

## MENINGITE CRIPTOCOCÓCICA E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

### CRYPTOCOCCAL MENINGITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Rodrigo Montandon Esteves PIRES<sup>1</sup>

Fernanda de Almeida HEITOR<sup>2</sup>

Janaina Maria da Rocha LEITE<sup>2</sup>

Juliano Munaretto BEVILACQUA<sup>2</sup>

José Roberto PROVENZA<sup>3</sup>

#### RESUMO

A mortalidade do Lúpus Eritematoso Sistêmico tem decrescido nos últimos anos pelo diagnóstico precoce e tratamento mais rigoroso com corticóides e imunossuppressores. Estes, por sua vez, levam a uma diminuição da imunidade, deixando o paciente mais suscetível aos agentes infecciosos que têm atualmente um papel importante entre as causas de mortes em pacientes lúpicos. Os autores descrevem o caso de uma paciente lúpica que evoluiu para morte após meningite criptococócica e infecções de repetição.

**Unitermos:** criptococose, lúpus eritematoso sistêmico, meningite, imunossupressão.

#### ABSTRACT

*The Systemic Lupus Erythematosus mortality has decreased in the last years for the early diagnosis and rigorous treatment with corticoids and immunosuppressors. These ones lead to an impairment of the immunity, leaving the patient more susceptible to the infectious agents that have, at present, an important role among the death causes in patients with lupus. The authors describe the case of a patient with lupus who died after cryptococcal meningitis and repeated infections.*

**Keywords:** *cryptococcosis, lupus erythematosus systemic, meningitis, immunosuppression.*

#### INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma síndrome inflamatória auto-imune, multisistêmica, clinicamente caracterizada por períodos de exacerbações e remissões, com curso e prognóstico variáveis. Do

ponto de vista imunopatológico é o protótipo da doença auto-imune por imunocomplexos, caracterizando-se pelos danos teciduais causados por auto-anticorpos patogênicos, imunocomplexos, e linfócitos T em uma complexa interação que, até hoje, não foi completamente elucidada<sup>4,5</sup>.

---

<sup>(1)</sup> Residente, Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas, Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jd. Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: RM. E.PIRES.

<sup>(2)</sup> Acadêmicos do 6º ano do Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas.

<sup>(3)</sup> Disciplina de Reumatologia, Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas.

Tem distribuição mundial com prevalência oscilando entre 15-50/100.000 habitantes e predomina no sexo feminino (9 : 1). Atualmente, 90% dos pacientes sobrevivem cerca de dois anos após o diagnóstico. Há 30 anos somente 50% sobreviviam o mesmo período<sup>4</sup>.

O quadro clínico é bastante amplo e o diagnóstico baseia-se em critérios clínicos e laboratoriais. O tratamento varia de acordo com o órgão ou sistema acometido.

As manifestações neurológicas ocorrem em cerca de 24-75% dos casos. As complicações podem ser de origem infecciosas, oclusivas e auto-imunes, como as lesões endoteliais<sup>5</sup>. A infecção por *criptococcus neoformans* inicia logo após a inalação de esporos aerossolizados, com foco pulmonar assintomático ou não, podendo o fungo nos indivíduos imunocomprometidos (por linfócitos T) atingir o Sistema Nervoso Central (SNC) pela via hematogênica. Neste local a manifestação mais comum é a meningite subaguda ou crônica. As complicações incluem hidrocefalia, encefalite, acometimento do trato óptico, vasculite do tronco cerebral e lesões expansivas. Os sintomas são cefaléia, vômitos, confusão mental, letargia, convulsão e sintomas oculares. O diagnóstico é realizado após visualização do fungo no líquido ou tecidos e confirmação por cultura<sup>1,6</sup>. O tratamento consiste na administração de anfotericina B ou fluconazol<sup>9</sup>.

Os autores descrevem o caso de uma paciente que durante o tratamento para LES evoluiu com meningite criptocócica, pneumonia, infecção do trato urinário, herpes zoster, septicemia e morte.

## RELATODE CASO

Paciente A.C., 21 anos, sexo feminino, branca, solteira, natural e procedente de Campinas, S.P. Com diagnóstico de LES há seis anos com tratamento irregular.

Foi internada em outubro de 1998 no Hospital e Maternidade Celso Pierro, PUC-Campinas, com quadro de broncopneumonia e síndrome nefrótica (proteinúria de 9,9 g/24h). Na ocasião fazia uso de 1,5 mg/kg/dia de prednisona. Após tratamento do quadro infeccioso pulmonar, optou-se por pulsoterapia com metilprednisonola 1g/dia, por três dias. Não havendo melhora do quadro renal, após quatro semanas, foi iniciado o tratamento com ciclofosfamida 20 mg/kg IV, em pulsos mensais.

Em retorno ambulatorio (fevereiro de 1999) relatava crise convulsiva, turvação visual, tontura, cefaléia hemcraniana esquerda e parestesia em membros

inferiores. Os exames laboratoriais indicavam complemento sérico normal, VHS 125 na primeira hora, leucócitos totais 18 600 mm<sup>3</sup>, uréia 67 mg/dL, creatinina 1,6 mg/dL e proteinúria de 6,8 g/24h. A paciente foi internada e na tomografia computadorizada de crânio, observou-se imagem hipodensa em região subcortical esquerda sugestiva de vasculite do SNC, sem sinais de hipertensão intracraniana. Líquor com predomínio de linfomononucleares, glicose e proteínas normais, tinta da china e cultura positivas para *Criptococcus neoformans*. Não obstante ao tratamento com anfotericina B a paciente evoluiu com deterioração do quadro neurológico, hipoacusia e septicemia com hemocultura negativa. Foi transferida para a Unidade de Terapia Intensiva e após 37 dias de internação hospitalar recebeu alta com parestesia de membros inferiores e diminuição da acuidade visual.

Reinternada em abril de 1999 para novo tratamento com anfotericina B endovenosa, uma vez que o líquido ainda indicava cultura positiva. No exame clínico observou-se lesões vesico-bolhosas na face anterior do hemitórax esquerdo compatíveis com herpes zoster.

Admitida em agosto de 1999 no Pronto-Socorro com amaurose, dislalia, parestesia de membros inferiores, comissura labial desviada para esquerda, paralisia espástica de membros superiores e *glasgow* 14. Os exames indicavam pancitopenia, proteinúria de 150 mg/24h, cultura líquórica negativa e nova tomografia computadorizada de crânio com mesmos padrões anteriores. A hipótese diagnóstica foi de acidente vascular cerebral isquêmico. Não havia indícios clínicos e laboratoriais de meningite e o quadro renal encontrava-se estável. A doente, por fim, evoluiu com broncopneumonia, septicemia, choque séptico e morte.

## DISCUSSÃO

Durante décadas, o envolvimento renal e do SNC foram as causas de morte mais importantes no LES. Com o advento da imunossupressão as infecções oportunistas, principalmente pulmonares e urinários, e as complicações cardiovasculares decorrentes da corticoterapia tornaram-se a principal causa de morte nestes doentes. Normalmente, metade das mortes por LES ocorrem nos primeiros cinco anos devido as complicações da doença, e a outra metade 10 a 20 anos depois do diagnóstico, conseqüente as complicações inerentes ao tratamento e a cronicidade<sup>7,8</sup>.

O diagnóstico definitivo do envolvimento do SNC é difícil de se estabelecer, sendo necessária propedêutica clínica, laboratorial, e radiológica. Clinicamente, episódios infecciosos podem manifestar-

-se como um evento neurológico agudo ou insidioso, mimetizando aspectos clínicos compatíveis com atividade lúpica. Por isso a infecção do SNC deve ser sempre afastada<sup>2</sup>.

As infecções por fungos apresentam-se com maior frequência em pacientes imunologicamente comprometidos. O SNC só é afetado tardiamente quando há uma disseminação hematogênica do fungo. Existem três padrões básicos de infecção: meningite crônica, invasão do parênquima cerebral e vasculite, sendo as duas primeiras mais comumente encontradas na criptococose<sup>6</sup>.

O diagnóstico de criptococose é elucidado pelo quadro clínico, exame de imagem e através de punção líquórica caracterizada por células linfomononucleares (<1000/mm<sup>3</sup>), hiperproteinorraquia, hipoglicorraquia, tinta da china positivo e confirmação com a cultura. As proteínas e a glicose podem também estar normais<sup>1</sup>.

Costallat *et al.* (1997)<sup>9</sup> descreveram um estudo retrospectivo de LES associado à infecção no SNC. Foram avaliados 350 pacientes e um total de 16 (4,57%) apresentaram acometimento do SNC; sendo dois casos de neurocriptococose, um de abscesso bacteriano e 12 de meningite. Os sintomas frequentes foram febre, cefaléia, rigidez de nuca, vômitos, convulsões e papiledema. Em 50% dos casos houveram associações de uma ou mais drogas para o tratamento e em 75% dos pacientes verificaram-se atividades da doença concomitante ao quadro infeccioso. O falecimento ocorreu em 50% dos casos<sup>3</sup>.

A paciente deste relato obteve melhora com o tratamento proposto, mas apresentou complicações infecciosas, reativação do quadro inflamatório lúpico e acometimento neurológico, renal, e pulmonar.

A corticoterapia e os imunossupressores possuíam indicação clínica, contudo, as infecções de repetição comprometeram a evolução esperada. Não obstante, ao tratamento com anfotericina B endovenosa, a paciente evoluiu com seqüelas neurológicas progressivas relacionadas a infecção e a atividade lúpica.

Concluindo, este relato chama a atenção para um achado inusitado no LES, a meningite criptococócica, e para as complicações infecciosas, que embora diagnosticadas e tratadas precocemente, nem sempre apresentam boa evolução.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BATISTA, L., SILVA, M.V. Criptococose. In: FOCACCIA, R., VERONESI, R. (Ed.). *Tratado de infectologia*. São Paulo : Atheneu, 1996. cap.85, p.112-125.
- BOUMPAS, O.T. *et al.* Systemic Lupus Erythematosus. Emerging Concepts. *Ann Intern Med*, Philadelphia, v.122, p.940-950, 1995.
- COSTALLAT, L.T.L. *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico e infecção no sistema nervoso central: estudo retrospectivo de 350 casos. *Rev Bras Reumatol*, Campinas, v.37, p.133-137, 1997.
- GAMA, G.G., MOREIRA, C. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: CARVALHO, M.A.P., MOREIRA, C. *Reumatologia*. 2.ed. Belo Horizonte : Medsi, 2000. cap.23, p.423-447.
- GLADMAN, D.D., UROWITZ, M.B. Systemic Lupus Erythematosus: clinical features. In: DIEPPE, P.A., KLIPPEL, J.H. *Rheumatology*. London : Mosby, 1997. sec 7, p.1.1-1.18.
- LEVI, G.C. Criptococose. In: AMATO NETO, V., BALDY, J.L.S. (Ed.). *Doenças transmissíveis*. 3.ed. São Paulo : Sarvier, 1989. cap.21, p.233-236.
- PISTINER, M. *et al.* Lupus Erythematosus in the 1980: a survey of 570 patients. *Sem Arthritis Rheum*, Philadelphia, v.21, p.55-64, 1991.
- SHAKRA M. *et al.* Mortality studies in Systemic Lupus Erythematosus: results from a single center causes of death. *J Rheumatol*, Toronton, v.22, n.7, p.1259-1264, 1995.
- STAMM, A.M. *et al.* Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 pacientes with cryptococcal meningitis. *Am J Med*, Newton, v.83, p.236-242, 1987.

Trabalho recebido para publicação em 9 de março e aceito em 15 de maio de 2001.