

Patogénesis de la criptococcosis meníngea

Pathogenesis of meningeal cryptococcosis

Bogotá, mayo 23 de 2009

Doctores

David Pineda, María Isabel Medina de Bedout

Editores

Acta Neurológica Colombiana

Respetados doctores:

Me dirijo a ustedes con el fin de expresar mi opinión acerca de la reciente carta enviada por el doctor Lizarazo (1) respecto a la revisión publicada en Septiembre de 2008 en Acta Neurológica Colombiana “el virus de inmunodeficiencia humana VIH y el sistema nervioso. Principios generales” (2). El enfoque de este artículo es la discusión del abordaje diagnóstico y terapéutico de los principales síndromes neurológicos asociados a la infección por VIH y algunas de las entidades clínicas afines. No pretende ser una fuente de referencia para la descripción detallada de los diversos mecanismos fisiopatológicos involucrados en la etiología de las mismas.

La patogénesis de la *criptococosis meníngea* ha sido tema de investigación en los últimos años. Además de la transferencia inicial del criptococo circulante desde el torrente sanguíneo al espacio subaracnoideo en contexto de niveles bajos de inmunoglobulinas y complemento desarrollando leptomeningitis (3, 4) se han propuesto otras vías de acceso del *criptococo neoformans* al sistema nervioso central SNC en base a hallazgos de patología (5, 6). La presencia en algunos casos de microquistes de criptococo en la proximidad de vasos sanguíneos de pequeño calibre en ausencia de compromiso meníngeo inflamatorio sugiere la probable participación directa de la barrera hematoencefálica

El doctor Lizarazo hace una valiosa síntesis de algunos de los mecanismos propuestos recientemente acerca de la invasión del sistema nervioso central por el criptococo *neoformans* (7-10). Estos mecanismos involucran la barrera hematoencefálica donde el endotelio es vulnerado a través de la penetración transcelular (como ocurre con ciertas bacterias y la *candida albicans*), vía paracelular (en el caso de parásitos) y migración de células inmunes infectadas (fenómeno del caballo de Troya) como en el caso del VIH 1 y 2. Los trabajos referenciados por el Dr Lizarazo entre otros son trabajos experimentales validos desde el punto de vista metodológico. En estos trabajos se menciona a manera de preámbulo y discusión el carácter aun incierto por el cual el *criptococo neoformans* tiene acceso al SNC y no desvirtúan explícitamente la hipótesis del papel del espacio perivascular en este proceso.

El espacio perivascular es una invaginación de la pia madre que rodea a las arterias y venas que penetran la superficie del cerebro ubicada entre la membrana basal de la pared vascular y la membrana basal de la glia llamada glia limitans. (11, 12). Histológicamente se compone de células mesenquimales, macrófagos perivasculares y células dendríticas entre otros. Estas células en el SNC son las mas representativas en la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad CMH clase II (13) por las cuales el antígeno (en este caso la cápsula del criptococo *neoformans*) es presentado al linfocito T CD4 +. Esta premisa sugiere que probablemente sea el espacio perivascular el escenario inicial para la presentación de antígenos no obstante en otros lugares puede ocurrir. Por otra parte estudios de patología sugieren su participación en la entrada del criptococo *neoformans* al SNC debido al hallazgo

Recibido: 08/02/09. Revisado: 08/02/09. Aceptado: 10/02/09.

Francisco Bernal Cano. Unidad de infectología. Hospital Universitario de San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: bernal.f@javeriana.edu.co

de acumulo de productos del hongo en los espacios perivasculares de gran diámetro localizados en la corteza cerebral y en los ganglios basales (4).

Finalizando este punto a manera de conclusión existen varios mecanismos por los cuales el *Cryptococcus neoformans* puede tener acceso al SNC, sin embargo la frecuencia de cada uno de ellos ya sea en estado de inmunosupresión severa o de inmunocompetencia esta aun por dilucidarse.

En segundo lugar la carta del Dr. Lizarazo asegura que la revisión en discusión sugiere el uso de acetazolamida en el manejo del síndrome de hipertensión endocraneana en pacientes con criptococosis meníngea que reciben concomitantemente anfotericina B. Con respecto a este tema la revisión dice “otros medicamentos como el manitol y la acetazolamida pueden ser utilizados en pacientes con hipertensión endocraneana de difícil manejo aunque su beneficio es modesto con respecto a la derivación. Se debe tener en cuenta que el uso de estos agentes en contexto del tratamiento con anfotericina B pueden generar un desequilibrio hidroelectrolítico” El artículo que hace referencia el Dr. Lizarazo es un buen ejemplo de ello (14): un estudio interrumpido por los efectos secundarios experimentados por los participantes a nivel metabólico. El uso de la acetazolamida ha sido discutido en el tratamiento de los pacientes con síndrome de hipertensión endocraneana evidencia tomada de algunos reportes de casos. En ninguno de ellos se emplea esta alternativa terapéutica concomitantemente con la totalidad del tratamiento con anfotericina B (15-17). Este medicamento ha sido utilizado basicamente durante la fase de consolidación.

REFERENCIAS

1. Lizarazo J. Patogenesis de la criptococosis meníngea. *Acta Neurol Colomb* 2009;25 (1):54-55.
2. Bernal-Cano F. El virus de inmunodeficiencia humana VIH y el sistema nervioso. Principios generales. *Acta Neurol Colomb* 2008;24 (3):124-41.
3. Eisenman HC, Casadevall A, McClelland EE. New insights on the pathogenesis of invasive *Cryptococcus neoformans* infection. *Curr Infect Dis Rep* 9:457-464.
4. Shankar SK, Mahadevan A, Sundaram C, Sarkar C, Chacko G, et al. Pathobiology of fungal infections of the central nervous system with special reference to the Indian scenario. *Neurol India* 2007; 55(3):198-215.
5. Lee SC, Dickson DW, Casadevall A. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol* 1996; 27(8):839-47.
6. Olszewski MA, Noverr MC, Chen GH, Toews GB, Cox GM, Perfect JR, Huffnagle GB. Urease expression by *Cryptococcus neoformans* promotes microvascular sequestration, thereby enhancing central nervous system invasion. *Am J Pathol* 2004; 164(5):1761-71.
7. Chang YC, Stins MF, McCaffery MJ, Miller GF, Pare DR, et al. Cryptococcal yeast cells invade the central nervous system via transcellular penetration of the blood-brain barrier. *Infect Immun* 2004; 72:4985-95.
8. Charlier C, Chrétien F, Baudrimont M, Mordet E, Lortholary O, et al. Capsule structure changes associated with *Cryptococcus neoformans* crossing of the blood-brain barrier. *Am J Pathol* 2005; 166:421-32.
9. Jong A, Wu CH, Shackelford GM, Kwon-Chung KJ, Chang YC, et al. Involvement of human CD44 during *Cryptococcus neoformans* infection of brain microvascular endothelial cells. *Cell Microbiol* 2008; 10:1313-26.
10. Charlier C, Nielsen K, Daou S, Brigitte M, Chretien F, Dromer F. Evidence of a role for monocytes in dissemination and brain invasion by *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 2009; 77:120-7.
11. Wang G. Perivascular space and neurological disorders. *Neurosci Bull* 2009; 25(1):33-7.
12. Owens T, Bechmann I, Engelhardt B. Perivascular spaces and the two steps to neuroinflammation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67(12):1113-21.
13. Rock RB, Gekker G, Hu S, Sheng WS, Cheeran M, Lokensgard JR, et al. Role of microglia in central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(4):942-54.
14. Newton PN, Thai le H, Tip NQ, Short JM, Chierakul W, Rajanuwong A, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:769-72.
15. Laverda AM, Ruga E, Pagliaro A, Pinello ML, Giaquinto C. Intracranial hypertension and cryptococcal meningitis in a girl with AIDS. *Brain Dev* 1996; 18(4):330-1.
16. Orem J, Tindyebwa L, Twinoweitu O, Mukasa B, Tomberland M, et al. Feasibility study of serial lumbar puncture and acetazolamide combination in the management of elevated cerebrospinal fluid pressure in AIDS patients with cryptococcal meningitis in Uganda. *Trop Doct* 2005; 35(1):19-21.
17. Konishi M, Migita T, Mori K, Imae N, Yamanaka T, et al. A case of AIDS with intractable cryptococcal meningitis. *Kansenshogaku Zasshi*. 1996; 70(7):752-6.