

# Criptococosis encefálica en el VIH

Dr. Gabriel Mellerio  
Clínica Médica C  
Prof.Dr. Juan Alonso  
Setiembre 2015

# Historia Clínica

40 años

**MC: Tos y expectoración. Cefalea**

**EA: Comienza hace 4 meses con tos y expectoración mucopurulenta, niega disnea y dolor tipo puntada de lado. No hemoptisis.**

**Concomitantemente, sudoración profusa nocturna, fiebre constatada en domicilio hasta 38°C. Refiere astenia, adinamia, anorexia, mismo tiempo de evolución. Adelgazamiento de 16 kg en 3 meses.**

**Agrega en la evolución cefaleas holocraneanas, de intensidad EVA 8/10, que impiden el descanso nocturno, no calma con AINES, acompañándose de fotofobia, acusofobia, náuseas y vómitos reiterados, no en chorro, 3 a 4 vómitos diarios sin elementos patológicos.**

**AP: Tabaquista intenso, IPA 62, BC. Sin estudio funcional respiratorio.**

**Ex-recluso, refiere noción de contacto con BK. No ETS**

## **Examen físico:**

Vigil, orientado en tiempo y espacio, apirético, adelgazado.

PyM: levemente hipocoloreadas. Bien hidratado y perfundido.

BF: muguet oral, faringe sin lesiones.

CV: RR 78 cpm, R1 y R2 de intensidad normal, sin soplos.

PP: FR 18 rpm, MAV presente bilateralmente, sin estertores.

SatO2 98%, VEA.

ABD: blando, depresible, indoloro, sin visceromegalias.

PNM: psiquismo descrito. PC: sin alteraciones. Sector espinal: tono, fuerzas, sensibilidad y reflejos conservados. Sector meníngeo: sin rigidez de nuca. Kerning y Brudzinsky negativos.

## **En suma**

40 años. Ex-recluso.

Estigmas de inmunosupresión.

Infección respiratoria baja subaguda.

Cefalea, fiebre y repercusión general.

## **Paraclínica:**

### Hemograma:

Hb 9,5 g/dl, VCM 83,0 HCM 28,2 ADE 12,5,

Plaquetas 105000/mm<sup>3</sup>,

Leucocitos 3850/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 3250/mm<sup>3</sup>,  
linfocitos 270/mm<sup>3</sup>

VES: 96 mm.

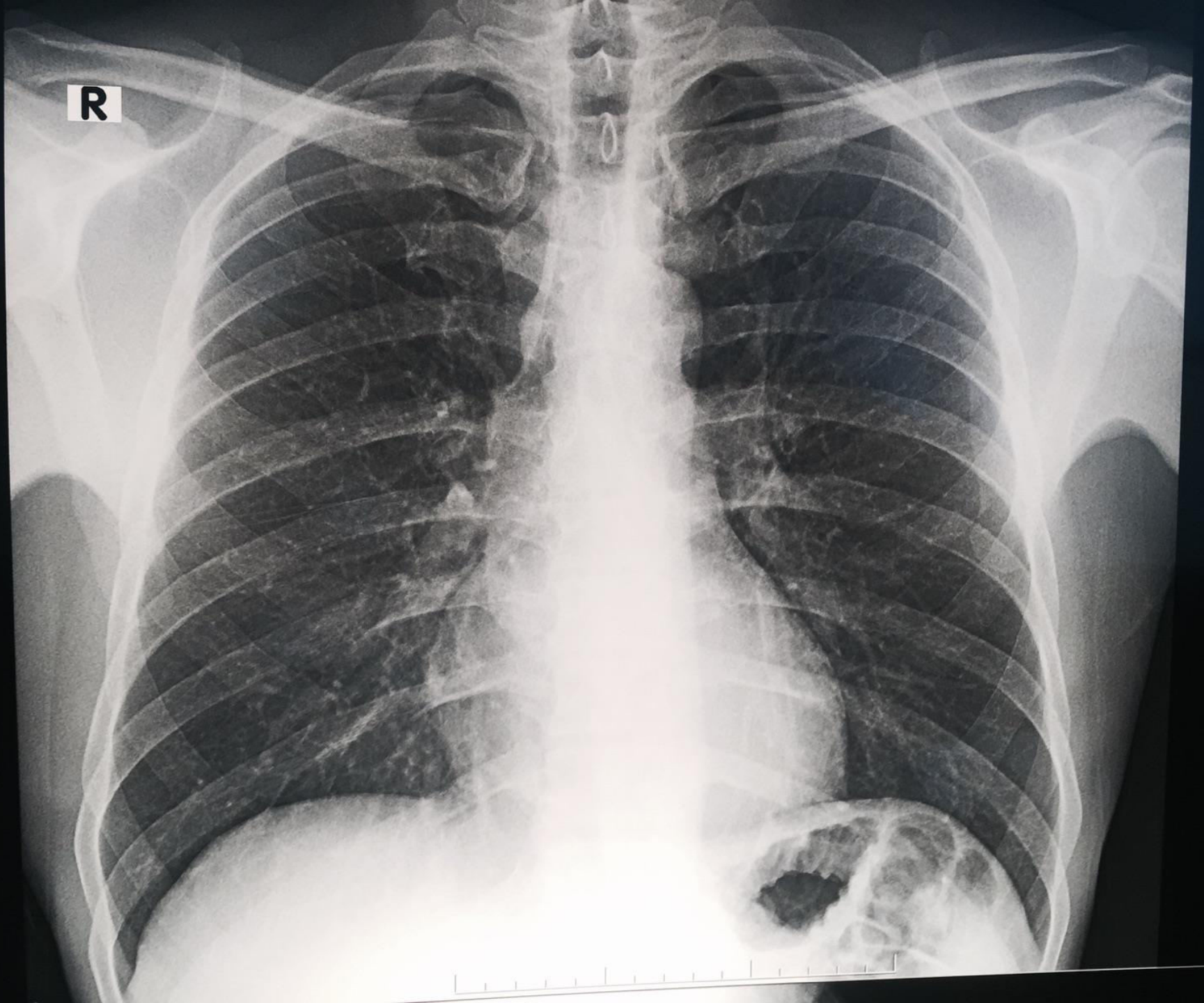
Función renal: azoemia 35 mg/dl, creatininemia  
0,61 mg/dl.

Ionograma: Na 129 mEq/l, K 4,8 mEq/l.

Test rápido VIH positivo.

Hemocultivos

R



## **TC Cráneo**

Sin alteraciones de la densidad del parénquima encefálico supra e infratentorial. No hay colecciones ni procesos expansivos extraaxiales. Estructuras de línea media centradas. Sistema ventricular y espacio subaracnoideo de aspecto normal para la edad. Sectores del macizo facial comprendidos en el estudio sin alteraciones.

# Punción lumbar

Maniobra no traumática, presión de apertura 33 cmH<sub>2</sub>O (manual), líquido cristal de roca.

Se extraen muestras para citoquímico, bacteriológico, PCR virus, PCR BK, tinta china con cultivo para criptococo.

Aspecto LCR: límpido, incoloro, sin coágulos

Post centrifugado: sobrenadante límpido,

Sedimento: escaso y blanquecino

Proteinorraquia: 0,86 g/l Glucorraquia: 0,45

Leucocitos: 40/mm<sup>3</sup> 90% PMN Sin eritrocitos

Tinta china positivo.



## **Planteo de la sala:**

VIH de reciente diagnóstico

Pancitopenia

LCR hipertenso, hiperproteínoorraquia.

Tinta china +

Criptococosis encefálica

IRB subaguda en paciente VIH.

## **Conducta en sala:**

Se inicia tratamiento completo para criptococosis encefálica en base a Anfotericina B + fluconazol.

Continuar tratamiento empírico para pneumocistosis y gérmenes inespecíficos.

Valorar estado inmunológico: carga viral y población linfocitaria.

Descartar coinfecciones: VHB, VHC, VDRL.

# Población linfocitaria

LT CD4: 28/mm<sup>3</sup>

LT CD8: 396/mm<sup>3</sup>

Índice CD4/CD8: 0,07

Cultivo LCR: Criptococo Neoformans

Hemocultivos: Criptococo Neoformans

# Revisión

Criptococosis Encefálica en paciente VIH

- Hongo levaduriforme capsulado del género *Cryptococcus*, perteneciente a la familia de los Basidiomicetos.
- Se encuentra en diversos sustratos orgánicos, ricos en fuentes de nitrógeno como excretas de aves (palomas, aves de corral, etc) así como en detritus secos de árboles como eucaliptos
- De importancia como patógeno humano se encuentra el complejo *Cryptococcus neoformans*, con sus distintas variedades en relación a antígenos específicos de la cápsula mucopolisacárida

# Introducción

- Micosis sistémica de distribución universal,
- Principalmente en pacientes inmunodeprimidos con alteración de la inmunidad celular
- En pacientes con VIH, la presentación como meningoencefalitis constituye una enfermedad oportunista marcadora de estadio SIDA

- Cerca de 1 millón de casos/año se diagnostican en todo el mundo y la enfermedad es responsable de más de 600.000 muertes.
- En las zonas de acceso a TARV ha disminuido la incidencia.



# Presentación clínica

- El microorganismo penetra por vía inhalatoria y se disemina por vía hematológica.
- En el paciente VIH positivo se trata de una infección sistémica desde el inicio con afectación de diferentes órganos.
- Compromiso pulmonar: derrame pleural sin afección pulmonar evidente y desde formas con alteraciones en la radiografía de tórax a neumonías graves con insuficiencia respiratoria.
- La forma clásica es la afectación del SNC con meningoencefalitis.
- Se presenta con:
  - hipertensión endocraneana (cefaleas, náuseas, vómitos, presión de apertura del LCR mayor a 20 cm H<sub>2</sub>O en el 60 al 80% de los pacientes) y fiebre.
  - compromiso del estado de vigilia, edema de papila y síntomas meníngeos (rigidez de nuca, fotofobia)

# Presentación clínica

- La piel es el tercer órgano de afectación habitual, con lesiones muy variadas, desde pápulas con centro ulcerado a celulitis o abscesos que simulan infección bacteriana.
- Diferenciales:
  - Tuberculosis
  - meningoencefalitis virales.

# Estudio del LCR

- Citoquímico, citológico, micológico con directo, tinta china y cultivo, y de disponerse detección de antígeno capsular.
- Se debe realizar PL y estudio del LCR a todos los pacientes incluso aquellos con presentaciones extrameningeas (hemocultivos positivos, presentación pulmonar etc).
- Hiperproteínorraquia, glucorraquia normal o baja, y pleocitosis mayormente con linfocitos.
- El directo en fresco del LCR con tinta china: sensibilidad entre el 70 y 80%. El estudio micológico directo negativo no descarta el diagnóstico.

# Cultivos

- Mayor rendimiento diagnóstico con una sensibilidad de 95% en LCR y en un 55% en sangre de pacientes con VIH.
- El promedio de desarrollo de colonias visibles de *C. neoformans* es de 7 días, pudiendo demorar en positivizarse hasta 30 días según distintas circunstancias
- De valor en el seguimiento y control evolutivo dado que su persistencia positiva en LCR es un elemento de mal pronóstico, cambia la conducta terapéutica y es predictor de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

# Neuroimagen

Tomografía de cráneo o Resonancia Magnética con y sin contraste, en todos los pacientes:

Búsqueda de elementos imagenológicos que contraindiquen la punción lumbar.

Descartar otras etiologías concomitantes.

Valorar presencia de complicaciones como hidrocefalia, eventual presencia de cryptococcomas que implicarían un cambio en la duración del tratamiento en la fase de inducción

Se realizará previo a PL en las siguientes situaciones:

Elementos clínicos o en fondo de ojo de hipertensión endocraneana.

Déficit focal neurológico.

Deterioro del nivel de vigilia.

Convulsiones.

# Tratamiento

Objetivo:

Lograr la esterilidad del LCR en el menor tiempo posible

Evitar las recaídas

Manejo de la hipertensión endocraneana.

Consta de tres fases:

Inducción/consolidación/mantenimiento.

ORIGINAL ARTICLE

## Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis

Jeremy N. Day, M.D., Ph.D., Tran T.H. Chau, M.D., Ph.D., Marcel Wolbers, Ph.D.,  
Pham P. Mai, M.D., Nguyen T. Dung, M.D., Nguyen H. Mai, M.D., Ph.D.,  
Nguyen H. Phu, M.D., Ph.D., Ho D. Nghia, M.D., Ph.D.,  
Nguyen D. Phong, M.D., Ph.D., Cao Q. Thai, M.D., Le H. Thai, M.D.,  
Ly V. Chuong, M.D., Dinh X. Sinh, M.D., Van A. Duong, B.Sc.,  
Thu N. Hoang, M.Sc., Pham T. Diep, B.Sc., James I. Campbell, M.I.B.M.S.,  
Tran P.M. Sieu, M.D., Stephen G. Baker, Ph.D., Nguyen V.V. Chau, M.D., Ph.D.,  
Tran T. Hien, M.D., Ph.D., David G. Lalloo, M.D.,  
and Jeremy J. Farrar, M.D., D.Phil.

**Comparación de eficacia de 3 regímenes diferentes  
299 pacientes HIV con CE (Vietnam)  
Monoterapia Anfo B 1mg/kg/día- 4 semanas (A)**

**AnfoB AnfoB 1mg/kg/día+Flucitosina 100mg/kg/día 2 semanas (B)**

**AnfoB 1mg/kg/día-Fluconazol 800mg/día por 2 semanas (C)**

**Reducción en la mortalidad a los 70 días:  
Fallecidos 30 (B) – 44 (A)  
Efectos adversos fueron similares.  
Neutropenia: (A) 19 %- (B) 32%- (C) 34%**



# Fungicida vs Fungistático

194 pacientes

Fluconazol 200mg/día

AnfoB 0,5 mg/kg/día

Mortalidad más alta a las 2 semanas en grupo tratado con Fluconazol: 14F/8AnfoB

Esterilización de LCR:     42 días Anfo B  
  64 días Fluconazol

# Tratamiento

Terapia de inducción:

Duración: Por lo menos durante 2 semanas, seguido de tratamiento de consolidación.

Si presentara cryptococomas en estudio imagenológico debe realizarse al menos 4 semanas de tratamiento al igual que si se realiza anfotericina sola.

De persistir el cultivo positivo en LCR de PL de control se debe también prolongar tratamiento con anfotericina por lo menos 4 semanas.

En Uruguay no se dispone de flucitocina y el acceso a anfotericina liposomal es acotado dado su alto costo por lo tanto se sugiere un plan alternativo costo efectivo y con menor efectos adversos.

### **Regímenes sugeridos:**

**anfotericina B (desoxicolato de 0,7-1,0 mg / kg IV al día) + fluconazol 800 mg VO o IV al día (BI)**

Terapia de consolidación:

Duración: por lo menos 8 semanas, seguido de terapia de mantenimiento.

Luego de al menos 2 semanas de la terapia de inducción con éxito (definido como: mejoría clínica sustancial y cultivo negativo de LCR en nueva punción realizada a los 14 días de iniciado el tratamiento)

**Régimen sugerido:**

**Fluconazol 400 mg VO o IV una vez al día (AI).**

Otras presentaciones clínicas:

**Sin compromiso neurológico con compromiso pulmonar se recomienda mismo tratamiento que para infección del SNC (BIII)**

Descartado compromiso neurológico, compromiso pulmonar con síntomas leves a moderados e infiltrados focales:

**Fluconazol 400 mg por vía oral al día durante 12 meses (BIII)**

# The Effect of Therapeutic Lumbar Punctures on Acute Mortality From Cryptococcal Meningitis

**Melissa A. Rolfes,<sup>1</sup> Kathy Huppler Hullsiek,<sup>2</sup> Joshua Rhein,<sup>1,3</sup> Henry W. Nabeta,<sup>3</sup> Kabanda Taseera,<sup>4</sup> Charlotte Schutz,<sup>5</sup> Abdu Musubire,<sup>3</sup> Radha Rajasingham,<sup>1,3</sup> Darlisha A. Williams,<sup>1,3</sup> Friedrich Thienemann,<sup>5</sup> Conrad Muzoora,<sup>4</sup> Graeme Meintjes,<sup>5,6</sup> David B. Meya,<sup>1,3,7</sup> and David R. Boulware<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Medicine, Medical School, and <sup>2</sup>Division of Biostatistics, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis; <sup>3</sup>Infectious Diseases Institute, Makerere University, Kampala, <sup>4</sup>Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mbarara University of Science and Technology, Uganda; <sup>5</sup>Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine and Department of Medicine, University of Cape Town, South Africa; <sup>6</sup>Department of Medicine, Imperial College London, United Kingdom; and <sup>7</sup>School of Medicine, College of Health Sciences, Makerere University, Kampala, Uganda

---

# Manejo de la hipertensión endocraneana

Causa mayor deterioro clínico, asociándose a una mayor carga fúngica, siendo la causa principal de muerte a pesar del tratamiento adecuado antifúngico.

**La principal intervención recomendada para disminuir HIC es la punción lumbar intermitente ( AII)**

Si es superior a 25 cm de agua y el paciente se encuentra sintomático se recomiendan punciones lumbares evacuadoras diarias con extracción de 20 a 30 ml de LCR que al menos disminuyan la presión a la mitad del valor inicial (AII).

Si no tolera el procedimiento o éste resulta ineficaz (persisten los síntomas luego de punciones reiteradas) debería consultarse a neurocirujano para valorar la colocación de un drenaje externo lumbar o ventriculostomía (BIII)

Los corticosteroides y manitol **no han demostrado eficacia** en el manejo de la presión intracraneana y no están recomendados (CIII).

# Manejo toxicidad y reacciones adversas debido al tratamiento:

Toxicidad renal asociada al uso de anfotericina B desoxicolato.

Se recomienda hidratación intravenosa (500 ml de suero fisiológico) pre y post de la dosis de anfotericina.

Protegida de la luz dado que la molécula se inactiva ante la foto exposición,

Con adición de un antiinflamatorio antitérmico (dipirona 1g ) y heparina sódica (1.000 UI) tiempo de infusión lento (de 4 hs) para evitar las reacciones relacionadas a la infusión de la droga.

Control estricto de: función renal ,electrolitos y hemograma (cada 48 a 72 hs) dado el riesgo de toxicidad renal así como disionías (hipo o hiperpotasemia, hipo o hipermagnesemia) y eventual mielodepresión.



## **Respuesta al tratamiento:**

El fracaso del tratamiento se define como:

La ausencia de mejoría clínica después de 2 semanas de terapia adecuada, que incluya manejo de la hipertensión endocraneana, con cultivos persistentemente positivos

Recaída

Recurrencia de los síntomas con cultivos de LCR positivos luego de 4 semanas de tratamiento adecuado después de una respuesta inicial.

En estos casos debe tenerse presente:

Complicaciones infecciosas

Concomitancia de otras etiologías infecciosas

Eventual resistencia del *Cryptococcus* a los azoles, en caso de falta de respuesta al tratamiento, en estos casos no está definido cuál sería el tratamiento óptimo.

# Inicio de TARV

En pacientes con criptococcosis grave, puede ser prudente retrasar el inicio del TARV hasta la inducción (las 2 primeras semanas) o hasta completar el total fase de inducción / consolidación (10 semanas).

Sin embargo, para pacientes con enfermedad avanzada inmunodepresión ( $CD4 < 50$  células/mm<sup>3</sup>) el inicio temprano de la terapia antirretroviral puede ser necesario (BIII).

El inicio precoz de TARV conlleva un riesgo mayor de SIRS. (BIII)

Hay evidencia de la mayor carga fúngica en el momento de inicio del TARV como predictor de SIRS.

Estudios realizados al respecto arrojan datos que refuerzan la importancia de los regímenes de inducción rápidamente fungicidas con aclaramiento temprano de LCR para el inicio de TARV en forma precoz

# Inicio de TARV

Según opinión de expertos se sugiere ventanas de tiempo para el inicio del TARV:

2-3 semanas en contexto de la inducción con terapia combinada (BIII)

4 semanas en contexto de inducción con tratamiento alternativo (BIII)

Siempre la decisión de inicio debe ser individualizada en cada paciente, según situación clínica, se sugiere consulta con especialista en enfermedades infecciosas.

## Mantenimiento

**Fluconazol 200 mg VO por al menos 1 año (AI)**

### Alternativas:

Anfotericina 1 mg/Kg/semana (BII)

Itraconazol 200 mg VO cada 12 hs \* (CI)

# SIRI

Suspender la terapia de mantenimiento si:

Completó la terapia inicial (inducción, consolidación), y al menos 1 año en la terapia de mantenimiento (BII).

Permanece asintomático de la infección criptocócica (BII).

Presenta recuento de CD4  $\geq 100$  células / ml durante  $\geq 3$  meses bajo TARV con carga viral indetectable (BII).

Se recomienda reinicio de la terapia de mantenimiento:

Si el recuento de CD4 desciende a  $\leq 100$  células / ml (AIII)

Un 30% presentará SIRI luego del inicio de TARV.

Más frecuente en pacientes naives, con carga viral elevada, y con LCR menos inflamatorios en la presentación de la enfermedad.

La distinción entre SIRI y fallo del tratamiento puede ser compleja.

En general, en el SIRI hay peoría clínica con cultivos negativos, mientras que en fallo se asocia con cultivos persistentemente positivos.

En los pacientes con síntomas graves de SIRI, algunos especialistas recomiendan tratamiento breve con corticoides (CIII)

Muchas gracias