

UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO – UNIFENAS

CRÍPTOCOCOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA EM PACIENTE TRANSPLANTADO RENAL

Autores: Dr. Victor César Silva Pereira

Dr^a. Kátia Rejane Rodrigues Leal

Sarah França Oliveira

Talissa Tavares Vilela

Alfenas - MG

2023

Sumário

ABSTRACT E KEYWORDS	3
RESUMO E DESCRITORES	5
INTRODUÇÃO	7
MÉTODOS	9
RELATO DE CASO	10
DISCUSSÃO	13
CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS	19
TABELAS	22
FIGURAS	24

Abstract

Theoretical Background/Introduction: Cryptococcosis is caused by fungi of the genus *Cryptococcus* and accounts for 8% of fungal infections in transplant patients, with the elderly male population being at risk, especially those working in rural areas and exposed to bird excrement handling. Primary cutaneous cryptococcosis occurs when the fungi are directly inoculated into the skin through a traumatic lesion. Diagnosis is made through skin biopsy, culture, or histopathology. The treatment for this form is based on the use of fluconazole, associated with amphotericin B in cases of immunocompromised individuals, severe cases, or when the central nervous system is affected.

Objectives: To elucidate the importance of early diagnosis, the implementation of appropriate therapy, and specific care for immunosuppressed patients with renal transplants associated with primary cutaneous cryptococcosis.

Design and Methods: Case report with the signing of an informed consent form. Theoretical basis supported by literature indexed in the Virtual Health Library, PubMed, and Google Scholar databases.

Case Report: A 61-year-old male patient with a history of hypertension, diabetes, and renal transplant for 5 years, using tacrolimus and mycophenolate, presented with extensive lesions on his right hand, forearm, and elbow for 30 days, with a history of handling chicken coop debris. He had previously received treatment at another facility, including antibiotic therapy and wound debridement. The diagnostic hypothesis of primary cutaneous cryptococcosis associated with a secondary infection was considered, confirmed by anatomopathological examination. The patient was treated with amphotericin B, fluconazole, and empirical antibiotic therapy. Subsequently, additional debridements were required. Throughout hospitalization, the patient was kept in isolation and monitored for renal, hepatic, infectious, and electrolyte functions. The patient's condition improved, and discharge was planned; however, he developed

hypomagnesemia, hyponatremia, and a fever peak, with a positive tracheal culture for *Klebsiella pneumoniae*. In the following days, his condition progressively worsened, leading to bacteremia and septic shock with a pulmonary focus, eventually resulting in death.

Conclusions/Final Remarks: Immunocompromised patients have a higher risk of developing opportunistic infections, and *Cryptococcus* should be investigated in the presence of skin lesions to ensure appropriate therapy.

Keywords: Cryptococcosis, Immunocompromised Host, fungi, Kidney Transplantation

Resumo

Fundamentação teórica/Introdução: A criptococose é causada por fungos do gênero *Cryptococcus* e representa 8% das infecções fúngicas em pacientes transplantados, sendo um grupo de risco a população idosa, do sexo masculino e trabalhadora rural sujeita à manipulação de excrementos de aves. A criptococose cutânea primária ocorre quando os fungos são inoculados diretamente na pele por meio de uma lesão traumática. Seu diagnóstico é dado através de biópsia de pele, cultura ou histopatologia. O tratamento para esta forma baseia-se no uso de fluconazol, associado à anfotericina B em casos em imunocomprometidos, casos graves ou com acometimento do sistema nervoso central.

Objetivos: elucidar a importância do diagnóstico precoce, instituição da terapêutica empregada e cuidados específicos para o paciente imunossuprimido, com transplante renal associado à criptococose cutânea primária.

Delineamento e métodos: relato de caso com assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Com embasamento teórico em literatura indexada nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed e Google Scholar.

Relato de caso: Paciente masculino, 61 anos, hipertenso diabético e transplantado renal há 5 anos, em uso de tacrolimus e micofenolato, deu entrada hemodinamicamente estável apresentando lesões extensas em mão, antebraço e cotovelo direito há 30 dias e história de manuseio de entulho de galinheiro. Recebeu atendimento anterior em outro serviço, sendo realizadas antibioticoterapias e desbridamento de ferida. Foi aventada a hipótese diagnóstica de criptococose cutânea primária, confirmada por exame anatomopatológico, associada à infecção secundária. Foi iniciada terapêutica com anfotericina B, fluconazol e antibioticoterapia empírica. Sendo necessário, posteriormente, novos desbridamentos. Durante toda a internação foi mantido em isolamento e monitorização de função renal, hepática, infecciosa e hidroeletrólítica. O paciente evoluiu com melhora do quadro e programação de alta quando apresentou

hipomagnesemia, hiponatremia e pico febril, apresentando cultura traqueal positiva para *Klebsiella pneumoniae*. Nos dias subsequentes, apresentou piora progressiva que culminou em bacteremia e choque séptico de foco pulmonar, evoluindo para óbito.

Conclusões/Considerações Finais: Pacientes imunossuprimidos têm chances de desenvolver infecções oportunistas, e o *Cryptococcus* deve ser alvo de investigação na presença de lesões de pele, para que haja adequada terapêutica.

Descritores: criptococose, *Cryptococcus*, Hospedeiro Imunocomprometido, fungos, Transplante de Rim

Introdução

A criptococose é uma micose fúngica causada por fungos do gênero *Cryptococcus*, em especial o *C. neoformans* e *C. gatti*. Sendo o primeiro comumente encontrado em regiões tropicais e subtropicais, em madeira em decomposição e por possuírem maior patogenicidade possibilita a contaminação de hospedeiros imunocompetentes. O segundo é encontrado globalmente em madeiras, frutas e excrementos de aves e acometem principalmente pacientes imunocomprometidos, como portadores do vírus HIV, sob uso prolongado de corticosteróides e transplantados ^{13,18}.

A criptococose é uma das principais infecções fúngicas invasivas em pacientes submetidos a transplante de órgão sólido, sendo a terceira causa mais comum. No Brasil, ela ocupa o segundo lugar entre as infecções fúngicas. Quando não relacionada ao HIV, a criptococose afeta cerca de 20 a 60% dos casos em pacientes que passaram por um transplante de órgão sólido, sendo a maioria desses casos provenientes de transplantes renais. A prevalência de infecção criptocócica invasiva no contexto de transplante de órgão sólido varia entre 2% e 5,8%, sendo o transplante renal a principal causa relatada na literatura ⁶.

A via de contaminação principal é a inalatória, mas pode ocorrer também e através do trato gastrointestinal e pele, no entanto, apresenta disseminação hematogênica e comumente acomete o sistema nervoso central e outros sistemas, como trato genitourinário e ossos, caracterizando-se como uma criptococose disseminada. Isso justifica, investigação do acometimento de múltiplos órgãos quando há confirmação de um sítio de infecção ^{2, 13}.

A criptococose cutânea primária localizada é uma apresentação da infecção na qual há infecção restrita à pele, com inoculação do agente diretamente a esse sistema por mecanismo traumático, sem que haja disseminação para outros órgãos ¹⁵.

A celulite é a complicação dermatológica mais comum na forma cutânea, manifestando-se em 78% dos indivíduos com criptococose relacionada a transplantes de órgãos sólidos, com a maioria desses casos ocorrendo após um transplante renal. A taxa de mortalidade geral atribuída à criptococose em pacientes com TOS varia entre 20% e 100%, sendo cerca de 41% nos casos de transplante renal. A mortalidade global atribuída a criptococose no TOS varia de 20 a 100%; e, no transplante renal, em torno de 41%¹.

A terapia depende da forma clínica da criptococose e das condições imunológicas e de saúde do paciente;no entanto, baseia-se nas três drogas principais a seguir: desoxicolato de anfotericina B (e suas formulações lipídicas), flucitosina e fluconazol, administrados isoladamente ou em combinação¹.

No entanto, a literatura atual apresenta recomendações claras acerca do tratamento em pacientes imunocompetentes, porém, carece de evidências robustas para o manejo de pacientes imunocomprometidos, como aqueles submetidos a transplante de órgãos sólidos.^{7,9,13}.

Métodos

A realização deste relato de caso foi realizada posterior autorização do responsável legal, mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para realização da discussão foi realizada busca nas plataformas Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e Google Scholar utilizando como descritores os termos e suas combinações: criptococose, criptococosis, amphotericin, anidulafungin, fluconazole, Cryptococcus, Cryptococcus gattii, HIV/AIDS, Immune reconstitution inflammatory syndrome, Solid organ transplantation, tacrolimo e tracolimus.

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, 61 anos, hipertenso, diabético e transplantado renal há 5 anos, foi admitido no serviço do sul de Minas no dia 14/04/2023. Transferido de cidade referenciada com relato de lesões em dorso de mão direita com início há 30 dias após trauma local ao manusear entulho de galinheiro. No hospital de origem foi aventado suspeita de herpes zoster e iniciado aciclovir, as lesões evoluíram com piora, associado a edema e hiperemia progressiva até região axilar de membro superior direito. Optou-se por associar hidrocortisona e antibioticoterapia com os seguintes fármacos: ceftriaxona, levofloxacino, cefepime e vancomicina. Devido ao tecido necrótico em lesões, foi realizado o desbridamento do dorso da mão. Diante da refratariedade com os tratamentos propostos, foi transferido para avaliação em nosso serviço.

Admitido em bom estado geral, hemodinamicamente estável, sem sinais de acometimento sistêmico, com lesões em estágio de evolução correspondente a figura 2. Os exames laboratoriais indicavam anemia normocítica e normocrômica, hiponatremia e hipocalcemia.

Após discussão com a equipe de clínica médica foi optado em iniciar meropenem 1g de 12 em 12 horas e vancomicina 500 mg a cada 72 horas por 14 dias, doses corrigidas de acordo com a função renal do paciente. No segundo dia de internação, foi iniciado anfotericina B (80 mg/dia) por 20 dias e fluconazol com dose de ataque de 1200 mg, seguido por 600 mg/dia por 20 dias, quando houve redução para 450 mg/dia. Mantido os imunossupressores tacrolimus e micofenolato de sódio e bactrim profilático sob orientação da equipe de nefrologia.

Os cuidados com curativos foram realizados por equipe especializada (COC). Durante todo o período de internação o paciente foi monitorado ambulatorialmente quanto aos parâmetros infecciosos, função renal e hepática, conforme apresentado na tabela 1.

No quinto dia de internação, foi submetido a um desbridamento da ferida e áreas necróticas pela equipe de cirurgia vascular. E o material coletado no procedimento foi enviado para a análise anatomopatológica. Também introduziram na terapêutica do paciente a droga clindamicina 600mg/4ml 1 ampola de 12 em 12 horas para cobertura de bactérias anaeróbias. A biópsia dos fragmentos demonstrou achados consistentes com criptococose cutânea.

Durante o período de internação apresentou anemia assintomática, no entanto, no nono dia de hospitalização apresentou hemoglobina de 6,6. A equipe médica optou por transfundir com 01 concentrado de hemácias desleucotizado, obtendo uma boa resposta laboratorial.

No décimo segundo dia foi realizada nova abordagem pela equipe de cirurgia vascular, sendo realizado desbridamento de áreas desvitalizadas, com necessidade de ressecção de tendões extensores dos dedos da mão direita.

No décimo quarto dia de hospitalização foi realizada nova transfusão de concentrado de hemácias desleucotizado devido a nova queda dos níveis de hemoglobina para 6,9. Na mesma data foi diagnosticado derrame pleural discreto, apresentando boa resposta a fisioterapia respiratória e motora.

No vigésimo primeiro dia de internação foi finalizado o tratamento com anfotericina B e realizado ajuste de dose de fluconazol para 450 mg/dia sob orientação da equipe de nefrologia devido a interação com tacrolimus. Sendo programada alta para o paciente, após uma semana do término de anfotericina B. Porém o paciente apresentou distúrbio hidroeletrólítico e episódio febril, evoluindo com bacteremia. Os exames laboratoriais demonstraram leucopenia com presença de células imaturas, hiponatremia e hipomagnesemia, sendo submetido à medidas de reposição. Evoluindo nos dias subsequentes com piora da função renal. No trigésimo dia foi iniciado ciprofloxacino 500mg de 12 em 12 horas guiado por cultura traqueal com crescimento de *Klebsiella aerogenes*.

No trigésimo quarto dia, apresentou deterioração clínica com rebaixamento do nível de consciência e esforço respiratório, sendo necessário intubação orotraqueal e transferência para unidade de terapia intensiva com quadro de instabilidade hemodinâmica, em uso e noradrenalina 40 ml/h (4 ampolas 2mg/ml), anúrico. Após discussão clínica com equipe de nefrologia foi suspenso imunossupressores, realizado diálise e escalonamento de ATB para meropenem e vancomicina e mantido cuidados intensivos. No trigésimo sexto dia de internação apresentou alterações laboratoriais importantes, com leucocitose de 77310 e desvio à esquerda, sendo realizado reajuste de antibioticoterapia para amicacina, gentamicina e imipenem guiado por urocultura e cultura de secreção traqueal com crescimento de *Klebsiella pneumoniae*. No entanto, o paciente evoluiu com choque séptico refratário utilizando-se de nora 75 ml/h (8 ampolas 2 mg/ml) e vaso 20 ml/h, evoluindo para óbito.

Discussão

A criptococose é causada por fungos do gênero *Cryptococcus*, representado pelo *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatti*, responsáveis por 8% das infecções fúngicas em pacientes transplantados. Sendo a primeira mais relacionada a pacientes imunocomprometidos e comumente encontrada no solo, vegetação e excrementos de aves ^{7,11}. Ocorrem mais frequentemente após o primeiro ano pós transplante, tendo como principais focos de acometimento o sistema nervoso central e pulmão, com possível disseminação ¹¹. Os pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos são suscetíveis a infecções em decorrência da necessidade de imunossupressão para evitar rejeição do órgão recebido. No entanto, isso leva ao comprometimento da imunidade adaptativa e inata, sendo propostos esquemas de profilaxia e rastreio periódico das infecções oportunistas mais frequentes ⁵. Além disso, estado nutricional, exposição epidemiológica, tempo de transplante, lesões mucocutâneas, citopenias, patologias associados, terapêuticas empregadas, condições metabólicas devem ser avaliados para definir o estado de vulnerabilidade. Há 3 janelas de oportunidade para infecções, a primeira no primeiro mês pós transplante, que se relaciona a infecções nosocomiais; a segunda, de 1 mês a 1 ano, quando há infecções por CMV, aspergillus, *Nocardia* e toxoplasmose em decorrência de altas doses dos imunossupressores e por fim após esse período, causadas por infecções comunitárias¹¹.

Estudos como de Inoue et al e Belda et al descrevem que população idosa, sexo masculino e trabalhadores rurais sujeitos à manipulação de excrementos de aves são propensos a desenvolver a infecção fúngica por *Cryptococcus* sp^{1,8}.

A forma cutânea representa de 5 a 15% dos casos sendo segmentado em primário ou secundário, a depender da via de disseminação. A criptococose cutânea primária ocorre quando os fungos são inoculados diretamente na pele por meio de uma lesão traumática, e a criptococose cutânea secundária ocorre quando os fungos se disseminam pela via hematogênica ¹. As

manifestações clínicas na doença localizada são caracterizadas por lesões papulares e umbilicadas, porém o padrão das lesões é com frequência variável, apresentados como placas, úlceras, abscessos, pústulas, bolhas e nódulos em áreas de exposição. Sendo necessário ter como diagnósticos diferenciais o molusco contagioso e o Sarcoma de Kaposi ⁷.

O diagnóstico de criptococose é dado através de biópsia de pele, cultura ou histopatologia ^{7, 11, 14}. As infecções localizadas com ausência de infecção sistêmica são raras e a forma disseminada, essa ocorre na existências de lesões em segmentos corporais distintos ou sorologia maior ou igual a 512 ¹². Portanto, diante do quadro clínico e epidemiológico do paciente relatado, percebemos que o padrão apresentado é compatível com criptococose cutânea primária.

A diretriz japonesa traz recomendações claras apenas para o tratamento da forma cutânea em paciente imunocompetente, indicando o uso de fluconazol em dose de 400 mg/dia por 3 meses ou itraconazol 100 a 400 mg/dia por 3 a 6 meses. Deixando sem detalhamento de recomendação para imunocomprometidos ^{7,8}.

Em um estudo agrupando 11 relatos de casos é sugerido para os casos de pacientes imunocomprometidos, com caso grave a associação de anfotericina B lipossomal ou fluocitosina ao fluconazol 400mg/dia. E salienta não haver ensaio clínico randomizado em criptococose cutânea primária para definir o melhor tratamento, sugerindo a definição do tratamento com base no estado imunológico e gravidade da doença. A possibilidade de desbridamento está recomendada para pacientes imunocompetentes ¹³.

Outro relato enfatiza a escolha do tratamento avaliando a da extensão da lesão e o estado imunológico do paciente para indicar a associação de fluconazol e a anfotericina, indicando a anfotericina como ataque em quadros graves, pacientes imunossuprimidos ou com comprometimento de meninges ².

Um terceiro relato também sugeriu a associação entre anfotericina e fluconazol como forma de prevenir a disseminação sistêmica em paciente imunocomprometido. Porém nesse caso, a progressão do tratamento foi interrompida devido aos efeitos colaterais da anfotericina B ¹⁸.

Outra questão a ser abordada na escolha terapêutica é a pesquisa da ocorrência da forma disseminada, uma vez que a droga de escolha deverá ser aquela que atravessa a barreira hematoencefálica. A recomendação farmacológica nesses casos é a terapia usado para meningite criptocócica, composta de indução por 2 semanas, que consiste em anfotericina B lipossomal em uma dose diária de 3 a 4 mg/kg por via intravenosa ou complexo lipídico de anfotericina B 5 mg/kg/dia em associada com flucitosina 100 mg/dia. Após, como terapia de consolidação, o fluconazol deve ser administrado na dose de 400-800 mg 1 vez por dia durante 8 semanas. Posteriormente, na terapia de manutenção a dose de fluconazol deve ser reduzida para 200-400 mg/dia e continuada de 6 meses a 1 ano ^{7,9,16}. Sendo recomendado que na impossibilidade do uso da flucitosina esta seja substituída por altas doses de fluconazol ⁹.

É recomendada também a cobertura empírica para organismos gram positivos, gram-negativos e anaeróbios até que o resultado de culturas direcionam o tratamento indicado. Uma vez que mais da metade desses pacientes quando apresentam infecções em membro superior trata-se de flora polimicrobiana ¹⁷.

Em nosso paciente optou-se pelo tratamento recomendado para forma disseminada, em decorrência da evolução progressiva e extensão da lesão, quadro de imunossupressão e demora entre início das lesões e transferência do paciente para nosso serviço, onde foi realizado o diagnóstico e início do tratamento específico. Tratamento este que apresenta eventos adversos e cuidados específicos, como descrito a seguir.

A anfotericina B é um antifúngico utilizado para tratamentos localizados e sistêmicos, sendo que em uso sistêmico a via de administração deve ser intravenosa. Comumente usada em um primeiro momento para redução da carga fúngica, sendo substituída posteriormente por

agentes azóis que atuam em tratamento crônicos e prevenção de recidiva ^{3,10}. Apresenta 20 a 30% de metabolização hepática e excreção biliar, porém até dois terços da medicação pode sofrer excreção renal sem metabolização ⁴. Pacientes com acometimento hepático e renal não apresentam alteração na concentração plasmática que indique correção de dose.

No entanto, a anfotericina B apresenta nefrotoxicidade, produzindo azotemia variável, redução da perfusão renal com insuficiência pré renal reversível, lesão tubular renal irreversível em dose cumulativa maior que 4 g, acidose tubular renal e depleção de sódio e magnésio. Alternativas para tal efeito adverso são o uso de formulações lipídicas que permitem uso de doses com menor toxicidade. As preparações de anfotericina lipossomal, na qual o componente lipossomal age como reservatório da medicação e reduz ligações inespecíficas às membranas celulares humanas, isso sem que haja prejuízo na eficácia. E administração diária de um litro de soro fisiológico juntamente ao tratamento habitual, desde que não haja impacto sobre o nível sérico de sódio e o balanço hídrico ^{3,10}.

O fluconazol é um antifúngico da classe dos azóis, que agem inibindo a síntese de ergosterol através da inibição do citocromo P450, sendo classificado como um triazol, isso significa que possui maior seletividade pelas enzimas fúngicas do citocromo P450, com isso há menor interação medicamentosa e efeitos adversos, principalmente gastrointestinais. Porém, como seu mecanismo de ação envolve CYP hepáticas, deve-se sempre considerar as interações medicamentosas ¹⁰. Trata-se de uma medicação de absorção gastrointestinal e excreção majoritariamente renal. É também indutor das CYPs 3A4 e 2C9, levando ao aumento da concentração plasmática de diversas drogas, dentre elas o tacrolimus, sendo necessário realizar ajuste de dose ^{3,7}.

O tacrolimus, medicamento imunossupressor usado pelo paciente, é um antibiótico macrolídeo imunossupressor inibidor da calcineurina, proteína envolvida na ativação do fator de transcrição da célula TNF-AT. Tendo recomendação formal para uso em transplantes de órgãos

sólidos e células tronco. Apresenta metabolização hepática por enzimas do citocromo P450, e por isso, como já descrito, apresenta interações medicamentosas importantes, sendo necessário avaliar nível sanguíneo para determinação de dose ¹⁰. Pode causar nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hiperglicemia, hipertensão, hiperpotassemia e queixas gastrintestinais ^{5,10}.

Diante do quadro clínico e terapêutica empregada, o paciente apresentou resposta satisfatória perante a gravidade das lesões. No entanto, a imunossupressão instalada propiciou o surgimento de novas infecções oportunistas levando ao desenvolvimento de quadro séptico, evoluindo para óbito. Fatores como a idade avançada, desnutrição, coexistência de infecções oportunistas e deterioração progressiva da função do enxerto dificultam o sucesso do tratamento

Conclusão

Paciente imunossuprimido tem chances de desenvolver infecções oportunistas e o criptococo deve ser alvo de investigação na presença de lesões de pele. A mortalidade em pacientes com criptococose permanece alta mesmo com o tratamento antifúngico instituído. Este relato de caso enfatiza busca elucidar a importância do diagnóstico precoce, instituição da terapêutica empregada e cuidados específicos para o paciente imunossuprimido, com transplante renal associado à criptococose cutânea primária.

Referências

1. BELDA, W. et al. Primary Cutaneous Cryptococcosis Caused by *Cryptococcus gatti* in an Elderly Patient. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 7, n. 9, p. 206, 23 ago. 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9501260/>
2. BRAMBILLA, V. et al. Relato de um caso típico de criptococose cutânea primária em paciente imunocompetente - uma entidade rara e distinta. **Diagn. tratamento**, p. 20–24, 2020. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1099957/rdt_v25n1-20-24.pdf
3. BRUNTON, Laurence L. (Org.). **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019 ISBN 9788580556148.
4. FALCI, D. R.; PASQUALOTTO, A. C. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. **Clinical & Biomedical Research**, v. 35, n. 2, p. 65–82, 2015. <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/56021>
5. FISHMAN, J. A. Infection in Organ Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 17, n. 4, p. 856–879, abr. 2017. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522249284>
6. GOUVEIA, V. A. ; FERNANDES, B. F. S.; FROTA, E. R. C et al. Clinical Laboratory Characteristics of Cryptococcosis in Patients Admitted to the Emergency Room Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Tertiary Reference of the Unified Health System: Retrospective Analysis from 2000 to 2013. **Revista Médica de Minas Gerais**. v. 28 e-1932, 2018.
7. GUSHIKEN, A. C.; SAHARIA, K. K.; BADDLEY, J. W. Cryptococcosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 493–514, jun. 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891552021000222?via%3Dihub>

8. INOUE, Nana; ENDO, Yuichiro; KABASHIMA, Kenji. Extensive leg ulcer caused by primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompromised patient. **European Journal Of Dermatology**, v. 31, n. 5, p. 657-658, out. 2021. John Libbey Eurotext. <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2021.4143>.
9. IZUMIKAWA, K. et al. Executive Summary of JSMM Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Cryptococcosis 2019. **Medical Mycology Journal**, v. 61, n. 4, p. 61–89, 2020. https://www.jstage.jst.go.jp/article/mmj/61/4/61_20.001/_article
10. KATZUNG, Bertram G. (Org.). **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012,ISBN 9788580555967.
11. KUMAR, R.; ISON, M. G. Opportunistic Infections in Transplant Patients. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 33, n. 4, p. 1143–1157, dez. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668195/>
12. LIU, Y. et al. Fatal primary cutaneous cryptococcosis: case report and review of published literature. **Irish Journal of Medical Science** (1971 -), v. 185, n. 4, p. 959–963, nov. 2016. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11845-015-1346-x>
13. MARQUES, S. A. et al. Primary cutaneous cryptococcosis in Brazil: report of 11 cases in immunocompetent and immunosuppressed patients: Primary cutaneous cryptococcosis. **International Journal of Dermatology**, v. 51, n. 7, p. 780–784, jul. 2012. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2011.05298.x>
14. NOGUCHI, H. et al. Cutaneous Cryptococcosis. **Medical Mycology Journal**, v. 60, n. 4, p. 101–107, 2019. https://www.jstage.jst.go.jp/article/mmj/60/4/60_19.008/_article
15. NOWAK, M. et al. Cutaneous cryptococcosis: an underlying immunosuppression? Clinical manifestations, pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 37, n. 2, p. 154–158, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262803/>

16. PERFECT, J. R. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 3, p. 291–322, 1 fev. 2010.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5826644/>
17. SCHMIDT, G. et al. Hand Infections in the Immunocompromised Patient: An Update. **The Journal of Hand Surgery**, v. 44, n. 2, p. 144–149, fev. 2019.
[https://www.jhandsurg.org/article/S0363-5023\(18\)30444-1/fulltext](https://www.jhandsurg.org/article/S0363-5023(18)30444-1/fulltext)
18. SHALOM, G.; HOREV, A. Primary Cutaneous Cryptococcosis: An Unusual Injection Site Infection. **Case Reports in Dermatology**, v. 12, n. 2, p. 138–143, 14 ago. 2020.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7506238/>

Tabelas

Tabela 1. Exames Laboratoriais

Exame	14/04/2023	01/05/2023	04/05/2023	11/05/2023	17/05/2023
Hemoglobina	10,50	8,7	8,2		8,8
Leuco	9900	11530	7990	5530	77310
Metamielócito	0%	0%	0%	0%	2%
Bastões	0%	0%	3%	12%	12%
Segmentados	85%		85%	85%	72%
Plaquetas	323000	445000	347000		84000
Creatinina	1,70	1,7	1,57		
PCR	63,0	151,6	37		
TGO	25,0	35			
TGP	54	38			
Magnésio			1,7	1,0	
Sódio	131	139	126		
Potássio	3,3	4,4	2,6		
Hemocultura	Negativa.	-	-		Klebsiella pneumoniae

Urocultura	Negativa	-	-	Negativa	
Cultura traque	-	-	-	Klebsiella pneumoniae	Klebsiella pneumoniae

Figuras

Figura 1. Lesão inicial em mão, antebraço e cotovelo direito, foto fornecida pelo paciente, realizada anteriormente à internação.



Figura 2. lesões em mão, antebraço e cotovelo direito na data de entrada em 14/04/2023



Figura 3. lesões em mão, antebraço e cotovelo direito após primeiro desbridamento, realizado em 19/04/2023.



Figura 4. Lesões em mão, antebraço e cotovelo direito após segundo desbridamento, realizado em 26/04/2023.



Figura 5. Evolução de lesões em mão, antebraço e cotovelo direito em 05/05/2023.



