

## CRYPTOCOCOZA LA PACIENȚII HIV POZITIVI

Florica Stăniceanu\*, Sabina Zurac\*\*, Adrian Streinu-Cercel\*\*\*

## REZUMAT

*Cryptococcus neoformans* este un fung saprofit, încapsulat, care produce rar boală la persoanele imunocompetente; cel mai adesea, pentru apariția bolii, sunt necesare diverse grade de imunodepresie: imunopatii congenitale, infecție HIV, tratament cu citostatice, corticoterapie, sarcoidoză, diabet zaharat.

Răspunsul imun la infecția cu *Cryptococcus neoformans* presupune intervenția inițială a polimorfonuclearelor și ulterior a macrofagelor. Macrofagele alveolare infectate HIV au capacitate fagocitară normală și activitate fungicidă redusă. Un rol important în apărarea anticryptococică îl are prezența capsulei (polizaharidele capsulei determină apariția unui grad de toleranță imună).

Interacțiunea dintre *Cryptococcus neoformans* și HIV este biunivocă. *Cryptococcus neoformans* induce producția HIV din celulele cu infecție HIV latentă, iar la pacienții cu meningită limfocitară cryptococică se constată o importantă replicare HIV activă intratecală.

Cea mai frecventă formă de cryptococoză este cea meningeală. Meningita cryptococică are simptome nespecifice; apariția bolii la persoanele HIV pozitive este corelată cu gradul imunodepresiei. Diagnosticul pozitiv se stabilește prin identificarea *Cryptococcus neoformans* în lichidul cefalorahidian; în cazul în care numărul de microorganisme este extrem de scăzut, examenul microscopic direct este negativ dar culturile sunt pozitive indiferent de numărul de germeni.

Pneumonia cryptococică este a doua localizare ca frecvență la pacienții HIV pozitivi. Stabilirea gradului extinderii infecției – în special stabilirea existenței determinărilor meningeale prin puncție lombară, precum și oportunitatea efectuării tratamentului sunt discutabile în funcție de stadiul imunologic al pacientului.

În cazurile în care imunodepresia este severă, cel mai frecvent se întâlnește cryptococoză diseminată (septicemie cryptococică).

**Cuvinte cheie:** cryptococoză, infecție oportunistă, infecție HIV.

*Cryptococcus neoformans* (CN) este un fung saprofit fără arii endemice bine stabilite; se găsește frecvent în sol și în găinațul păsărilor. Cryptococul este încapsulat și se reproduce prin înmugurire; are structura rotund-ovală cu diametrul de 4-6 μm, aspectul în colorații speciale (PAS, Grocott, Gram-Weighert, albastru de toluidină, Giemsa) fiind oarecum caracteristic (1). În unele cazuri aspectul

## ABSTRACT

**Cryptococcosis on HIV positive patients**

*Cryptococcus neoformans* is an encapsulated saprophyte fungus that is rarely producing disease in immunocompetent persons; most often, for the occurrence of the disease, different grades of immunodepression are required: congenital immunopathies, HIV infection, cytostatic treatment, corticotherapy, sarcoidosis, diabetes mellitus.

The immune response to the infection with *Cryptococcus neoformans* implies the initial intervention of the polymorphonuclear leukocytes and, latter the macrophages. The HIV infected alveolar macrophages have normal phagocytic capacity and reduce fungicidal activity. The interaction between *Cryptococcus neoformans* and HIV is biunivocal. *Cryptococcus neoformans* induces the HIV production from HIV latent infected cells; there is important intrathecal active HIV replication.

The most frequent form of cryptococcosis is the meningeal one. The cryptococic meningitis has unspecific symptomatology; the occurrence of the disease in HIV infected persons is correlated with the immunodepression grade. The positive diagnosis is established by the identification of the *Cryptococcus neoformans* in the cerebrospinal fluid (CSF); if the number of the microorganisms is very low, the direct microscopic examination is negativ but the culture are positive no matter how many germs are.

The cryptococic pneumonia is the second localization as frequency in HIV infected patients. The establishment of the extension of the infection – especially the meningeal determinations existence by lumbar puncture and the treatment are on debate in correlation with the immune status of the patient.

If the immunodepression is severe, most frequent the disseminated cryptococosis (cryptococic septicemia) occurs.

**Key words:** cryptococcosis, opportunistic infection, HIV infection.

citomorfologic este atipic (lanțuri, pseudohife) însă evidențierea capsulei este întotdeauna posibilă iar aspectul în culturi este caracteristic (2).

**Răspunsul imun anti-CN**

Cryptococoză apare rar la persoanele imunocompetente; cel mai adesea, pentru apariția bolii, sunt necesare diverse grade de imunodepresie: imunopatii congenitale, infecție

\* Conf. dr. Florica Stăniceanu, UMF „Carol Davila”, șef Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Colentina, București

\*\* Dr. Sabina Zurac, Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Colentina

\*\*\* Dr. Adrian Streinu-Cercel, șef lucrări UMF „Carol Davila”, medic primar șef secție Institutul de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș”, București

HIV, tratament cu citostatice, corticoterapie, sarcoidoză, diabet zaharat (3). Asocierea cu sarcoidoză apare chiar în lipsa tratamentului cu corticoizi, probabil datorită anormalității limfocitelor T care apar în cursul bolii (4).

Răspunsul imun la infecția cu *Cryptococcus neoformans* presupune intervenția inițială a polimorfonuclearelor (PMN) și ulterior a macrofagelor. Pe lângă acțiunea directă (fagocitoză și distrucție intracelulară prin mecanisme oxidative), PMN-urile, consecutiv generării de fragmente bioactive C3a și C5a, produc interleukină (IL) 8 cu rol în amorsarea altor mecanisme anticryptococice. Eliberarea de IL8 este similară la persoanele imunocompetente și la persoanele infectate HIV cu imunodepresie minimă (numărul limfocitelor T CD4+ peste 400 celule/mm<sup>3</sup>); producția IL8 este semnificativ redusă la persoanele HIV pozitive cu limfocite T CD4+ sub 200 celule/mm<sup>3</sup>, în contextul în care expresia receptorilor Fc este normală (5).

Macrofagele alveolare infectate HIV au activitate fungicidă redusă, în contextul în care capacitatea fagocitară este normală (6); glicoproteina HIV gp120 se fixează pe receptorii CD4 de pe suprafața monocitelor sanguine, efectul fiind diminuarea activității antifungice intracelulare (7).

Afluxul de celule inflamatorii în focarul infecțios este modulată de producția de citokine de tipul MIP (macrophage inflammatory protein) a căror producție nu este modificată în cursul infecției HIV (8). Infecția HIV modifică activitatea celulelor prezentatoare de antigen; gp120 determină redistribuirea și sinteza de antigene de histocompatibilitate MHC de clasa a II-a, stimulează producția de IL4 și o inhibă pe cea de interferon (IFN)γ. Toate aceste modificări au drept consecință stimularea răspunsului imun celular de tip Th2 care are ca efect producția de anticorpi (9).

Mecanismele umorale au semnificație incertă în apărarea anticryptococică. La pacienții cu infecție HIV și *Cryptococcus neoformans* expresia unor anumite subseturi de imunoglobuline este redusă (Ig M, Ig A și anticorpi VH3 specifici) (10).

Un rol important în apărarea anticryptococică îl are prezența capsulei. Polizaharidele capsulare determină apariția unui grad de toleranță imună (după tratamentul unei cryptococoze, la mai mult timp după episodul infecțios, se constată anergie la polizaharidele cryptococice); mai mult, studii experimentale au arătat că polizaharidele capsulare inhibă fagocitoza și migrarea leucocitelor, pe când proteinele din peretele celular activează calea alternativă a complementului și determină eliberarea C5a cu rol chemotactic pentru PMN-uri și macrofage (1).

Interacțiunea dintre *Cryptococcus neoformans* și HIV este biunivocă. *Cryptococcus neoformans* induce producția HIV din celulele cu infecție HIV latentă (11). De asemenea, la pacienții cu meningită limfocitară cryptococică se constată o importantă replicare HIV activă intratecală (12).

Incidența cryptococozei a scăzut la pacienții cu infecție HIV, probabil datorită folosirii tratamentului cu azoli la acești pacienți. Diferențele geografice sunt nesemnificative, existând totuși o preponderență la negri; fumătorii sunt mai afectați, probabil datorită prezenței unui clearance mucociliar scăzut și a apariției disrupțiilor epiteliale inerente bronșitei cronice (13). Apariția cryptococozei poate fi consecința unei infecții acute sau, mai frecvent, a reactivării unei infecții latente. Expunerea la păsări, la excrementele acestora sau lucrul în aer liber nu sunt considerate factor de risc – nu s-au găsit asocieri statistice semnificative (1). Cel mai probabil această situație este consecința

imposibilității depistării momentului infecției inițiale (care poate fi plasat în timpul copilăriei) datorită intervalului foarte lung de timp între expunere și apariția bolii (perioadă de latență foarte mare) (13, 14).

La copii se întâlnesc foarte puține cazuri (13). Prezența la un număr mare de copii a anticorpilor Ig G, Ig M anti glucuronoxylomannan (polizaharid capsular cryptococic) indică expunerea la *Cryptococcus neoformans* încă din perioada copilăriei, pentru apariția bolii fiind necesar un grad de imunodepresie; cantitativ titrul anticorpilor este mult mai mare la copiii HIV negativi decât la cei pozitivi (probabil datorită unei disfuncții primare a producției de anticorpi) (14).

## Manifestări clinice

Cea mai frecventă formă de cryptococoză este cea meningeală. **Meningita cryptococică** are de regulă debut insidios cu simptomatologie nespecifică (dureri de cap, somnolență, greață, amețeli, tulburări de comportament); redoarea de ceafă este minimă sau absentă.

Apariția bolii la persoanele HIV pozitive este corelată cu gradul imunodepresiei; administrarea de fluconazol minimum 90 de zile este considerată factor protectiv pentru apariția meningitei cryptococice (15). Nu trebuie exclusă posibilitatea existenței coinfectiei cu două microorganisme – deși rară, asocierea cu tuberculoza (tuberculoame cerebrale sau meningită TCB) sau cu neurosifilisul pot fi întâlnite (16). Principalul factor de risc asociat coinfectiei *Cryptococcus neoformans*/mycobacterii (în special *Mycobacterium avium-intracelulare*) este nivelul limfocitelor T CD4+ sub 20 celule/mm<sup>3</sup> (17). Meningita cryptococică poate apare și la pacienți imunocompetenți; riscul de deces este semnificativ mai mic decât în cazul persoanelor imunoincompetente, însă factorii de risc asociați decesului sunt similari: coma, limfoamele, leucocitoza, titruri crescute de antigene cryptococice în LCR (18).

Diagnosticul pozitiv se stabilește prin identificarea *Cryptococcus neoformans* în lichidul cefalorahidian (LCR); la puncția lombară LCR este hipertensiv; nivelul glucozei în LCR este scăzut; proteinele crescute; se constată leucocitoză cu limfocitoză; evidențierea cryptococului se poate face fie prin examen direct, fie prin culturi (1). În cazul în care numărul de microorganisme este extrem de scăzut, examenul microscopic direct al LCR (suficient pentru diagnostic în majoritatea cazurilor) este negativ; culturile din LCR sunt în schimb pozitive, indiferent de numărul de germeni (19).

**Pneumonia cryptococică** este a doua localizare ca frecvență la pacienții HIV pozitivi. De regulă este asimptomatică sau cu manifestări minime – junghi toracic, febră/subfebră. Aspectul radiologic este nespecific – cel mai frecvent opacități pulmonare. Identificarea *Cryptococcus neoformans* în produsele biologice recoltate de la nivelul aparatului respirator (spută, aspirat bronșic, lavaj bronșic/bronhoalveolar, material bioptic bronșic/transbronșic) poate semnifica simpla colonizare a acestuia; prezența anticorpilor anticryptococici serici indică afecțiune invazivă, punându-se problema stabilirii gradului extinderii infecției – în special stabilirea existenței determinărilor meningeale (puncție lombară cu examenul biochimic și microbiologic al LCR). Pneumonia cryptococică poate să apară și la pacienții HIV negativi; în acest caz unii autori recomandă efectuarea puncției lombare numai în circumstanțe cu status

imunologic particular, care ar putea indispune la diseminare (20); alți autori recomandă efectuarea examenului LCR în toate situațiile (21). Aceeași dilemă se conturează și în cazul stabilirii oportunității efectuării tratamentului – prezența simptomatologiei sau prezența markerilor serologici de infecție cryptococică la pacienții imunocompetenți sau prezența unor deficiențe ale sistemului imun, impun efectuarea tratamentului antimicotic; în privința pacienților imunocompetenți asimptomatici părerile sunt împărțite – unii autori recomandă abținerea terapeutică, alții, plecând de la ideea că tratamentul cu fluconazol este bine tolerat și extrem de eficient, recomandă efectuarea de tratament pentru obținerea sterilizării infecției (19, 20).

Pot apărea **infecții urinare** (pielonefrită micotică cryptococică) (22), afectare osoasă și/sau musculară (23), însă, în cazurile în care imunodepresia este severă, cel mai frecvent se întâlnește cryptococoza diseminată (septicemia cryptococică) (24). Leziunile histopatologice depind de gradul imunodepresiei – pot apare leziuni granulomatoase, eventual cu celule gigante multinucleare (dacă există un oarecare răspuns din partea organismului) sau, la nivelul diferitelor organe și țesuturi examinate, se constată prezența de veritabile colonii micotice cu răspuns inflamator redus sau chiar absent.

## BIBLIOGRAFIE

- Abadi J, Pirofski L: Antibodies reactive with the cryptococcal capsular polysaccharide glucuronoxylomannan are present in the sera from children with and without human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1999;180: 915-919.
- Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG: Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest.* 1999;115: 734-740.
- Arasteh K, Cordes C, Futh U, Grosse G, Dietz E, Staib F: Co-infection by *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium avium* intracellularly in AIDS. Clinical and epidemiological aspects. *Mycopathologia.* 1997-98;140: 115-120.
- Botha RJ, Wessels E: Cryptococcal meningitis in an HIV negative patient with systemic sarcoidosis. *J Clin Pathol.* 1999;52: 928-930.
- Fleuridor R, Lyles RH, Pirofski L: Quantitative and qualitative differences in the serum antibody profiles of human immunodeficiency virus-infected persons with and without *Cryptococcus neoformans* meningitis. *J Infect Dis.* 1999;180: 1526-1535.
- Hajjec RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E, Pappas PG, Thomas C, Reingold A, Rothrock G, Hutwagner LC, Schuchat A, Brandt ME, Pinner RW: Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *Cryptococcal Active Surveillance Group. J Infect Dis.* 1999;179: 449-454.
- Heitman J, Casadevall A, Lodge JK, Perfect JR: The *Cryptococcus neoformans* genome sequencing project. *Mycopathologia.* 1999;148: 1-7.
- Huang C, Levitz SM: Stimulation of macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ , macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ , and RANTES by *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* in peripheral blood mononuclear cells from persons with and without human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 2000;181: 791-794.
- Jeong MH, Reardon CC, Levitz SM, Kornfeld H: Human immunodeficiency virus type 1 infection of alveolar macrophages impairs their innate fungicidal activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162: 966-970.
- Kappe R, Levitz S, Harrison TS, Ruhnke M, Ampel NM, Just-Nubling G: Recent advances in *Cryptococcus*, candidiasis and coccidioidomycosis complicating HIV infection. *Med Mycol.* 1998;36 Suppl: 207-215.
- Kwon-Chung KJ, Sorrell TC, Dromer F, Fung E, Levitz SM: Cryptococcosis: clinical and biological aspects. *Med Mycol.* 2000; 38 Suppl 1: 205-213.
- Laurenson IF, Ross JD, Milne LJ: Microscopy and latex antigen negative cryptococcal meningitis. *J Infect Dis.* 1998;36: 329-331.
- Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE: Principles and practice of infectious diseases. 4<sup>th</sup> edition. *Churchill Livingstone*, 1996.
- Monari C, Casadevall A, Pietrella D, Bistoni F, Vecchiarelli A: Neutrophils from patients with advanced human immunodeficiency virus infection have impaired complement receptor function and preserved Fc $\gamma$  receptor function. *J Infect Dis.* 1999;180: 1542-1549.
- Morris L, Silber E, Sonnenberg P, Eintracht S, Nyoka S, Lyons SF, Saffer D, Koornhof H, Martin DJ: High human immunodeficiency virus type 1 RNA load in the cerebrospinal fluid from patients with lymphocytic meningitis. *J Infect Dis.* 1998;177: 473-476.
- O'Neill KM, Ormsby AH, Prayson RA: Cryptococcal myositis: a case report and review of the literature. *Pathology.* 1998;30: 316-317.
- Oursler KA, Moore RD, Chaisson RE: Risk factors for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1999;15: 625-631.
- Pietrella D, Monari C, Retini C, Palazzetti B, Bistoni F, Vecchiarelli A: Human immunodeficiency virus type 1 envelope protein gp120 impairs intracellular antifungal mechanisms in human monocytes. *J Infect Dis.* 1998;177: 347-354.
- Pietrella D, Monari C, Retini C, Palazzetti B, Kozel TR, Vecchiarelli A: HIV type 1 envelope glycoprotein gp120 induces development of a T helper type 2 response to *Cryptococcus neoformans*. *AIDS.* 1999;13: 2197-2207.
- Sarosi GA: Cryptococcal lung disease in patients without HIV infection. *Chest.* 1999;115: 610-611.
- Silber E, Sonnenberg P, Koornhof H, Morris L, Saffer D: Dual infective pathology in patients with cryptococcal meningitis. *Neurology.* 1998;51: 1213-1215.
- Shih CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC: Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. *QJM.* 2000;93: 245-251.
- Williamson JD, Silverman JF, Mallak CT, Christie JD: Atypical cytomorphologic appearance of *Cryptococcus neoformans*: a report of live cases. *Acta Cytol.* 1996; 40: 363-370.
- Wise GJ, Talluri GS, Marella VK: Fungal infection of the genitourinary system: manifestations, diagnosis and treatment. *Urol Clin North Am.* 1999;26: 701-718.