes D. Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts. *Med Mycol*. 2003;41(3):177-88. PMID: 12964709; doi: 10.1080/1369378031000137224.
3. Neuville S, Dromer F, Morin O, et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):337-47. PMID: 12539076; doi: 10.1086/345956.
4. Iacobellis FW, Jacobs MI, Cohen RP. Primary cutaneous cryptococcosis. *Arch Dermatol*. 1979;115(8):984-5. PMID: 464630.
5. Noble RC, Fajardo LF. Primary cutaneous cryptococcosis: review and morphologic study. *Am J Clin Pathol*. 1972;57(1):13-22. PMID: 4332932; doi: 10.1093/ajcp/57.1.13.
6. Werchniak AE, Baughman RD. Primary cutaneous cryptococcosis in an elderly man. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(2):159-60. PMID: 14987274; doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01475.x.
7. Amaral DM, Capelato Rocha RC, Prestes Carneiro LE, Vasconcelos DM, Morgado de Abreu MAM. Criptococose disseminada em paciente imunocompetente, manifestando-se na pele com tumoração única, semelhante às formas cutâneas primárias. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5 Supl 1):S29-31. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/102612/Criptococose-disseminada-em-paciente-imunocompetente--manifestando-se-na-pele-com-tumoracao-unica--semelhante-as-formas-cutaneas-primarias->. Acessado em 2019 (9 out).