

CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA Y VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Edgar Jesus Tafolla Sanchez

Carlos Emiliano Contreras Chong

Pedro Raymundo May Hernández

Rafael Gallegos López

Éufrates Hernández Núñez

Nicolás Valencia Serrano (In memoriam)



All content in this magazine is licensed under a Creative Commons Attribution License. Attribution-Non-Commercial-No-Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).

Resumen: Es sabido de la estrecha relación entra la meningitis criptococócica y el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), siendo la primera causa, en este grupo de pacientes, de una alta mortalidad y discapacidad, principalmente en países de ingresos bajos y medios donde la terapia antiretroviral (TAR) en ocasiones es limitada. En un 95% de los casos, la clínica (fiebre, datos de irritación meníngea y cefalea) en pacientes con VIH, hacen el diagnóstico presuntivo muy alto, pero las pruebas diagnósticas en ocasiones son limitadas así como el tratamiento. En esta revisión agregamos los tratamientos alternativos primarios y de consolidación para este grupo de pacientes.

Palabras clave: Meningitis criptococócica, *Cryptococcus neoformans*, factores de virulencia, VIH.

INTRODUCCIÓN

La criptocosis meníngea es una infección fúngica invasiva capaz de tener una alta morbi-mortalidad entre pacientes con inmunocompromiso, dentro de los mas importantes se encuentran la infección por el VIH (1). A pesar que la infección tiene un inicio en los pulmones, en el grupo de pacientes con VIH, la forma de manifestación más frecuente es la meningoencefalitis, término que es utilizado por una serie de autopsias en fallecidos por VIH donde el hallazgo patológico reveló que no es una infección limitada al espacio del líquido cefalorraquídeo, sino que tiene también afección al tejido cerebral (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta antes de la década de 1970, la infección por criptocosis era poco frecuente, sin embargo, la presencia del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) como manifestación del VIH, aumentó de manera considerable, con una representación del

80 % de los casos de criptocosis a nivel mundial (3). Está demostrado que el riesgo de esta infección oportunista guarda relación con el conteo de CD4 < 100 células/uL. También se ha demostrado que la incidencia de meningoencefalitis en pacientes con VIH ha disminuido por el uso de la TAR, sin embargo, este patrón sólo es prevalente en países desarrollados, manteniéndose sin cambios en algunas poblaciones debido a la atención médica limitada o al poco acceso a TAR especialmente en regiones de África y Asia (3).

A nivel mundial se estima que la mortalidad fue de 600, 000 muertes/año en los inicios del siglo XXI (4), con una incidencia estimada de 223. 100 casos/año con un estimado al 2014 de 181.100 casos de muertes (5).

AGENTE PATÓGENO

La primera identificación de *C neoformans* se realizó en 1894, cuando unos médicos alemanes (Busse y Buscke), describieron el caso de una mujer que tenía una lesión en la tibia donde aislaron un microorganismo que llamaron blastomiceto, al mismo tiempo que Sanfelicie quien demostró que había un microorganismo que producía enfermedad en un modelo animal, llamando *Saccharomyces neoformans* (6). Fue hasta el siglo XX que Jean Paul Vuillemin estudió las levaduras de Buse y Sanfelicie, encontrando diferencias y renombrando como levaduras del género *Cryptococcus* y nombrando *Cryptococcus hominis* y *Cryptococcus neoformans*.

Cryptococcus, es un género de hongos con mas de 30 especies, sin embargo hay 2 , especies que pueden causar enfermedades al humano, *C neoformans* y *C gattii*, históricamente la diferencia entre estas 2 especies es que *C gattii* afecta a pacientes con un sistema inmunitario competente, a diferencia de *C neoformans* que afecta a inmunocompetentes como inmunocomprometidos (8). Un aproximado

del 95 % de las infecciones por criptococosis son causadas por cepas de *C. neoformans* (serotipo A) que tiene una distribución global, mientras que *C. gattii* se ha identificado en regiones tropicales y subtropicales como Brasil, Australia, África central, Asia y regiones de California y Hawái. Sin embargo, en fechas recientes hay aumento de casos en climas templados incluyendo algunas zonas en Estados Unidos, Canadá y Europa, que ha sido relacionado con cambios globales de temperatura y humedad (9).

El ciclo de vida de *Cryptococcus* incluye formas sexuales y asexuales, la forma asexual es donde la levadura encapsulada se reproduce mediante mitosis con gemación, mientras que la forma sexual se realiza in vitro (10).

PATOGENIA

La forma de infección se adquiere por inhalación del medio ambiente, proveniente de excrementos de aves como palomas, en árboles de especies de eucalipto en general de ambientes tropicales y subtropicales (11), estos llegan a los alvéolos aunque también existe inoculación directa sobre la piel (12); se considera que la infección pulmonar es la primaria, generalmente asintomática o en algunos casos con mínimos síntomas; a nivel alveolar se encuentran con macrófagos que desempeñan papel central en la respuesta inmunitaria, por medio de la respuesta de células T auxiliares, además de citocinas como factor de necrosis tumoral (TNF), interferón- γ e interleucina-2, produciendo una inflamación granulomatosa (13), una vez establecida dentro de un fagolisosoma como infección latente, prevalece dentro de ganglios linfáticos torácicos, o como un granuloma pulmonar.

En pacientes con inmunidad celular comprometida de manera grave como en el VIH, las levaduras pueden ser reactivadas e inician la proliferación en el sitio de la infección

inicial, diseminándose dentro de los fagocitos o como células de levadura libre, de esta manera pueden acceder a otros tejidos, como el sistema nervioso central, donde la invasión de la barrera hematoencefálica se produce por invasión directa de las formas libres y factores del huésped como el mecanismo a través de macrófagos que introducen la forma activa al sistema nervioso central a través de un mecanismo denominado “caballo de Troya”(3).

Existen 3 factores de virulencias destacados: primero está la formación de cápsulas de polisacáridos compuesta de glucoronoxilomanano, exclusiva de las especies de criptococos, que hace capaz de aumentar el tamaño al entrar en contacto con tejidos o fluidos corporales y le confieren propiedades antifagocíticas, segundo, una enzima que cataliza la conversión de compuestos difenólicos para producción de pigmento de melanina que da protección contra el estrés oxidativo del huésped, y que explica el neurotropismo en sitios con altas concentraciones de catecolainas difenólicas como el sistema nervioso central y tercero la termotolerancia a 37 °C donde crece y le permite mantener en función sus vías de señalización y procesos enzimáticos. (14, 15)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de una meningoencefalitis por *C. neoformans* en pacientes con VIH tienen un inicio asintomático de 1 a 2 semanas desde el periodo de la reactivación, la clínica comienza con fiebre, astenia, adinamia y cefalea, progresando a neuropatía, alteración del estado mental, y signos de irritación meníngea, la causa de esta agudización en pacientes con VIH es explicada porque suelen tener una mayor carga de organismos fúngicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de hasta 1 millón de levaduras por mililitro de líquido cefalorraquídeo, la rigidez de nuca, fotofobia y

vómitos aparecen en un tercio de los pacientes y progresan a coma y muerte fulminante en días. EL examen físico es notable por el letargo, confusión y datos de irritación meníngea en asociación con fiebre (3).

DIAGNÓSTICO

En pacientes con VIH que presentan fiebre aislada, cefalea y datos de irritación meníngea la sospecha es alta, además de una historia clínica detallada, y el examen físico, se puede realizar prueba de antígeno criptocócico sérico.

La punción lumbar para evaluar el aumento de la presión intracraneal y el cultivo de LCR confirman el diagnóstico en pacientes con síntomas y antígenos positivos. El perfil del LCR típicamente muestra un recuento celular bajo (< 50 células/microlitro) con predominio mononuclear, con ligera hiperproteorraquia y concentración de glucosa que suele estar normal o ligeramente baja. En ocasiones de manera inicial se realiza una punción lumbar inmediata y prueba de tinta china junto con la medición de la presión de apertura sin estudio de neuroimagen previa, sin embargo, la tinta china en infecciones con baja carga de unidades formadores de colonias disminuye la sensibilidad, alrededor de 42% cuando la carga de cultivo es < 1000 unidades formadoras de colonias. TABLA 1.

Alrededor de un 30 % de los pacientes presentan un LCR normal (16, 17).

En caso de no tener acceso a una punción lumbar la organización mundial de la salud recomienda realizar el antígeno criptocócico sérico y puede iniciarse el tratamiento médico. (18).

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Está recomendado antes de la punción lumbar si se sospecha de aumento de la presión intracraneal, o de lesiones ocupativas del sistema nervioso central, a través de

tomografía computarizada o resonancia magnética, los hallazgos pueden detectar lesiones masivas, datos de aumento de presión intracraneal y/o hidrocefalia. (3)

TRATAMIENTO

El tratamiento primario se divide en fase de inducción de 2 semanas, una fase consolidación de 10 semanas y posteriormente se continúa con la profilaxis secundaria.

TABLA 2

CONCLUSIONES

La criptocosis meníngea es una infección fúngica invasiva por *C. Neoformans* que es primera causa de meningitis en pacientes con VIH, pues es desarrollada en entornos inmunocomprometidos, iniciando con una fase latente que se reactiva principalmente cuando el conteo de CD4 es $<$ de 100 células. Debido a factores de virulencia favorece a que la manifestación sea en el sistema nervioso central.

A lo largo de los años ha disminuido la incidencia de la enfermedad gracias al TAR; sin embargo, en países en desarrollo continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en pacientes con VIH.

Para poder establecer un diagnóstico más oportuno y rápido se han desarrollado pruebas como el ensayo de flujo lateral. Otro punto a favor es que las terapias o esquemas de tratamiento se ha logrado disminuir el costo del mismo.

TINCIÓN DE TINTA CHINA	DEMUESTRA PRESENCIA DE LEVADURAS ENCAPSULADAS, UTIL SI HAY CARGA DE LEVADURAS ALTA Y LIMITA LA BAJA SENSIBILIDAD (42%) SI LAS UFC/ML ES <1000.
ANTÍGENO CRIPTOCOCÓCICO	SE PUEDE DETECTAR EN SUERO Y LCR POR MEDIO DE AGLUTINACIÓN EN LATEX, POR ELISA O POR LFA. (SENSIBILIDAD 93-100% ESPECIFICIDAD 93-98%)
PCR CRIPTOCOCÓCICA	SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD > 90%. LA SENSIBILIDAD DISMINUYE UN 50% EN < 100 UFC/ML DE LCR
CULTIVO CRIPTOCÓCICO	A PARTIR DE LCR EN PLACAS DE AGAR, SE OBSERVAN COLONIAS MUCOIDES DE COLOR CREMA EN UN LAPSO DE 3-7 DÍAS UFC: Unidades formadoras de colonias ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas LFA: ensayo de flujo lateral

Tabla 1: Métodos diagnósticos.

INDUCCIÓN (2 SEMANAS)	ANFOTERICINA B LIPOSOMAL 3-4 MG/KG IV CADA 24 HRS O ANFOTERICINA B 0.7-1 MG/KG IV CADA 24 HRS + FLUCITOSINA 25 MG/KG VO CADA 6 HRS.
CONSOLIDACIÓN (10 SEMANAS)	FLUCONAZOL 400 MG VO CADA 24 HRS
PROFILAXIS SECUNDARIA	FLUCONAZOL 200 MG VO

19 Clin Infect Dis. 2010

TABLA 2: Tratamiento.

<p>INDUCCIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANFOTERICINA B LIPOSOMAL 3-4 MG/KG IV CADA 24 HRS Ó ANFOTERICINA B LIPÍDICA 5 MG/KG IV CADA 24 HRS Ó ANFOTERICINA B 0.7-1 MG/KG IV CADA 24 HRS + FLUCONAZOL 800 – 1200 MG/DÍA IV/VO POR 2 SEMANAS • ANFOTERICINA B LIPOSOMAL 3-4 MG/KG IV CADA 24 HRS Ó ANFOTERICINA B LIPÍDICA 5 MG/KG IV CADA 24 HRS Ó ANFOTERICINA B 0.7-1 MG/KG IV CADA 24 HRS POR 4 A 6 SEMANAS • FLUCONAZOL 800-1200 MG IV/VO + FLUCITOSINA 25 MG/KG VO CADA 6 HRS POR 4-6 SEMANAS • FLUCONAZOL 1200-2000 MG VO DIARIOS POR 10-12 SEMANAS
<p>CONSOLIDACIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLUCONAZOL 400-800 MG VO CADA 24 HRS 10 SEMANAS

19 Clin Infect Dis. 2010

Tabla 3: Tratamiento Alternativo

REFERENCIAS

1. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with cryptococcosis according to immune status, *plos one* 2013; 8(3): e360431. doi: 10.1371/journal.pone.0060431.
2. Cox GM, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* and *gattii* and *Trichosporon* species. In: Topley and Wilson's *Microbiology and Microbial Infections*, 9th Ed, Edward LA (Ed), Arnold Press, London 1997
3. Eileen K. Maziarz, John R. Perfect *Infect Dis Clin North Am*. Author manuscript; available in PMC 2018 Feb 12. Published in final edited form as: *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Mar; 30(1): 179–206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006
4. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009;23:525–30
5. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, Denning DW, Loyse A, Boulware DR. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug;17(8):873-881. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8. Epub 2017 May 5. PMID: 28483415; PMCID: PMC5818156.
6. Knoke, M. y Schwesinger G. One hundred years ago: the history of cryptococcosis in Greifswald. *Medical mycology in the nineteenth century. Mysoses*. 1994. 37:229-233.
7. Frases Susana. *Epidemiología molecular de Cryptococcus neoformans*. Tesis doctoral. 2004. Universidad Miguel Hernández
8. MacDougall L, Fyfe M, Romney M, et al. Risk factors for *Cryptococcus gattii* infection, British Columbia, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(2):193–9
9. Kidd SE, Hagen F, Tschärke RL, et al. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada) *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:17258–63.
10. Lin X, Hull C, Heitman J. Sexual reproduction between partners of the same mating type in *Cryptococcus neoformans*. *Nature*. 2005;434:1017–21
11. Steenbergen J, Shuman H, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* interactions with amoebae suggest an explanation for its virulence and intracellular pathogenic strategy in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:15245
12. Primary cryptococcal cellulitis caused by *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in an immunocompetent host. Hamann ID, Gillespie RJ, Ferguson JK *Australas J Dermatol*. 1997;38(1):29.
13. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*: a sugar-coated killer with designer genes. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005;45:395–404
14. Coelho C, Bocca A, Casadevall A. The tools for virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Adv Appl Microbiol*. 2014;87:1–41.
15. Okagaki L, Strain A, Nielsen J, et al. Cryptococcal cell morphology affects host cell interactions and pathogenicity. *PLoS Pathog*. 2010;6:e1000953
16. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes *Clin Infect Dis*. 2000
17. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K, Schutz C, Kwizera R, Butler EK, Meintjes G, Muzoora C, Bischof JC, Meya DB *Emerg Infect Dis*. 2014
18. The World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents, and children.
19. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 1;50(3):291-322. doi: 10.1086/649858.