

MENINGITIS POR *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* EN PANAMA

Dr. Rolando E. Sáenz, A.P.M.C., F.A.C.P.*

El autor presenta una actualización del tema de la meningitis criptocócica a través del estudio de los 10 casos diagnosticados en los hospitales de la ciudad de Panamá, de 1955 a 1976.

Comprueba que esta micosis sistémica está ampliamente distribuida en el territorio nacional, que es más frecuente entre los 30 y los 49 años de edad y que afecta tanto a sujetos sanos como inmunosuprimidos. Llama la atención a la similitud de este síndrome clínico con el de la meningitis tuberculosa, con la cual frecuentemente se confunde. Estudia la acción de las diferentes drogas anticriptocócicas usadas, se refiere a la perspecti-

va de la inmunoterapia y narra la historia clínica del único paciente con meningitis criptocócica curado en Panamá el cual, al cabo de 4 años de seguimiento, está asintomático y sin secuelas mentales ni neurológicas.

La criptococosis es la infección micótica más frecuente del Sistema Nervioso Central. Ocupa el segundo lugar en frecuencia, después del *Mycobacterium tuberculosis*, como agente etiológico de la meningitis granulomatosa, de curso subagudo o crónico.

* Profesor de Medicina Interna en la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá. Especialista de Enfermedades Infecciosas en el Departamento de Investigaciones Clínicas del Laboratorio Conmemorativo Gorgas.

La primera referencia sobre la existencia de esta infección micótica en Panamá fue la de Takos (1) quien informó en 1953 la muerte de dos monos Titi (*Leontocebus geoffroyi*) a consecuencia de una infección generalizada por *Cryptococcus neoformans*. Los doctores Herrera, Briceño y Sousa (2) informaron, dos años después, el primer caso de criptococosis humana. En los siguientes 17 años, hasta 1971, se diagnosticaron solamente dos casos, mientras que en los últimos 5 años, hasta 1976, se diagnosticaron 7 casos más.

El significativo aumento en el número de pacientes con meningitis criptocócica, como lo indicamos en el párrafo anterior, justifica el análisis de todos los casos diagnosticados hasta la fecha, a fin de conocer mejor esta entidad en nuestro medio, tanto desde el punto de vista clínico como del epidemiológico.

Material y método

Se estudiaron los expedientes de 10 pacientes con meningitis por *C. neoformans* que fueron atendidos en los hospitales Santo Tomás, Seguro Social, Gorgas y en el Hospital del Niño, durante el período comprendido entre 1955 y 1976 inclusive.

Cinco de estos pacientes fueron tratados personalmente por

el autor, en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Santo Tomás, en colaboración con los miembros del Servicio de Neurocirugía. La información de los otros 5 pacientes se obtuvo de la revisión de sus expedientes clínicos y de la autopsia.

En 8 pacientes el diagnóstico fue confirmado en los laboratorios de las diferentes instituciones hospitalarias ya mencionadas, mediante el hallazgo del *C. neoformans* en el líquido céfalo-raquídeo. En uno de estos casos también se aisló el hongo en la sangre; y la prueba del látex, realizada en el Centro de Enfermedades Comunicables de Atlanta con antígeno criptocócico, fue positiva.

La patogenicidad de la cepa fue confirmada en dos de los pacientes, en el Laboratorio de Micología de la Escuela de Medicina y en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas, mediante la inoculación intracerebral en ratones.

Se practicó la autopsia en 8 de los 9 pacientes que fallecieron; de esa manera se confirmó el compromiso micótico del SNC.

El único paciente que sobrevivió ha estado sujeto desde 1973 a evaluaciones periódicas, clínicas y de laboratorio, y será, en esta revisión, el único caso que describiremos en detalle.

Caso clínico

Paciente de 12 años de edad, del sexo masculino, estudiante y procedente de Samaria, en la ciudad capital. El 24 de diciembre de 1972 fue admitido en el Hospital del Niño con historia de cefaleas, vómitos y fiebre de 4 días de evolución. Al examen físico se encontraron signos meníngeos y la punción lumbar mostró un líquido claro y a presión aumentada, con 47 células blancas de las cuales 33 eran polimorfonucleares y 14 eran linfocitos; la cifra de glucosa fue de 10 mgs % y la de proteínas fue de 53 mgs %.

La tinción con el método de Gram, de la extensión preparada con el sedimento del LCR, no mostró bacterias; y los cultivos por bacterias, inclusive por *M. tuberculosis*, fueron negativos. La prueba de PPD fue positiva. Se planteó el diagnóstico de meningitis tuberculosa y se le administró tratamiento con Estreptomicina, INH, PAS y Prednisona. Durante el tratamiento se observó una aparente mejoría clínica pero no del LCR, el cual se mantuvo con la glucosa disminuida y las proteínas elevadas, hasta el momento de su salida el 31 de marzo de 1973.

El 2 de abril de 1973 reingresó al Hospital Santo Tomás con

nueva alza térmica y reaparición de las cefaleas y de los vómitos.

A las 48 horas de su admisión presentó deterioro de su estado de consciencia, que lo llevó al coma.

La hemoglobina al momento de su ingreso fue de 13.2 gm% y la cuenta de leucocitos fue de 9000, con 78% de neutrófilos, 20% de linfocitos y 2% de eosinófilos. La glicemia fue de 95 mg%, y el N. de urea, de 10.8 mg%. El estudio del LCR mostró que era claro, a presión de 180 mm, con 100 elementos celulares de los cuales 75% eran linfocitos. El examen químico del LCR mostró que la glucosa estaba en 35mg% y que las proteínas estaban en 75 mg%. La tinción con tinta china mostró abundantes *Criptococcus* y el cultivo en medio de Sabouraud confirmó el diagnóstico. La patogenicidad de la cepa fue confirmada mediante la inoculación intracerebral en ratones. De inmediato se inició el tratamiento con Anfotericina B, por vía intravenosa, en dosis crecientes, hasta alcanzar una dosis diaria de 1 mg por kg de peso.

La radiografía del tórax fue negativa, lo mismo que la del cráneo. Con el tratamiento antimicótico salió del coma y empezó a evolucionar hacia la mejoría. Sin embargo, cuando ya se consideraba que estaba en fase

de remisión, volvió a presentar cefaleas intensas y vómitos y desarrolló edema en la papila. En esta oportunidad las radiografías del cráneo mostraron marcada separación de las suturas y el centelleo cerebral mostró áreas de captación aumentada en los hemisferios y en las regiones del quiasma y de los plexos coroideos, por lo que la interpretación fue de cerebritis, con probables granulomas en los hemisferios cerebrales. El electroencefalograma mostró una encefalitis en estadios tempranos; y la ventriculografía, una gran dilatación de los ventrículos laterales. Por este motivo se le practicó una comunicación ventrículoatrial derecha. A partir de ese momento, el paciente mejoró dramáticamente y evolucionó hacia la curación.

Salió del hospital el 8 de agosto de 1973, después de haber recibido 1075 mg de Anfotericina B, por vía intravenosa (aproximadamente 35 mg por kg de peso). El examen físico que se le practicó al momento de su salida no mostró ningún daño neurológico; y el examen del LCR mostró que era ligeramente *xantocrómico*, que los linfocitos estaban en 10, la glucosa continuaba baja (28 mg%) y las proteínas elevadas (400 mg%) y que el cultivo por hongos fue negativo.

En diciembre de 1973 fue hospitalizado para reevaluación. Estaba asintomático. La nueva punción raquídea mostró un líquido claro, a presión normal, con 28 linfocitos, glucosa en 29 mg% y proteínas en 579 mg%. La tinción con tinta china y los cultivos fueron negativos. En septiembre de 1975 continuaba asintomático; el LCR era claro, los cultivos seguían negativos, el recuento de células y la glucosa se habían normalizado; pero las proteínas persistían elevadas, en 171 mg%. El último control fue efectuado en julio de 1977; para entonces, el examen físico, del LCR y un EEG fueron completamente normales.

Resultados

En la Tabla No. 1 se observa que la edad de los pacientes fluctuó entre los 9 y 64 años. Hubo una mayor concentración de casos entre los 30 y los 49 años (5 casos) y se observó un ligero predominio en el sexo masculino, con una proporción de 1.5: 1.

En la Tabla No. 2 se observa que en el período de 17 años (1955-1971) se diagnosticaron solamente 3 casos y que en los últimos 5 años (1972-1976) se diagnosticaron 7 casos.

En la Tabla No. 3 notamos la amplia distribución de la enfermedad en Panamá, que se ex-

TABLA No. 1

MENINGITIS CRIPTOCOCÓLICA

<u>AÑOS</u>	<u>No. CASOS</u>	<u>MASCULINO</u>	<u>FEMENINO</u>
-10	1	-	1
10-19	2	1	1
20-29	-	-	-
30-39	2	1	1
40-49	3	3	-
50-59	1	1	-
60-69	1	-	1
TOTAL	10	6	4

TABLA No. 2

MENINGITIS CRIPTOCOCÓLICA

<u>PERIODO</u>	<u>No. DE PACIENTES</u>
1955 - 1971 (17 años)	3
1972 - 1976 (5 años)	7

tiende desde el Darién a Chiriquí. La mayor tasa /100.000 habitantes se observó en Los Santos y en Darién.

que todos ellos sufrieron. En la mayoría de los casos, la cefalea fue de gran intensidad. Fiebre, trastornos de consciencia,

TABLA NO. 3

MENINGITIS CRIPTOCOCOSICA

<u>PROVINCIA</u>	<u>NO. CASOS</u>	<u>TASA/100.000</u>
PANAMA	5	0.69
LOS SANTOS	3	4.00
CHIRIQUI	1	0.38
DARIEN	1	4.10

En la Tabla No. 4 puede apreciarse que el tiempo probable de evolución de la enfermedad hasta el momento de su ingreso, osciló entre 2 y 48 meses.

En la Tabla No. 5 vemos que en 3 pacientes se encontró una enfermedad asociada, que pudo favorecer la infección micótica (un paciente tenía tuberculosis pulmonar; otro tenía lupus sistémico; y otro, lifosarcoma). En 6 pacientes no se encontró evidencia de padecimientos asociados.

En la Tabla No. 6 se detallan los signos y síntomas observados en nueve pacientes. El síntoma más frecuente fue la cefalalgia,

náuseas y vómitos se observaron en 8 pacientes. Rigidez de la nuca y convulsiones en 5. Hemiplejía en 3. Parálisis facial y diplopía en 2. Un paciente tuvo ataxia; otro paciente tuvo disminución de la agudeza visual; en un tercero hubo disminución de la olfacción; uno tuvo paraplejía; y en otro se hizo diagnóstico de corioretinitis.

En los 10 pacientes se efectuaron punciones lumbares y cultivos del LCR pero solo tenemos información completa de 9 pacientes, la cual aparece tabulada en la Tabla No. 7. El aspecto del líquido fue claro en 7 pa-

TABLA No. 4

MENINGITIS CRIPTOCOCOSICA

TIEMPO DE EVOLUCIÓN AL INGRESO

<u>CASO No.</u>	<u>MESES</u>
1	3
2	12
3	2
4	3
5	3
6	2
7	2
8	24
9	48
10	2

TABLA No. 5

MENINGITIS CRIPTOCOCOSICA

<u>ENFERMEDAD ASOCIADA</u>	<u>No. PACIENTES</u>
LUPUS	1
TUBERCULOSIS	1
LINFOSARCOMA	1
DESCONOCIDO	1
SIN ENFERMEDAD ASOCIADA	6

TABLA No. 6

MENINGITIS CRIPTOCOCOSICA

SIGNOS Y SINTOMAS EN 9 PACIENTES

CEFALEA	9
FIEBRE	8
TRASTORNO DE CONCIENCIA	8
NAUSEAS - VOMITOS	8
RIGIDEZ DE NUCA	5
HEMIPLEJIA	5
PARALISIS FACIAL	2
DIPLLOPIA	2
ATAXIA	1
DISFUNCION DE VISION	1
PARAPLEJIA	1
CORIORETINITIS	1

cientes, turbio en uno y xantocrómico en otro. La presión inicial fue normal en 2, estuvo aumentada en 5 pacientes y en los otros dos, no se registró la información. El recuento de las células blancas varió entre 28 y 842/ml. En 4 pacientes el recuento fue inferior a 100 células, en 3 fluctuó entre 100 y 200 células, y 2 tuvieron recuentos superiores a 200 células, pero no alcanzaron a cifras de 1,000. En todos hubo un predominio de los linfocitos y una glucorraquia por debajo de 40 mg%. La proteína fue normal en un paciente y estuvo elevada en los demás. En cuatro pacientes este aumento no sobrepasó la cifra de 100 mg%; 3 tuvieron cifras de 100 mg%; 3 tuvieron cifras

entre 100 y 200 mg%, y sólo dos sobrepasaron los 200 mg% sin alcanzar los 1,000 mg%. La tinción con tinta china fue positiva en los 6 pacientes en quienes se practicó el examen. Los cultivos del LCR fueron positivos en los 7 pacientes a quienes se les hizo el examen. En uno de los pacientes también se aisló el *Cryptococcus* de la sangre y la prueba del látex fue positiva en el LCR.

TABLA No. 7

MEMINGITIS CRIPTOCOCOSICA

HALLAZGOS DEL L.C.R. EN 9 PACIENTES

<u>CARACTERISTICAS</u>	<u>NO. PACIENTES</u>
ASPECTO CLARO	7
TURBIDO	1
XANTOCRÓMICO	1
PRESION INICIAL -200 mm	2
+200 mm	5
NO CONSIGNADO	2
RECuento DE CELULAS -100/ml	4
100-200/ml	3
+200/ml	2
DIFERENCIAL + 50% DE LINFOCITOS	9
GLUCOSA - 40 mg%	9
PROTEINAS - 100 mg%	4
100 - 200 mg%	1
+ 200 mg%	2
TINCION CON TINTA CHINA +	6/6*
CULTIVO POR <u>CRYPTOCOCCUS</u> +	7/7*

* NO. EXAMINADO

En la Tabla No. 8 se observa que 3 pacientes de los 10 en estudio, no recibieron trata-

miento antimicótico. A los 7 restantes se les administró Anfotericina B, sola o combinada con 5-Fluorocitosina o Rifampicina. De estos 7 pacientes, 3 fallecieron pocos días después de haberse iniciado el tratamiento. De los 4 pacientes adecuadamente tratados, sobrevivió uno y fallecieron tres. El análisis de los expedientes de estos 3 muertos mostró que en dos, la infección criptococósica estaba controlada (el LCR se había negativizado) y que fallecieron como consecuencia de suprainfecciones bacterianas concomitantes (bronconeumonía y sepsis). El tercero falleció sin responder al tratamiento, probablemente por el lupus sistémico que sufría o por resistencia a las drogas antimicóticas.

TABLA No. 8

MEMINGITIS CRIPTOCOCOSICA

TRATAMIENTO Y RESULTADOS

<u>CASO NO.</u>	<u>TR. ANTIMICOTICO</u>	<u>RESULTADOS</u>
1	NO	FALLECIO
2	NO	FALLECIO
3	ANFOTERICINA *	FALLECIO
4	NO	FALLECIO
5	ANFOTERICINA	SOBREVIVIO
6	ANFOTERICINA + 5 FLUOROCITOSINA	FALLECIO
7	ANFOTERICINA *	FALLECIO
8	ANFOTERICINA	FALLECIO
9	5 FLUOROCITOSINA *	FALLECIO
10	ANFOTERICINA + 5 FLUOROCITOSINA + RIFAMPICINA	FALLECIO

* TRATAMIENTO INCOMPLETO

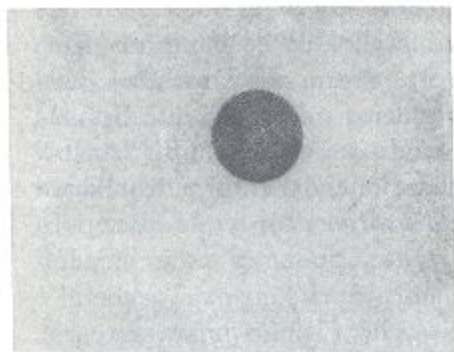


Foto No. 1

Tinción con tinta china del sedimento del LCR mostrando al *C. neoformans* con su gruesa cápsula.

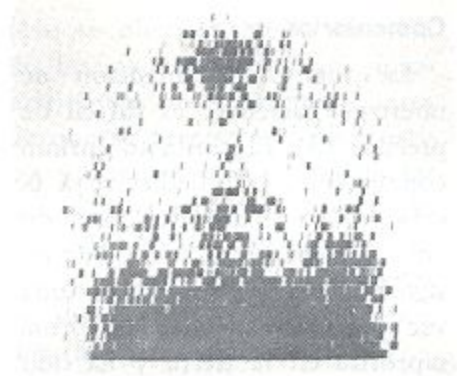


Foto No. 3

Centelleo cerebral con áreas de captación aumentada en los hemisferios, quiasma y plexos coroideos.



Foto No. 2

Ventriculografía mostrando la gran dilatación de los ventrículos laterales.

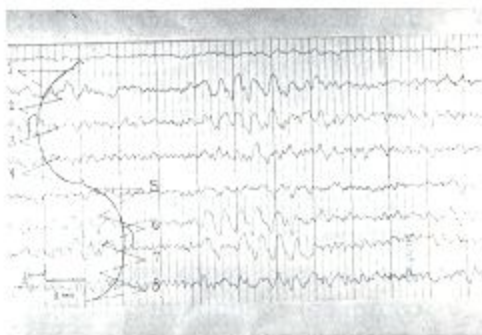


Foto No. 4

Electroencefalograma con actividad delta difusa de alto voltaje e irregular. Sugestivo de encefalitis.

Nota: todo este material gráfico corresponde al caso descrito del paciente que sobrevivió.

Comentarios

La fuente de infección de nuestros pacientes es difícil de precisar (3). El contacto íntimo con gallinas, por dedicarse a la cría de las mismas, fue obtenido en 3 pacientes y podría tener un significado epidemiológico, toda vez que el hongo vive en forma saprófita en la tierra y ha sido aislado de las heces de las aves, particularmente de las palomas, en las cuales puede alcanzar concentraciones de hasta 50 millones por gramo (4). La existencia de una seria enfermedad subyacente y la inmunosupresión resultante de la quimioterapia y de la administración de corticoides, como sucedió en 3 de nuestros pacientes, permiten considerar la posibilidad de la reactivación de un foco endógeno. Pero es indudable que existen otras fuentes de infección; así lo deducimos por el hallazgo confirmado en los Estados Unidos de que, tanto en pacientes como en el ambiente, la mayoría de los *Cryptococcus* aislados correspondían al grupo A mientras que en el sur de California el 51% de los aislamientos humanos correspondían a los serotipos B y C, los cuales no habían sido aislados del ambiente ni de las heces de las palomas (5,6).

El presente informe de 10 casos de meningitis criptocócica

no debe dejar la impresión de que es una infección poco frecuente entre nosotros. Hay que considerar que solamente hemos incluido en este estudio las localizaciones meningoencefálicas del *Cryptococcus* y de que, por lo tanto, podemos estar viendo solamente el "pico del iceberg" de Ajello (7). Lo importante es estar consciente de la existencia de esta seria infección en nuestro medio a fin de reconocer que, en los últimos cinco años, se ha producido un aumento en el número de casos diagnosticados. Este aumento de casos confirmados puede ser consecuencia de mejores métodos de detección de la enfermedad; pero puede significar también, como lo indicamos en el párrafo anterior, que tiene origen en la reactivación de un foco endógeno por inmunosupresión secundaria a la quimioterapia que se le prescribió al paciente con motivo de otra enfermedad.

La mayoría de los autores aceptan que la forma más probable de infección es a través de la inhalación del hongo. El pulmón sería el sitio primario de la infección y de aquí ocurriría la diseminación por vía hematogénea. Pero el compromiso pulmonar se hace evidente solamente en el 10% de los casos (8,9). La infección se localiza en el sistema nervioso central en el 80%

de los pacientes, y la meningococcal meningitis es su forma clínica más frecuente de presentación (10). En el 10% de los pacientes la infección se localiza en los huesos (11), en el aparato renal (3), en el hígado (3), en la próstata (12) y en la piel (13).

La criptococosis meníngea ha sido descrita en todos los grupos de edad, como en nuestra serie. Pero la mayoría de ellos, en el 60% según Littman (14), se concentran entre los 30 y 50 años de edad. En esas décadas observamos también nosotros 5 casos, que igualmente representaron la mayor concentración en nuestra serie.

El análisis de la procedencia de nuestros pacientes pone en evidencia que es una enfermedad ampliamente distribuida en el territorio de Panamá; pero demuestra también, que la mayoría de ellos residían en las provincias de Los Santos y Darién.

La enfermedad tenía de 2 a 48 meses de evolución en los 10 pacientes de esta serie, al momento de su ingreso al hospital. Este dato pone de manifiesto la marcada tendencia de la meningitis criptococóica a un curso subagudo o crónico y revela la dificultad del internista para diagnosticar la enfermedad en forma temprana. En la serie de Buttler (15) y en la de Mosberg

(16) se observó que la mayoría de los pacientes estaban sintomáticos entre 1 y 6 meses antes de que se precisara el diagnóstico, y que un 60% tuvo evoluciones clínicas mayores de 13 meses. Casos de evolución fulminante, de menos de 2 semanas de duración, han sido informados (3); pero son raros.

La criptococosis se observa con cierta preferencia en pacientes con Hodgkin, con linfosarcoma, mieloma, leucemias linfocítica y mielocítica crónicas (17); pero puede ocurrir también en sujetos sanos (18), como en 6 de nuestros pacientes, en quienes no se encontró ninguna de las enfermedades antes mencionadas.

La cefalea fue el síntoma principal en los pacientes estudiados. Esto coincide con las observaciones de Buttler (15) y de Lewis (18). Otros síntomas importantes fueron la fiebre y los vómitos, trastornos de la consciencia, convulsiones y hemiplejías. La rigidez de la nuca faltó en 4 pacientes, de modo que la ausencia de este signo no excluye la presencia de una meningitis criptococóica. En uno de los pacientes se comprobó la presencia de una retinocoroiditis, que comenzó durante su hospitalización (19).

El diagnóstico de esta infección se fundamenta con el ha-

llazgo del *Cryptococcus* en el LCR. Cuando la punción lumbar es negativa se recomienda efectuar la punción cisternal o ventricular (20). El líquido extraído debe ser centrifugado y el sedimento debe ser teñido con tinta china y cultivado en medio de Sabouraud; se debe evitar el uso de medios que contengan cichlohexamida (v.g. mycosel) porque esta substancia inhibe el crecimiento del hongo.

El líquido es de aspecto claro. La cuenta de elementos celulares señala pleocitosis moderada (que no sobrepasa las mil células por ml) y un predominio de los linfocitos. Las proteínas se encuentran elevadas moderadamente (pero con niveles inferiores a 1,000 mg%) y hay un descenso significativo de la glucosa. Estas características también pueden encontrarse en las infecciones meníngeas causadas por otras micosis, y en la tuberculosis. Esta última enfermedad es la primera y en algunos pacientes es la única posibilidad que se plantea al internista al encontrarse que el líquido tiene las antes mencionadas características.

El método serológico más utilizado hasta ahora para el diagnóstico de esta infección es la aglutinación del látex (21), porque permite detectar la presencia del antígeno capsular en el

LCR o en el suero; y porque tiene valor pronóstico. Títulos iniciales de $\geq 1:32$ se han asociado con una mayor mortalidad y la persistencia de títulos de $\geq 1:8$ después del tratamiento se han relacionado con fracasos terapéuticos (22). Nosotros lo utilizamos con fin diagnóstico en el paciente que tratamos y que curó de la enfermedad.

Actualmente se prefiere practicar la contraimmunoelectroforesis, porque es un método simple, rápido y específico; y, además, porque no ofrece los falsos positivos que se producen en presencia del factor reumatoideo (23), como sucede cuando se usa el método de aglutinación del látex.

Estas dos reacciones se efectúan basadas en el hecho confirmado (5) del poder antigénico de la cápsula del *Cryptococcus*.

El centelleo cerebral fue usado por nosotros en uno de los pacientes en quien, al entrar en coma y mostrar las radiografías del cráneo marcada separación de las suturas, necesitábamos evaluar la dilatación ventricular y confirmar la presencia de granulomas en el cerebro; porque no podíamos hacer la tomografía axial computerizada (11).

La Anfotericina B es el tratamiento de elección. Nosotros la prescribimos en siete de los diez pacientes de esta serie, combina-

da con 5-Fluorocitosina o con la Rifampicina, o como droga única. La Anfotericina tiene la capacidad de reaccionar con los esteroides de la membrana citoplasmática del hongo, alterando su permeabilidad y favoreciendo así su destrucción (24).

La concentración de Anfotericina B que se alcanza en el LCR es 1/10 de los niveles séricos (24); por esta razón, en ciertas situaciones, estamos obligados a su administración intratecal, ya sea por vía lumbar, cisternal o ventricular.

Hasta 1956, cuando se comenzó a usar la Anfotericina B en el tratamiento de la meningitis criptocócica, su evolución era inexorablemente fatal. Con el uso de este fungicida son recuperables el 80% de los casos. Pero se ha observado, si se siguen estos pacientes por un año después de completado el tratamiento, que el porcentaje de recaídas es del orden del 30%. Este hecho obliga a seguir a los pacientes de cerca, con controles periódicos del LCR, para reanudar el tratamiento al presentarse una recaída, como lo hicimos nosotros con el único paciente de la presente serie que sobrevive, todavía, aparentemente curado de la infección micótica.

La 5 Fluorocitosina es un nuevo fármaco antimicótico, in-

roducido en 1972. Puede ejercer su efecto terapéutico, según se ha dicho (25), al convertirse, dentro del hongo, en 5 fluoruracilo, el cual se incorpora al ARN interfiriendo en la síntesis proteica; o en monofosfato de fluorodeoxiuridina, el cual es un potente inhibidor del ADN (25).

Tiene la ventaja de su administración oral y de penetrar mejor la barrera hematoencefálica. Alcanza niveles promedio en el LCR del orden 74% de los niveles séricos (25). Su toxicidad es menor que la de la Anfotericina B y se manifiesta en depresión de la médula ósea y elevación de las transaminasas. Se han descrito casos fatales de anemia aplásica debida al uso de esta droga (26).

La experiencia acumulada hasta ahora con este nuevo fármaco permite señalar que su eficacia no sobrepasa a la de la Anfotericina B y que probablemente sea inferior (25).

La existencia de cepas primariamente resistentes a la 5 Fluorocitosina y el desarrollo de resistencia durante el tratamiento han sido causas de fracasos terapéuticos (27). Por esto se recomienda practicar estudios de sensibilidad *in vitro*, cada vez que sea necesario utilizarla.

La tendencia actual es el empleo combinado de la Anfotericina B con la 5 Fluorocitosina.

Se cree en un efecto aditivo o ligeramente sinérgico entre ambas drogas (28) e igualmente entre la Anfotericina B y la Rifampicina (29). En esta forma, se podría usar la Anfotericina B en dosis más bajas, se disminuirían sus efectos tóxicos y se retrasaría la aparición de resistencia a la 5 Fluorocitosina (3). La Anfotericina B favorecería la penetración intracelular de la 5 Fluorocitosina y de la Rifampicina.

El tratamiento de la micosis hasta ahora ha estado dirigido exclusivamente a la destrucción del hongo. Pero ya se vislumbran algunos intentos destinados a mejorar los mecanismos inmunodefensivos del huésped, particularmente la fagocitosis y la inmunidad celular. Mohr y col. (30), en efecto, utilizando estrógenos, lograron mejorar la actividad fagocitaria deprimida en pacientes con infección criptocócica y observaron, en forma paralela, la desaparición del antígeno sérico. Connard y Lerner (31), por su parte, obtuvieron la remisión clínica en un paciente con meningitis criptocócica,

al restablecer su inmunidad celular mediante la administración del factor de transferencia.

SUMMARY

The author reviews the subject of cryptococcal meningitis and presents a report of 10 cases diagnosed in the hospitals in Panama City from 1955 to 1976.

He confirms the fact that this systemic mycosis is widely distributed in Panama and is most frequent between 30 to 49 years of age and affects those who are in good health as well as immunosuppressed individuals. He calls our attention to the similarity of this clinical syndrome to that of tuberculous meningitis, with which it is frequently confused. He studies the action of the different anticryptococcal agents and refers to the possibilities of immunotherapy. He presents the clinical history of the first and only patient with cryptococcal meningitis cured in Panama who, after a 4 year follow-up, is asymptomatic and without mental or neurological sequelae.

NUESTRO AGRADECIMIENTO a los Dres. Gil Sánchez, Edwin Acuña, Ignacio Romero, Anel Alvarado, Adolfo Malo, Jaime Arias, Carlos Briceño, Manuel Vásquez, Marión de Martín, Rodolfo Ermosilla, Ricardo Mans y Luigi Bértoli, por su valiosa colaboración en este estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Takos MJ: Spontaneous cryptococcosis of marmoset monkeys in Panamá. Arch Pathol 55: 403-407, 1953
2. Herrera JM, Briceño C, Sousa O: Blastomycosis generalizada por *Cryptococo neoformans*. Arch Med Panameños 5: 107-125, 1956
3. Hoeprieh PD: Cryptococcosis, 114, en *Infectious Diseases*, ed Hoeprieh PO, 2ed, Hagerstown, Harper y Row, 1977, pp 902-910
4. Emmons CW: Prevalence of *Cryptococcus neoformans* in pigeon habitats. Pub Health Rep 75: 362, 1960
5. Bennett JE, Kwon-Chung KJ, Howard DH: Epidemiologic differences among serotypes of *Cryptococcus neoformans*. Am J Epidemiol 105: 585-586, 1977
6. Kwon-Chung KJ: A new species of Filobasidiella, the sexual state of *Cryptococcus neoformans* B and C serotypes. Mycologia 68: 942-946, 1976
7. Ajello L: Paracoccidioidomycosis: A historical review. Mycoses, Washington, D.C., Pan Am Health Org, Pub No 205, 1070, pp 3-12
8. Littman ML, Zimmerman LE: *Cryptococcosis* (Torulosis), New York, Grune y Stratton, 1956
9. Utz JP, Buechner HA, Furcolow ML: Cryptococcosis, 7, en *Management of fungus Diseases of the lung*, ed Buechner HA, Springfield, Ill, Charles Thomas Publisher, 1971, pp 165-174
10. Selby RC, Lopes NM: Torulomas (Cryptococcal granuloma) of the central nervous system. J Neurosurg 38: 40-46, 1973
11. Burch KH, Fine G, Quinn ED, Eisses JF: *Cryptococcus neoformans* as cause of lytic bone lesions. JAMA 321: 1057-1059, 1975
12. Tillotson JR, Lerner AM: Prostatism in an eighteen year old boy due to infection with *Cryptococcal neoformans*. N Engl J Med 272: 1150-1152, 1965
13. Schupbach CW, Wheeler CE, Briggaman RA, Warner NA, Kanof EP: Cutaneous manifestation of disseminated cryptococcosis. Arch Dermatol 112: 1734-1740, 1976
14. Littman ML, Walter JE: Cryptococcosis: Current status. Am J Med 45: 922-931, 1968
15. Buttler WT, Alling DW, Spickard A, Utz JP: Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis. N Engl J Med 270: 59-66, 1964
16. Mosberg GH, Jr, Arnold JE, Jr: Torulosis of the central nervous system: review of the literature and report of 5 cases. Ann Intern Med 32: 1153, 1950
17. Kaplan MH, Rosen PP, Armstrong D: Cryptococcosis in a Cancer Hospital Clinical and pathological correlates in Forty Six Patients. Cancer 39: 2265-2274, 1977
18. Lewis JL, Rabinovich S: The wide spectrum of cryptococcal infections. Am J Med 53: 315-322, 1972
19. Khodadoust AA, Payne JW: Cryptococcal (torular) retinitis. A clinicopathologic case report. Am J Ophthalmol 67: 745-750, 1969
20. Gonyea EF: Cisternal puncture and cryptococcal meningitis. Arch Neurol 28: 200-201, 1973

21. Edwards VE, Sutherland JM, Tyrer JH: Cryptococcosis of the central nervous system: Epidemiological, clinical and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 33: 415-425, 1970
22. Diamond RD, Bennett JE: Prognostic factors in cryptococcal meningitis. *Ann Intern Med* 71: 1079-1087, 1974
23. Maccani JE: Detection of cryptococcal polysaccharide using counterimmuno-electrophoresis. *AJCP* 68: 39-44, 1977
24. Abernathy RS: Treatment of systemic mycoses. *Medicine* 52: 385-394, 1973
25. Bennett JE: Flucytosine. *Ann Intern Med* 86: 319-322, 1977
26. Meyer R, Axelford JL: Fatal aplastic anemia resulting from flucytosine. *JAMA* 228: 1573, 1974
27. Block ER, Jennings AE, Bennett JE: 5 fluorcytosine resistance in *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 3: 649-656, 1973
28. Utz JP, Garriques IL, Sande MA: Therapy of cryptococcosis with a combination of fluorcytosine and amphotericin B. *J Infect Dis* 132: 368-373, 1975
29. Medoff G, Kobayashi GS, Kwan CN, Schlessinger D, Venkov P: Potentiation of rifampicin and 5 fluorcytosine as antifungal antibiotics, by amphotericin B. *Proc Nat Acad Sc* 69: 196-199, 1972
30. Mohr JA, Tacker RJ, Devlin RF, Felton FG, Rhoades ER, Muchmore HG: Estrogen stimulated phagocytic activity in human cryptococcosis. *Am Rev Resp Dis* 99: 979, 1969
31. Conrad R, Lerner W: The use of transfer factor in a patient with chronic cryptococcal meningitis. *Clin Res* 21: 596, 1973