

Recidivas de neurocriptococose pós-transplante hepático: relato de caso

Recurrence neurocryptococcosis after liver transplantation: case report

Recurrencia de neurocriptococosis después de trasplante de hígado: reporte de caso

Leticia Scopel Miossi¹, Carolina Vianna Barreto de Fraipont²,
Matheus Dias Caprini³, Natalia Brito Feu⁴, Livia Zardo Trindade⁵,
Guilherme Carvalhal Moitinho⁶, Carla Regina Santana Morelato
Bonadiman⁷, Isaac Walker de Abreu⁸, Mariana Poltronieri Pacheco⁹

1. Médica Residente de Medicina Intensiva do Hospital Meridional Serra. Graduada em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3882-0907>
2. Médica residente de Pediatria pelo Hospital das Clínicas da Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG. Graduada em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5441-6114>
3. Graduando em Medicina, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4425-717X>
4. Graduanda em Medicina, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5713-4363>
5. Professora de Gastroenterologia e Hepatologia, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória-ES. Médica hepatologista da Equipe de Transplante Hepático, Hospital Meridional, Cariacica-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3671-2299>
6. Médico cirurgião da Equipe de Transplante Hepático, Hospital Meridional, Cariacica-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8833-902X>
7. Médica hepatologista da Equipe de Transplante Hepático, Hospital Meridional, Cariacica-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0784-851X>
8. Médico cirurgião da Equipe de Transplante Hepático, Hospital Meridional, Cariacica-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5036-8714>
9. Professora de Gastroenterologia e Hepatologia, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória-ES. Médica hepatologista da Equipe de Transplante Hepático, Hospital Meridional, Cariacica-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3932-3195>

Resumo

Relato de caso de dupla recidiva de neurocriptococose com o objetivo de divulgar informações e fomentar discussão sobre essa, que é a terceira infecção fúngica mais comum após transplante de órgãos sólidos e que é de difícil manejo e com literatura escassa. Alguns pacientes apresentam resultados desfavoráveis a despeito da instituição de terapia antifúngica, como morte prematura devido às complicações da doença, controle tardio da infecção ou até mesmo não controle da infecção apesar da terapia instituída. Casos refratários apresentam prognóstico pior.

Unitermos. Criptococose; Meningite criptocócica; Recidiva; Transplante de fígado

Abstract

Case report of double relapse of neurocryptococcosis that aims to disseminate information and promote discussion about the theme, which is the third most common fungal infection after solid organ transplantation and which is difficult to manage and with scarce literature. Some patients present unfavorable results despite the institution of antifungal therapy, such as premature death due to disease complications, late infection control or even lack of infection control despite the instituted therapy. Refractory cases have a worse prognosis.

Keywords. Cryptococcosis; Meningitis, Cryptococcal; Recurrence; Liver transplantation

Resumen

Reporte de caso de doble recidiva de neurocriptococosis que tiene el objetivo de difundir información y promover la discusión sobre la tercera infección fúngica más común después del trasplante de órgano sólido, de difícil manejo y escasa literatura. Algunos pacientes presentan un resultado desfavorable a pesar de la institución de la terapia antifúngica, como muerte prematura por complicaciones de la enfermedad, control tardío de la infección o falta de control de la infección a pesar de la terapia instituida. Los casos refractarios tienen peor pronóstico.

Palabras clave: Criptococosis; Meningitis criptocócica; Reaparición; Trasplante de hígado

Trabalho realizado no Hospital Meridional Cariacica, Cariacica-ES, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 21/10/2021

Aceito em: 01/06/2022

Endereço para correspondência: Mariana P Pacheco. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Av. Nossa Senhora da Penha 2190. Santa Luíza. Vitória-ES, Brasil. CEP 29045-402. E-mail: mariana.pacheco@emescam.br

INTRODUÇÃO

Criptococose é uma doença infecciosa relacionada a malignidades, transplantes de órgãos sólidos (TOS) e imunossupressão¹. No TOS tem incidência de 0,2-5,0% sendo responsável por cerca de 8% das infecções fúngicas invasivas, possuindo risco maior de desenvolvimento de formas disseminadas no transplante hepático (TH) quando comparado a outros TOS^{2,3}.

O quadro clínico da criptococose se desenvolve a partir do acometimento infeccioso principalmente de pulmões e sistema nervoso central^{1,3}. No entanto, apesar de menos frequentes, a criptococose pode atingir pele, próstata, olhos, ossos e articulações¹⁻³. A sintomatologia do acometimento pulmonar pode variar desde colonização assintomática das vias aéreas, nódulo pulmonar simples em uma radiografia de tórax, até pneumonia com risco de vida associada à presença de insuficiência respiratória aguda³. Em relação à síndrome neurológica provocada por esse agente, os sinais e sintomas mais observados são cefaleia,

febre, neuropatias cranianas, alteração do estado mental, letargia, perda de memória e sinais de irritação meníngea¹⁻³.

Nos transplantados de órgãos sólidos, cerca de 8% das infecções fúngicas invasivas são por *Cryptococcus*, com reativação de infecção quiescente sendo mais frequente, mas não podendo excluir formas como aquisição de infecção primária após o transplante e transmissão por meio de doadores de órgãos e tecidos²⁻⁴. Normalmente é uma doença de instalação tardia, após 16 a 21 meses do transplante, entretanto, um tempo de início antes de 12 meses é mais comum em receptores de fígado e pulmão quando comparado a receptores de rim^{2,3}. A taxa de mortalidade em transplantados aproxima-se de 40% se acometimento do SNC².

A recidiva é uma complicação definida como retorno de cultura positiva em sítio previamente estéril após tratamento adequado, havendo recaída clínica e/ou nos exames de imagem¹. Fatores de risco para recidiva e refratariedade ao tratamento podem incluir infecção fora do SNC, leucometria baixa em líquido cefalorraquidiano (LCR), corticosteroides durante e após a terapia antifúngica e terapia primária inadequada^{5,6}. O prognóstico é reservado, pior em casos refratários⁵⁻⁷.

O presente artigo objetiva relatar um caso de recidiva de neurocriptococose após transplante hepático de forma a expandir o conhecimento dessa patologia à comunidade

científica para beneficiar os pacientes acometidos por esse evento.

MÉTODO

Os dados para o presente relato de caso foram obtidos a partir da revisão do prontuário físico do paciente, após aprovação pelo comitê de ética sob parecer: 4.945.247 e obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

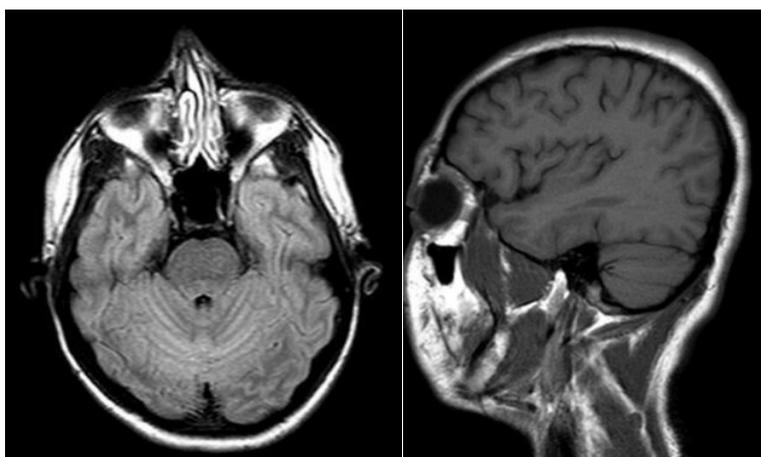
RELATO DE CASO

Feminino, 34 anos, 7 meses pós-TH por cirrose hepática pelo vírus da hepatite C, em uso de micofenolato mofetil (MMF) e tacrolimus (FK), admitida apresentando cefaléia holocraniana progressiva há 7 dias, desorientação, rebaixamento do nível de consciência e desidratação. Sem sinais meníngeos ou de hipertensão intracraniana. Levantada hipótese de meningoencefalite após punção lombar (PL) com pressão de abertura elevada e linfocitose, foi iniciado ceftriaxone, aciclovir, dexametasona, suspensão do MMF e redução do tacrolimus (dosagem de FK: 19,0ng/ml).

No 5º dia de internação, evoluiu com diplopia secundária a paresia bilateral de VI nervo craniano. Nova dosagem de FK de 23,2ng/mL, sendo reduzida a dose. O diagnóstico de neurocriptococose foi confirmado através de achados de nova RNMc (Figura 1) e quadro neurológico compatíveis, associado a hemocultura evidenciando

Cryptococcus neoformans. Iniciada indução, com anfotericina B \pm 1mg/kg associado a fluconazol 800 mg de ataque seguido de 400mg/dia e suspenso ceftriaxone.

Figura 1. RNMc do primeiro diagnóstico.



Ressonância nuclear magnética cerebral evidenciando discreto realce pelo contraste na topografia de espaços perivascularares nas regiões centro encefálicas e na substância branca profunda frontal e parietal bilateral, sem grande proeminência dos mesmos; restrição à difusão em topografia de espaço perivascular na substância branca profunda frontal direita; discreto realce leptomenígeo na fossa posterior.

No 10^o dia, apresentou piora da paresia com estrabismo convergente e cefaleia. Reajustado fluconazol para 800mg/dia. No 14^o dia, novo líquido apresentou cultura negativa, porém pesquisa de fungos sugestiva de criptococo e látex para criptococo positivo. Após 21 dias de indução, a paciente recebeu alta, orientado fluconazol por 8 semanas.

Na 7^a semana, em uso de fluconazol 600mg/dia, retornou à cefaleia. RNMc revelou imagem compatível com atividade inflamatória aguda, sugestiva de neurocriptococose, havendo acometimento difuso dos

hemisférios cerebrais e discreto de cerebelo. Após internação, foi realizada PL com resultado negativo para criptococo, e retornado esquema de indução com anfotericina B e fluconazol 800mg/dia devido a clínica e imagem compatíveis com recidiva. Dosagem de FK de 22ng/mL, sendo suspenso o MMF e trocado o tacrolimus por everolimus para reverter sinais de toxicidade. O tacrolimus foi reiniciado 5 dias após, com dosagem sérica subsequente dentro dos valores terapêuticos.

PL de controle no 14º dia da indução apresentou látex 1:8 e cultura negativa para criptococo. Foi completado 50 dias de indução e a paciente recebeu alta com prescrição de fluconazol 1200mg/dia por 3-6 meses, seguida de redução para 900mg/dia.

Na 4ª semana da nova fase de consolidação, retornou com náuseas e vômitos, hiporexia e delirium em uso de ceftriaxona há 3 dias por infecção do trato urinário. Realizou RNMc sem alterações. Evoluiu com choque séptico de provável foco urinário, sendo necessário suporte ventilatório e antibioticoterapia de amplo espectro.

Após PL com pressão de abertura 10 cmH₂O e látex positivo 1:64 considerou-se recidiva de neurocriptococose sendo reiniciada anfotericina B e fluconazol 900mg/dia. RNMc no 17º dia, apresentou aumento das áreas de hipersinal em T2 e flair e realce na topografia de espaços perivasculares das regiões centro encefálicas e substância branca profunda frontal e parietal bilateral, com extensão aos centros semiovais, secundários à neuroinfecção. A fase

de indução foi finalizada no 28º dia, a paciente apresentou piora da desnutrição (IMC 13,17) e infecção por citomegalovírus. Teve alta hospitalar 44 dias após internação, com fluconazol 900mg/dia. Segue em acompanhamento ambulatorial, sem novas complicações relacionadas à neurocriptococose.

DISCUSSÃO

O manejo inicial do paciente com suspeita de meningoencefalite criptocócica deve incluir exame clínico, neuroimagem e PL com raquimanometria⁷⁻⁹. Quando acometido SNC são visualizados criptococomas múltiplos ou isolados, podendo associar-se a edema, hidrocefalia e áreas de infarto^{1,6,8}. O diagnóstico definitivo é feito pela detecção do fungo em fluidos corporais, cultura e teste de antígeno para criptococo (aglutinação do látex em LCR, soro, urina ou lavado broncoalveolar)^{1,2,7}. A cultura determina a espécie e sua sensibilidade¹⁻³.

O tratamento da forma disseminada, grave ou com comprometimento do SNC nos pacientes pós-TOS é dividido em: indução, consolidação e manutenção (Tabela 1).

A indução visa reduzir a carga fúngica, sendo avaliada a passagem para a fase de consolidação por meio de cultura para fungos no LCR negativa após 2 semanas de tratamento ou melhora clínica^{6,7}. No caso relatado, a pesquisa de fungos em LCR foi positiva no 14º dia, porém a cultura foi negativa, logo, sem germe viável. A consolidação

objetiva manter a carga fúngica negativa, evitar recaída da doença e normalizar parâmetros clínico-laboratoriais⁷⁻⁹.

Tabela 1. Tratamento na criptococose (SNC, disseminada ou comprometimento grave) em TOS.

| Terapia | Antifúngicos | Duração |
|--------------|---|--------------------|
| Indução | Escolha: Anfotericina B lipossomal 3-4mg/kg/dia (ou Anfotericina B complexo lipídico 5 mg/kg/d) + 5-Fluorocitosina 100mg/kg/dia | Mínimo 2 semanas |
| | Alternativa 1: Anfotericina B lipossomal 3-4mg/kg/dia (ou Anfotericina B complexo lipídico 5 mg/kg/d) | Mínimo 4-6 semanas |
| | Alternativa 2: Anfotericina B desoxicolato 0,7-1,0mg/kg/dia +- FCZ 800mg/dia | 4-6 semanas |
| Consolidação | Fluconazol 400-800mg/dia | 8 semanas |
| Manutenção | Fluconazol 200-400mg/dia | 6-12 meses |

Adaptado de Baddley 2019²; Perfect 2010⁸.

Para a cura, o paciente deve apresentar melhora clínica sem evidências do fungo ou exame de imagem compatível com recaída^{6,7,10}. Considera-se falência terapêutica cultura positiva e deterioração clínica após 2 semanas de terapia, ou recaída após a terapêutica inicial^{7,8,11}. A recidiva ocorre no primeiro ano em 18% dos casos e é atribuída à terapia inadequada ou resistência ao antifúngico^{6,7,11}. Nesses casos, é recomendado pesquisar, por meio de exames de imagem, o foco da infecção, avaliar resistência microbiológica com antifungigrama, restituir a

fase de indução por 4-10 semanas e aumentar dose do antifúngico durante a consolidação^{5,6,8}.

Nesses contextos, recomenda-se que o primeiro isolado de *Cryptococcus* seja armazenado até um ano após o diagnóstico para comparação da concentração inibitória mínima (CIM)^{7,8,12}. Quando a CIM é maior que 4 vezes a inicial, há sugestão de resistência ao antifúngico devendo ser realizada sua troca^{7,12,13}.

Durante o tratamento deve-se ter uma atenção redobrada naqueles pacientes em uso de imunossupressores e com risco de disfunção renal, assim como o uso de anfotericina B desoxicolato^{1,2,8,14}. O fluconazol aumenta o nível dos inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e sirolimus por atuar no citocromo P450, logo, é recomendado monitorizar os níveis dos imunossupressores para não atingirem níveis tóxicos^{7,14,15}. É prudente diminuir a imunossupressão gradualmente, para reduzir os riscos de síndrome inflamatória da reconstituição imunológica (SIRI), que pode ser confundida clinicamente com a recidiva e a falência terapêutica da doença. Além disso, essa estratégia diminui o risco de perda do enxerto e amplia o sucesso da terapia antifúngica^{1,2,15}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neurocriptococose apresenta alta morbimortalidade no pós-TOS, principalmente se houver recidiva. É necessário atentar-se ao quadro clínico para identificação e tratamento

precoce, sabendo do prognóstico reservado em recidivas mesmo com a instituição de terapia antifúngica adequada. Os relatos na literatura sobre o manejo de recidiva em transplantados são escassos. Esse relato de dupla recidiva é importante para a comunidade científica pois fomenta a informação sobre o difícil manejo desta condição.

REFERÊNCIAS

1. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:179-206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.006>
2. Baddley JW, Forrest GN; on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13543. <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.13543>
3. Beardsley J, Sorrell TC, Chen SC-A. Central Nervous System Cryptococcal Infections in Non-HIV Infected Patients. *J Fungi* 2019;5:71. <http://dx.doi.org/10.3390/jof5030071>
4. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, *et al.* Cryptococcus neoformans in Organ Transplant Recipients: Impact of Calcineurin-Inhibitor Agents on Mortality. *J Infect Dis* 2007;195:756-64. <http://dx.doi.org/10.1086/511438>
5. Nascimento E, Vitali LH, Tonani L, Kress MRVZ, Takayanagui OM, Martinez R. Refractory and/or Relapsing Cryptococcosis Associated with Acquired Immune Deficiency Syndrome: Clinical Features, Genotype, and Virulence Factors of Cryptococcus spp. Isolates. *Am J Trop Med Hyg* 2016;94:975-81. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.15-0595>
6. Santos DA, Alves GP, Pereira LS, Melo LFC, Paula L, Dutra MRT, *et al.* Diretrizes Clínicas Protocolos Clínicos Meningite Criptocócica. FHEMIG 2019, 13p. http://www.fhemig.mg.gov.br/index.php?preview=1&option=com_dr_opfiles&format=&task=frontfile.download&catid=1394&id=14441&Itemid=1000000000000.
7. Consenso em criptococose: 2008. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41:524-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822008000500022>
8. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:291-322. <http://dx.doi.org/10.1086/649858>
9. Kidd SE, Chow Y, Mak S, Bach PJ, Chen H, Hingston AO, *et al.*

- Characterization of environmental Sources of the Human and Animal Pathogen *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and the Pacific Northwest of the United States. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:1433-43. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.01330-06>
10. Idossa DW, Simonetto DA. Infectious Complication and Malignancies Arising After Liver Transplantation. *Anesthesiol Clin* 2017;35:381-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2017.04.002>
11. Hernandez MDP, Martin P, Simkins J. Infectious Complications After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2015;11:741-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27134589>
12. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in Organ Transplant Recipients: An Overview. *Am J Transplant* 2002;2:575-80. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20701.x>
13. George IA, Santos CAQ, Olsen MA, Powderly WG. Epidemiology of Cryptococcosis and Cryptococcal Meningitis in a Large Retrospective Cohort of Patients After Solid Organ Transplantation. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx004. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofx004/2895933>
14. Takayanagui OM, Vitali LH, Kress MRVZ, Martinez R, Nascimento E, Tonani L. Refractory and/or Relapsing Cryptococcosis Associated with Acquired Immune Deficiency Syndrome: Clinical Features, Genotype, and Virulence Factors of *Cryptococcus* spp. Isolates. *Am J Trop Med Hyg* 2016;94:975-81. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.15-0595>
15. Antinori S, Galimberti L, Magni C, Casella A, Vago L, Mainini F, et al. *Cryptococcus neoformans* Infection in a Cohort of Italian AIDS Patients: Natural History, Early Prognostic Parameters, and Autopsy Findings. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:711-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s100960100616>