

Criptococosis en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Dres. Mariela Mansilla, Adelina Braselli, Héctor Purstcher, Aníbal Dutra, Laura Oliver, Elbio Gezuele

Resumen

La criptococosis, enfermedad poco habitual hasta hace unos años, es ahora más frecuente por la presencia de una población inmunodeprimida susceptible. Si bien la puerta de entrada es respiratoria, la forma de expresión clínica más común es la meningoencefálica. La falla de los mecanismos de defensa locales explican la localización predominante de la enfermedad en el sistema nervioso central (SNC). A este nivel la confirmación diagnóstica suele ser fácil. El pulmón es el segundo órgano más comprometido y en ocasiones la única localización. Es más frecuente que el diagnóstico de criptococosis pulmonar sea secundario al de meningoencefalitis.

En pacientes inmunodeprimidos la reacción inflamatoria meníngea puede ser escasa o nula y el síndrome meníngeo estar ausente, debiendo pensarse en criptococosis en todo paciente infectado con el VIH que tenga un cuadro febril prolongado sin causa evidente que lo explique. Se aconseja frente a esta eventualidad el estudio microbiológico del líquido céfalo-raquídeo (LCR) con tinción especial que permita visualizar el germen.

Palabras clave: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida-complicaciones. HTLV III. Criptococosis

Dra. Mariela Mansilla
Asistente, Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Dra. Adelina Braselli
Profesor Agregado, Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Dr. Héctor Purstcher
Profesor Adjunto, Clínica de Enfermedades Infecciosas

Dr. Aníbal Dutra
Postgrado, Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Dra. Laura Oliver
Practicante Interno, Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Dr. Elbio Gezuele
Profesor Agregado, Departamento de Parasitología.

Introducción

La criptococosis es una infección oportunista sistémica, rara hasta hace unos años, producida por un hongo levaduriforme capsulado: *Cryptococcus neoformans*.

Es éste un germen de distribución universal que ha sido aislado de la tierra y excrementos de palomas, en los cuales encuentra los sustratos necesarios para su desa-

rollo y donde sobrevive durante largos períodos. Se distinguen dos variedades: *C. neoformans neoformans* y *C. neoformans gatti*. La criptococosis producida por la variedad *neoformans* se observa en todo el mundo, mientras que la producida por la variedad *gatti* se origina en zonas rurales relacionándose con la presencia de un eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis*).

Si bien la infección por *C. neoformans* en la mayoría de las personas cursa en forma asintomática, en pacientes inmunocomprometidos tiene una alta morbilidad y mortalidad.

En los últimos años la frecuencia de la criptococosis ha aumentado por el mayor número de pacientes inmunocomprometidos. En este grupo se incluyen enfermos con: patologías malignas linforreticulares, diabetes, insuficiencia renal crónica, receptores de transplante de órganos y

Trabajo realizado por la Clínica de Enfermedades Infecciosas y el Departamento de Parasitología de la Facultad de Medicina.

Correspondencia: Dra. Mariela Mansilla, Instituto de Higiene.

Avda. Ricaldoni 3051 5º piso.

Montevideo. CP 11600.

Recibido 20/2/92

Aceptado 30/4/92

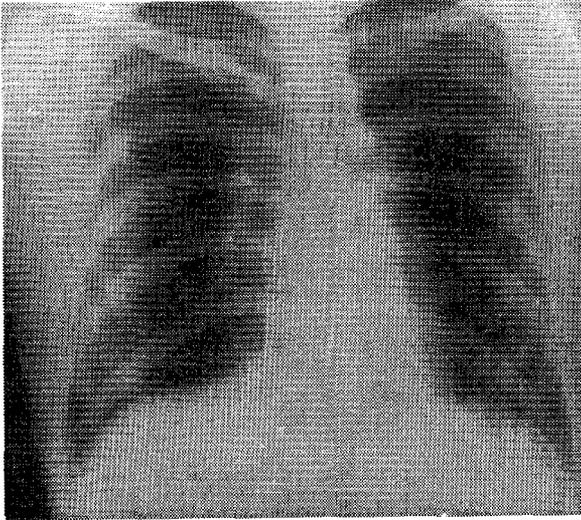


Figura 1 Imagen nodular excavada parahiliar izquierda.

tratados con drogas inmunosupresoras. Recientemente, los pacientes con SIDA constituyen el mayor grupo susceptible a la criptococosis (2).

Excluyendo al grupo de inmunodeprimidos por el VIH, 50% de los pacientes con esta micosis no presentan una enfermedad anterior favorecedora. Sin embargo se afirma que éstos tienen a menudo defectos de la inmunidad mediada por células (3).

En personas infectadas por el VIH el desarrollo de una criptococosis es marcadora de la etapa SIDA (1-3).

El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión de las formas de presentación clínica, de la paraclínica, del tratamiento y de la evolución de la criptococosis en enfermos con SIDA, en relación a 6 pacientes internados en nuestra clínica.

Material y método

Se revisaron 107 historias clínicas de pacientes estudiados y controlados en la Clínica de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina y en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Ministerio de Salud Pública, entre los años 1983 y 1991.

Todos presentaban SIDA según criterios del Center for Disease Control (CDC) (3). De ellos 6 presentaron criptococosis.

Todos tenían serología positiva para VIH por técnicas de ELISA y Western Blot. El diagnóstico de criptococosis se realizó mediante estudios microbiológicos, histopatológicos, o ambos de materiales tales como líquido cefalorraquídeo (LCR), fragmentos de ganglios obtenidos por biopsia y fluido del lavado bronquial (LB).

Los 6 pacientes con SIDA y criptococosis pertenecían al sexo masculino y tenían comportamiento de riesgo para adquirir la infección por VIH. Sus edades oscilaron entre 28 y 46 años. En 5 de los 6 enfermos el diagnóstico de SIDA precedió a la criptococosis y en el restante la criptococosis fue marcadora de la etapa SIDA. En 2 casos el diagnóstico y el tratamiento se hicieron en el extranjero.

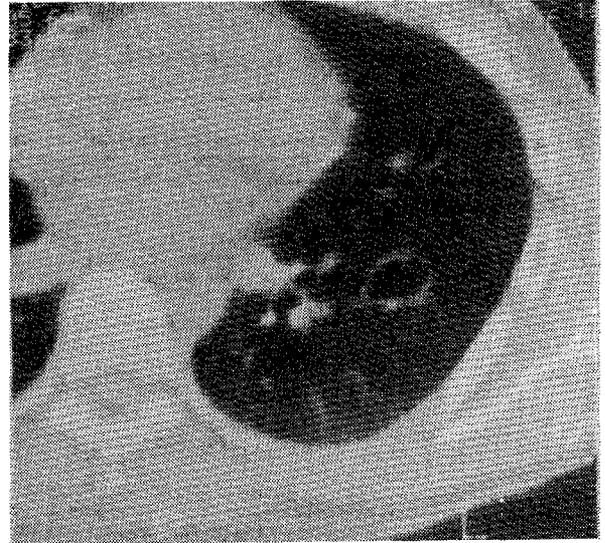


Figura 2 Tomografía axial computada de tórax que muestra la imagen cavitaria de pared fina.

Resultados

Los 4 pacientes diagnosticados en nuestra clínica presentaron un síndrome febril prolongado. Tres de ellos agregaron posteriormente cefaleas y signos de irritación meníngea, siendo en un paciente de aparición más precoz y en los dos restantes de instalación tardía, posterior al estudio del LCR que confirmó el diagnóstico etiológico. El componente encefálico se expresó por bradisiquia y trastorno del carácter en los tres enfermos. En uno se agregó en la evolución parálisis de la musculatura extrínseca ocular (parálisis bilateral del VI par a predominio izquierdo). En uno de los pacientes, precediendo a la instalación del síndrome meningoencefálico, la radiografía de tórax efectuada en búsqueda de la causa del síndrome febril puso en evidencia una imagen cavitaria parahiliar izquierda (figuras 1 y 2) en ausencia de sintomatología respiratoria. Este paciente presentó además escasas adenomegalias superficiales. En el cuarto enfermo el cuadro febril prolongado se acompañó de poliadenomegalias generalizadas y de un cuadro abdominal doloroso.

En los tres pacientes que cursaron con cefaleas se realizó punción lumbar (PL) obteniéndose líquido claro. En uno el estudio citoquímico fue normal y en los otros dos se encontró una discreta proteinorraquia, leve descenso de glucosa y ligero aumento del número de elementos (Cuadro I). En los tres casos al examen directo del LCR con tinción de tinta china se observaron elementos levaduriformes con morfología de *C. neoformans* que fue confirmado con el cultivo. En el estudio histopatológico y microbiológico del material obtenido por biopsia ganglionar de los dos pacientes que cursaron con adenomegalias y en el estudio microbiológico del fluido del LB del paciente con la imagen pulmonar, se identificaron *C. neoformans*. Se efectuó TAC de cráneo a los tres pacientes con meningoencefalitis encontrándose signos de atrofia cerebral difusa (Figura 3).

En dos enfermos se realizó estudio de subpoblaciones linfocitarias siendo los niveles de linfocitos T4 de 318 por ml y de 39 por ml respectivamente. Uno no recibió tratamiento específico porque el informe confirmatorio se obtuvo des-

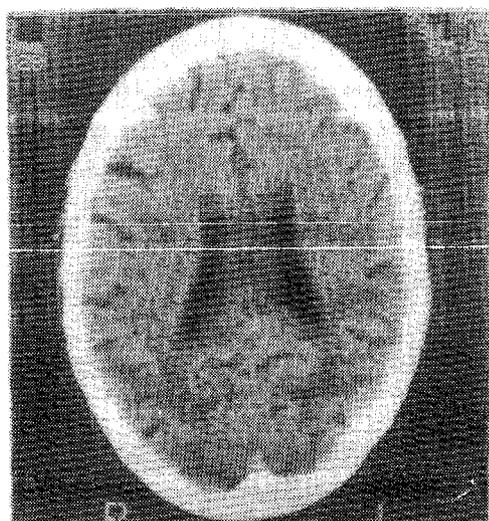


Figura 3 Tomografía axial computada de cráneo, atrofia cerebral difusa.



Figura 4 Radiografía de tórax del mismo paciente en la evolución, con imágenes infiltrativas bilaterales.

pués de su fallecimiento. Dos iniciaron la terapia con anfotericina B y flucitocina debiendo suspenderse al quinto día en uno de ellos por toxicidad renal, continuando con fluconazol. El cuarto paciente recibió fluconazol desde el inicio. Los dos pacientes asistidos en el exterior recibieron anfotericina B asociando flucitocina en uno de ellos.

Todos fallecieron: uno sin recibir tratamiento, dos por progresión de la criptococosis mientras recibía la terapia específica y tres, después de mejorar su criptococosis, murieron por otra infección oportunista.

Discusión

En nuestra casuística, 5,6% de los pacientes con SIDA desarrollaron criptococosis. Distintos autores tienen una frecuencia entre 1,9 y 10%. Es la segunda de las micosis oportunistas que afectan a los pacientes con SIDA y la tercera infección que afecta el SNC siguiendo al *Toxoplasma gondii* y el propio VIH.

La meningoencefalitis es la forma más común de la criptococosis. El cuadro clínico es inespecífico. Se caracteriza por fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, cambios del comportamiento, del carácter y de la personalidad, trastornos de conciencia y signos de irritación meníngea. En la mayoría de los pacientes la rigidez de nuca es leve y a veces puede estar ausente. Los signos neurológicos fo-

cales son raros, salvo el compromiso de los pares craneanos. Las convulsiones aparecen tardíamente. Las anomalías citoquímicas del LCR pueden ser indistinguibles de las observadas en las meningitis virales o tuberculosa (1-4). En ocasiones, como se observó en uno de nuestros enfermos, el estudio citoquímico es normal. En 60% de los casos el microorganismo puede ser detectado en el examen directo del LCR usando tinción con tinta china (5,6). El germen es fácilmente cultivado a partir del LCR (96% de los casos si se busca en repetidas muestras) (5,6). La detección de antígenos de criptococo por técnicas de aglutinación del látex es rápida, sensible y específica, pero en nuestro medio no se realiza (5,6).

Frente a una meningoencefalitis criptococócica debe realizarse TAC de cráneo, ya que si bien no es frecuente, puede poner en evidencia la presencia de criptocomas aun sin existir elementos clínicos de sospecha (4). Los 3 pacientes con meningoencefalitis que fueron estudiados en nuestro medio tenían atrofia cerebral difusa, no siendo posible determinar si la misma era debida a la encefalitis micótica o a la provocada por el propio VIH, o a ambas etiologías.

La afectación del SNC es consecuencia de la diseminación del germen a partir del aparato respiratorio, que es la puerta de entrada. Son pocos los pacientes que tienen

CUADRO I
Estudio citoquímico y micológico de LCR

Nº Pte	Estudio citoquímico			Estudio micológico	
	Proteínas	Glucosa	Células	Directo	Cultivo
1	Pandy + 0.63 g/l.	0.36 g/l.	240/m ³ 70% L	C.N.	-
2	0.40 g/l	0.50 g/l	Normal	C.N.	C.N.
3	Pandy + 0.85 g/l	0.40 g/l	300/m ³ 50% PMN	C.N.	-
4	No se realizó				

C.N. = *Cryptococcus neoformans* L = Linfocitos PMN = Polimorfonucleares

síntomas clínicos de esta localización primaria. En los sintomáticos la clínica y la radiología son inespecíficas (figura 1). Los enfermos refieren tos, expectoración mucosa abundante y disnea. En la radiología de tórax pueden observarse infiltrados intersticiales, alveolares localizados o nódulos o ambos. Las lesiones pueden ser bilaterales, localizadas en los lóbulos inferiores o difusas. Pueden visualizarse adenomegalias mediastinales y haber derrame pleural (7).

En uno de nuestros paciente la lesión pulmonar radiológica precedió a la instalación del síndrome meningoencefálico, aunque su diagnóstico etiológico fue posterior al de la meningoencefalitis. En este enfermo se aisló *C. neoformans* del LCR, del material de biopsia ganglionar y del fluido del LB. En los otros pacientes no hubo síntomas, ni signos clínicos ni radiológicos de la localización pulmonar.

De la literatura revisada se destaca una publicación en la que se describe como hallazgo infrecuente la afectación predominantemente pulmonar en 5 de 11 pacientes con criptococosis y SIDA (7,8).

Cuando se detecta *C. neoformans* en el LCR se impone su búsqueda en sangre, expectoración y otros materiales ya que habitualmente es una infección diseminada (6).

En uno de los pacientes la localización predominante fue ganglionar, ocasionando un síndrome poliadenomegálico. El microorganismo fue aislado por biopsia ganglionar.

Ninguno de los enfermos fue estudiado en forma exhaustiva en búsqueda de las múltiples posibles localizaciones de esta enfermedad diseminada.

El tratamiento clásico se realiza con anfotericina B. Se ha asociado flucitocina para disminuir la dosis y efectos colaterales de la anfotericina. Sin embargo los importantes efectos adversos de la flucitocina parecen exceder sus beneficios. El uso de anfotericina requiere de un control estricto de la función renal y medular y los trastornos del ritmo cardíaco. Recientemente se comenzó a usar fluconazol como medicación alternativa eficaz. Tiene buena tolerancia, pocos efectos tóxicos y puede administrarse por vía oral o intravenosa. Su efectividad está aun en evaluación (9, 10).

Cualquier tratamiento debe prolongarse por 4 a 6 semanas y luego continuar en forma indefinida con dosis menores para evitar las recidivas.

El pronóstico es malo en toda criptococosis y más aún en pacientes con SIDA.

Résumé

La cryptococose, maladie peu fréquente il y a quelques années, est actuellement plus courante dû à la présence d'une population immunodéprimée susceptible.

Quoique la porte d'entrée en est respiratoire, son expression clinique la plus courante est méningo-encéphallique. Les troubles aux mécanismes de défense locaux expliquent la localisation de la maladie surtout au système nerveux central (SNC). La confirmation diagnostique en est d'habitude facile. Le poumon est le deuxième organe atteint et parfois il en est l'unique. Il est plus fréquent que

le diagnostic de cryptococose pulmonaire soit secondaire à celui de méningo-encéphallite.

Chez des patients immunodéprimés, la réaction inflammatoire méningée peut résulter nulle ou brève et le syndrome méningé peut être absent; on doit alors envisager la cryptococose chez tout patient infecté de VIH présentant un état fébrile prolongé sans motif apparent qui l'explique. Face à cette éventualité, on conseille l'étude microbiologique du liquide céphalo-rachidien (LCR) à teinte spéciale permettant de visualiser le germe.

Summary

Cryptococcosis, an unusual disease until a few years ago, is now more frequent owing to the presence of a susceptible immunodepressed population. Although the portal of entry is respiratory, the most common pattern of clinical expression is meningoencephalitic. The failure of local defense mechanisms account for the prevalent localization of the disease in the central nervous system (CNS). At this level diagnostic confirmation is often easy. The lung is the second most involved organ and on occasions the only localization. It is more frequent that the diagnosis of pulmonary cryptococcosis is secondary to that to meningoencephalitis.

In immunodepressed patients the meningeal inflammatory reaction may be scarce or nil and the meningeal syndrome be absent, due consideration should be given to cryptococcosis in HIV-infected patients with a prolonged febrile picture unaccounted for. In such a case it is advised to carry out a microbiologic study of the cerebrospinal fluid with a special stain enabling visualization of the germ.

Bibliografía

1. **Torres Rodríguez JM, Madrenys I, Brunet N.** Criptococosis. In: Torres Rodríguez JM. Monografías clínicas en enfermedades infecciosas. Micosis Sistémicas. Barcelona: Doyma, 1991: 53-7.
2. **Ausina V, Luquin M, Alonso C.** Micosis sistémicas oportunistas. In: Medicina, monografías. IDEPSA, 1990; 75: 2965-68.
3. **Diamond R.** Criptococcus neoformans. In: Mandel G, Douglas R, Bennett J. Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas, 3ª ed. Barcelona: Panamericana, 1991: 2096-105 (tomo II).
4. **Dismukes W.** Cryptococcal Meningitis in patients with AIDS. J Infect Dis 1988; 157 (4): 624-8.
5. **Eng R, Bishburg E, Smith S.** Cryptococcal Infections in patients with AIDS. Am J Med 1986; 81: 19-23.
6. **Yao J, Arkinn C, Doweiko J, Hammer S.** Disseminated Cryptococcosis diagnosed of peripheral blood smear in patients with AIDS. Am J Med 1990; 89:100-2.
7. **Wasser L, Talavera W.** Pulmonary Criptococcosis in AIDS. Chest 1987; 92: 692-4.
8. **Patterson TF, Andriole VT.** Current concepts in cryptococcosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8(5): 457-65.
9. **Sugara A, Saunders C.** Oral Fluconazole as supressive therapy of Disseminated Cryptococcosis in patients with AIDS. Am J Med 1988; 85: 481-9.
10. **Chuck S, Sande M.** Infections with Cryptococcus Neoformans in the AIDS. N Engl J Med 1988; 321: 794-9.