

# Líquido cefalorraquídeo en pacientes con criptococosis asociada al SIDA

## *CSF in patients with AIDS associated cryptococcosis*

► Luis Trombetta<sup>1\*</sup>, Gladys Poustis<sup>2\*\*</sup>, Andrea Bocassi<sup>2\*\*</sup>, Amadeo Javier Bava<sup>3\*\*\*</sup>

- 
1. Médico.
  2. Bioquímico.
  3. Doctor en Medicina.

\* Sala XI. Hospital de Infecciosas "Francisco J. Muñiz". Uspallata 2272. Buenos Aires. Argentina.

\*\* Laboratorio Central Hospital de Infecciosas "Francisco J. Muñiz".

\*\*\* Cátedra de Micología. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata. Calle 47 y 115. La Plata.

### Resumen

Se analizaron retrospectivamente los líquidos cefalorraquídeos (LCR) de 44 pacientes con criptococosis asociada al SIDA, internados en la Sala XI del Hospital Muñiz, entre enero de 2000 y diciembre de 2004. Se tuvieron en cuenta en cada caso las características físico-químicas, citológicas y micológicas de los LCR obtenidos por punción lumbar al momento de la admisión. La microscopia con tinta china fue positiva en 38 (90.5%) de 42 pacientes con ese dato disponible. Los 6 pacientes restantes se diagnosticaron por cultivos y/o determinación de antígeno de *Cryptococcus neoformans*. En el examen físico, 29 (69%) de 42 muestras disponibles, presentaron aspecto límpido y las 13 restantes fueron hemorrágicas (n=3), opalescentes (n=6), xantocrómicas (n=3) o turbias (n=1). Del análisis químico, se obtuvo para la proteinorraquia una mediana de 0,7 g/L (rango 0,1-3,5), de 38 mg/dL (rango 12-75) para la glucorraquia y de 127 meq/L (rango 130-143) para la clorurorraquia. La determinación del antígeno capsular, disponible para 7 muestras de LCR y sangre, mostró una mediana de 1/1.000, con valores más elevados en sangre. Las características del LCR de los pacientes examinados con criptococosis asociada al SIDA no revelaron, al menos en los parámetros evaluados, alteraciones diferentes a las mencionadas en la literatura.

**Palabras clave:** criptococosis \* síndrome de inmunodeficiencia adquirida \* líquido cefalorraquídeo

### Summary

Cerebrospinal fluids (CSF) of 44 patients with cryptococcosis associated with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), treated in the Ward XI of the Muñiz Hospital from January 2000 to December 2004, were retrospectively analyzed. The physical, chemical, cytological and mycological characteristics of CSF obtained by lumbar puncture at the moment of admission were taken into account in each case. India ink microscopy was positive in 38 (90.5%) out of 42 patients and the remaining 6 patients were diagnosed by cultures and/or determination of capsular antigen of *Cryptococcus neoformans*. At physical examination, 29 (69%) out of 42 samples showed a

---

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

---

*limpid aspect and the remaining 13 were hemorrhagic (n=3), opalescent (n=6), xanthochromic (n=3) or turbid (n=1). Chemically, the median of proteinorraquia was 0.7 g/L (range 0.1-3.5 g/L), 38 g/L (range 12-75 g/L) for glycorrhachia and 127 meq/L (range 130-143 mEq/L) for clorurorraquia. The capsular antigen of Cryptococcus neoformans, available for 7 CSF and blood samples, showed a median of 1/1.000 in both, with higher values in blood than in CSF. The CSF of patients with AIDS associated cryptococcosis evaluated in the present study did not reveal important differences, at least in the evaluated parameters, with respect to those cited in the literature.*

**Keywords:** *cryptococcosis \* acquired immunodeficiency syndrome \* cerebrospinal fluid*

## Introducción

La criptococosis es la micosis sistémica más frecuente entre los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se observa en el 5-25% de los casos, en los cuales se presenta clínicamente como una meningitis o meningoencefalitis de evolución aguda o sub-aguda (1).

Las características citológicas, físicas y químicas del líquido céfallo-raquídeo (LCR) en estos casos pueden ser similares a aquellas presentes en otras micosis, en virosis o en la tuberculosis, motivo por el cual se requiere del estudio micológico para arribar al diagnóstico de certeza (2).

El diagnóstico de la criptococosis se realiza la mayoría de las veces en los pacientes con SIDA por medio de la visualización de su agente causal, *Cryptococcus neoformans*, en el sedimento del LCR o eventualmente otros materiales, con el agregado de tinta china (2). Cuando el estudio microscópico del LCR es negativo, el diagnóstico puede lograrse por el aislamiento de *C. neoformans* en cultivos (3).

La determinación del antígeno polisacárido capsular de *C. neoformans* en los fluidos biológicos constituye una alternativa, de gran sensibilidad y especificidad pero elevado costo, que puede ser positiva cuando los métodos anteriores aún permanecen negativos (4).

El propósito del presente estudio fue analizar las características físicas, químicas, citológicas y micológicas del LCR de los pacientes con criptococosis y SIDA asistidos en la Sala XI del Hospital Muñiz, en un lapso de 5 años.

## Materiales y Métodos

Se evaluaron retrospectivamente los resultados obtenidos por el laboratorio general y de micología al procesar los LCR de 44 pacientes con criptococosis asociada al SIDA, asistidos en la Sala XI del Hospital Muñiz, entre enero de 2000 y diciembre de 2004.

Todos ellos fueron obtenidos por punción lumbar y se tuvo en cuenta el aspecto físico, el recuento de célu-

las, las concentraciones de glucosa, proteínas y cloruros al momento de la internación, así como la metodología de diagnóstico micológico empleada.

Para este último caso se obtuvieron de las correspondientes historias clínicas los resultados de la microscopia en fresco con tinta china, de los cultivos y de la determinación de antígeno polisacárido capsular, realizado mediante la técnica de aglutinación de partículas de látex (5).

## Resultados

Los resultados obtenidos (muestras procesadas, mediana y rango de los valores obtenidos) se resumen en la Tabla I, donde se describen los hallazgos citológicos (cantidad de células) y químicos (concentraciones de proteínas, glucosa y cloruros) obtenidos en los LCR de los pacientes evaluados. Adicionalmente se detallan los valores tomados como normales por el Laboratorio Central del Hospital Muñiz, para el análisis de estos parámetros.

El resultado de la microscopia con tinta china de 42 muestras de LCR fue positivo en 38 (90,47%) pacientes y negativo en los 4 (10,52%) restantes, mientras que en los 6 pacientes restantes el diagnóstico de criptococosis se estableció por cultivo y/o determinación de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus neoformans*. Esta última fue positiva tanto en el LCR como en la sangre en los 7 casos en los cuales ese dato estuvo disponible, con una mediana de los títulos de 1/1.000 para antigenemia (rango 1/1.000 - 1/10.000) y la antigenorraquia (rango 1/100 - 1/10.000).

En el examen físico, 29 (69%) de 42 muestras disponibles presentaron un aspecto límpido y las 13 restantes fueron hemorrágicas (n=3), opalescentes (n=6), xantocrómicas (n=3) o turbias (n=1).

En el análisis químico, la mediana de la proteinorraquia fue de 0,7 g/L (rango 0,1-3,5 g/L), de 38 g/L (rango 12-75 g/L) para la glucorraquia y de 127 meq/L (rango 130-143 meq/L) para la clorurorraquia.

El antígeno capsular, disponible en sólo 7 muestras de LCR y sangre, mostró una mediana de 1/1.000, con valores más elevados en sangre.

Tabla 1. Resultados del estudio citológico y químico de 42 muestras de LCR de pacientes con criptococosis asociada al SIDA, internados en la Sala XI del Hospital Muñiz entre enero de 2000 y diciembre de 2004.

	Células (células/mm <sup>3</sup> )	Proteínas (g/L)	Glucosa (mg/dL)	Cloruros (mEq/L)
Muestras disponibles	39	42	39	21
Mediana de los valores obtenidos	6	0,7	38	127
Rango	1-320	0,1-3,5	12-75	130-143
Valores normales	0-5	0,15-0,4	50-75	120-130

## Discusión y Conclusiones

El análisis de las características físicas, químicas y citológicas del LCR constituye una herramienta de fundamental importancia en el estudio de las enfermedades del sistema nervioso central, el cual debe ser complementado en los procesos infecciosos por los estudios microbiológicos correspondientes.

Por lo general, los parámetros antes mencionados no permiten establecer el diagnóstico etiológico de las infecciones, pero sí orientan al médico hacia determinados procesos infecciosos que se relacionan con alteraciones particulares del LCR.

Si bien se asocia la criptococosis a un LCR con hiperproteorraquia, hipoglucorraquia e inclusive hipoclororraquia, estas características pueden estar ausentes, sobretodo en los pacientes con SIDA (6).

El diagnóstico etiológico de la criptococosis en los pacientes con SIDA se ve notablemente facilitado por la gran carga microbiana presente en los materiales clínicos, principalmente en el LCR (3).

En los pacientes con SIDA, la microscopia con tinta china permite la visualización de levaduras capsuladas en más del 90% de los casos de criptococosis, tal cual se observó entre los pacientes aquí evaluados, mientras que en los pacientes con otras causas favorecedoras sólo alcanza al 50% (7).

Si bien se han descrito algunos resultados falso-positivos e inclusive formas poco habituales de *C. neoformans*, las mismas son excepcionales, ya que en la mayoría de los casos, las características micromorfológicas de este hongo lo hacen prácticamente inconfundible (8).

Igualmente, las lesiones cutáneas, presentes en alrededor del 5-10% de estos pacientes, ofrecen una muestra representativa y de fácil acceso a través de la escarificación, en la cual se logra la visualización de levaduras con la aplicación de la tinción con la técnica de Giemsa (9).

Otras muestras, como los cultivos de médula ósea y los hemocultivos, exigen la recuperación de *C. neoformans*, los cuales sólo necesitan de medios simples de aislamiento primario como el agar glucosado de Sabouraud (3).

El aislamiento de *C. neoformans* por cultivo es deseable en todos los casos, teniendo en cuenta las posibilidades actuales de realizar pruebas de susceptibilidad antifúngica *in vitro*, sobre todo en aquellos pacientes que no responden al tratamiento (10).

El desarrollo de *C. neoformans* es rápido en los medios habitualmente empleados en los laboratorios de Micología, al igual que su identificación al nivel de especie, lo cual simplifica el diagnóstico de la enfermedad.

Las características físicas, químicas y citológicas del LCR en la criptococosis pueden ser confundidas con aquellas presentes en otras micosis, con las virosis, o bien con la tuberculosis, motivo por el cual es indispensable realizar un estudio micológico para establecer diferencias (6).

En los pacientes con SIDA y criptococosis, el recuento de células presentes en el LCR constituye un parámetro con valor pronóstico, ya que este último es más grave cuando la pleocitosis linfocitaria es menor de 50 células/mm<sup>3</sup> (11).

Igualmente, la determinación del título del antígeno polisacárido capsular de *C. neoformans* en LCR posee valor pronóstico al momento del diagnóstico, observándose un peor pronóstico en aquellos pacientes con títulos superiores a 1:1.000 (11).

Cuando la determinación del antígeno en LCR (antigenorraquia) se realiza en forma cuantitativa y seriada durante la administración del tratamiento, permite seguir la evolución de la enfermedad, mostrando valores menores que en la sangre (11).

Los pacientes aquí evaluados son portadores de un avanzado estado de depresión inmunológica, en su mayoría con recuentos de linfocitos T CD4+ de <50 células/ $\mu$ L, con una mediana de 37,5 células/ $\mu$ L para 34 pacientes con ese dato disponible (Trombetta L *et al.*, datos aún no publicados) y de títulos muy elevados de antígeno capsular en los fluidos biológicos. Sin embargo, debido a que los métodos directos para el diagnóstico de la criptococosis son en ellos suficientemente sensibles, no hacen necesario el empleo de la determinación de antígeno capsular.

Mientras que para Ennis y Saag (12) los valores elevados de proteinorraquia y los bajos de glucosa se observan en aproximadamente el 40% de los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica por ellos evaluados, ambas anomalías se observaron conjuntamente en 6 (20,6%) de los 39 LCR analizados en la presente serie con esos datos disponibles.

Rozenbaum y Goncalves (13) observaron en 171 pacientes con criptococosis asociada al SIDA una respuesta inflamatoria mínima en el 55% de los LCR, cifra similar a la observada en el presente trabajo. En 19 (49%) de 39 pacientes con el dato disponible, se observó un recuento de hasta 5 células/mm<sup>3</sup>, incluidos dentro de los límites normales; en los 20 restantes, la mediana de la pleocitosis fue de 23 células/mm<sup>3</sup> (rango 6-320).

Por otro lado, Darras-Joly *et al.* encontraron LCR normales en el 26% de los pacientes con criptococosis asociada al SIDA, coincidente con los hallazgos previos de la literatura (14). Entre los pacientes investigados en el presente estudio, ninguno poseía al momento del diagnóstico un LCR con todos los parámetros evaluados dentro de los valores normales.

Respecto de la proteinorraquia, en la serie aquí presentada, se observa que 31 (74%) de las 42 muestras de LCR presentaron hiperproteinorraquia con una mediana de 0,8 g/dL (rango 0,5-3,5).

La presente revisión de casos muestra el alto rendimiento de la microscopia con tinta china del LCR en el diagnóstico de la criptococosis meníngea, lo cual es producto de la elevada carga microbiana presente en el LCR.

En ocasiones, el LCR de los pacientes con criptococosis asociada al SIDA presenta un aspecto aparentemente normal o bien no cuenta con rasgos patognómicos que permitan sospechar la existencia de la micosis. Por ello, no se debe excluir la posibilidad de una infección por *Cryptococcus neoformans* y se aconseja realizar los estudios micológicos correspondientes.

#### CORRESPONDENCIA

DR. LUIS TROMBETTA  
Billinghurst 33. Planta Baja 2 "A"  
(1174) CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina  
E-mail: lusumar@fibertel.com.ar

## Referencias bibliográficas

1. Mitchel TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 515-48.

2. Bava AJ. Métodos directos para el diagnóstico de la criptococosis. Rev Argent Infect 1996; 9: 16-21.
3. Arechavala A, Robles AM, Negroni R, Bianchi M, Tabora A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico de las micosis sistémicas asociadas al SIDA. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1993; 35: 163-9.
4. Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, Joho KL, Thorpe JJ, Reller L. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. J Clin Microbiol 1994; 32: 1680-4.
5. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. Infect Dis Clin N Am 2002; 16: 837-74.
6. Rubinstein P, Negroni R. Micosis broncopulmonares del adulto y del niño. 2a. ed. Buenos Aires: Beta; 1981. p. 325-40.
7. Negroni R. Lecciones de Clínica Micológica. Buenos Aires: La Agenda; 1997. p. 61-72.
8. Bottone EJ, Toma M, Johansson BE, Wormser GP. Poorly encapsulated *Cryptococcus neoformans* from patients with AIDS. I. Preliminary observations. AIDS Res 1986; 2: 211-8.
9. Bava AJ, Arechavala A, Negroni R, Robles AM, Bianchi M. Cryptococcosis associated with AIDS in the Muñiz Hospital of Buenos Aires. Mycopathologia (Deen Haag) 1997; 140: 13-7.
10. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thongyen S, Chumpathat N, Eampokalap B, Thawornwan U, *et al.* Antifungal susceptibilities of *Cryptococcus neoformans* cerebrospinal fluid isolates and clinical outcomes of cryptococcal meningitis in HIV - infected patients with/without fluconazoles prophylaxis. J Med Assoc Thai 2006; 89: 795-802.
11. Metta HA, Corti ME, Negroni R, Helou S, Arechavala A, Soto I. Criptococosis diseminada en pacientes con SIDA. Análisis clínico, microbiológico e inmunológico de 51 pacientes. Rev Argent Microbiol 2002; 34: 117-23.
12. Ennis DM, Saag MS. Cryptococcal meningitis in AIDS. Hosp Pract (Off Ed) 1993; 28: 99-102.
13. Rozenbaum R, Goncalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. Clin Infect Dis 1994; 18: 369-80.
14. Darras-Joly C, Chevret S, Wolff M, Matheron S, Longuet P, Casalino E, *et al.* *Cryptococcus neoformans* infection in France: epidemiologic features and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996; 23: 369-76.

Aceptado para su publicación el 5 de diciembre de 2007