

MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO COSTA CORRÊA

NEUROCRIPTOCOCOSE PEDIÁTRICA NO ESTADO DO
PARÁ: Espectro de achados tomográficos na
infecção por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*

BELÉM
2001

98115

MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO COSTA CORRÊA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Núcleo de Medicina Tropical
BIBLIOTECA

NEUROCRIPTOCOCOSE PEDIÁTRICA NO ESTADO DO
PARÁ: Espectro de achados tomográficos na
infecção por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*

616.969098115
C 824 n
D15

BELÉM
2001

MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO COSTA CORRÊA

**NEUROCRÍPTOCOCOSE PEDIÁTRICA NO ESTADO DO
PARÁ: Espectro de achados tomográficos na
infecção por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii***

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em
Medicina Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da
Universidade Federal do Pará, como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Tropical,
na área de concentração em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Severo

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Marconi Fortes Magalhães

BELÉM

2001

616.969098115
C 824 n
D15

Correa, M^a P.S. Costa

Neurocriptococose pediátrica no Estado do Pará: espectro de achados tomográficos na infecção por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* Maria do Perpétuo Socorro Costa Corrêa. Belém: UFPA/NMT, 2001.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, 2001

1. Micoses – Pará. 2. *Cryptococcus neoformans* – Pará I. Título

CDD – 616.969811.5 – 20. ed.

CLASS. 616.969811.5
CUT: RC824m
TOMBO 625241

MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO COSTA CORRÊA

**NEUROCRIPTOCOCOSE PEDIÁTRICA NO ESTADO DO
PARÁ: Espectro de achados tomográficos na
infecção por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii***

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina Tropical do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, pela Comissão formada pelos professores:

Orientador:

Prof. Dr. Luiz Carlos Severo
Departamento de Medicina Interna, UFRGS

Co-orientador:

Prof. Dr. Luiz Marconi Fortes Magalhães
Núcleo Pedagógico Integrado, UFPA

Membros:

Prof. Dr. Manoel Barbosa Rezende
Núcleo de Medicina Tropical, UFPA

Profa. Dra. Tereza Cristina Corvelo
Núcleo de Medicina Tropical, UFPA

Prof. Dr. José Luiz Vieira
Departamento de Deontologia, UFPA

Conceito obtido: EXCELENTE

Belém, 5 de Setembro de 2001

À PRIMEIRA VISTA

Quando não tinha nada, eu quis

Quando tudo era ausência, esperei

Quando tive frio, tremi

Quando tive coragem, liguei...

Quando chegou carta, abri

Quando ouvi Prince, dancei

Quando o olho brilhou, entendi

Quando criei asas, voei...

Quando me chamou, eu vim

Quando dei por mim, tava aqui

Quando lhe achei, me perdi

Quando vi você, me apaixonei...

Chico César, 1996

*Mestre não é quem sempre ensina,
mas quem, de repente, aprende.*

Guimarães Rosa

*É preciso aprender a ser coerente.
De nada adianta o discurso competente,
se a ação pedagógica é impermeável à mudança.*

Paulo Freire

À meus pais

Lourdes e João

in memoriam

À meus filhos,

Renata e Renato,

com muito amor.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, amostra imprescindível, sem os quais seria impossível a realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Severo, pela dedicação como orientador, pelo engajamento judicioso, pela sensibilidade e domínio científico da Criptococose sobretudo pela coragem que me ajudou a levar a termo esta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Luiz Marconi Fortes Magalhães, pela dedicação, rigorosidade científica e particularmente o apoio sempre disponível, que sem dúvida me encorajou a percorrer a trilha metodológica para o sucesso desta pesquisa.

Ao Químico Flávio de Mattos Oliveira, pela dedicação e disponibilidade criteriosa na identificação da variedade fúngica no Laboratório do Instituto de Pesquisa e Diagnóstico da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, sem a qual seria impossível a realização deste trabalho.

Ao Dr. Klaus Irion da Santa Casa, Porto Alegre/RS, pela gentil consultoria radiológica, revisando os estudos tomográficos de crânio.

Ao Dr. Otávio Guilhon, radiologista do Hospital Adventista de Belém pelo auxílio nos estudos tomográficos de crânio.

À Biomédica Silvana Oliveira Ferreira, do Laboratório do Hospital Universitário João de Barros Barreto, pela valiosa colaboração na realização dos exames laboratoriais, específicos e inespecíficos, necessários para realização deste estudo.

Ao Dr. Flávio Teles Queiroz Filho, da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio e incentivo em todas as fases deste estudo.

À Universidade Federal do Pará, ao Centro de Ciências da Saúde, ao Núcleo de Medicina Tropical e ao Hospital Universitário João de Barros Barreto pela oportunidade e contribuição substancial para a realização deste estudo.

Ao Instituto de Pesquisa e Diagnóstico da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS, pela fundamental contribuição nos diagnósticos clínico e laboratorial deste estudo.

Ao Hospital Adventista de Belém, pela disponibilidade do espaço físico e apoio na apresentação desta dissertação.

Ao amigo e colega médico Pedro Pereira Oliveira Pardal, a quem devo minha iniciação ao estudo da Criptococose.

À Dra. Márcia Lazera, do Serviço de Micologia da FIOCRUZ, pelo fornecimento do referencial teórico para elaboração deste trabalho.

Ao Dr. Manoel Barbosa de Rezende, pelos conselhos e dedicação à leitura dos rascunhos durante a elaboração deste trabalho.

Ao Dr. Manoel Ayres pela importante colaboração na análise estatística desta pesquisa.

À Dra. Maria da Conceição Pinheiro, Coordenadora do Núcleo de Medicina Tropical pelo apoio durante a realização de meus estudos

Aos professores do Curso de Mestrado em Medicina Tropical que me enriqueceram com seus conhecimentos.

À amiga e colega médica Marília Brasil, pela amizade e apoio antes e durante a realização deste trabalho.

À médica Maria Goreti Silva Dias, chefe do Serviço de Pediatria bem como aos colegas médicos pediatras do Hospital Universitário João de Barros Barreto, pela colaboração.

À Sra. Maria de Nazaré Aragão, responsável pelo arquivo, DAME, do Hospital Universitário João de Barros Barreto, pela colaboração.

As Bibliotecárias Vânia Barbosa da Cunha Araújo, do Instituto Evandro Chagas e Graça Sampaio, da Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical, pela colaboração na coleta de bibliografias, que este trabalho exigiu.

À Profa. Maria José Accioli, pela colaboração na normalização bibliográfica.

À Sra. Glória Moriya, Secretária do curso de Mestrado, pelo apoio.

À Dra. Silvia Pinto Marques, pelo apoio, aconselhamento e incentivo.

À Ercio Pantoja, pelos serviços de digitação e elaboração dos slides.

Ao Padre José Maria Albuquerque, pela valiosa colaboração na tradução de textos para a elaboração deste trabalho.

Ao Renato Corrêa Vieira pelas horas de dedicação e pelo suporte para digitação gráfica deste trabalho.

À todos que participaram direta ou indiretamente ou de alguma forma colaboraram para a realização e sucesso do Projeto, meus eternos agradecimentos.

Ao Renato e Renata, meus filhos, sem vocês nada é realizável! Obrigado pela resignação, pela paciência, pelo encorajamento e sobretudo pelo AMOR.

Ao Paulo, pela compreensão, companheirismo e valiosa colaboração para a concretização deste sonho.

A Deus, que torna tudo possível.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xv
1 - INTRODUÇÃO.....	1
1.1 ASPECTOS ECOLÓGICOS.....	5
1.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	8
1.3 CRIPTOCOCOSE E AIDS.....	10
1.4 CRIPTOCOCOSE NO GRUPO PEDIÁTRICO	13
2 JUSTIFICATIVA.....	16
3 OBJETIVOS.....	17
3.1 GERAL.....	17
3.2 ESPECÍFICOS	17
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	18
4.1 ÁREA DE ESTUDO.....	18
4.2 AMOSTRA	18
4.3 CRITÉRIO DE INCLUSÃO	19
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	19
4.5 COLETA DE DADOS	19
4.6 TRATAMENTO E ANÁLISE DAS AMOSTRAS	20

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
4.8 APRECIÇÃO DO CONEP	24
5 CASUÍSTICA	25
6 RESULTADOS.....	29
6.1 ACHADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS	30
6.2 - ACHADOS TOMOGRÁFICOS	34
6.3 RESULTADOS TERAPÊUTICOS	35
6.4 EVOLUÇÃO	37
6.5 CASOS REPRESENTATIVOS.....	37
7 DISCUSSÃO	45
8 CONCLUSÃO	50
9 SUGESTÃO	50
10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
A N E X O S	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tamanho relativo e forma de propágulos potencialmente infectantes de <i>cryptococcus neoformans</i> ,	3
Tabela 2 Diferenças entre as variedades <i>gattii</i> e <i>neoformans</i> de <i>Cryptococcus neoformans</i>	5
Tabela 3 - Frequência das duas variedades de <i>Cryptococcus neoformans</i> na América Latina	9
Tabela 4 - Distribuição de Neurocriptococose <i>gattii</i> pediátrica, segundo o sexo ..	33
Tabela 5 - Distribuição de Neurocriptococose <i>gattii</i> pediátrica, segundo a faixa etária.....	33
Tabela 6 - Neurocriptococose <i>gattii</i> pediátrica - Manifestações clínicas.....	34
Tabela 7 - Esquema terapêutico de Neurocriptococose <i>gattii</i> pediátrica e evolução.....	37
Tabela 8 - Achados tomográficos comparativos da Neurocriptococose <i>gattii</i> entre crianças e adultos imunocompetentes	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Aspectos ecológicos de nichos de variedades de <i>Cryptococcus neoformans</i>	7
Figura 2 - Ficha de identificação clínica para estudar a Criptococose do sistema nervoso central por <i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	20
Figura 3A - Mapas de Mesorregiões do Pará com casos de neurocriptococose <i>gattii</i>	31
Figura 3B - Mapas de Mesorregiões do Pará com casos de neurocriptococose <i>gattii</i>	32
Figura 4 - Achados em tomografia computadorizada de crânio.....	34
Figura 5A - (Pré-contraste). Tomografia computadorizada do caso 2.....	38
Figura 5B - (Pós-contraste). Tomografia computadorizada do caso 2.....	39
Figuras 6A e 6B - Tomografia computadorizada do caso 3.....	40
Figuras 6C e 6D - Tomografia computadorizada do caso 3.....	41
Figuras 7A e 7B - Tomografia computadorizada do caso 11.....	43
Figuras 7C e 7D - Tomografia computadorizada do caso 11.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS

- Aids** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- AnB** – Anfotericina B
- CGB** – Meio de canavanina, glicina e azul-bromotimol
- CONEP** – Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
- CT** - Computed Tomography
- TC** – Tomografia Computadorizada
- Flu** – Fluconazol
- HIV** – Vírus da Imunodeficiência Adquirida
- HUJBB** – Hospital Universitário João de Barros Barreto
- IPD** – Instituto Especializado em Pesquisa e Diagnóstico
- LCR** – Líquido cefaloraquidiano
- 5-FC** - Fluorocitosina
- C. n. var. gattii*** - *Cryptococcus neoformas var. gattii*

RESUMO

Este estudo mostra o espectro de lesões cerebrais, através de tomografia computadorizada, na neurocriptococose da infância, por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, no Estado do Pará. Analisamos os achados tomográficos de onze crianças (menores de 13 anos de idade), com infecção comprovada do sistema nervoso central por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém PA, entre janeiro de 1992 a dezembro de 2000. A neurocriptococose foi definida pela identificação de leveduras encapsuladas ao exame microscópico, isolamento de *Cryptococcus neoformans* do líquido e identificação positiva da variedade *gattii*, através do meio composto de canavanina, glicina e azul-de-bromotimol com, pelo menos, o estudo tomográfico no momento do diagnóstico. A idade das crianças estudadas variou entre 6 a 12 anos, com média de 8,8 anos. Cinco eram meninos e seis meninas. Os principais achados clínicos foram cefaléia, febre e rigidez de nuca (n=11), náuseas e vômitos (n=10). O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 4,2 semanas (variando de 2 a 8 semanas). Todas as tomografias de crânio foram anormais. Em todos os pacientes foram observados nódulos hipodensos. As demais anormalidades tomográficas observadas foram: 6 pacientes com hidrocefalia, 9 com atrofia difusa e 5 com associação de hidrocefalia e atrofia difusa. Descreve-se, pela primeira vez, achados tomográficos em série de casos de neurocriptococose por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* em crianças imunocompetentes. Este estudo mostra que esta infecção desenvolve

múltiplos nódulos hipodensos, especialmente na região dos gânglios da base e na substância branca cerebral. As lesões, aparentemente progridem para importante atrofia da substância branca, com dilatação ventricular e proeminência de sulcos cerebrais, provavelmente, consequência de hidrocefalia compensatória. Em geral, estes pacientes apresentaram alterações leves do córtex cerebral.

ABSTRACT

This study shows the spectrum of computed tomography (CT) findings in children's neurocryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, in the State of Para. We analysed the cranial CT scan appearance of eleven children (younger than 13 years of age) with proven central nervous *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* infection, between January 1992 and December 2000, who were hospitalized were referred to Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém, PA, Brazil. Intracranial cryptococcosis was defined by identification of encapsulated yeast by microscopic examination and isolation of *Cryptococcus neoformans* from cerebrospinal fluid and positive identification of the var. *gattii* with use of canavanine-glycine-bromothymol blue agar media, with at least a cranial CT study obtained at the time of the diagnosis. The age range was 6 years to 12 years, with a mean age of 8,8 years. Six were girls and five were boys. The most common clinical findings were headache, fever and nuchal rigidity (n=11); nausea and vomiting (n=10). The mean time from onset of symptoms to diagnosis was 4.2 weeks (range, 2 to 8 weeks). No normal cranial CT was detected in any patient. In all patients were observed hypodense nodules. The remaining scan abnormalities were as follows: six had hydrocephalus, nine had diffuse atrophy, and five had hydrocephalus coexistent with diffuse atrophy. We described by the first time cranial CT scan findings in series of case of neurocryptococcosis due *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in immunocompetent children. This study shows that this infection most commonly

develops multiple hypodense nodules, mainly in the basal ganglia region and in the cerebral white matter. These lesions apparently progress to important atrophy of the cerebral white matter, with ventricular dilatation and prominence of cerebral sulci, consequent of a presumable compensatory hydrocephalus. In general, these patients present mild changes in cerebral cortex.

1 - INTRODUÇÃO

Criptococose é a infecção causada por *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice, 1895; Vullemin, 1901 apud Severo et al., 1998). Seus principais achados históricos estão demonstrados no Quadro 1. O *C. neoformans* é considerado a única espécie patogênica do gênero *Cryptococcus* (Kwon-Chung & Bennett, 1992). Este fungo apresenta-se no tecido do hospedeiro como uma levedura encapsulada, aspecto que o torna único, entre os fungos patogênicos (Bancroff et al., 1992). Este fungo pode ser observado com presença ou ausência de brotamento e, também, pode ser visto em forma multibrotante ou pobremente encapsulado (Bottone et al., 1986; Bottone & Wormser, 1986), sem cápsula (Capone et al., 1986; Severo et al., 1981) ou ainda como pseudo-hifa (Neilson et al. 1981; Williamson, 1995).

QUADRO 1 - Nótula histórica dos principais achados na Criptococose entre 1894 a 1992 segundo Severo et al., 1998.

ANO	AUTOR	COMENTÁRIO
1894	BUSSE	Patologista, isolamento da levedura (<i>Saccharomyces</i>)
1895	BUSCHKE	Cirurgião, relata separadamente o mesmo caso.
1895	SANFELICE	Levedura encapsulada (<i>S. neoformans</i>). Infecção experimental.
1901	VUILLEMIN	Ausência de ascóporos. Transferência para o gênero <i>Cryptococcus</i> .
1955	EMMONS	Fonte saprofítica do <i>C.neoformans</i> pombo (<i>Columba livia</i>)
1955	BAKER	Lesão regressiva (complexo primário pulmonar).
1956	LITTMAN	Publicação do livro "Criptococcosis"
1968	WILSON	Confirmação de quatro sorotipos (de A a D).
1970	LODDER	Prioridade do nome <i>Cryptococcus neoformans</i> .
1970	VANBREU SEGHEM	<i>Cryptococcus neoformans</i> .var. <i>gattii</i>
1976	KWON-CHUNG	Morfogênese da <i>Filobasidiella neoformans</i>
1982	KWON-CHUNG	<i>F.neoformans</i> var. <i>neoformans</i> e <i>F.neoformans</i> var. <i>gattii</i>
1990	ELLIS	Fonte saprofítica do <i>C.n.var.gattii</i> – eucalipto (<i>Eucalyptus camaldulensis</i>)
1992	MANTOVANI	Correlação do polissacarídeo capsular com patogenicia.

O polissacarídeo capsular é o componente mais estudado no *C. neoformans* (Hall, 1984). Quatro sorotipos do fungo, de A a D foram descritos com base na especificidade antigênica deste polissacarídeo (Wilson et al., 1968). Segundo Bennett et al., (1978), as cepas dos sorotipos A e D, diferem morfológica e bioquimicamente das cepas B e C, separando o fungo em duas variedades: *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* e *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, respectivamente (Kwon-Chung et al., 1982). Estas formas são consideradas variedades anamórficas (assexuadas), e correspondem às duas variedades teleomórficas (sexuadas) *Filobasidiella neoformans* e *Filobasidiella bacillispora*, respectivamente (Kwon-Chung & Bennett, 1992).

A infecção se origina, por via inalatória, provavelmente, por intermédio de basidiósporos (propágulos sexuais), que apresentam dimensões favoráveis para a deposição alveolar pulmonar (Cohen, 1982; Cohen et al., 1982). Estes basidiósporos são patogênicos (Zimmer et al., 1984) e, quando a 37°C transformam-se em leveduras capsuladas. A possibilidade de leveduras dessecadas e pobremente capsuladas como elementos infectantes não pode ser afastada (Tabela 1), pois, estes blastoconídios são maiores (4-20 μm) que o necessário (<3 μm) para evadirem-se das defesas dos pulmões e chegarem ao espaço alveolar (Laurenson, 1997).

Tabela 1 – Tamanho relativo e forma de propágulos potencialmente infectantes de *cryptococcus neoformans*, segundo Ellis & Pfeiffer, 1992.

PROPÁGULO	FORMA	TAMANHO
Levedura encapsulada (ambas variedades)	Globosa e oval	3-8 μm
Levedura dessecada em fezes de pombos	Globosa e oval	< 2 μm
Basidiósporos da variedade <i>neoformans</i>	Esférica, elíptica ou cilíndrica, parede rugosa	1,8 – 3 x 2,5 μm
Basidiósporos da variedade <i>gattii</i>	Bacilar, parede lisa	1 – 1,8 x 3 – 8 μm

A principal característica clínica do fungo é o tropismo pelo sistema nervoso central (Fetter et al., 1982 *apud* Severo et al., 1998). Esta preferência é atribuída a concentração ótima de nutrientes (tiamina, ácido glutâmico, glutamina, dopamina, carboidratos, minerais) existentes no líquido cefalorraquidiano (LCR), que são assimiláveis pelo fungo, assim como pela falta de atividades do complemento no LCR e a fraca ou ausente atividade de resposta inflamatória do tecido cerebral (Littman & Schneierson, 1959).

A criptococose é considerada a principal micose do sistema nervoso central (Fetter et al., 1967), manifestando-se como meningite (Hay, 1991). A superfície cerebral pode apresentar aspecto gelatinoso (Littman & Zimmerman, 1956). Raramente há lesão parenquimatosa, com aspecto de massa granulomatosa (Littman, 1959) ou gelatinosa (Salfelder, 1971; Garcia et al. 1985).

A principal manifestação clínica da criptococose é a meningoencefalite, que mais freqüentemente manifesta-se com cefaléia bilateral, náuseas, vômitos, irritabilidade, sonolência, mudanças de comportamento, alterações

visuais e coma. O exame físico apresenta sinais de irritação meníngea, podendo ou não se manifestar com rigidez de nuca, sinais de Kerning e Brudzinski. São comuns sinais de edema cerebral e hidrocefalia, manifestando-se com edema da pupila. Paralisia dos nervos cranianos pode ocorrer por invasão fúngica ou por compressão devido ao edema cerebral.

O *C. neoformans* pode colonizar os pulmões ou invadir o parênquima pulmonar sem apresentar sintomatologia, especialmente no indivíduo hígido, quando a micose regride espontaneamente, deixando pequenos nódulos subpleurais. Da mesma forma foi documentado a presença do fungo no líquido em pessoas assintomáticas.

Como regra, a micose cursa de maneira subaguda ou crônica. A gravidade das manifestações clínicas e a taxa de progressão vão depender em grande escala do estado imunológico do hospedeiro. A sintomatologia vai depender fundamentalmente do sistema nervoso central, devido ao tropismo do fungo já mencionado.

A hipótese de que a criptococose causada por *C. neoformans* var. *neoformans* bem como a produzida por *C. neoformans* var. *gattii* constituem doenças diferentes tem fundamentação genética (Kwon-Chung et al., 1992). Esta revisão da criptococose concentra-se em aspectos clínicos, epidemiológicos e ecológicos na diferenciação destas duas variedades anamórficas.

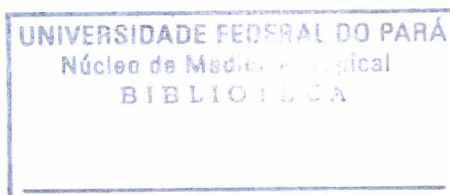


TABELA 2 - Diferenças entre as variedades *gattii* e *neoformans* de *Cryptococcus neoformans* segundo Laurenson, 1997.

Achado	Diferenças entre as variedades	
	var. <i>gattii</i>	var. <i>neoformans</i>
Menor cromossoma	400-700 kb	Aprox. 770 kb
Número médio de cromossomas	13	12
Sorotipos	B/C	A/D, AD
Relação molar de xilose: manose: ácido glicurônico no polissacarídeo capsular	B=3:3:1; C=4:3:1	A=2:3:1; D=1:3:1
Velocidade de deposição capsular de C3	Lenta	Rápida
Assimilação de glicilina	100%	10 – 20%
Susceptibilidade à canavanina	Não	Sim
Distribuição	Regiões tropical/subtropical e temperada	Universal
Grupo predominante de pacientes	Imunocompetentes	Imunodeprimidos
Achados	Criptococoma com morbidade neurológica prolongada	Envolvimento cerebral difuso sem déficit focal
Tempo de tratamento	Maior	Menor
Resultado do tratamento	Cura; alguns permanecem com déficit neurológico	Manutenção de tratamento – ditado pela doença de base

1.1 ASPECTOS ECOLÓGICOS

O homem entra em contato com o *C. neoformans* que vive como saprófita no meio ambiente. Emmons (1951), isolou pela primeira vez o fungo do solo e, posteriormente demonstrou haver uma estreita relação entre o isolamento do solo e ninhos de pombos, *Columba livia* (Emmons, 1955), fato confirmado por Ajello (1958) e reestudado por Emmons (1961). A persistência do fungo no meio ambiente é influenciada por uma gama de microrganismos presentes nas fezes de pombos (Ruiz et al., 1982). O fungo pode estar

relacionado com outros pássaros (De Vroey & Swinne, 1986). Na tentativa de melhor conhecer os nichos ecológicos tem surgido novos meios de cultivo. (Rubio et al., 1984; Severo, 1993).

No Brasil, o fungo foi isolado na Bahia (Silva, 1960; Ajello, 1958), São Paulo (Melo et al., 1987; Rogers & Beneker, 1964), Minas Gerais (Rogers & Beneker, 1964), Rio de Janeiro (Lazera, 1989; Rogers & Beneker, 1964) e Rio Grande do Sul (Machado et al., 1993). Lazera, (1989), documentou, pela primeira vez, o *C. neoformans* em fezes de morcego e, como achado inédito, em oco de árvore, cravo da índia (*Syzygium jombolana*).

A variedade *neoformans* tem distribuição universal (Kwon-Chung & Bennett, 1984), e é a que está relacionada com fezes de pombo (Drouhet & Lazarus, 1981; Levitz, 1991). Entretanto, este fungo não causa infecção em pombos, provavelmente devido a elevada temperatura das aves que gira em torno de 40 a 42°C. Este fungo foi encontrado no papo das aves, mas não no trato intestinal inferior, fato que sugere que o pombo é um portador transitório (Kwon-Chung et al., 1988), atuando como reservatório dele (Swinne, 1974). O *C. neoformans* var. *neoformans*, sorotipo A₁, foi documentado no centro de Porto Alegre, em prédio abandonado, contendo o acúmulo de fezes secas de pombos (Machado et al., 1993).

Somente na década de 90 que o hábitat natural do *C. neoformans* var. *gattii* foi reconhecido. Esta variedade do fungo tem nicho ecológico específico, relacionado com a floração de *Eucalyptus camaldulensis* (Ellis, 1987; Pfeiffer & Ellis, 1991). A variedade foi também isolada de oco de *E. teretocornis* e húmus acumulado sob árvore (Pfeiffer & Ellis, 1992) com característica sazonal

(Severo et al., 1996). As cepas encontradas no ambiente são de sorotipo B e mostram maior virulência, quando comparadas com outras provenientes de casos humanos (Kwon-Chung et al., 1992). Em duas oportunidades a variedade *gattii* foi isolada do meio ambiente sem estar relacionada com eucalipto. Uma junto as fezes de morcego, em casa abandonada (Lacaz et al., 1991) e outra em ninho de vespas (Cohen et al., 1982). Com o reconhecimento de duas variedades do fungo ficou claro os diferentes nichos ecológicos do *C. neoformans* var. *neoformans* e do *C. neoformans* var. *gattii*. (Figura 1)

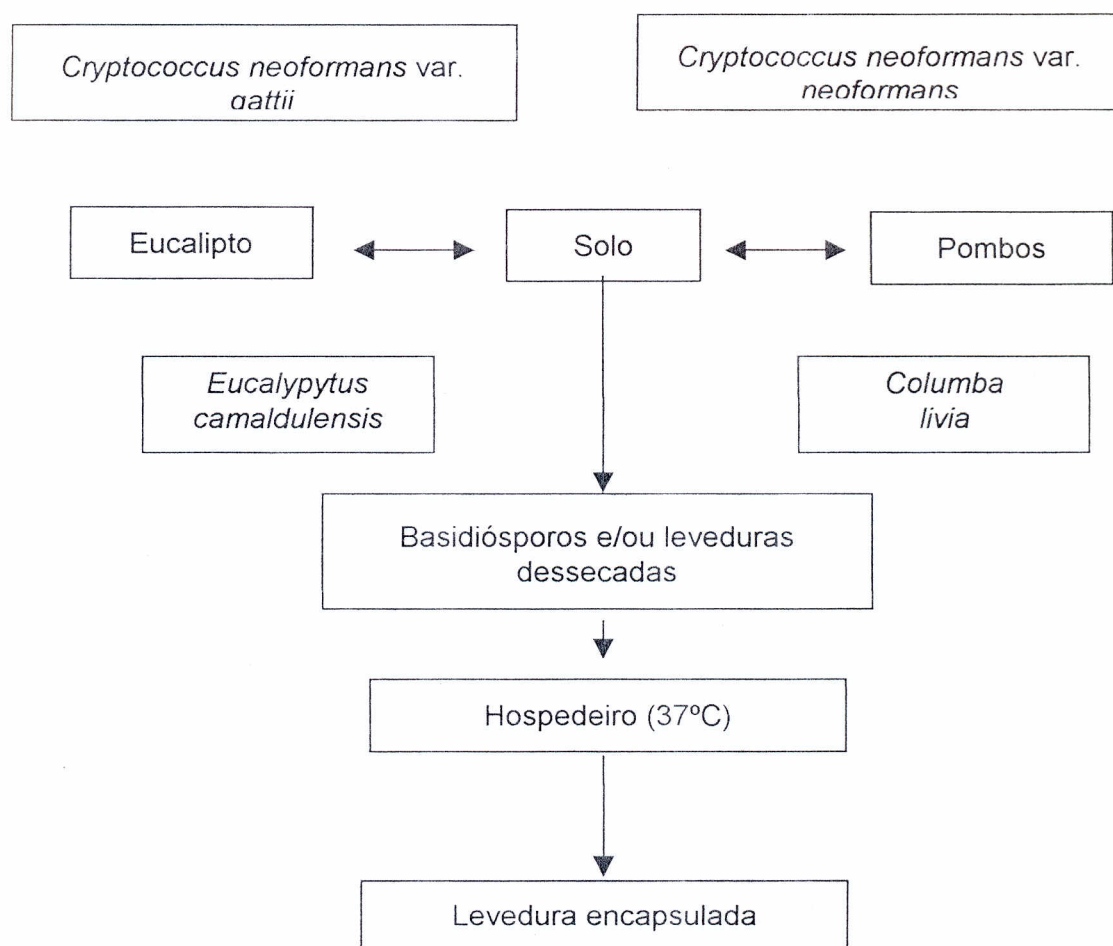


FIGURA 1 – Aspectos ecológicos de nichos de variedades de *Cryptococcus neoformans*, segundo Ellis & Pfeiffer, 1990.

1.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

C. neoformans var. *neoformans* tem distribuição universal. Por estar relacionado com pombos, predomina na zona urbana. Um aspecto interessante deste fungo é o fato dele ser facilmente isolado de depósitos de fezes de pombos de cidades como Cincinnati (Kao & Schwarz, 1957), Nova Iorque (Littman & Schneierson, 1959), Montevideu (Civita & Conti-Dêaz, 1976), Rio de Janeiro (Kwon-Chung, et al., 1992), Havana (Andrew et al., 1990), Porto Alegre (Machado et al., 1993) e não ser descrito epidemia focal ao redor destas áreas. Isto sugere que o ser humano tem resistência natural elevada para o fungo.

C. neoformans var. *neoformans* é a variedade cosmopolita predominante nas regiões de climas temperado e frio correspondendo a 100% dos casos verificados no Japão (Hironaga et al., 1983). A prevalência dos sorotipos D e AD é mais marcante na Europa (Kwon-Chung & Bennett, 1984). Em nosso meio (Brasil) tem predominado o sorotipo A (Calvo et al., 1990; Lacaz & Rodrigues, 1983), incluindo cepa isolada do meio ambiente (Littman & Schneierson, 1959; Machado et al., 1993).

C. neoformans var. *gattii* distribui-se em países de clima tropical e subtropical (Kwon-Chung & Bennett, 1984), entre as latitudes 45° norte e sul. Este fungo tem prevalecido em zona rural (Ellis, 1987), onde a maioria dos pacientes acometidos por ele não é imunodeprimido (Bava & Negroni, 1990; Dromer et al., 1992; Lo, 1976; Mitchell & Sorrell, 1992; Rozenbaum, 1990; Severo et al., 1996), embora já tenha sido relatado em leucêmico (Shimizu et al., 1986) e paciente com lupus eritematoso sistêmico e corticoterapia (Severo et al., 1996). Há predominância do sorotipo B, que tem ampla distribuição

(Bava, 1987; Kwon-Chung & Bennett, 1984; Lacaz & Rodrigues, 1983; Rozenbaum et al, 1992), enquanto o sorotipo C ocorre particularmente no Sul da Califórnia, EUA, (Le Fichoux et al., 1986; Kuruvilla et al., 1992). Recentemente, esta variedade fúngica foi descrita em animais, como infecção natural, acometendo seis gatos na Austrália (Malik et al., 1992). Foi descrito caso fora da área endêmica como micose de importação, mostrando um longo período de incubação (Dromer et al., 1992).

TABELA 3 - Frequência de duas variedades de *Cryptococcus neoformans* na América Latina, segundo Castañon-Olivares et al., 1996.

País	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i> (%)	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i> (%)	Não identificado
Argentina	279 / 286 (98)	7 / 286 (2)	0
Brasil	495 / 594 (83)	94 / 594 (16)	5 / 594 (1)
Cuba	80 / 82 (98)	2 / 82 (2)	0
México	234 / 266 (88)	32 / 266 (12)	0
Paraguai	0 / 1 (0)	1 / 1 (100)	0
Porto Rico	12 / 12 (100)	0 / 12 (0)	0
Venezuela	18 / 27 (67)	8 / 27 (30)	1 / 27 (3)

A Criptococose tem sido descrita em pacientes de todas as idades. Contudo, ocorre com mais frequência em adultos jovens e pessoas de meia idade, especialmente do sexo masculino.

No Brasil, antes do surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), havia uma marcada prevalência de *C. neoformans* var. *gattii* (Kwon-Chung & Bennett, 1984). À semelhança de outras regiões onde tinha sido registrado predomínio de casos de *gattii*, passou a prevalecer a variedade *neoformans* como agente da micose.

No Brasil, nos últimos anos houve incremento nos relatos de criptococose em crianças. O aumento da 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* (Abraham & Mathews, 1997; Corrêa et al., 1999).

1.3 CRIPTOCOCOSE E AIDS

A criptococose está aumentando em importância em todo o mundo, devido o grande aumento de pacientes imunodeprimidos, em particular, àqueles infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Antes da Aids a Criptococose ocorria esporadicamente, com o surgimento desta pandemia no início da década de 80 registrou-se aumento no número de casos da micose e, a infecção pelo HIV passou a ser o principal fator predisponente da Criptococose (Dismukes, 1988). Por outro lado, a Criptococose passou a ser a quarta complicação infecciosa com risco de vida para o aidético, e o terceiro fator que define casos de Aids (Kovacs *et al.*, 1985; Zuger *et al.*, 1986). A associação Aids e Criptococose é variável, a nível mundial: Zaire, 13 - 25% (Swinne et al., 1986); EUA, 10% (Zuger *et al.*, 1986); Brasil, 9,3% (Pastenark et al., 1987); França, 6% (De Closets et al., 1989); Alemanha, 3,6% (Staib et al., 1987).

São notáveis as diferenças da criptococose no paciente com Aids (Carson & Goldsmith, 1991; Kovacs et al., 1985; Zuger et al., 1986). A principal

manifestação é a meningite (Dismukes, 1988), caracterizada por uma clínica inespecífica (Sugar, 1991), podendo, inclusive, aparecer sem sinais ou sintomas neurológicos ou até mesmo com exame líquórico normal, exceto com a presença do fungo (Chuck & Sande, 1989), o que sugere que a micose deve ser suspeitada em todo o paciente com Aids, especialmente quando apresentar febre e mal estar (Sugar, 1991).

A positividade do exame micológico direto do líquido pode ser superior a 75% no aidético (Chuck & Sande, 1989), quando diagnosticada só a metade dos casos no paciente que não tem Aids (McGinnis, 1983). A prova do látex para antígenos no líquido pode ser uma opção diagnóstica útil e rápida (Grant & Armstrong, 1988). Podendo até mesmo ser pesquisada no soro, como triagem diagnóstica (Roux et al., 1986; Devi et al., 1991; De Vroey & Swinne, 1986). Possibilita diagnóstico e tratamento precoces (Calvo et al., 1991; Boucot et al., 1989).

Nos pacientes com meningite é comum associação com lesão pulmonar criptocócica que deve ser distinguida de outra infecção oportunística (Calvo et al., 1991; Clark et al., 1990; Gal et al., 1986). A micose pode ser a primeira manifestação da Aids, apresentando-se como síndrome da disfunção respiratória do adulto (Murray et al., 1988) ou como mediastinite simulando linfoma (Torres, 1987).

A generalização da infecção é evidente, se atentarmos para o fato de muitos pacientes apresentarem criptococemia (Khardori et al., 1988; Patterson & Andriole, 1989; Leggiadro & Hughes, 1991; Yao et al., 1990) e criptocúria (St-Germain, & Kwon-Chung, 1988). Tem sido descrito, hepatoesplenomegalia (Kovacs et al., 1985), linfadenopatia periférica (Molina, et al.,

1988), lesão prostática (Bailly, et al., 1991; King, 1990), endoftalmite (Crump et al., 1992; Denning et al., 1991), lesões cutâneas (Patterson & Andriole, 1989). Estas, são polimórficas (Cusini et al., 1991; Manrique et al., 1992) por vezes simulando sarcoma de Kaposi (Jones et al., 1990) ou molusco contagioso (Concus et al., 1988; Rico & Penneys, 1985).

Foi descrito lesão de mucosa associada a sarcoma de Kaposi (Kuruvilla & Emko, 1992). O fungo foi encontrado até mesmo no líquido seminal (Staib & Seibold, 1989) e na placenta (Kida & Santos, 1989). Como regra geral, na Criptococose a reação inflamatória do tecido acometido é mínima (Kozel, 1993), isto é, particularmente verdadeiro para o *aidético* (Gal et al., 1986).

A multiplicação dos elementos fúngicos causa lesões císticas macro e microscópicas observáveis, produzidas pelo afastamento dos componentes normais do tecido pelo fungo (Garcia, 1985).

A criptococose dos pacientes com Aids é causada por *C. neoformans* var. *neoformans*, de maneira quase absoluta, mesmo em zonas tropicais e subtropicais (Bava & Negroni, 1992; Bottone et al., 1987; Ramirez, 1991; Rozenbaum et al., 1992; Shimizu & Clancy, 1986; Swinne & De Vroey, 1987; Testa & Georges, 1988). Na maioria dos isolados é verificado o sorotipo A (Rozenbaum et al., 1992). Há evidências de que o polissacarídeo capsular do *C. neoformans* var. *neoformans* sorotipo A aumenta a capacidade infectante do HIV-1, funcionando como um cofator no surgimento da Aids (Mantovani et al., 1991).

Raramente foi documentado o isolamento do *C. neoformans* var. *gattii* no paciente com Aids. Dez casos tiveram relatos isolados (Abraham et al., 1997; Castañon-Olivares et al., 1996; Clancy, 1990; Kapend'As et al., 1987; Rozenbaum et al., 1989; St-Germain & Kwon-Chung, 1988), um dos quais no Brasil (Rozenbaum et al., 1989). Duas séries de casos foram apresentadas em congresso, três pacientes do Brasil (Severo et al., 1996) e sete da Austrália (Marriott & Spelman, 1996).

1.4 CRIPTOCOCOSE NO GRUPO PEDIÁTRICO

A criptococose é considerada mais rara em crianças do que em adultos (Emanuel et al., 1961), tendo os mesmos fatores de risco, que incluem a infecção por HIV (Abadi et al., 1999), doenças linfoproliferativas e terapias imunossupressoras (Leggiadro et al., 1992). Alguns casos de infecções por *C. neoformans* têm sido descritos em crianças com hiper imunoglobulinemia M (IgM) e síndromes hiper IgE (Kyong et al., 1978; Stone & Wheeler, 1990; Tabone et al., 1994). A ocorrência em prematuros e em crianças híginas é extremamente rara (Gavai, Gaur & Frenkel, 1995).

Em 1961, Emanuel et al. (1961), identificaram somente 23 casos de Criptococose pediátrica na literatura. Mesmo durante a epidemia da Aids, a Criptococose persistiu primariamente como uma infecção de adultos. De 1982 a 1985 a Criptococose foi diagnosticada somente em quatro de 307 crianças com Aids (Rogers et al., 1987).

Num estudo em 38 instituições foi encontrado somente 13 casos pediátricos de criptococose extrapulmonar e Aids, sendo 8 neurocriptococose (Legiadro et al., 1991). Outro estudo demonstra a criptococose em 31 (1%) de 2.786 crianças infectadas pelo HIV menores que 13 anos, enquanto a prevalência em adultos fica entre 5 e 10%. As manifestações clínicas da criptococose pediátrica são semelhantes às encontradas nos adultos (Abadi et al., 1999).

A pequena incidência de infecções por *C. neoformans* em crianças infectadas por HIV não está bem entendida. Diferenças sutis de defeito imunológicos, causadas pela infecção por HIV e/ou diferenças de exposição ambiental podem concorrer para a baixa frequência de criptococose no grupo pediátrico. A evidência da baixa exposição vem de estudos sorológicos que demonstram a prevalência de anticorpos para o polissacarídeo capsular de 5% e 69% em crianças e adultos, respectivamente (Speed & Kaldor, 1997).

No Brasil, segundo informações do Ministério da Saúde, registradas no Boletim Epidemiológico de Aids, entre 1980 e 1996, foram notificados 2.641 casos de Aids em menores de 12 anos de idade, sendo que somente 38 (1,3%) apresentaram Criptococose extrapulmonar. Estes dados devem ser analisados com cautela devido a subnotificação e dificuldades diagnósticas em determinadas regiões do país.

Na Bahia, em estudo retrospectivo de 104 casos de Criptococose 15 estavam na primeira década de vida (Darzé et al., 2000).

Estudo conduzido na região Sudoeste, mostra que de 71 casos da micose somente três eram crianças, uma delas com Aids (Rozenbaum et al, 1989). Ainda no Rio de Janeiro, Py et al. (1997) relatam cinco casos de meningite em crianças com Aids.

No Rio Grande do Sul, Fontana et al. (1987) relatam três casos de neurocriptococose na primeira década de vida associados a desnutrição.

No Pará, Santos et al. (1982), publicaram o primeiro caso de neurocriptococose infantil. Corrêa et al. (1999), relatam 19 casos de meningoencefalite criptocócica em crianças, mostrando a importância desta micose na infância, no Estado Pará e, alertando para a gravidade da variedade *gattii* na população pediátrica. Curiosamente, o nome *C. neoformans* var. *gattii* foi proposto, em 1970, por Vanbreuseghem e Takashio, em homenagem ao Dr. Gattii, autor de um relato de caso de neurocriptococose infantil (menino de 7 anos), quando da descrição de cepa atípica de *C. neoformans* (Sorrel, 2001).

2 JUSTIFICATIVA

Três fatos são apresentados para justificar a realização do presente estudo:

- a) A raridade da ocorrência de criptococose em crianças pré-púberes (Kwon-Chung & Bennet, 1992);
- b) A criptococose por *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* e por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* constituem entidades clínicas diferentes (Severo, 1993; Mitchell et al., 1995; Speed & Dunt, 1995;
- c) Os resultados de estudo preliminar (Corrêa et al., 1999) e de tese de doutorado (Cavalcanti, 1997), mostram a importância da variedade *gattii* no acometimento do sistema nervoso central em crianças da região norte e nordeste do Brasil.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Estudar a criptococose do sistema nervoso central por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, na infância, no Estado do Pará.

3.2 ESPECÍFICOS

- a) Definir a frequência da variedade *gattii* na neurocriptococose pediátrica;
- b) Identificar a procedência de crianças com neurocriptococose *gattii*;
- c) Determinar o espectro de achados tomográficos na neurocriptococose *gattii* infantil;
- d) Avaliar a repercussão clínica da neurocriptococose *gattii* pediátrica.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ÁREA DE ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário João de Barros Barreto, HUIBB, situado na cidade de Belém do Pará na Amazônia brasileira, em colaboração com o Laboratório de Microbiologia Clínica do Instituto Especializado em Pesquisa e Diagnóstico da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, no período de março de 1999 a julho de 2001.

4.2 AMOSTRA

A amostra do presente estudo foi formada por um grupo pediátrico constituído de 11 crianças cuja identificação do *C. neoformans* variedade *gattii* e a análise tomográfica cerebral foram propostos como objetos de identificação de alterações cerebrais causadas por esta variedade fúngica na infância.

A amostra está inserida no período de janeiro de 1992 a dezembro de 2000, onde 105 pacientes foram internados no HUIBB com diagnóstico de Criptococose. Deste total, 29 pacientes eram crianças menores de 13 anos de idade, e todos apresentavam sinais e sintomas de envolvimento do sistema nervoso central.

4.3 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

- Ter pelo menos estudo tomográfico no momento do diagnóstico.

Todas as tomografias foram revisadas pelo mesmo radiologista (Dr. Klaus Irion), sabendo do diagnóstico de neurocriptococose *gattii*.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Ter idade igual ou superior a 13 anos.
- Não ter identificação de *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*.
- Ter teste anti-HIV positivo.
- Não ter estudo tomográfico do crânio no momento do diagnóstico.

4.5 COLETA DE DADOS

Uma ficha de identificação clínica específica (Figura 2), foi utilizada para a coleta de dados. Os dados foram armazenados em um banco de dados do programa Microsoft Access. A faixa etária do grupo avaliado estava entre 0 e 13 anos de idade. Hemograma e sorologia anti-HIV foram utilizados como exames complementares.

Os prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de Criptococose cerebral internadas no HUIBB no período estabelecido na metodologia deste

trabalho e que preencheram os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos abaixo, foram avaliados neste estudo.

NEUROCRÍPTOCOCOSE PEDIÁTRICA NO ESTADO DO PARÁ: ESPECTRO DE ACHADOS TOMOGRÁFICOS NA INFECÇÃO POR <i>CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS</i> VAR. <i>GATTII</i> FICHA DE IDENTIFICAÇÃO CLÍNICA Identificação: _____ Procedência: _____ Internação: _____ Alta hospitalar: _____ Manifestações clínicas: _____ Tempo de doença até o diagnóstico: _____ Tomografia de crânio: _____ Esquema antifúngico: _____ Evolução: _____ Complicações: _____
--

FIGURA 2 – Ficha de identificação clínica para estudar a Criptococose do sistema nervoso central por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*, na infância, no Estado do Pará no período de março de 1999 a julho de 2001.

4.6 TRATAMENTO E ANÁLISE DAS AMOSTRAS

O material utilizado neste estudo foi o líquido cefalorraquidiano (LCR) dos pacientes selecionados. O estudo tomográfico das lesões cerebrais foi obtido através de tomografia computadorizada do crânio. O estudo laboratorial obedeceu três etapas, descritas a seguir:

a) Exame Micológico Direto

Realizado a fresco entre lâmina e lamínula. Utilizou-se o líquido ou o sedimento do centrífugo. Na suspeita do lêvedo capsulado, foi montada uma gota de tinta da China ou de nigrosina a 10%. Este método é indicado para demonstrar a presença do fungo encapsulado (Know-Chung & Bennet, 1992).

b) Cultivo

O LCR foi centrifugado a 3000 RPM por 10 segundos. Em seguida descartou-se o sobrenadante e o sedimento foi semeado em 2 gotas no meio de Ágar-Sabouraud, e mantido a 25°C.

O cultivo foi examinado diariamente durante os primeiros cinco dias e semanalmente por um período de 21 dias, antes de ser descartado. As colônias isoladas foram repicadas e analisadas macro e microformologicamente. Foram realizados repiques da cepa que cresceu em ágar uréia para a confirmação da espécie *C. neoformans*.

O ágar uréia é um meio de coloração amarela. O *C. neoformans* hidrolisa a uréia e muda a cor do meio, dando-lhe cor róseo. Algumas cepas foram confirmadas em 24 horas, outras levaram até 72 horas para serem confirmadas (Seeliger, 1956).

c) Pesquisa da variedade fúngica

Os casos confirmados da doença foram enviados para o laboratório do Instituto de Pesquisa e Diagnóstico (IPD) da Santa Casa de Porto Alegre, onde o estudo da variedade fúngica foi realizado.

As Cepas de *C. neoformans* foram testadas pelo método de Canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB), que é um meio utilizado para identificar as variedades de *C. neoformans* proposto por Know-Chung et al. (1982).

CANAVANINA-GLICINA-AZUL DE BROMOTIMOL – CGB

REATIVOS

Solução A

Glicina	10 g
Fosfato de potássio monobásico KH_2PO_4	1 g
Sulfato de magnésio - MgSO_4	1 mg
Cloridrato de tiamina	1 mg
Sulfato de L canavanina	30 mg
H_2O dest q.s.p.	100 ml

Homogeneizar manualmente e corrigir pH para 5,6. Esterilizar por filtração (Filtro Zeitz), e conservar em geladeira a 4°C.

Solução B

Azul de bromotimol sódico	0,4 g
H_2O dest q.s.p.	100 ml

Homogeneizar e guardar na geladeira a 4°C.

PREPARAÇÃO DO MEIO

Solução B	2 ml
Ágar bacteriológico	2 g
H ₂ O dest q.s.p.	100 ml

Misturar e autoclavar por 15 min a 120°C. Resfriar a 55°C. Acrescentar 10 ml da solução A sob agitação manual constante em capela de fluxo laminar. Colocar um alíquota de ± 5 ml em tubos de rosca com leve inclinação. A cor final do meio deve ser amarelo com leve componente esverdeado, pH final de $5,8 \pm 0,1$.

RESULTADO DO TESTE

- *C. neoformans* var. *neoformans*: não assimila, o meio permanece amarelo.
- *C. neoformans* var. *gattii*: assimila a canavanina, o meio torna-se azul.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos neste estudo foram tratados, agrupados em tabelas e posteriormente analisados pelos testes exato de Fisher e Qui-quadrado (X^2), obedecendo-se o nível alfa de significância em 0,05. A análise foi auxiliada pelo programa de estatística Bioestat 2.0 (Ayres, 1998).

4.8 APRECIÇÃO DO CONEP

Segundo o Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), e de acordo com a Resolução Nº 196/96, foram obedecidos os critérios de preenchimento do Termo de Consentimento com assinatura do responsável do paciente (menor de idade), autorizando a pesquisa, conforme modelo exposto intitulado TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Anexo 1). O presente estudo teve Projeto aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. (Anexo 2)

5 CASUÍSTICA

CASO 1

Identificação: PSC, 6 anos, feminino, cor parda, 17 Kg.

Procedência: São Domingos do Capim, PA.

Internação: registro -119.839; data - 17/07/96; tempo – 8 semanas.

Alta hospitalar: data -19/09/96; condição – óbito.

Manifestações clínicas: febre, cefaléia, vômitos, emagrecimento, adinamia, rigidez de nuca e convulsões.

Tempo de doença até o diagnóstico: 5 semanas.

Tomografia de crânio: nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa.

Esquema antifúngico: Anfotericina B.

Evolução: Alterações visuais (estrabismo convergente unilateral esquerdo edema de papila bilateral), não deambulou desde o início de doença. Pouca resposta a estímulos verbais.

Complicações: sepse, insuficiência cardiorespiratória e óbito.

CASO 2

Identificação: VPV, 8 anos, feminino, cor parda, 16 Kg.

Procedência: Mocajuba, PA.

Internação: registro -123.269; data - 12.11.96; tempo – 28 semanas.

Alta hospitalar: data -16.05.97; condição - melhorada.

Manifestações clínicas: febre alta, cefaléia, rigidez de nuca, duas crises convulsivas, sem deambular há aproximadamente uma semana, apresentou sinais de irritação meníngea.

Tempo de doença até o diagnóstico: 8 semanas.

Tomografia de crânio: nódulos hipodensos e hidrocefalia.

Esquema antifúngico: Anfotericina B, seguido de Fluconazol.

Evolução: cirurgia neurológica em 08.12.96 - derivação ventrículo-peritoneal.

Complicações: cegueira total, pneumonia, perda parcial da audição e alterações do equilíbrio e marcha.

CASO 3

Identificação: JORC, 11 anos, masculino, cor parda, 22 Kg.

Procedência: Portel, PA.

Internação: registro -127.317; data - 18/06/97; tempo – 28 semanas.

Alta hospitalar: data -28/11/97; condição – melhorado.

Manifestações clínicas: Cefaléia, vômitos e febre, ptose palpebral a direita e rigidez de nuca, fotofobia, discreto desvio da comissura labial direita.

Tempo de doença até o diagnóstico: 2 semanas.

Tomografia de crânio: nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa.

Esquema antifúngico: Anfotericina B e 5-Fluorocitosina, seguido de Fluconazol.

Evolução: síndrome de Cushing, hipotassemia.

Complicação: sepse.

CASO 4

Identificação: MBRC, 12 anos, feminino, cor parda, 24 Kg.

Procedência: Maracanã, PA.

Internação: registro -133.809; data - 16/03/98; tempo – 12 semanas.

Alta hospitalar: data -23/10/98; condição – melhorado.

Manifestações clínicas: febre, cefaléia, dor na nuca, rigidez de nuca, vômitos, sonolência, desnutrição e agitação psicomotora alternada com períodos de sonolência.

Tempo de doença até o diagnóstico: 2 semanas.

Tomografia de crânio: nódulos hipodensos e atrofia cerebral difusa.

Esquema antifúngico: Anfotericina B e 5-Fluorocitosina, seguida de Fluconazol.

Evolução: alterações visuais graves, alteração do comportamento, agressividade, agitação psicomotora, recebeu assistência psiquiátrica, apresentou quadro depressivo concomitante, feito terapia ocupacional.

Complicação: Alterações visuais com diminuição da acuidade visual e opacidade.

CASO 5

Identificação: JST, 9 anos, feminino, cor parda, 24 Kg.

Procedência: Marapanim, PA.

Internação: registro -134.769; data - 23/04/98; tempo – 4 semanas.

Alta hospitalar: data -24/05/98; condição – óbito.

Manifestações clínicas: febre, cefaléia, vômitos, petéquias, rigidez de nuca, sonolência e torpor.

Tempo de doença até o diagnóstico: 3 semanas.

Tomografia de crânio: nódulos hipodensos e atrofia cerebral difusa.

Esquema antifúngico: Anfotericina B, 5-Fluorocitosina e Fluconazol.

Evolução: Diminuição da acuidade visual direita, posteriormente cegueira parcial.

Complicações: pneumonia bacteriana. Cegueira parcial e Óbito.

CASO 6

Identificação: APAJ, 8 anos, feminino, cor parda, 18 Kg.

Procedência: Marco – Belém, PA.

Internação: registro – 137.164; data - 28/07/98; tempo – 16 semanas.

Alta hospitalar: data -10/11/98; condição - melhorada

Manifestações clínicas: febre, cefaléia, vômitos, rigidez de nuca, crises convulsivas, irritabilidade, agitação psicomotora e sonolência

Tempo de doença até o diagnóstico: 8 semanas.

Tomografia de crânio: nódulos hipodensos e atrofia cerebral difusa.

Esquema antifúngico: Anfotericina B e 5-Fluorocitosina, seguida de Fluconazol.

Evolução: crises convulsivas, fez derivação ventrículo-peritonal em 30/07/98.

Complicações: não apresentou após DVP.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Núcleo de Medicina Tropical
BIBLIOTECA

CASO 7

Identificação: KNP, 10 anos, feminino, cor parda, 23 Kg.

Procedência: Belém, PA (passou férias em Moju há um ano atrás).

Internação: registro – 138.978; data - 15/10/98; tempo – 12 semanas.

Alta hospitalar: data -19/01/99; condição – melhorada.

Manifestações clínicas: febre, cefaléia, cervicalgia, rigidez de nuca e vômitos.

Tempo de doença até o diagnóstico: 4 semanas.

Tomografia de crânio: nódulos hipodensos e atrofia cerebral difusa.

Esquema antifúngico: Anfotericina B, seguido de Fluconazol.

Evolução: boa resposta ao tratamento.

Complicações: não apresentou.

CASO 8

Identificação: MSL, 8 anos, masculino, cor parda , 16 Kg.

Procedência: Cametá, PA.

Internação: registro – 139.363; data - 01/11/98; tempo – 20 semanas.

Alta hospitalar: data -12/04/99; condição – melhorado.

Manifestações clínicas: cefaléia, febre, dor torácica, vômitos, sonolência, rigidez de nuca.

Tempo de doença até o diagnóstico: 5 semanas

Tomografia de crânio: nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa.

Esquema antifúngico: Anfotericina B, seguido de Fluconazol.

Evolução: realizado derivação ventrículo-peritoneal, porém paciente já estava com amaurose (definindo apenas o claro do escuro).

Complicações: Cegueira parcial, amaurose, tuberculose pulmonar e peritoneal (lavado gástrico cultivo positivo, com tipificação – *M. tuberculosis*), hepatite medicamentosa.

CASO 9

Identificação: JLGM, 8 anos, masculino, cor parda, 22 Kg.

Procedência: Cametá, PA.

Internação: registro – 143.332; data - 22/04/99; tempo – 12 semanas.

Alta hospitalar: data -30/07/99; condição – melhorado.

Manifestações clínicas: febre, cefaléia, vômitos, fotofobia, três episódios de convulsões, tosse seca e rigidez de nuca.

Tempo de doença até o diagnóstico: 2 semanas

Tomografia de crânio: nódulos hipodensos.

Esquema antifúngico: Anfotericina B, seguido de Fluconazol.

Evolução: respondeu ao tratamento.

Complicação: Diminuição na acuidade visual.

CASO 10

Identificação: LSP, 6 anos, masculino, cor parda, 17 Kg.

Procedência: Eldorado do Carajás, PA.

Internação: registro – 153.280; data - 18/05/2000; tempo – 12 semanas.

Alta hospitalar: data - 25/08/2000; condição – melhorado.

Manifestações clínicas: febre, cefaléia, vômitos e rigidez de nuca.

Tempo de doença até o diagnóstico: 5 semanas.

Tomografia de crânio: nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa.

Esquema antifúngico: Anfotericina B, seguido de Fluconazol.

Evolução: boa resposta ao tratamento.

Complicações: não ocorreram.

CASO 11

Identificação: ESJ, 11 anos, masculino, cor parda, 27 Kg.

Procedência: Tomé Açu, PA.

Internação: registro - 155.214; data - 01/07/2000; tempo – 12 semanas

Alta hospitalar: data - 29/09/00; condição – melhorado.

Manifestações clínicas: cefaléia, vômitos, dor na nuca, dor torácica, convulsões, torpor, amaurose bilateral, febre e rigidez de nuca.

Tempo de sintomas até o diagnóstico: 3 semanas.

Tomografia de crânio: nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa.

Esquema Antifúngico: Anfotericina B, seguida de Fluconazol.

Evolução: submetido a implante de válvula ventrículo peritoneal.

Complicações: infecção bacteriana no sítio cirúrgico, foi reoperado com boa evolução posterior; cegueira.

6 RESULTADOS

Em um período de oito anos, 29 (28%) dentre 105 pacientes com criptococose, hospitalizados no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) em Belém, foram crianças menores de 13 anos de idade. Os isolados fúngicos do líquido das últimas dezenove crianças (66%; 19/29) foram estabelecidos como agente causador da micose o *C. neoformans* var. *gattii*.

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

Foi possível a realização de tomografia computadorizada (TC) de crânio em 11 das 19 crianças identificadas com neurocriptococose causadas pela variedade *gattii*. (*Quadro 3*), ver casuística. Todas com teste anti-HIV negativo.

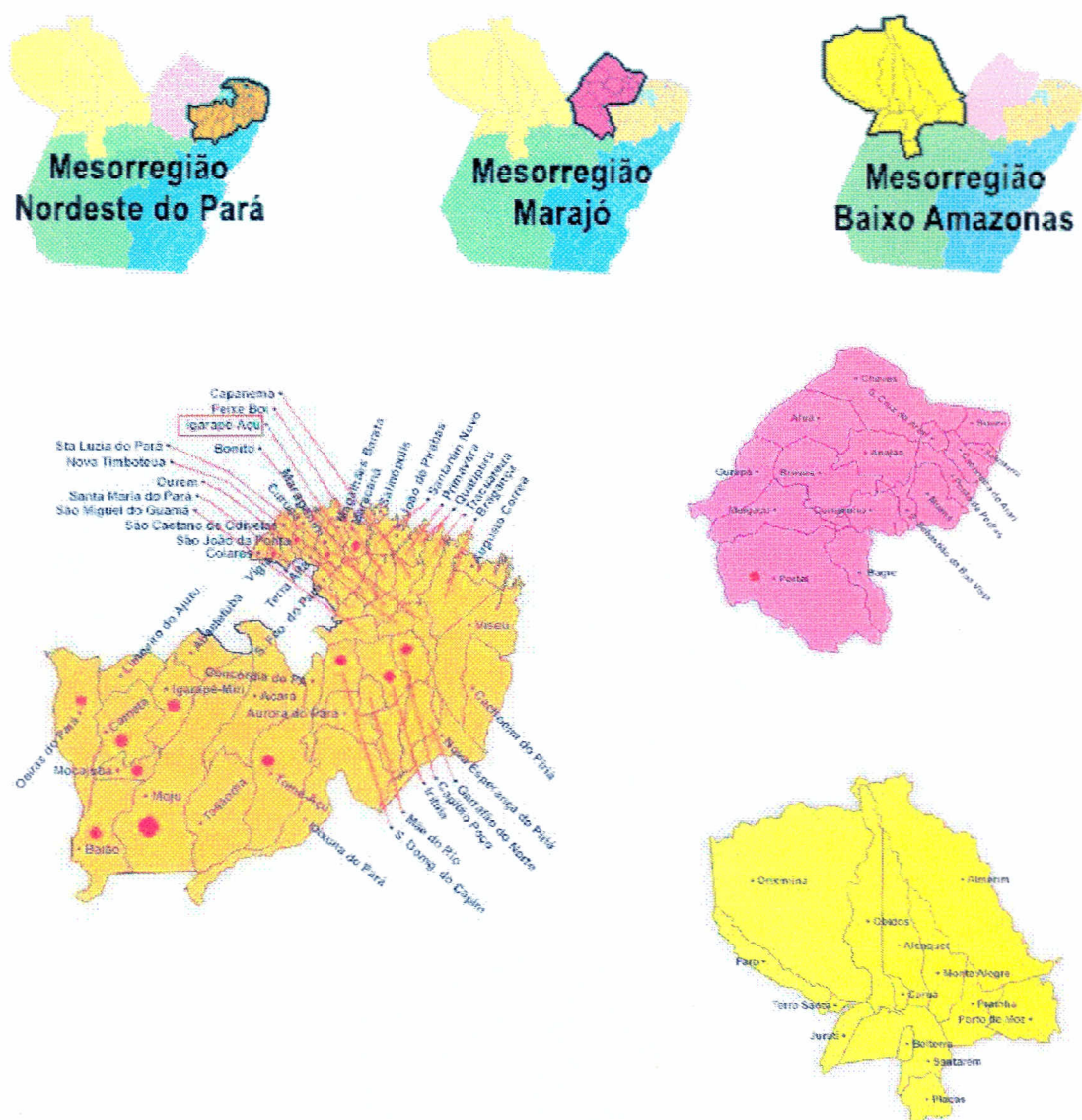
6.1 ACHADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Os pacientes com variedade *gattii* tiveram procedência predominantemente rural com 89% dos casos avaliados (ver Quadro 2 e Figuras 3A e 3B),

QUADRO 2 - Neurocriptococose Pediátrica – Aspectos Epidemiológicos

Caso	Amostra	Identificação*	Fungo	Procedência
1		AJCC, 10, M	<i>C.neoformans</i>	Moju
2		DGR, 12, M	<i>C.neoformans</i>	Vigia
3		MSC, 8, M	<i>C.neoformans</i>	Vigia
4		MAS, 11, F	<i>C.neoformans</i>	Irituia
5		LDR, 6, F	<i>C.neoformans</i>	Baião
6		ECG, 12, M	<i>C.neoformans</i>	Irituia
7		JLG, 8, M	<i>C.neoformans</i>	Belém
8		ENS, 12, M	<i>C.neoformans</i>	Marabá
9		CLP, 8, F	<i>C.neoformans</i>	Sta. Isabel
10		LLR, 13, F	<i>C.neoformans</i>	Capitão Poço
11		RTG, 11, M	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Oeiras do Pará
12	1	PSC, 6, F	<i>C.neoformans var.gattii</i>	São Domingos do Capim
13		NSG, 6, F	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Itupiranga
14	2	VPV, 8, F	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Mocajuba
15		DPS, 13, F	<i>C.neoformans var.gattii</i>	São João da Ponta
16		LSB, 5, M	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Igarapé Açu
17	3	JORC, 11, M	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Portel
18	4	MBRC, 12, F	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Maracanã
19		MLSG, 11, M	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Igarapé-Miri
20	5	JST, 8, F	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Marapanin
21	6	APAJ, 8, F	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Belém
22		FST, 5, F	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Bujaru
23	7	KNP, 10, F	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Belém
24	8	MSL, 8, M	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Cametá
25		ORC, 8, M	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Mocajuba
26	9	JLGM, 8, M	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Cametá
27		OFR, 11, F	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Moju
28	10	LSP, 6, M	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Eldorado dos Carajás
29	11	ESJ, 11, M	<i>C.neoformans var.gattii</i>	Tomé-Açu

Nota: * Iniciais, idade, sexo

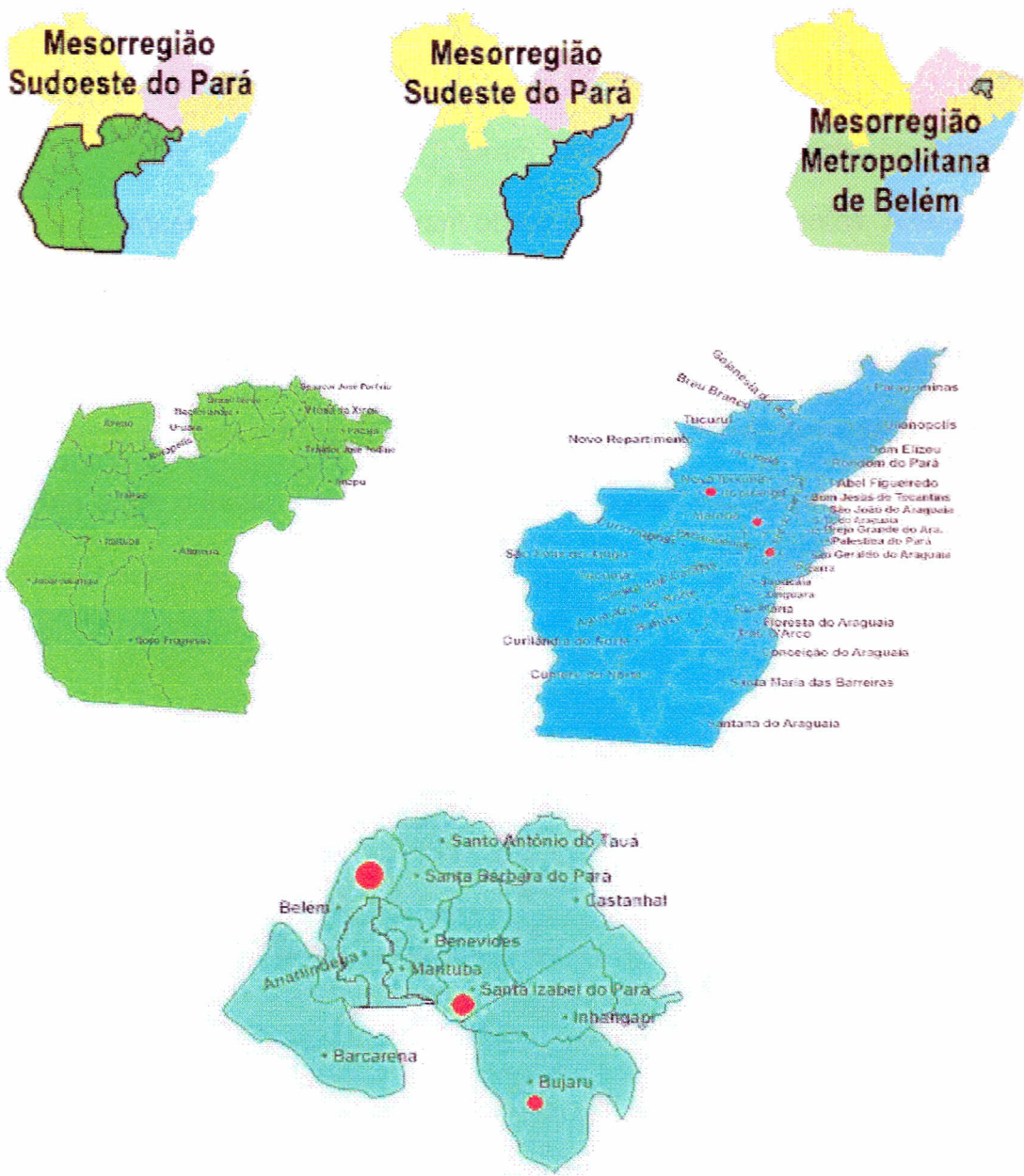


DISTRIBUIÇÃO DE CASOS CRIANÇAS COM NEUROCRYPTOCOCOSE VARIEDADE GATTII (LETRA A) E COM TOMOGRAFIA CEREBRAL (LETRA B)

	A	Moju	1
B	A	Portel	1
B	A	Tomé-Açu	1
B	A	São Domingos do Capim	1
	A	Igarapé-Miri	1
B	A	Maracanã	1
	A	São João da Ponta	1
	A	Igarapé-Açu	1
	A	Oeiras do Pará	1
B	A	Cametá	2
B	A	Mocajuba (*)	2
B	A	Marapanim	1

(*) Apenas 1 caso com tomografia cerebral

FIGURA 3A – Mapas de Mesorregiões do Pará com casos de Neurocriptococose *gattii*.



DISTRIBUIÇÃO DE CASOS CRIANÇAS COM NEUROCRÍPTOCOCOSE VARIEDADE GATTII (LETRA A) E COM TOMOGRAFIA CEREBRAL (LETRA B)

B	A	Belém	2
	A	Bujaru	1
B	A	Eldorado do Carajás	1
	A	Itupiranga	1

FIGURA 3B – Mapas de Mesorregiões do Pará com casos de Neurocriptococose gattii.

Estas crianças tinham entre seis e 12 anos de idade (Tabela 5), 5 eram do sexo masculino e 6 eram sexo feminino (Tabela 4). Cefaléia (n=11), febre (n=11) e rigidez de nuca (n=11) foram achados praticamente constantes (Tabela 6). Náuseas e vômitos foram observados em 10 pacientes. Alterações visuais em sete pacientes sendo que neste grupo, quatro resultaram em cegueira, convulsões foram observadas em 5 de nossos pacientes, agitação psicomotora e perda parcial da audição em 2 e 1 respectivamente. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de 2 semanas a 8 semanas, média 4,2 semanas.

TABELA 4 – Distribuição de Neurocriptococose *gattii* pediátrica, segundo o sexo.

Sexo	Número	%
Masculino	5	45
Feminino	6	55
Total	11	100

TABELA 5 – Distribuição de Neurocriptococose *gattii* pediátrica, segundo a faixa etária.

Faixa Etária	Número	%
Pré-escolar	2	18
Escolar	9	82
Total	11	100

TABELA 6 –Neurocriptococose *gattii* pediátrica - Manifestações clínicas

Manifestações clínicas	Número	%
Febre, cefaléia e rigidez de nuca	11	100
Vômitos	10	91
Alterações visuais	7	64
Convulsões	5	45
Cegueira	4	36
Agitação Psicomotora	2	18
Perda Parcial da Audição	1	9

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de duas a oito semanas.

6.2 - ACHADOS TOMOGRÁFICOS

Todas as tomografias computadorizadas do crânio foram anormais. Em todos os pacientes foram observados nódulos hipodensos. Seis tinham hidrocefalia, nove tinham atrofia difusa, sendo que em cinco havia hidrocefalia associada a atrofia cerebral difusa além dos nódulos hipodensos (Teste exato de Fisher $p < 0,01$, $\alpha 0,05$). (Quadro 3 e Figura 4).

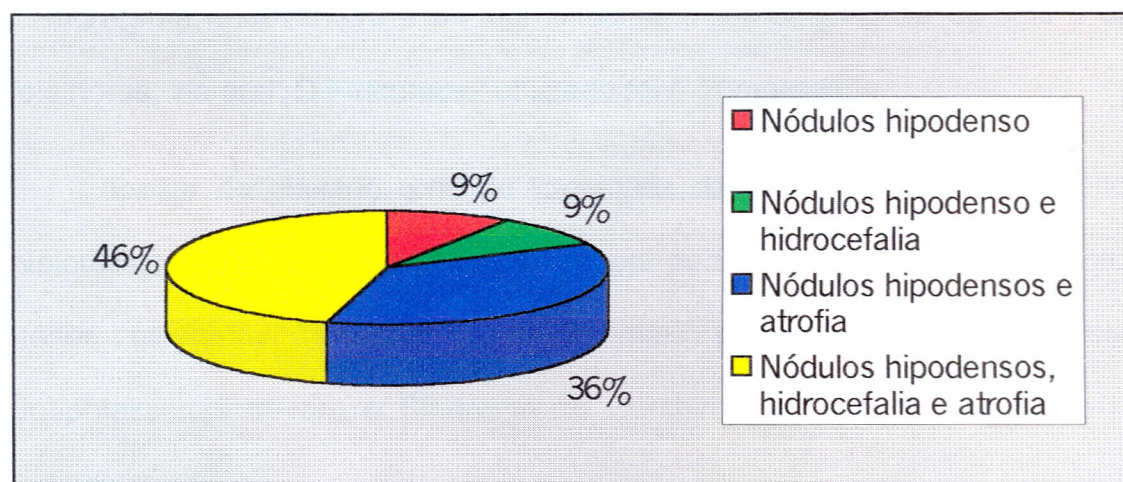


FIGURA 4 – Achados em tomografia computadorizada de crânio

6.3 RESULTADOS TERAPÊUTICOS

A maioria dos pacientes (n=9) sobreviveram após tratamento de indução com Anfotericina B com ou sem a 5-Fluorocitosina associada durante 4 a 28 semanas e após foram submetidos a tratamento antifúngico com Fluconazol. Em 4 pacientes foi necessário também o tratamento cirúrgico com derivação ventrículo peritoneal, para alívio da hidrocefalia (Quadro 3).

Observou-se que o único caso tratado somente com Anfotericina B, foi a óbito em oito semanas de tratamento, tendo sido diagnosticado com cinco semanas de evolução, entretanto que o caso cinco que também evoluiu para óbito foi tratado com o esquema tríplice Anfotericina B, 5-Fluorocitosina e Fluconazol, com tempo de tratamento de quatro semanas e o tempo até o diagnóstico, três semanas. Este mesmo esquema também foi utilizado em mais três pacientes que sobreviveram. Seis pacientes foram tratados com Anfotericina B e Fluconazol e todos sobreviveram (Tabela 7).

Os esquemas terapêuticos obedeceram as doses preconizadas pela indústria farmacêutica. A dose utilizada de Anfotericina B, foi de 0,3 a 0,7mg/Kg/dia endovenoso e 5-Fluorocitosina, 75-150mg/Kg/dia de seis e em seis horas, via oral. O Fluconazol utilizado foi 5-20mg/Kg/dia.

Apesar do elevado grau de toxicidade da Anfotericina B e os efeitos mielotóxicos da 5-Fluorocitosina, o grupo pediátrico estudado apresentou efeitos colaterais reversíveis, sendo mais presente no caso 3 com hipopotassemia severa e Síndrome de Cushing pelo uso concomitante de corticosteróide.

QUADRO 3 - Neurocriptococose *gattii*: achados clínicos, tratamento e evolução.

Caso	Idade, sexo	Tempo dos sintomas	Achados em tomografia computadorizada de crânio	Tratamento (*); manutenção	Resultado
1	6, F	5 semanas	Nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa	AnB (8 semanas)	Óbito
2	8, F	8 semanas	Nódulos hipodensos e hidrocefalia	AnB, derivação ventricular (28 semanas); Flu	Sobreviveu. Cegueira
3	11, M	2 semanas	Nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa	AnB, 5-FC, (28 semanas); Flu	Sobreviveu
4	12, F	2 semanas	Nódulos hipodensos e atrofia cerebral difusa	AnB, 5-FC, (12 semanas); Flu	Sobreviveu. Déficit visual
5	9, F	3 semanas	Nódulos hipodensos e atrofia cerebral difusa	AnB, 5-FC + Flu (4 semanas)	Cegueira + Óbito
6	8, F	8 semanas	Nódulos hipodensos e atrofia cerebral difusa	AnB, 5-FC, derivação ventricular; Flu 16 semanas	Sobreviveu
7	10, F	4 semanas	Nódulos hipodensos e atrofia cerebral difusa	AnB + Flu 12 semanas	Sobreviveu
8	8, M	5 semanas	Nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa	AnB, derivação ventricular (20 semanas); Flu	Sobreviveu. Tuberculose, cegueira parcial
9	8, M	2 semanas	Nódulos hipodensos	AnB, (12 semanas); Flu	Sobreviveu. Déficit visual
10	6, M	5 semanas	Nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa	AnB, (12 semanas); Flu	Sobreviveu
11	11, M	3 semanas	Nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa	AnB, derivação ventricular (12 semanas); Flu	Sobreviveu. Cegueira

Nota: AnB – Anfotericina B; Flu – Fluconazol; 5-FC – Fluorocitosina; (*) – Tempo em meses de hospitalização usando AnB com ou sem 5-FC, os pacientes receberam terapia de manutenção com FLU ambulatorialmente.

TABELA 7 - Esquema terapêutico de Neurocriptococose *gattii* pediátrico e evolução

Esquema utilizado	Número de pacientes	Evolução para óbito	
		pacientes	%
AnB	1	1	100
AnB + 5-Fc + Flu	4	1	25
AnB + Flu	6	0	0
Total	11	2	18

6.4 EVOLUÇÃO

Dos 11 casos estudados, nove sobreviveram (82%), dois foram a óbito (18%). Dos sobreviventes, seis evoluíram com alterações visuais importantes (67%), destes três com cegueira (33%) e um destes apresentou tuberculose pulmonar concomitante, faz parte deste grupo os quatro pacientes que necessitaram de derivação ventrículo peritonal (44%), três (33%) permaneceram sem seqüelas.

6.5 CASOS REPRESENTATIVOS

Caso 2 - VPV, 8 anos, feminina, cor parda, 16 Kg, procedente de Mocajuba, PA. Internou em 12.11.96 com queixas de febre alta, cefaléia, duas crises convulsivas, com sinais de irritação meníngea; sem deambular há uma semana. Tomografia de crânio evidenciou nódulos hipodensos e hidrocefalia (Figuras 5A e 5B). Com diagnóstico de criptococose *gattii* passou a receber

Anfotericina B, feito derivação ventrículo-peritoneal (08.12.96). Como complicações apresentou cegueira total, pneumonia, perda parcial da audição e alterações do equilíbrio e marcha. Teve alta hospitalar (16.05.97) recebendo Fluconazol ambulatorialmente.

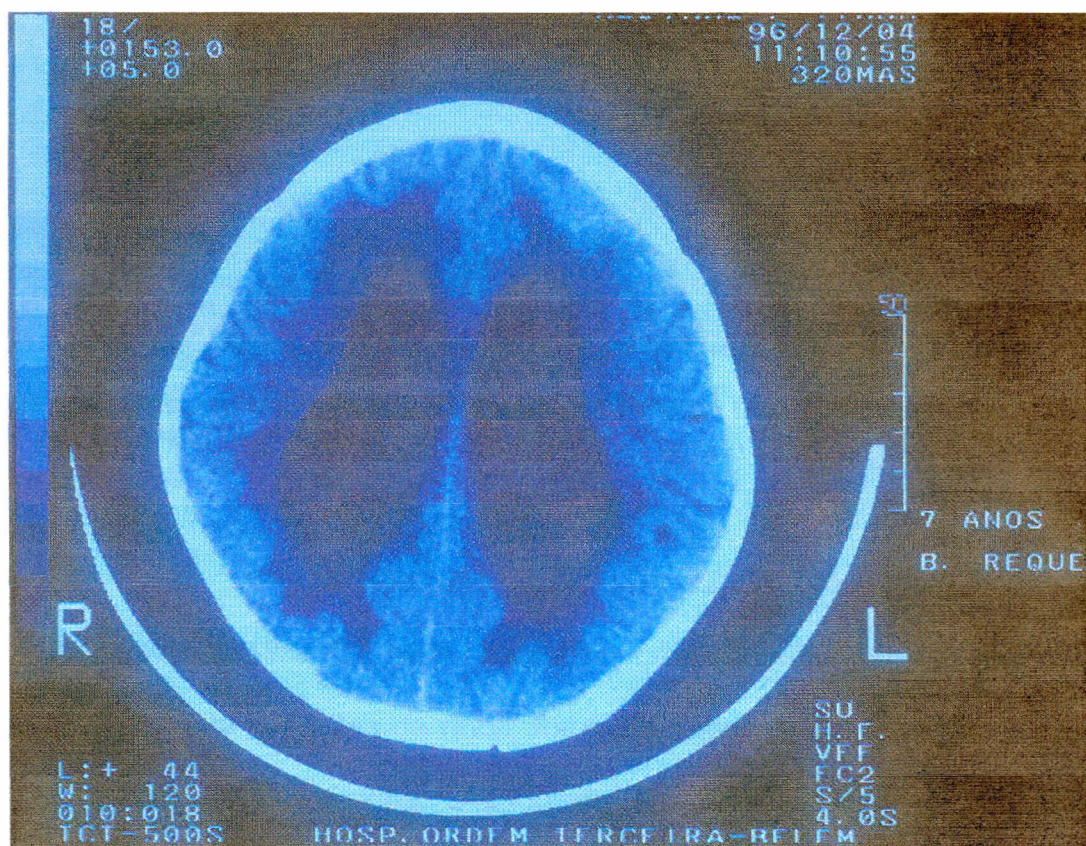


Figura 5A - (Pré-contraste). Tomografia computadorizada do caso 2, mostrando hidrocefalia e hipodensidade da substância branca.

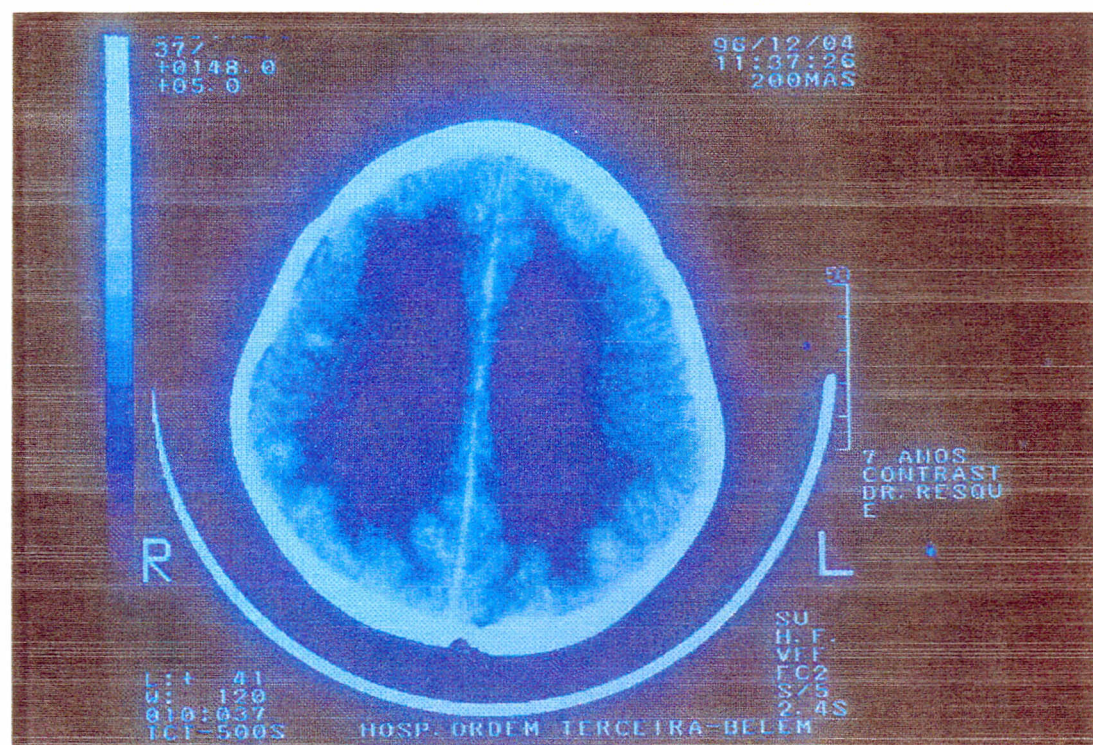
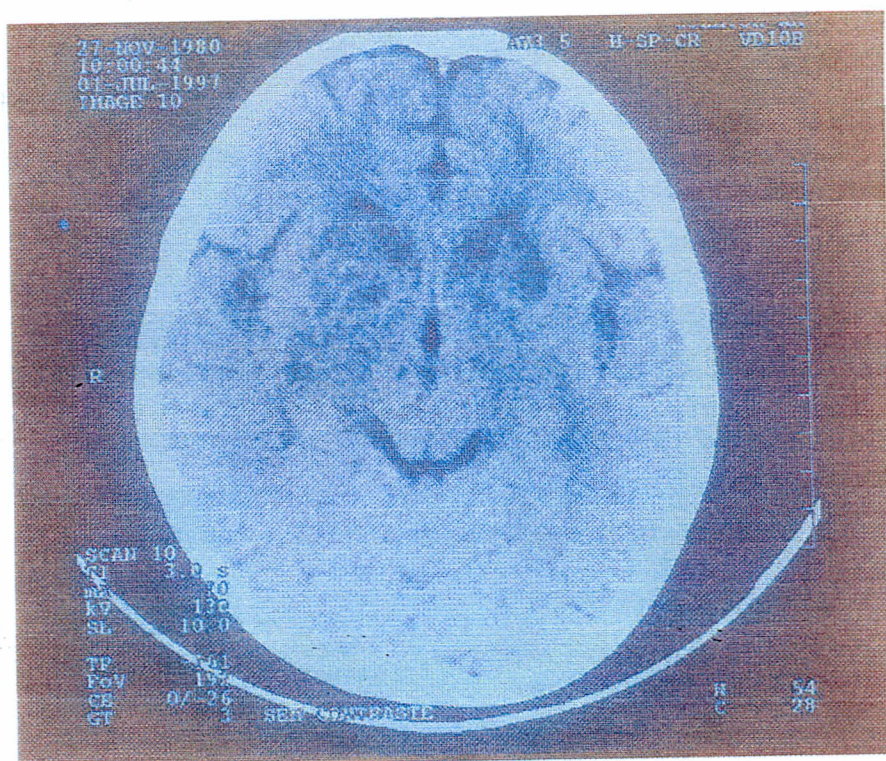
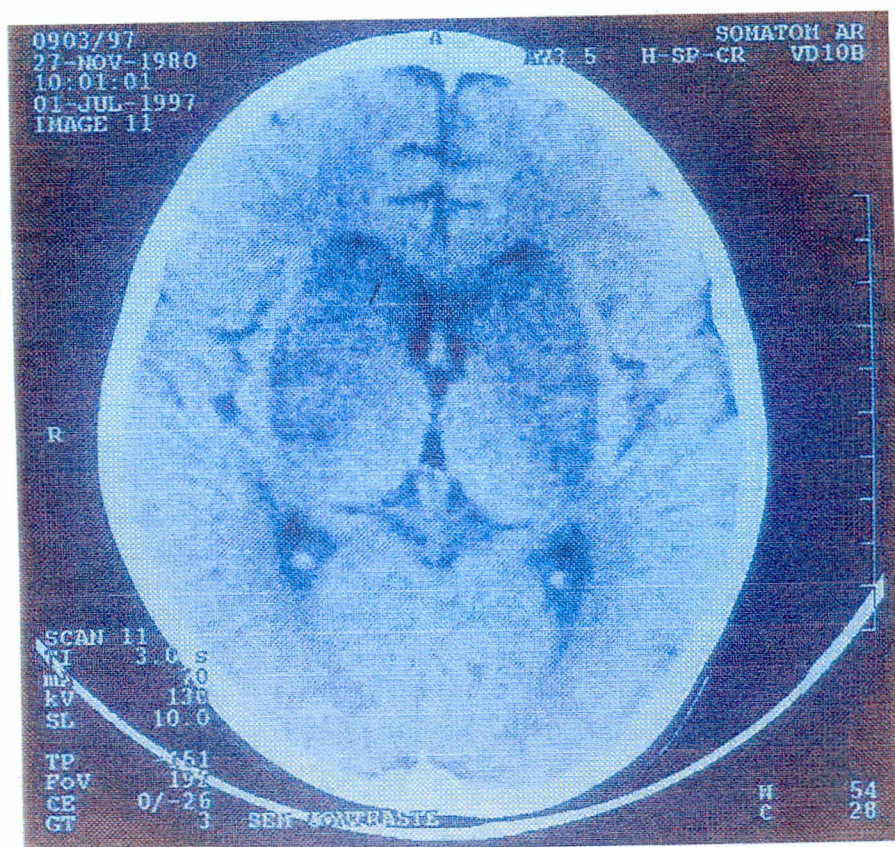


Figura 5B - (Pós-contraste).Tomografia computadorizada do caso 2, evidenciando múltiplos nódulos hipodensos.

Caso 3 - JORC, 11 anos, masculino, cor parda, 22 Kg, procedente de Portel, PA. Internou em 18/06/97 com história de cefaléia, vômitos e febre, ptose palpebral a direita e rigidez de nuca, fotofobia, discreto desvio da comissura labial direita há 2 semanas. Tomografia de crânio evidenciou nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa (Figuras 6A e 6B). Após o diagnóstico de criptococose recebeu Anfotericina B e 5-Fluorocitosina (Figuras 6C e 6D). Na evolução apresentou síndrome de Cushing, hipopotassemia e sepse. Recebeu alta (28/11/97) usando Fluconazol.

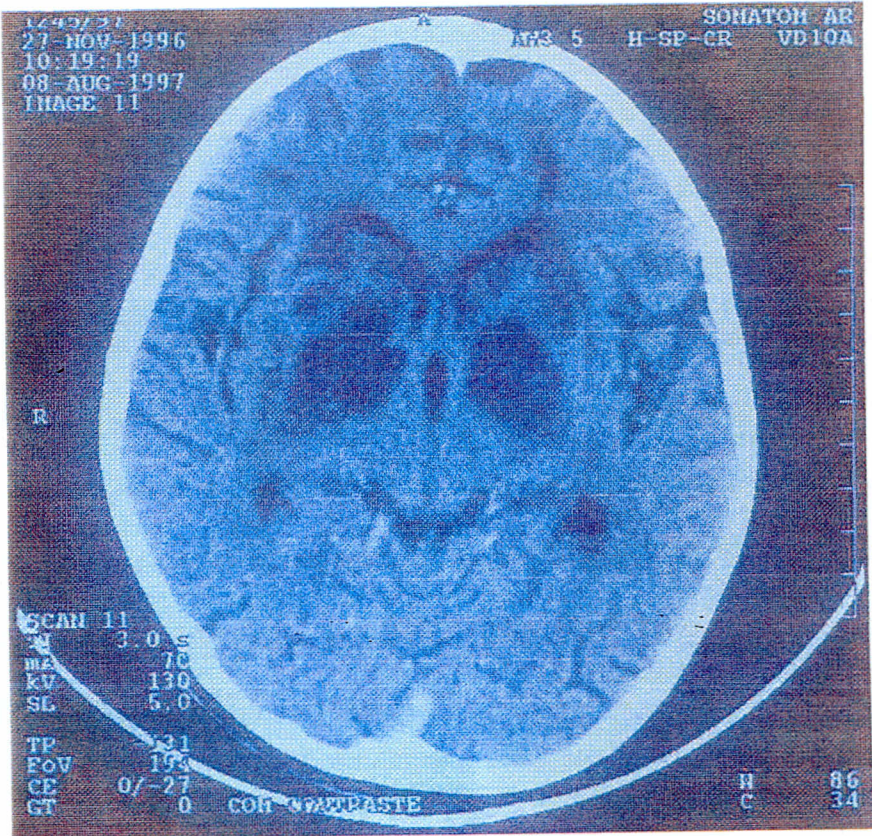


A

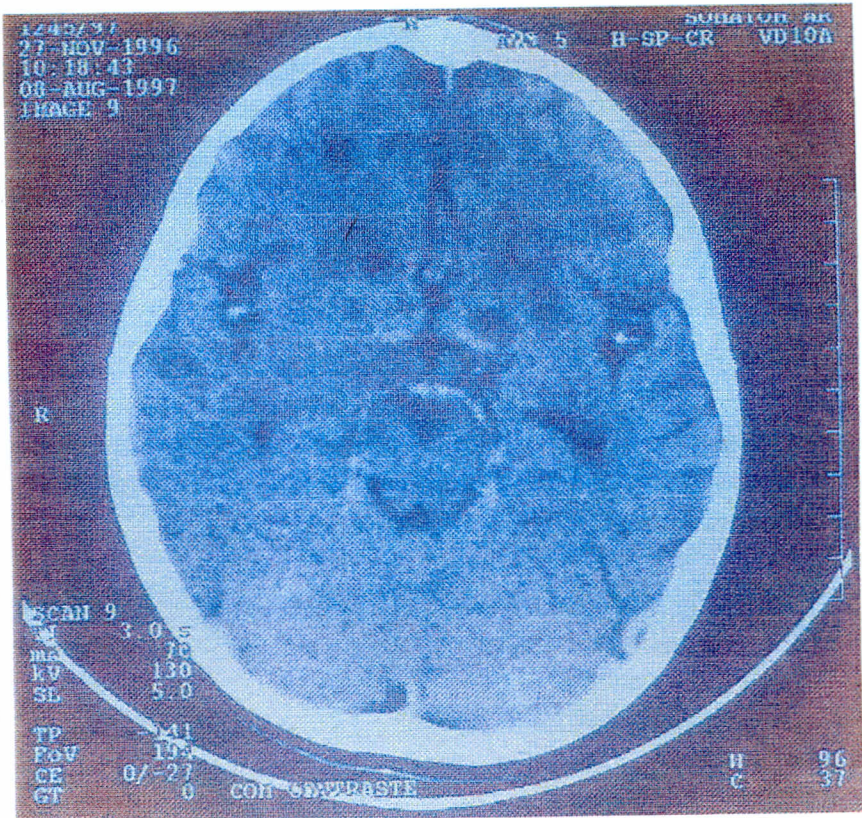


B

Figuras 6A e 6B - TC seriada do caso 3, no diagnóstico (01.07.97), mostrando nódulos hipodensos e efeito de massa com deformação dos ventrículos laterais.



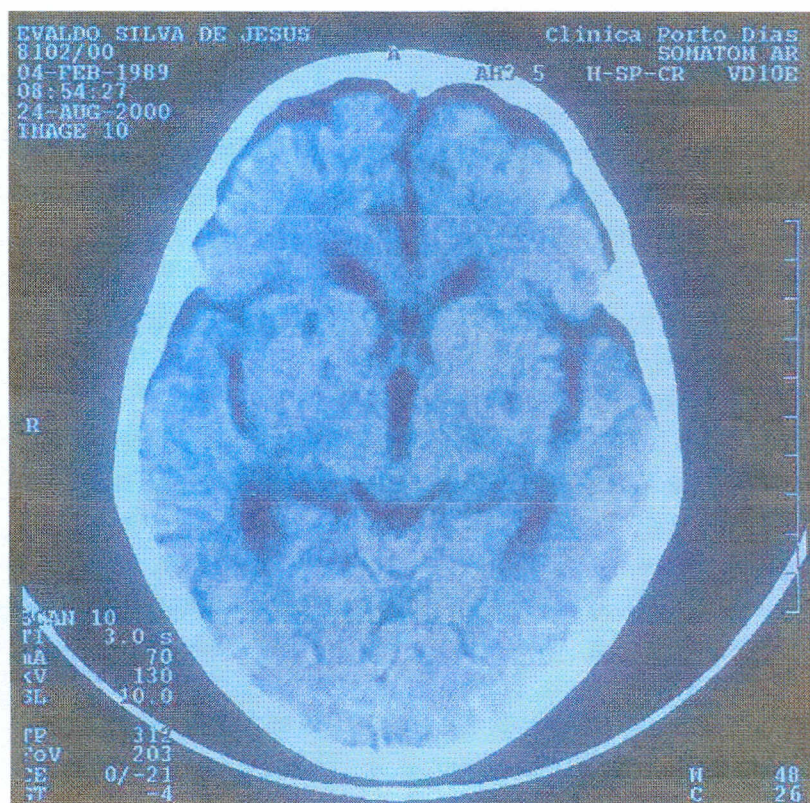
C



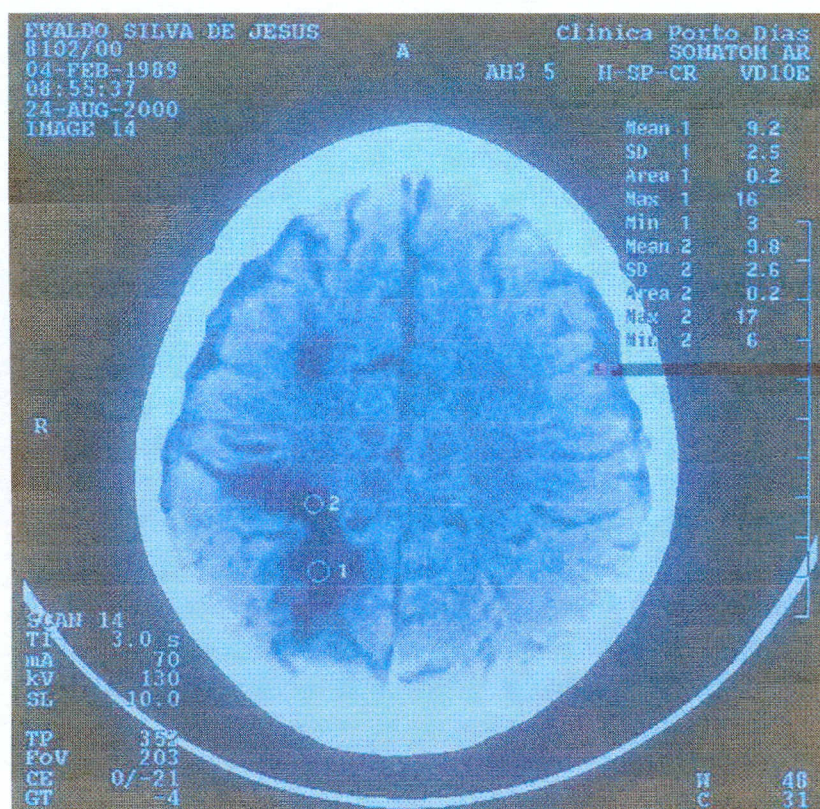
D

Figuras 6C e 6D - Após um mês de tratamento (08.08.97), TC mostrando hipodensidade e efeito de massa envolvendo núcleo caudado, globo pálido, putamen e cápsula interna.

Caso 11 - ESJ, 11 anos, masculino, cor parda, 27 Kg, procedente de Tomé Açu, PA. Internou em 01/07/00 com história de 3 semanas de cefaléia, vômitos, dor na nuca, seguida de rigidez, dor torácica, convulsões, torpor, amaurose bilateral. Tomografia de crânio evidenciou nódulos hipodensos, hidrocefalia e atrofia cerebral difusa (Figuras 7A e 7B). Após o diagnóstico de criptococose recebeu Anfotericina B e colocado derivação ventrículo-peritoneal (Figuras 7C e 7D). como complicações apresentou infecção bacteriana no sítio cirúrgico, foi reoperado com boa evolução posterior; cegueira. Teve alta hospitalar em 29/09/00 fazendo uso de Fluconazol.

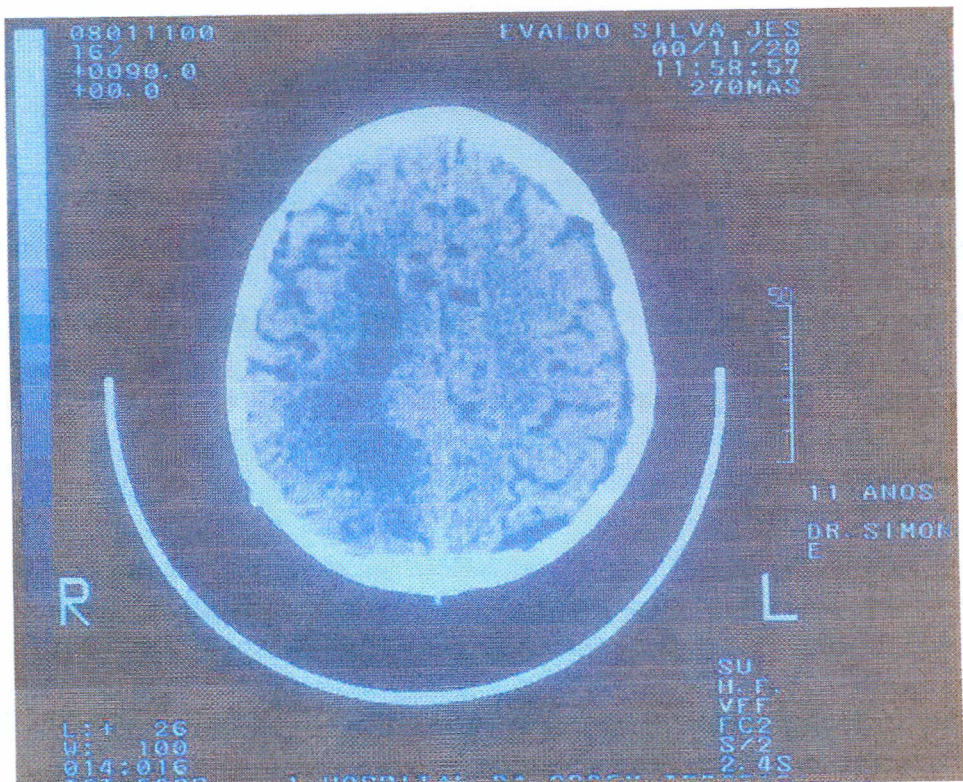


A

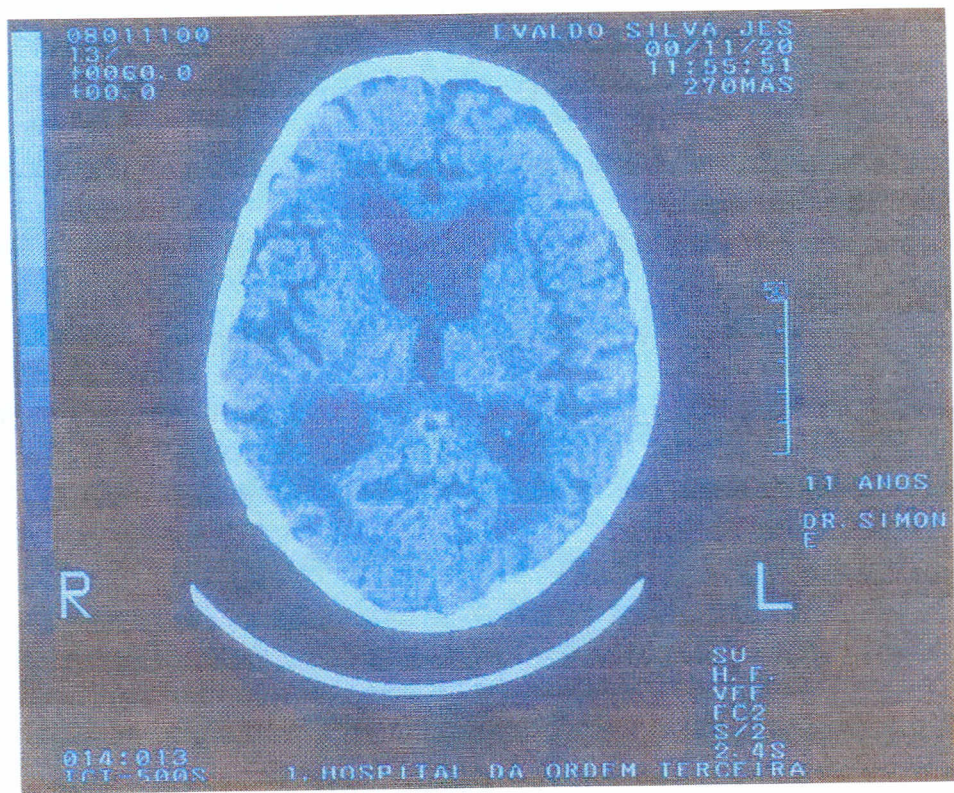


B

Figura 7A e 7B - TC seriada do caso 11, no diagnóstico (24.08.00), (A) nódulos hipodensos com leve hidrocefalia. (B) Área hipodensidade focal com grande acometimento da substância branca.



C



D

Figuras 7C e 7D - TC seriada do caso 11. Após três meses de tratamento (20.11.00), mostrando progressão do acometimento da substância branca, com atrofia cerebral difusa.

7 DISCUSSÃO

A criptococose é uma doença que emergiu de um “gigante adormecido” (Ajello, 1970), que as novas técnicas diagnósticas mostraram despertar (Kaufman & Blumer, 1978) para tornar-se uma doença do presente e do futuro, devido a imunodepressão (Drouhet, 1997; Drouhet et al., 1992). Esta constatação tornou a realidade trágica para países pobres, devido ao custo do tratamento (Taelman et al., 1991).

Os avanços da biologia molecular (Kozel, 1993; Kwon-Chung et al., 1992; Polacheck & Lebens, 1989) separaram o *C. neoformans* em duas variedades com grandes diferenças ecológicas, epidemiológicas e clínicas. O *C. neoformans* var. *neoformans* é cosmopolita e tem nicho ecológico urbano, habita solo rico em fezes de aves (pombos) e ocorre no paciente imunodeprimido (patógeno oportunista). O *C. neoformans* var. *gattii* de nicho ecológico rural, é sazonal, relacionado à floração do eucalipto, com propensão a causar doença no hospedeiro hígido (patógeno primário).

As duas variedades do fungo apresentam tropismo pelo sistema nervoso central. A variedade *neoformans* freqüentemente é isolada do sangue e da urina e a variedade *gattii* usualmente ocasiona consolidações pulmonares, sendo detectado no escarro com freqüência.

O tratamento antifúngico é mais prolongado na variedade *gattii*, por vezes necessitando cirurgia (pulmonar ou cerebral), mas, como regra, evolui para a cura. A mortalidade entre os pacientes infectados com *C. neoformans* var. *neoformans* é alta (Casadeval & Perfect, 1998).

A Criptococose do sistema nervoso central é a meningite fúngica, de maior importância, afetando pessoas de qualquer idade, como uma infecção oportunística em pacientes imunodeprimidos e como foi demonstrado anteriormente é rara no grupo pediátrico.

No Brasil, nos últimos anos, houve incremento nos relatos de Criptococose na criança (Cavalcanti, 1997; Fontana et al., 1987; Py et al., 1997; Rozenbaum & Gonçalves, 1994; Santos et al., 1982), dos 29 casos relatados foram verificadas a variedade fúngica em cinco pacientes (Cavalcanti, 1997; Rozenbaum et al., 1994), dois dos quais com var. *gattii* (Cavalcanti, 1997).

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* (Cavalcanti, 1997), como verificado na presente série, bem como consequência de desnutrição (Fontana et al., 1987) ou imunodeficiência adquirida (Py et al., 1997; Rozenbaum & Gonçalves, 1994).

Na literatura especializada foram relatados somente três séries de casos de infecção do SNC por *C. neoformans* var. *gattii* com documentação tomográfica das lesões cerebrais, na Austrália (Mitchel et al., 1995; Speed & Dunt, 1995) e, no Brasil (Rozenbaum & Gonçalves, 1994). O espectro de anormalidades demonstrado em mais da metade dos pacientes (55-69%), incluiu massas, hidrocefalia e outras lesões. A população de pacientes estudada correspondeu a adultos imunocompetentes.

Portanto, descreve-se pela primeira vez achados tomográficos em série

de casos de neurocriptococose por *C. neoformans* var. *gattii* em crianças. Da mesma forma, nossos pacientes eram imunocompetentes. Este estudo mostra que a infecção desenvolve múltiplos nódulos hipodensos, especialmente na região dos gânglios da base e na substância branca cerebral, com dilatação ventricular e proeminência dos sulcos cerebrais, aparentemente consequência de hidrocefalia compensatória. Em geral, estes pacientes apresentam alterações leves do córtex cerebral. Estudo tomográfico feito em adultos imunocompetentes (Mitchel et al., 1995) permite comparação com o grupo pediátrico da presente série (Tabela 8), mostrando, como principais diferenças, que as crianças não apresentam TC normal e a maioria evolui para a atrofia cerebral difusa.

TABELA 8 – Achados tomográficos comparativos da Neurocriptococose *gattii* entre crianças e adultos imunocompetentes, segundo Mitchel et al., 1995.

Achados tomográficos	Crianças (N = 11)	Adultos* (N = 25)
Normal	00	07 (28%)
Múltiplos nódulos hipodensos	11 (100%)	10 (40%)
Massa isolada	00	05 (36%)
Hidrocefalia	08 (73%)	09 (36%)
Atrofia cerebral difusa	07 (64%)	00

O diagnóstico de infecção do sistema nervoso central por *C. neoformans* var. *gattii* deve ser considerado para crianças de regiões tropicais e subtropicais que apresentam lesões observadas na tomografia de crânio, mesmo sendo imunocompetentes. Observou-se que as manifestações clínicas são semelhantes àsquelas encontradas em adultos e manifesta-se de maneira subaguda ou crônica.

O tempo de início da doença até o diagnóstico oscilou de duas a 8 semanas e, o quadro clínico apresentou grave comprometimento do SNC, com febre, cefaléia, rigidez de nuca, vômitos adinamia e alterações visuais que variaram do déficit visual, diplopia, amaurose até cegueira completa, necessitando, em alguns casos, para alívio da hipertensão intracraniana, do implante de válvula de derivação liquórica.

Notifica-se então, um alerta, para a importância de medidas preventivas, na tentativa de evitar o efeito devastador desta micose para crianças. Uma vez

que foi documentado a similaridade entre isolados de pacientes e do ambiente (Curie et al., 1994).

O isolamento de cepas virulentas de *C. neoformans* do solo, tanto da variedade *neoformans* (Machado et al., 1993), como da variedade *gattii* (Kwon-Chung et al., 1992), corroboram esta hipótese, já que as pessoas ficam freqüentemente expostas às possíveis fontes de infecção.

O *C. neoformans* var. *neoformans*, que tem hábitat urbano, está presente inclusive na casa do paciente (Swinne et al., 1991) ou no ambiente hospitalar (Rustan et al., 1992). Enquanto que os focos de infecção por *C. neoformans* var. *gattii* são os eucaliptos em flor, na primavera e, por algum tempo, o húmus acumulado sob essas árvores, em locais protegidos do sol (Currie et al., 1990). Pessoas imunodeprimidas (Levitz, 1991) e, em nosso meio, as crianças não deveriam se expor a esses focos. Uma vez que até o momento, não há vacina (Kozel, 1993).

8 CONCLUSÃO

- A neurocriptococose *gattii* pediátrica no Estado do Pará demonstra ser de:
 - Alta endemicidade
 - Procedência rural
- Os primeiros achados tomográficos de infecção encontrados são:
 - Nódulos hipodensos (100% dos casos)
 - Hidrocefalia
 - Atrofia cerebral difusa.

A neurocriptococose *gattii* infantil é doença em imunocompetentes com seqüela neurológica grave. Embora a maioria dos pacientes sobreviva após tratamento antifúngico, praticamente a metade deles necessitam colocação de derivação liquórica para o alívio da hipertensão intracraniana. Mesmo com todas estas medidas a perda da visão é complicação freqüente.

9 SUGESTÃO

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

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABADI, J.; NACHMAN, S.; KRESSEL, A.B.; PIROFSKI, Luise-Anne. Cryptococcosis in Children with Aids. **Clin. Infec. Dis.**, v.28 p.309-313, 1999.
- ABRAHAM, M., MATHEWS, V. *et al.* Infection caused by *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotype B in an Aids patient in India. **J. Med. Vet. Mycol.** v.35, p.283-284, 1997.
- AJELLO, L. Occurence of *Cryptococcus neoformans* in soil. **Am. J. Hyg.** v.67: p.72-77, 1958.
- _____. The medical mycological iceberg. *International Symposium on Mycoses*. **PAHO Sci. Pub.** v. 205, p.3-12. Washington, 1970.
- ANDREW, C.F.; MACHIN, G.M.; BERNAL, L.P.A.; MORALES, R.R. & HERRERA, C. A. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* isolated in Havana city. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** v.85, p.245, 1990.
- AYRES, M. AYRES JR, M.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.S. dos. **Bioestat 2.0:** aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém : Sociedade Civil Mamirauá/CNPq, 2000.
- BAILLY, .M.P.; BOIBIEUX, A.; BIRON, F., *et. al.* Persistence of *Cryptococcus neoformans* in prostate: faillure of Fluconazole despite high doses. **J. Infect. Dis.** v.164, p.435-436, 1991.
- BANCROFF, G.J.; ROCKETT, E.R.; COLLINS, H.L. Capsule synthesis and immunity to *Cryptococcus neoformans* In: BENNETT, J.E. HAY, R. J. & PETERSON, P. K. (Org.). **New strategies in fungal disease** Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992. Chap. 10, p. 179-191.
- BAVA, A.J. Diferenciacion en pares serotipicos de cepas de *Cryptococcus neoformans* aisladas em nuestro meio. **R. Arg. Micol.** v.19, p.12-13, 1987.

BAVA, A.J.; NEGRONI, R. Características epidemiológicas de 105 casos de criptococosis diagnosticados en la Republica Argentina entre 1981-1990. **R. Inst. Med. Trop. São Paulo**. v.34, p.335-340, 1992.

_____. Estudio del primer caso autoctono argentino de criptococosis producida por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. **R. Iberoam. Micol.** v.7, p.39-42, 1990.

BENNETT, J.E.; KWON-CHUNG, K.J.; THEODORE, T.S. Biochemical differences between serotypes of *Cryptococcus neoformans*. **Sabouraudia**. v.16, p.167-174, 1978.

BOTTONE, E.J.; SLAKIN, I.F.; HURD, N.J.; WORMSER, G.P. Serogroup distribution of *Cryptococcus neoformans* in patients with Aids. **J Infect Dis**. v.156, p.242, 1987.

BOTTONE, E.J.; TOMA, M.; JOHANSSON, B.E.; WORMSER, G.P. Poorly encapsulated *Cryptococcus neoformans* from patients with Aids. I. Preliminary observations. **Aids Res**. v.2, p.211-218, 1986.

BOTTONE, E.J.; WORMSER, G.P. Poorly encapsulated *Cryptococcus neoformans* from patients with Aids. II. Correlation of capsule size observed directly in cerebrospinal fluid with that after animal passage. **Aids Res**. v.2, p.219-225, 1986.

BOUCOT, I.; POIROT, J.L.; ROUX, P. *et al.* Recherche systematique d'antigene soluble cryptococcique chez les patients immunodeprimes. **Bull. Soc. Fr. Mycol. Med**. v.17, p.339-342, 1989.

CALVO, B.; FISCHMAN, O.; PIGNATARI, A. *et al.* Variedades y serotipos de *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA y neurocriptococosis en São Paulo, Brasil. **R. Inst. Med. Trop. São Paulo**. v.32, p.480-482, 1990.

CALVO, B.; FISCHMAN, O.; CASTELO FILHO, A. *et al.* Detection de antígeno del polisacarideo capsular de *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA y neurocriptococosis en São Paulo, Brasil. **R. Inst. Med. Trop. São Paulo**. v.33, p.485-490, 1991.

CAPONE, D.; GONÇALVES, A.J.R.; ANDRADE, E.M.; PEYNEAU, A.; WANKE, B.; MONTESSI, J.; ROMFO, P. A.A.; KRITSKI, A.L. Criptococose

pulmonar por *Cryptococcus neoformans* não capsulado. **JBM.** v.50, p.67-70, 1986.

CARSON, P.J.; GOLDSMITH, J.C. Atypical pulmonary diseases associated with Aids. **Chest.** v.100, p.675-677, 1991.

CASADEVALL, A.; PERFECT, J.R. **Cryptococcus neoformans.** Washington, D.C. 1998. [s.n.].

CASTAÑON-OLIVARES, L.R.; LOPEZ-MARTINEZ, R. et al. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in na Aids patient: first observation in México. **J. Med. Vet. Mycol.** v.35, p.35-37, 1996.

CAVALCANTI, M.A.S. **Criptococose e seu agente no meio norte, Estados do Piauí e Maranhão, Brasil.** Tese (Doutorado em Medicina Tropical). Instituto Oswaldo Cruz, Universidade Federal do Piauí, 1997.

CHUCK, S.L.; SANDE, M.A. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.** v.321, p.794-799, 1989.

CIVILA, E.; CONTI-DÊAZ, I.A. Aislamiento de *Cryptococcus neoformans* de excretas secas de palomas en la ciudad de Montevideo. **Pat. Clin. Microbiol.** v.3, p.41-48, 1976.

CLANCY, M.N.; FLEISCHMANN, J.; HOWARD, D.H.; KNOW-CHUNG, K.J.; SHIMIZU, R.Y. Isolation of *Cryptococcus neoformans gattii* from a patient wit Aids in Southern California. **J. infect. Dis.** v.161, p,809, 1990.

CLARK, R.A.; GREEE, D.L.; VALAINIS, G.T.; HYSLOP, N.E. *Cryptococcus neoformans* pulmonary infection in HIV-1-infected patients. **J. Aids.** v.3, p.480-484, 1990.

COHEN, J. The pathogenesis of cryptococcosis. **J. Infect.** v.5, p.109-116, 1982.

CONCUS, A.P.; HELFAND, R.F.; IMBER, M.J. et al. Cutaneous cryptococcosis mimicking molluscum contagiosum in a patient with Aids. **J. Infect. Dis.** v.158, p.897-898, 1988.

- CORREA, 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. **R. Soc. Bras. Med. Trop.** v.32, n.5, p.505-508, 1999.
- CRUMP, J.R.C.; ELNER, S.G.; ELNER, V.M.; KAUFFMAN, C.A. Cryptococcal Endophthalmitis: case report and review. **Clin. Infect. Dis.** v.14, p.1069-1073, 1992.
- CURIE, B.; FREUDNLICH, L.F.; CASADEVAL, A. Restriction fragment length polymorphism analysis of *Cryptococcus neoformans* isolates from environmental (pigeon excreta) and clinical sources in New York City. **J. Clin. Microbiol.** v.32, p.1188-1192, 1994.
- CURRIE, B.; VIGUS, T.; LEAGH, G.; DWYER, B. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. **Lancet.** v.2, p.1442, 1990.
- CUSINI, M.; CAGLIANI, P.; GRIMALT, R. *et al.* Primary cutaneous cryptococcosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Arch. Dermatol.** v.127, p.1848-1849, 1991.
- DARZÉ, C.; LUCENA, R.; GOMES, I.; MELO, A. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. **R. Soc. Bras. Méd. Trop.** v.33, n.1, p.21-26, 2000.
- DE CLOSETS, F.; BARRABES, A.; COTY, F. Mycoses et parasitoses opportunistes au cours du SIDA. **Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.** v.28, p.97-102, 1989.
- DEVI, S.J.N.; SCHNEERSON, R.; EGAN, W.; ULRICH, T.J.; BRYLA, D.; ROBBINS, J.; BENETT, J.E. *Cryptococcus neoformans* setotype a glucoxylomannanprotein conjugate vaccines: synthesis, characterization, and immunogenicity. **Infect. Immun.** v.59, n.10, p.3700-3707, 1991.
- DE VROEY, C.; SWINNE, D. Isolement de *Cryptococcus neoformans* a l'occasion de concours de chant de canaris. **B. Soc. Fr. Mycol. Med.** v.15, p.353-356, 1986.
- DENNING, D.W.; ARMSTRONG, R.W.; FISHMAN, M.; STEVENS, D.A. Endophthalmitis in a patient with disseminated cryptococcosis and Aids who was treated with itraconazole. **R. Infect. Dis.** v.13, p.1126-1130, 1991.

DISMUKES, W.E. Cryptococcal meningitis in patients with Aids. **J. Infect. Dis.** v.157, p.624-628, 1988.

DROMER, F.; RONIN, O.; DUPONT, B. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from asian patient in France: evidence for dormant infection in healthy subjects. **J. Med. Vet. Mycol.** v.30, p.395-397, 1992.

DROUHET, E. Milestones in the history of *Cryptococcus* and cryptococcosis. **J. Mycol. Méd.** v.7, p.10-27, 1997.

DROUHET, E.; LAZARUS, G.R. Ecologie des souches de *Cryptococcus neoformans* d'origine humaine en France. Caracteres biochimiques et Éserotypiques de 61 souches. **B. Soc. Mycol. Med.** v.10, p.203-206, 1981.

ELLIS, D.H. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Australia. **J. Clin. Microbiol.** v.25, p.430-431, 1987.

ELLIS, D.H.; PFEIFFER, T.J. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. **J. Clin. Microbiol.** v.28, p.1642-1644, 1990.

_____. The ecology of *Cryptococcus neoformans* form soil. **Eur. J. Epidemiol.** v.8, p.321-325, 1992.

EMANUEL, B.E.; CHING, A.D.; LEIBERMAN, M. Goldin. *Cryptococcus* meningitis in a child successfully treated with amphotericin B, with a review of the pediatric literature. **J. Pediatr.** v.59, p.577-591, 1961.

EMMONS, C.W. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from soil. **J. Bact.** v.62, p.685-690, 1951.

_____. Prevalence of *Cryptococcus neoformans* in pigeon habitants. **Public Health Reports.** v.75, p.362-364, 1961.

_____. Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columba livia*). **Am. J. Hyg.** v.62, p.227-232, 1955.

- FETTER, B.F.; KLINTWORTH, G.K.; HENDRY, W.S. Cryptococcosis. In: **Mycoses of the central nervous system**. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1967, chap. 9, p. 89-123.
- FONTANA, M.H.; COUTINHO, M.F.; CAMARGO, E. et al. Neurocryptococose na infância: relato de três casos na primeira década de vida. **Arq. Neuropsiquiatr.** v.45, n.4., p.403-411, 1987.
- GAL, A.A.; KOSS, M.N.; HAWWKINS, J. et al. The pathology of pulmonary cryptococcal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. **Arch. Pathol. Lab. Med.** v.100, p.502-507, 1986.
- GARCIA, C.A.; WEISBERG, L.A.; LACORTE, W.S.J. Cryptococcal intracerebral mass lesions: CT-pathologic considerations. **Neurology.** v.35, p.731-734, 1985.
- GAVAI, M.; GAUR, S.; FRENKEL, L.D. Successful treatment of cryptococcosis in a premature neonate. **Pediatr. Infect. Dis.** v.14, p.1009-1010, 1995.
- GRANT, I.H.; ARMSTRONG, D. Fungal infections in Aids. Cryptococcosis. **Infect. Dis. Clin. N. Am.** v.2, p.457-464, 1988.
- HALL, N.K.; MALUF, K.; BLACKSTOCK, C. Functional testing and chemical composition of cryptococcal extracts. *Sabouraudia*: **J. Med. Vet. Mycol.** v.22, p.439-442, 1984.
- HAY, R.J. Clinical manifestations and management of cryptococcosis in the compromised patient. In: WARNOCK, DW; RICHARDSON, MD (Ed.). **Fungal infection in the compromised patient**. 2nd. Chischester : John Wilwy & Sons, 1991, chap. 4, p. 85-115.
- HIRONAGA, M.; IKEDA, R.; FUKAZAWA, Y.; WATANABE, S. Mating types and serotypes of *Cryptococcus neoformans* isolated in Japan. **Sabouraudia.** v.21, p.73-78, 1983.
- JONES, C.; ORENGO, I.; ROSEN, T.; ELLNER, K. Cutaneous cryptococcosis simulating Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. **Cutis.** v.45, p.163-167, 1990.

- KAO, C.J.; SCHWARZ, J. The isolation of *Cryptococcus neoformans* from pigeon nests. With remarks on the identification of virulent cryptococci. **Am. J. Clin. Pathol.** v.27, p.652-663, 1957.
- KAPEND'AS, K.; KOMICHELO, K.; SWINNE, D.; VANDEPITTE, J. Meningitis due to *Cryptococcus neoformans* biovar. *gattii* in a Zaire Aids patient. **Eur. J. Clin. Microbiol.** v.6, p.320-321, 1987.
- KAUFMAN, L.; BLUMER, S. Cryptococcosis: the awakening giant. In: Fourth international conference on the mycoses. *The black and white yeasts*. Washington. **PAHO Sci. Pub.** v.356, p.176-182, 1978.
- KHARDORI, N.; BUTT, F.; ROLSTON, K.V.I. Pulmonary, cryptococcosis in Aids. **Chest.** v.93, p.1319-1320, 1988.
- KIDA, M.; ABRAMOWSKI, C.R.; SANTOS, C.O.Y. Cryptococcosis of the placenta in woman with acquired immunodeficiency syndrome. **Hum. Pathol.** v.20, p.920-921, 1989.
- KING, C.; FINLEY, R.; CHAPMAN, S.W. Prostatic cryptococcal infection. **Ann. Int. Med.** v.113, p.720, 1990.
- KOVACS, J.A.; KOVACS, A. et al. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Intern. Med.** v.103, p.533-538 1985.
- KOZEL, T.R. Cryptococcosis. In: MURPHY, J.W.; FRIEDMAN, H., BENDINELLI, M (Ed.). **Fungal infections and immuneresponses**. New York : Plenum Press, 1993, chap. 11, p.277-302.
- KURUVILLA, A.; HUMPHREY, D.M.; EMKO, P. Coexistent oral cryptococcosis and Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. **Cutis.** v.49, p.260-264, 1992.
- KWON-CHUNG, K.J.; BENNETT, J.E. Cryptococcosis In: **Medical Mycology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. Chap. 16, p.397-446.
- _____. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. **Am. J. Epidemiol.** v.20, p.123-130, 1984.

- KWON-CHUNG, K.J.; POLACHECK, I.; BENNETT, J.E. Improved diagnosis medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotype B and C). **J. Clin. Microbiol.** v.5, p.535-537, 1982.
- KWON-CHUNG, K.J.; BENNETT, J.E.; RHODES, J.C. Taxonomic studies on *Filobasidiella* species and their anamorphs. *Antonie van Leeuwenhoek, J. Microbiol.* Amsterdam, v.48, p.25-38, 1982.
- KWON-CHUNG, K.J.; EDMAN, J.C.; WICKES, B.L. Genetic association of mating types and virulence in *Cryptococcus neoformans*. **Infect. Immun.** v.60, p.602, 605, 1992.
- KWON-CHUNG, K.J.; VARMA, A.K.; HOWARD, D.H.; Ecology and epidemiology of *Cryptococcus neoformans*: a recent study of isolates in the United States. In: CONGRESS ISHAM, 10, 1988. **Proceedings...** Barcelona, J.R. Prous Science Pub., 1988, p. 107-112.
- KWON-CHUNG, K.J.; WICKES, B.L. et al. Virulence, serotype, and molecular characteristics of environmental strains of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. **Infect. Immun.** v.60, p.1869-1874, 1992.
- KYONG, C.U.; VIERELLA, G. et al. X-linked immunodeficiency with increased IgM: clinical, ethnic, and immunologic heterogeneity. **Pediatr. Res.** v.12, p.1024-1026, 1978.
- LACAZ, C.S.; RODRIGUES, M.C. Sorotipagem do *Cryptococcus neoformans*. **R. Bras. Med.** v.40, p.297-300, 1983.
- LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C. **Micologia Médica**; Fungos, actinomicetos e algas de interesse médico. 8.ed. São Paulo: Sarvier, 1991, cap 36, p. 545-608.
- LAURENSEN, I.F. Cosmopolitan cryptococcal meningoencephalitis. **R. Med. Microbiol.** v.8, p.41-50, 1997.
- LAZERA, M.S. **Fontes saprofíticas de *Cryptococcus neoformans* na cidade do Rio de Janeiro**. 1989. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) Universidade Federal do Rio de Janeiro.

- LE FICHOUX, Y.; MARTY, P.; MONDAIN, V.; PESCE, A. *Cryptococcus neoformans* dans les urines et cryptococcose disseminée. **B. Soc. Fr. Micol. Med.** v.15, p.311-312, 1986.
- LEGGIADRO R.J.; KLINE, M.W.; HUGHES, W.T. Extrapulmonary cryptococcosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. **Pediatr. Infect. Dis J.** v.10, p.658-662, 1991.
- LEGGIADRO, R.J.; BARRETT, F.F.; HUGHES, W.T. Extrapulmonary cryptococcosis in immunocompromised infants and children. **Pediatr. Infect. Dis. J.** v.11, p.43-47, 1992.
- LEVITZ, S.M. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. **R. Infect. Dis.** v.13, p.1163-1169, 1991.
- LITTMAN, M.L.; SCHNEIERSON, S.S. *Cryptococcus neoformans* in pigeon excreta in New York city. **Am. J. Hyg.** v.69, p.49-59, 1959.
- LITTMAN, M.L.; ZIMMERMAN, L.E. **Cryptococcosis**. New York : Grune & Stratton, 1956.
- LO, D. Cryptococcosis in the northern territory. **Med. J. Aust.** v.2, p.825-828, 1976.
- MACHADO, C.C.; AMARAL, A.A.; SEVERO, L.C. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* isolado do solo. **R. Inst. Med. Trop. São Paulo.** v.35, p.77-79, 1993.
- MALIK, E.R.; EWIGNEY, D.I. et al. Cryptococcosis in cats: clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment using orally administered Fluconazole. **J. Med. Vet. Mycol.** v.30, p.133-144, 1992.
- MANRIQUE, P.; MAYO, J.; ALVAREZ, J.A.; et al. Polymorphous cutaneous cryptococcosis: nodular, herpes-like, and molluscum-like lesions in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. **J. Am. Acad. Dermatol.** v.26, p.122-124, 1992.

- MANTOVANI, M.P.; CASADEVALL, A.; KOLLMANN, T.R. *et al.* Enhancement of HIV-1 infection by the capsular polysaccharide of *Cryptococcus neoformans*. **Lancet**. v.339, p. 21-23, 1991.
- MARRIOTT, D.J.E.; SPEED, B.R.; SPELMAN, D.; *et al.* *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* infection in australian HIV-infected patients: a review of seven cases. In: CONFERENCE ON CRYPTOCOCCUS AND CRYPTOCOCCOSIS. **Abstrac ...** Paris : Institut Pasteur, 1996. p.180.
- McGINNIS, M.R. Detection of fungi in cerebrospinal fluid. **Am. J. Med.** v.75, p.129-138, 1983.
- MELO, N.T.; NIGRO, R.C.; PEREIRA, A.D. *et al.* Isolamento de *Cryptococcus neoformans* de fezes de pombos, do solo e ninhos de pombos. **R. Brás. Méd.** v.44, p.19-23, 1987.
- MIINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO Aids. Brasília, n.2, mar./maio, 1996.
- MITCHELL, D.H.; SORRELL, T.C. Pancoast's syndrome due to pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. **Clin. Infect. Dis.** v.14, p.1142-1144, 1992.
- MITCHELL, D.H.; SORRELL, T.C.; ALLWORTH, A.M.; *et al.* Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manisfestations and outcome. **Clin. Infect. Dis.** v.20, p.611-616, 1995.
- MOLINA, J.M.; OKSENHENDLER, E.; DANIEL, M.T.; CLAUVEL, J.P. Fine needle aspiration and cryptococosis in the acquired immunodeficiency syndrome (Aids). **Ann. Intern. Med.** v.108, p.772, 1988.
- MURRAY, R.J.; BECKER, P.; FURTH, P.; CRINER, G.J. Recovery from cryptococcemia and adult respiratory distress syndrome in the acquired immunodeficiency syndrome. **Chest**. v.93, p.1304-1306, 1988.
- NEILSON, J. B.; FROMTLING, R. A.; BULMER, G.S. Pseudohyphal forms of *Cryptococcus neoformans*: decreased survival in vivo. **Mycopathologia**. v.73, p.57-59, 1981.

PASTENARK, J.; ROSENTHAL, C.; STEFANI, H.N.V. *et al.* Incidência de infecções oportunistas numa série brasileira de pacientes com Aids. **R. Ass. Méd. Bras.** v.33, p.119-120, 1987.

PATTERSON, T.F.; ANDRIOLE, V.T. Current concepts in cryptococcosis. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.** v.8, p.457-465, 1989.

PFEIFFER, T.J. ELLIS, D.H. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from California. **J. Infect. Dis.** v.163, p.929-930, 1991.

_____. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from *Eucalyptus tereticornis*. **J. Med. Vet. Mycol.** v.30, p.407-408, 1992.

POLACHECK, I.; LEBENS, G.A. Electrophoretic karyotype of the pathogenic yeast. *Cryptococcus neoformans*. **J. Gen. Microbiol.** v.135, p.65-71, 1989.

PY, E.A.; ALÓE, M.; BURLAMAQUI, L.; GUASTI, S.; MONERAT, P.J.T. **Arq. Bras. Pediatr.** v.4, n.1, p.15-20, 1997.

RAMIREZ, L.P.P. **La cryptococcose au cours de l'infection VIH: épidémiologique et clinique.** (Hospital Emílio Ribas, São Paulo Brasil). Tese. Doutorado, Montpellier, 1991.

RICO, M.J.; PENNEYS, N.S. Cutaneous cryptococcosis resembling molluscum contagiosum in patient with Aids. **Arch. Dermatol.** v.121, p.901-902, 1985.

ROGERS, A.L.; BENEKER, E.S. Human pathogenic fungus recovered from brazilian soil. **Mycopathologia.** v.22, p.15-20, 1964.

ROGERS, M.F.; THOMAS, P.; STARCHER, E.T. *et al.* Acquired immunodeficiency syndrome in children: report of the Centers for Disease Control national surveillance, 1982 to 1985. **Pediatrics**, v.79, p.1008-1014, 1987.

ROUX, P.; CHAVIN, M.F.; TOUBOUL, J.L. *et al.* Interet dela recherche systematique d'antigene serique cryptococcique au cours du SIDA: propos d'un cas cryptococcose de disseminee asymptomatique. **Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.** v.15, p.361-364, 1986.

- ROZENBAUM, R. **Criptococose**: contribuição ao estudo da micose e de seu agente no Brasil. Rio de Janeiro, 1990. Dissertação. (Mestrado em Medicina Tropical), Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- ROZENBAUM, R.; GONÇALVES, A.J.R. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococosis. **Clin. Infect. Dis.** v.8, n3, p.389-380, 1994.
- ROZENBAUM, R.; GONÇALVES, A.J.R.; WANKE, B. et al. *Cryptococcus neoformans* varieties as agents of cryptococcosis in Brazil. **Arq. Bras. Med.** v.66, p.261-263, 1992.
- ROZENBAUM, R.; GONÇALVES, A.J.R.; WANKE, B.; et al. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in a brazilian Aids patient. **Arq. Bras. Med.** v.63, p.447-448, 1989.
- RUBIO, M.; DE VROEY, C.; CHALON, E.; SWINNE, D. An improved medium for the isolation of *Cryptococcus neoformans* from pigeon droppings. **Sabouraudia: J. Med. Vet. Mycol.** v.22, p.345-346, 1984.
- RUIZ, A.; NEILSON, J.B.; BULMER, G.S. Control of *Cryptococcus neoformans* in nature by biotic factors. **Sabouraudia**. v.20, p.21-29, 1982.
- SALFELDER, K. Cryptococcosis. In: BAKER, R.D. (Ed.). **The pathologic anatomy of mycoses. human infection with fungi actinomycetes and algae**. Berlin : Springer-erlag, 1971, chap. 8, p. 383-463.
- SANTOS, A.; OLIVEIRA, M.Y.; MOURA, E.F.; OHANA, B. Criptococose: apresentação de um caso em criança de baixa idade. **J. Pediatr.** Rio de Janeiro. v.53, n.3, p.183-186, 1982.
- SEELIGER, H.P.R. Use of urease test for the screening and identification of cryptococosis. **J. Bacteriol.**, Washington, v.72, p.127-131, 1956.
- SEVERO, L.C. Criptococose: duas doenças? 1993. Tese. (Livre-docência), Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

- SEVERO, L.C.; OLIVEIRA, F.M.; SILVA, V.B. Diferenças climáticas, epidemiológicas e ecológicas entre as duas variedades de *Cryptococcus neoformans*. **R. Med. Sta. Casa de Porto Alegre**. Porto Alegre, v.9, n.16, p.1672-1686, 1998.
- SEVERO, L.C.; LONDERO, A.T.; MARTINS, S.C. et al. Provável criptococose pulmonar causada por *Cryptococcus neoformans* não-capsulado. **R. Inst. Méd. Trop. São Paulo** v.32, p.283-286, 1981.
- SEVERO, L.C.; OLIVEIRA, I.C.; SILVA, A.B.M.; PARDAL, P.P.O. Clinical manifestation of 26 cases of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. In: CONFERENCE ON CRYPTOCOCCUS AND CRYPTOCOCCOSIS, 3, 1996. **Abstract...** Institut Pasteur, 1996. p.182.
- SHIMIZU, R.Y.; HOWARD, D.H.; CLANCY, M.N. The variety of *Cryptococcus neoformans* in patients with Aids. **J. Infect. Dis.** v.154, p.1042, 1986.
- SILVA, M.E. Ocorrência de *Cryptococcus neoformans* e *Microsporium gypseum* em solos da Bahia. **B. Fund. G. Muniz**. v.17, p.1-14, 1960.
- SPEED, B.; DUNT, D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. **Clin. Infect. Dis.** v.21, p.28-34, 1995.
- SPEED, B.R.; KALDOR, J. Rarity of cryptococcal infection in children. **Pediatr. Infect. Dis. J.** v.16, p.536-537, 1997.
- SORREL, T.C. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. **Med. Mycol.** v.39, p. 155-168, 2001.
- STAIB, F.; SEIBOLD, M. Use of the membrane filtration staib agar for the detection of *Cryptococcus neoformans* in the urine of Aids patients - a contribution to diagnosis, therapy and pathogenesis of cryptococcosis. **Mycose**. v.32, p. 63-72, 1989.
- STAIB, F.; SEIBOLD, M.; ANTWEILER, E., et al. The brown colour effect (BCE) of *Cryptococcus neoformans* in the diagnosis, control and epidemiology of *C. neoformans* infections in Aids patients. **Zbl. Bakt. Hyg.** v.266, p.167-177, 1987.

- St-GERMAIN, G.; NEL, G.; KWON-CHUNG, K.J. Disseminated cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* variety *gattii* in a canadian patient with Aids. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.** v.7, p.587-588, 1988.
- STONE, B.D.; WHEELER, J.G. Disseminated cryptococcal infection in a paciente with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. **J. Pediatr.** v.117, p.92-95, 1990.
- SUGAR, A.M. Overview: cryptococcosis in the patient with Aids. **Mycopathologia.** v.114, p.153-157, 1991.
- SWINNE, D. The pigeon as reservoir for *Cryptococcus neoformans*. **Lancet.** v.2, p.842-843, 1974.
- SWINNE, D.; DE VROEY, C. Epidemiologie de la cryptococcus. **R. Ibérica Micol.** v.4: p.77-83, 1987.
- SWINNE, D.; KAYEMBE, K.; NIYIMI, M. Isolation of saprophytic *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in Kinshasa, Zaire. **Ann. Soc. Belge. Med. Trop.** v.66, p.57-61, 1986.
- TABONE, M.C.; LEVERGER, G.; LANDMAN, J.; et al. Disseminated lymphonodular cryptococcosis in a child whith X-linked hyper-IgM immunodeficiency. **Pediatr. Infect. Dis. J.** v.13, p.77-79, 1994.
- Taelman, H.; Clerinx; Kagame, A.; Batungwanayo, J.; Nyirabaeja, A.; Bogaerts, J. Cryptococcosis, another growing burden for central Africa. **Lancet.** v.338, p.761, 1991.
- TESTA, J.; VOHITO, M.D.; GEORGES, A.J. Cryptococcosse et SIDA a Bangui. **Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.** v.17, p.117-120, 1988.
- TORRES, R.A. Cryptococcal mediastinitis mimicking lymphoma in the acquired immune deficiency syndrome. **Am. J. Med.** v.83, p.1004-1005, 1987.
- WILLIAMSON, J.D.; SILVERMAN, J.F.; MALLAK, CHISTIE, J.D. Atypcial cytomorphologic apperance of *Cryptococcus neoformans*. A report of five cases. **Acta Cytologica.** v.40, p.363-370, 1995.

- WILSON, D.E.; BENNETT, J.E.; BAILEY, J.W. Serologic grouping of *Cryptococcus neoformans*. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.** v.127, p.820-823, 1968.
- YAO, J.D.C.; ARKIN, C.F.; DOWEIKO, J.P.; HAMMER, S.M. Disseminated cryptococcosis diagnosed on peripheral blood smear in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Med.** v.89, p.100-102, 1990.
- ZIMMER, B.L.; HEMPEL, GOODMAN, N.L. Pathogenicity of basidiopores of *Filobasidiella neoformans*. **Mycopathologia**. v.85, p.149-153, 1984.
- ZUGER, A.; LOUIE, E.; HOLZMAN, R.S. et al. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic features and outcome of treatment. **Ann. Intern. Med.** v.104, p.234-240, 1986.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: Neurocriptococose Pediátrica no Estado do Pará

Seu filho está sendo convidado a participar de um estudo chamado de *Neurocriptococose Pediátrica no Estado do Pará*, que tem por objetivo, conhecer melhor esta doença. Antes os casos em crianças eram pouco conhecidos. Atualmente são mais freqüentes. O agente (um fungo) causador desta doença precisa ser melhor estudado em nossa região, principalmente por tratar de uma doença grave.

Para seu filho participar deste estudo é necessário:

- 1º) Que você concorde.
- 2º) Caso você aceite, você deverá nos dar informações sobre a doença de seu filho, para ser registrado em uma ficha.
- 3º) Seu filho deverá ser submetido a exames de sangue, incluindo o teste de HIV (este exame é importante para a pesquisa, visto que esta doença pode acometer também pessoas que já tenham o vírus da Aids), exame do Líquor (líquido retirado da coluna vertebral), exames de Tomografia computadorizada do cérebro e RX de tórax.

Os exames que seu filho será submetido como parte deste estudo são os mesmos exames que ele terá de fazer para diagnosticar e tratar a doença. Não existem riscos para a criança participante deste estudo.

Seu filho poderá ser desligado do estudo, caso não haja mais interesse de sua parte que ele continue, entretanto, isto não alterará o tratamento que seu filho receberá por parte dos profissionais do hospital.

Os pacientes deste estudo se beneficiarão com a identificação do agente causador da doença e do tratamento mais adequado para o caso, bem como ajudará outras crianças com o mesmo problema.

É importante que você saiba que será mantido sigilo absoluto em relação à participação do menor na pesquisa, e todo material coletado não terá fins comerciais.

Assinatura do Pesquisador Responsável

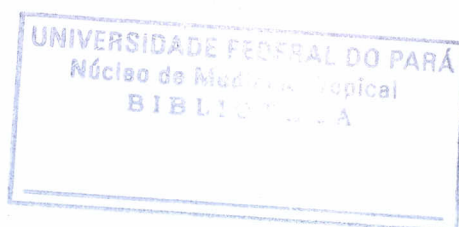
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre o estudo, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo do mesmo, assim como quanto aos riscos e benefícios.

Declaro ainda que, de minha livre vontade, aceito que meu filho participe da pesquisa cooperando com a coleta de material para os exames mencionados acima, que são: exames de sangue (incluindo teste de HIV), exames de rotina e micológicos do líquido, exames radiológicos (Tomografia Computadorizada e Raio X).

Belém, ____/____/____.

Assinatura do Responsável



ANEXO 2

Parecer de ética de projeto de pesquisa envolvendo seres humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS -CEP¹

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. PROTOCOLO Nº: 012/01
2. DATA DE ENTRADA: 21/05/01
3. PROJETO DE PESQUISA: Neurocriptococose Pediátrica no Estado do Pará. Espectro de Achados Tomográficos na Infecção por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*.
4. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Maria do Perpétuo Socorro Costa Corrêa
5. INSTITUIÇÃO / UNIDADE: HUIBB/NMT/UFGA
6. ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências da Saúde
7. DATA DO PARECER: 22/06/01

PARECER

Após análise do protocolo, e das normas éticas previstas na Resolução 196/96 do CNS/MS, este Comitê manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa intitulado **Neurocriptococose pediátrica no estado do Pará. Espectro de Achados tomográficos na infecção por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*.**

PARECER: *Aprovado*

Belém, 02 de Julho de 01.

Maria da Conceição Nascimento Pinheiro
Coordenadora da CEP/NMT/UFGA.

¹ Av. Generalíssimo Deodoro, 92, Umarizal, Belém – PA – CEP 66255-240
Fone/Fax: (0xx91) 241-0032; (0xx91) 241-9864 – Fone: (0xx91) 215-2311

