



# Enteropatia perdedora de proteína relacionada a criptococose: um diagnóstico diferencial de imunodeficiência secundária

*Protein-losing enteropathy related to cryptococcosis: a differential diagnosis of secondary immunodeficiency*

Rebeca Mussi Brugnolli<sup>1</sup>, Jessica Bonfim Mendes Cosentino<sup>1</sup>, Rafaella Amorim Gaia Duarte<sup>1</sup>, Ana Catharina de Seixas Santos Nastro<sup>2</sup>, Lucas Teixeira Vieira<sup>2</sup>, Jorge Kalil<sup>2</sup>, Octavio Grecco<sup>1</sup>, Ana Karolina Barreto<sup>1</sup>, Cristina Kokron<sup>1</sup>, Myrthes Toledo Barros<sup>1</sup>

## RESUMO

A criptococose é uma doença oportunista que ocorre com maior frequência em pacientes imunossuprimidos, ocasionando piora clínica e imunológica importante. Porém, é raro quando a doença ocorre em pacientes imunocompetentes. Relatamos aqui um caso de paciente previamente hígido que evoluiu com enteropatia perdedora de proteína, hipogamaglobulinemia secundária causada por criptococose disseminada.

**Descritores:** Criptococose, enteropatias perdedoras de proteínas, imunologia.

## ABSTRACT

Cryptococcosis is an opportunistic disease that occurs more frequently in immunosuppressed patients, causing important clinical and immunological deterioration. However, the disease rarely occurs in immunocompetent patients. We report a case of a previously healthy patient who progressed with protein-losing enteropathy, secondary hypogammaglobulinemia caused by disseminated cryptococcosis.

**Keywords:** Cryptococcosis, protein-losing enteropathies, immunology.

## Introdução

Infecções oportunistas, como a criptococose, são mais frequentes em pacientes imunossuprimidos. Quando estas infecções ocorrem, é mandatório a investigação de imunodeficiência. Porém, é importante saber se a doença oportunista *per se* não são a causa de imunodeficiência, seja por consumo de células e citocinas ou por perda, como no caso de intensos sangramentos e quadros gastrointestinais. Relatamos aqui um caso de enteropatia perdedora de proteína causada por criptococose em paciente previamente hígido.

## Relato do caso

Trata-se de um paciente de 46 anos, nascido em Rio Vermelho/MG, procedente de Araçariguama/SP, cuja profissão era implementar explosivo a base de amônia e nitrito de sódio há 13 anos. Referia rubéola, hepatite A e uma pneumonia com tratamento domiciliar aos 19 anos, sem outras infecções de repetição e gastroenterites. Realizou vasectomia há 15 anos sem intercorrências. Apresenta dislipidemia há 3 anos, mas não fazia tratamento proposto. Entre seus familiares, ambos os pais eram hígidos, bem como seus irmãos.

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, Serviço de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Infectologia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 25/01/2019, aceito em: 17/02/2019.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(1):77-80.

Há 3 anos, iniciou quadro de edema generalizado, iniciando em membros superiores e face, progredindo para membros inferiores, sendo mais evidente em pálpebras. Negava angioedemas. O edema era endurecido, com sinal de godet positivo, sendo pior ao final da tarde. Estava associado a diarreia líquida diária sem pedaços de alimentos, tendo aproximadamente 6 episódios ao dia, além de perda ponderal de 30 kg e hiporexia. Posteriormente, evoluiu para fraqueza muscular distal, tremores e câimbras frequentes. Em consulta ambulatorial, foi diagnosticado com hipocalcemia severa e optado por internação hospitalar para tratamento e investigação.

Durante internação, foi averiguado que o paciente apresentava hipocalcemia severa, hipogamaglobulinemia e leucopenia importantes (Tabela 1). Além disso, cursava com hipoalbuminemia de provável causa entérica. Foi indicada a reposição de imunoglobulina humana, reposição intravenosa de cálcio e uso de obstipantes orais.

Com a hipótese de enteropatia perdedora de proteína, foram solicitados alguns exames. No ultrassom de abdome haviam imagens hepáticas sugestivas de hemangiomas; veia porta com calibre aumentado e veia esplênica com calibre aumentado; vesícula biliar colabada; heterogenicidade pancreática sugestiva de pancreatopatia parenquimatosa; alças do delgado difusamente espessadas. Foi diagnosticado com hiperparatireoidismo e deficiência de vitamina D, além de hipocalcemia. Na densitometria óssea, havia diminuição da massa óssea para a idade. Na cintilografia óssea, havia ausência de sinais cintilográficos sugestivos de doença osteometabólica em atividade relacionada ao hiperparatireoidismo, porém com acúmulo anômalo do radiofármaco em alças

intestinais, podendo estar relacionado a alterações no metabolismo do cálcio relacionado à doença de base. Hiper captação em calota craniana e alças intestinais.

Na colonoscopia não havia alterações a macroscopia direta e não foram realizadas biópsias. Porém, na endoscopia digestiva alta, havia sinais de pangastrite enantemática leve. Na enteroscopia, havia nodularidade duodenojejunal sugestiva de linfangioleiomioma, cujas biópsias evidenciavam presença de coloração rósea de estruturas fúngicas que sugeriam infecção por *Cryptococcus neoformans*.

Posteriormente, evoluiu com dispneia e cefaleia de forte intensidade, que não melhorava com uso de analgésicos. Na sua ressonância magnética de crânio foram observados sinais de acometimento inflamatório leptomeníngeo, com acometimento também do parênquima encefálico, além de focos de conteúdo espesso subaracnoideo (Figura 1). O conjunto dos achados favorece a possibilidade de processo inflamatório/infeccioso, sugestivo de meningoencefalite. Achados sugestivos de trombose crônica parcialmente recanalizada nos seios sagital superior, sigmoide e bulbo jugular à direita. Na punção líquórica havia proteinorraquia, glicose consumida, linfocitose e monocitose, além de presença de eosinófilos e plasmócitos, com antígeno solúvel para criptococose reagente.

Na tomografia de tórax, observou-se nódulo pulmonar sólido, de contornos irregulares, no segmento anterior do lobo superior direito, medindo 2,9 cm no maior eixo, sugerindo-se infecção granulomatosa (Figura 2). Também foi observado tromboembolismo pulmonar agudo, sem comprometimento de função cardíaca direita. Na biópsia de nódulo em lobo pul-

**Tabela 1**

Imunofenotipagens de linfócitos CD4, CD8, CD19, CD56 e relação CD4/CD8 durante reposição de imunoglobulina humana e posterior ao tratamento da criptococose

Data	CD4 (/mm <sup>3</sup> )	CD8 (/mm <sup>3</sup> )	CD19 (/mm <sup>3</sup> )	CD56 (/mm <sup>3</sup> )	Relação CD4/CD8
22/05/2017	34	192	13	233	0,18
03/10/2017	59	196	9	229	0,30
23/08/2018	120	322	7	263	0,37

monar médio foi diagnosticado processo inflamatório granulomatoso crônico necrosante, com pesquisa de fungos e micobacterioses negativas.

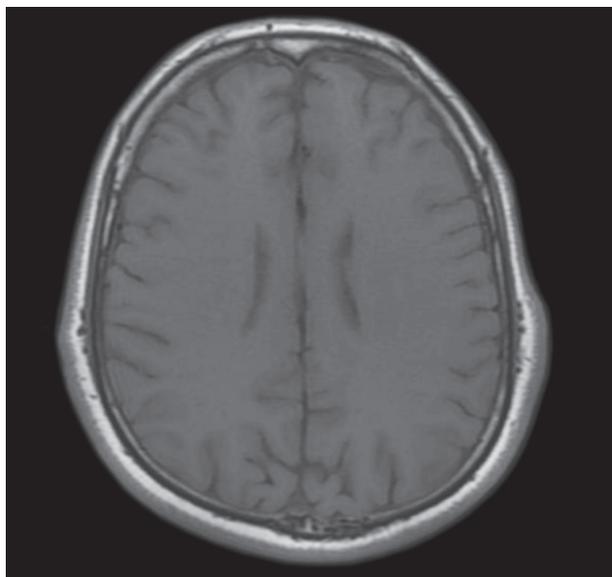
Iniciou-se tratamento com anfotericina B, com resposta líquórica parcial, mas com melhora clínica evidente. Posteriormente ao tratamento da criptococose, houve cessação da gastroenterite, resolução da

hipogamaglobulinemia e suspensão da reposição de imunoglobulina humana intravenosa. Houve normalização dos níveis de IgA, IgM e IgG (Tabela 2).

## Discussão

*Cryptococcus neoformans* é um fungo encapsulado, saprófita. A criptococose tem incidência baixa na população geral, tendo em vista a ampla distribuição de *C. neoformans* em ambientes bastante frequentados com alta taxa de esporos sendo inalados. O habitat de *C. neoformans* no meio ambiente está no solo, em vegetais decompostos, aves e fezes de morcegos que são encontrados tanto em áreas urbanas, como rurais. *C. neoformans* tem cinco sorotipos: A, B, C, D e AD de duas variedades chamadas *neoformans* (A, D e AD) e *gattii* (B e C). Geralmente, *C. neoformans* variante *gattii* infecta indivíduos imunocompetentes, como doenças primárias ou secundárias, em contraste com a variante *neoformans*, que tem uma forte associação entre o estado imunológico do hospedeiro. Inúmeros estudos atribuem à imunidade celular papel fundamental na defesa contra esta infecção fúngica.

Meningoencefalite é a mais comum forma de infecção por criptococose. Cerca de 70 a 90% dos pacientes com criptococose sendo portadores de SIDA, têm sinais e sintomas de meningite ou meningoencefalite subagudas da seguinte forma: dor de cabeça, febre, letargia, coma, distúrbio de personalidade e perda de memória que ocorre 2-4 semanas anterior ao diagnóstico. Este diagnóstico é realizado por meio de punção líquórica com cultura positiva para o fungo.

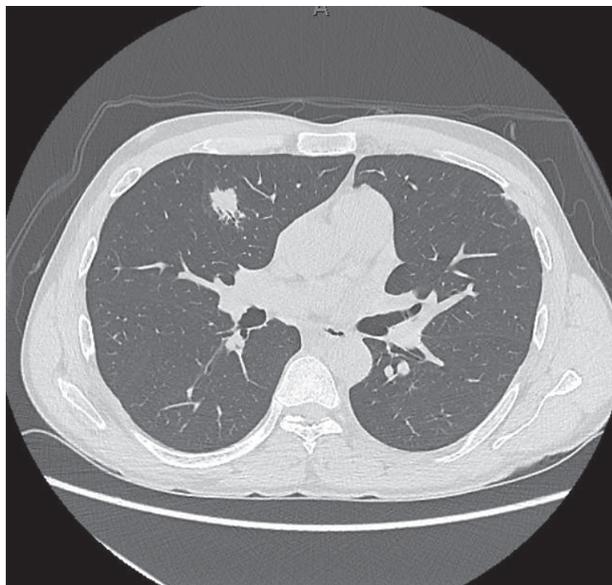


**Figura 1**  
Ressonância magnética de crânio do dia 22/07/2018 evidenciando sinais de acometimento inflamatório leptomeníngeo, com acometimento também do parênquima encefálico, além de focos de conteúdo espesso subaracnoideo

**Tabela 2**

Valores de Imunoglobulinas (IgA, IgE, IgG e IgM), eosinófilos e linfócitos durante tratamento e investigação diagnóstica. Nota-se a elevação dos níveis de imunoglobulinas quando o tratamento de criptococose foi iniciado em julho/2018, mesmo não ocorrendo reposição de imunoglobulina intravenosa humana

Data	IgA (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgG (mg/dL)	IgE (mg/dL)	Eosinófilos (mil/mm <sup>3</sup> )	Linfócitos (mil/mm <sup>3</sup> )	Vigência de reposição de IGIV
10/05/2017	60,5	28,7	318	1267	210	450	sim
25/08/2017	65,4	53,8	378	1481	100	760	sim
13/08/2018	170,1	91,8	1299				não
21/08/2018	157,4	83,2	1197	2913	1070	670	não



**Figura 2**

Tomografia computadorizada de tórax do dia 23/07/2018, evidenciando nódulo pulmonar

É rara ao acometer crianças, sendo mais frequente em adultos.

O principal tratamento utilizado são antifúngicos como anfotericina B ou fluconazol intravenoso<sup>1</sup>.

A hipogamaglobulinemia pode ocorrer primariamente na Imunodeficiência Comum Variável e secundariamente a medicamentos, infecções, doenças gastrointestinais e outras causas. Cursa com níveis baixos de IgG, IgA e/ou IgM, associados ou não a contagem diminuída de células B (CD19). Cursam com quadro clínico de doenças autoimunes, infecções de repetição, sejam elas oportunistas ou não, e queda do estado geral. As infecções fúngicas associadas a hipogamaglobulinemia são raras. A ocorrência de doenças oportunistas na hipogamaglobulinemia parece dever-se não somente a anormalidades na imunidade humoral, mas também a alterações na imunidade mediada por células e ao desequilíbrio das interações existentes entre ambas, mediadas por linfocinas.

Existem poucos casos relatados, mas existe a possibilidade de a hipogamaglobulinemia ser condição predisponente para infecção por *C. neoformans*, não somente pela deficiência de anticorpos anticapsulares, mas também devido a disfunção da imunidade celular observada nestes pacientes<sup>2</sup>.

No presente caso, a criptococose associada à diarreia crônica deve ter sido a causa da hipogamaglobulinemia, pois os níveis de anticorpos se normalizaram após o tratamento da infecção. Entretanto, a causa da infecção pelo *C. neoformans* pode ter sido a diminuição prévia de linfócitos CD4+, que não normalizaram após o tratamento da criptococose. O paciente pode apresentar linfocitopenia CD4 idiopática, fato pelo qual, segue em acompanhamento rotineiro em nosso serviço.

## Conclusão

Com casos relatados sobre a criptococose resultado em hipogamaglobulinemia levando a quadros de imunossupressão, faz-se de extrema importância, principalmente em pacientes residentes em áreas rurais e que façam trabalhos em solo com terra, a investigação de criptococose quando houver sintomas neurológicos, sem outras causas aparentes.

## Referências

1. Pappalardo MSCM, Melhem MSC. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2003;45(6):299-305.
2. Pires Neto RJ, Guimarães MC, Moya MJ, Oliveira FR, Louzada Júnior P, Martinez R. Hipogamaglobulinemia como fator de risco para infecção por *Cryptococcus neoformans*: a propósito de dois casos. Rev Soc Bras Med Trop. 2000;33(6):603-8.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Rebeca Mussi Brugnolli  
E-mail: remussi@gmail.com