

MENINGITA CRIPTOCOCICĂ LA PACIENȚII INFECTAȚI CU HIV/SIDA

Liviu IAROVOL¹, Angela NAGÎȚ², Nicoleta MÎNZĂTEAN¹, Pavel MICȘANSCHII¹, Lilia COJUHARI³, Lilia BABA⁴, Vasile LAZĂR⁴, Tiberiu HOLBAN¹

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală

²IMSP Spitalul Dermatologic și Maladii Comunicabile

³IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Catedra de boli infecțioase

⁴IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

Rezumat

O boală infecțioasă importantă pentru sănătatea publică la nivel mondial este criptococoză. Anual, se estimează că mortalitatea persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc îngrijiri pentru meningita criptococică este de 70% în țările cu venituri mici, comparativ cu rata de 20-30% înregistrată în țările cu venituri mari [13]. Ne-am propus drept scop studierea particularităților meningitei criptococice (MC) la pacienții cu infecție HIV. Am analizat retrospectiv-descriptiv fișele de observație ale 14 pacienți infectați cu HIV, care au dezvoltat MC și au fost internați în perioada 2018-2023 la Spitalul de Dermatologie și Boli Comunicabile din Chișinău. Rezultatele acestui studiu sugerează ca nivelul de CD4 sub 20 de celule este asociat finalității nefavorabile a MC la pacienții cu infecție HIV/SIDA.

Cuvinte-cheie: criptococoză, *Cryptococcus neoformans*, meningită criptococică, infecție cu HIV/SIDA

Summary

Cryptococcal meningitis in patients with HIV/AIDS

An important infectious illness for worldwide public health is cryptococcosis. The estimated one-year mortality of people living with HIV who receive care for cryptococcal meningitis (CM) is 70% in low-income countries versus 20–30% for high-income countries [13]. In order to study the peculiarities of the evolution of cryptococcal meningitis we conducted a retrospective-descriptive study. All 14 patients included in study during the years 2018-2023 were admitted to the dermatological and Communicable Diseases Hospital in Chisinau. The results of the study suggest that the CD4 level below 20 cells is associated with the unfavorable outcome of MC in patients with HIV/AIDS.

Keywords: Cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, cryptococcal meningitis, HIV/AIDS infection

Резюме

Криптококковый менингит у больных с ВИЧ/СПИД-ом

Важным инфекционным заболеванием для общественного здравоохранения во всем мире является криптококкоз. По современным оценкам, годовая смертность людей, живущих с ВИЧ, получающих помощь по поводу криптококкового менингита, составляет 70% в странах с низкими

доходами по сравнению с 20–30% в странах с высокими доходами [13]. Чтобы изучить особенности эволюции криптококкового менингита, мы провели ретроспективно-описательное исследование. Все 14 пациентов с ВИЧ, включенных в данное исследование, переносящих криптококковый менингит в период с 2018 по 2023 год, были госпитализированы в Больницу Кожных и Трансмиссивных заболеваний г. Кишинев. Результаты исследования предполагают, что уровень CD4 ниже 20 клеток связаны с неблагоприятным исходом для больных с ВИЧ/СПИД-ом переносящих криптококковый менингит.

Ключевые слова: криптококкоз, *Cryptococcus neoformans*, криптококковый менингит, ВИЧ/СПИД-инфекция

Introducere

Persoanele care trăiesc cu infecția HIV sunt predispuse la infecții oportuniste, inclusiv Criptococoză. *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) afectează cel mai frecvent sistemul nervos central (SNC), manifestându-se în mod obișnuit prin meningită [11]. Mai rar, sunt afectate alte sisteme ale organismului uman, precum cel respirator, cutanat, gastrointestinal etc. Ca rezultat al diseminării, *C. neoformans* poate afecta mai multe organe și sisteme simultan. S-a estimat că, în ciuda disponibilității tratamentelor antiretrovirale (ART) și antifungice, peste un milion de persoane suferă de MC, soldându-se cu circa 625.000 de decese anual [8]. Un fapt îngrijorător este că 15% din numărul total al pacienților cu SIDA au murit din cauza meningitei criptococice (MC) [9].

Cryptococcus neoformans poate interfera negativ fagocitoza, migrarea leucocitelor și activarea sistemului complementului. Alți factori de virulență includ producția de enzime de oxidază și protează și creșterea optimă la temperatura de 37°C [7]. Astfel, *C. neoformans* poate supraviețui și se poate dezvolta la temperatura corpului gazdă, esențială pentru stabilirea infecției la om. Acest agent microbial este omniprezent în solul contaminat cu excremente de păsări, mai ales ale porumbeilor. Potrivit Centrului pentru Controlul Bolilor (CDC), majoritatea oamenilor inspiră agentul

patogen la un moment dat în viață, dar nu dezvoltă simptome [2]. Până la vârsta adultă, mulți oameni dezvoltă anticorpi anticriptococi, sugerând contactul anterior cu fungul. [10] La persoanele imunocompromise, însă, pot fi afectate în principal plămânii, sistemul nervos central, ochii, prostata și pielea. Pentru persoanele cu diferite comorbidități, inclusiv SIDA, ciroză hepatică decompensată, pacienții care administrează chimioterapicele sau care sunt supuși terapiei supresive pentru primitorii de organe (transplant), dar și diabetul zaharat, limfomul, leucemia sau alte afecțiuni maligne, toate acestea implică afectarea imunității celulare, sporind riscul infecției simptomatice cauzate de criptococ [6]. Deteriorarea macrofagului gazdă în infecția criptococică duce la afectarea fagolizozomală a membranelor, disfuncția organelară, exocitoza și anomaliile citoscheletice. În macrofagele pulmonare, *C. neoformans* rămâne latent, iar reactivarea ulterioară poate apărea atunci când gazda devine imunocompromisă. O caracteristică unică a *C. neoformans* este replicarea și divizarea în interiorul fagolizozomilor macrofagi. Noul mecanism, evaluat mai întâi in vitro și ulterior confirmat in vivo, a relevat o strategie patogenă care implică acumularea de polizaharide intracelulare în vacuolele citoplasmice ale gazdei [4].

În pofida accesului liber la TARV și la terapia antifungică, mortalitatea cauzată de meningita criptococică rămâne ridicată, cele mai mari rate de deces (între 30% și 50%) fiind înregistrate în țările în curs de dezvoltare, inclusiv Africa Subsahariană și Asia de Sud-Est [1, 2, 8]. Incidența relativ scăzută a infecției cu *Cryptococcus neoformans* pe continentul European, dar și lipsa publicațiilor la aceasta temă în Republica Moldova, ne-a determinat să investigăm această problemă. Astfel, ne-am concentrat pe analiza factorilor de risc pentru evoluția clinică severă, soldată cu deces, în caz de meningită criptococică la pacienții cu HIV/SIDA.

Scopul cercetării

Scopul principal al acestei cercetări a fost să analizeze evoluția meningitei criptococice la pacienții cu HIV/SIDA și să identifice diferențele dintre grupurile de pacienți care au fost externați cu ameliorare (grup A) și cei care au decedat ca urmare a acestei afecțiuni (grup B).

Materiale și metode

Pentru colectarea datelor necesare acestei cercetări, s-a folosit o metodă indirectă de observație statistică (culegere a datelor), care a implicat extragerea informațiilor din fișele de observație clinice ale pacienților. Criteriile de selecție au vizat pacienții cu HIV/SIDA, care au suportat meningită criptococică, internați fiind la Spitalul Dermatologic și Maladii Comunicabile (SDMC) din Chișinău pe parcursul

anilor 2018-2023. Toate cazurile de meningită cu *C. neoformans* au fost confirmate în cadrul SDMC, utilizând una sau mai multe din următoarele metode de diagnostic: metoda microscopică a frotiurilor LCR colorate cu tuș de China pentru evidențierea *C. neoformans*, izolarea *C. neoformans* pe medii de creștere, decelarea antigenului polizaharidic capsular al *C. neoformans* în LCR.

Criteriile de excludere din studiu au fost pacienți cu vârsta sub 19 ani, cu o afectare concomitentă a SNC, confirmată de alți agenți patogeni și bolnavii care au primit tratament antifungic nemijlocit înainte de internarea în spital.

Pacienții selectați au fost divizați în 2 grupuri: grupul A, format din 8 pacienți cu MC, suportând boala prin HIV stadiul C3, care s-au externat cu ameliorare, în stare satisfăcătoare; și grupul B – format din 6 pacienți decedați, la care s-a stabilit același diagnostic.

Rezultate

Cercetarea a inclus 14 pacienți, dintre care 11 au fost bărbați și 3 femei. Toți pacienții, indiferent de grupul din care făceau parte, au acuzat cefalee. Concomitent cu cefaleea, în grupul B mai frecvent s-au constatat vomeele (33,3% din grupul B comparativ cu 25% din grupul A). Febra și prezența semnelor meningiene, de asemenea, au fost mai frecvente în grupul B decât în grupul A (*tabelul 1*).

Diferențe majore privind bolile concomitente meningitei criptococice la pacienții infectați cu HIV, cu o singură excepție, nu au fost constatate (*tabelul 2*). Excepția ține de stabilirea recentă a sifilisului, care în grupul A a fost raportat în 16,7% cazuri, iar în grupul B în 33,3% din cazuri (*tabelul 2*).

Cantitatea de leucocite și formula leucocitară în grupul A în 7 cazuri din cele 8 cazuri au fost în limite normale, iar cel de-al 8-lea caz s-a manifestat prin leucocitoză moderată. În grupul B 2, pacienți au avut leucocitoză mult crescută ($16,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ și $22,1 \times 10^3/\mu\text{L}$), însoțită de neutrofiloză (*tabelul 3*).

Analiza citologică a lichidului cefalorahidian (LCR) a arătat un număr de celule normal sau moderat crescut al leucocitelor în ambele grupuri din conținutul total sau preponderent al limfocitelor (*tabelul 3*).

Analiza biochimică a LCR a pus în evidență descreșterea semnificativă a glucozei, mai ales la pacienții grupului B. Atât în grupul A, cât și în grupul B, concentrația totală de proteine în a LCR a consemnat valori de la normal la moderat crescute, atingând totuși valori mai mari în grupul B (grup A - până la 1,35 mg/dl; grup B – până la 2,4 mg/dl) (*tabelul 3*).

În ceea ce privește cantitatea de celule CD4, aceasta a fost înregistrată în grupurile de pacienți astfel: grup A - 20, 29, 50, 56, 56, 68, 178; grup B - 0, 2, 6, 7, 7, 13 (*tabelul 3*).

Tabelul 1

Caracteristica demografică și clinică a pacienților HIV cu meningită criptococică

	Total	Grup A	Grup B
Total	14	8	6
Bărbați	11	6	5
Femei	3	2	1
<i>Vârsta (ani)</i>			
19 - 44	10	6	4
45 - 60	4	2	2
<i>Simptome, semne clinice</i>			
Cefalee	14	8	6
Vomă	4	2	2
Grețuri	10	4	6
Febră	7	3	4
Semne meningiene prezente	8	2	6

Tabelul 2

Boli concomitente ale pacienților HIV cu meningită criptococică

	Total	Grup A	Grup B
Candidoză orofaringiană	6	4	2
Candidoză esofagiană	5	3	2
Sifilis	3	1	2
Afectări pulmonare acute	3	2	1
Afectări pulmonare cronice	2	1	1
Afectări hepatobiliare	8	6	2
Afectări renale cronice	1	0	1
Limfom generalizat Non-Hodgkin	1	0	1
Vaginite acute	4	2	2

Tabelul 3

Indici de laborator ai pacienților infectați cu HIV cu meningită criptococică

LCR	Grup A	Grup B
Leucocite ($\times 10^3/\mu\text{L}$; min-max)	1-120	4-201
Limfocite (%)	88-100	82-98
Neutrofile (%)	0-12	2-18
Proteina totala (mg/dl)	0.14-1.35	0.8-2.4
Glucosa (mmol/l)	0.7-3.4	0.13-1.9
Cloride (mmol/l)	112-124.2	113-127
<i>Ser</i>	<i>Grup A</i>	<i>Grup B</i>
Leucocite ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5,0-10,6	4,0-22,1
Neutrofile (%)	64-69	63-88
Hemoglobina (g/L)	107-143	70-154
CD4	56,68,178,20,56,50,29	0,2,6,7,7,13

Discuții

În grupul pacienților decedați, evoluția MC a fost mai severă. Comparativ cu grupul pacienților care s-au externat în stare satisfăcătoare, la cei decedați s-a observat, pe parcursul evoluției bolii, în mod frecvent febră (inclusiv la cote mai înalte și pe o perioadă mai îndelungată), voma și semne meningiene pozitive.

De asemenea, în grupul pacienților decedați, proteinorahia s-a dovedit a fi mai însemnată, iar glicorahia mai scăzută.

Toți pacienții decedați au avut o cantitate de celule CD4 extrem de mică: de la lipsa acestora până la 13. În cazurile pacienților cu evoluție favorabilă s-a constatat o cantitate de celule CD4 mai mare, variind de la 20 până la 178.

Astfel, putem rezuma, că prezența semnelor meningiene pozitive, precum și anumite schimbări biochimice ale LCR, cum ar fi proteinorahia crescută și glicorahia scăzută, sugerează o evoluție clinică mai severă a MC, cu risc sporit de deces. Datele de literatură existente explică evoluția nefavorabilă a MC prin scăderea semnificativă a numărului de celule CD4. Această imunodeficiență reduce recrutarea macrofagelor în sinusurile infectate, inclusiv cu *C. neoformans* [3, 5]. Astfel poate fi explicat și numărul normal sau moderat crescut de leucocite în LCR, în lipsa totală de neutrofile sau din contul preponderent limfocitar.

Concluzie

Nivelul scăzut de celule CD4 la pacienții infectați cu HIV este asociat cu un răspuns imun deficitar în caz de meningită criptococică. Rezultatele acestui studiu sugerează că un nivel de CD4 sub 20 de celule este asociat finalității nefavorabile în cazul meningitei criptococice la pacienții cu HIV/SIDA.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Lista abrevierilor utilizate

ART – tratament antiretroviral
C. neoformans -*Cryptococcus neoformans*
 HIV- Human imunodeficiency virus,
 virusul imunodeficienței umane
 LCR- Lichid cefalorahidian
 MC- Meningită criptococică
 SDMC- Spitalul dermatologic și maladii comunicabile
 SNC – Sistemul Nervos Central
 SIDA- Sindromul Imunodeficienței
 Umane Dobândite
 TARV- Tratament antiretroviral

Bibliografie

1. Abassi M., Boulware D., Rhein J. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. *Current Tropical Medicine Reports*. 2015;2(2):90-99. doi:<https://doi.org/10.1007/s40475-015-0046-y>.
2. CDC. Preventing Deaths from Cryptococcal Meningitis | Fungal Diseases | CDC. www.cdc.gov. Published November 24, 2020. <https://www.cdc.gov/fungal/cdc-and-fungal/cryptococcal-meningitis.html>.
3. Concha-Velasco F, González-Lagos E, Seas C, Bustamante B. Factors associated with early mycological clearance in HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLoS One*. 2017;12:e0174459.
4. Feldmesser M., Tucker S., Casadevall K. A. Intracellular parasitism of macrophages by *Cryptococcus neoformans*. *Trends in Microbiology*. 2001;9(6):273-278. doi:[https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(01\)02035-2](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(01)02035-2).
5. Huffnagle G., Lipscomb M., Lovchik J., Hoag K., Street N. The role of CD4+ and CD8+ T cells in the protective inflammatory response to a pulmonary cryptococcal infection. *J Leukoc Biol*. 1994;55:35–42.
6. Momin M., Webb G. The Environmental Effects on Virulence Factors and the Antifungal Susceptibility of *Cryptococcus neoformans*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6302. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms22126302>.
7. Montoya M., Magwene P., Perfect J. Associations between *Cryptococcus* Genotypes, Phenotypes, and Clinical Parameters of Human Disease: A Review. *Journal of Fungi*. 2021;7(4):260. doi:<https://doi.org/10.3390/jof7040260>.
8. Park B., Wannemuehler K., Marston B., Govender N., Pappas P., Chiller T. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009;23(4):525-530. doi:<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328322ffac>.
9. Rajasingham R., Smith R., Park B., Jarvis J., Govender N., Chiller T. et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:873–81.
10. Skipper C., Abassi M., Boulware D. Diagnosis and Management of Central Nervous System Cryptococcal Infections in HIV-Infected Adults. *Journal of Fungi*. 2019;5(3):65. doi:<https://doi.org/10.3390/jof5030065>.
11. Spadari C., Wirth F., Lopes L., Ishida K. New Approaches for Cryptococcosis Treatment. *Microorganisms*. 2020;8(4). doi:<https://doi.org/10.3390/microorganisms8040613>.
12. Stafford S., Brofsky K., Mcvay R. et al. *Cryptococcus*: Screening for Opportunistic Infection among People Living with HIV/AIDS.; 2012. <https://www.cdc.gov/fungal/pdf/at-a-glance-508c.pdf>.
13. WHO, 2022. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV.

Autor corespondent

Liviu Iarovoi, dr. șt.med., conf.univ.,
 Catedra boli infecțioase, tropicale
 și parazitologie medicală,
 tel. +022-205-347,
 e-mail: liviu.iarovoi@usmf.md