

NEUROCRYPTOCOSE EM PACIENTE COM DOENÇA AUTOIMUNE: UMA ASSOCIAÇÃO RARA E GRAVE

Francisca Moraes da Silva¹;

Centro Universitário UNIBF (UNIBF), Fortaleza, Ceará.

<https://lattes.cnpq.br/7078989114153881>

Maria dos Remédios Carvalho²;

Centro Universitário UNIBF (UNIBF), Fortaleza, Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/9391486400604833>

Tamires Alves dos Santos³;

Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (HM), Fortaleza, Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/1525088377933788>

Alda Maria da Silva⁴;

Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza, Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/2438697886736388>

Luciane Ribeiro dos Santos⁵;

Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza, Ceará.

<https://lattes.cnpq.br/1351324340731041>

Francielli Sampaio Rios Sousa⁶.

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/7071209413037253>

RESUMO: A neurocriptococose é uma infecção fúngica oportunista grave, frequentemente associada à imunossupressão. Este trabalho relata o caso de uma paciente do sexo feminino, 25 anos, com diagnóstico prévio de lúpus eritematoso sistêmico (LES), internada por síndrome nefrótica, febre diária, cefaleia intensa, tosse com hemoptise e sintomas sistêmicos inespecíficos. Apresentava histórico de nefrite lúpica classe IV(A) e V, anemia hemolítica autoimune e uso recente de pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida. A investigação etiológica do quadro neurológico revelou hipertensão liquórica importante, pleocitose mononuclear, hipoglicorraquia e presença de *Cryptococcus neoformans* no líquido, confirmado por cultura e positividade do antígeno criptocócico (CrAg). O tratamento foi instituído com anfotericina B lipossomal e flucitosina, com resposta clínica satisfatória

e melhora progressiva da cefaleia, permitindo a transição para fluconazol em fase de consolidação. O caso destaca a importância do diagnóstico precoce da neurocriptococose em pacientes com doenças autoimunes em atividade, particularmente no LES, em que as manifestações neurológicas podem ser atribuídas inicialmente à própria doença. A abordagem multidisciplinar e a vigilância clínica contínua foram essenciais para o desfecho favorável. Este relato contribui para a literatura ao ilustrar uma associação rara e potencialmente letal entre LES e infecção fúngica do sistema nervoso central.

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus eritematoso sistêmico. Neurocriptococose. Infecção oportunista.

NEUROCRYPTOCOCCOSIS IN A PATIENT WITH AUTOIMMUNE DISEASE: A RARE AND SEVERE ASSOCIATION

ABSTRACT: Neurocryptococcosis is a severe opportunistic fungal infection frequently associated with immunosuppression. This study reports the case of a 25-year-old female patient with a previous diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE), admitted with nephrotic syndrome, daily fever, intense headache, hemoptysis, and nonspecific systemic symptoms. Her history included class IV(A) and V lupus nephritis, autoimmune hemolytic anemia, and recent use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide. Etiological investigation of the neurological symptoms revealed significant intracranial hypertension, mononuclear pleocytosis, hypoglycorrhachia, and the presence of *Cryptococcus neoformans* in cerebrospinal fluid, confirmed by culture and positive cryptococcal antigen (CrAg). Treatment with liposomal amphotericin B and flucytosine was initiated, resulting in satisfactory clinical response and gradual improvement of headache, allowing the transition to fluconazole in the consolidation phase. This case highlights the importance of early diagnosis of neurocryptococcosis in patients with active autoimmune diseases, particularly SLE, where neurological manifestations may initially be misattributed to disease activity. Multidisciplinary management and continuous clinical monitoring were essential for a favorable outcome. This report contributes to the literature by illustrating a rare and potentially fatal association between SLE and fungal infection of the central nervous system.

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus. Neurocryptococcosis. Opportunistic infection.

INTRODUÇÃO

A neurocriptococose é uma infecção fúngica invasiva do sistema nervoso central (SNC), causada predominantemente pelo *Cryptococcus neoformans*, um fungo encapsulado presente no ambiente. Trata-se de uma micose sistêmica de evolução lenta e grave, associada a altos índices de mortalidade, especialmente em indivíduos imunocomprometidos (PERFETTI et al., 2020). A infecção acomete, preferencialmente, as meninges, podendo

também envolver parênquima cerebral, nervos cranianos e medula espinhal.

Em pacientes com doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), o risco de infecções oportunistas aumenta significativamente devido à imunossupressão causada tanto pela própria doença quanto pelo uso prolongado de medicamentos imunossupressores e corticosteroides (LI et al., 2022). Essa condição torna esses indivíduos mais suscetíveis à invasão por patógenos de baixa virulência, como o *Cryptococcus* spp., favorecendo a disseminação da infecção para o SNC.

O LES é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, com manifestações clínicas heterogêneas e multissistêmicas. Acomete predominantemente mulheres jovens, entre 20 e 40 anos, e seu tratamento envolve o uso contínuo de agentes imunomoduladores, como azatioprina, micofenolato de mofetila e corticosteroides (MASSAROTTI, 2019). Esses fármacos, embora essenciais para o controle da atividade lúpica, estão implicados no aumento da susceptibilidade a infecções graves, que são uma das principais causas de hospitalização e óbito nessa população (FERRI, 2021).

A neurocriptococose em pacientes com LES representa um grande desafio diagnóstico, uma vez que os sintomas neurológicos – como cefaleia, febre, alterações do nível de consciência e rigidez de nuca – podem ser confundidos com manifestações neuropsiquiátricas do próprio lúpus, retardando a investigação etiológica correta e o início do tratamento antifúngico (GONZÁLEZ et al., 2018). Esse atraso no diagnóstico contribui diretamente para o pior prognóstico.

O diagnóstico da neurocriptococose exige abordagem clínica e laboratorial cuidadosa. A análise do líquido cefalorraquidiano por punção lombar, com pesquisa de antígeno criptocócico, cultura e tinta nanquim, permanece o padrão-ouro para confirmação da infecção (PERFETTI et al., 2020). Técnicas de neuroimagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, podem contribuir na identificação de sinais de hipertensão intracraniana ou lesões focais. A confirmação precoce e o tratamento imediato com antifúngicos, como anfotericina B lipossomal e fluconazol, são essenciais para o controle da infecção.

Este capítulo tem como objetivo apresentar um relato de caso clínico de neurocriptococose em paciente com LES, destacando os principais aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos dessa rara associação. A proposta é contribuir com o reconhecimento precoce dessa condição e alertar profissionais de saúde sobre a importância de considerar infecções oportunistas no diagnóstico diferencial de pacientes imunossuprimidos com sintomas neurológicos.

OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo relatar um caso clínico de neurocriptococose em uma paciente com lúpus eritematoso sistêmico, a fim de evidenciar a complexidade do

diagnóstico diferencial em indivíduos imunossuprimidos que apresentam manifestações neurológicas. Ao abordar essa associação rara e potencialmente fatal, busca-se contribuir para a ampliação do conhecimento clínico sobre infecções oportunistas em portadores de doenças autoimunes, promovendo o reconhecimento precoce e a intervenção terapêutica adequada como estratégias fundamentais para redução da morbimortalidade.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo relato de caso, com abordagem qualitativa, descritiva e retrospectiva, baseado na análise clínica e documental dos registros médicos de uma paciente com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, que evoluiu com quadro de neurocriptococose. O caso foi selecionado em razão de sua raridade e relevância científica, por envolver a associação entre uma doença autoimune e uma infecção oportunista de acometimento neurológico grave.

Os dados foram obtidos a partir de revisão do prontuário da paciente, incluindo informações sociodemográficas, sinais e sintomas, exames laboratoriais e de imagem, condutas clínicas adotadas, terapias instituídas e evolução do caso. As informações foram organizadas de forma cronológica, com o objetivo de apresentar uma narrativa detalhada e fiel do processo diagnóstico e terapêutico.

O presente trabalho foi elaborado em conformidade com os preceitos éticos estabelecidos pela Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que dispensa a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa para estudos com dados secundários de acesso público ou sem identificação dos sujeitos. Todos os cuidados foram tomados para garantir o anonimato da paciente, preservando sua identidade e respeitando os princípios da ética em pesquisa.

A estrutura do relato seguiu as recomendações da diretriz CARE (Case Report Guidelines), reconhecida internacionalmente como padrão para a apresentação de estudos de caso clínico, assegurando clareza, transparência e utilidade científica ao conteúdo apresentado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Paciente do sexo feminino, 25 anos, natural de Sousa/PB, residente em Macau/RN, estudante universitária e funcionária de supermercado, com diagnóstico prévio de lúpus eritematoso sistêmico (LES) desde 2020. O quadro clínico inicial se manifestou com artrite, lesões cutâneas equimóticas em membros inferiores, FAN positivo (1:640, pontilhado grosso) e anti-DNA reagente. Entre suas comorbidades destacam-se a síndrome de Raynaud, nefrite lúpica classe IV(A) e V conforme biópsia renal realizada em outubro de 2021, anemia hemolítica autoimune, trombose venosa profunda (TVP), derrame pleural e episódios de transfusão sanguínea em diferentes momentos de exacerbação da doença.

A paciente foi internada em 06 de junho de 2023 por quadro de febre diária (temperaturas variando entre 38,5°C e 39,6°C), edema facial e de membros inferiores, cefaleia holocraniana progressiva, dor torácica associada à tosse com secreção sanguinolenta, astenia, hiporexia, dor lombar e ombros, além de episódios de diarreia líquida-pastosa. Referia ainda contato direto com calopsitas e outros pássaros por períodos prolongados. Havia interrompido o uso de imunossupressores como micofenolato e hidroxicloroquina dias antes da internação, por dificuldades no acesso à medicação.

Durante a internação, foi inicialmente avaliada pela equipe de Reumatologia e Nefrologia devido à suspeita de reativação lúpica com comprometimento renal. Exames laboratoriais mostraram anemia severa (Hb 6,4 g/dL), leucopenia, elevação de ureia (93 mg/dL) e creatinina (1,4 a 3,5 mg/dL ao longo da internação), além de proteinúria significativa (relação proteína/creatinina urinária de até 12,69). Os exames de urina revelaram proteinúria 3+, hematúria e estruturas sugestivas de leveduras. A paciente recebeu metilprednisolona em pulsoterapia (500 mg no dia 16/06 e 1 g nos dias 17 e 18/06) e, em seguida, ciclofosfamida (600 mg em 20/06). Iniciou hemodiálise devido à lesão renal aguda KDIGO 3, atribuída à combinação de glomerulonefrite ativa e fatores pré-renais.

No curso da internação, o sintoma de cefaleia tornou-se mais evidente e refratário a analgésicos convencionais, levantando a suspeita de acometimento neurológico por neuroinfecção oportunista. Diante da imunossupressão e do histórico de exposição a aves, foi realizada investigação para criptococose. A análise do líquido, por punções lombares seriadas, revelou hipertensão liquórica importante (pressão de abertura inicial de até 38 cmH₂O), hipoglicorraquia (glicose até 12 mg/dL), proteinorraquia discreta (proteínas até 32 mg/dL), pleocitose mononuclear e, posteriormente, presença de estruturas leveduriformes. A pesquisa de antígeno criptocócico (CrAg-LFA) no líquido foi positiva, e a cultura de líquido nos dias 26 e 28 de junho isolou *Cryptococcus neoformans*, confirmando o diagnóstico de neurocriptococose.

O tratamento foi iniciado com anfotericina B lipossomal e flucitosina por via endovenosa, com monitoramento rigoroso da função renal, eletrólitos e sinais neurológicos. Devido à hipertensão intracraniana persistente, a paciente foi submetida a punções lombares diárias, com retirada progressiva de até 30 mL de líquido, com melhora progressiva da cefaleia e estabilização clínica. A paciente apresentou boa tolerância aos antifúngicos, sem necessidade de nova sessão de hemodiálise após o dia 03/07.

A ressonância magnética de crânio mostrou alterações inespecíficas, sem lesões parenquimatosas significativas. O líquido de controle revelou melhora dos parâmetros laboratoriais, redução da pressão de abertura e ausência de crescimento fúngico após o término da fase de indução antifúngica. Diante disso, foi suspensa a anfotericina e flucitosina, sendo iniciado fluconazol oral em dose de consolidação (150 mg 12/12h).

Durante toda a internação, a paciente foi acompanhada por equipe multiprofissional, recebendo suporte clínico e tratamento imunossupressor cuidadosamente ajustado. Evoluiu afebril, com melhora clínica significativa, estabilidade hemodinâmica, diurese preservada e

regressão dos sintomas neurológicos. Recebeu alta hospitalar com plano de manutenção do fluconazol por até 12 meses, reintrodução gradual dos imunossupressores para o controle do LES e seguimento ambulatorial conjunto com as especialidades envolvidas.

A neurocriptococose é uma infecção fúngica invasiva do sistema nervoso central (SNC), comumente associada à imunossupressão. Embora sua ocorrência seja mais prevalente em pessoas vivendo com HIV/AIDS, também pode acometer pacientes imunocomprometidos por outras condições, como neoplasias, transplantes de órgãos e doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (PERFETTI et al., 2020; KURTZMAN; RAO, 2021).

No LES, a suscetibilidade a infecções oportunistas decorre tanto da própria disfunção imune quanto do uso de medicamentos imunossupressores, como corticosteroides, ciclofosfamida, micofenolato de mofetila e outros imunobiológicos (LI et al., 2022). No caso relatado, a paciente havia interrompido recentemente o uso de micofenolato e hidroxicloroquina, mas ainda apresentava sinais de reativação da doença com necessidade de pulsoterapia, o que favoreceu a instalação de uma infecção fúngica invasiva do SNC.

O *Cryptococcus neoformans* é um fungo encapsulado presente no ambiente, comumente encontrado em fezes de aves, como pombos e calopsitas — fato relevante no caso relatado, dado o contato direto da paciente com essas aves. A infecção ocorre por inalação de esporos, com disseminação hematogênica em pacientes imunocomprometidos, especialmente para o SNC (PERFETTI et al., 2020; SLOOT et al., 2023).

Os sintomas clínicos da neurocriptococose são inespecíficos e se sobrepõem às manifestações neurológicas do próprio LES, como cefaleia, febre, rigidez de nuca, náuseas e alterações do nível de consciência. Isso dificulta o diagnóstico precoce e pode atrasar a instituição da terapia antifúngica apropriada, elevando o risco de complicações (GONZÁLEZ et al., 2018). No presente caso, o achado de hipertensão liquórica progressiva, associado à presença de estruturas leveduriformes e positividade do antígeno criptocócico no líquido (CrAg), foi essencial para a confirmação do diagnóstico.

O padrão ouro para o diagnóstico da criptococose meníngea inclui a análise do líquido por punção lombar, com cultura fúngica, pesquisa de antígeno criptocócico (CrAg) e, quando possível, fungoscopia com tinta nanquim (IDSA, 2010). No caso apresentado, a cultura de líquido confirmou a presença de *Cryptococcus neoformans*, reforçando a importância da investigação etiológica precoce em pacientes imunossuprimidos com cefaleia persistente.

O tratamento da neurocriptococose envolve três fases: indução, consolidação e manutenção. A fase de indução inclui o uso combinado de anfotericina B (preferencialmente na formulação lipossomal) e flucitosina por pelo menos 2 semanas, seguida pela fase de consolidação com fluconazol oral por 8 semanas, e, posteriormente, fase de manutenção por 6 a 12 meses, dependendo da resposta clínica e imunológica (IDSA, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). A paciente deste caso respondeu satisfatoriamente à terapia combinada, com melhora clínica progressiva e resolução dos sinais de hipertensão intracraniana após punções lombares diárias.

Outro aspecto importante foi a conduta conservadora quanto à imunossupressão. Embora a pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida tenha sido necessária para o controle do LES renal ativo, os esquemas foram cuidadosamente ajustados para evitar agravamento da infecção fúngica. O equilíbrio entre o controle da doença autoimune e o manejo da infecção oportunista é um dos principais desafios clínicos nesses casos (LI et al., 2022; FERRI, 2021).

A evolução favorável da paciente reforça a importância de uma abordagem multidisciplinar e vigilância clínica constante em pacientes imunossuprimidos, sobretudo com doenças autoimunes em atividade. O reconhecimento precoce de infecções oportunistas e a instituição tempestiva da terapêutica antifúngica são determinantes para o prognóstico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do relato do caso apresentado, é possível concluir que a associação entre lúpus eritematoso sistêmico e neurocriptococose representa uma condição rara, porém grave, que exige elevada suspeição clínica, sobretudo em pacientes imunossuprimidos com queixas neurológicas inespecíficas, como cefaleia persistente. O diagnóstico precoce, baseado em exames específicos como a análise do líquido e a pesquisa de antígeno criptocócico, é fundamental para a instituição imediata da terapia antifúngica adequada e, consequentemente, para a redução da morbimortalidade associada à doença.

A análise deste caso evidencia, ainda, a complexidade do manejo clínico de pacientes com doenças autoimunes em atividade que desenvolvem infecções oportunistas. O equilíbrio entre a necessidade de imunossupressão para o controle do lúpus ativo e a necessidade de contenção da infecção fúngica demanda uma atuação multiprofissional cuidadosa e integrada. O caso reforça a importância da vigilância clínica e do monitoramento laboratorial rigoroso durante o tratamento, incluindo o controle da pressão líquórica e os ajustes terapêuticos conforme a evolução clínica.

A finalidade deste trabalho foi atingida ao demonstrar, por meio de um caso real, os principais desafios e estratégias no diagnóstico e tratamento da neurocriptococose em paciente com LES, contribuindo com a literatura médica por meio da divulgação científica de uma condição clínica de alta relevância, porém pouco frequente. Espera-se que o conteúdo aqui apresentado possa servir como subsídio para a prática assistencial de profissionais da saúde, promovendo o reconhecimento precoce e o manejo adequado de casos semelhantes.

A submissão deste capítulo para publicação tem por finalidade a divulgação científica e profissional do presente trabalho. As autoras concordam que não obterão qualquer remuneração financeira pela publicação, conforme critérios estabelecidos pela Comissão Editorial, estando cientes de que sua contribuição visa unicamente o compartilhamento do conhecimento produzido, em benefício da comunidade acadêmica e científica.

REFERÊNCIAS

- FERRI, Fred. **Ferri's Clinical Advisor 2021: 5 Books in 1**. Elsevier Health Sciences, 2021.
- GONZÁLEZ, Carolina Gómez et al. Neurocriptococose em pacientes imunocomprometidos: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, v. 14, n. 1, p. 75-82, 2018.
- IDSA – INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 3, p. 291–322, 2010. DOI: 10.1086/649858.
- KURTZMAN, D. J.; RAO, S. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Acesso em: 28 maio 2025.
- LI, Kai et al. Risk of opportunistic infections in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. **Lupus**, v. 31, n. 4, p. 487-499, 2022.
- MASSAROTTI, Elaine M. Systemic lupus erythematosus: clinical manifestations and diagnosis. **UpToDate**, 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Acesso em: 28 maio 2025.
- PERFETTI, R. D. et al. Criptococose: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. e20200234, 2020.
- SLOOT, R. et al. *Cryptococcus neoformans*: an underestimated fungal pathogen in the immunocompromised. **Medical Mycology**, v. 61, n. 2, p. myac130, 2023. DOI: 10.1093/mmy/myac130.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children**. Geneva: WHO, 2022.