



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**CRIPTOCOCOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. ESPECTRO
FISIOPATOGÉNICO**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:**

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. GABRIELA MARIANELA SALAZAR ALVARADO

**TUTOR DE TESIS
DR. OSCAR VÁZQUEZ TSUJI**

MÉXICO D.F. ABRIL 2015



**TÍTULO DE TESIS
CRIPTOCOCOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. ESPECTRO
FISIOPATOGÉNICO.**

**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**

**DR. OSCAR VÁZQUEZ TSUJI
TUTOR DE TESIS**



ÍNDICE

I.- Resumen	4
II.- Criptococosis: Generalidades	
I.I.- Introducción	7
I.II.- Historia	7
I.III.- Taxonomía	9
I.IV.- Epidemiología	10
I.V.- Manifestaciones Clínicas	12
I.VI.- Diagnóstico	15
I.VII.- Tratamiento	18
I.VIII.- Pronóstico	20
III.- Espectro Fisopatogénico	21
IV.- Referencias bibliográficas	31

RESUMEN

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución mundial, que se adquiere en la mayoría de las veces por vía respiratoria. Ha repuntado como un problema epidemiológico en los últimos años lo cual causó que la enfermedad se declarara como de notificación obligatoria. Es causada por *Cryptococcus neoformans* (vars. *neoformans* y *grubii*) y *Cryptococcus gattii*. Es considerada una micosis oportunista. Afecta preferentemente a criadores de palomas, aficionados a las aves y a trabajadores de laboratorio. La aparición del VIH ha incrementado considerablemente su frecuencia. En adultos el SIDA es el principal factor predisponente en más del 80 % de los casos. *C. neoformans* puede cursar con compromiso pulmonar, el cual puede progresar, regresar espontáneamente o inclusive, permanecer estable durante largos períodos de tiempo. El hongo se puede diseminar por vía hematogena, a cualquier órgano o sistema, particularmente al SNC ya que en el 70 a 90% de los pacientes, la criptococosis se presenta como una meningitis subaguda o una meningoencefalitis. El líquido cefalorraquídeo es el espécimen en donde con mayor frecuencia se hace el diagnóstico de criptococosis. Sin tratamiento siempre es fatal. La anfotericina B más fluocitosina es el tratamiento más adecuado. Las características fisiopatogénicas del hongo influyen en la presentación clínica, la evolución de la enfermedad y también en la respuesta al tratamiento. La virulencia de *Cryptococcus neoformans* es multifactorial y va a depender de la expresión cuantitativa de factores como: la producción de melanina, D-manitol, bloqueo de la capacidad opsonisante, capacidad de desarrollo a 37° C (Gen de calcineurina A), inhibición de la producción de linfocinas, incremento del tamaño capsular, limitación de la producción de óxido nítrico, interferencia del proceso de presentación de

antígeno y producción de trehalosa.

PALABRAS CLAVE: Criptococosis del Sistema Nervioso Central. Fisiopatogenia criptococosis.

ABSTRACT

Cryptococcosis is a systemic fungal infection worldwide distribution, acquired in most times airway. It has picked up an epidemiological problem in recent years which caused the disease was declared as notifiable. It is caused by *Cryptococcus neoformans* (vars. *Neoformans* and *grubii*) and *Cryptococcus gattii*. It is considered an opportunistic mycoses. Preferentially affects pigeon breeders, birders and laboratory workers. The emergence of HIV has significantly increased its frequency. Adult AIDS is the main predisposing factor in over 80% of cases. *C. neoformans* can present with pulmonary involvement, which may progress, or even regress spontaneously, remain stable for long periods of time. The fungus can spread through the blood, any organ or system, particularly the CNS because in 70-90% of patients, cryptococcosis presents as a subacute meningitis or meningoencephalitis. CSF is the specimen where the most frequently diagnosed becomes cryptococcosis. No treatment is always fatal. Amphotericin B plus flucytosine is the most appropriate treatment. The characteristics of the fungus physiopathogenic influence the clinical presentation, disease progression and the response to treatment. The virulence of *Cryptococcus neoformans* is multifactorial and will depend on the quantitative expression of factors such as: the production of melanin, D-mannitol, opsonisante blocking ability, capacity development at 37 ° C (Gen calcineurin A), inhibition of lymphokine

production, increased capsular size, limiting production of nitric oxide, interference in the process of antigen presentation and production of trehalose.

KEYWORDS: CNS cryptococcosis. Pathophysiology cryptococcosis.

CRIPTOCOCOSIS

Introducción

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución mundial, puede ser aguda, subaguda o crónica, que se adquiere en la mayoría de las veces por vía respiratoria. La forma pulmonar es generalmente transitoria, leve y no reconocida. Las lesiones cutáneas, óseas o viscerales pueden presentarse durante la diseminación de la enfermedad, pero la inclusión del sistema nervioso central con meningitis subaguda o crónica es la forma más familiar de la micosis. Es causada por *Cryptococcus neoformans* (vars. *neoformans* y *grubii*) y *Cryptococcus gattii*. Aunque el hongo tiene una amplia distribución mundial y se encuentra de manera abundante en la naturaleza, generalmente causa enfermedad grave en personas con resistencia inmunológica muy baja.

Historia

Fue reportada por primera vez por Busse en 1.894. Desde entonces fue considerada una micosis oportunista, Buschke 1 y Busee notificaron por separado el aislamiento del hongo en la tibia (osteomielitis) de una paciente de 31 años. Casi simultáneamente Sanfelice aisló una levadura encapsulada del jugo de un durazno, con la que provocó lesiones en animales. Vuillemin en 1901, lo denominó como *Cryptococcus hominis*. En 1970 Lodder y Kreger-Van Rji fueron quienes primero usaron el nombre *Cryptococcus neoformans*. Benham describió cuatro serotipos de *Cryptococcus neoformans*: A, B, C y D. Existen dos variedades: *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*

(serotipos B y C). Emmons en 1955, aisló el hongo en las heces de palomas y gallinas, que son la fuente principal de infección.

Antes de 1950 la criptococosis diseminada era fatal; con la aparición de agentes anti-fúngicos particularmente la anfotericina B (AmB), se lograron desenlaces exitosos hasta en el 70 % de los pacientes con criptococosis meníngea (CM), dependiendo del estado del huésped al momento de presentación aunque la mayoría de los informes se refería a pacientes con SIDA, cáncer y otras enfermedades sistémicas.

Con la introducción de la terapia combinada con flucitosina se acortaron los cursos clínicos y se disminuyó la mortalidad; pero actualmente y a pesar del advenimiento y aumento en la disponibilidad de la terapia antirretroviral la criptococosis continua siendo una causa significativa de mortalidad y morbilidad en pacientes con VIH y entorno con recursos limitados, donde generalmente solo se cuenta con Anfotericina B, para la cual no se ha establecido la dosis mínima eficaz, lo que implica mayor estancia hospitalaria, mayor riesgo de efectos adversos e infección nosocomial

A principios de los años 90, la criptococosis meníngea llego a ser la enfermedad definitoria de SIDA en un 40-60%. Después de 1.996, en Estados Unidos este porcentaje bajó a 38%, debido a la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (Highly Active Antirretroviral Therapy, HAART)

Taxonomía

Reino:	Fungi
Phylum:	Basidiomycota
Orden:	Tremellales
Familia:	Tremellaceae
Género:	<i>Cryptococcus</i>
Especies:	<i>neoformans</i> var. <i>grubii</i> , <i>neoformans</i> var. <i>neoformans</i> , <i>gattii</i> , <i>albidus</i> , <i>laurentii</i>

Se reconoce a *C. neoformans* y *C. gattii*, como los agentes etiológicos de la criptococosis en mamíferos.

Las características más estudiadas sobre *C. neoformans* son la presencia de la cápsula polisacárida y la producción de melanina. El polisacárido capsular puede: Inhibir la producción de ciertas linfocinas provocando respuestas tanto celular como humoral muy débiles, enlazar e inmovilizar parcialmente a los anticuerpos dirigidos contra la pared celular y la cápsula del hongo y además, enmascarar a los anticuerpos. La presencia de la melanina funciona como un escudo que protege al hongo contra: anticuerpos del hospedero, agentes oxidantes y la anfotericina B. Otros parámetros que pudiesen estar relacionados con la patogenicidad de este hongo son: el tipo sexual, la biosíntesis de adenina, producción de manitol y ureasas y presencia de miristoil-transferasas.

Epidemiología

La frecuencia de criptococosis se consideraba esporádica, pero el número de casos aumentó exponencialmente con la aparición del SIDA. Aunque puede presentarse en pacientes aparentemente inmunocompetentes, la afección está íntimamente ligada a personas con deficiencias en el sistema inmunitario.

Se ha apreciado una estrecha relación entre *C. neoformans* en pacientes con SIDA y *C. gattii* en pacientes inmunocompetentes.

La criptococosis tiene una distribución geográfica amplia. Los casos causados por *C. neoformans* var. *grubii* predominan en lugares de clima templado, principalmente en EUA (excluyendo sur de California y Hawai) y Japón y *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D) en Europa. Por otra parte, los casos provocados por *C. gattii* provienen principalmente de África, Latinoamérica, Sur de EUA (California), Australia y Canadá.

La criptococosis afecta preferentemente a criadores de palomas, aficionados a las aves y a trabajadores de laboratorio. La aparición del VIH ha incrementado considerablemente su frecuencia. En adultos el SIDA es el principal factor predisponente en más del 80 % de los casos. El CDC (Center for Disease Control) de Atlanta indica que sólo el 1 % de la población infantil menor de 13 años infectada por el VIH contrae la enfermedad. Las palomas y otras aves son reservorios del hongo y fuentes de infección, ya que albergan en su organismo al *C. neoformans* sin desarrollar la enfermedad debido a que su elevada temperatura corporal es de aproximadamente 42° C. En estas condiciones el microorganismo sobrevive pero no se desarrolla. La viabilidad de las levaduras encapsuladas en las excretas de las aves se debe a factores como la humedad, la alcalinidad y presencia de productos

nitrogenados, lo que les permite permanecer viables hasta más de dos años. Por ese motivo se ha aislado el *C. neoformans* var. *neoformans* de sitios donde se acumula el excremento de las palomas, como cornisas, cúpulas y áticos de edificios viejos, en pajaros de establos y segadoras de heno.

En México, el hongo se ha aislado en el 20.7% de las muestras de excrementos de palomas colectados en áreas urbanas; en menor proporción de verduras, frutas y excremento de otras aves. El *Cryptococcus neoformans* es responsable de la mayoría de las infecciones, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. En cambio el *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* se ha relacionado más con infecciones en individuos inmunocompetentes, y existe en zonas tropicales y subtropicales. Los individuos inmunocomprometidos que pueden desarrollar la infección padecen desnutrición, sarcoidosis, enfermedades de la colágena como lupus eritematoso sistémico, leucemia, linfoma, diabetes o han recibido trasplante. Sin embargo, también hay casos sin compromiso inmunológico.

Actualmente, debido al VIH, el grupo más afectado es el de pacientes con SIDA: se infectan 5 a 10% de los adultos y el 90% de éstos desarrolla meningitis. La infección ocurrió en 6.2% de 274,150 casos con SIDA informados al CDC hasta septiembre de 1993. Es más frecuente en hombres y en pacientes con SIDA, con relación de 4:1, tal vez debido a la mayor exposición de los hombres a este microorganismo. En niños el CDC señala que sólo el 1 % de la población menor de 13 años infectada por el VIH contrae la enfermedad.

La mortalidad actualmente reportada en la literatura internacional es de 10%.

Manifestaciones Clínicas

C. neoformans puede cursar con compromiso pulmonar, el cual puede progresar, regresar espontáneamente o inclusive, permanecer estable durante largos períodos de tiempo. El hongo se puede diseminar por vía hematógena, a cualquier órgano o sistema, particularmente al SNC, en donde origina meningoencefalitis.

- **Criptococosis Pulmonar:**

Generalmente, las lesiones pulmonares se encapsulan y sanan. La criptococosis pulmonar crónica ha sido reportada ocasionalmente. Las manifestaciones clínicas no son específicas; los principales signos y síntomas son: tos y escaso esputo mucoso con o sin hemoptisis, febrícula, malestar general y pérdida de peso y en menor cantidad expectoración mucopurulenta y disnea.

El diagnóstico de la criptococosis pulmonar requiere la visualización del agente causal en secreciones respiratorias, o bien de su aislamiento por cultivos a partir de las mismas. La identificación de un aislamiento se realiza mediante el estudio de las características micro morfológicas y la ayuda de ciertas pruebas bioquímicas que permiten su diferenciación de levaduras de otros géneros (producción de ureasa) o aún del mismo género (crecimiento a 37 °C y producción de fenol oxidasa). El sólo aislamiento de *C. neoformans* en cultivos debe interpretarse con cuidado, ya que puede no corresponder a un diagnóstico de criptococosis pulmonar; no obstante, obliga a la búsqueda de este hongo en otras localizaciones, fundamentalmente en pacientes inmunocomprometidos

- **Criptococosis de Sistema Nervioso Central:**

Difieren las manifestaciones clínicas de los que tienen SIDA y los no infectados. El 70 al 90% de los pacientes se presentan como una meningitis subaguda o meningoencefalitis. Puede haber cefalea, vomito, fiebre, cambios de la personalidad, perdida de la memoria, letargia y coma que se desarrollan en un periodo de 2 a 4 semanas. Signos como ambliopía, diplopía, estrabismo, nistagmos, fotofobia, neurorretinitis, hemorragia retinal y atrofia del nervio óptico pueden mostrarse. Se puede presentar papiledema importante que requiere de frecuentes drenajes espinales para prevenir un daño óptico irreversible. Las lesiones focales por *Cryptococcus* se manifiestan hasta en 1/5 parte de los pacientes con SIDA y dan lugar a datos de una masa ocupativa, tales como fiebre, dolor de cabeza, convulsiones, hemiparesia y estado mental alterado. Algunos otros presentan un cuadro clínico de lesión meningovascular en forma de pequeños eventos vasculares cerebrales. El diagnostico es difícil de establecer por los datos subagudos e inespecíficos. Debe sospecharse en pacientes inmunocomprometidos con los síntomas mencionados y en pacientes inmunocompetentes con datos de meningoencefalitis crónica.

Para el diagnostico deberá realizarse punción lumbar con medición de la presión de apertura y examen del LCR con tinta china, además de cultivo. La presión de apertura estará elevada aproximadamente en 200 mm de agua y el examen de tinta china mostrara la levadura encapsulada en 75% de los infectados por VIH y en 50% de los no infectados. El cultivo hace el diagnostico definitivo en el 90% de los infectados, la levadura tardara 3 a 4 días en crecer. La detección de antígenos de Criptococo es un método diagnostico adjunto que detecta los falsos negativos en la tinta china. Sale positivo en el 90% de los casos de HIV positivos, y en los HIV negativos es

discretamente menor. Debe realizarse TAC o RMN previo a la realización de punción lumbar.

- **Criptococosis Cutánea:**

La criptococosis cutánea en individuos inmunocomprometidos constituye en su mayoría un signo de enfermedad diseminada, por ello hallazgos cutáneos en criptococosis diseminada indican un pronóstico pobre. La criptococosis diseminada presenta compromiso cutáneo (criptococosis cutánea secundaria) en 10 a 20% de casos. La importancia de las lesiones cutáneas radica en el diagnóstico temprano de criptococosis diseminada. Los sitios más frecuentemente involucrados, en criptococosis diseminada, son cabeza, cuero cabelludo y cuello. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples, indoloras o dolorosas. Causa casi todo tipo de lesiones] cutáneas, como pápulas, úlceras, pústulas, granulomas, abscesos subcutáneos, nódulos, vesículas, placas induradas eritematosas, lesiones herpetiformes o tipo molusco contagioso, masas tumorales y lesiones acneiformes. Las lesiones mucosas oro nasales son nodulares, granulomatosas o úlceras superficiales. Las infecciones criptococósicas necrotizantes de tejido blando inevitablemente tienen una alta mortalidad, incluso mayor al 80%. Formas generalizadas cutáneas se presentan especialmente en pacientes con SIDA. El diagnóstico diferencial es muy amplio por la gran variedad de presentación.

- **Criptococosis ósea.**

Las lesiones ocurren en alrededor del 10% de los casos reportados. Se diseminan lentamente sin proliferación periosteal, pero frecuentemente hay

atelirosis con diseminación a piel por extensión o seguida de una exploración quirúrgica, con multiplicación del hongo que contribuye a la secreción de pus. El hongo tiene preferencia por las prominencias óseas, los huesos del cráneo y las vértebras.

- **Criptococosis visceral.**

Cualquier órgano o tejido del cuerpo es susceptible de invasión. Las lesiones granulomatosas son habitualmente sintomáticas, con parecido histológico a cáncer maligno. Las lesiones del ojo incluyen papiledema, uveítis, retinitis y queratitis. La endocarditis es una manifestación rara.

DIAGNOSTICO

Estudios de Gabinete:

- **Radiología torácica.** Básicamente tres tipos de patrones: masas, consolidación de espacios aéreos y opacidades bilaterales y múltiples. Las masas pulmonares pueden presentarse como nódulos múltiples, pero lo habitual son nódulos solitarios típicamente localizados en la periferia del pulmón, de tamaño variable (de milímetros a varios centímetros de diámetro). El derrame pleural no es una manifestación común.
- **Neuroradiología.** La mayoría de los pacientes con criptococosis en SNC no presentan habitualmente anomalías en la tomografía computada (TC); sin embargo, algunas de las imágenes observadas en TC, resonancia magnética, han mostrado: hidrocefalia, aumento meníngeo extenso, obliteración del cuarto ventrículo, granuloma intraventricular, edema rodeando a la fisura de Silvio, aumento del lóbulo frontal y occipital, cuerpo

calloso, cerebelo y plexo coroide. Las imágenes muestran múltiples lesiones nodulares hipodensas y/o pequeñas calcificaciones dispersas.

- Radiología músculo-esquelética. Las lesiones son de tipo osteolítico con márgenes discretos con poca o ninguna reacción periosteal.
- Radiología abdominal. Las imágenes, compatibles con una hepatitis son variables, corroboran la hepatomegalia y presentan ecogenicidad hepática disminuida.

Diagnóstico de laboratorio.

El líquido cefalorraquídeo es el espécimen en donde con mayor frecuencia se hace el diagnóstico de criptococosis; sin embargo otros productos como esputo, pus, orina, material fecal y muestras de tejido también pueden ser analizados.

- Examen directo en fresco con tinta china o nigrosina. El tamaño de *C. neoformans/C. gattii* (4 – 20 μm de diámetro) permite una fácil observación con tinción negativa. Revela una clara aureola, imagen debida a la cápsula, en torno a las células de *Cryptococcus*. Muy ocasionalmente pueden observarse pseudomicelios.
- Cultivo. *Cryptococcus neoformans/C. gattii* son fáciles de cultivar en los medios convencionales (Sabouraud dextrosa, malta dextrosa, papa dextrosa), adicionados con cloranfenicol y sin cicloheximida. Los cultivos se mantienen a 30°C y a 37°C, al menos durante una semana. El cultivo levaduriforme es inicialmente blanco, pero posteriormente se torna beige y marrón-amarillo. Si las levaduras poseen grandes cápsulas, esto se verá

reflejado en la presentación de una morfología colonial de aspecto brillante, mucoso y escurrido; por el contrario, si el material capsular es escaso, la morfología macroscópica se traducirá en colonias secas y opacas. El medio de Níger (Staib agar), es aconsejable como primocultivo, sobre todo en los casos del aislamiento del hongo a partir de especímenes muy contaminados, como esputo o materia fecal. En este medio, las colonias de *C. neoformans* crecen de color marrón oscuro, distinguibles de otras levaduras como *Cándida* spp, *Trichosporon* spp o *Rhodotorula* spp.

- **Bioquímica.** *C. neoformans*/*C. gattii*, comparten con el resto de los miembros del género, las siguientes características: son levaduras ureasa positivas, no reductores de nitratos a nitritos, no fermentadores de azúcares, pero son las únicas especies que crecen bien a 37°C y manifiestan la presencia de laccasas (productoras de melanina) cuando crecen sobre sustratos que contienen compuestos polifenólicos como el agar Níger o el agar-DOPA. *C. neoformans* se diferencia con facilidad de *C. gattii* pues en agar CGB es sensible a la L-canavanina y no utiliza la glicina como única fuente de carbono y nitrógeno, asimila la D-prolina y sus ureasas son resistentes a la acción del EDTA; *C. gattii* presenta las propiedades inversas.
- **Serología.** Las pruebas tradicionales, tales como la identificación de anticuerpos fluorescentes, hemaglutinantes y fijadores del complemento, han sido poco satisfactorias debido a que la producción de anticuerpos es muy débil; en cambio, el polisacárido capsular es demostrable en los productos patológicos (especialmente en líquido cefalorraquídeo, suero y orina) durante fases activas de la micosis. Por lo anterior, **la prueba de aglutinación con látex sensibilizado con anticuerpos anti-*Cryptococcus*, es la prueba diagnóstica de elección, debido a su alta sensibilidad y especificidad para reconocer al antígeno polisacárido.** La prueba de aglutinación con látex también se correlaciona con los ascensos y descensos de los títulos de anticuerpos durante el curso de la enfermedad y

la respuesta al tratamiento. La prueba de aglutinación con látex es útil para efectuar el diagnóstico, e identifica a los diferentes serotipos (A, B, C y D) que conforman al complejo C. *neoformans/C.gattii*.

Histopatología.

En general, la criptococosis está caracterizada por la falta de reacción histológica. Las lesiones por criptococos pueden presentar un cuadro de granuloma histiocítico puro. Grandes histiocitos mono o multinucleados se apoyan en un delicado estroma. El tamaño de las células fúngicas varía. El diámetro de la mayoría de ellas, sin incluir la cápsula, oscila entre 4 - 10 μm . En lesiones activas, células gemantes son encontradas sin dificultad. En lesiones viejas o aquellas con importante reacción celular y pocas células fúngicas, la gemación es difícil de demostrar. Cuando la gemación es extremadamente activa pueden presentarse pseudohifas.

La criptococosis está caracterizada por la falta de reacción histológica; el hongo se multiplica en abundancia en histiocitos. La morfología se estudia tinciones fúngicas específicas: los preparados histológicos del material de biopsia se tiñen con PAS, con la cual las células fúngicas adquieren aspecto rojo; con la técnica de Grocott-Gomori las células de *Cryptococcus* se observan negras y para identificar cápsula, se recomienda la técnica de mucicarmín de Mayer.

TRATAMIENTO

La meningitis por *Cryptococcus* spp. no tratada siempre es fatal. La anfotericina B sola se administra a dosis de 0.5 a 0.7 mg/kg/día, pero el tratamiento más adecuado es la combinación de anfotericina B a dosis de

0.3 a .5 mg/ kg/día más fluocitosina durante cuatro semanas. Este esquema se acepta en pacientes sin factores de riesgo con alta frecuencia de recaídas. La fluocitosina se administra inicialmente, de 100 a 150 mg/kg/día, dividida en cuatro dosis, durante seis a diez semanas en pacientes con función renal normal.

Los pacientes que no toleran la anfotericina B, pueden tratarse con fluconazol más fluocitosina durante seis semanas. Debe realizarse punción lumbar de control a las dos semanas del tratamiento. La anfotericina B intratecal se emplea en pacientes que no responden a su administración intravenosa y que no toleren los azoles. Los pacientes inmunocompetentes no requieren tratamiento supresivo crónico. El esquema más adecuado es la anfotericina B a la dosis de 0.7 mg/kg/día por dos a tres semanas para una dosis total de 750 a 1000 mg con o sin fluocitosina, 100 mg/kg/día, seguidos de manejo de consolidación con fluconazol 400 mg diarios en adultos o 6 a 12 mg/ kg/día en niños durante 6 a 12 meses.

En los pacientes con SIDA el tratamiento no erradica la infección; la meta es lograr la remisión clínica y administrar tratamiento supresivo crónico para prevenir recaídas. El tratamiento crónico de mantenimiento en pacientes con SIDA que recaen debido a su estado grave de inmunosupresión, se realiza con fluconazol a dosis de 3 mg/kg/día El tratamiento de consolidación puede ser con itraconazol a dosis de 200 mg dos veces al día en adultos y de 2 a 5 mg/kg/día/dosis en niños con un primer episodio o recurrencia de criptococosis cada 12 a 24 h. La mayoría de los países de América Latina no cuentan con 5-fluocitosina, por lo que se usan otras alternativas de tratamiento. En Colombia, según protocolo de estudio y manejo de pacientes con criptococosis [64], se establece que en caso de no contar con 5-fluocitosina se puede utilizar anfotericina B 0,7 mg/kg de peso/ día IV + fluconazol 800 mg/día VO durante 2 semanas en la fase de inducción. En la

fase de mantenimiento se utiliza fluconazol 800 mg/día VO por un mínimo de 8 semanas.

Para determinar la curación micológica en casos de meningitis y valorar la suspensión del tratamiento, se debe tomar en cuenta la negativización de los cultivos de LCR.

PRONÓSTICO

Los pacientes inmunocompetentes generalmente tienen buen pronóstico. No lo tienen los que padecen cáncer o SIDA. El riesgo de mortalidad aumenta en pacientes inmunocomprometidos.

Las características fisiopatogénicas del hongo influyen en la presentación clínica, la evolución de la enfermedad y también en la respuesta al tratamiento.

Criptococosis del Sistema Nervioso Central
Espectro Fisiopatogénico

Criptococosis del Sistema Nervioso Central

Espectro Fisiopatogénico

La criptococosis incrementó su frecuencia a partir del advenimiento del SIDA en la década de los 80s, sin embargo a partir de la terapia antirretroviral altamente efectiva, a mediados de los 90s, su frecuencia ha venido en descenso en países desarrollados, a tal grado que en Francia se ha reportado una disminución de la frecuencia de criptococosis del 46%.

En los Estados Unidos también se ha observado una reducción en la frecuencia de la criptococosis, disminuyó de 2,4 - 6,6% (1992-1993) a 0,2 - 0,7% (2000).

En los países con poco acceso a la terapia antirretroviral altamente efectiva la frecuencia de la criptococosis, aun es alta.

A nivel mundial se presentan más de 1,000,000 de casos anuales de neurocriptococosis, con un total de 625,000 defunciones, que en su mayoría provienen de África Subsahariana.

Los casos no asociados a SIDA en su mayoría corresponden a pacientes con neoplasias, lupus eritematoso sistémico, trasplante de órgano sólido o médula ósea, diabetes, sarcoidosis, tratamiento con corticoides y quimioterapia.

La criptococosis ha repuntado como un problema epidemiológico en los últimos años; los brotes de Vancouver, Canadá en pacientes inmunocompetentes y los casos de Puget Sound en Washington, produjeron un gran número de casos que obligaron a que la enfermedad se declarara

como de notificación obligatoria.

Los reportes de criptococosis en hospederos inmunocompetentes, son infrecuentes, y muchas veces un estudio inmunológico cuidadoso revela defectos en su estado inmunitario como factor predisponente a la enfermedad. En contraste, la presencia de criptococosis en pacientes inmunocompetentes se ha observado en infecciones por *Cryptococcus gattii*, especialmente en comunidades en donde esta especie es endémica.

Cryptococcus neoformans var. *grubii* y *C. neoformans* var. *neoformans*, son levaduras de distribución cosmopolita que afectan principalmente a pacientes inmunocomprometidos.

C. neoformans var. *grubii* se aísla en suelos contaminados con excrementos de palomas y otras aves, *C. neoformans* var. *neoformans*, se encuentra en heces de palomas. *C. neoformans* var. *gattii* que afecta principalmente a hospederos inmunocompetentes, se ha aislado de eucaliptos de la variedad *Eucalyptus calmodulensis*, *Eucalyptus tereticornis* y en una gran variedad de árboles de diversos géneros y familias.

El género *Cryptococcus* incluye cerca de 100 especies, de las cuales, solamente el complejo *Cryptococcus neoformans* / *Cryptococcus gattii* han sido demostrados como patógenos para el humano. Aunque de manera esporádica se han reportado casos producidos por *C. albidus*, *C. laurentii*, *C. uniguttulatus*, *C. humicola*, *C. curvatus* y *C. luteolus*. *C. neoformans* se divide en tres variedades que comprenden a *C. neoformans* var. *grubii* (serotipo A), *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D) y otros híbridos.

La presencia de *Cryptococcus* a nivel de alvéolos pulmonares activa una respuesta celular y humoral que en el paciente inmunocompetente es suficiente para el control de la infección primaria. La respuesta depende de

la activación de macrófagos y neutrófilos por linfocitos sensibilizados y de la respuesta humoral con anticuerpos opsonizantes IgG e IgM, con la resolución del 90% de los casos.

La susceptibilidad a la infección depende sobre todo de alteraciones en la inmunidad celular y humoral, que propician que el hongo no sea eliminado por el sistema de defensa a nivel de vías respiratorias, lo que favorece que la infección primaria invada el parénquima pulmonar y progrese por vía hematógica al SNC.

La infección del SNC es la complicación más grave de la criptococosis. Se presenta usualmente como meningitis o meningoencefalitis subaguda o crónica, en ocasiones con lesiones granulomatosas o pseudoquistes intraparenquimatosos. La meningitis se presenta en el 97% de los casos, la meningoencefalitis en el 2% y los criptococomas en el 1%.

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis del SNC difieren entre los pacientes con SIDA de los que no lo tienen. Los pacientes sin SIDA generalmente tienen sintomatología crónica, incluso varios meses antes de que se realice el diagnóstico.

En el 70 a 90% de los pacientes, la criptococosis se presenta como una meningitis subaguda o una meningoencefalitis. EL paciente puede sufrir cefalea de predominio frontal, temporal o retroocular que puede ser pulsátil y acompañarse de visión borrosa, fiebre intermitente de 38° C, escalofrío y sudoración que dura el mismo tiempo que la cefalea, síndrome de hipertensión intracraneana, papiledema, diplopía, náusea y vómito. También puede haber alteraciones de la conciencia como alucinaciones, desorientación, irritabilidad, pérdida de la memoria y convulsiones. Al evolucionar la enfermedad se presenta rigidez de nuca, hipersensibilidad del cuello, signos de Brudzinski y Kernig positivos.

Los cambios de personalidad, pérdida de la memoria, letargia y coma se desarrollan en un promedio de cuatro a seis semanas. Hay casos que

cursan sin cefalea, náusea, vómito, ni datos de irritación meníngea, rara vez ocurre parálisis de pares craneales. Ocasionalmente la lesión meningovascular se manifiesta en forma de pequeños eventos vasculares cerebrales. La afectación ocular se expresa por neuroretinitis, fotofobia, diplopía, nistagmus y estrabismo. En algunos pacientes la sintomatología de hipertensión intracraneana se acompaña de depresión de conciencia, que no responde al tratamiento médico y que rápidamente lleva a la muerte.

La habilidad de *Cryptococcus* para crecer a 37° C, es de crucial importancia para su sobrevivencia y en la producción de enfermedad en el humano. *Cryptococcus neoformans*, *C. gatti*, *C. laurentis* y *C. albidus* crecen a 37° C, mientras que las especies que no son capaces de desarrollarse bien a 37° C, no son consideradas patógenas para el humano. La habilidad del hongo para su desarrollo a 37° C, se encuentra bajo control genético. El gen de calcineurina A (CNCAL1) codifica para una proteína, una serina-treonina fosfatasa específica activada por la Ca²⁺- calmodulina, esencial para la sobrevivencia a 37° C a un pH de 7.3-7.4 en atmósferas de CO₂ de aproximadamente el 5%. También se han identificado genes que le permiten crecer a temperaturas más elevadas.

La cápsula de *C. neoformans* está compuesta principalmente por glucuronoxylomanan un polisacárido de alto peso molecular formado por un polímero de α -1-3 manano con presencia de ramificaciones de xilosa y ácido glucurónico y en menor cantidad por galactoxylomanan. La cápsula polisacárida tiene la capacidad de suprimir la proliferación de linfocitos T con la inhibición de la producción de linfocinas, que repercute en una respuesta humoral y celular muy pobre. El polisacárido capsular actúa también, enlazando anticuerpos dirigidos contra la pared celular y la cápsula. La pared celular del hongo está formada principalmente por manoproteína, que tiene un papel preponderante en la potenciación antigénica, que involucra a la respuesta inmune celular.

En el medio externo las levaduras son pequeñas y se encuentran pobremente capsuladas, lo que facilita su ingreso a los pulmones mediante inhalación. En contraste, dentro del humano, las concentraciones fisiológicas de CO₂, la limitación de hierro férrico y la presencia de suero causan el incremento del tamaño de la cápsula, confiriendo al hongo resistencia a las defensas del hospedador. La presencia de esta gran cápsula, es capaz de bloquear la capacidad opsonisante del complemento y de los anticuerpos contra *Cryptococcus*, y puede limitar la producción de óxido nítrico, que es un inhibidor contra el desarrollo de hongo y que puede interferir en el proceso de presentación de antígeno.

El neurotropismo de *Cryptococcus neoformans* hacia el SNC, como órgano blanco a partir de los pulmones es debido a que en el líquido cefalorraquídeo no existe factor anticriptocócico y por la presencia de sustratos que estimulan su desarrollo, como la asparagina y creatina. Además de que el SNC es rico en catecolaminas.

El hongo tiene la capacidad de producir ureasa y feniloxidasas. La feniloxidasas oxidan las catecolaminas transformándolas en melanina. Está bien demostrado que *Cryptococcus neoformans* tiene la capacidad de producir melanina polimerizada durante una infección. La melanina se deposita en la pared celular e incrementa la carga electrostática negativa que es capaz de proteger al hongo contra la fagocitosis. Está bien demostrado que las células melánicas son más resistentes a la fagocitosis, que las no melánicas de *Cryptococcus neoformans*.

La melanina actúa como un antioxidante protegiendo al hongo de los agentes oxidantes que actúan como mediadores de la destrucción de microorganismos en el interior de los macrófagos.

La melanina es capaz de activar tanto la vía clásica como la vía alterna del complemento con la inducción de respuesta inflamatoria, lo que explica las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Entre las propiedades de la melanina, se encuentran también la función de escudo térmico para el hongo, tanto para el calor como para el frío.

Asimismo la melanina funciona como un escudo protector en contra de los anticuerpos del hospedero.

Se ha observado que la melanina es capaz de reducir la susceptibilidad del hongo contra el efecto de antimicóticos como la anfotericina B y caspofungina. Lo anterior pudiera explicarse, debido a que la capa de melanina disminuye la permeabilidad celular

Se ha observado que la melanina de *Cryptococcus neoformans* inyectada intraperitonealmente en ratones produce la formación de granulomas en hígado, bazo y pulmón. La formación de los granulomas, se produce alrededor de las partículas de melanina, con una arquitectura histológica similar a la que se produce en las reacciones a cuerpo extraño. La respuesta se produce debido a que este tipo de melanina no puede ser lisada por las enzimas del hospedero y podría explicar la formación de granulomas en pacientes con criptococosis.

La levadura, también es capaz de producir D-manitol, que puede contribuir a la producción de edema cerebral debido al incremento de la osmolaridad del líquido cefaloraquídeo y se ha implicado como factor de virulencia por su capacidad de recoger radicales libres con la consecuente desactivación de los mecanismos de muerte intracelular.

Cryptococcus libera polisacáridos de alto peso molecular en la etapa de

reproducción activa, que incrementan la viscosidad del líquido cefalorraquídeo y contribuyen a la producción de bloqueo en su reabsorción a nivel de las granulaciones de Paccioni. Por lo anterior al polisacárido se le ha implicado como causa del edema cerebral. Este polisacárido se encuentra constituido por trehalosa. La trehalosa incrementa de manera importante la viscosidad del medio e impide el movimiento de las proteínas y otras moléculas.

La trehalosa es un carbohidrato formado por dos unidades de glucosa unidas por sus carbonos 1 en posición alfa (1,1- α , α), es un azúcar no reductor, es decir, que no sufre reacciones de oxidación como la glucosa, lo que lo hace química y térmicamente estable, que funciona como protector y estabilizador de membranas y estructuras celulares. El carbohidrato se encuentra en bacterias, levaduras, crustáceos y nemátodos entre otros. Se sabe que la trehalosa le confiere la capacidad a varias levaduras para mantener un metabolismo activo en forma latente durante largos periodos y soportar altas temperaturas. Los microorganismos que la sintetizan la acumulan en el citoplasma de las células en altas cantidades, antes de formar esporas, en condiciones ambientales desfavorables como altas temperaturas, deshidratación y metales pesados. El mantenimiento del metabolismo en forma latente puede explicar la persistencia del hongo en las lesiones por largos periodos y las recaídas en algunos casos.

Tanto el D-manitol como el polisacárido capsular, cubren ampliamente la superficie del cerebro y los espacios de Virchow-Robin, lo que puede explicar la extensión del edema cerebral. La presencia de edema cerebral produce una disminución de la compliance cerebral que conlleva a la producción de hipertensión endocraneal que se manifiesta en la mayor parte de los casos con cefalea, papiledema, pérdida de la visión, trastornos de

conciencia y reflejos patológicos. La hipertensión endocraneal con una presión de apertura de > 250 mm de H_2O , se encuentra presente en más del 50% de los pacientes con SIDA que se encuentra asociado a una carga micótica elevada en ausencia de respuesta inflamatoria, por ende este déficit neurológico no responde bien al manejo con manitol y dexametasona.

En los pacientes con presencia de respuesta inflamatoria cerebral, esta es de magnitud variable pero de menor intensidad a la que ocurre en la meningitis bacteriana. En el infiltrado inflamatorio existe predominio de mononucleares, mientras que los polimorfonucleares son escasos.

Las alteraciones histológicas que se producen, son las de una meningitis granulomatosa. Pueden encontrarse pequeños granulomas (criptocomas) y pseudoquistes localizados principalmente en la corteza cerebral (no se les consideran quistes verdaderos debido a la ausencia de una cápsula). De manera ocasional los granulomas y los pseudoquistes pueden ser de gran tamaño. Los pseudoquistes están constituidos por un material gelatinoso con gran número de levaduras encapsuladas en su interior. Estas colecciones pueden ser de gran tamaño y de manera general se les ha denominado quistes gelatinosos. Se localizan con mayor frecuencia en la fosa media, ganglios basales y mesencéfalo. La presencia de azúcares del tipo de la trehalosa es característica de los quistes gelatinosos de *Cryptococcus neoformans*.

La virulencia de *Cryptococcus neoformans* es multifactorial y va a depender de la expresión cuantitativa de factores como: la producción de melanina, D-manitol, bloqueo de la capacidad opsonisante, capacidad de desarrollo a 37° C (Gen de calcineurina A), inhibición de la producción de linfocinas, incremento del tamaño capsular, limitación de la producción de óxido nítrico, interferencia del proceso de presentación de antígeno y producción de

trehalosa. Los factores mencionados se encontrarán en estrecha relación con el estado inmunológico del hospedero, mecanismo de infección y dosis infectante. Aun hace falta conocer a fondo los mecanismos de patogenicidad implicados que nos ayuden a desarrollar nuevas estrategias para el manejo de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Perez, Celina et al. Estudio clínico-epidemiológico de la criptococosis en Venezuela, años 1994-2003. *Kasmera* [online]. 2009, vol.37, n.2 [citado 2015-03-29], pp. 140-147
- 2.. Tello, Mercedes et al. Criptococosis. Artículo de revisión. *Rev. Méd. Risaralda* 2013; 19 (2):147-153
3. Vázquez Tsuji O, Martínez Barbabosa I, Campos Rivera T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediatrica Mex.* 2005;26:18-28.
4. Jonh R. P, William Ed, Francoise D et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 291-322.
5. Shih CC, Chen YC, Chang SC, Luh Kt, Hsieth Wc. Cryptococcal meningitis in non-HIV infected patients. *Q J Med* 2000; 93:245-251.
6. Bety Gómez Arias, Luis A. Zarco Montero Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb* 2011; 27:19-27.
7. **www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/.../criptococosis.html**
8. Pickering LK, Peter G, Baker C, Gerber MA, MacDonald MD. Infecciones por *Cryptococcus neoformans*. En: *Red Book Enfermedades Infecciosas en*

Pediatría. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics 25a . ed. Medica Panamericana 2001;pp210-1

9. Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR. Criptococosis. En: Enfermedades Infecciosas. Bases Clínicas y Biológicas. 5 a ed. McGraw-Hill Interamericana 1999;pp200-1.

10. Closets F, Barrabes A, Cotty F. Mycoses et parasitoses opportunistes au cours du SIDA, Bull. Soc. Fr. Mycol Med 1989;18:97

11. Peralta, Mirta Beatriz y BAVA, Amadeo Javier. Criptococosis pulmonar en una paciente con SIDA. *Acta bioquím. clín. latinoam.* [online]. 2009, vol.43, n.1 pp. 31-35.

12. De Vivero Andrés, MD ; Sossa Mónica Patricia, MD; Ojeda Paulina, MD; Carrillo Jorge, MD. Criptococosis pulmonar: revisión de 20 años de experiencia Hospital Santa Clara E.S.E. Artículo Original, Revista Colombiana de Neumología; 16 (1): 33-41.

13. Lopez Felix, Pablo. Criptococosis del Sistema Nervioso Central. Revista Mexicana de Neurociencia 2002; 3 (1): 34-36.

14. Hagen F, Boekhout T. The Search for the Natural Habitat of *Cryptococcus gattii*. *Mycopathologia* 2010;170:209-11.

15. Hagen F, Van Assen S, Luijckx GJ, Boekhout T, Kampinga GA. Activated dormant *Cryptococcus gattii* infection in a Dutch tourist who visited Vancouver Island (Canada): a molecular epidemiological approach. *Med Mycol* 2010;48:528-31.

16. Odom A, Muir S, Lim E, Toffaletti D, et al. Calcineurin is required for virulence of *Cryptococcus neoformans*. EMBO J 1997;16:2576-89.

17. Rosas AL, Mac Gill RS, Nosanchuk JD, Kozel TR, Casadevall A. Activation of the alternative complement pathway by fungal melanins. Clin Diagn Lab Immunol. 2002; 9:144-8.

18. Murphy JW, Mosley RL, Cherniak R, Reyes GH, Kozel TR, Reiss E. Serological electrophoretic, and biological properties of *Cryptococcus neoformans* antigens. Infect Immun 1988;56:424-31.

19. Feldmesser M, Tucker S, Casadevall A. Intracellular parasitism of macrophages by *Cryptococcus neoformans*. Trends Microbiol 2001;9:273-8.

20. Upton A, Fraser JA, Kidd SE, et al. First contemporary case of human infection with *Cryptococcus gattii* in Puget Sound: evidence for spread of the Vancouver Island outbreak. J Clin Microbiol. 2007;45:3086-8.

21. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont B, Lortholary O. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART eras. AIDS 2004;18:555-62.

22 Moreno-Sánchez M., Cortez-Franco F. Quijano-Gomero E., Serrano-Guillén G, Carayhua, Pérez D. Manifestaciones cutáneas de Criptococosis diseminada en un paciente con VIH/SIDA. Dermatología Peruana 2007; 17(3):184-192

Dr. Oscar Vázquez Tsuji.

Jefe del Servicio de Parasitología y Micología. Instituto Nacional de Pediatría.

Presidente del Comité de Estancia Hospitalaria. Instituto Nacional de Pediatría. México

Dra. Gabriela Marianela Salazar Alvarado.

Médico Residente de Tercer Año de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. México.

Dra. Teresita Campos Rivera.

Médico adscrito al Servicio de Parasitología. Instituto Nacional de Pediatría. México.