CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Peritonite criptocócica após provável meningite tuberculosa num doente com hepatite C crónica

Cryptococcal peritonitis after probable tuberculous meningitis in a patient with hepatitis C virus infection

/ S. Rocha[1] / E. Ferreira[2] / J.E. Serra[3] / J. Saraiva da Cunha[4]

[1] Interna de Infecciologia
[2] Assistente Hospitalar de Infecciologia
[3] Assistente Hospitalar Graduado de Infecciologia
[4] Director do Serviço de Doenças Infecciosas,
Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Correspondência:
Sónia Duarte Rocha
Hospitais da Universidade de Coimbra
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto, 3000-075, Coimbra, Portugal
Telefone: 239400638
Fax: 239402007
Email: soniaduarterocha@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
28/01/2015

Artigo aceite para publicação em
20/02/2015

/ Resumo

Cryptococcus neoformans é um fungo patogénico ubiquitário que atinge o ser humano, causando desde colonização pulmonar assintomática até meningite grave e infecções sistémicas. Embora raro, o atingimento hepático pode predispor o doente para peritonite criptocócica através do mesmo mecanismo da peritonite bacteriana espontânea.

Os autores descrevem um caso de peritonite criptocócica num doente do sexo masculino de 31 anos de idade, com antecedentes de hepatite C crónica tratada, após quadro de hidrocefalia secundária a provável meningite tuberculosa, diagnosticada através de critérios clínicos, epidemiológicos e citoquímicos do líquido cefalorraquidiano.

Este caso é singular dada a raridade da peritonite criptocócica e a propagação do organismo ter ocorrido através de um shunt ventriculoperitoneal sem atingimento do sistema nervoso central.

Palavras-chave: vírus da hepatite C; meningite tuberculosa; peritonite criptocócica.

/ Abstract

Crytptococcus neoformans is a ubiquitous fungal pathogen that causes human diseases ranging from asymptomatic colonization of the lungs to severe meningitis and generalized infections. Although rare, liver disease can predispose patients to cryptococcal peritonitis by the same mechanism as spontaneous bacterial peritonitis.

We describe a case of cryptococcal peritonitis in a 31-year-old male patient with hepatits C virus treated infection after hydrocephalus secondary to probable tuberculous meningitis diagnosed on clinical, epidemiological and cerebrospinal fluid analysis criteria.

This case is unique because cryptococcal peritonitis is rare and the spread of the organism occurred through a ventriculoperitoneal shunt without reaching the central nervous system.

Keywords: *hepatitis C virus; tuberculousmeningitis; cryptococcalperitonitis.*

/ Introdução

Cryptococcus neoformans é uma levedura encapsulada com distribuição ubíqua pelo ambiente[1], sendo o tracto respiratório a porta de entrada habitual no organismo humano. No entanto, o sistema digestivo pode ser considerado um potencial meio de propagação quando o microorganismo é ingerido ou através de inoculação pela corrente sanguínea após um episódio de hemorragia digestiva alta[2]. Em doentes infectados por vírus da imunodeficiência humana (VIH), o *Cryptococcus neoformans* é considerado um fungo oportunista importante mas também pode ser encontrado noutras imunodeficiências como as neoplasias[3], a sarcoidose[4] e a imunossupressão farmacológica[5]. A infecção pode apresentar-se como meningite, a manifestação mais comum, seguida de atingimento pulmonar, lesões cutâneas e envolvimento ósseo. A peritonite criptocócica é um fenómeno raro, havendo poucos casos descritos na literatura. A cirrose hepática, infecção por VIH e a doença renal crónica terminal em diálise peritoneal contínua, em regime de ambulatório, são considerados os seus factores de risco mais comuns[6].

Os autores descrevem um caso clínico de um doente com antecedentes de hepatite C crónica tratada que desenvolveu um quadro de peritonite criptocócica confirmada por exames culturais após o diagnóstico de provável meningite tuberculosa com hidrocefalia.

/ Caso Clínico

Doente do sexo masculino com 31 anos de idade, leucodérmico, com diagnóstico de hepatite C crónica (genótipo 3a) em 2006 em contexto de utilização de drogas por via endovenosa. Nesta altura apresentava hepatomegalia com esteatose no exame ecográfico e, após realização de biopsia hepática, hepatite crónica com fibrose moderada (*Score Metavir*; índice de actividade histológica A(2+3)=5; F=2). Iniciou terapêutica para a hepatite C com ribavirina 600mg oral duas vezes por dia associada a interferão α-2a peguilado 180mcg subcutâneo semanalmente, durante 24 semanas, com resposta virológica sustentada.

Dois meses depois do fim do tratamento, o doente é admitido no Serviço de Urgência por cefaleias occipitais, vómitos e vertigens com três dias de evolução. Apresentava-se apirético, com nistagmo horizontal e vertical, hiperreflexia das extremidades, sinal de Babinski e marcha atáxica. O estudo analítico e a radiografia de tórax não apresentavam alterações de relevo. A tomografia axial computorizada crânio-encefálica (TAC CE) revelava hidrocefalia tetraventricular marcada (Figura 1). Foi submetido a punção lombar que demonstrou uma pressão de abertura de 43 mmHg e um líquido cefalorraquidiano (LCR) com proteínas de 165 mg/dL, glicose inferior a 5 mg/dL, adenosina desaminase (ADA) de 20,1 U/L e pleocitose de 90 células com 90% de mononucleares. O doente foi internado no Serviço de



Figura 1 – Hidrocefalia tetraventricular à admissão no Serviço de Urgência, dois meses após o fim do tratamento para hepatite C crónica.

Doenças Infecciosas com a suspeita diagnóstica de meningite tuberculosa, iniciando isoniazida 300 mg, rifampicina 600 mg, etambutol 1200 mg e pirazinamida 1500 mg por via oral, diariamente, juntamente com dexametasona (4 mg endovenosa a cada seis horas), tendo em consideração os resultados dos exames complementares de diagnóstico e o contexto epidemiológico. Os exames culturais do LCR foram negativos para bactérias, fungos, micobactérias, antigénio criptocócico, Tinta-da-China e sífilis. Os resultados analíticos do antigénio de VIH, do antigénio criptocócico e dos testes serológicos para toxoplasmose, sífilis, e brucela revelaram-se negativos; a enzima conversora de angiotensina era de 12 nmol/mL/min. Duas semanas após a admissão foi repetida punção lombar cujo LCR demonstrou melhoria analítica com proteínas de 123mg/dL, glicose de 9 mg/dL, ADA de 10,8 U/L e pleocitose de 48 células com predomínio de mononucleares. A pressão de abertura diminuiu para 24 mmHg. Foram repetidos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente estudo microbiológico e antigénio criptocócico sérico e do LCR, revelando-se novamente negativos. À data, o doente mantinha-se assintomático e sem alterações neurológicas apesar de manter hidrocefalia documentada em exames de imagem, com líquor estéril. Manteve terapêutica antibacilar e corticoterapia em esquema de redução progressiva à data de alta.

Três meses depois do internamento descrito houve uma deterioração dos sintomas e a TAC CE demonstrou agravamento da hidrocefalia. Foi colocado um *shunt* ventrículo-peritoneal (VP) com melhoria sintomática. Contudo, cerca de uma semana após a intervenção cirúrgica, o doente manifestou queixas de dor abdominal. Os exames analíticos demonstraram elevação dos parâmetros inflamatórios (leucócitos de 10400 g/L, velocidade de sedimentação eritrocitária de 81 mm 1.ª hora e proteína C reactiva de 14,43 mg/dL) e a TAC abdominal exibiu uma colecção não organizada, envolvendo a extremidade do cateter distal do *shunt* VP associada a derrame peritoneal. Após tratamento empírico com vancomicina 1000 mg endovenosa a cada doze horas e meropenem 1000 mg endovenoso a cada oito horas diariamente, com substituição do *shunt* VP, o doente teve alta melhorado. Os estudos microbiológicos não revelaram crescimento de gérmens banais.

Cerca de quatro meses após a substituição do *shunt* VP, o doente ingressou novamente no serviço por dor e distensão abdominal. A TAC abdominal demonstrou múltiplas formações quísticas, uma das quais foi submetida a drenagem cujo exame cultural revelou crescimento de *Cryptococcusneoformans* sensível ao fluconazol e anfotericina. O mesmo isolado foi obtido no LCR colhido por punção da câmara do *shunt* VP, mas não se encontrou no LCR obtido por punção lombar, que manteve perfil semelhante ao longo das avaliações com elevação da proteinorráquia, glicorráquia baixa e diminuição da ADA com variação do grau de pleocitose (45 a 100 células, predominando as mononucleares). O doente iniciou terapêutica com anfotericina B lipossómica 5 mg/Kg/dia endovenosa durante três semanas seguida defluconazol 400 mg oral diariamente por um período de seis semanas, completando nove meses de antibacilares para provável meningite tuberculosa. Constatou-se resolução completa das formações quísticas a nível abdominal e, apesar de nova substituição do *shunt* VP, a hidrocefalia persistiu causando, como sequelas neurológicas, marcha atáxica e diplopia. Não se registou recorrência da criptococose peritoneal.

/ Conclusão

Revendo a literatura, este é o primeiro caso clínico descrito de um doente com antecedentes de hepatite C crónica tratada, sem cirrose hepática, que desenvolveu peritonite criptocócica após colocação de um *shunt* VP para drenagem de hidrocefalia secundária a provável meningite tuberculosa.

Voltando a 2007, altura em que se registou este caso clínico, a terapêutica preconizada para doentes com hepatite C crónica era o interferão α peguilado associado a ribavirina, ambos com actividades antivíricas e o primeiro com propriedades imunomoduladoras[7,8]. Entre os vários efeitos adversos, os doentes submetidos a este esquema terapêutico estão predispostos a várias infecções, nomeadamente respiratórias, gastrointestinais, pele e tecidos moles e abcessos dentários[9], mas as infecções oportunistas são raras em doentes com imunidade preservada. Alguns estudos reportam que um terço dos casos de doentes com meningite criptocócica apresenta comorbilidades: neoplasia, diabetes mellitus, patologia reumatológica, cirrose hepática, doença renal crónica, linfoma ou estão sob corticoterapia.

No doente apresentado, por um lado a quimiotaxia e fagocitose dos macrófagos, a resposta inflamatória deprimida e alteração da função dos linfócitos T provocadas pelo interferão α peguilado e ribavirina em associação com o risco aumentado pela patologia hepática (compromisso da função fagocitária dos leucócitos, hipocomplementaminemia, o uso e pressão selectiva dos antibióticos com crescimento de fungos e a necessidade de procedimentos invasivos que causam inoculação directa do microorganismo com posterior disseminação hematogénea com ponto de partida em locais gastrointestinais) e, por outro lado, o uso prolongado de corticosteróides poderão ter aumentado a susceptibilidade a desenvolvimento de infecção criptocócica.

Embora não tenha sido possível demonstrar o isolamento do *Mycobacteriumtuberculosis* nas amostras obtidas, assumimos que o nosso doente apresentava clínica compatível com meningite tuberculosa uma vez que o estudo do LCR era sugestivo e constatou-se melhoria clínica e analítica sob terapêutica antibacilar. Além disso o doente tinha antecedentes de utilização de drogas por via endovenosa e Portugal apresenta uma elevada prevalência de tuberculose na população em geral.

Outro dado que aponta para esta etiologia foi o desenvolvimento de hidrocefalia, uma das complicações mais comuns de meningite tuberculosa, estando associada a um pior prognóstico[10].

Considera-se que há indicação para colocação de *shunt* VP nos doentes que apresentem défices neurológicos persistentes ou naqueles cuja pressão intracraniana não se resolve sob punções lombares terapêuticas. A presença de proteinorráquia elevada e de pleocitose no LCR induz um risco aumentado de obstrução e, como consequência, maior probabilidade de desenvolvimento de infecções[10] como foi descrito neste caso.

Os casos de peritonite criptocócica associados a *shunt* VP têm vindo a ser reportados na literatura, mas são raros. Apresentando este caso clínico, os autores pretenderam estabelecer uma conexão entre as patologias que o doente desenvolveu, identificando uma relação causal, apesar da complexidade do quadro clínico.

/ Bibliografia

Albert-Braun S, Venema F, Bausch J, Hunfeld KP, Schafer V. Cryptococcus neoformans Peritonitis in a Patient with Alcoholic Cirrhosis: Case Report and Review of the Literature. Infection 2005; 33:282-288.

Mabee CL, Mabee SW, Kirkpatrick RB, Koletar SL. Cirrhosis: a Risk Factor for Cryptococcal Peritonitis. Am J Gastroenterol 1995; 90(11):2042-2045.

Pagano L, Fianchi L, Caramatii C et al. Cryptococcosis in Patients with Hematologic Malignancies. A Report from GIMEMA-infection program. Haematol 2004; 89:852-856.

Ewards VE, Sutherland JM, Tyer JH: Cryptococcosis of the Central Nervous System: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Features. J NeurolNeurosurg Psychiatry 1970; 33:415-425.

Bennington JL, Haber SL, Morgenstern NL: Increased Susceptibility to Cryptococcosis following Steroid Therapy. Dis Chest 1964; 45:262-263.

El-Kersh K, Rawasia WF, Chaddha U, Guardiola J. Rarity Revisited: Cryptococcal Peritonitis. BMJ Case Rep 2013; doi:10.1136/bcr-2013-009099.

Gutterman JU. Cytokine Therapeutics: Lessons from Interferon α. ProcNatlAcadSci USA 1994; 91:1198-1205.

Patterson JL, Fernandez-Larsson R. Molecular Mechanisms of Action of Ribavirin. Rev Infect Dis 1990; 12:1139-1146.

Antonini MG, Babudieri S, Maida I et al. Incidence of Neutropenia and Infections during Combination Treatment of Chronic Hepatitis C with Pegylated Interferon α-2a or α-2b plus Ribavirin. Infect 2008; 36:250-255.

Brancusi F, Farrar J, Heemskerk D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. Future Microbiol 2012; 7(9):1101-1116.