

Criptococosis ocasionada por cryptococcus neoformans variedad gattii

Jairo Lizarazo · Cúcuta, Mario Mendoza · Cartagena, Diana Palacios · Bogotá, Adriana Vallejo · Florencia, Alberto Bustamante · Medellín, Ernesto Ojeda · Bogotá, Angela Restrepo · Medellín, Elizabeth Castañeda · Bogotá

Introducción y objetivo: *Cryptococcus neoformans*, agente etiológico de la criptococosis presenta dos variedades (*neoformans* y *gattii*), las cuales causan diferentes formas clínicas, específicas para la variedad. Estas diferencias tienen relación con el hospedero, su respuesta inmune, los hallazgos clínicos, paraclínicos y de evolución. El objetivo del trabajo fue establecer las características clínicas y de laboratorio en pacientes colombianos afectados por la var. *gattii*, destacando su morbimortalidad.

Diseño: estudio observacional descriptivo.

Métodos: se analizaron las historias de 20 pacientes con afección sistémica por *C. neoformans* var. *gattii* diagnosticados entre 1988 y 1999. Se consignaron los datos demográficos, la procedencia, la información clínica, la evolución, las secuelas y el tratamiento.

Resultados: quince pacientes fueron hombres y cinco mujeres, con edad promedio de 32 años; cuatro de ellos eran menores de 12 años. Los pacientes procedían de ocho departamentos; 12 de ellos de Norte de Santander. Los síntomas meníngeos motivaron la consulta en 18 pacientes y la afección pulmonar (criptococoma) en los dos restantes pero, posteriormente, éstos presentaron compromiso meníngeo. Los síntomas predominantes (más del 55%) fueron cefalea, vómito y fiebre. El 80% de los pacientes fueron considerados inmunocompetentes. El curso de la enfermedad fue severo ya que siete (35%) pacientes murieron un mes después del diagnóstico y otros siete sufrieron pérdida de la agudeza visual y/o de la visión.

Conclusiones: se destaca la severidad de la afección por la var. *gattii*, su mortalidad y la morbilidad, lo cual señala la necesidad de un pronto diagnóstico de la variedad infectante de *C. neoformans* (*Acta Med Colomb* 2000; 25: 171-178).

Palabras clave: *criptococosis*, *C. neoformans* var. *gattii*, morbilidad, mortalidad.

Introducción

La criptococosis puede ser ocasionada por las dos variedades de la levadura *Cryptococcus neoformans*, a saber, var. *neoformans* (serotipos A, D y AD) y var. *gattii* (serotipos B y C) (1). Observaciones recientes han demostrado que las preferencias de las dos variedades por sus respectivos hospederos están relacionadas con su estado inmune (1-3). Es así como *C. neoformans* var. *neoformans* de carácter cosmopolita, tiene una fuerte predilección por individuos inmunosuprimidos, constituyendo los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la población blanco. Por el contrario, *C. neoformans* var. *gattii* limitado geográficamente a ciertas áreas tropicales, afecta principalmente a hospederos normales o inmunocompetentes (1,2, 4).

Uno de los principales problemas de la criptococosis ocasionada por la var. *gattii*, es su alta morbilidad, destacándose la pérdida de la visión, complicación que es infrecuente con la var. *neoformans*. En Papua, Nueva Guinea, se ha descrito que la pérdida total de la visión ocurre en 31 % de los pacientes afectados con la var. *gattii* (5), mientras que ella sólo se presenta en 1,1 % de pacientes con SIDA y criptococosis por var. *neoformans* (6). En Colombia, la

Dr. Jairo Lizarazo: Hospital Erasmo Meoz, Cúcuta; Dr. Mario Mendoza: Hospital Universitario, Cartagena; Dra. Diana Palacios: Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá; Dra. Adriana Vallejo: Hospital María Inmaculada, Florencia; Dr. Alberto Bustamante: Universidad de Antioquia, Departamento de Pediatría, Medellín; Dr. Ernesto Ojeda: Clínica San Pedro Claver, ISS, Bogotá; Dra. Angela Restrepo: Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín; Dra. Elizabeth Castañeda: Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

criptococosis es ocasionada por las dos variedades del hongo, en 92,6% por la var. *neoformans* y en 7,4% por la var. *gattii* (7).

De 1986 a 1999 se confirmaron 26 casos de criptococosis ocasionados por la var. *gattii*, por el Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud, en 20 de los cuales fue posible obtener datos clínicos. El objetivo de este trabajo fue establecer las características de estos pacientes afectados por la var. *gattii*, con el fin de determinar la morbimortalidad ocasionada por este agente.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo en el cual se analizaron las historias clínicas de 20 pacientes con afección sistémica por *C. neoformans* var. *gattii*, diagnosticados entre 1988 y 1999.

Los elementos relacionados con el diagnóstico por el laboratorio fueron el examen citoquímico y microbiológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), la visualización de las blastoconidias capsuladas con tinta china, el resultado de los cultivos y la determinación de la antigenemia. La variedad de los aislamientos fue determinada mediante el cultivo en el medio de canavanina - glicina - azul de bromotimol (CGB) (7,8). El serotipo se estableció inicialmente con antiseros específicos obtenidos en conejo (9) y posteriormente, con el empleo del estuche comercial con anticuerpos policlonales específicos (Crypto-Check, Iatron, Japón).

El análisis de las historias clínicas permitió consignar datos demográficos tales como género, edad y procedencia, además de la información clínica concerniente a los síntomas y signos, la evolución, las secuelas y el tratamiento.

Resultados

El promedio de edad de los 20 pacientes fue de 32 años (rango 8-68 años), con predominio del género masculino (75%). Doce de los pacientes provenían del departamento de Norte de Santander, dos de Arauca, mientras que, Sucre, Antioquia, Caquetá, Cundinamarca, Vaupés y Santafé de

Bogotá presentaron casos únicos. En la Tabla 1 se consignan los datos de edad, género, procedencia, año de diagnóstico y los hallazgos clínicos más relevantes de cada uno de los pacientes. Siete de estos casos habían sido previamente informados (10).

Los síntomas más importantes fueron cefalea (95%), vómito (75%) y fiebre (55%) (Tabla 2). En dos pacientes los síntomas respiratorios fueron el motivo inicial de consulta. La evolución de la enfermedad tuvo un rango de siete días a siete meses, con un promedio de 45 días. Los signos clínicos más relevantes fueron la rigidez nucal con signos meníngeos (60%), el papiledema bilateral (55%), la oftalmoplejía (40%) y la pérdida o disminución de la agudeza visual (25%) (Tabla 2).

En el momento del diagnóstico los hallazgos del laboratorio en el LCR fueron variables; en promedio, las células aumentaron a 73/dL (rango 0-246/dL) con predominio linfocítico en 79% de las muestras. Ocurrió disminución de la glucosa (promedio 28mg/dL, rango 1-76 mg/dL) y aumento de las proteínas (promedio 85 mg/dL, rango 12-253 mg/dL). El antígeno capsular varió en un rango de 1:64 a 1:32.768; el examen directo con tinta china reveló la presencia de las blastoconidias encapsuladas en todas las muestras examinadas. Todos los aislamientos recuperados fueron clasificados como *C. neoformans* var. *gattii*, serotipo B.

El cuadro clínico fue clasificado como meningitis crónica (más de un mes de evolución) en diez (50%) pacientes y aguda/subaguda en cuatro pacientes cada una. Un paciente presentó una hipertensión intracraneana y signos focales neurológicos mientras que el otro consultó por síntomas respiratorios y deterioro del estado general.

Tres pacientes (15%) tuvieron masas pulmonares catalogadas como criptococomas y en dos, el diagnóstico fue establecido mediante estudios radiológicos (radiografía simple y TAC de tórax) (Figura 1), seguido de punción y cultivo del aspirado de las masas pulmonares. Estos dos pacientes fueron llevados finalmente a cirugía para

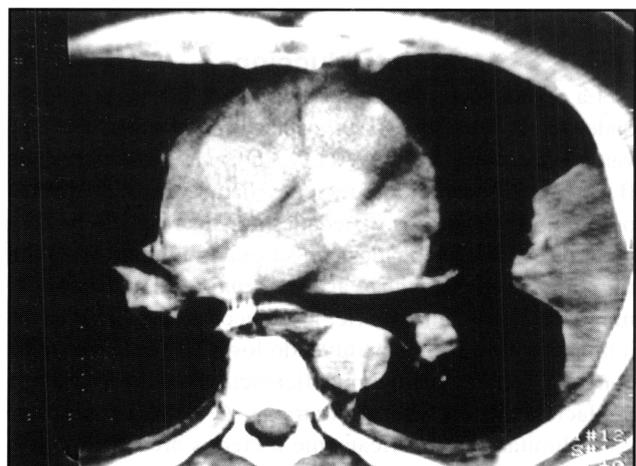
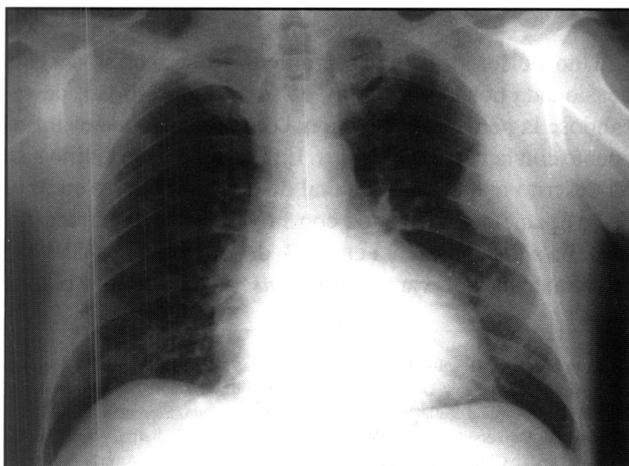


Figura 1. a. Rx de tórax y b. TAC de tórax: Criptococoma pulmonar: Masa homogénea, de bordes irregulares, bien definida, situada en la región lateral del lóbulo pulmonar superior izquierdo en proximidad a la pleura. No hay adenopatías. Caso 7.

Tabla 1. Datos demográficos, procedencia, año de diagnóstico y algunos hallazgos de los pacientes con criptococosis ocasionada por *C. neoformans* var. *gattii*

Reg.	Edad	Género	Procedencia	Año Dx	Hallazgos
1	60	M	El Zulia, NS	1988	Meningitis crónica. TAC cráneo: hidrocefalia y edema cerebral. No recibió tratamiento. Falleció a los 11 días del diagnóstico
2	48	M	Los Patios, NS	1989	Meningitis crónica, síntomas respiratorios, criptococoma facial. Tratamiento parcial con anfotericina B (275 mg). No seguimiento
3	41	M	Cúcuta, NS	1990	Meningitis crónica. Anfotericina B (1.340 mg). No seguimiento
4	49	F	Cúcuta, NS	1990	Meningitis crónica. Tratamiento parcial con fluconazol (1.600mg). No seguimiento
5	43	M	Cúcuta, NS	1990	Meningitis crónica. Anfotericina B (3.110 mg). Seguimiento por cuatro años, sin secuelas neurológicas
6	54	M	Cucutilla, NS	1993	Hipertensión endocraneana y signos focales neurológicos. TAC cráneo: criptococoma parietal izquierdo. Craneotomía y resección de la masa tumoral. Fluconazol (7.200 mg). Falleció a los 18 días del diagnóstico
7	41	M	Cúcuta, NS	1993	Meningitis crónica, criptococoma pulmonar. TAC cráneo normal. Dos recidivas de la meningitis, en la última se practicó resección de la masa pulmonar. Anfotericina B (5 g, dosis total para los tres episodios) y fluconazol 400 mg/día x 16 semanas en el segundo episodio y en el tercero 400 mg/día x siete meses. Seguimiento por seis años. Pérdida agudeza visual. VIH neg.
8	32	M	Sardinata, NS	1993	Meningitis subaguda. TAC cráneo: pseudoquistes corticales, infartos de núcleos basales. Anfotericina B (1.425 mg). Falleció a los 30 días del diagnóstico
9	8	F	Cúcuta, NS	1993	Meningitis subaguda. TAC cráneo: hidrocefalia de tipo comunicante. Falleció al día siguiente del diagnóstico
10	20	M	Cúcuta, NS	1994	Meningitis aguda. Trasplante renal, inmunosuprimido crónico. Fluconazol 400 mg/día x ocho semanas. Recaída de la meningitis tratada con anfotericina B (285 mg) más fluconazol 400 mg/día x 12 semanas. Fluconazol 200 mg/día hasta el momento (cinco años). TAC cráneo normal. Sin secuelas neurológicas. VIH neg
11	11	M	Cúcuta, NS	1995	Meningitis aguda. Tres recidivas en el primer año. TAC cráneo normal. Anfotericina B 250 mg x dos semanas, itraconazol 100 mg/día x dos meses. Primera recidiva anfotericina B (870 mg), segunda anfotericina B (165 mg) más itraconazol 100 mg/día x dos meses y en la tercera anfotericina B (470 mg). Pérdida de la visión. Seguimiento durante cuatro años. VIH neg
12	23	M	Chalán, Sucre	1996	Meningitis crónica y masa pulmonar sintomática. Criptococoma pulmonar. TAC cráneo normal. Toracotomía y lobectomía pulmonar. Anfotericina B (1.4 g) y fluconazol 200 mg/día. Recaída de la meningitis a los diez meses. Tratamiento con anfotericina (2.5 g) y fluconazol 200 mg/día, tres meses de seguimiento. Pérdida de la visión. VIH neg
13	11	M	Caucasia, Antioquia	1997	Meningitis crónica. Anfotericina B (2 g), itraconazol 200mg/día. Durante la hospitalización se deteriora la TAC, cráneo mostró infarto frontoparietal izquierdo. Secuelas: hemiparesia derecha, déficit auditivo y pérdida de la visión.
14	30	M	Bogotá	1997	Meningitis subaguda. Anfotericina B y fluconazol. VIH neg
15	35	F	Florencia, Caquetá	1997	Síntomas respiratorios y deterioro del estado general de dos meses de evolución. Masa pulmonar derecha. Durante la hospitalización presentó deterioro neurológico. TAC cráneo normal. Falleció a los cuatro días del traslado a Bogotá. VIH neg. Autopsia: criptococosis diseminada con compromiso de pulmón, cerebro, meninges y ganglios linfáticos parahiliares.
16	68	M	Cundinamarca	1998	Meningitis aguda. Cetoacidosis diabética. TAC cráneo normal. Fluconazol 400 mg/día x cinco días. Falleció al sexto día del diagnóstico. VIH neg.
17	12	F	Mitú, Vaupes	1998	Meningitis crónica. IRM cerebral: proceso inflamatorio meníngeo. Anfotericina B y fluconazol x 75 días 5 mg/kg/día. Déficit visual severo. Seguimiento a los dos meses. VIH neg.
18	28	F	Arauca, Arauca	1998	Meningitis subaguda. TAC cráneo normal. Anfotericina B 2 g, fluconazol 400 mg/día. Seguimiento por un mes. Déficit visual severo. VIH neg.
19	33	M	Tibú, NS	1999	Meningitis aguda. TAC cráneo normal. Anfotericina B (1,5 g). Pérdida visión. Seguimiento por seis meses. VIH neg.
20	50	M	Araucuita, Arauca	1999	Meningitis crónica. TAC cráneo lesión traumática órbita derecha. Anfotericina B. Falleció a los dos días del diagnóstico.

lobectomía parcial. La Figura 2 muestra el aspecto de la lesión tumoral en uno de los pacientes. En el restante se determinó el compromiso pulmonar por radiografía simple de tórax y se confirmó en la autopsia; ésta mostró una meningitis de predominio basal, con múltiples microquistes encefálicos localizados en los núcleos de la base y en las regiones basales de los lóbulos temporales y occipitales. En el pulmón derecho se encontró un gran criptococoma. Otro de los pacientes con antecedentes de tos y hemoptisis tenía infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, pero no fue sometido a otros estudios paraclínicos.

En 15 pacientes se obtuvieron imágenes diagnósticas cerebrales, TAC en 14 y en el restante, imagen por resonan-

Tabla 2. Síntomas y signos de los pacientes con criptococosis, ocasionada por *C. neoformans* var. *gattii*

Síntomas	n	%	Signos	n	%
Cefalea	19	95	Signos meníngeos	12	60
Vómito	15	75	Papiledema	11	55
Fiebre	11	55	Oftalmoplejía	8	40
Pérdida de la visión	5	25	Pérdida de la visión	5	25
Cambios mentales	4	20	VII par	4	20
Convulsiones	4	20	Cambios mentales	4	20
Tos	4	20	Paresias de miembros	3	15
Alteración de la conciencia	3	15	Alteración de la conciencia	3	15
Diplopía	3	15	Atrofia óptica	2	10

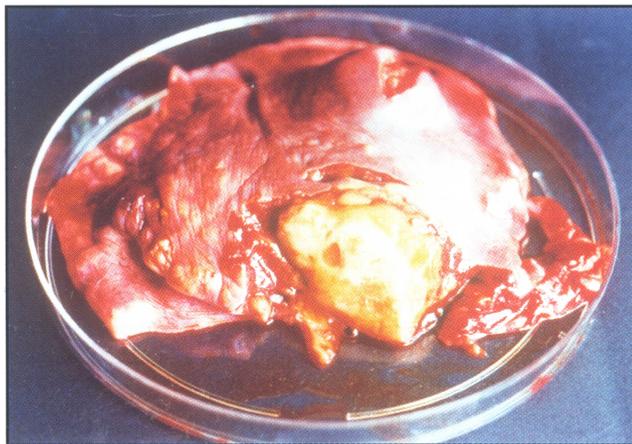
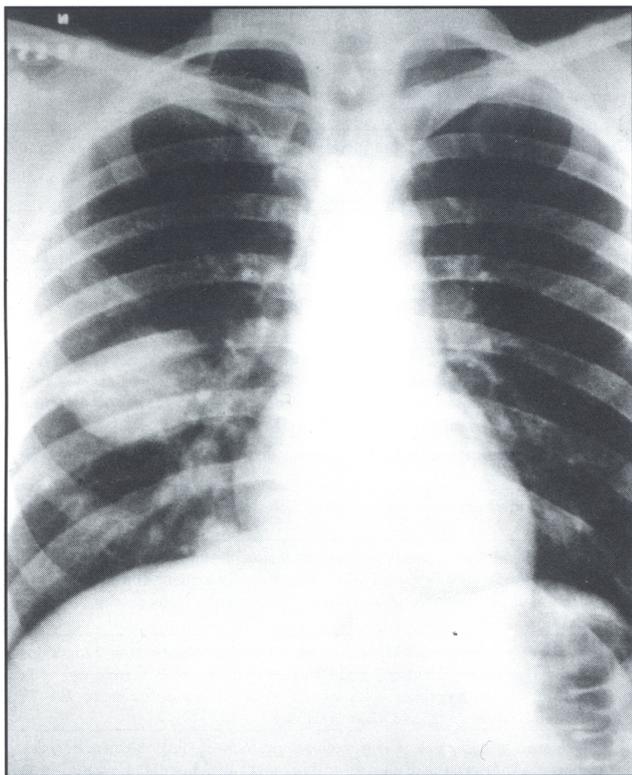


Figura 2. Criptococoma pulmonar derecho, a. Rx de tórax y b. Fotografía de la masa obtenida por lobectomía pulmonar. Caso 12.

cía magnética (IRM). En ocho (57%) pacientes la TAC inicial de cráneo fue normal; en los restantes pacientes los hallazgos variaron así: uno tenía una masa cerebral de localización parietal parasagital izquierda que correspondía a un criptococoma. Otro tenía pseudoquistes corticales e hipodensidades de los núcleos basales, interpretadas como lesiones por vasculitis. Dos pacientes tenían hidrocefalia de tipo comunicante. A un paciente se le documentó un infarto frontoparietal izquierdo y edema cerebral mientras que otro presentaba una lesión traumática de la órbita derecha. El paciente con IRM de cerebro mostró cambios compatibles con un proceso inflamatorio meníngeo.

En diez pacientes en los que se realizó la prueba de VIH, ésta se informó como no reactiva. Sólo un paciente tenía antecedentes de inmunosupresión por trasplante renal y otra tenía diabetes mellitus y fue hospitalizado por cetoacidosis diabética. El paciente con antecedente de trasplante renal y terapia inmunosupresora estuvo en tratamiento continuo con fluconazol por cinco años sin que se detectaran secuelas neurológicas. Observación similar fue hecha en otro paciente seguido por cuatro años.

La secuela más importante fue la disminución de la agudeza visual o la pérdida total de la visión. Un paciente perdió la visión en menos de 24 horas; cuatro presentaron recaídas de la meningitis, y en tres de ellos la agudeza visual se deterioró en el transcurso del tiempo. En siete de los sobrevivientes aparecieron alteraciones al fundoscopio; en dos cambios de normal a papiledema y atrofia óptica, y en cinco, de papiledema inicial a atrofia óptica. Los siete pacientes (35%) quedaron con atrofia óptica bilateral y déficit visual severo. En cuatro no fue posible realizar un seguimiento.

La mortalidad fue de 35% (7/20); el deceso ocurrió entre uno y 30 días después del diagnóstico. Tres recibieron tratamiento; uno con un criptococoma cerebral, falleció debido a hipertensión intracraneana a pesar del tratamiento quirúrgico y antimicótico. Otro, presentó como complicación infartos de los núcleos basales cerebrales secundarios a vasculitis asociada a la meningitis por *Cryptococcus*. Este paciente experimentó una disfunción valvular mitral diagnosticada en estadio avanzado de la enfermedad y a pesar del tratamiento con anfotericina B, falleció.

Tres pacientes murieron rápidamente antes de recibir tratamiento específico. Se trataron con antimicóticos 17 pacientes, dos con fluconazol únicamente y los otros 15 con anfotericina B; de éstos últimos cinco fueron manejados también con fluconazol y dos con itraconazol. La 5-fluorocitosina se administró en forma inconsistente.

Discusión

En Colombia, la criptococosis ocasionada por *C. neoformans* var. *gattii* ocurre sólo en 7,4% de los pacientes con la entidad (7). Estudios previos señalaban el aislamiento de esta variedad en los departamentos de Norte de Santander, Valle, Tolima, Nariño, Huila, Arauca y Vaupés (7). En el primero, la prevalencia de la meningitis por *C. neoformans* var. *gattii* es alta (78%) (7, 10), igual a la informada en el Territorio del Norte de Australia, una de las regiones más endémicas del mundo (11). En este estudio se informan, además, pacientes de otros departamentos tales como Antioquia, Sucre, Caquetá y Cundinamarca así como también del Distrito Capital de Bogotá.

En la presente serie predominó la población joven y del género masculino, similar a lo informado en otros estudios (1,2, 4). Además, en 80% de los pacientes no fue posible establecer compromiso del sistema inmune, hecho que ya ha sido informado en la literatura con esta variedad pero

que, sin embargo, no tiene una explicación clara. Se han considerado la virulencia de la var. *gattii* y la respuesta del hospedero (12). Se han estudiado los mecanismos de defensa, entre ellos el sistema del complemento y especialmente, la vía alterna, los neutrófilos, los monocitos y la inmunidad celular. En presencia de altas concentraciones séricas del polisacárido capsular del hongo, se activa la vía alterna del complemento, lo que conduce al depósito de opsoninas, facilitándose también la quimiotaxis de las células fagocíticas (12). Así mismo, los componentes de la cápsula ejercen propiedades inmunomoduladoras sobre el hospedero (12). Probablemente, las diferencias entre las variedades basadas en la composición química y en la estructura de los polisacáridos de la cápsula estén implicadas en la capacidad de unión al complemento y los efectos variables sobre la migración de los polimorfonucleares. Sin embargo, las diferencias descritas no explican completamente por qué las infecciones por *C. neoformans* var. *gattii* son tan raras en hospederos inmunocomprometidos.

Las infecciones por la var. *gattii* son más insidiosas; en una serie australiana, la duración promedio de los síntomas antes de la evaluación inicial fue más larga en los pacientes con var. *gattii* que en los pacientes con var. *neoformans* (46 vs. 7 días $p=0,03$)(2), hecho que coincide con nuestra serie. Rozenbaum, et al (13) señalaron que los pacientes inmunocompetentes, mayoritariamente afectados por la var. *gattii*, son más sintomáticos que los pacientes inmunocomprometidos, predominantemente infectados por la var. *neoformans*. En los pacientes con esta variedad es más probable que el LCR tenga proteínas mayores de 450 mg/dL, pleocitosis (mayor de cinco células) o un cultivo positivo ($p=0,01$)(2). Por el contrario, los títulos del antígeno son más altos en el LCR de pacientes con la var. *gattii* (2).

Llama la atención en nuestra serie el alto porcentaje (50%) de pacientes con papiledema bilateral al ingreso, lo cual concuerda con otros informe. En Papúa, Nueva Guinea, 45% de los pacientes se quejaban de dificultades visuales, incluyendo deterioro visual y visión doble, encontrándose cambios fundoscópicos en 53% de los casos (5). En Australia, país que también tiene una alta prevalencia de criptococosis por la var. *gattii*, se ha encontrado papiledema en 50% de los pacientes, comparado con 33% de los infectados por la var. *neoformans* (2). Rozenbaum, et al (13) encontraron que el papiledema es más frecuente en los pacientes inmunocompetentes, en los cuales predomina la var. *gattii*. Además, en la revisión de Rex et al (6) la incidencia de pérdida visual fue de 0,8% en los pacientes sin SIDA y de 1,1% en los pacientes con SIDA. En general, los pacientes infectados por la var. *neoformans* tienen menos secuelas neurológicas, con informes de 3% (1) y 11% (2).

Rex, et al (6) señalaron dos formas clínicas de pérdida de la visión por meningitis criptocócica que corresponden a diferentes mecanismos patogénicos. La primera se observa en personas jóvenes con patología de base y como ocurre en la neuritis óptica por otras etiologías, la pérdida

visual es rápida, de uno a tres días, a veces en cuestión de horas. Ocurre aumento de la presión de apertura y en el LCR la tinta china es positiva. La TAC de cráneo no muestra hidrocefalia pero los nervios ópticos pueden verse engrosados. El déficit visual es bilateral, severo y casi siempre permanente y comienza antes o poco después de iniciada la terapia antimicótica. Este cuadro se produce por infiltración micótica del nervio óptico. La inflamación desencadenada por el hongo explica el engrosamiento de los nervios ópticos, el compromiso vascular de sus vasos nutricios y la falta de elasticidad de las vainas nerviosas, lo cual empeora el daño vascular. Lo anterior favorece la lesión de los nervios ópticos puesto que el canal óseo óptico es rígido.

En la segunda forma, la pérdida visual lenta, se instaura más tardíamente afectando también a pacientes jóvenes que presentan al ingreso alta presión de apertura del LCR (mayor o igual a 300 mm) y tinta china positiva en el LCR, pero en quienes la incidencia de patología de base es baja. En estos casos, la TAC de cráneo muestra hidrocefalia, además del engrosamiento de los nervios ópticos. El déficit visual ocurre después de iniciada la terapia antimicótica siendo relativamente leve al comienzo. El papiledema es bilateral y simétrico y la secuela visual varía con su severidad. Los mecanismos patogénicos descritos en los dos síndromes no son excluyentes (6).

En los pacientes descritos por Seaton, et al (14), la pérdida visual fue de instauración lenta (mediana 21 días), excepto en dos pacientes, en los que ocurrió en menos de 24 horas, tal como sucedió en uno de nuestros casos. Señalan los mismos autores que los factores asociados con el progreso del edema del disco óptico que conduce a la atrofia del nervio, fueron la parálisis del VI par craneano y los títulos altos ($> 1:1024$) de antígeno capsular en LCR. Curiosamente, la presión intracraneana elevada no estuvo asociada con la pérdida visual (14).

Aunque no existen estudios histopatológicos de la vía óptica en pacientes con meningitis por *C. neoformans* var. *gattii*, Seaton, et al (14) propusieron que el mecanismo de disfunción del nervio óptico está relacionado con la respuesta inmune del paciente inmunocompetente y no con el aumento de la presión intracraneana. Se postula que existe una intensa reacción inflamatoria alrededor de la vía óptica; en las meninges esta respuesta celular genera adherencias que llevan al lento estrangulamiento de los nervios y a la disminución de su flujo sanguíneo. Un segundo mecanismo sería la invasión directa del tejido neural por el hongo, lo cual, a su vez, llevaría a la infiltración por células inflamatorias y al edema de los nervios ópticos (y de otros pares craneanos). Sin embargo, estos autores no encontraron correlación entre el número de leucocitos en el LCR, el edema de papila y la pérdida visual (14). En pacientes con déficit visual tardío que han completado el tratamiento antimicótico y que no han experimentado recaídas, la aracnoiditis pudiera ser el mecanismo patogénico, el que

también explicaría el daño unilateral y progresivo del nervio óptico (14).

Seaton, et al también señalan cómo la pérdida de la visión de los pacientes con meningitis por *C. neoformans* var. *gattii* ocurre a pesar del uso de la terapia antimicótica corriente. En un análisis retrospectivo (15) encontraron que los corticosteroides pueden prevenir la pérdida visual en aquellos pacientes que tienen al menos alguna percepción de la luz. El efecto benéfico de los corticosteroides se debería a sus propiedades antiinflamatorias o inmunomoduladoras, a través de dos mecanismos: 1) por reducción de las adherencias aracnoideas alrededor de los nervios ópticos que llevaría a la reperfusión del tejido neural comprometido y 2) por supresión de la reacción inflamatoria contra el hongo dentro del nervio óptico que disminuiría el edema, la fibrosis y la cicatrización.

Cohen, et al (16) encontraron en la autopsia de un paciente con SIDA y ceguera súbita por criptococosis meníngea, que la lesión principal había sido la necrosis focal pero fulminante, de ambos nervios ópticos. Sin embargo, la presencia de levaduras en las meninges basales y en las vainas de los nervios ópticos, sugiere que la criptococosis puede producir pérdida visual por daño de múltiples áreas de la vía visual anterior. En pacientes con pérdida de la visión, sin conocer el tiempo de progresión de la instauración del déficit, se han demostrado blastoconidias en el iris, cuerpo ciliar, coroides, retina, nervios ópticos, vaina del nervio óptico y múltiples focos en los tractos ópticos; además se ha descrito atrofia óptica (16).

En pacientes con SIDA se han propuesto los siguientes mecanismos para explicar la pérdida súbita y bilateral de la visión, a) infiltración micótica del nervio óptico, de los tractos ópticos y del quiasma óptico, b) aracnoiditis adhesiva, c) toxicidad por anfotericina B, d) hipertensión endocraneana y e) vasculitis cerebral (16).

Los tratamientos propuestos para la pérdida súbita y bilateral de la visión en pacientes con meningitis por *Cryptococcus* sp., se basan en el uso de terapia antimicótica, agentes antiinflamatorios y también en la disminución de la presión intracraneana mediante medicamentos, incluyendo corticosteroides, procedimientos (punciones lumbares repetidas, ventriculostomía) derivaciones del LCR y descompresión de la vaina de los nervios ópticos. La recomendación es que todo paciente con meningitis por *Cryptococcus* sp. y deterioro visual requiere tratamiento agresivo (17).

En dos series colombianas recientes que abarcan 41 pacientes con criptococosis meníngea, se encontró papiledema en 44% de ellos (10, 18). En el trabajo de Vergara, et al (18), 11 de los 32 pacientes sobrevivieron. Aunque no fue posible el seguimiento en todos los casos, uno quedó con secuelas visuales. De los nueve pacientes del Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta (10), sobrevivieron cuatro y uno de ellos, infectado por *C. neoformans* var. *gattii*, quedó con secuelas visuales (10). Cuatro de los pacientes descritos por Vergara y colaboradores (18) fueron analizados por Saavedra y Vergara

(19) por presentar manifestaciones neurooftalmológicas; se encontró que uno de ellos estaba infectado por la var. *gattii*. A este respecto, los autores llaman la atención sobre la similitud clínica inicial de la enfermedad con el síndrome de hipertensión endocraneana o pseudotumor cerebral. Otro paciente de la misma serie quien además de las manifestaciones neurooftalmológicas presentaba hipertensión endocraneana, tenía una neuritis óptica bilateral de características infiltrativas; las secuelas visuales en este último caso fueron severas (19). En resumen y aunque la infección por la var. *gattii* fue determinada sólo en dos casos, es posible que la afección neurooftalmológica observada en otros pacientes de las series colombianas, pudieran también corresponder a esta variedad.

Los pacientes descritos en este trabajo requirieron hospitalización, tratamientos prolongados y además, ocurrieron recaídas en 29% de los sobrevivientes, las cuales, si bien fueron superadas, significaron un mayor deterioro visual ya que 35% de los pacientes terminaron con atrofia óptica y déficit visual severo. En Nueva Guinea también es alto el porcentaje de pacientes con recaídas (24%) y con secuelas visuales, puesto que en una serie informada 31% de los sobrevivientes quedaron ciegos (5). Estos resultados contrastan con lo informado en Australia, en donde las recaídas son de 7,7% (2) y 20% (11). Sin embargo, las secuelas neurológicas de los pacientes australianos infectados por *C. neoformans* var. *gattii* se presentaron en 39% (2) y 46% (11) de los casos. La hidrocefalia, otra conocida complicación de la meningitis criptocócica, se presentó en 25% de los pacientes con la var. *gattii*, siendo mayor en aquéllos con var. *neoformans*, en los cuales las complicaciones encefálicas son más frecuentes (1,2).

En referencia a otra manifestación importante de enfermedad por var. *gattii*, los criptocomas cerebrales, ellos son frecuentes en estos casos (2); esta patología fue observada en uno de los casos fatales de nuestra serie. La presencia de criptocomas pulmonares es otra de las características de la afección por var. *gattii* (2), hallazgo que se comprobó en tres de nuestros pacientes, dos de los cuales consultaron inicialmente por este problema, el que contribuyó significativamente al deceso de uno de ellos. Los otros dos tuvieron una infección pulmonar insidiosa con pobre respuesta terapéutica y requirieron tratamiento quirúrgico radical. La criptococosis pulmonar por var. *gattii* es más severa, requiere cirugías más frecuentes y cursos prolongados de terapia antimicótica (1,2).

El tratamiento de los pacientes aquí descritos se condujo principalmente con anfotericina B, acompañada en algunos casos de un triazol, especialmente fluconazol. Aunque no existen estudios controlados que determinen el mejor tratamiento para la meningitis por *C. neoformans* var. *gattii*, se ha establecido que para la meningitis criptocócica, independiente de la variedad y en pacientes inmunocompetentes, la terapia de elección es anfotericina B más 5-fluorocitosina por seis semanas (20). Infortunadamente, éste último fár-

maco es de difícil consecución en nuestro país. Los pacientes infectados por *C. neoformans* var. *gattii* requieren tratamientos más prolongados pues son más resistentes a la terapia convencional (2, 3). También necesitan más terapia intratecal, procedimientos quirúrgicos y/o resecciones pulmonares (2, 3). La mayor duración de la terapia para hospederos no inmunosuprimidos con infecciones por var. *gattii* parece estar relacionada con una alta tasa de complicaciones, respuesta lenta y anomalías clínicas persistentes (21).

La mortalidad descrita en esta serie (35%) es la más baja informada en Colombia para pacientes con criptococosis meníngea, la cual se ha informado de 50% a 75% (10, 18, 22, 23). Este hecho ha sido señalado por otros autores para los pacientes infectados con la var. *gattii*. (2, 3).

Este trabajo muestra que los pacientes colombianos infectados por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* que sobreviven quedan con graves secuelas visuales. Probablemente, este hecho esté relacionado con la tardanza en establecer el diagnóstico, el uso de tratamientos inadecuados y la virulencia de esta variedad. Es de esperarse que la determinación de la variedad infectante contribuya a un manejo racional de estos pacientes.

Summary

Introduction: cryptococcosis can be caused by the two varieties of the capsulated yeast *Cryptococcus neoformans* (var. *neoformans* and var. *gattii*). However, its clinical course differs according to the variety. Thus, the host immune status, the clinical presentation, the response to treatment and the evolution of the disease may differ markedly. The aim of this study was to establish the clinical and laboratory characteristics of Colombian patients affected by this variety, stressing the high morbidity and mortality caused by this agent.

Design and methods: this was an observational, descriptive study. Clinical records were available from 20 cases diagnosed between 1988 and 1999. Demographic data, signs and symptoms, clinical outcome and treatment were recorded.

Results: fifteen patients were male and 5 female; their median age was 32 years, but there were 4 patients <12 years of age. Although the cases were reported in 8 Departments, 12 (60%) were diagnosed in Norte de Santander. Meningeal symptoms prompted consultation in 18 patients while in the remaining 2, it was pulmonary involvement manifested as cryptococcomas. The latter group also presented meningeal problems at a later phase. In relation to the immune status, 18(90%) patients were considered to be immunocompetent. The disease course was severe as 7(35%) patients died within a month after diagnosis and another 7(35%) experienced loss of vision.

Conclusion: the Colombian data confirm the severity of the disease caused by *C. neoformans* var. *gattii* in terms of both mortality and morbidity, and emphasizes the need for

a prompt diagnosis supported by the determination of the variety and serotype of the causative agent.

Key-words: cryptococcosis, *C. neoformans* var. *gattii*, morbidity, mortality.

Agradecimientos:

A Edilma Torrado del Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud, Santafé de Bogotá, y a María Claudia Rodríguez del Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta. A los doctores Javier Silva, Jorge Cubillos y Luis Gonzalo Plata, del Hospital María Inmaculada de Florencia, Caquetá, a los doctores Mary Luz Hernández y Carlos Aguirre del Departamento de Pediatría de la Universidad de Antioquia, al doctor Fernando Alvarado del Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá, y a los doctores Luis Fernando Gordon y Carolina Borrero del Hospital de La Misericordia de Santafé de Bogotá por la remisión de los pacientes.

Referencias

- Mitchell T, Perfect J. Cryptococcosis in the era of AIDS - 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995; **8**:515-548.
- Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:28-34.
- Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanoum K, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:611-6.
- Rozenbaum R, Goncalvez AJR, Wanke B, Caiuby MJ, Clemente H, Lazera MS, et al. *Cryptococcus neoformans* varieties as agents of cryptococcosis in Brazil. *Mycopathology* 1992; **119**:133-6.
- Laloo D, Fisher D, Naraqi S, Laurenson I, Temu P, Sinha A, et al. Cryptococcal meningitis (*C. neoformans* var. *gattii*) leading to blindness in previously healthy Melanesian adults in Papua New Guinea. *Quarterly J Med*1994;**87**:343-9.
- Rex JH, Larsen RA, Dismukes WE, Cloud GA, Bennett JE. Catastrophic visual loss due to *Cryptococcus neoformans* meningitis. *Medicine* 1993;**72**:207-24.
- Ordóñez N, Castañeda E. Serotipificación de aislamientos clínicos y del medio ambiente de *Cryptococcus neoformans* en Colombia. *Biomédica* 1994; **14**:131-9.
- Kwon-Chung KJ, Polachek I, Bennett JE. Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotypes B and C). *J Clin Microbiol* 1982; **15**:535-537.
- Ikeda R, Shinoda T, Fukazawa Y, Kaufman LI. Antigenic characterization of *Cryptococcus neoformans* serotypes and its applications to serotyping of clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1982; **16**:22-29.
- Lizarazo J, Rodríguez MC, Ordóñez N, Vargas JJ, Castañeda N. Meningitis por criptococo en el Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta. *Acta Neurol Colomb* 1995; **11**:259-267.
- Fisher D, Burrow J, Lo D, Currie B. *Cryptococcus neoformans* in tropical northern Australia: predominantly variant *gattii* with good outcomes. *Aust NZ J Med* 1993;**23**:678-82.
- Peachey PR, Gubbins PD, Martin RE. The association between cryptococcal variety and immunocompetent and immunocompromised hosts. *Pharmacotherapy* 1998;**18**:255-64.
- Rozenbaum R, Goncalvez AJR. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994; **18**: 369-80.
- Seaton RA, Verma N, Naraqi S, Wembri J, Warrell DA. Visual loss in immunocompetent patients with *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis. *Transactions Royal Soc Trop Medicine Hygiene* 1997;**91**:44-9.
- Seaton TC, Verma N, Naraqi S, Wembri LR. "Y cttgnl'FC0" The effect of corticosteroids on visual loss in *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis. *Transactions Royal Soc Tropical Medicine Hygiene* 1997;**91**:50-2.
- Cohen DB, Glasgow BJ. Bilateral optic nerve cryptococcosis in sudden blindness in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1993; **100**:1689-94.
- Bach MC, Tally PW, Godofsky EW. Use of cerebrospinal fluid shunts in patients having acquired immunodeficiency syndrome with cryptococcal meningitis and uncontrollable intracranial hypertension. *Neurosurgery* 1997;**41**: 1280-3.
- Vergara I, Saavedra M, Utcxlc'L. González G, Lorenzana P, Acosta C, et al.

- Criptococosis del sistema nervioso central. Estudio de 32 casos 1975-1991. *Acta Med Colomb* 1993;18:199-210.
19. **Saavedra M, Vergara I.** Alteraciones neuro-oftalmológicas en la criptococosis del sistema nervioso central. *Acta Neurol Colomb* 1992;8:134-41.
20. **Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al.** A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979; **301**:126-31.
21. **Casadevall A, Perfect JR.** *Cryptococcus neoformans*. Washington DC: ASM Press, 1998.
22. **Uribe P, Restrepo A, Díaz G.** Estudio prospectivo clínico y microbiológico de las meningitis subagudas y crónicas. *Antioquia Médica* 1973; **23**:153-64.
23. **Greer DL, De Polanía LA.** Criptococosis en Colombia: Resumen de la literatura y presentación de doce casos en el Valle del Cauca. *Acta Médica del Valle* 1977; **8**:160-6.