

# Criptococose cutânea: doença sistêmica ou localizada?

Cutaneous cryptococosis: systemic or localized disease?



Marília Kanebley<sup>1\*</sup>

Marcos Vinicius da Silva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Infectologia Emilio Ribas,  
- São Paulo - SP - Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Ciências Médicas e  
da Saúde da PUC-SP - Sorocaba - SP -  
Brasil.



**Submetido:** 14 de fevereiro 2023

**Aceito:** 29 de março 2023

**Publicado:** 31 maio 2023

**\*Autor para correspondência:**

Marília Kanebley

E-mail: mkanebley@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/2764-734X.e20230324

## RESUMO

A criptococose cutânea é uma infecção fúngica que pode se manifestar como doença localizada ou disseminada, tanto em pacientes imunocompetentes quanto imunodeprimidos. O presente relato corresponde a um paciente de 81 anos de idade, procedente da zona rural da Bahia, com a forma cutânea da doença. Inicialmente considerado como portador de criptococose primária, foi medicado com fluconazol. A fim de descartar a doença disseminada; entretanto, o paciente foi submetido à tomografia de tórax que evidenciou nódulos pulmonares que, associados à antigenemia positiva, justificaram a mudança para anfotericina B lipossomal. Houve resposta clínica satisfatória, sem aparentes complicações relacionadas ao tratamento, porém o diagnóstico tardio de uma neoplasia de próstata metastática permitiu o questionamento desta suposta disseminação da infecção fúngica. A diferenciação entre criptococose localizada e disseminada nem sempre é fácil, mas é fundamental para o direcionamento adequado do tratamento.

**Descritores:** Criptococose; Infecções fúngicas invasivas; Manifestações cutâneas; Relato de caso.

## ABSTRACT

Cutaneous cryptococosis is a fungal infection that can manifest as localized or disseminated disease in both immunocompetent and immunocompromised patients. The present report describes a case of an 81-year-old man from the rural area of Bahia, with the cutaneous form of the disease. Initially the patient was considered to have primary cryptococosis and was treated with fluconazole. However, in order to rule out disseminated disease, the patient underwent chest tomography, which showed pulmonary nodules that, associated with positive antigenemia, justified the change to liposomal amphotericin B. There was a satisfactory clinical response with no evident complications related to the treatment, but a late metastatic prostate cancer diagnosis allowed to question the supposed fungal infection spread. The differentiation between localized and disseminated cryptococosis is difficult, but it is fundamental for the proper direction of treatment.

**Headings:** Cryptococosis. Invasive Fungal Infections. Cutaneous Manifestations. Case Report.

## INTRODUÇÃO

A criptococose é uma das infecções fúngicas oportunistas mais comuns que acometem os pacientes imunossuprimidos, sendo de evolução subaguda ou crônica, comprometendo principalmente o sistema nervoso central (SNC) e os pulmões<sup>1</sup>. Embora estes sítios sejam os mais comuns, outros órgãos também podem ser acometidos, como por exemplo, a pele<sup>2</sup>.

A criptococose cutânea ocorre tanto em pacientes imunossuprimidos como nos imunocompetentes, podendo ser classificada como primária

(decorrente da inoculação direta do fungo) ou secundária (por disseminação hematogênica, em pacientes com doença sistêmica)<sup>3,4</sup>. Quando diagnosticada como doença primária, a identificação do fungo deve se restringir à pele, sem evidência de doença sistêmica<sup>5</sup>, fato que traz implicações diretas para o tratamento a ser prescrito. O presente relato de um caso de criptococose cutânea ilustra bem a dificuldade de diferenciar doença localizada da sistêmica em função de achados clínicos e exames complementares confundidores.

## RELATO DE CASO

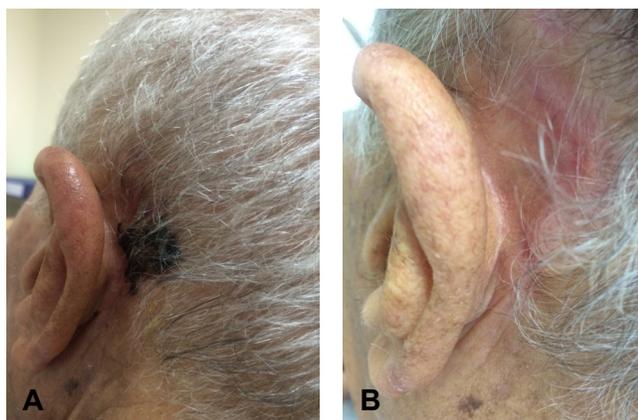
Paciente do sexo masculino, de 81 anos, natural e procedente de Livramento de Nossa Senhora/BA, o qual se dedicava à lavoura (plantação de milho e feijão) e à criação de gado. Em alguns meses do ano, o paciente vinha a São Paulo - SP para visitar sua filha, motivo pelo qual procurou o Ambulatório de Doenças Tropicais e Zoonoses do Instituto de Infectologia Emílio Ribas com queixa de lesão nodular retroauricular esquerda há quatro meses, inicialmente pruriginosa e que há dois meses evoluía com dor, ulceração, secreção purulenta e formação de crosta hemática (Figura 1A). Um mês antes já havia procurado atendimento médico na Bahia, onde foi diagnosticada leishmaniose por pesquisa direta na secreção da ferida (sic) e iniciado tratamento com glucantime 900mg/dia. A partir da quarta dose desse medicamento, porém, o paciente apresentou dor e formigamento no braço esquerdo, suspendendo a medicação por conta própria no oitavo dia.

Submetido à biópsia de pele da lesão retroauricular, a mesma mostrou reação tissular histiocitária difusa, contendo numerosas leveduras – a pesquisa de fungos foi positiva pela coloração de Grocott, compatível morfológicamente com *Cryptococcus* spp. A pesquisa direta e a reação em cadeia da polimerase (PCR) para

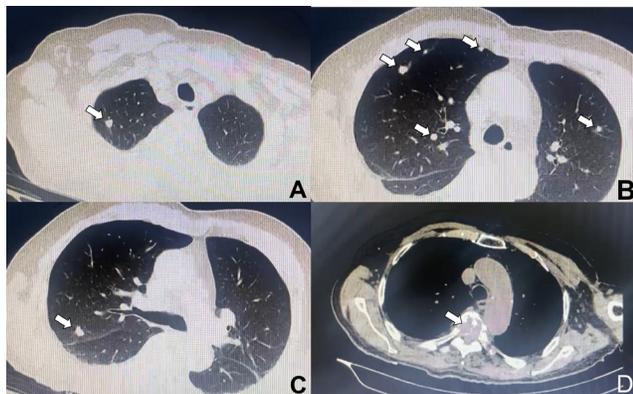
leishmaniose nesta biópsia foram negativas, assim como a sorologia para histoplasmose – foi iniciado, assim, tratamento específico com fluconazol 400mg a cada 12 horas. Outros exames laboratoriais como sorologia para HIV, dosagens hormonais e pesquisa de diabetes foram todos negativos ou normais. Na avaliação de um possível comprometimento sistêmico pela infecção fúngica, foi realizada tomografia de crânio (normal) seguida de coleta de líquido para exame quimicitológico, pesquisa direta e culturas para fungos, com resultados negativos. A antigenemia para *Cryptococcus*, entretanto, foi reagente. A tomografia de tórax, por sua vez, revelou múltiplos nódulos pulmonares bem delimitados em ambos os pulmões, em maior número à direita, medindo até 2,3cm no seu maior diâmetro (imagens não disponíveis).

Diante destas evidências de doença disseminada (antigenemia positiva e presença de nódulos pulmonares), o tratamento foi modificado para anfotericina B lipossomal em regime de hospital dia, com infusão venosa da medicação três vezes por semana. Após a dose acumulada de 3.685mg, houve cicatrização da lesão (Figura 1B) e uma nova antigenemia veio negativa – não há registro de complicações relacionadas ao tratamento.

Após o término do tratamento com a anfotericina, fez uso ambulatorial de fluconazol 600mg/dia por mais quatro meses, quando começou a apresentar queixa de esforço miccional e diminuição do calibre do jato de urina. Foi solicitada ultrassonografia de próstata, a mesma identificou aumento expressivo dessa glândula (58x55x49mm<sup>3</sup>, com peso prostático estimado em 83g) acompanhado da dosagem elevada do antígeno prostático específico (PSA): 5,8ng/ml (valor de referência menor que 4ng/ml). Foi encaminhado, então, para serviço especializado de urologia, onde foi submetido à biópsia transretal que constatou adenocarcinoma de próstata (Gleason 6). O tratamento da neoplasia foi baseado na prescrição de inibidor hormonal, sendo que naquele mesmo serviço o paciente ainda foi submetido a uma broncoscopia, cujas pesquisa e cultura de fungos foram negativas no lavado broncoalveolar. O último controle radiológico (decorridos mais de cinco anos desde o tratamento da criptococose) mostrou que as lesões nodulares em ambos os pulmões estavam estáveis em termos de número e tamanho (Figura 2), além de identificar uma fratura patológica na quarta vértebra torácica (Figura 2D), tratada depois com radioterapia paliativa devido a dor. Os nódulos pulmonares foram considerados, assim, como secundários à neoplasia e não à disseminação fúngica.



**Figura 1.** A. Lesão retroauricular esquerda ulcerada em base eritematosa, recoberta por crosta hemática; B. Cicatrização da lesão após tratamento.



**Figura 2.** A, B e C. Tomografia de tórax - as setas indicam múltiplos nódulos sólidos arredondados, em ambos os pulmões; D. Corte axial de tomografia computadorizada demonstrando fratura da quarta vértebra torácica (T4).

## DISCUSSÃO

O envolvimento cutâneo em pacientes com criptococose disseminada ocorre em aproximadamente 10 a 20% dos casos, podendo ser tanto a primeira manifestação da doença quanto um sinal precoce de disseminação<sup>6</sup>. As lesões são geralmente múltiplas e dispersas, localizadas tanto em áreas ocultas pelas vestimentas quanto em pele exposta.

As lesões da criptococose cutânea primária, por sua vez, costumam ser solitárias ou confinadas a uma área limitada, mais comumente em áreas desnudas<sup>7,8</sup>, como a região da cabeça e do pescoço, manifestando diferentes formas de apresentação, como: bolhas, nódulos, granulomas, pápulas acneiformes, lesões semelhantes às do molusco contagioso, pústulas, úlceras, edema subcutâneo, abscesso, celulite com placa eczematosa e placas<sup>3</sup>. A criptococose cutânea primária ocorre em populações com diferentes características (idade e sexo) e estado imunológico, e tem predileção por pacientes idosos do sexo masculino, imunocompetentes ou imunodeprimidos residentes de área rural<sup>9</sup>.

Por ser idoso, por apresentar lesão única em região retroauricular e por residir em área rural, o caso do paciente aqui relatado era muito sugestivo do ponto de vista clínico e epidemiológico como sendo uma forma primária da doença. Mas a necessária continuidade da investigação acabou por questionar esse raciocínio diagnóstico.

O exame histopatológico e a cultura para fungos do fragmento tecidual amostrado são imperativos para a definição diagnóstica, pois existe uma gama de diferenciais que podem mimetizar a criptococose cutânea. Dentre as causas infecciosas, destacam-se a micobacteriose, o molusco contagioso e outras infecções fúngicas como coccidioidomicose, blastomicose e histoplasmoses<sup>10,11</sup>. Embora clinicamente semelhante

(a lesão do nosso paciente era um nódulo ulcerado), a leishmaniose cutânea também pode ser considerada como diagnóstico diferencial, porém do ponto de vista clínico e não laboratorial – o diagnóstico realizado na Bahia foi o primeiro fator confusional para o entendimento e a condução do caso, mesmo que prontamente revertido através da biópsia de pele.

Mesmo que confirmada a infecção fúngica, entretanto, para determinar a sua extensão é mandatória a investigação radiológica dos pulmões e do SNC, a coleta e análise do líquido (incluindo a pesquisa e cultura de fungos), além de outros métodos como a dosagem do antígeno criptocócico no sangue e demais amostras biológicas<sup>12</sup>.

As imagens radiológicas do acometimento pulmonar pela criptococose representam, por si só, um desafio próprio diante dos vários diagnósticos diferenciais possíveis. Em pacientes imunocompetentes, predominam nódulos e massas localizadas (unilaterais ou bilaterais, bem definidos, não calcificados, raramente cavitados, tipicamente de localização subpleural, variando em diâmetro de 0,5 a 4,0cm<sup>12</sup>). Já nos pacientes imunocomprometidos, é mais frequente encontrar infiltrado intersticial e opacidades difusas<sup>13</sup>. Estes achados radiológicos da criptococose podem mimetizar outras condições clínicas como pneumonias bacterianas comunitárias por *Streptococcus pneumoniae* ou *Pseudomonas* spp. e patógenos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), micobactérias, pneumonias virais (citomegalovírus), outras doenças fúngicas (aspergilose, pneumocistose, histoplasmoses, blastomicose) e neoplasia primária ou metastática de pulmão<sup>14</sup>. Diante da suspeita clínica e radiológica, portanto, convém que haja confirmação laboratorial através de pesquisas e culturas microbiológicas e/ou estudo histológico (lavado broncoalveolar e/ou biópsia pulmonar)<sup>15</sup>. Fato é que o paciente deste relato apresentava nódulos pulmonares bilaterais que não foram imediata e devidamente investigados, predominando o raciocínio empírico e lógico a favor da infecção fúngica disseminada num primeiro instante, todavia equivocado frente à evolução radiológica mantida ao longo dos anos de acompanhamento ambulatorial.

Outro fator confundidor neste caso foi a antigenemia positiva, ou seja, a detecção no sangue do antígeno capsular polissacarídeo de *Cryptococcus* spp. pela aglutinação do látex, exame que também pode ser realizado em amostras de urina, lavado broncoalveolar e líquido<sup>16</sup>. A titulação do antígeno no sangue de 1:4 é altamente sugestiva de infecção criptocócica e títulos maiores ou iguais a 8 geralmente indicam doença ativa<sup>17</sup>.

Um resultado positivo pode refletir um risco aumentado de doença localizada mais grave ou disseminação<sup>18</sup>. Na série publicada por Neuville et al. (2003)<sup>19</sup>, entretanto, sete dos 28 pacientes com doença localizada apresentaram antigenemia positiva no sangue, evidenciando que mesmo pacientes com doença localizada podem apresentar antigenemia positiva. Nosso paciente apresentou antigenemia positiva, porém o método realizado foi qualitativo e não quantitativo, não sendo possível, apenas por este critério, excluir ou confirmar doença disseminada.

O tratamento recomendado da criptococose cutânea primária baseia-se no uso de derivados azólicos, particularmente o fluconazol na dosagem de 400mg/dia por via oral (ou eventualmente intravenosa em casos mais graves), tanto para pacientes imunocompetentes quanto imunossuprimidos<sup>4</sup>. Embora a anfotericina B, 5-fluorocitosina e outros azólicos como itraconazol e cetoconazol também tenham sido relatados para o tratamento da criptococose cutânea primária<sup>17</sup>, o seu uso (dentre outros por sua nefrotoxicidade) é mais recomendado para casos muito extensos ou para o tratamento da criptococose disseminada<sup>20</sup>. A mortalidade da criptococose disseminada é estimada em cerca de 10% nos países desenvolvidos, chegando a 43% nos países em desenvolvimento – a anfotericina B reduziu estes índices em aproximadamente 30%<sup>12</sup>, o que obviamente justifica seu uso em casos selecionados.

## CONCLUSÃO

Este relato de caso exemplifica a importância de considerar causas infecciosas como a criptococose entre os diagnósticos diferenciais de lesões cutâneas crônicas, sendo necessária a devida confirmação diagnóstica (preferencialmente através de estudo histológico) para direcionar o tratamento específico. Uma vez confirmada a infecção fúngica, nos casos de criptococose cutânea ainda se faz obrigatória a investigação adicional de eventual acometimento sistêmico de forma abrangente, mesmo em pacientes imunocompetentes – nestes casos, afinal, a anfotericina passa a ser o tratamento recomendado, o qual pode trazer efeitos adversos graves, especialmente em idosos.

A definição diagnóstica entre criptococose cutânea primária ou doença disseminada nem sempre é fácil: consideramos o caso aqui relatado, por fim, como sendo uma forma cutânea localizada da criptococose, seja pelo seu antecedente epidemiológico e forma clínica, seja pela pesquisa negativa de fungos no lavado broncoalveolar e a estabilidade tardia dos nódulos pulmonares (associados à fratura vertebral) atribuídos ao diagnóstico de câncer de próstata mantido sob tratamento.

*“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License, os quais permitem seu uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer mídia, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”*

## REFERÊNCIAS

1. Christanson JC, Engber W, Andes D. Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts. *Med Mycol J.* 2003 Jun;41(3):177-88.
2. Du L, Yang Y, Gu J, Chen J, Liao W, Zhu Y. Systemic review of published reports on primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent patients. *Mycopathologia.* 2015 Aug;180(1-2):19-25.
3. Noguchi H, Matsumoto T, Kimura U, Hiruma M, Kusahara M, Ihn H. Cutaneous cryptococcosis. *Med Mycol J.* 2019;60(4):101-7.
4. Marques SA, Bastazini Junior I, Martins AL, Barreto JA, Barbieri D'Elia MP, Lastória JC, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in Brazil: report of 11 cases in immunocompetent and immunosuppressed patients. *Int J Dermatol.* 2012 Jul;51(7):780-4.
5. Ng WF, Loo KT. Cutaneous cryptococcosis – primary versus secondary disease: report of two cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 1993 Aug;15(4):372-7.
6. Tabassum S, Rahman A, Herekar F, Masood S. Cryptococcal meningitis with secondary cutaneous involvement in an immunocompetent host. *J Infect Dev Ctries.* 2013 Sep;7(9):680-5.
7. Murakawa GJ, Kerschmann R, Berger T. Cutaneous Cryptococcus infection and AIDS: report of 12 cases and review of the literature. *Arch Dermatol.* 1996 May;132(5):545-8.
8. Pema K, Diaz J, Guerra LG, Nabhan D, Verghese A. Disseminated cryptococcosis: comparison of clinical manifestations in the pre-AIDS and AIDS era. *Arch Intern Med.* 1994 May;154(9):1032-4.
9. Amaral DM, Rocha RC, Carneiro LE, Vasconcelos DM, Abreu MA. Disseminated cryptococcosis manifested as a single tumor in an immunocompetent patient, similar to the cutaneous primary forms. *An Bras Dermatol.* 2016 Sep/Oct;91(5 Suppl 1):S29-S31.
10. Mayers DL, Martone WJ, Mandell GL. Cutaneous cryptococcosis mimicking gram-positive cellulitis in a renal transplant patient. *South Med J.* 1981 Aug;74(8):1032-3.

11. Lima AM, Rodrigues MM, Reis CMS. Cutaneous cryptococcosis mimicking leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2018 Jan;98(1):3-4.
12. Moretti ML, Resende MR, Lazéra MS, Colombo AL, Shikanai-Yasuda MA. Consenso em criptococose-2008. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(5):524-44.
13. Miller Junior WT, Edelman JM, Miller WT. Cryptococcal pulmonary infections in patients with AIDS: radiographic appearance. *Radiology.* 1990 Jun;175(3):725-8.
14. Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: a review of pathobiology and clinical aspects. *Med Mycol.* 2019;57(2):133-50.
15. Limper AH. The changing spectrum of fungal infections in pulmonary and critical care practice: clinical approach to diagnosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7:163-8.
16. Swinne D, De Vroey C. Detection of circulating capsular polysaccharide antigen from *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol.* 1992 Sep;30(9):2521.
17. Hafner C, Linde HJ, Vogt T, Breindl G, Tintelnot K, Koellner K, et al. Primary cutaneous cryptococcosis and secondary antigenemia in a patient with long-term corticosteroid therapy. *Infection.* 2005 Apr;33(2):86-9.
18. Nunez M, Peacock Junior JE, Chin Junior R. Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent host: therapy with oral fluconazole: a report of four cases and a review of the literature. *Chest.* 2000 Aug;118(2):527-34.
19. Neuville S, Dromer F, Morin O, Dupont B, Ronin O, Lortholary O. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis.* 2003 Feb;36(3):337-47.
20. Yamaguchi H, Komase Y, Ikehara M, Yamamoto T, Shinagawa T. Disseminated cryptococcal infection with eosinophilia in a healthy person. *J Infect Chemother.* 2008 Aug;14(4):319-24.