



Monografía de Postgrado  
de Enfermedades Infecciosas

Nº 5080

CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA  
EN EL S.I.D.A.

A. BRASELLI

Prfa. Dra. ADELINA BRASELLI  
CLINICA de ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Prof. Ado Hector Peurtscher.

Dra. Mariela Mansilla Crovetto

## Introducción:

La criptococosis es una micosis oportunista, producida por un hongo levaduriforme capsulado: *Cryptococcus neoformans*.

La infección por *C. neoformans* tiene alta prevalencia en humanos en quienes desarrolla hipersensibilidad de tipo retardado.

Ocurre enfermedad en aquellos individuos que tienen alteraciones de la inmunidad celular, destacándose en leucemia linfocítica, linfomas no hodgkinianos, diabetes, silicosis, sarcoidosis, terapia con corticoides y en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que es actualmente el grupo más comunmente afectado.

La aparición de la infección por VIH ha aumentado la incidencia de criptococosis. En estos pacientes el desarrollo de la misma es marcadora de la etapa IV de la infección o SIDA. Constituye la tercera causa de afectación neurológica después de la toxoplasmosis cerebral y el complejo SIDA-Demencia.

El objetivo de la presente monografía es la revisión de las formas de presentación clínica, la paraclínica, el diagnóstico, el tratamiento y evolución de 12 pacientes infectados por VIH con diagnóstico de Criptococosis Diseminada que se estudiaron en la Clínica de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina, en el período comprendido desde enero de 1983 hasta noviembre de 1993.

## Material y Método:

Se revisaron las historias clínicas de 12 pacientes infectados con VIH, con diagnóstico de criptococosis diseminada, controlados en la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Todos los pacientes pertenecían al sexo masculino y tenían conductas de riesgo para adquirir la infección por VIH. Sus edades oscilaron entre 26 y 51 años.

Todos los pacientes tenían serología positiva para VIH por las técnicas de ELISA y Western Blot.

En 2/12 pacientes existía la noción epidemiológica de contacto con palomas; la mayoría de los pacientes ( 9/12 ) procedían de zonas urbanas y el resto ( 3/12 ) de zonas rurales.

En 5/12 pacientes el diagnóstico de Criptococosis fue la infección marcadora de la etapa SIDA.

El estudio de subpoblaciones linfocitarias se realizó en 8/12 pacientes.

El diagnóstico de criptococosis diseminada se confirmó mediante estudios microbiológicos y/o histopatológicos de materiales tales como líquido cefaloraquídeo (LCR), fragmentos de ganglios linfáticos obtenidos por biopsia y fluido de lavado bronquial.

## Resultados:

El tiempo de evolución de la sintomatología, en todos los pacientes, fue de forma subaguda o crónica.

Todos los pacientes presentaron un síndrome febril prolongado (12/12); 7/12 pacientes lo acompañaron de cefaleas y signos de irritación meníngea; 8/12 pacientes acusaron trastornos del carácter y bradipsiquia como expresión de afectación encefálica; 2/12 pacientes mostraron poliadenomegalias superficiales.

En la evolución uno de ellos presentó parálisis de la musculatura extrínseca ocular (parálisis VI par bilateral).

En uno de los pacientes, que presentó sintomatología respiratoria, el estudio radiológico de tórax mostró una imagen cavitaria parahiliar izquierda de 4 cm de diámetro. La tomografía axial computada (TAC) confirmó la presencia de una lesión cavitaria de paredes muy finas. Además se realizó fibrobroncoscopia con lavado bronquial para estudio microbiológico que mostró la presencia de levaduras.

En 11/12 pacientes se realizó punción lumbar para estudio citoquímico y microbiológico de LCR cultivo para bacterias y hongos (tinción con tinta china y cultivo en medio de Saboureaud) VER CUADRO N°1

En todos los pacientes el examen directo del LCR mostró la presencia de elementos levaduriformes y el cultivo desarrolló *Cryptococcus neoformans*.

Se efectuó TAC encefálica en 10/12 pacientes encontrándose signos de atrofia cerebral difusa en la mayoría de ellos.

Se realizó biopsia quirúrgica de las poliadenomegalias superficiales y profundas (intrabdominales) con estudio microbiológico: directo y cultivo en medio de Agar-Saboureaud-glucosado en 3/12 pacientes, con resultados positivos para hongos.

En 8/12 pacientes se estudiaron las subpoblaciones linfocitarias T: siendo los niveles de T4:  $< 200 / \text{mm}^3$  en 7/12 pacientes.

VER CUADRO N°2

El tratamiento específico que recibieron los pacientes de nuestra serie no siguió un protocolo único. En la mayoría de los pacientes (9/12) se usó anfotericina B sola (7/12), o asociada a 5-fluocitosina como terapéutica de ataque (2/12 pacientes), y en otro fluconazol (1/12) en dosis de ataque. La duración del tratamiento fue variable: sólo 3/12 pacientes completaron la dosis total acumulada de 3 gr. de anfotericina B y luego recibieron tratamiento de mantenimiento con una dosis semanal de anfotericina B (1 mg./kg I/V por semana).

La evolución de los pacientes con criptococosis diseminada fue mala pues la mayoría falleció (11/12) sin llegar a completar el tratamiento: 8/12 pacientes fallecieron por progresión de la infección mientras recibían terapia específica; 2/12 pacientes fallecieron después de controlar su criptococosis, por otra infección oportunista; 1/12 pacientes falleció sin recibir tratamiento específico pues el diagnóstico se realizó postmortem. VER CUADRO N° 3.

ESTUDIO CITOQUIMICO Y MICOLOGICO DE LIQUIDO CEFALORAQUIDEO

PANDY (g/ml) PROTEINAS	GLUCOSA (g/ml)	CITOLOGIA	ESTUDIO DIRECTO	CULTIVO A-S-G
P+ 0,63	0,36 g/ml	240 c/70% L	C. neofor.	C. neofor.
P- 0,40	0,50 g/ml	normal	C. neofor.	C. neofor.
P+ 0,85	0,40 g/ml	300 c/50% PM	C. neofor.	C. neofor.
P+ 0,73	0,40 g/ml	70 c/90% L	C. neofor.	C. neofor.
P+ 0,97	0,30 g/ml	48 c/80% L	C. neofor.	C. neofor.
P+++1,99	0,30 g/ml	80 c/70% L	C. neofor.	C. neofor.
P+++2,33	0,40 g/ml	5 c/20% L	C. neofor.	C. neofor.
P+ 0,56	0,56 g/ml	2 L	C. neofor.	C. neofor.
P++ 0,70	0,40 g/ml	1 L	C. neofor.	C. neofor.
P- 0,45	0,30 g/ml	1 L	C. neofor.	C. neofor.
P++ 0,97	0,50 g/ml	300 c/60% L	C. neofor.	C. neofor.

# CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA

Patología Asociada

NIVELES DE  
LINF. T 4

Patología  
Asociada

---

-	-
318 c/mm <sup>3</sup>	Cret. CMV
150 c/mm <sup>3</sup>	Cret. CMV
200 c/mm <sup>3</sup>	TBC Disem.
134 c/mm <sup>3</sup>	Apendic. Ag.
39 c/mm <sup>3</sup>	TBC + Slosis.
45 c/mm <sup>3</sup>	TBC + Chagas
-	-
-	-
150 c/mm <sup>3</sup>	PCP + Esof.H
120 c/mm <sup>3</sup>	MAI + Giard.
-	Histoplasm.

# CRIPTOCOSIS DISEMINADA

Generalidades

VIH/SIDA	PRESENTAC. CLINICA	LINFOCIT. T 4	TRATAMIENTO	EVOLUCION
E IV	TC+SFP+PAAd.	?	s/tratam.	+
E III	TC+SFP+RxTX	318	An.B + 5-F	+ 21 días
E IV	TC+SFP+Rtp.	150	An.B + 5-F	+ 1 año
E III	SFP+Cf.	200	An.B	+ 1 mes
E III	SFP+Cf.	134	Fluconazol	+ 28 días
E IV	SFP+Cf+PPj.	39	An.B	+ 10 meses
E IV	TC+SFP	45	An.B	+ 1 mes
E III	Cf.+SFP	?	An.B	+ 24 horas
E III	TC+SFP+Cf.	?	An.B	+ 24 horas
E IV	TC+SFP+Cf.	150	An.B	+ 10 días
E IV	TC+SFP+Cf.	120	An.B	+ 10 días
E IV	SFP+PAAd.	?	s/tratam.	vivo

CUADRO N°3

## Comentarios:

En la casuística de la Clínica de Enfermedades Infecciosas el 8% de los pacientes con SIDA desarrollaron criptococosis diseminada lo que coincide con las series internacionales que muestran una frecuencia que varía de 1,9% a 10%. ( 1,2,3 ). Es la segunda micosis oportunista que afecta a los pacientes con SIDA , después de la candidiasis; y es la tercera patología que afecta al SNC siguiendo a la toxoplasmosis y a la encefalopatía por VIH. ( 1,2,3 ).

Criptococcus es un hongo de distribución universal que ha sido aislado de los suelos y excrementos de palomas, en los cuales encuentra los sustratos necesarios para su desarrollo y donde sobrevive durante largos períodos. Ha sido reconocido como patógeno humano desde 1894. De sus características taxonómicas se destaca que:

- \* es el único hongo con cápsula, la que está compuesta por residuos de unión D-manopiranosido, D-xilopyranosyl y D-glucoronilpyranosyl.

- \* se tiñe con tinta china, nigrosin y mucicarmin, a través de lo cual se identifican antigenicamente 4 serotipos, de los cuales el serotipo A es responsable de la infección humana.

- \* se distinguen 2 variedades: *C. neoformans neoformans* y *C. neoformans gattii*. La variedad *gattii* se observa en zonas rurales relacionadas con la existencia de un eucalipto (*eucalyptus camaldulensis*).

- \* se identifica inmunológicamente por el desarrollo de anticuerpos contra polisacáridos capsulares. ( 4,5 )

La patogenia de la infección se explica a través de la inhalación de *C. neoformans*, que al llegar al epitelio alveolar, es captado por los macrófagos alveolares, desencadenándose un mecanismo humoral mediado por la opsonización del complemento y los anticuerpos anticapsulares. Este proceso puede tener significado clínico pero lo más frecuente es que curse asintomático.

El germen abandona el aparato respiratorio, por vía hemática para llegar al segundo sitio de infección: encéfalo y meninges, transformándose en enfermedad diseminada. Otras localizaciones que puede alcanzar el *C. neoformans* son: la piel, los ganglios linfáticos, el hueso y la conjuntiva ocular, siendo estas dos últimas localizaciones más raras. ( 2,4,14 )

La forma de presentación clínica más frecuente de la criptococosis en los pacientes con SIDA es la meningoencefalitis subaguda a líquido claro. El cuadro clínico es inespecífico: caracterizado por fiebre, cefaleas, náuseas, vómitos, cambios de conducta, del carácter y de la personalidad, trastornos de conciencia acompañados o no de signos de irritación meníngea y/o signos deficitarios focales neurológicos. En la mayoría de los pacientes la rigidez de nuca es leve y a veces puede estar ausente.

Los signos neurológicos focales son raros, salvo el compromiso de los pares craneanos. Las convulsiones aparecen tardíamente. Aunque están descritos casos de crisis epilépticas parciales, que afectan grupos musculares no habituales (músculos abdominales). ( 6,7,9,10,16 )

La disponibilidad actual de preparados lipídicos de anfotericina B ( anfotericina B liposomal y complejo lipídico de anfotericina B ) mejoraría las expectativas sobre la respuesta al tratamiento al disminuir la toxicidad de la droga sin disminuir su eficacia. ( 2,3 ).

El uso de fluconazol, derivado sintético imidazólico, propuesto como tratamiento de ataque ha mostrado menor eficacia. Mientras que como terapia de mantenimiento ha demostrado mejor tolerancia e igual eficacia. La dosis utilizada de 200-400 mg/ día i/v o v/o es bien tolerada sin toxicidad local ni sistémica aunque en los casos de insuficiencia renal deberá ajustarse la dosis pues su excreción es fundamentalmente renal. ( 1,2,5 )

La utilización de itraconazol ( derivado imidazólico ) aún en etapa de ensayo, se ha usado con buenos resultados en el tratamiento de las formas localizadas. ( 14 ).

## Conclusiones:

- 1) La criptococosis diseminada es una de las micosis oportunistas sistémicas marcadoras de la etapa SIDA de la infección por VIH.
- 2) La forma de presentación clínica es inespecífica, siendo la presencia de fiebre el síntoma más constante. La identificación del hongo debe realizarse en LCR, esputo, sangre, lavado bronquial, biopsia ganglionar, biopsia transbrónquica y biopsia de lesiones cutáneas existentes.
- 3) La localización meningoencefálica tiene expresión clínica y/o licuoral obligatoria.
- 4) Debe buscarse especialmente frente a todo paciente VIH + que presente un síndrome febril prolongado sin foco clínico evidente y con recuento linfocitario T4 < 200 cel/mm<sup>3</sup>. Tenga o no sintomatología neurológica.
- 5) Son considerados elementos de mal pronóstico:
  - \* pobre respuesta inflamatoria del LCR: < 20 glóbulos blancos.
  - \* títulos elevados de antígenos criptocóccicos: > 1/16 en sangre o LCR.
  - \* hipoglucorraquia.
  - \* hipoproteinorraquia.
- 6) La respuesta a la terapéutica dependerá de:
  - \* Estado inmunitario previo: niveles de T4, otras infecciones oportunistas.
  - \* Presencia de signos de mal pronóstico.
  - \* Tolerancia a la medicación: toxicidad renal y medular.
- 7) El pronóstico vital de un paciente con meningoencefalitis criptocóccica siempre es malo pues estará condicionado por la situación inmunitaria y la respuesta a la terapéutica de ataque y de mantenimiento.

## BIBLIOGRAFIA :

- 1) Kovacs J.A., Masur H..Infecciones oportunistas.En: Sida: etiología, diagnóstico, tratamiento y prevención.Cap 12.De Vita V.,Hellman S.,Rosenberg S..2ª ed. Salvat 1990;12:201-225.
- 2) Mc Arthur J.C.. Neurologic complications of human immunodeficiency virus infection.In : Gorbach SH., Bartlett J., Blacklow N..Infectious Diseases. EEUU. Saunders. 1992.136:956-973.
- 3) Torres Rodriguez J.M., Madrenys I Brunet N. Criptococosis. En Torres Rodriguez J.M.. Monografías clínicas en enfermedades infecciosas. Micosis Sistémicas. Barcelona; Doyma, 1991:53-57.
- 4) Ausina V.,Luquin M.,Alonso C.. Micosis sistémica oportunistas. En: Medicine, monografías. IDEPSA, 1990;75:2965-68.
- 5) Diamond R.,Criptococcus neoformans.En: Mandel G.,Douglas R.,Bennett J..Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas, 3ª ed. Barcelona: Panamericana,1991:2096-105(tomo II).
- 6) Dismukes W..Cryptococcal Meningitis in patients with AIDS.J. Infect. Dis. 1988;157(4):624-8.
- 7) Eng R.,Bishburg E., Smith S..Cryptococcal infections in patients with AIDS. Am.J.Med 1986;81:19-23.
- 8) 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.
- 9) Wasser L.,Talavera W..Pulmonary Cryptococcosis in AIDS. Chest 1987;92.692-4.
- 10) Patterson T.F.,Andriole V.T. Current concepts in cryptococcosis.Eur. J. Clin. Microbiol.Infect. Dis. 1989;8(5):457-465.
- 11) Chuck S.,Sande M..Infections with Cryptococcus neoformans in the AIDS. N.Engl.J.Med.1988;321:794-9.
- 12) Sugara A., Saunders C.. Oral Fluconazole as supresive therapy of disseminated Cryptococcosis in patients with AIDS. Am.J Med. 1988;85:481-9.
- 13) Tabora A.,Negróni R.,Arechavala A.,Robles A.M..AIDS-related cryptococcosis retrospective study of three antifungal therapies in 43 cases. REv. Iberoam. Micol. 1993,marzo;10(1):9-14.
- 14) Denning D.,Armstrong R.,Fishman M et al.Endoftalmitis critptocococica en un pacientes con Critptococcosis diseminada y SIDA tratada con itraconazol.Rev.Infect. Dis. 1991;13:1126-30.
- 15) Douketis J.D.,Kesten S..Miliary pulmonary cryptococcosis in a patient with AIDS.Thorax 1993;48:402-403.
- 16) Chalk C.,Mc Manis P.,Cascino G..Cryptococcal meningitis manifesting as epilepsia partialis continua of the abdomen. Mayo Clin. Proc 1991,66:926-29.