



RELATO DE CASO

Neurocriptococose cursando com síndromes parkinsoniana e demencial de lenta progressão.

Ronaldo Marques Pontes Rabelo¹, Denis Birman², Karoliny da Silva Vieira³, Marcus Vinicius Gomes Rodrigues¹, Mariza Marques de Oliveira¹, Marcus Vinicius Della Coletta⁴.

¹Médico residente do serviço de Neurologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas

²Médico neurologista pelo Hospital Universitário Getúlio Vargas

³Médica neurologista pelo Hospital Universitário Getúlio Vargas

⁴Neurologista, Preceptor da Residência Médica em Neurologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas

Endereço para correspondência: Avenida Apurinã, S/N, Praça 14, Manaus/AM

Endereço eletrônico: ronaldo.rabelo.med@gmail.com

RESUMO

A infecção do sistema nervoso central pelo *Cryptococcus neoformans* ocorre tanto em pacientes imunossuprimidos quanto em imunocompetentes; os sintomas comuns incluem cefaléia, fotofobia, náuseas e rebaixamento do nível de consciência. Este quadro clínico é inespecífico e contribui para o atraso do diagnóstico, que aumenta o risco de sequelas permanentes. Entretanto, alguns pacientes apresentam quadros atípicos, como sintomas parkinsonianos, que não direcionam o raciocínio clínico para este agente. O tratamento é baseado na terapia antifúngica incluindo anfotericina B e/ou derivados imidazólicos e em punções lombares de repetição, visando reduzir a pressão intracraniana, que também está diretamente relacionada ao desfecho. Relatamos o caso de um paciente de meia-idade, que apresentava quadro parkinsoniano e psiquiátrico de lenta progressão e de comportamento clínico atípico, e cuja investigação evidenciou a presença deste fungo no líquido. O tratamento adequado permitiu melhora clínica geral e sintomática importante.

Palavras-chaves: Doença de Parkinson secundária – *Cryptococcus* – Encefalite



ABSTRACT

Central nervous system's infection by *Cryptococcus neoformans* occurs in both immunocompetent and in immunosuppressed patients; common symptoms include headache, photophobia, nausea and decreased level of consciousness. This clinical picture is nonspecific and contributes to the delay in diagnosis, which increases the risk of permanent sequelae. However, some patients have atypical symptoms that do not direct the clinical rationale for this agent. Treatment is based on antifungal therapy including amphotericin B and/or imidazole derivatives and repeated lumbar punctures, to reduce intracranial pressure, which is also directly related to the outcome. We report the case of a middle-aged man, with atypical clinical picture, including slowly, progressive parkinsonian and psychiatric symptoms. Lumbar puncture revealed the presence of that fungus in cerebrospinal fluid. Proper treatment allowed general symptomatic and important clinical improvement.

Key words: Secondary Parkinson disease – *Cryptococcus* – Encephalitis

INTRODUÇÃO

A micose invasiva causada por *Cryptococcus neoformans* pode acometer diversos órgãos, sistemas e tecidos como pele, pulmões, e sistema nervoso central, o mais comum sítio envolvido^{1,2}. Este fungo já foi encontrado no ambiente em praticamente todas as regiões do Brasil^{3,4}, e tanto pacientes imunocomprometidos, devido infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), imunossupressão terapêutica, neoplasias ou receptores de transplantes de órgãos sólidos, quanto pacientes imunocompetentes podem apresentar criptococose¹, que ocorre por inalação seguida de disseminação hematogênica. A infecção no sistema nervoso central, também chamada neurocriptococose ou meningoencefalite criptocócica, apresenta curso crônico e quadro clínico polimórfico, exibindo combinações diversas de cefaléia, vômitos, febre, meningismo, disfunções de nervos cranianos, alterações do nível e conteúdo da consciência^{1,4}. Raramente ocorre síndrome parkinsoniana. Relata-se o caso de um paciente sob seguimento no serviço de Neurologia do



HUGV, cuja investigação da síndrome parkinsoniana e demencial que o acometiam evidenciou a presença de criptococos no líquido.

RELATO DE CASO

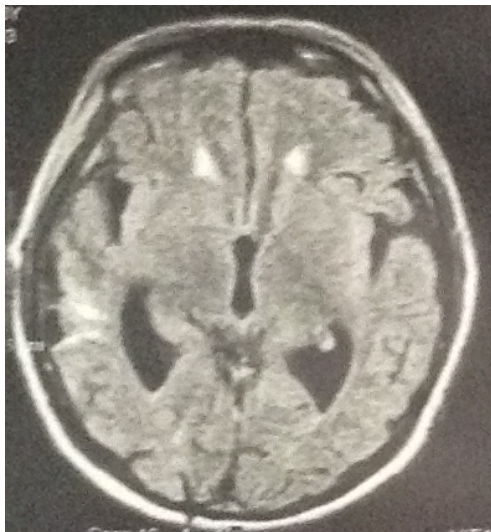
Paciente do sexo masculino, nascido em 21/06/195, iniciou acompanhamento no serviço de Neurologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) em 2011 devido vertigem subjetiva, hipoacusia bilateral e redução da acuidade visual; ao exame, havia bradicinesia e rigidez plástica em dimídio esquerdo. Na história pregressa, fora submetido no ano anterior a bilobectomia pulmonar à direita (lobos superior e médio) devido criptococose pulmonar. Exames iniciais só mostraram deficiência leve de vitamina B12, e microangiopatia supratentorial.

Em 2012, o quadro evoluiu com surgimento de cefaléia crônica diária, amnésia anterógrada e tremor em repouso, postural e de intenção mais intensos à esquerda. Em 2013, somaram-se alucinações auditivas e visuais diurnas, instabilidade postural, déficit cognitivo multidomínio (valor do mini-exame do estado mental = 11/30), sinais de desfrontalização, síndrome de Otelo, incontinência urinária e cefaleia progressiva com vômitos e fotofobia. Recebeu terapia farmacológica com neurolépticos, depois substituídos por levodopa e benserazida, rivastigmina e clonazepam, com melhora discreta. Novo exame de neuroimagem foi realizado no mesmo ano e mostrou áreas de encefalomalácia e gliose corticais temporais, possivelmente pós-traumáticas, e hidrocefalia. O VDRL foi negativo, glicemia = 77 mg/dL, sorologia para HIV negativa, e função tireoideana normal. A análise do líquido mostrou glicorraquia = 1,0 mg/dL, globulina = +++, proteinorraquia = 400,5 mg/dL, pleocitose linfocítica (= 164 células/mm³, 100% de monomorfonucleares); Gram, Nankin, Ziehl-Nilsen e VDRL negativos. Foi optado então pela internação do paciente para investigação etiológica.



Durante a internação, o resultado da cultura do líquido foi disponibilizado, evidenciando crescimento de *Cryptococcus neoformans*, sem identificação do sorotipo. Foi também submetido à ressonância magnética encefálica, que

mostrou áreas focais de gliose na região córtico-subcortical do lobo temporal direito, substância branca dos centros semiovais e região periventricular bilateral (figuras 1 e 2); exames bioquímicos afastaram a existência de disfunções orgânicas graves. Assim, foi iniciado tratamento com anfotericina B + fluconazol endovenosos. Ocorreram efeitos colaterais bem conhecidos da terapia com anfotericina B deoxicolato, isto é, disfunção renal aguda com hipocalcemia. Novo exame do líquido, realizado após um mês do início do tratamento, mostrou melhora dos parâmetros bioquímicos: proteinorraquia = 193 mg/dL, 28 células/mm³, glicorraquia = 23 mg/dL. A dose total de anfotericina B foi de 2 g, completadas em regime de hospital-dia. Fez tratamento irregular com fluconazol oral após término da terapia endovenosa.



Figuras 1 e 2. Imagens da ressonância magnética de encéfalo, ponderação FLAIR, corte axial, mostrando discreta dilatação ventricular. Núcleos da base sem alterações significativas pelo método.



A evolução ambulatorial foi bastante satisfatória e gratificante, pois os principais sintomas melhoraram de forma expressiva: sinais de frontalização, incontinência urinária, disfunção da marcha, e alucinações se resolveram, e o mini-exame do estado mental somou 24 pontos. O paciente continua sendo acompanhado no ambulatório, sem fármacos anti-parkinsonianos. Já foi

submetido à análise do líquido após 12 meses de tratamento, que mostrou glicose = 34 mg/dL; proteínas = 143 mg/dL; 34 células/mm³ (91% MNN).

DISCUSSÃO

A meningoencefalite por *Cryptococcus neoformans* apresenta elevada incidência no mundo inteiro – aproximadamente 1 milhão de casos novos/ano – e letalidade, principalmente na América Latina, África e Ásia, atingindo até 700 mil indivíduos anualmente⁵. Dados nacionais mostram realidade semelhante, com mortalidade em torno de 50%⁹. O serviço de Neurologia do HUGV atendeu, entre os anos 2014-2015, a 4 pacientes com meningoencefalite aguda criptocócica, sem nenhum óbito registrado (dados ainda não publicados).

O criptococo consegue se manter viável por longos períodos no meio ambiente, e a disseminação espacial pelos pombos contaminados é bem descrita há décadas^{6,7}. Pacientes imunossuprimidos são infectados pelo *C. neoformans* var. *neoformans* na maioria das vezes; enquanto o *C. neoformans* var. *gatti* costuma infectar indivíduos imunocompetentes¹⁰. A diferenciação entre as duas subespécies é feita baseada nas características das reações químicas com o meio de cultura, isto é, a capacidade de metabolizar glicina e a resistência a canavilina azul de bromotimol², embora o tratamento *per se* não seja modificado.

Os sintomas mais frequentemente encontrados são cefaléia e febre, embora não seja incomum a presença de alteração do nível e conteúdo de



consciência, sinais motores ou sensitivos focais, aparecimento de transtorno de humor ou de personalidade, e déficit cognitivo⁴. O quadro clínico de síndrome parkinsoniana, como o do paciente aqui relatado, é bastante incomum, embora este paciente também tenha apresentado sintomas usuais como cefaleia. Parte da sintomatologia dos pacientes é devida à hipertensão intracraniana, que ocorre na maioria dos pacientes^{1,2,8} e é fator associado a maior

morbimortalidade, com presença de déficits neurossensoriais residuais envolvendo a visão e audição.

Entre os métodos diagnósticos, a positividade da pesquisa de fungo no líquido com coloração de Nankin gira em torno de 50-75%; e da cultura é acima de 90%^{2,8}. Podem também ser utilizados o teste de aglutinação pelo látex, com sensibilidade e especificidade > 95% e que disponibilizam resultados rapidamente².

O tratamento inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. Devido à hipertensão intracraniana, indicam-se punções lombares repetidas até controle pela medida da pressão de abertura, ou eventualmente instalação de derivação ventricular (ventriculo-peritoneal ou lombo-peritoneal), mesmo se o fungo continua sendo encontrado no líquido⁸. O controle adequado da pressão intracraniana é fundamental para o prognóstico⁸. A terapia antifúngica é dividida em três fases^{1,2}:

- 1) Indução, objetivando redução ou erradicação do fungo no líquido, e de acordo com os fármacos utilizados (opções incluem anfotericina B, flucitosina, fluconazol), tem duração entre 2 a 10 semanas;
- 2) Consolidação, que visa conseguir ou manter a negatificação do líquido, e tem duração de 8 semanas, e é feita com fluconazol em dose de 6 mg/kg/dia;
- 3) Manutenção, utilizando fluconazol em dose de 3 mg/kg/dia, cuja duração irá depender das comorbidades do paciente, mas varia entre 6 a 12 meses.



A anfotericina B é a droga disponível em nosso meio para a fase de indução, e foi administrada até a dose acumulada de 2 g. Ocorreu nefrotoxicidade que se resolveu com ajuste terapêutico (aumento do intervalo entre as doses para 48 horas).

A neurocriptococose não é causa usual de síndrome parkinsoniana; de fato, há poucos relatos de caso na literatura mundial. Nosso paciente não apresentava manifestações em outros órgãos frequentemente acometidos, isto

é, pulmões e pele¹¹, nem haviam alterações, pelos exames de imagem disponíveis, nos núcleos da base, mas somente dilatação do sistema ventricular supra-tentorial^{12,13}; tais características tornaram o diagnóstico ainda mais difícil. Assim, a neurocriptococose não deve ser esquecida como parte do diagnóstico diferencial nos casos de parkinsonismo atípico, pois é potencialmente curável¹³.

REFERÊNCIAS

1. 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. *CID* 2010;50: 291-322.
2. Kon AS, Grumach AS, Colombo AL, Penalva ACO, Wanke B *et al.* Consenso em criptococose – 2008. *Rev Soc Bras Med trop* 2008;41(5):524-44.
3. Trilles L, Lazéra MS, Wanke B, Oliveira RV, Barbosa GG, Nishikawa MM, Morales BP, Meyer W. Regional pattern of the molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2008;103(5):455-62.
4. Souza LKH, Costa CR, Fernandes OFL, Abrão FY, Silva TC, Treméa CM, Silva MRR. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev Soc Bras Med trop* 2013;46(3):343-7.



5. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009;23:525–30.
6. Emmons CW. Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columba livia*). *Am J Hyg* 1955; 62:227.
7. Lazéra MS, Pires FD, Camillo-Coura L, *et al.* Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *J Med Vet Mycol* 1996; 34:127.
8. Corti M, Priarone M, Negroni R, Gilardi L, Castrelo J, Arechayala AI, Messina F, Franze O. Ventriculoperitoneal shunts for treating increased intracranial pressure in cryptococcal meningitis with or without ventriculomegaly. *Rev Soc Bras Med trop* 2014;47(4):524-7.
9. Lindenberg ASC, Chang MR, Paniago AMM, Lázera MS, Moncada PMF, Bonfim GF, Nogueira SA, Wanke B. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2008;50(2):75-8.
10. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol* 1984; 120:123.
11. Krishnan AV, Corbett A. Intracranial and dermatological cryptococcal infection in an immunocompetent man. *J Clin Neurosci* 2004; 11(7): 765-7
12. Pedroso JL, Barsottini OGP. Acute parkinsonism in *Cryptococcus gatti* meningoencephalitis: extensive lesions in basal ganglia. *Mov Disord* 2012; 27(11): 1372.
13. Garcia-Medina AJ. Parkinsonismo, trastorno cognitivo y criptococosis cerebral. *Rev Neurol* 2001; 33(7):697-8.