



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA- UniCEUB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**JULIO CEZAR MARSILIO**

**CRIPCOCOCOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE  
ÓRGÃOS SÓLIDOS: DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA A PARTIR DE  
ÓRGÃOS CONTAMINADOS.**

Trabalho de conclusão de curso em formato de artigo elaborado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob orientação da professora Msc. Fabíola Fernandes dos Santos Castro.

Brasília

2018

## Dedicatória

Este trabalho é dedicado a todos aqueles que me forneceram suporte durante o árduo caminho da graduação.

Primeiramente dedicado a mim, por sempre continuar em frente, por não ter medo de errar e mesmo errando, ser capaz de levantar a cabeça e prosseguir novamente.

Em segundo à minha família, que sem dúvidas me forneceu todo suporte necessário, à minha mãe, que sempre esteve presente com suas mensagens motivadoras. A meu pai, que me incentivou desde sempre, e à minha irmã, que nas horas certas era capaz de arrancar um sorriso do meu rosto.

À minha namorada, Fernanda, que foi para mim um anjo. Nunca sequer me permitiu ficar cabisbaixo, e me fornecia as forças necessárias para seguir em frente em todos os momentos que hesitei ou pensei em desistir. O mundo é seu, e eu também.

Aos meus amigos, capazes de aliviar todas as tensões em breve palavras e risos, que ao transformar meu sofrimento em piada, me ensinaram que sorrindo a vida é mais fácil.

## **Criptococose em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos: desenvolvimento da doença a partir de órgãos contaminados.**

Julio Cezar Marsilio<sup>1</sup>

Fabíola Fernandes dos Santos Castro<sup>2</sup>

### **RESUMO**

A criptococose, infecção disseminada causada por leveduras do gênero *Cryptococcus*, é uma doença que acomete principalmente pessoas em estados de baixa imunológica, seja por outra doença concomitante ou por tratamento imunossupressor, mas também em pacientes imunologicamente competentes. Dentre as formas de contaminação, é necessário enfatizar a respiração de leveduras e uma forma extremamente rara e pouco descrita: a obtida através de órgão contaminado transplantado. Sendo essa segunda tão pouco incidente é de difícil diagnóstico, algumas vezes excludente e pouco pensado na rotina laboratorial. Diante disso, a revisão bibliográfica proposta utilizou de dados internacionais consultados nas bases PUBMED, Oxford University Press e Google Scholar. O trabalho apresentado teve o intuito de alertar profissionais da saúde sobre essa forma de contaminação, condensando informações cruciais sobre o fungo, sua fisiopatologia no corpo humano, seus mecanismos patológicos e alguns dos métodos diagnósticos mais eficientes para sua detecção.

Palavras-Chave: *Cryptococcus*; criptococose; transplante de órgão sólido; TOS.

## **Cryptococcosis in solid organ transplantation patients: disease development from contaminated organs.**

### **ABSTRACT**

Cryptococcosis, a disseminated infection caused by yeasts of the genus *Cryptococcus*, is a disease that mainly affects people in low immunological states, either by other concomitants diseases or by immunosuppressive treatment, but also in immunologically competent patients. Among the forms of contamination is required to emphasize the yeast breathing and a rare form and poorly described: that obtained through a contaminated transplanted organ. Being this rare form so low-incident, very often the diagnosis is difficult, sometimes being excluding and having low level of importance in the laboratory routine. Therefore, the proposed bibliographic review used international data provided by sources PUBMED, Oxford University Press and Google Scholar. This paper aimed to alert health professionals about this form of contamination, condensing crucial information about the fungus, its physiopathology in the human body, the pathological mechanisms that it uses and some of the most efficient diagnosis methods for its detection.

Keywords: *Cryptococcus*; cryptococcosis; solid organ transplantation; SOT.

---

<sup>1</sup> Acadêmico de Biomedicina do UniCEUB

<sup>2</sup> Docente do UniCEUB

## 1. INTRODUÇÃO

A criptococose, uma micose zoopatogênica cosmopolita, também conhecida como blastomicose europeia, é uma doença sistêmica cosmopolita e zoopatogênica causada pelo fungo *Cryptococcus spp* (BRASIL, 2012).

A doença é considerada cosmopolita e zoopatogênica pois, além de apresentar maior prevalência em grandes centros metropolitanos, afeta principalmente pacientes imunocomprometidos, localizados nesses grandes centros urbanos. É também zoopatogênica devido ao seu maior transmissor, fezes de pombo comum, também presentes em centros urbanos (SEVERO, 2010).

O fungo, capaz de desenvolver doenças em outros mamíferos (QUEIROZ et al., 2008), possui cerca de 30 espécies, das quais basicamente três espécies e um híbrido são responsáveis pela criptococose em humanos: *Cryptococcus neoformans* var *grubii* (sorotipo A), *C. gattii* (sorotipos B e C) e *C. neoformans* var *neoformans* (sorotipo D) e o híbrido entre *C. neoformans* e *C. grubii* (sorotipo AD) (PERFECT, 2015).

A infecção primária tem-se início quando o fungo, ao adentrar nos alvéolos pulmonares, entra em contato com macrófagos alveolares, que numa tentativa de eliminar o patógeno estranho, ativam uma cascata de resposta de linfócitos Th1 induzindo uma inflamação granulomatosa (KWON-CHUNG et al., 2014).

O sistema imunológico do hospedeiro, tentando evitar uma infecção primária, que poderia levar a problemas pulmonares, desenvolve uma espécie de complexo linfonodal primário, onde as leveduras inaladas ou morrerão ou entrarão em estado de latência e posteriormente podem vir a causar uma infecção secundária (SEVERO, 2010).

Em caso de uma infecção secundária ou primária com evolução para doença o paciente, normalmente imunocomprometido, apresenta danos pulmonares com sintomatologia inespecífica ou até assintomática, podendo gerar febre, tosse, dor no peito, perda de peso e evoluir para formas graves, como pneumonia aguda severa, síndrome do desconforto respiratório agudo e pneumocistite (PERFECT, 2015).

A criptococose é considerada uma doença oportunista em pacientes que apresentam algum tipo de deficiência imunológica, como a SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida),

um dos fatores de risco para desenvolvimento da micose sistêmica. A infecção ocorre como manifestação oportunista em cerca de 4,4% dos casos de SIDA no Brasil (CONSENSO, 2008).

Segundo Rajasingham et al. (2017), aproximadamente 220.000 casos de desenvolvimento de meningoencefalite causada pelo *Cryptococcus spp.* são relatadas por ano, o que corresponde a 180.000 (cento e oitenta mil) mortes anuais, incluindo 15% de todas as mortes relacionadas a SIDA.

Contudo, até em pacientes soronegativos e que não realizaram transplante de órgãos apresenta estatística elevada, levando em consideração que até 20% dos casos de criptococose são em pacientes ‘fenotipicamente’ normais (LOMES, 2016).

É importante ressaltar também, que graças ao tratamento pós-transplante empregado atualmente, a criptococose por órgão contaminado tem acometido cada vez mais pacientes transplantados, principalmente no período precoce (<1 ano) pois tanto a profilaxia com fluconazol é raramente empregada por tempo maior que 4 a 10 semanas após o transplante (ZICKER, 2010) quanto pela necessidade do paciente de ainda medicar-se com imunossupressores potentes.

Apesar de ser uma profilaxia importante, o uso de fluconazol é algumas vezes descartado pela raridade dentre todas as doenças infecciosas possíveis para desenvolvimento enquanto período pós-transplante do paciente. Em casos onde a profilaxia deixa de ser usada, é possível encontrar casos onde a infecção criptocócica se instala de forma tardia pós-transplante contaminado, levando à incerteza de especialistas sobre o foco da infecção (MACEWEN; RYAN; WINEARLS, 2013).

A revisão teve como objetivo agregar informações sobre a doença, identificando o agente causador em gênero e espécie, descrevendo seus mecanismos patológicos, evidenciando os mesmos que permitem ao fungo a forma de contaminação rara tida como problema do trabalho. Em conjunto, foram relacionados casos ao redor do mundo, buscando dados semelhantes e suas correspondências, relatando também diagnósticos atualmente empregados, de melhor resultado e eficiência custo-benefício.

## 2. METODOLOGIA

A metodologia foi baseada na revisão descritiva narrativa (segundo modelo de: ROTHER, 2007) de casos anteriores relatados por buscas nas bases de dados PUBMED, Oxford University Press e Google Scholar pelas palavras-chaves: *cryptococcus*, *cryptococcosis*, *transplant*, *donor-derived transplant*, *IFD in post-transplantation*, *donor-derived cryptococemia* em inglês, e suas traduções para a língua portuguesa em conjunto com descrições de casos em hospitais e/ou centros de atendimento e estudos realizados sobre os mecanismos fúngicos em ambas as línguas. Devido ao baixo número de artigos previamente encontrados sobre casos relatados, não há período específico de revisão, sendo utilizado qualquer artigo que for considerado útil e que contenha informações necessárias para descrever melhor a doença e a fisiopatologia da mesma. Com esta metodologia em mente, é possível descrever não somente o comum entre os casos analisados, mas destacar fatos importantes das infecções num âmbito individual, demonstrando assim a alta capacidade do patógeno de causar a doença em condições distintas.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### 3.1. Infecção e acometimento dos pacientes

O fungo, *Cryptococcus spp.*, é um patógeno urbano, transmissível por fontes ambientais e, cosmopolitamente, encontrado nas fezes do pombo comum (*Columba livia domestica*), onde pode sobreviver por anos, tornando-se um foco de contaminação latente (QUEIROZ et al., 2008).

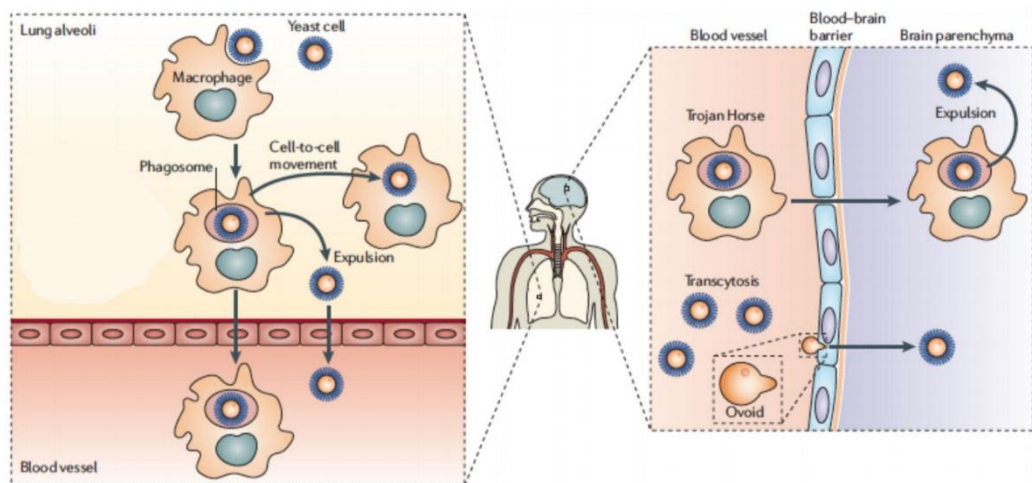
De acordo com Severo (2010), a infecção ambiental pelo fungo tem início quando os propágulos sexuais (basidiósporos) são inalados e se depositam nos alvéolos pulmonares, já que mesmo nessa forma ínfima apresentam patogenicidade e a habilidade de transformarem-se em leveduras capsuladas em ambientes na temperatura de 37 °C.

Numa infecção causada por *Cryptococcus spp.*, o comprometimento do SNC (Sistema Nervoso Central) deve ser avaliado. É conhecido o neurotropismo e predileção do fungo, juntamente com sua capacidade de atravessar a BHE (Barreira Hemato-Encefálica), sendo o SNC o sítio de infecção mais comum a infecções por *Cryptococcus*, e o mais letal (HUSAIN; WAGENER; SIGNH, 2001).

A entrada no SNC acontece por alguns mecanismos de virulência associados ao fungo, principalmente sua cápsula polissacarídica. Dentre os processos mais comuns, podem ser citados a tática do “Cavalo de Tróia”, onde o fungo se deixa ser fagocitado por macrófagos, e é então transportado por estes até o interior da BHE, passando posteriormente por um processo de expulsão do fagossomo, e a tática de produção de uréase, que é capaz de diminuir a resposta imunológica do hospedeiro contra o fungo e auxilia na função da metaloprotease 1 (Mpr1), sendo ela a responsável pela adesão no endotélio de vasos encefálicos, transmigração e extrusão do fungo para a parte interior da BHE, exemplificado na Figura 1 (VU *et al.*, 2015; BRASILEIRO FILHO, 2016).

Segundo Kronstad *et al.* (2016), ainda existem outras duas enzimas que auxiliam a virulência do fungo, a produção de enzimas estruturais, lacase e Fosfolipase B, que mantém a integridade física e química da membrana e cápsula, além de serem responsáveis pela produção de melanina e sua deposição nos tecidos e na própria membrana fúngica.

Figura 1: Métodos de invasão do fungo à corrente sanguínea e SNC



Fonte 1: Adaptado de KRONSTAD *et al.*, 2016

O fungo, ao penetrar a BHE, é capaz de se adaptar aos níveis subótimos de oxigênio e aos poucos elementos nutricionais presentes no SNC, apesar de ser capaz de utilizar compostos fenólicos e catecolaminas, por exemplo o uso de dopamina e 3-4 diidroxifenilalanina como substrato para produção de melanina, um importante fator de virulência para o gênero *Cryptococcus spp* (DYLAG, 2015).

Dentre outros fatores de virulência, é necessário destacar a habilidade de produzir uma cápsula de alta especialização, a capacidade de crescer a 37°C e a formação das enzimas lacase, uréase, fosfolipase B e metaloprotease 1 (KWON-CHUNG, 2014).

Esta cápsula formada por diversos polissacarídeos e capaz de criar pequenas ramificações torna o fungo resistente a estresses oxidativos, inibe a produção de óxido nítrico por macrófagos e aumenta sua taxa de sobrevivência quando no soro (AGUSTINHO, 2018).

O crescimento em 37°C, temperatura corporal da maioria dos mamíferos, é outro importante fator de virulência (PETTER et al., 2001), o que além de possibilitar a infecção em humanos, torna o fungo um patógeno para outros mamíferos, incluindo cavalos e outros animais domésticos, como cães e gatos (QUEIROZ et al., 2009).

Segundo Garcia-Hermoso *et al.* (1999), é possível sugerir que vários indivíduos hígidos possuem o CrAg (Antígeno Anti-Criptocócico), indicando assim uma exposição prévia ao fungo, juntamente com o fato de que outros indivíduos provenientes de países tropicais podem ser diagnosticados com *Cryptococcus gattii*, a espécie primariamente tropical e que mais atinge pacientes imunocompetentes.

### **3.2. Resposta imunológica**

Segundo Kwon-Chung (2014), o sistema imune de um indivíduo hígido é capaz de, na maioria das vezes, eliminar completamente os basidiósporos do corpo humano. Por sua vez, num indivíduo imunocomprometido, o fungo é capaz de se replicar rapidamente, atravessando barreiras físicas e imunológicas.

A cápsula polissacarídica é um exemplo importante a ser citado na manutenção da vida do fungo dentro do organismo humano, pois com ela o fungo é capaz de inibir a fagocitose, utilizar o sistema complemento como fonte metabólica, adsorção e neutralização dos anticorpos específicos e ainda, é capaz de inibir a agregação leucocitária (MACHADO, 2015).

O fungo ainda é capaz de utilizar fagócitos para diferentes fins, principalmente transporte entre tecido e circulação. O interessante é notar que, com o auxílio de sua cápsula e secreção de diversas enzimas e outras substâncias, o fungo é capaz de permanecer vivo em condições de estresses intensos e, assim, tirar proveito do sistema imunológico do hospedeiro, sendo capaz de



realizar, inclusive, movimentos célula-a-célula em fagócitos, atravessando com facilidade barreiras imunológicas e hematológicas (KRONSTAD et al., 2011; OLIVEIRA, 2016).

### **3.2.1. Construção do granuloma e estágio latente do fungo**

O granuloma é uma estrutura formada por fagócitos mononucleares que se especializam em diversas células com o auxílio de linfócitos T, quando o sistema imunológico do hospedeiro é incapaz de destruir o agente causador da inflamação, como por exemplo bactérias, fungos e vírus (ZUMLA; JAMES, 1996).

A formação granulomatosa depende de um amplo espectro de respostas imunológicas, sendo elas a persistência de microrganismos invasores ou seus antígenos, ativação de macrófagos, respostas imuno-mediadas por linfócitos Th1, ativação exacerbada de linfócitos B e grandes quantidades de mediadores biológicos sendo principalmente interleucinas, TNF e interferon- $\gamma$  (JAMES, 2000; ADHIKARI et al., 2013).

É de interesse clínico-laboratorial descrever uma outra forma de comprometimento do SNC, a forma de criptococoma cerebral, ou seja, a formação de um extenso granuloma cerebral, levando à quadros de cefaléia, confusão mental, convulsões e até desorientação (ALVARENGA et al., 2015).

### **3.3. A terapêutica do transplante**

Com o avanço da tecnologia médica, o transplante vem crescendo como oportunidade terapêutica, contudo, para ser realizado, devem ser utilizados potentes imunossuppressores para evitar rejeição. O problema ao evitar uma rejeição, é diminuir exageradamente a resposta imune do organismo, abrindo portas para infecções (KANJ et al., 1996).

Estudos na literatura demonstram que pacientes infectados por *Cryptococcus spp.* apresentam características em comum, como estarem bastante imunossuprimidos, reforçado pelo fato de que o fungo é responsável por até 3-7% das IFDs em pacientes transplantados hepáticos e apresenta média de casos de infecção de até 2 anos pós-transplante (ZICKER, 2010)

Dentre todas as infecções que ocorrem em pacientes pós transplantados, as que possuem maior taxa de morbidade e mortalidade são as infecções fúngicas, das mais comumente estão

associadas infecções por *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* e em terceiro lugar, a infecção por *Cryptococcus spp.* (ALEXANDER; TAPSON, 2001).

A criptococose é a terceira fungemia que mais acomete pacientes imunossuprimidos, sendo uma das mais letais, por ter tropismo pelo sistema nervoso central e sendo capaz de causar uma meningite grave e de avanço rápido (DAHDAL, 2017).

Em transplantados renais é uma doença altamente invasiva, nos EUA possui incidência de até 1.8% dentre todos os outros transplantados que apresentam infecção fúngica pós-transplante (SUN, 2010).

Em 1971, Ooi et al. (1971) foi capaz de descrever o que teria sido o primeiro transplante contaminado com *Cryptococcus*, relatando sobre um transplante renal onde, alguns dias após o transplante, foram encontrados granulomas criptococócicos na biópsia. Nesse caso, é necessário evidenciar que após a visualização dos granulomas no 5º dia do transplante, somente no 18º houveram amostras de urocultura positiva, demonstrando uma necessidade de carga fúngica mínima para positividade no cultivo.

Já Kanj et al. (1996), relata o transplante bilateral de pulmões à uma receptora sem qualquer exame clínico ou laboratorial que apontasse para *Cryptococcus spp.* Após o segundo dia do transplante, a paciente evoluiu com febre alta, leucocitose e hipóxia, o que demonstrou comprometimento do pulmão recém transplantado. Somente no 7º dia após o transplante foi possível observar cultura positiva para o fungo, e em conjunto, obtendo amostra negativas de CrAg e hemoculturas.

Seguindo os relatos de casos, Pappas (2013) sugere que a infecção ocorrente em paciente transplantado sobre regime imunossupressor aconteça em até 30 dias, as suspeitas clínicas que devem ser levantadas são infecção pré-transplante ou derivada de doador/órgão contaminado. Esse fato é reforçado pelas análises de pesquisas anteriores.

A medida sugerida por Pappas (2013) foi levantada a partir do acontecimento descrito por Baddley et al. (2011), onde 3 pacientes de localidades distintas receberam órgãos transplantados de um mesmo doador. Os pacientes, com diferentes doenças concomitantes e acometimentos, foram transplantados e apresentaram a doença em uma média de 18 dias após o transplante. O doador, que morreu apresentando sinais de comprometimento meníngeo, não havia sido submetido a exames do LCR (líquido cefalorraquidiano), assim como urocultura e

hemocultura não apresentaram crescimento. Nos três pacientes, foram realizados tipagens moleculares em amostras positivas de crescimento em cultura para o fungo, com resultados idênticos em todos os nucleotídeos.

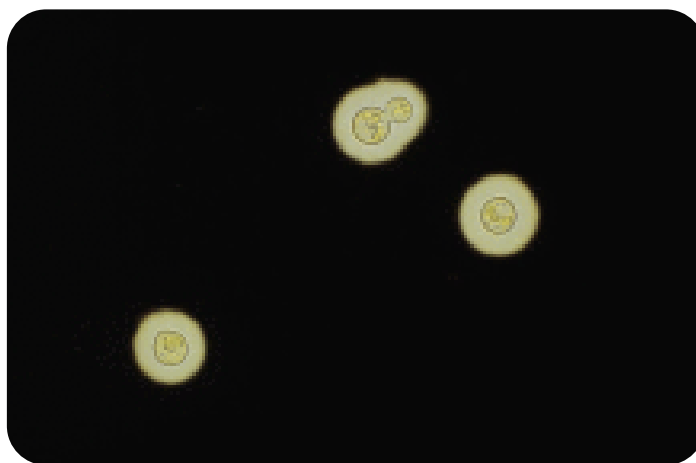
O caso ganhou grande repercussão graças ao fato de apresentar não somente um, mas três receptores distintos de diferentes cidades que nunca haviam tido contato antes apresentando a doença pouco tempo depois do transplante. Esse relato foi importante na elaboração de novas diretrizes para transplante de órgãos sólidos, elaborado por Westphal et al. (2016), que sugeriu que, qualquer possível doador com suspeita de exposição e/ou infecção por *Cryptococcus spp.* deveria realizar a bateria de testes necessários para então confirmar ou não a possibilidade de contaminação.

### 3.4. Diagnóstico clínico-laboratorial

#### 3.4.1. Microscópicos

Nos exames microscópicos que podem ser utilizados, é de suma importância citar o uso de tinta da China (Nanquim), onde os fungos aparecem com sua capsula em fundo negro, facilitando sua visualização (Figura 2). É uma técnica de relativa baixa sensibilidade, entre 30% e 50% para pacientes não portadores da SIDA, obtendo score de até 80% para pacientes soropositivos (CHAYAKULKEEREE; PERFECT, 2006).

Figura 2: Coloração de *Cryptococcus spp.* em tinta nanquim

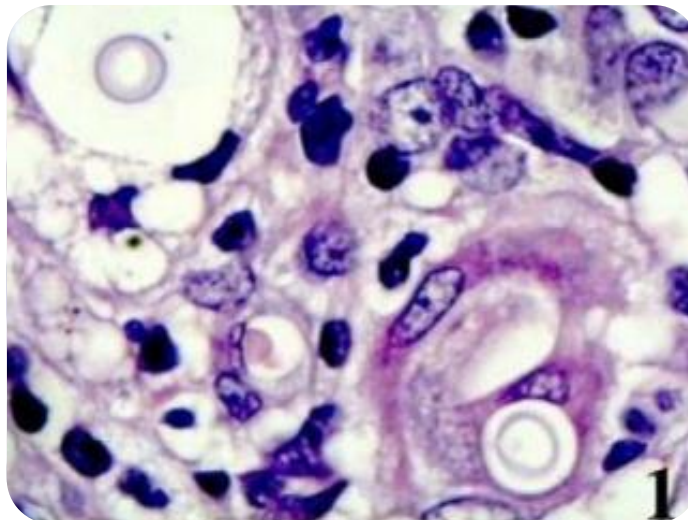


Fonte: PERFECT, 2015

Outras colorações também podem ser utilizadas, como por exemplo hematoxilina e eosina, uma coloração histopatológica, onde as leveduras aparecem cercadas por um espaço sem

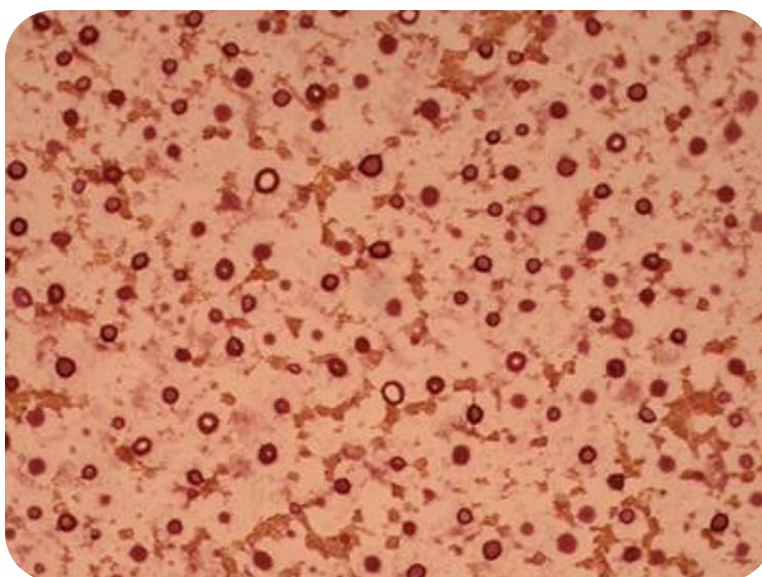
coloração, sendo esse espaço a cápsula polissacarídica (Figura 3) ou a mucicarmina de Meyer, onde os fungos aparecerão como estruturas escurecidas (Figura 4) (PERFECT, 2015).

Figura 3: Coloração de *Cryptococcus spp.* em H&E



Fonte: SEVERO, 2010

Figura 4: Coloração de *Cryptococcus spp.* em mucicarmina de Meyer



Fonte: BADDLEY et al., 2011

Vale ressaltar o fato de que, pelas técnicas de visualização microscópicas é impossível distinguir a espécie dentre os presentes no gênero *Cryptococcus spp.* e até impossível de detectar

baixas quantidades de fungo no líquido estudado, sendo necessário a escolha de outros testes de maior sensibilidade e especificidade (ABASSI; BOULWARE; RHEIN, 2015).

### 3.4.2. *Cultura*

O cultivo para isolamento e próprio isolamento é variado, sendo utilizado uma grande gama de ágar diferentes capazes de auxiliar tanto no isolamento quanto na diferenciação entre as espécies de *Cryptococcus* spp, o tempo de isolamento médio, em cultura, é definido basicamente pela amostra utilizada, por doenças concomitantes do paciente e pelo meio utilizado, sendo esperado um tempo entre 3 e 7 dias de cultura (PERFECT, 2015).

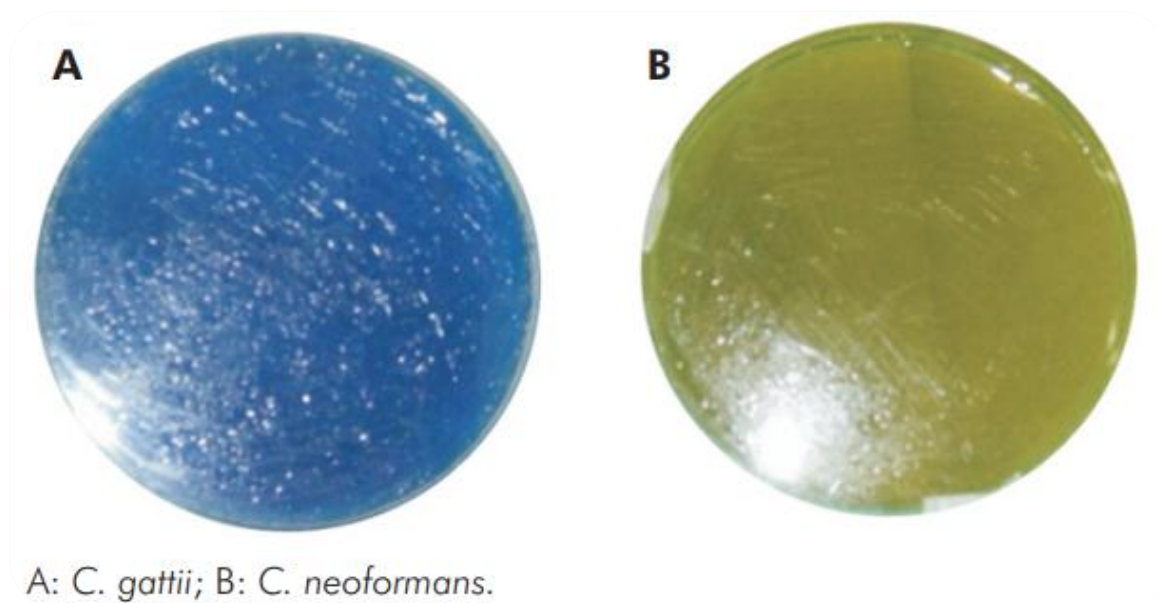
O isolamento pode ser feito em ágar não específicos, utilizando ágar Sabouraud e ágar Sangue de Carneiro ou com o uso de ágar específicos, o ágar Níger ou alpeste, um ágar feito de sementes de *Guizotia abyssinica*, capaz de identificar o gênero *Cryptococcus* spp como colônias que crescem de cor escura, usualmente marrom a pretas (Figura 5). ou com o ágar CGB (canavanina-glicina-azul de bromotimol), capaz de diferenciar as espécies patológicas do fungo pela mudança de cor do meio (Figura 6) (PEDROSO & CANDIDO, 2006).

Figura 5: Cultura de *Cryptococcus* spp. em ágar Níger



Fonte:RAMOS, 2015

Figura 6: Cultura de *Cryptococcus gattii* (A) e *Cryptococcus neoformans* (B) em ágar CGB



Fonte: GOMES et al., 2010

O crescimento em cultura é necessário para confirmar o diagnóstico, sendo assim considerado o padrão ouro, porém, os falsos negativos são passíveis de ocorrer, pois é necessária uma carga fúngica mínima para o crescimento (VILCHEZ; FUNG; KUSNE, 2002).

### 3.4.3. Sorológicos

O diagnóstico sorológico é feito, basicamente, pela pesquisa de antígenos criptocócicos (CrAg) nos mais variados líquidos corporais humanos, principalmente soro, urina e LCR. A técnica do CrAg se baseia na pesquisa de antígeno por teste de aglutinação de partículas de látex recobertas com anticorpos monoclonais da cápsula polissacarídica do fungo, obtendo mais de 90% em especificidade e sensibilidade (SEVERO, 2010).

Dentre os exames sorológicos existe também o ELISA para detecção de CrAg, abrindo possibilidade para realizar testes quantitativos, feitos em diluições seriadas. Nas titulações acima de 1:4, a chance de falso-positivo é mínima e o teste pode ser considerado fidedigno, porém, a realização de ambos os testes, ELISA e aglutinação por látex, é altamente recomendada (PERFECT, 2015).

#### 3.4.4. *Moleculares e espectrometria*

Existem testes genéticos de alta precisão que podem ser utilizados para diagnóstico de *Cryptococcus*, porém, muitas vezes são de alto custo, e não fazem parte da rotina laboratorial da maioria dos laboratórios, porém seus resultados são quase sempre precisos e rápidos quando em comparação ao padrão ouro e outros testes menos sensíveis, sugerindo que o custo-benefício do exame deve ser avaliado. Técnicas como a PCR, do inglês reação em cadeia de polimerase, permite a ampliação de um determinado gene, obtendo assim um resultado real de diferenciação entre espécies e cepas, utilizando, como exemplo, os loci de identificação *URA5*, *IGS1*, *GPDI*, *LAC1*, *PLB1*, *SOD1* e *CAP59*. (BADDLEY et al., 2011; MARTINS et al, 2014).

O MALDI-TOF MS, do inglês, ionização e desorção a laser assistida por matriz com tempo de voo, é uma técnica precisa, capaz de identificar as cepas dos materiais biológicos testados levando em consideração suas propriedades físicas estruturais e químicas. Podem ser utilizados materiais de biópsia purificados, isolados obtidos em culturas ou até micropartículas da cápsula polissacarídica do fungo. (FIRACATIVE; TRILLES; MEYER, 2012).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de suma importância salientar o fato de que a criptococose, em sua maioria, é uma doença considerada oportunista, pois afeta indivíduos imunodeprimidos e suprimidos em maior escala do que afeta pacientes imunocompetentes.

O agente causador, apesar de ser encontrado em meios vegetais, é um excelente patógeno urbano, sendo muito encontrado nas fezes de aves, como o pombo doméstico. Associando o fato do fungo possuir a capacidade de se tornar um patógeno urbano cosmopolita com a predominância de que pacientes portadores de imunodeficiências, principalmente a SIDA, também se encontram nessas localidades, é possível destaca-los como maior grupo de risco, extremamente suscetíveis ao desenvolvimento da doença, causando cerca de 15% de todas as mortes relacionadas à SIDA.

Porém, é impossível discutir sobre a criptococose e não mencionar o fato de que, dentre todas as fungemias possíveis, é a terceira mais frequente em pacientes imunossuprimidos, e a que maior apresenta taxas de morbimortalidade. Esse fato se deve a alguns fatores, dentre eles, a negligência da gravidade da infecção por *Cryptococcus spp.*, a profilaxia com fluconazol pouco utilizada, a extrema capacidade de virulência e resistência apresentada pelo fungo e a falta de exames rotineiros para *Cryptococcus spp.*

Dada a resposta imunológica do organismo ao patógeno, é necessário descrever também, o que foi descrito até agora, como o método de transmissão mais raro de criptococose: o transplante de órgão contaminado.

Levando em consideração a gravidade da infecção em pacientes que passam por processo imunossupressor e as intermináveis filas de espera para transplante de órgãos, é necessário certificar-se de que ao menos, o órgão não apresente mais risco ao paciente do que o motivo que o levou a realizar o transplante.

É, portanto, uma infecção que deve ser levada a sério, pois, além de causar meningoencefalite de progressão assustadoramente rápida em pacientes imunocomprometidos, podendo causar pneumonia em pacientes que tiveram infecção por inspiração das leveduras, dentre outras várias complicações locais e sistêmicas que o fungo pode causar, pode ser também a contaminação na última esperança de vida de alguém que aguarda um transplante.

Enfim, a criptococose se dá como uma doença de evolução rápida e grave, com acometimento de vários órgãos e tecidos distintos, com alto poder de otimização, podendo viver em quase qualquer órgão do corpo humano. Seus sistemas de etiopatogenia ainda devem ser estudados com maior profundidade, estudos que descrevem de forma embasada como o fungo é capaz de se adaptar tão facilmente as mais diversas condições no qual é encontrado devem ser publicados na esperança de melhorar a qualidade de vida de centenas de milhares de pessoas ao redor do mundo todos os anos.

#### 4. REFERÊNCIAS

ABASSI, M.; BOULWARE, D.R.; RHEIN, J. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. **Current Tropical Medicine Reports**, Minnesota, v. 2, n. 2, p. 90–99, 2015.

ADHIKARI, R.C; SHRESTHA, K.B; SAYAMI, G. Granulomatous inflammation: A histopathological study. **Journal of Pathology of Nepal**, Nepal, v. 3, n. 6, 2013.

AGUSTINHO, D.P. *et al.* Peeling the onion: the outer layers of *Cryptococcus neoformans*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.113, n.7, 2018.



ALEXANDER, B.D.; TAPSON, V. F.. Infectious complications of lung transplantation. **Transplant Infectious Disease**, Dinamarca, v.3, p.128-137, set., 2001.

ALVARENGA, M.A.M. et al.; Abordagem cirúrgica de lesão granulomatosa criptocócica cerebral (criptococoma) em paciente imunocompetente. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia**, Rio de Janeiro, v.34, n.1, p. 73-78, jan. 2015.

BRASIL. **Vigilância Epidemiológica da Criptococose. Documento preliminar**, 2012.. Disponível em: <[http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-05/proposta\\_ve-criptococose1.pdf](http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-05/proposta_ve-criptococose1.pdf)> [Acesso em: 2 de abr. 2018].

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo**. São Paulo: Grupo Gen - Guanabara Koogan, 9ed. 2016..

BADDLEY, J.W. et al. Transmission of *Cryptococcus neoformans* by Organ Transplantation. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 52, n. 4, p. 94-98, fev., 2010.

CHAYAKULKEEREE, M; PERFECT, J.R. Cryptococcosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, Philadelphia, vol.20, n.3, p.507-544, set., 2006.

CONSENSO em Criptococose: 2008/Guidelines in Cryptococcosis: 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.41, n. 5, p.524-544, set.|out., 2008.

DAHEDAL, S.; et al. Disseminated cryptococcal infection In a patient who had kidney transplant: discrepancy between clinical symptoms and microbiological findings. **BMJ Case Report**. Bern, Suíça. Publicado Online: 9 de julho de 2017. doi:10.1136/ bcr-2017-219234

DYLAG, M. Etiologiczne czynniki kryptokokozy – co warunkuje ich patogenność ? Etiological factors of cryptococcosis – what makes them pathogens? **Medycyna Doswiadczalna i Mikrobiologia**, Polônia, vol. 67 p.221 - 231, 2015.

FIRACATIVE, C.; TRILLES, L.; MEYER, W. MALDI-TOF MS Enables the Rapid Identification of the Major Molecular Types within the *Cryptococcus neoformans/C. gattii* Species Complex. **PloS One**, São Francisco, vol.7, n.5, e37566, maio, 2012.

GARCIA-HERMOSO, D. et al. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. **Journal of clinical Microbiology**, Washington, vol.37, n.10, p.3204-3209, out. 1999.

HUSAIN, S.; WAGENER, M.M.; SINGH, N. *Cryptococcus neoformans* Infection in Organ Transplant Recipients: Variables Influencing Clinical Characteristics and Outcome. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v.7, n.3, p.375-381, maio/jun. 2001.

JAMES, D G. A clinicopathological classification of granulomatous disorders. **Postgraduate Medical Journal**, Londres, v.76, n.898, p.457-465, ago., 2000.

KANJ, S.S. et al. Fungal Infections in Lung and Heart-Lung Transplant Recipients: Report of 9 Cases and Review of the Literature. **Medicine**, Baltimore, vol.75, n.3, p.142-156, maio 1996.

KRONSTAD, J.W. et al.; Expanding fungal pathogenesis: *Cryptococcus* species break out of the opportunistic box. **Nature Reviews. Microbiology**, Londres, v.9, n.3, p.193-203, mar., 2011.

KWON-CHUNG et al. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, Woodbury, v.4, n.1, p. a019760, jul, 2014.

LOMES N.R. et al. Cryptococcosis in non-HIV/non-transplant patients: A Brazilian case series. **International Society for Human and Animal Mycology, Medical Mycology**, Oxford, vol. 54, n. 7, p. 669-676, out. 2016.

MACEWEN, C.R.; RYAN, A.; WINEARLS, C.G. Donor transmission of *Cryptococcus neoformans* presenting late after renal transplantation. **Clinical Kidney Journal**, Oxford, v.6, n.2, p.224-227, abr. 2013.

MACHADO, H.A.S. **Prevalência do antígeno criptocócico utilizando Lateral Flow Assay (LFA) no screening de pacientes com HIV/AIDS**. 2015, 68f. Fundação Oswaldo Cruz, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Teresina/PI, nov. 2015.

MARTINS et al. Molecular diagnosis of cryptococcal meningitis in cerebrospinal fluid: comparison of primer sets for *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* species complex. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, São Paulo, vol.19, n.1, p.62-67, dez. 2014.

OLIVEIRA, D.S.L. **Anticorpos IgG murinhos de diferentes isotipos e região variável idêntica se ligam de forma diferente à cápsula de *Cryptococcus neoformans* e a receptores FC-Gama**, 2016, 90f. Universidade de Brasília, Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular. Brasília, 2016.

OOI, B.S. et al. Survival of a patient transplanted with a kidney infected with *Cryptococcus neoformans*. **Transplantation**, Baltimore, vol.11, n.4, p.428-429, abr. 1971.

PEDROSO, R.dos S.; CANDIDO, R.C. Diagnóstico Laboratorial da Criptococose. **NewsLab**, São Paulo, ed. 77, USP, 2006.

PERFECT, J. R. Cryptococcosis (*Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*) In BENNETT, J.E., DOLIN, R., BLASER, M.J. **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**, Elsevier, Philadelphia, 8ed, p.2934-2948e5, 2015.

PETTER, R; KANG, B S; BOEKHOUT, T; et al. A survey of heterobasidiomycetous yeasts for the presence of the genes homologous to virulence factors of *Filobasidiella neoformans*, CNLAC1 and CAP59. **Microbiology**, Inglaterra, vol.147, p.2029-2036, ago. 2001.

PAPPAS, P.G. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, Birmingham/AL., vol.124, p.61-79, 2013.

QUEIROZ, J.P.A.F. et al. Criptococose – Uma Revisão Bibliográfica. **Acta Veterinaria Brasilica**, Mossoró. v.2, n.2, p.32-38, abr./jun. 2008.

RAJASINGHAM, R. et al.. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. **Lancet Infectious Diseases**, New York, v.17, n.8, p.873-881, ago. 2017.

ROTHER, E.T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, vol.20, n.2, p. v-vi, São Paulo, abr./jun. 2007.

SEVERO, C.B. **Criptococose em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos**. 2010, 109f. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, 2010.

SUN, H-Y. et al. Unrecognized Pretransplant and donor-Derived Cryptococcal Disease in Organ Transplant Recipients. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v.51, n.9, p.1062-1069, nov. 2010.

VILCHEZ, R.A.; FUNG, J.; KUSNE, S. Cryptococcosis in Organ Transplant Recipients: An Overview. **American Journal of Transplantation**, Copenhagen, vol.2, n.7, p.575-580, ago. 2002

VU, K. *et al.* Invasion of the Central Nervous System by Cryptococcus neoformans Requires a Secreted Fungal Metalloprotease. **mBio**, Washington, D.C, v.5, n.3, jun. 2014.

WESTPHAL, G.A. et al. Guidelines for the assessment and acceptance of potential brain-dead organ donors. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, vol.28, n.3, p. 220-255, jul./set. 2016.

ZICKER, M. **Práticas de profilaxia antifúngica e epidemiologia das infecções fúngicas no transplante hepático**. 2010, 76f, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Infectologia. São Paulo, 2010.

ZUMLA, A.; JAMES, D. G. Granulomatous Infections: Etiology and Classification. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.23, n.1, p.146–158, jul. 1996.