

## PROTOCOLO LABORATORIAL – MENINGITE FÚNGICA

Meningite por fungo é rara, pode apresentar evolução lenta e ser fatal. Esta meningite ocorre principalmente com pacientes que apresentam alguma forma de imunodeficiência primária ou adquirida, porém, pode acometer indivíduos hígidos. Os principais patógenos relacionados à meningite fúngica são o *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gatti*. No entanto, outros agentes como leveduras do gênero *Candida*; fungos dimórficos como *Histoplasma* spp. e *Coccidioides* spp.; fungos do gênero *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp e da ordem Mucorales podem, também, causar esta doença, e em alguns casos estão associados a surtos que geralmente são ocasionados após inoculação direta de medicamentos contaminados no espaço epidural. O espectro de infecções fúngicas do SNC está evoluindo com a descoberta de novas espécies cada vez mais patogênicas. Os principais agentes podem ser observados no quadro 1.

Assim como para as meningites por parasitos o diagnóstico laboratorial dos fungos relacionados às meningites é recomendado e fundamental para a vigilância epidemiológica e para as medidas de prevenção e controle. A detecção de parasitas e fungos depende das características biológicas de cada agente etiológico e pode ser realizada por meio do exame microscópico direto ou após colorações específicas, da cultura, da reação em cadeia pela polimerase convencional (PCR) ou em tempo real (qPCR), do imunodiagnóstico/ensaios sorológicos e da imunohistoquímica. Estes exames podem ser realizados em líquido, sangue e fragmentos de tecidos de acordo com o descrito abaixo.

Importante enfatizar que embora as culturas sejam consideradas o padrão de referência, visto que permitem a identificação de espécies específicas bem como possibilita, a realização de testes de suscetibilidade a diferentes antifúngicos deve-se salientar que as mesmas têm sensibilidade muito baixa e podem atrasar a identificação do agente



etiológico em até 4 semanas, visto que algumas espécies fúngicas apresentam crescimento fastidioso. Recentemente, Beltran-Reyes et al, 2024 relatou a importância da detecção de biomarcadores como  $\beta$ -D glucano em líquido cefalorraquidiano (LCR) durante um surto de meningite fúngica no México.

Fungos filamentosos, como o gênero *Aspergillus* spp. podem ser identificados presuntivamente pela observação de características morfológicas ao microscópio com ou sem colorações específicas. Para confirmação de espécie, é necessária a utilização de técnicas moleculares como sequenciamento do DNA. Para o diagnóstico de meningite fúngica causada por leveduras, a observação de cápsula em microscópio a partir do método de tinta da china é indicativa do gênero *Cryptococcus* spp. Posteriormente, a partir de técnicas fenotípicas bioquímicas, como a metodologia de assimilação e fermentação de fontes de carboidratos e nitrogênio (auxanograma e zimograma), presença da enzima uréase (ágar ureia) e CGB (ágar Canavanina-Glicina azul de bromotimol) é possível determinar a espécie da levedura. Contudo, o diagnóstico da espécie de forma mais rápida e acurada, pode ser realizado por método de proteômica MALDI-TOF MS (matrix assisted laser desorption ionization - time of flight mass spectrometry) como orientado nas notas técnicas 17/2020, 04/2021, 02/2022 da Anvisa. Quando a cultura for negativa, testes de PCR e de qPCR ou imunodiagnóstico/ensaios sorológicos são importantes e auxiliam a identificação correta do agente.



Quadro 1: Síndromes de infecção fúngica do sistema nervoso central

<b>Síndrome</b>	<b>Manifestação Clínica</b>	<b>Espécies Fúngicas</b>
Meningite, meningoencefalite	Dor de cabeça, náusea, rigidez no pescoço, febre, convulsões, paralisias dos nervos cranianos, hidrocefalia	<i>Cryptococcus</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Paracoccidioides</i> , <i>Sporotrix</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Candida</i>
Lesões que ocupam espaços/ formam massas	Granulomas, abscessos, cistos	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Cladophialophora bantiana</i> , Mucormicose
Síndromes rino-órbito-cerebrais	Secreção nasal, dor periorbital, dor de cabeça recorrente, proptose, perda visual, movimentos oculares prejudicados	Mucormicose, <i>Aspergillus</i> , <i>Cladophialophora bantiana</i>
Eventos cerebrovasculares agudos Isquêmico ou hemorrágico	Sinusite paranasal levando a angioinvasão e trombose Cardioembolia	<i>Aspergillus</i> , Mucorales, <i>Candida</i> ( <i>cardioembolia</i> ), <i>Coccidioides</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Cryptococcus</i>
Infecção espinhal	Lesões destrutivas de vértebras (nível torácico superior mais comum) Afecção intradural (leptomeningite) Mielopatia	Comum: coccidioidomicose, blastomicose, aspergilose (disseminação contígua de infecção pulmonar) Incomum: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> (por disseminação hematogênica)

Fonte: Bentrán-Reyes et al., 2024



## Referências

Beltran-Reyes P, Ostrosky-Zeichner L, Gonzalez-Lara MF. Update on diagnosis and treatment of fungal meningitis: lessons from recent outbreaks. *Curr Opin Infect Dis.* 2024 Dec 1;37(6):437-442. doi: 10.1097/QCO.0000000000001061.

Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 02/2022. Atualizada em 11 de Dezembro de 2024. Orientações para identificação, prevenção e controle de infecções por *Candida auris* em serviços de saúde. Acesso em 21/02/2025.

Documento revisado por:

### **Cristina da Silva Meira Strejevitch**

Núcleo de Micologia, Centro de Parasitologia e Micologia, Instituto Adolfo Lutz (IAL), Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), Secretaria de Estado da Saúde (SES-SP). São Paulo/SP, Brasil.

### **Lucas Xavier Bonfietti**

Núcleo de Ciências Biomédicas, Centro de Laboratório Regional de Araçatuba, Instituto Adolfo Lutz (IAL), Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), Secretaria de Estado da Saúde (SES-SP). São Paulo/SP, Brasil.

### **Tânia Sueli de Andrade**

Núcleo de Coleção de Micro-organismos, Centro de Procedimentos Interdisciplinares, Instituto Adolfo Lutz (IAL), Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), Secretaria de Estado da Saúde (SES-SP). São Paulo/SP, Brasil.

### **Adriana Pardini Vicentini**

Centro de Imunologia, Instituto Adolfo Lutz (IAL), Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), Secretaria de Estado da Saúde (SES-SP). São Paulo/SP, Brasil.

*Documento elaborado e revisado pela equipe do Núcleo de Micologia, Centro de Parasitologia e Micologia, Instituto Adolfo Lutz (IAL), Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), Secretaria de Estado da Saúde (SES-SP) e Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória (DDTR/CVE/CCD/SES-SP) em fevereiro de 2025.*