

ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas, métodos diagnósticos y evolución de la criptococosis extrameningea en personas viviendo con VIH

Recibido: 29/5/22 Aceptado: 5/8/22

Fernando Messina¹, María de las Mercedes Romero², Emmanuel Marin³, Andrés Benchetrit⁴, Alicia Arechavala⁵, Roxana Depardo⁶, Ricardo Negroni⁷, Gabriela María Santiso⁸.

RESUMEN

La criptococosis es una micosis grave que se manifiesta, en el 90% de los casos, como una meningoencefalitis, especialmente en las personas con VIH.

El objetivo de este estudio es describir los casos de criptococosis extrameningea en personas viviendo con VIH y conocer cuántas de estas padecen compromiso meníngeo concomitante. Además, determinar la relación con el título de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus* en suero.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron personas viviendo con VIH cuyo diagnóstico inicial de criptococosis se había realizado a partir de muestras extrameningeas en el período comprendido entre 2012 y 2019. Los pacientes se dividieron en dos grupos.

Grupo 1, pacientes sin compromiso meníngeo; **Grupo 2**, aquellos que finalmente tenían compromiso del SNC.

De un total de 531 criptococosis registradas en ese período, se incluyeron 113 pacientes (21%), de los cuales en 58 se comprobó el compromiso meníngeo. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre ambos grupos.

Ninguno de los pacientes con antigenemia por LFA (antígeno capsular en suero por inmunocromatografía) positiva, pero con antigenemia por aglutinación de partículas de látex (AL) negativa, tuvo compromiso meníngeo.

Se observó que títulos de antígeno para *Cryptococcus* en suero por AL mayor o igual a 1/100 se correlacionaron con un aumento de 30 veces en la posibilidad de padecer meningitis.

¹ Médico Infectólogo. Magíster en micología médica. Unidad de Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

² Bioquímica. Magíster en micología médica. Unidad de Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

³ Bioquímico. Unidad de Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

⁴ Médico infectólogo. Sala 21, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

⁵ Bioquímica. Consultora, exjefa de la Unidad de Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

⁶ Bioquímica. Unidad de Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

⁷ Médico consultor, exjefe de la Unidad Micología, Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

⁸ Bioquímica. Jefa de la Unidad de Micología. Hospital F. J. Muñiz, centro de referencia de CABA, Argentina.

No se recibió ninguna fuente de apoyo ni financiación. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Autor para correspondencia: Fernando Messina

En todos los casos se debe descartar el compromiso del SNC. La AL sigue siendo una prueba útil y complementaria, debido a que en los casos con AL negativa no se observó compromiso meníngeo.

Palabras clave: criptococosis antigenemia; criptococosis extrameningea, criptococcemia, criptococosis pulmonar, *Cryptococcus*.

Introducción

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución universal ocasionada por levaduras del género *Cryptococcus* (1). Este microorganismo afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos (2). La principal puerta de entrada para la infección es la vía respiratoria. La mayoría de las primo-infecciones son autolimitadas y como resultado de la respuesta inmunológica se generan granulomas que contienen levaduras dentro de los macrófagos (3). Este estado es conocido como infección latente, es asintomático y solo puede diagnosticarse en la autopsia o en estudios por imágenes pulmonares donde se observan nódulos, generalmente subpleurales (3). A partir de esta infección latente puede producirse un cuadro de enfermedad diseminada por reactivación secundaria en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con tratamientos quimioterápicos, inmunomoduladores, con corticoides o en individuos con infección por VIH y con bajo recuento de linfocitos TCD4+ (4). Actualmente, es la segunda micosis más frecuente en trasplantados renales, incluso más frecuente que la debida a *Aspergillus* spp. (5) y tercera en frecuencia en personas con sida, solo superada por la neumocistosis y la candidiasis orofaríngea.

Clínicamente, la criptococosis puede comprometer diversos órganos, el aparato respiratorio, los ganglios periféricos, la médula ósea y la piel, entre otros. Sin embargo, la meningoencefalitis (CM) es la principal manifestación clínica producida por esta micosis (4) debido a la especial afinidad de *Cryptococcus* por el sistema nervioso central. En inmunocomprometidos, el síndrome neurológico se presenta como una meningoencefalitis con menor signo-sintomatología que la observada en otras meningitis (6). Por todo lo descripto, el diagnóstico rápido es muy importante para evitar cuadros graves, los cuales tienen un muy mal pronóstico.

Objetivos

Primarios:

- Describir los casos de criptococosis extrameningea en personas viviendo con VIH en un hospital de enfermedades infecciosas de la ciudad de Buenos Aires, Argentina.
- Conocer la proporción de estos casos que posteriormente evolucionan o padecen

concomitantemente una afección del sistema nervioso central (SNC) debida a *Cryptococcus*.

- Determinar la relación entre el título de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus* (APC) en suero y el compromiso meníngeo.
- Analizar las características clínicas y la evolución de dichos pacientes.

Secundarios:

- Evaluar la sensibilidad y genotipo de las distintas cepas estudiadas.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal. Se analizaron las historias clínicas de 531 pacientes con criptococosis diagnosticados en la Unidad Micología del Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, entre enero de 2012 y diciembre de 2019.

Se incluyeron todos los pacientes que cursaron su primer episodio de criptococosis y cuyo diagnóstico se había realizado a partir de muestras clínicas diferentes a LCR (muestras respiratorias, escarificaciones de lesiones cutáneo-mucosas, hemocultivos, detección de APC en suero o biopsias de distintas localizaciones). Se excluyeron pacientes con diagnóstico de criptococosis mediante observación de levaduras capsuladas en preparación en fresco con tinta china o detección de APC o aislamiento de *Cryptococcus* spp. en cultivo de LCR, así como también a los pacientes con criptococosis VIH negativos.

Pacientes

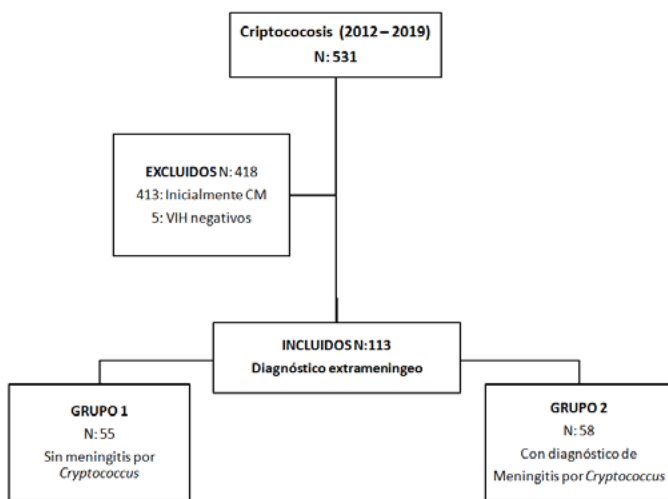
Se consignaron los datos de edad, sexo, signo-sintomatología, comorbilidades, tratamiento antirretroviral, estudio fisicoquímico del LCR, presión de apertura, recuento de subpoblaciones linfocitarias y factores de riesgo para la infección por VIH.

Se evaluaron los resultados de los estudios por imágenes realizados a todos los pacientes.

A todas las personas con VIH que cumplían los criterios de inclusión se les efectuó una punción lumbar para

determinar si padecían compromiso meningoencefálico. Luego fueron divididas en dos grupos, en el **Grupo 1** se incluyeron aquellas que luego de la punción lumbar no tenían compromiso meníngeo (LCR con directo y cultivo negativo) y en el **Grupo 2** a quienes tenían compromiso de SNC (LCR con directo o cultivo positivo) (Figura 1).

Fig 1. Diagrama de flujo considerando criterios de inclusión, exclusión y división por grupos



Muestras

LCR: todas las muestras fueron procesadas en la Unidad de Micología de acuerdo con su manual de procedimientos (7, 8).

Hemocultivo: se tomaron muestras de sangre para hemocultivos por el método de lisis-centrifugación de acuerdo con la técnica desarrollada en la Unidad de Micología (9).

Otros materiales: en los pacientes que tenían compromiso respiratorio se tomaron muestras de lavado broncoalveolar (BAL) o esputo. En los casos que presentaron lesiones cutáneas se realizaron escarificaciones (10) o biopsias de piel. También se analizaron otros materiales como líquido ascítico y punción aspiración de médula ósea. Todas estas muestras se procesaron con la metodología habitual para el diagnóstico micológico (11).

Detección de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus*: se realizó la detección semicuantitativa de APC de *Cryptococcus* en suero y LCR, por la técnica

de aglutinación de partículas de látex (AL) (CryptoLatex, Immy, Norman Kew Surrey, Ok, EE. UU.) Para determinar el título se utilizaron las muestras sin diluir y en diluciones de 1:10; 1:100; 1:1000; 1:5000 y 1:10000 (4, 7).

Desde enero de 2017 comenzó a realizarse la antigenemia por inmunocromatografía (ICF) para *Cryptococcus* (lateral flow assay IMMY, Norman Kew Surrey, Ok, EE. UU.) (12, 13, 14) como metodología de tamizaje en pacientes con LTCD4+ < 200 cél/μl; luego de obtener un resultado positivo con esta técnica se realiza la titulación con AL. En nuestro hospital se realiza esta determinación a individuos que ingresan a sala de internación con ese valor de LTCD4+ o con alguna enfermedad oportunista.

Pruebas de sensibilidad antifúngica: se utilizó la metodología recomendada por el CLSI (Documentos M27 4th Ed y M59 2nd Ed.) (15, 16).

Genotipificación: se realizó la genotipificación de los aislados mediante una PCR-RFLP del gen *URA5* seguida de una doble digestión con enzimas *Sau96I* y *HhaI*. Los patrones de RFLP fueron asignados por comparación con los patrones obtenidos de cepas de referencia (*C. neoformans* var. *grubii*: CBS 10085 VNI y CBS 10084 VNII; *C. neoformans* híbrido AD: CBS 10080 VNIII; *C. neoformans* var. *neoformans*: CBS 10079 VNIV; y *C. gattii*: CBS 10078 VGI; CBS 10082 VGII; CBS 10081 VGIII y CBS 10101 VGIV) (17, 18, 19).

Se compararon los esquemas terapéuticos, la mortalidad de los pacientes, el genotipo y la sensibilidad antifúngica de los aislados de estos dos grupos.

Análisis estadístico de los datos

Los datos de las variables continuas se expresaron como promedio o como mediana cuando correspondía y se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para evaluar las diferencias estadísticas. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes; y se empleó la prueba exacta de Fisher para evidenciar diferencias estadísticas entre grupos. Se realizó una regresión logística y una curva ROC para determinar a partir de qué valor de dilución de APC de *Cryptococcus neoformans* constituye un factor de riesgo para que el paciente desarrollara meningitis, y elegir el valor de corte más adecuado de la titulación sérica para predecir esta patología. Finalmente, con este valor de corte evaluamos si tener un título de antígeno capsular superior a 100 era un

factor de riesgo para desarrollar CM. Se utilizó regresión univariada y multivariada para evaluar la significación estadística de las diferentes características clínicas. Las diferencias se consideraron significativas cuando el valor de p fue <0,05 y se utilizó el software Statistix® 8.0 para el análisis.

Resultados

De las 531 historias clínicas analizadas se excluyeron 413 individuos (77,7%) por presentar diagnóstico de criptococosis inicialmente por examen micológico de LCR con tinta china positiva, antigenorraquia o cultivo positivo. De los ciento dieciocho pacientes restantes se excluyeron cinco porque eran VIH negativos; con lo cual 113 cumplieron los criterios de inclusión (21,3%).

Sesenta y nueve pacientes (61,1%) eran de sexo masculino, la mediana de la edad fue 37,9 años (rango 20 - 64 años). Solo 13 se encontraban en tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico, aunque todos tenían menos de tres meses de tratamiento. La mediana de linfocitos T CD4+ de los 113 individuos VIH+ fue 43 células/ μ l (rango 0 - 283 cél/ μ l).

En la Tabla 1 se presenta la signo-sintomatología de los pacientes VIH positivos en el momento del diagnóstico.

Tabla 1. Síntomas y signos de los 113 pacientes incluidos al momento del diagnóstico

Síntomas y/o signos	Número de pacientes n: 113 (%)
Fiebre	111 (98,2)
Síntomas respiratorios	57 (50,4)
Vómitos	39 (34,5)
cefalea	17 (15,0)
diarrea	14 (12,4)
Deterioro del sensorio	4 (3,5)
Compromiso de pares craneales	1 (0,9)
Convulsiones	0
Fotofobia	0

Veintiocho pacientes (24,7%) presentaron coinfección con tuberculosis; 10 (8,8%) con candidiasis oral; 10 (8,8%) con neumonía bacteriana; 7 (6,2%) con neumocistosis;

7 (6,2%) con herpes simple mucocutáneo; 6 (5,3%) con sepsis por *Staphylococcus aureus*; 6 (5,3%) con sífilis latente de tiempo indeterminado; 6 (5,3%) con toxoplasmosis cerebral y 5 (4,4%) con histoplasmosis. Además, hubo casos de herpes zoster, cáncer de cuello uterino, hepatitis C, esofagitis por citomegalovirus (CMV) y retinitis por CMV.

En la Tabla 2 se comparan los datos demográficos, sintomatología y las diferentes pruebas micológicas que determinaron el diagnóstico de criptococosis [pruebas diagnósticas (PD)].

Tabla 2. Comparación entre pacientes VIH positivos sin compromiso meníngeo final (Grupo 1) vs. los VIH positivos con compromiso de SNC (Grupo 2)

	Grupo 1 (n: 55)	Grupo 2 (n: 58)	p
Datos demográficos y nivel de LTCD4+			
Edad (media)	39,3	36,6	0,2236
Sexo (masculino)	32	37	0,5678
LTCD4+ (mediana)	45	42	0,8429
Signo-sintomatología			
Cefalea	2	15	0,0011
Rigidez nuca	0	1	1
Deterioro sensorio	1	3	0,6188
Fiebre	53	58	0,2347
Vómitos	15	24	0,1655
Síntomas respiratorios	31	26	0,2607
Compromiso de piel y/o mucosa	2	9	0,0949
Prueba que permitió el diagnóstico			
Hemocultivo	16	28	0,0532
BAL	6	6	1
Antigenemia por ICF	30	16	0,0043
Líquido ascítico	1	0	0,4867
Escarificación cutánea	2	8	0,0949
Mortalidad			
Fallecidos	4	9	0,24

Previo a cada punción lumbar se realizaron tomografías de cerebro sin contraste para descartar lesiones cerebrales que pudieran complicar el procedimiento. De las 113 tomografías realizadas solo 12 eran patológicas:

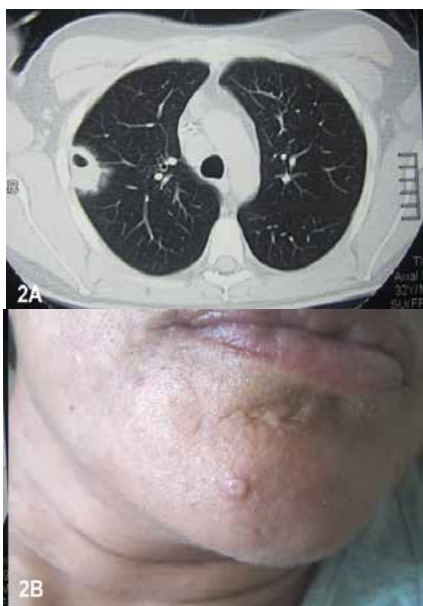
seis tenían lesiones focales (todas eran por *Toxoplasma gondii*), cuatro dilatación de los ventrículos laterales y dos atrofia cortical.

Tres de los cuatro pacientes que presentaron deterioro del sensorio tenían concomitantemente toxoplasmosis cerebral.

Veintiún individuos tuvieron compromiso pulmonar probado por examen micológico de material respiratorio. De estos, 11 tenían un patrón radiológico intersticial, seis nódulos pulmonares (Figura 2A), dos cavidades pequeñas, un paciente patrón miliar y uno tenía radiografía de tórax normal, pero bronquiectasias basales en la tomografía de tórax. De estos 21 pacientes, ocho tuvieron solo compromiso pulmonar (cinco presentaron nódulos y tres patrón intersticial) y los 13 restantes fueron en el contexto de una criptococosis diseminada.

La afección cutáneo-mucosa facilitó el diagnóstico rápido en 10/11 pacientes con este compromiso. Es importante destacar que 10 de ellos tenían compromiso de piel, las lesiones elementales eran pápulas (Figura 2B), siete las tenían en el rostro, dos en el cuello y uno en el tronco. Solo uno presentó una úlcera lingual.

Figura 2A. Nódulo subpleural con cavitación central // Figura 2B. Pápula en rostro con umbilicación central



Se genotipificaron nueve cepas del Grupo 1: siete eran VNI, una VNII y una VNIII. Del Grupo 2: 19 cepas eran VNI y 1 VNIII.

Se realizaron pruebas de sensibilidad a 15 cepas del Grupo 1 y a 13 cepas del Grupo 2. En el primer grupo, la CIM 90 de fluconazol fue 4 µg/ml y la de anfotericina B 0,25 µg/ml; para el segundo grupo fueron 4 µg/ml y 1 µg/ml respectivamente.

Solo seis pacientes del Grupo 1 recibieron de inicio anfotericina B desoxicolato (dc) más fluconazol 800 mg/día; a dos se les administró anfotericina B dc sola (ambos con tuberculosis diseminada); dos con criptococosis pulmonar recibieron itraconazol 400 mg/día y al resto se les prescribió fluconazol 800 mg/día.

Un solo paciente del Grupo 2 recibió monoterapia con anfotericina B liposomal por insuficiencia hepática, el resto recibió terapia combinada de anfotericina B dc + fluconazol 800 mg/día en la inducción. En veinte casos se tuvo que cambiar por anfotericina B liposomal o complejo lipídico por efectos adversos, en ocho por anemia grave, en seis por insuficiencia renal más diarrea crónica, en cinco por hipokalemia refractaria al tratamiento, y en uno por agenesia renal.

Fallecieron cuatro pacientes del Grupo 1 y nueve del Grupo 2. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad entre ambos grupos ($p = 0,2400$). Todos fallecieron en las primeras 10 semanas de tratamiento.

A partir de 2017, la prueba diagnóstica más efectiva fue la ICF en sangre periférica, ya que determinó el 85,2% de los diagnósticos (46 pacientes), pero de todos estos pacientes, 15 tuvieron la antigenemia por AL negativa y ninguno de ellos tuvo otra determinación positiva (hemocultivo, material respiratorio y LCR negativos). La titulación de dichas muestras por ICF fue de 1:5 en un tercio de los casos. En el resto solo dio positivo con suero sin diluir. De estos 15 pacientes, cuatro padecieron tuberculosis pulmonar, dos neumocistosis, dos micobacteriosis atípica, dos histoplasmosis, uno tuberculosis diseminada, uno candidemia, uno neumonía bacteriana y en dos casos no se diagnosticó ninguna infección oportunista.

Diez pacientes tuvieron ICF positiva con antigenemia por AL con suero puro. De ellos, solo uno tuvo compromiso del SNC y otro padeció compromiso pulmonar y de

mucosa oral; los restantes no tuvieron ningún examen microbiológico positivo.

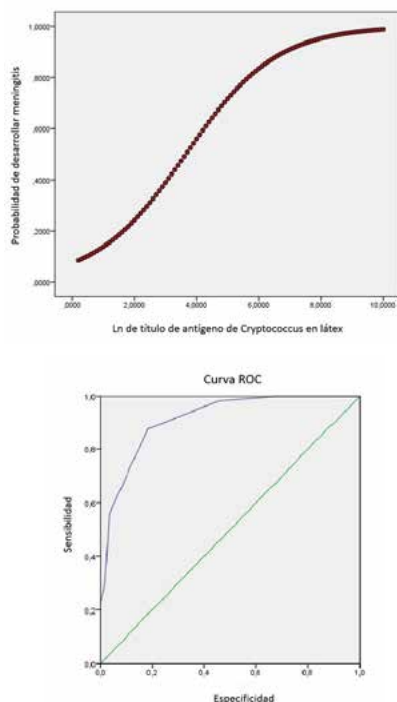
Los pacientes con antigenemia por ICF positiva realizaron terapia anticipada con fluconazol 800 mg/día hasta descartar fungemia, compromiso pulmonar o de SNC. Luego, si estos materiales procesados eran negativos (dos semanas) pasaron a profilaxis con fluconazol 200 mg/día.

Un solo caso con hemocultivo positivo tuvo la ICF y la prueba de látex negativas.

Relación entre los títulos séricos de APC y compromiso meníngeo

Utilizando la regresión logística pudimos determinar que los títulos séricos de CrAg APC, analizados con la variable Ln (logaritmo neperiano), se asociaron significativamente con la probabilidad de desarrollar meningitis ($p < 0,0001$). A mayor concentración en sangre, mayor probabilidad de desarrollar esta manifestación ($b = 0,69$), por lo tanto, es un factor de riesgo significativo (OR = 1,99; IC 95: 1,52; 2,60). Esta asociación se puede ver en la Figura 3A.

Figura 3A. Regresión logística: Ln de la titulación del suero vs. probabilidad de compromiso meníngeo // Figura 3B. Curva Roc del título de antígeno en relación con el diagnóstico de meningitis (Área = 0,914)



Comparación de factores de riesgo

Se observaron diferencias significativas en cuanto al título del antígeno capsular de *Cryptococcus* entre los grupos de pacientes con y sin meningitis ($W = 4727$; $p < 0,0001$) mediante una curva ROC.

El área de la curva ROC del título de antígeno fue de 0,914 y se pudo determinar que títulos mayores a 100 permitieron el diagnóstico de meningitis con una sensibilidad de 87,72 (IC = 78,32 - 97,12) y una especificidad de 81,36 (IC = 70,57- 92,14)). El Odds ratio fue de 31,17 (IC = 11,46 - 84,79), por lo que el riesgo de desarrollar meningitis en pacientes con títulos de antígeno capsular de *Cryptococcus* superiores a 100 fue 31 veces mayor que aquellos con títulos inferiores.

Mediante un análisis estadístico univariado se encontró que las variables presencia de comorbilidades, cefalea y vómitos fueron estadísticamente significativas a nivel individual ($p < 0,0001$). Sin embargo, el poder explicativo individual de estas variables resultó relativamente bajo ($r^2 < 35\%$ en todos los casos). La variable fiebre no fue estadísticamente significativa.

Al introducir la variable título de antigenemia mayor de 100 en el análisis multivariado, tanto los vómitos como la presencia de comorbilidades perdieron significación estadística; y la combinación de título de antigenemia superior a 100 y cefalea adquirió un alto valor predictivo para el desarrollo de afectación del SNC ($r = 273\%$)

Discusión

En pacientes inmunodeprimidos con criptococosis pulmonar u otra localización, la meningitis debe descartarse mediante punción lumbar; dado que la presencia de enfermedad del SNC altera la dosis y la duración de la terapia de inducción y la necesidad de monitorear la presión intracraneal (20). Cuando se diagnostica una criptococosis meníngea el inicio del tratamiento antirretroviral se debe evitar en las primeras cuatro a seis semanas (14,21). En nuestra experiencia observamos que en pacientes con títulos de antigenorraquia inicial mayor o igual a 1/5000 debe evitarse el inicio de terapia antirretroviral antes de las ocho semanas, porque la posibilidad de síndrome de reconstitución inmune es elevada (datos no publicados). En caso de tener que iniciarlo antes por otra enfermedad

oportunista, por ejemplo, sarcoma de Kaposi, debe hacerse con el paciente internado para controlar la presión intracraneal.

En esta serie se pudo observar que, en pacientes con diagnóstico de criptococosis a partir de muestras respiratorias, cutáneas o de sangre, el compromiso meníngeo superaba el 50% de los casos (51,3%), pero de estos, solo el 25% tenía cefalea (15 individuos). En estos pacientes, pese a la cefalea, las escarificaciones de lesiones cutáneo-mucosas y/o la antigenemia se adelantaron al diagnóstico de la meningoencefalitis. Las lesiones de piel fueron más frecuentes en el Grupo 2.

La criptococosis es una infección fúngica que requiere un diagnóstico rápido y adecuado para poder acortar los tiempos de internación y lograr una evolución favorable. En los casos en los cuales el diagnóstico se realiza a través de una antigenemia positiva por ICF sin compromiso de órgano blanco se emplea una terapia preventiva y posterior profilaxis secundaria a fin de evitar una reconstitución inmunológica o desenmascaramiento cuando se indique la terapia antirretroviral. Respecto de la mortalidad global, no se observaron diferencias entre los pacientes con o sin compromiso meníngeo.

El hemocultivo era la determinación con mayor rendimiento en pacientes sin síntomas meníngeos hasta la utilización de la ICF (4). Esta última, que es una determinación con una sensibilidad y especificidad mayor a 99% (22), no reemplaza al resto de los exámenes micológicos, que continúan siendo el estándar oro, dado que los distintos tratamientos y sus duraciones dependen de los hallazgos en los distintos materiales procesados.

Teniendo en cuenta a la ICF como prueba diagnóstica se observó una diferencia significativa (0,0043) comparando el Grupo 1 (30 individuos) con el Grupo 2 (16 pacientes), esto se debe a que esta prueba en muchos casos permite un diagnóstico precoz y muchos de estos pacientes no tienen al momento de la determinación otro hallazgo. Esto puede deberse a que una ICF positiva anticipa el diagnóstico de enfermedad diseminada.

En el LCR, la tinta china tiene una sensibilidad cercana al 85%, por esta razón se suele utilizar la ICF en LCR para aumentar la sensibilidad, pero es importante destacar que la especificidad de esta prueba no alcanza el 100% (22). Los casos con tinta china negativa y antigenorraquia por ICF positiva deben ser validados con antigenemia por

ICF (23). En el período estudiado, un individuo con mal de Pott presentó antigenorraquia por ICF positiva con posterior cultivo de LCR negativo y antigenemia negativa en el período evaluado.

Asimismo, el valor predictivo negativo de la ICF en suero para el diagnóstico de criptococosis meníngeo es de un 100% (22).

La genotipificación realizada tanto en el Grupo 1 como en el 2 demostró que más del 75% de los aislamientos fueron VNI. En cuanto al tratamiento, no hay datos de ensayos clínicos que hayan evaluado el tratamiento óptimo de la enfermedad no meníngeo (14). En los casos sin compromiso meníngeo descritos anteriormente, se utilizó en la mayoría de ellos fluconazol como monoterapia. Justamente, en relación con el tratamiento empleado, poder determinar la probabilidad de compromiso meníngeo a través de los títulos de antigenemia puede ser relevante en pacientes en los cuales está contraindicada la punción lumbar (plaquetopenia, tumores cerebrales que desplazan la línea media, etc.)

Conclusiones

Ante el diagnóstico de criptococosis pulmonar, diseminada o antigenemia positiva, siempre debe realizarse la punción lumbar para descartar el compromiso meníngeo. En los casos en que la punción lumbar esté contraindicada los títulos de antigenemia pueden ayudar a decidir si conviene emplear un solo antifúngico o terapia combinada.

La prueba de ICF permite un diagnóstico temprano por su alta sensibilidad. La AL es una prueba útil y complementaria; en nuestra experiencia en los pacientes con antigenemia negativa por esta técnica e ICF positiva no se evidenció compromiso meníngeo.

Se observó que títulos de antígeno para *Cryptococcus* en suero por AL mayor o igual a 1/100 aumentaba 30 veces la posibilidad de meningitis.

Bibliografía

1. Firacative C, Meyer W, Castañeda E. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* Species Complexes in Latin America: A Map of Molecular Types, Genotypic Diversity, and Antifungal Susceptibility as Reported by the Latin American Cryptococcal Study Group. *J Fungi (Basel)*. 2021 Apr 9;7(4):282. doi: 10.3390/jof7040282. PMID: 33918572; PMCID: PMC8069395.
2. Seagle EE, Williams SL, Chiller TM. Recent Trends in the Epidemiology of Fungal Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Jun;35(2):237-60.
3. Negroni R, Arechavala A. Pathogenesis of cryptococcosis in humans. En: Human emerging and re-emerging infections: Bacterial & Mycotic Infections. Vol. II. First Ed. Singh S (Editor). John Wiley & Sons. Ch. 49: p. 915-927; 2016.
4. Arechavala A, Negroni R, Messina F, Romero M, Marin R, Depardo R, Walker L, Santiso G. Cryptococcosis in an Infectious diseases Hospital of Buenos Aires, Argentina. Revision of 2041 cases: diagnosis, clinical features, and therapeutics. *Rev Iberoam Micol*. 2018; 35:1-10.
5. Fishman J A. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17: 856-79.
6. Messina F, Maiolo E, Negroni R, Arechavala A, Santiso G, Bianchi M. Alternativas terapéuticas de la criptococosis meníngea. *Actualizaciones en sida e infectología*. 2015; 23: 88:25-32.
7. Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi MH, Taborda A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis sistémicas asociadas al sida. *Rev Inst Med trop S Paulo*, 1993; 35: 163-9.
8. Guelfand L, Cataldi S, Arechavala A, Perrone M. Manual práctico de Micología Médica. *Acta Bioquim Clín Latinoam*, 2015; Supl. 1.
9. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Med Mycol*. 2000; 38: 77-80.
10. Bianchi MH, Santiso G, Lehmann E, Walker L, Arechavala A, Maiolo E, et al. Utilidad del citodiagnóstico de Tzanck en un hospital de enfermedades infecciosas de la ciudad de Buenos Aires. *Dermatol Argent*, 2012; 18: 42-6.
11. Negroni R, Arechavala A. Métodos de laboratorio de diagnóstico micológico e interpretación de los resultados. En: Lecciones de clínica micológica. 2da ed. Editorial Ascune 2019; 150-174. [e-book disponible www.editorialascune.com/ebook-detalle/4-lecciones-de-clinica-micologica]
12. Mpoza E, Mukaremera L, Kundura DA, Akampurira A, Luggya T, Tadeo KK, et al. Evaluation of a point-of-care immunoassay test kit StrongStep for cryptococcal antigen detection. *PLoS ONE* 2018;13(1): <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190652>.
13. Immy CrAg lateral flow assay REF CR2003 – www.immy.com
14. WHO - World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. March 2018. Disponible en: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/cryptococcal-disease/en/>
15. CLSI. Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing. 2nd ed. CLSI supplement M59. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
16. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 4th ed. CLSI standard M27. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
17. Meyer W, Castañeda A, Jackson S, Huynh M, Castañeda E, Iberoamerican Cryptococcal Study Group. Molecular typing of Ibero-American *Cryptococcus neoformans* isolates. *Em Infect Dis*. 2003; 9:189-95.
18. Meyer W, Trilles L. Genotyping of the *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* species complex. *Aust Biochem*. 2010; 41:11-5.
19. Hagen F, Illnait-Zaragoz MT, Meis JF, Chew WH, Curfs-Breuker I, Mouton JW, et al. Extensive genetic diversity within the Dutch clinical *Cryptococcus neoformans* population. *J Clin Microbiol*. 2012; 50:1918-26.
20. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:291-322.
21. Eshun Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018, Jul 24; 7. Art. No.: CD009012. doi: 10.1002/14651858.CD009012.pub3.
22. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. *J Clin Microbiol*. 2019 Jan 2;57(1):e01238-18. doi: 10.1128/JCM.01238-18. PMID: 30257903; PMCID: PMC6322457.

23. Dubbels M, Granger D, Theel ES. Low *Cryptococcus* antigen titers as determined by lateral flow assay should be interpreted cautiously in patients without prior diagnosis of cryptococcal infection. *J Clin Microbiol.* 2017; 55:2472-79.

Clinical features, diagnosis methods and evolution in non meningeal cryptococcosis in people living with VIH

Cryptococcosis is a serious mycosis that manifests itself, in 90% of cases, as meningoencephalitis, especially in AIDS patients. The objective of this study is to describe the extra-meningeal cases of cryptococcosis in people living with HIV and to know how many of them suffer from concomitant meningeal involvement. Also, to determine its relationship with the *Cryptococcus* capsular polysaccharide antigen titer in serum.

A retrospective, observational and analytical study was carried out. HIV-positive patients whose initial diagnosis had been made from extrameningeal samples in the period between 2012 and 2019 were included. The patients were divided into 2 groups. Group 1: patients without meningeal involvement; group 2: those who finally had CNS involvement.

Of a total of 531 cryptococcosis registered in this period, 113 patients (21%) were included, of whom meningeal involvement was confirmed in 58. No significant differences were observed in terms of mortality in both groups.

None of the patients with positive LFA antigenemia (Capsular antigen detection by lateral Flow assay) but negative latex particle agglutination (LA) antigenemia had meningeal involvement. LFA was found to be highly sensitive and allows early diagnosis, but it does not replace other diagnostic procedures.

Serum *Cryptococcus* antigen titers for by LA greater than or equal to 1/100 were found to correlate with a 30-fold increase in the likelihood of meningitis.

In all cases, CNS involvement must be ruled out. LA continues to be a useful and complementary test, because in cases with negative LA, no meningeal involvement was observed.

Key words: cryptococcal antigenemia, extrameningeal cryptococcosis, cryptococcemia, pulmonary cryptococcosi.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>