

Criptococoza – infecție fungică frecventă a imunocompromisului

Victor Botnaru¹,
Doina Rusu^{1,2},
Ion Haidarli²,
Oxana Munteanu¹,
Alexandru
Corlateanu¹

1. USMF „Nicolae Testemițanu”,
Clinica Pneumologie și Alergologie,
Chișinău

2. Institutul de ftziopneumologie
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

Correspondență:
Doina Rusu

MD 2025, str. C.Virnav 13, Chișinău;
e-mail: doina.rusu@usmf.md
telefon: 00 373 22 572 319;
fax: 00 373 22 572 350

Abstract

Cryptococcosis – a common fungal infection in immunosuppressed patient

Cryptococcus is a leading mycological cause of morbidity among HIV-infected patients. In many patients, cryptococcosis is the first indication of AIDS. The lung is invariably the portal of entry and initial site of infection for *C. neoformans*. In immunosuppressed patients all areas of the body can be infected, and central nervous system involvement is the most severe complication. Cryptococcosis is an important fungal infection that should be considered in the differential diagnosis of the pulmonary infiltrates in the immunosuppressed patient. The purpose of this paper is to review the current knowledge of the management and treatment strategies of cryptococcosis.

Keywords: pulmonary cryptococcosis, meningoencephalitis, immunosuppression

Rezumat

Infecția cu *Cryptococcus neoformans* este printre cele mai frecvente micoze la pacienții imunocompromiși HIV-infecțai. Deseori criptococoza este primul indicator al SIDA. Această infecție, având poarta de intrare pulmonară, la o gazdă imunocompromisă poate duce la implicări multisistemice, cea mai periculoasă fiind atingerea cerebrală. Criptococoza este una dintre bolile frecvente de pe lista de diagnostic diferențial al leziunilor cu infiltrație pulmonară la gazdele imunocompromise. Scopul acestei lucrări este prezentarea cunoștințelor actuale despre managementul și strategiile terapeutice în infecția criptococică.

Cuvinte-cheie: criptococoză pulmonară, meningoencefalită, micoză, imunocompromis.

Criptococul a fost pentru prima dată izolat de către italianul Sanfelice în anul 1894 din sucul piersicilor fermentate. Tot în 1894, un anatomopatolog german Busse a izolat levura din tibia unei femei de 31 ani, remarcând rezistența microorganismului la hidroxidul de sodiu. În anul următor, un chirurg pe nume Buschke a raportat izolarea aceleași levuri de la aceeași pacientă, astfel apărând eponimul timpuriu de boala Busse-Buschke. Ulterior levura a primit tot felul de nume: *Saccharomyces hominis*, *Cryptococcus hominis*, *Torula histolytica*, *Debaryomyces hominis*. Într-un sfârșit, confuziile au fost depășite și a fost decis numele de *Cryptococcus neoformans*, astfel că sinonimele mai vechi ale bolii (toruloza, blastomicoza europeană, boala Busse-Buschke) sunt de evitat^{1,2,3}.

Criptococii sunt fungi monocelulari (levuri) de formă rotundă/ovoidă cu diametrul 5-10 micrometri, care se reproduc prin înmugurire. Reproducerea sexuată a *C. neoformans* a fost descrisă doar în laborator (formarea de hife, care se contopesc la segmentele terminale și, ulterior, în rezultatul mitozei și meiozei, generează bazidiospori). Genul *Cryptococcus* cuprinde peste 50 de specii, doar speciile *Cryptococcus neoformans* și *Cryptococcus gattii* fiind agenți patogeni importanți la om (au fost documentate cazuri foarte rare de infecții umane prin *Cryptococcus laurentii* și *Cryptococcus albidus*). În corpul gazdei și pe majoritatea mediilor de cultură celula levurică este înconjurată de o capsulă groasă polizaharidică, care determină rezistența la fagocitoză și este importantă în identificarea microorganismului. Conform structurii antigenice a polizaharidelor capsulare se disting 5 serotipuri ale celor două specii patogene: serotipurile A, D și AD (pentru *C. neoformans*) și serotipurile B și C (pentru *C. gattii*)^{3,4}.

C. neoformans este un saprofit omniprezent în sol, în zonele cu climă temperată. Adeseori se găsește în dejecțiile

păsărilor, în special al porumbeilor, unde rămâne viabil până la 2 ani. Deși prezent în concentrații mari în excremente, fungul nu infectează păsările. *C. neoformans* de serotip A cauzează infecții la pacienții imunocompromiși, inclusiv la pacienții HIV-infecțai. *C. gattii* până relativ recent se izola în principal în clima tropicală și subtropicală (fără asociere cu păsările, nișa ecologică principală fiind anumite specii de eucalipt). Din motive necunoscute, *C. gattii* rareori infectează persoanele cu HIV și alți pacienți imunocompromiși; pacienții infecțai cu *C. gattii* sunt de obicei imunocompetenți, răspund lent la tratament și comportă risc sporit de dezvoltare a leziunilor intracerebrale de volum (criptococoame). *C. gattii* a fost izolat în unele cazuri de criptococoză la animale.

Pe medii de cultură solide, la temperatura de 20°-37°C, *C. neoformans* formează colonii netede, convexe, de culoare galbenă. Identificarea fungului se face în baza aspectului microscopic și proprietăților biochimice, precum și după capacitatea de creștere la 37°C (majoritatea speciilor nepatogene de *Cryptococcus* nu cresc la această temperatură). Cele mai multe tulpini de *C. neoformans* pot utiliza creatinina ca o sursă de azot, ceea ce explică proprietatea de creștere a microorganismului în mediul bogat în creatinină al excrementelor aviare. O caracteristică biochimică a *C. neoformans*, care îl diferențiază de tulpinile nepatogene, este capacitatea de a produce melanina³.

Epidemiologie

Cele mai multe cazuri de criptococoză sunt cauzate de *C. neoformans* la persoanele cu imunitate celulară deprimată. Bolnavii cu SIDA și beneficiarii de transplant de organe sunt deosebit de sensibili. Unele forme de cancer, sarcoidoza și

tratamentul prelungit cu corticosteroizi, de asemenea, sporesc riscul de afecțiuni criptococice grave⁶. Infecția cu *C.neoformans* este cea mai frecventă micoză la pacienții cu SIDA. Deseori criptococoza este primul indicator al SIDA. În lume, la HIV-infecțiați incidența criptococozei constituie 4-30%, fiind direct determinată de gradul imunodeficienței. Actualmente terapia antiretrovirală eficientă a redus incidența bolii. Cazurile de criptococoză cu *C.gattii*, de obicei, apar sporadic, cu toate acestea, în Canada, între anii 2001-2002, a fost raportat un focar neobișnuit cu 45 de cazuri de boală confirmată la animale și 50 de cazuri la oameni^{3,7}.

Rezultatul unei infecții prin *C.neoformans* depinde de starea de sănătate a gazdei, forma de boală și de tratamentul aplicat. Oamenii sănătoși sunt expuși frecvent la criptococi, fără a face boala. Studii serologice sugerează faptul că mulți copii se confruntă cu *C.neoformans* în copilăria timpurie. În plus, granuloame pulmonare, ce conțin acest organism, au fost constatate incidental la persoanele care nu au antecedente de criptococoză. Cu privire la incidența bolii diseminate la persoanele imunocompetente există puține informații: infecțiile, de obicei, rămân limitate la plămâni, doar în unele studii s-a constatat afectarea cerebrală la gazde cu criptococoză pulmonară netratată^{3,8}.

La persoanele imunocompetente, cele mai multe cazuri pot fi tratate cu succes dacă boala este depistată precoce. Atingerea sistemului nervos central (SNC) și formele diseminate sunt fatale în lipsa tratamentului. Rata mortalității în criptococoză este de 12-28%, fiind mai mare la persoanele imunodeprimite. La pacienții cu transplant de organe au fost raportate rate de mortalitate de 20-100%. La aproximativ 20%-60% dintre pacienții cu SIDA criptococoza poate recidiva, fiind necesar tratamentul de susținere pe termen lung sau pe tot parcursul vieții^{3,6}.

Transmiterea infecției

Infecția este dobândită prin inhalare. Deși criptococoza naturală apare atât la animale, cât și la om, transmiterea pe cale respiratorie nu a fost documentată nici de la animale la om, nici de la persoană la persoană. Perioada de incubare la om nu este cunoscută. Infecțiile pulmonare pot preceda afecțiunea cerebrală cu luni sau ani. Criptococoza poate rezulta, de asemenea, din reactivarea unei infecții latente. A fost documentată transmiterea prin transplantul de organe (grefe infectate).

Riscul de infectare cu criptococ apare la dereglarea imunității T-celulare: infecția HIV/SIDA, limfoamele, leuce-miile limfocitare cronice, sarcoidoza, transplantul de organe, tratamentele îndelungate cu glucocorticosteroizi și cu imunosupresoare, chimioterapia antitumorală. Alți factori predispozanți sunt diabetul zaharat, patologia renală și hepatică, fumatul. Colonizarea tractului respirator cu *Cryptococcus* este întâlnită la pacienții cu boli pulmonare preexistente.

Microorganismul inhalat din mediu provoacă inițial o infecție pulmonară. Mecanismul principal de apărare a gazdei în această etapă este fagocitoza dependentă de complement în macrofage și în neutrofile cu distrugerea levurilor prin mecanisme oxidative și non-oxidative. Celulele natural killer au, de asemenea, capacitatea de a ucide criptococul. Cu

toate acestea, factorul principal al gazdei ce determină limitarea replicării *C.neoformans* este limfocitul T.

La gazdele imunocompetente, infecția este eradicată sau rămâne localizată în plămâni, de regulă, asimptomatică (levuri cantonate în interiorul granuloamelor subpleurale). Ulterior în condiții de imunodeprimare a gazdei, microorganismul se poate reactiva și disemina în alte organe (levurile libere sau aflate în interiorul macrofagelor trec în capilare). Ca și în alte infecții cronice fungice și bacteriene, protecția se asociază cu un răspuns inflamator granulomatos activ, implicând atât limfocitele CD4, cât și limfocitele CD8, precum și un pattern de tip Th1 de eliberare a citokinelor.

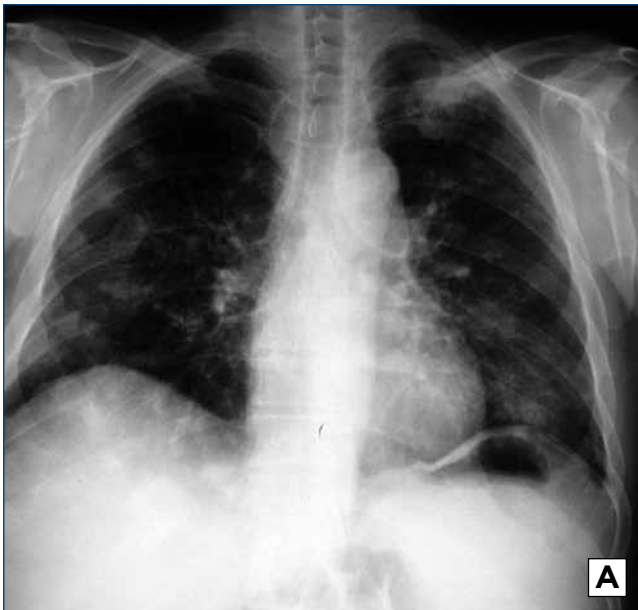
A fost demonstrat rolul protectiv al factorului necrozei tumorale- α (TNF- α), interleukinelor 12 și 18 (IL-12, IL-18) și al interferonului- γ (IFN- γ). În meningita criptococică există dovezi de corelare directă a parametrilor sistemului imunitar (în special, TNF- α , IFN- γ , IL-6) în lichidul cefalorahidian cu rata supraviețuirii și cu viteza de eradicare a infecției. Se studiază rolul polimorfismului genelor citokinelor proinflamatorii în predispunerea la criptococoză și în determinarea severității bolii.

Factori de virulență ai *C.neoformans* sunt capacitatea de creștere la 37°C, capsula polizaharidică (fagocitoza eficientă necesită opsonizare) și melanina (inhibă procesele oxidative din interiorul fagolizozomului, facilitând supraviețuirea criptococului în interiorul celulelor fagocitare). Nivelul redus de anticorpi și de complement în substanța cerebrală, concentrații sporite de substrat (catecolaminele, *l*-dopa) pentru sistemul enzimatic de sinteză a melaninei în criptococ favorizează supraviețuirea microorganismului⁶.

C.neoformans este agent patogen atât extracelular, cât și intracelular, ce poate supraviețui și reproduce în mediul acid din interiorul fagolizozomilor macrofagului. Spre deosebire de criptococoza neasociată infecției HIV, la pacienții cu SIDA practic lipsesc granuloamele, este mai frecventă implicarea parenchimului cerebral de rând cu meningita și levurile sunt prezente într-un număr mai mare cu o distribuție mai mult extra- decât intracelulară. Astfel, se demonstrează încă o dată rolul deficiențelor imunității celulare, în special al modificării funcției macrofagelor și celulelor microgliei, în determinarea patologiei distincte de meningoencefalită criptococică în SIDA^{6,9}.

Manifestările clinice

La om, spectrul infecției criptococice variază de la colonizarea asimptomatică a căilor respiratorii până la meningită și alte forme grave, diseminate de boală. *C.neoformans* este un oportunist, care provoacă în principal boala la pacienții imunodeprimați. La ei inflamația este slab pronunțată, iar simptomele pot fi ușoare, chiar și în prezența unor afecțiuni extinse. După infecția pulmonară inițială, *C.neoformans* se poate răspândi la alte sisteme de organe. Microorganismul poate disemina, chiar dacă infecția pulmonară a fost asimptomatică, astfel la mulți pacienți prima manifestare a bolii este criptococoza diseminată. La bolnavii cu SIDA mai frecvent sunt afectate SNC (sistemul nervos central), plămânii, tegumentele, uneori oasele, rinichii, suprarenalele.



Atingerea pulmonară este tradusă mai des prin boală respiratorie acută sau doar prin modificări radiologice, însă cele mai multe infecții (atât la gazde imunocompetente, cât și la cei imunocompromiși) sunt asimptomatice. La pacienții neinfecțati cu HIV, factorul de risc principal pentru criptococoză pulmonară este bronhopneumopatia obstructivă cronică. Alți factori de risc importanți sunt corticoterapia și transplantul de organe solide. Imunocompetenții sunt mai frecvent asimptomatici sau prezintă tuse cronică și modificări radiologice: opacități nodulare solitare sau multiple, mai rar cavități și lichid pleural (cavitația în ariile de infiltrații se evidențiază în 15-20% cazuri la radiografia toracelui și la tomografia computerizată (CT) - în 10-40% cazuri). Pe lângă tuse și dureri pleurale se mai pot observa febra nu prea înaltă, dispneea, pierderea ponderală și starea de rău general. Cele mai multe infecții simptomatice sunt autolimitante, deși au fost raportate și cazuri rare de infecții cronice și de pneumonie criptococică fatală. Mai des infecția rămâne limitată la plămâni și, de regulă, se rezolvă spontan, fără tratament¹⁰⁻¹².

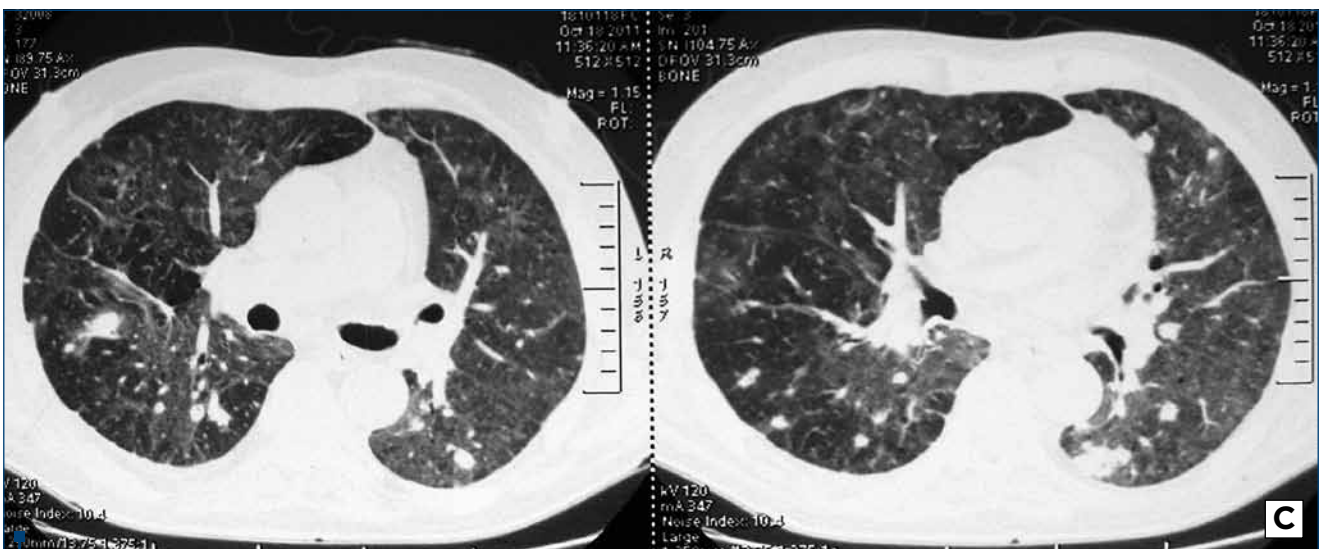
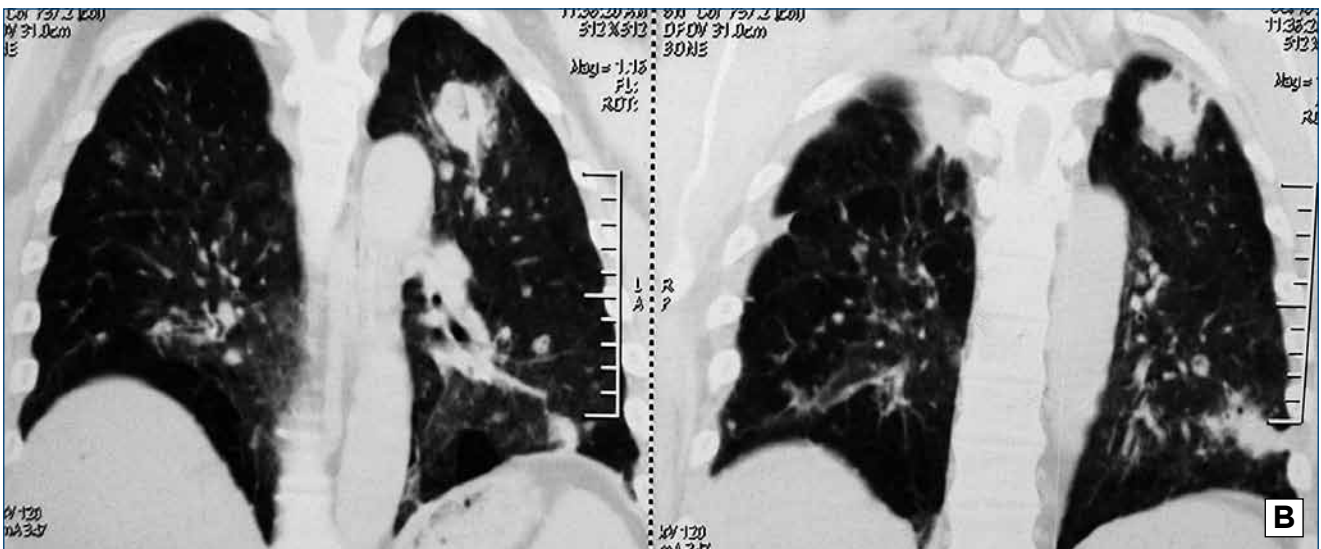


Figura 1. Radiografia (1A) și CT toracelui (1B, 1C) la un imunocompromis HIV-infecțat (nivelul CD4 11 celule/ml) cu criptococoză generalizată – pneumonie, limfadenită intratoracică, meningoencefalită, pielonefrită, prostatită. Pe toată suprafața pulmonară, preponderent pe stânga, multiple opacități nodulare și de tip „sticlă mată”, precum și o zonă rotundă de consolidare în segmente 1-2 pe stânga, cu diametrul ~35 mm, contur neregulat, cu bronhogramă aerică. Ganglionii limfatici hiperplaziați.

La imunocompromiși criptococoză pulmonară se poate manifesta prin febră (80%), stare de rău general, tuse (60%), junghi toracic (50%), dispnee (50%), cefalee (50%), scădere ponderală (40%) și, rareori (10%) hemoptizie. La aceste gazde se poate dezvolta sindromul de detresă respiratorie acută. În cazurile cu imunosupresie sunt mai frecvente formele diseminate, cu manifestări extrapulmonare – afectarea SNC, pielii sau tractului urinar. Astfel, diseminarea este remarcată la peste 90% dintre pacienții imunocompromiși cu afectare pulmonară. Boala poate decurge acut, subacut și cronic, în funcție de gradul de imunosupresie. Obiectiv acești pacienți pot prezenta limfadenopatie, raluri, tahipnee și splenomegalie^{9,10}.

Deseori acești pacienți mai prezintă candidoză orofaringiană, care de fapt traduce un nivel al CD4 sub 200 celule/ml. Mai des, pacienții cu SIDA și criptococoză au un nivel al CD4 sub 100 celule/ml, prezentând și alte infecții oportuniste concomitente – prin *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium*, citomegalovirus. Uneori criptococoză pulmonară apare ca urmare a tratamentului corticosteroidian pentru pneumonia prin *P.jiroveci*.

Manifestările radiologice ale criptococozei sunt consolidările alveolare, limfadenopatia hilară, nodulii pulmonari, mai des multipli (Figura 1). Sunt frecvente cavitățile, în peste 50% cazuri (descrise totuși mai des la imunocompromișii non-HIV-infectați, la persoanele cu imunosupresie ușoară sau moderată, precum ar fi pacienții cu diabet zaharat, ciroză, tratament corticosteroidian). La pacienții cu SIDA cu imunodeficit sever, sunt remarcate mai des infiltrațiile interstițiale, limfadenopatia, astfel apărând dificultăți de diferențiere a criptococozei pulmonare de pneumonia pneumocistică, o altă cauză frecventă de afectare pulmonară în SIDA. La imunocompromișii fără SIDA sunt descrise arii de infiltrație omogenă, focare subpleurale cu contururi neclare, opacități rotunde subpleurale în lobi superiori, cavități^{3,10}.

Atingerea SNC este frecventă la imunocompromișii cu infecție criptococică: meningita subacută sau meningoencefalita (70-90%) cu debut lent, sau meningoencefalita cu debut acut la persoanele cu imunodeficit sever. Majoritatea bolnavilor prezintă cefalee, febră, letargie, comă, modificări de personalitate și de memorie în 2-4 săptămâni precedente. Uneori pacienții prezintă cefalee acută sau intermitentă (pe parcursul lunilor). Afectarea focală a SNC este mai rară la pacienții cu SIDA. Meningoencefalita decurge cu implicarea cortexului, cerebelului și trunchiului cerebral (Figura 2). Semnele meningiene de regulă lipsesc. Evoluția bolii poate fi complicată cu hidrocefalee ocluzivă. Creșterea presiunii intracraniene este cauza inclavării fatale a trunchiului cerebral. Uneori apar și criptococame intracerebrale, care adesea se însoțesc de semne neurologice de focar. *C.neoformans* poate provoca leziuni oculare, inclusiv nevrită optică, corioretinită și endoftalmită (prezente la circa 45% dintre pacienții cu meningită)^{3,9,13}.

Diagnosticul se va suspecta la imunocompromișii ce prezintă cefalee. Lichidul cefalorahidian (LCR) are de regulă o presiune crescută și un nivel ușor crescut al proteinelor. Glicorahia variază de la foarte joasă pînă la normală, pleocitoza este preponderent limfocitară, deși în unele cazuri numărul de celule nu este crescut. În froțiul colorat Gram sau cu cerneală de India se vizualizează multiple levuri.

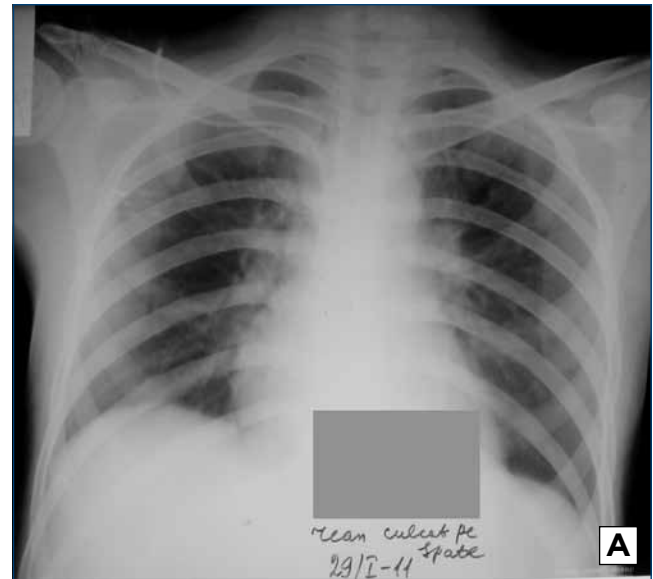


Figura 2. Radiografia toracică (A) la o pacientă HIV-infectată (nivelul CD4 74 celule/ml) cu criptococoză generalizată (pulmonară, a ganglionilor limfatici intratoracici, cerebrală): opacități de tip interstițial, reticulonodulare, bilateral și lărgirea hilurilor. Tomografia cerebrală prin RMN (B) prezintă date imagistice în favoarea meningoencefalitei: în regiunea frontală pe dreapta și a emisferei cerebeloase stângi arii extinse de edem și infiltrație, lărgirea șanțurilor corticale și acerebeloase, dilatarea ventriculilor.

Rata de fatalitate este mare: letalitatea în meningoencefalita fără tratament este de 100%. La supraviețuitori sunt frecvente sechelele neurologice, inclusiv pierderea vederii, scăderea funcției mentale, hidrocefalia și paraliziiile nervilor cranieni^{3,13,14}.

Alte manifestări

C.neoformans poate provoca variate leziuni cutanate, inclusiv papule, vezicule, bule, ulcere, purpură, mase subcutanate și abcese. Leziunile pot mima alte boli, inclusiv acneea, lipoamele, sifilisul, tuberculoza și baziliomul.

Pacienții cu SIDA pot avea papule umbilicate, care se aseamănă cu *molluscum contagiosum*. Celulita este frecventă la pacienții cu transplant de organe. Afectarea cutanată poate apărea și la persoane sănătoase, dar la pacienții imunodeprimați ea sugerează boala diseminată. Mai rare sunt osteomielite, artrita septică, miocardita, hepatita, peritonita, abcesele renale, prostatita, miozita și gastroenterita. La pacienții cu SIDA, invazia glandelor suprarenale poate provoca insuficiență suprarenaliană. În afectarea glandei prostatice simptomele de regulă lipsesc, însă levurile se pot evidenția în urină și în sânge după procedurile urologice. Importanța infecției genitourinare este determinată și de faptul că prostata reprezintă un «sanctuar» protejat pentru criptococi pe parcursul tratamentului. După tratament, *C.neoformans* care persistă în prostată poate provoca recidive la bărbații infectați HIV³.

Diagnostic

Criptococoza este de obicei diagnosticată prin detectarea microorganismului în țesuturi (Figura 3) sau în fluide. Un diagnostic definitiv este dat de cultura pozitivă, obținută din sânge, LCR, spută, lavaj bronhoalveolar sau urină, materialul din leziunile cutanate, precum și în alte fluide sau țesuturi care par a fi infectate. Deși *C.neoformans* crește pe mai multe medii de cultură, cele mai bune rezultate se obțin pe medii speciale pentru fungi, precum ar fi agar-agar de dextroză Sabaraud fără cicloheximidă. Coloniile apar de obicei în decurs de 2-5 zile, dar creșterea poate fi mai întârziată, în probele cu organisme puține. Microorganismul este identificat prin aspectul său, capacitatea de a crește la 37°C și teste biochimice.

C.neoformans uneori se poate detecta în prelevatele clinice prin microscopie directă, prin vizualizarea capsulei. Levurile rotunde/ovale apar înconjurate de o capsulă, care se colorează intens cu mucicarmină (metoda Mayer), în culoare trandafirie. Într-un frotiu colorat cu tuș (cerneală de India) celulele levurice apar înconjurate de un halou clar (capsula groasă), cu excepția celulelor cu înmugurire. Organismele pot fi confundate cu picături de grasime sau alte artefacte. Alte colorații utile includ alcian albastru, Gomori metenamină argint, acid periodic Schiff-(PAS) și Masson-Fontan argint. În țesutul biopsat se văd levurile încapsulate cu dimensiunile 5-10 micrometri. În țesuturi *C.neoformans* se mai poate identifica și prin imunofluorescență.

Un test de aglutinare sau ELISA poate detecta antigenele capsulare ale *C.neoformans* în sânge, în LCR sau în urină. Acest test nu poate fi pozitiv în formele localizate ale bolii (de exemplu, la nivel pulmonar). Reacții fals-pozitive se pot observa în infecțiile cu alte microorganisme, cum ar fi *Trichosporon beigeli* sau în caz de prezență a factorului reumatoid. Metodele serologice nu sunt utile, deoarece anticorpii sunt adesea detectați la sănătoși.

Tratament

La majoritatea persoanelor imunocompetente infecția rămâne limitată la plămâni și, de regulă, se rezolvă spontan, fără tratament. Astfel, în cazul pacienților asimptomatici (sau cu simptome ușoare, fără semne de diseminare extrapulmonară) cu pneumonie criptococică se recomandă doar

supravegherea, riscul de pneumonie progresivă sau de diseminare fiind foarte redus, iar riscul reacțiilor adverse de la tratamentul antifungic empiric fiind semnificativ.

La *imunocompromiși* criptococoza necesită terapie antifungică sistemică îndelungată. Criptococoza poate fi tratată cu amfotericină B deoxicolat (AmBd), formele lipidice ale amfotericinei, flucitozină, azoli (fluconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol). După tratamentul inițial, la pacienții cu SIDA poate fi necesar tratamentul de susținere pe termen îndelungat sau pe tot parcursul vieții. Infecția cu *C.gattii* adeseori răspunde lent la tratament¹⁵.

Strategiile de tratament sunt diferite la pacienții imunocompromiși HIV-infectați și alte grupuri de imunocompromiși față de persoanele fără imunosupresie. Tratamentul este divizat în terapie primară (de inducție și de consolidare) și tratament de susținere sau profilactic.

Pentru *terapia primară* la pacienții HIV-infectați cu meningoencefalită criptococică și/sau forme pulmonare severe, diseminate se recomandă următoarele regimuri: AmBd (0,7-1,0 mg/kg pe zi IV) plus flucitozină (100 mg/kg pe zi, *per os*) pentru cel puțin 2 săptămâni, urmată de fluconazol (400 mg [6 mg/kg] pe zi) timp de minimum 8 săptămâni; AmBd (0,7-1,0 mg/kg pe zi IV) pentru 4-6 săptămâni; AmBd (0,7 mg/kg pe zi IV) plus fluconazol (800 mg pe zi) timp de 2 săptămâni, urmată de fluconazol (800 mg pe zi) pentru un minim de 8 săptămâni; fluconazol (>800 mg pe zi) plus flucitozină (100 mg/kg pe zi) pentru 6 săptămâni; fluconazol (800-2000 mg/zi) pentru 10-12 săptămâni; itraconazol (200 mg de două ori pe zi) pentru 10-12 săptămâni (utilizarea itraconazolului este descurajată!).

Pentru tratamentul de susținere și terapie profilactică se recomandă: fluconazol (200 mg/zi), sau itraconazol (200 mg de două ori pe zi, cu monitorizarea strictă a nivelului seric al medicamentului), sau AmBd (1 mg/kg pe săptămână IV). Tratamentul cu AmBd este mai puțin eficient *versus* terapia cu azoli și se poate complica cu infecții legate de cateterul IV, se utilizează în special pentru persoanele cu intoleranță la azoli.

Inițierea tratamentului antiretroviral (HAART – *highly active antiretroviral therapy*) este recomandată peste 2-10 săptămâni de tratament antimicotic. Întreruperea tratamentului antifungic se va lua în considerare la pacienții cu HAART, cu un număr CD4 >100 celule/ml și un nivel nedetectabil sau foarte scăzut al ARN-HIV, menținute timp de 3 luni (astfel durata tratamentului antifungic este de minim 12 luni). Tratamentul de susținere se va relua dacă nivelul CD4 scade sub 100 celule/ml. Persistența în ser a titrurilor pozitive de antigen criptococic nu este un criteriu pentru continuarea terapiei.

La pacienții imunodeprimați cu criptococoză pulmonară, precum și la pacienții asimptomatici cu antigenemie trebuie exclusă meningita (prin puncție lombară) și prelevate hemoculturi. Dacă meningoencefalita nu se confirmă, se recomandă tratamentul cu fluconazol (400 mg/zi) până la reconstituirea imună. La gazdele fără imunodeficit, cu nodul pulmonar asimptomatic sau forme infiltrative pulmonare, fără simptome neurologice și cu antigenul seric negativ sau foarte redus puncția lombară poate fi evitată.

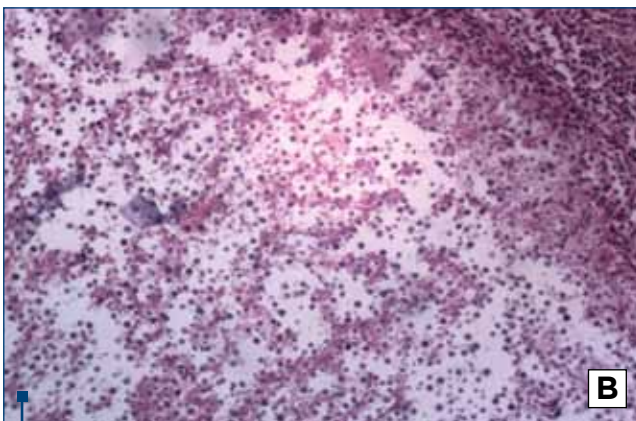
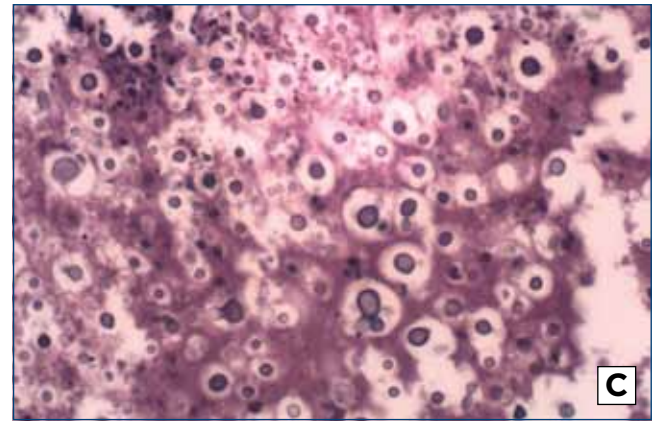
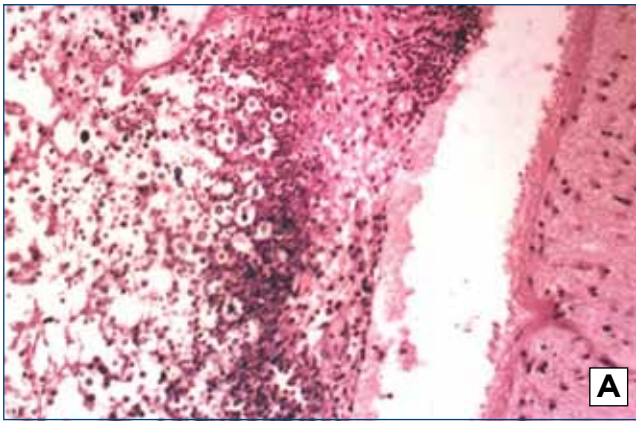


Figura 3. Criptococul evidențiat în țesuturi (colorație hematoxilină – eozină). Meningele infiltrat leucocitar și colonii fungice (A); abcese fungice în ganglion limfatic (B) și în creier (C). Criptococii sunt levuri rotunde/ovoide cu o capsulă groasă (se remarcă aria clară în jurul microorganismului).

La persoanele imunocompromise, non-HIV-infectate și fără transplant, fără implicarea sistemului nervos central se recomandă AmBd cu flucitozină, timp de cel puțin 4 săptămâni pentru terapia de inducție. La pacienții cu complicații neurologice terapia de inducție se va prelungi pentru 6 săptămâni, după care va urma terapia de consolidare cu fluconazol (400 mg/zi), timp de 8 săptămâni.

Terapia de susținere cu fluconazol (200 mg [3 mg/kg]) durează 6-12 luni. Pentru formele pulmonare ușoare, moderate se va administra fluconazol (400 mg [6 mg/kg] pe zi) pentru 6-12 luni. Itraconazolul (200 mg de două ori pe zi), voriconazolul (200 mg de două ori pe zi) și posaconazolul (400 mg de două ori pe zi) sunt alternative acceptabile dacă fluconazolul nu este disponibil sau este contraindicat.

În cazurile de persistență și recădere a criptococozei trebuie luate în considerație rezistența fungului. În cazurile refractare la tratamentul antifungic se recomandă asocierea tratamentului imunologic cu interferon recombinant (IFN-g). Uneori se recurge la terapia de „salvare” cu fluconazol, voriconazol sau posaconazol pentru 10-12 săptămâni.

În cazurile cu afectare a SNC se recomandă determinarea presiunii LCR la momentul inițierii tratamentului. Dacă sunt semne neurologice de focar, de afectare pontină puncția lombară se va amâna până la obținerea rezultatelor CT sau RMN. În cazurile complicate cu tensiune intracraniană crescută se recomandă reducerea acesteia prin puncție lombară, drenare temporară percutanată lombară sau ventriculostomie. Din tratamentele adjuvante recomandate sunt corticosteroizii și metodele de îndepărtare chirurgicală a leziunilor mari cu efect de masă, accesibile operator. Tratamentul chirurgical în afectarea pulmonară ar fi indicat pentru cazurile ce nu răspund la terapia antifungică¹⁵. ■

Bibliografie

- Sanfelice F. Contributo alla morfologia e biologia dei blastomicetice si sviluppano nei succhi di alcuni frutti. *Ann Igien* 1894;4:463-495.
- Busse O. U"ber parasita"re zelleinschlu"sse und ihre zu"chtung. *Zentralbl.Bakteriol.* 1894;16:175-180.
- Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995;8(4):515-548.
- Horowitz ID, Blumberg EA, Krevolin L. *Cryptococcus albidus* and mucormycosis empyema in a patient receiving hemodialysis. *Southern Med J* 1993;86:1070-1072.
- Lynch JP, Schaberg DR, Kissner DG, Kauffman CA. *Cryptococcus laurentii* lung abscess. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:135-138.
- Voelz K, May RC. Cryptococcal interactions with the host immune system. *Eukaryotic Cell* 2010;9(6):835-846.
- Kidd SE, Hagen F, Tsharke RL etc. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17258-17263.
- Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999;115:734-740.
- Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321:794-799.
- Chang WC, Tzao C, Hsu HH, etc. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest* 2006;129:333-340.
- Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. *Radiology* 2005; 236(1):326-331.
- Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL and Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. *Chest* 2003;124:2143-2147.
- Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;17:837-842.
- Stansell JD. Pulmonary fungal infections in HIV-infected persons. *Semin Respir Infect* 1993;8:116-123.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F etc. 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.