



Clinical and laboratory manifestations of cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV infection

Rano KASIMOVA¹, Khilola MARDANOVA²

Institute of Virology

ARTICLE INFO

Article history:

Received September 2022

Received in revised form

10 October 2022

Accepted 25 November 2022

Available online

15 December 2022

Keywords:

cryptococcus,
meningoencephalitis,
HIV,
clinical and laboratory
parameters.

ABSTRACT

Study of clinical and laboratory manifestations of cryptococcal meningoencephalitis in 16 patients with HIV infection. Women accounted for 18.8% (3), men – 81.2% (13). The condition of the patients was regarded as severe and extremely severe in 12 (75%) patients. The severity of the condition was due to severe intoxication and cerebral symptoms, convulsions were observed in 6 (37.5%) patients, in 7 (43.7%) – dysfunction of the pelvic organs. Despite ongoing therapy in 12 (75%) patients, the disease ended in death within 1 month.

2181-3663/© 2022 in Science LLC.

DOI: <https://doi.org/10.47689/2181-3663-vol1-iss1-pp9-13>

This is an open-access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

ОИВ инфекцияси бўлган беморларда криптококк менингоенцефалитнинг клиник ва лаборатория кўриниши

АННОТАЦИЯ

Калит сўзлар:

криптококк,
менингоенцефалит,
ОИВ,
клиник ва лаборатория
кўрсаткичлари.

Тадқиқот мақсади. ОИВ инфекцияси бўлган 16 беморда криптококк менингоенцефалитнинг клиник ва лаборатория кўринишини ўрганиш. Аёллар 18,8% (3), еркаклар 81,2% (13)ни ташкил етди. Беморларнинг аҳволи 12 (75%) беморда оғир ва ўта оғир деб баҳоланди. Вазиятнинг оғирлиги оғир интоксикация ва мия белгилари билан боғлиқ бўлиб, 6 (37,5%) беморда конвулсиялар, 7 (43,7%) – тос аъзоларининг дисфункцияси кузатилди. 12 (75%) беморда давом этаётган терапияга қарамай, касаллик 1 ой ичида ўлим билан якунланди.

¹ Research Institute of Virology, Tashkent, Uzbekistan. Email: Rano_k@list.ru.

² Research Institute of Virology, Tashkent, Uzbekistan.

Клинико-лабораторные проявления криптококкового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

криптококк,
менингоэнцефалит,
ВИЧ,
клинические и
лабораторные показатели.

Изучение клинико-лабораторных проявлений криптококкового менингоэнцефалита у 16 больных ВИЧ-инфекцией. Женщины составили 18,8% (3), мужчины – 81,2% (13). Состояние больных расценивалось как тяжелое и крайне-тяжелое у 12 (75%) больных. Тяжесть состояния была обусловлена выраженной интоксикацией и общемозговой симптоматикой, судороги наблюдались у 6 (37,5%) больных, у 7 (43,7%) – нарушения функции тазовых органов. Несмотря на проводимую терапию у 12 (75%) больных заболевание закончилось летальным исходом в течение 1 месяца.

Патогенные инкапсулированные дрожжи рода *Cryptococcus* остаются одним из важнейших условно-патогенных грибковых патогенов во всем мире [3]. В среднем распространенность криптококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4 <100 клеток / мкл составляет 6,0%; в большинстве стран с ограниченными ресурсами распространенность значительно превышает это значение [8]. Симптомы криптококкового менингоэнцефалита обычно начинаются постепенно в течение одной-двух недель с лихорадки, недомогание и головной боли. Менингеальные симптомы наблюдаются у четверти до трети пациентов. Может наступить кома и молниеносная смерть в течение нескольких дней. Другие симптомы криптококковой инфекции включают кашель, одышку и кожную сыпь, потеря зрения и слуха [5, 6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-лабораторные проявления криптококкового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 16 больных с криптококковым менингоэнцефалитом (КМЭ). Пациенты направлялись в стационар с первичными диагнозами: острое нарушение мозгового кровообращения – 5 (31,2%), острый менингоэнцефалит – 8 (50%), туберкулезный менингит – 2 (12,5%), в Центр нейрохирургии с объемным образованием головного мозга – 1 (6,2%), ВИЧ-энцефалопатия – 1 (6,2%). У 7 (43,7%) больных на момент обследования впервые была выявлена ВИЧ-инфекция.

Средний возраст составил 39,8± 3,2 (95% ДИ 33,0-46,6) лет, женщины составили 3(18,8%), мужчины – 13 (81,2%).

Для подтверждения диагноза криптококкового менингита материалом исследования являлась спинномозговая жидкость, в которой методом ПЦР выделяли криптококк.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении состояние больных как тяжелое и крайне-тяжелое было выявлено у 12 (75%) больных, которые соответствовали стадиям 3 и 4 по шкале Memorial-Sloan-Kettering. Полный мутизм или близкое к нему состояние,

выраженные неврологические симптомы, понимание лишь простейших вещей наблюдали у 9 (56,2%) из 12 больных. Нарушения походки, потребность в поддержке при ходьбе, выполнение простых действий наблюдалось у 4 (25%) больных, состояние которых расценивалось как средней тяжести.

При поступлении пациенты или их родственники жаловались на наблюдавшиеся до поступления сильную головную боль у 10 (62,5%), тошноту, рвоту – 9 (56,2%), головокружение, неустойчивую походку, 4 (25%) больных отмечали двоение в глазах, кашель – 7 (43,7%). Тяжесть состояния была обусловлена выраженной интоксикацией и общемозговой симптоматикой. У 14 (87,5%) пациентов выявлены выраженные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского). Судороги наблюдались у 6 (37,5%) больных, у 7 (43,7%) – нарушения функции тазовых органов.

При осмотре выявлен синдром истощения у всех больных (100%), у 5 (31,2%) выявлена диарея, лихорадка более 1 мес. имела место у 11 (68,7%) больных, ЛАП – у 4 (25%). Из оппортунистических инфекций выявлены: пневмоцистная пневмония у 1 (6,2%), орофарингеальный кандидоз – 7 (43,7%). рис 1.

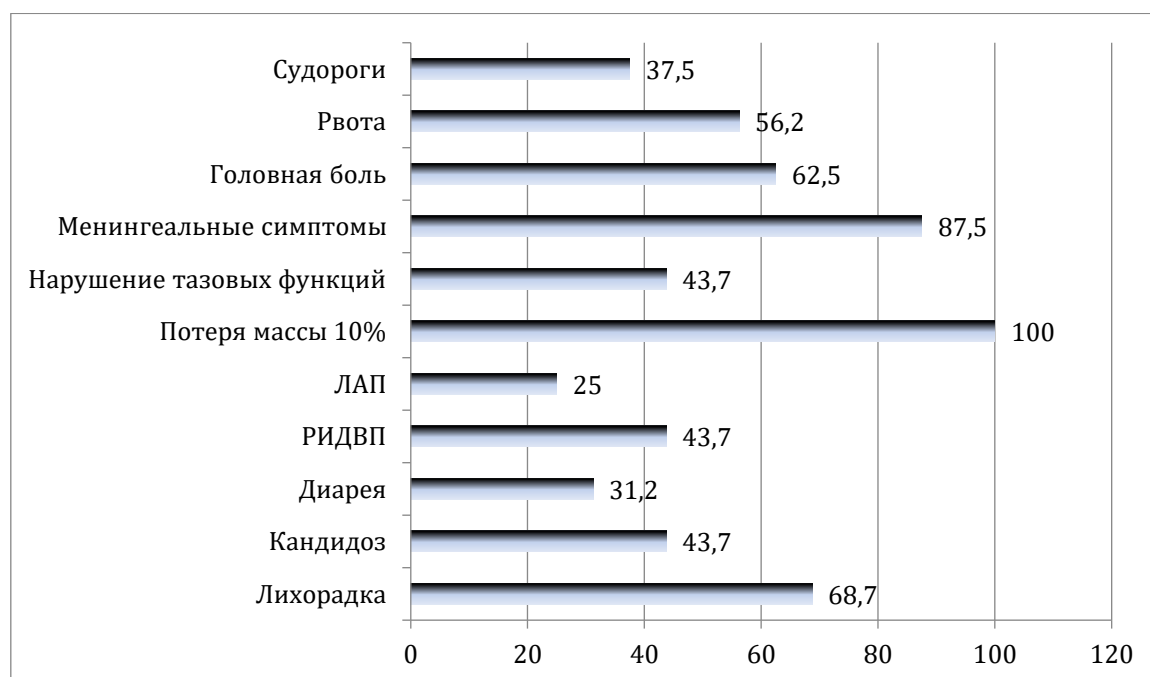


Рис. 1. Частота встречаемости клинических симптомов у больных с криптококковым менингоэнцефалитом (%)

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнена 15 больным: у 10 (62,5%) больных выявлены диффузные поражения с сосудистой энцефалопатией, признаками внутричерепной гипертензии, у 5 (31,2%) обнаруживались очаговые изменения.

Лабораторные показатели больных криптококковым менингоэнцефалитом

Показатели	N	M	m	95% ДИ		Min	Max
CD4	11	64,9	14,8	31,9	97,9	20,0	201,0
ВН ВИЧ в крови log10	13	5,6	0,3	5,0	6,2	2,7	6,4
ВН ВИЧ в СМЖ log10	10	5,2	0,3	4,5	6,0	3,4	6,8
Белок СМЖ	11	0,42	0,09	0,21	0,63	0,03	0,99
Цитоз СМЖ	11	41	11	16,0	65,9	1,0	98,0
Гемоглобин	15	105,5	6,3	91,9	118,9	66,0	158,0
Лейкоциты	15	5,2	0,7	3,8	6,7	1,7	9,5
СОЭ	12	29,1	6,2	15,5	42,6	3,8	75,0

При анализе лабораторных данных значения CD4 составили 64,9+14,8 (95%ДИ 31,9-97,9) клеток/мкл. ВН ВИЧ в крови составила 5,6+0,3 log10 (95%ДИ 5,0-6,2), а ВН ВИЧ в СМЖ -5,2+0,3 log10 (95%ДИ 4,5-6,0), то есть ВН ВИЧ в СМЖ на 0,4 log10 была меньше, чем в крови.

При проведении спинномозговой пункции ликвор вытекал под давлением, в 4 случаях давление было очень высоким. Ликвор был прозрачным, только в одном случае – мутноватым, у 3 больных был ксантохромным, в остальных случаях – бесцветным. Значения белка не были высокими и составили 0,42+0,09 г/л (95%ДИ 0,21-0,63), максимальные значения белка были 0,99 г/л. У 45,5% больных белок был в пределах нормы. Количество клеток в СМЖ варьировали от 1 клетки до 98 клеток и составили в среднем 41+11 (95% ДИ 16-65,9).

При выполнении общего анализа крови (15 больным) острая анемия обнаружена у 2 (13,3%) больных, при этом гемоглобин составлял 66 и 68 г/л, умеренная – у 6 (40%), легкая – у 1 больного, а в 7 (46,7%) случаях анемия исключена. Лейкопения наблюдалась у 6 (40%) больных – 1,69-3,72 *10⁹/л, незначительный лейкоцитоз в 1 случае – 9,5*10⁹/л. СОЭ было повышено у 9 (60%) больных – 14-75 мм/ч.

Несмотря на проводимую терапию у 12 (75%) больных заболевание закончилось летальным исходом в течение 1 месяца.

Таким образом, криптококковым менингоэнцефалитом чаще болели мужчины (81,2%), у всех больных наблюдалась потеря массы тела более 10%. Согласно нашим наблюдениям, ведущими проявлениями криптококкового менингоэнцефалита явились менингеальные симптомы (87,5%) с признаками повышения внутричерепного давления, лихорадка и поражения со стороны органов дыхания. По данным Волковой О.Е. с соавт., менингеальные симптомы не были ведущим симптомом и были выражены у 20% больных, которые поступили в поздней стадии болезни; а доминирующей жалобой была головная боль диффузного характера [1]. По данным И.П. Чарушиной, Н.В. Зотовой у всех больных были менингеальные симптомы с наличием очаговой симптоматики у половины больных. Авторы пришли также к заключению, что особенностью является поражение ЦНС в отсутствие поражений со стороны внутренних органов [2].

Лечение криптококкового менингита остается проблемой в условиях ограниченных ресурсов. Несмотря на проводимую терапию, высокая летальность (75%) связана с поздним обращением в запущенных стадиях и отсутствием

основных противогрибковых препаратов. По данным ряда авторов, коэффициент выживаемости при монотерапии Флуконазолом через 12 недель составляет всего около 30–60% по сравнению с 80–90% у пациентов, получавших комбинированную терапию амфотерицином В – флуцитозином [3, 4, 7].

ВЫВОДЫ

Криптококковым менингоэнцефалитом чаще болели мужчины.

Заболевание протекало тяжело, ведущими симптомами явились менингеальные симптомы.

При монотерапии Флуконазолом в 75% заболевание закончилось летальным исходом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ:

1. Волкова О.Е., Венгеров Ю.А., Сафонова А.П., Свистунова Т.С., Тишкевич О.А. Клинико-патогенетические особенности крипто-коккового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2014; 19(4): 25-29 [in Russian].
2. Чарушина И.П., Зотова Н.В. Клинико-морфологическая характеристика криптококкоза при ВИЧ-инфекции. Журнал инфектологии, 2012; 4(4): 65–70 [in Russian].
3. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases – Estimate Precision. J. Fungi. 2017; 3: 57. doi: 10.3390/jof3040057.
4. Day J.N., Chau T.T.H., Wolbers M., Mai P.P., Dung N.T., Mai N.H., Phu N.H., Nghia H.D., Phong N.D., Thai C.Q., et al. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis. N. Engl. J. Med. 2013; 368: 1291–1302. doi: 10.1056/NEJMoa1110404.
5. Graybill J.R., Sobel J., Saag M., et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. Clin Infect Dis 2000; 30: 47.].
6. Murakawa G.J., Kerschmann R., Berger T. Cutaneous Cryptococcus infection and AIDS. Report of 12 cases and review of the literature. Arch Dermatol 1996; 132:545. Rex JH, Larsen R.A., Dismukes W.E., et al. Catastrophic visual loss due to Cryptococcus neoformans meningitis. Medicine (Baltimore) 1993; 72:207.
7. Park B.J., Wannemuehler K.A., Marston B.J., Govender N., Pappas P.G., Chiller T.A.M. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. Aids. 2009; 23: 525–530. doi: 10.1097/QAD.0b013e328322ffac.
8. Rajasingham R., Rachel M.S., Benjamin J.P., Joseph N.J., Nelesh P.G., Tom M.C., David W.D., Angela L., David R.B. Global Burden of Disease of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: An Updated Analysis. Lancet Infect. Dis. 2017; 3099: 1–9. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.