

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE
"CAPITÁN ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"
MORÓN

Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*. Reporte de caso y revisión del tema.

Meningoencephalitis by *Cryptococcus neoformans*. Case report and subject revision.

Félix Alberto Pérez Estrada (1), Juan Carlos Morales García (1) Carlos Alberto Rojas Borroto (2), Yuremis Mato Hernández (3), Ignacio Martínez Rodríguez (4), Daisy Amores Sánchez (5).

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente femenina de 60 años, procedente de área urbana, con antecedentes de hipertensión arterial y artritis psoriásica, que lleva tratamiento con metrotexate, quien ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos por cefalea gradual generalizada y constante, seguida de pérdida de la conciencia, convulsiones generalizadas tónico-clónicas, estupor, afasia mixta, hiperreflexia osteotendinosa en los 4 miembros, Babinski bilateral y rigidez de nuca. La tomografía de cráneo informó hemorragia cerebral intraparenquimatosa. El estudio del líquido cefalorraquídeo fue incoloro, transparente, con 50 células solamente a predominio de linfocitos, por lo que se sospechó meningoencefalitis por hongos, que se confirmó al realizar tinción con tinta china (*Cryptococcus neoformans*). Fueron estudiadas las excretas de su mascota (cotorra Amazona leucocephala leucocephala) que demostró ser el agente causal. Se aplicó tratamiento con amfotericin B, pero finalmente falleció ocho semanas después.

Palabras clave: CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS/aislamiento y purificación, CRIPTOCOCOSIS/líquido cefalorraquídeo, MENINGITIS CRIPTOCÓCICA/etiología, MENINGITIS CRIPTOCÓCICA/terapia.

1. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Instructor.
2. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente.
3. Especialista de 1er Grado en Medicina Intensiva y Emergencia.
4. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor.
5. Licenciada en Tecnología de la Salud en Microbiología. Profesor Instructor.

INTRODUCCIÓN

La criptococosis, torulosis, blastomicosis europea o enfermedad de Busse y Buschke fue descrita en 1894, al aislar la levadura de una lesión de aspecto sarcomatoso de la tibia de una paciente. El término *neoformans* se refiere al supuesto origen neoplásico de aquella lesión (1).

La infección, causada por especies de levaduras basidiomicetales pertenecientes al género *Cryptococcus*, generalmente se debe a *Cryptococcus neoformans*, aunque se han descrito otras especies (2).

Antes del año 1950, la literatura médica recogía alrededor de 300 casos de infección por *Cryptococcus neoformans*, sin embargo, la incidencia ha aumentado en los últimos 20 años como resultado de la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y las terapias inmunosupresoras. En países con alta prevalencia de VIH/SIDA, la criptococosis es una de las causas más comunes de meningitis, más frecuente que *streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis* (3).

Su incidencia entre los pacientes con SIDA varía en diferentes áreas del planeta, entre el 5-10% en Europa occidental y los Estados Unidos, pero se eleva a más del 20% en África Central y el sudeste de Asia (4).

En Argentina, estudios realizados demuestran que a partir de la eclosión del SIDA, es la micosis sistémica más frecuente (5).

En Colombia, Lairó y colaboradores, identificaron una incidencia promedio anual en la población general de 2.4 casos por millón, pero en los pacientes con SIDA se elevó a 3.0 casos por mil (6). En México, la enfermedad era rara antes de 1970, pero existe un incremento significativo de 12.2 veces (7).

En Cuba, solo existe un reporte de tres pacientes en Camagüey y uno en Santiago de Cuba (8). Este es el primer caso que se presenta en la provincia de Ciego de Ávila.

La meningoencefalitis por *Cryptococcus* es muy rara en Cuba, pero al considerar el auge del SIDA y otros factores de riesgo, se decide realizar este trabajo con el objetivo de llamar la atención de la comunidad médica con los elementos clínicos de la enfermedad, para que de esta manera pueda ser diagnosticada y manejada oportunamente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente MMJ, femenina, de 60 años, procedente de área urbana, con antecedentes de hipertensión arterial esencial de 12 años de evolución, lleva tratamiento regular con enalapril 20 mg cada 12 horas e hidroclorotiazida 12,5 mg diarios. Desde hace 10 años se le diagnosticó una artritis psoriásica, con tratamiento con metotrexate. En noviembre del año 2011 presentó síntomas respiratorios dados por tos frecuente y malestar general, de 12 días de evolución, que fue interpretado como de causa viral, en diciembre del propio año presentó cefalea gradual e instalación de una hemiplejía izquierda que se recuperó evolutivamente, la TAC informó hemorragia cerebral intraparenquimatosa. Su evolución clínica fue favorable, recuperó totalmente la motilidad; una semana antes del ingreso comenzó nuevamente con cefalea generalizada y constante, seguida de pérdida de la conciencia y dos convulsiones generalizadas tónico-clónicas, por lo que se recibe en el servicio de urgencias el día 3 de febrero del 2012.

En ese momento se encontró como datos de interés al examen físico: mucosas normocoloreadas y húmedas; piel: placas eritematosas en región submamaria bilateral; aparato respiratorio: murmullo vesicular normal, no estertores; frecuencia respiratoria: 18 x minutos; aparato cardiovascular: ruidos cardíacos rítmicos, no soplos, ni roce; frecuencia cardíaca 82 x minutos; tensión arterial: 130/70 mmHg. Abdomen: plano, blando, depresible, hepatomegalia lisa de 2 cm. Ruidos hidroaéreos normales. Sistema nervioso central: estupor, pupilas isocóricas y reactivas, afasia mixta, hiperreflexia osteotendinosa en los 4 miembros, Babinski bilateral y rigidez de nuca. Escala de Coma de Glasgow (ECG) 10/15 puntos. Se realizó tomografía axial computarizada de cráneo (TAC) (Figura No.1): Pérdida de la relación entre la sustancia gris y blanca, múltiples lesiones hiperdensas con edema de ambos hemisferios cerebrales, compresión ventricular lateral, sin desplazar las estructuras de la línea media. Se ingresó a la unidad de Cuidados Intensivos, con el diagnóstico de hemorragia cerebral (posible angiopatía amiloide), HTA (controlada), artritis psoriásica y candidiasis cutánea, donde se realizaron los siguientes exámenes: Hb 130 g/l Leucocitos $18,1 \times 10^9/L$ (polimorfonucleares 67%, Linfocitos 27%, eosinófilos 6%), VSG 20 mm, glicemia 4,4 mmol/L, creatinina 75 $\mu\text{mol/L}$ (normal:44,2-133), TGP 17 UI (normal:0-12), Bilirrubina Directa 2,7mmol/L (normal:0-4,3), bilirrubina total 9,4mmol/L (normal:8,5-17), Gasometría arterial (con oxígeno suplementario a 3 Lxmin): alcalosis respiratoria: pH: 7.48, P_{O_2} : 142,5 mmHg, P_{CO_2} : 32,5 mmHg, SatO_2 : 99,3%, HCO_3 : 24 mmol/L, BE: 2,1 mmol/L, Ionograma: Na: 134 mmol/L, Cl: 97,3% mmol/L, Ca: 1,2 mmol/L, K: 4,2 mmol/L. ultrasonido abdominal: Hígado que rebasa en 3 cm el reborde costal, resto normal. Radiografía de tórax al ingreso: bandas de fibrosis en ambos hiliós. A las 72 horas de evolución su nivel de conciencia había empeorado, por lo que se decidió hacer punción lumbar con estudio del Líquido cefalorraquídeo (LCR): incoloro, transparente, 50 células a predominio de linfocitos, tinción con tinta china: *Cryptococcus neoformans* (Figura No.2), se

inicia tratamiento con amfotericín B, sin embargo fue necesario comenzar con Ventilación Mecánica Artificial (VMA), después de tres semanas, la paciente tuvo apertura ocular espontánea y esfuerzo inspiratorio que permitió mantener oxígeno suplementario a través de cánula endotraqueal. El estudio del LCR se hizo negativo la cuarta semana de tratamiento, sin embargo, su evolución fue estacionaria hasta el 14-3-2012 cuando presentó varias convulsiones, se sospechó hipertensión endocraneana, el Electroencefalograma demostró signos de irritación cortical del hemisferio derecho, el nivel de conciencia empeoró nuevamente así como la mecánica respiratoria y las secreciones traqueobronquiales, en las que se aisló *Citrobacter Diversus* sensible solamente a amikacina, cefoxitina y azitromicina, también *Citrobacter Freundi* que no fue sensible a ningún antibiótico, interpretado como Bronconeumonía Nosocomial asociada a la ventilación mecánica (NAVM), se reinició ventilación mecánica asistida, pero llegó al shock séptico el 15-3-12, finalmente falleció el 29-3-12. La necropsia reveló signos de meningoencefalitis, bronconeumonía bilateral, sepsis generalizada y fallo múltiple de órganos.

Conducta seguida:

Se aplicó tratamiento con amfotericin B, según recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America (9), sin embargo, no se utilizó flucytosine por no estar disponible. Se aplicó, además, esteroides, antibióticos, anticonvulsivantes, drogas vasoactivas, nutrición mixta, drenaje de LCR, ventilación mecánica artificial, entre otros.

DISCUSIÓN

El Criptococo neoformans posee una distribución universal, se desarrolla preferentemente en ambientes enriquecidos con componentes nitrogenados, a partir de las excretas desecadas de las aves (principalmente palomas) que son ricas en nitrógeno y creatinina, con alto contenido en sales y pH alcalino, cualidades que facilitan la supervivencia del hongo (10). Se comprueba la presencia del agente causal en las excretas de su mascota, una cotorra Amazona leucocephala leucocephala (11).

El Criptococo neoformans es una levadura encapsulada de 4-20 μm de diámetro, perteneciente a la familia de los basidiomicetos. El complejo *Cryptococcus neoformans* incluye los serotipos A, D y AD corresponden a la variedad neoformans, los serotipos B y C corresponden a la variedad gattii. El Criptococo neoformans var. neoformans es más prevalente en Europa y los EE.UU. y la var. gattii en África, áreas tropicales y subtropicales. Mientras el serotipo D parece tener una patogenicidad menor, algunos autores opinan que Criptococo neoformans var. gattii no debe ser considerado un hongo oportunista por su alta tasa de patogenicidad en sujetos sanos (12). El hábitat de las variedades grubii y neoformans (más comunes en pacientes con VIH) se encuentra en la excreta de palomas y árboles de eucalipto. Las levaduras pueden mantenerse viables en los excrementos de las palomas durante dos o más años, siempre que se encuentren a resguardo de los rayos solares, pero estas aves no se infectan porque la temperatura corporal relativamente alta le resulta adversa. En lo concerniente a Criptococo gattii (más común en pacientes inmunocompetentes), su hábitat natural es más amplio y se ha aislado de detritos, flores y árboles, entre ellos eucaliptos, acacias, ficus y almendros (13).

El primer mecanismo de su virulencia es el polisacárido capsular, que favorece su inhalación y actividad de propágulos, aunque también el elemento infeccioso ha sido adjudicado a los basidiosporos de la fase sexual de este Basidiomycete: *Filobasidiella neoformans*. Por su pequeño tamaño, acceden al alveolo pulmonar y en los espacios alveolares se enfrentan con los macrófagos locales, pero el desarrollo de la enfermedad depende del estado inmunológico del huésped, del tamaño del inóculo y de la virulencia de la cepa infecciosa. La producción de cápsula es un fenómeno de adaptación cuando el hongo se encuentra en los tejidos o fluidos biológicos con el propósito de evitar la fagocitosis. La presencia de polisacárido capsular en los tejidos y fluidos biológicos agregaría sus efectos inmunosupresores al potenciar los defectos inmunológicos ya existentes en el individuo enfermo. En el SNC se producen las manifestaciones clínicas más relevantes de la enfermedad. El neurotropismo puede relacionarse con la ausencia de factores solubles séricos anti-criptococos en el LCR, la falta de respuesta inflamatoria anti-criptococos en el cerebro debido a la deficiencia de factores quimiotácticos, opsóninas y de la actividad de complemento en el LCR. Se señala, además, la producción de fenol

oxidasa; enzima que consume la adrenalina del huésped en la síntesis de melanina fúngica, lo que protege al hongo del sistema oxidativo de la adrenalina presente en el sistema nervioso (14-15).

Los principales factores de riesgo para la infección del SNC por *Criptococo neoformans* son: Leucemias, Linfomas, el uso de esteroides, tratamiento inmunosupresor, la enfermedad autoinmune (lupus eritematoso sistémico, hepatopatía autoinmune), tumores, el trasplante, la diabetes mellitus, la cirrosis hepática, la enfermedad renal crónica, sarcoidosis, el embarazo y fundamentalmente el VIH/SIDA (16).

La enfermedad se observa con mayor frecuencia en el sexo masculino, posiblemente condicionado por la mayor incidencia de SIDA y clásicamente se han descrito dos cuadros clínicos fundamentales: las formas pulmonares y del sistema nervioso central. La meningitis criptocócica es la presentación más frecuente y grave de criptococosis, comienza de forma solapada, con cefalea frontal intermitente que se hace continua y difusa (70%), fiebre (60%), alteraciones visuales (40%), síndrome meníngeo, signos neurológicos focales, ceguera hipertensión endocraneana, hidrocefalia, apatía, confusión, irritabilidad, inversión del sueño, cambios de personalidad pseudopsiquiátricos y en casos más graves coma. El síndrome meníngeo es completo, con rigidez de nuca, signos de Kerning y Brudzinski, diplopía y nistagmus, ptosis palpebral, anisocoria, edema de la papila, pérdida de control de esfínteres y LCR hipertenso, la enfermedad lentamente progresiva, sin fiebre y con manifestaciones de hipertensión intracraneal conduce la muerte en un plazo de dos a seis meses, si no recibe tratamiento oportuno (17-18).

La infección pulmonar en personas inmunocompetentes generalmente es asintomática, aunque hay algunas descripciones con tos, dolor torácico, expectoración y a veces hemoptisis, al ser los pulmones la puerta de entrada de los propágulos antes de su diseminación por la sangre (19). En ocasiones, la infección pulmonar recuerda a una neoplasia maligna en lo que respecta a los elementos clínicos y radiográficos, con infiltrados densos, pero son raros la cavitación, la calcificación, los derrames pleurales y las adenopatías hiliares. El cultivo del esputo es positivo sólo en 10% de los casos y el antígeno se detecta únicamente en un tercio (20).

Pueden presentarse lesiones cutáneas que aparecen en forma de una o varias lesiones papulosas diminutas y asintomáticas, lentamente aumentan de tamaño y muestran tendencia a reblandecerse por el centro, termina en la formación de úlceras, de aspecto moluscoide y localización variada, que constituyen un sitio de fácil acceso a una muestra clínica representativa y con gran número de levaduras (21).

Son manifestaciones raras de la criptococosis la prostatitis, la endoftalmitis, la hepatitis, la pericarditis, la endocarditis y los abscesos renales (22).

Al empeorar la infección aparece el coma cada vez más profundo y signos de compresión del tallo encefálico. En la necropsia se observa edema cerebral en los casos más agudos e hidrocefalia en los más crónicos.

El diagnóstico se realiza habitualmente mediante la visualización del agente causal. En las formas meníngeas, la hiperproteínorraquia, la hipoglicorraquia y la pleocitosis son discretas (20 a 400 células por mm³) con predominio de linfocitos (23).

El estudio del LCR contrastado con tinta china, permite observar la cápsula característica. El LCR debe cultivarse en agar sangre o agar Sabouraud incubado en aerobiosis a 35 °C durante un mínimo de siete días. La detección de antígeno en el LCR mediante una prueba de látex o ELISA es una técnica sensible y específica (24).

En los pacientes con SIDA y severa inmunodepresión, donde suelen ocurrir variadas localizaciones extraneurales concomitantes, son otras las muestras a procesar (orina, secreciones respiratorias, hemocultivos, punciones de médula ósea, etc.), aunque con una metodología similar.

No existe una imagen cerebral patognomónica de criptococosis. La tomografía de cráneo puede ser normal o mostrar nódulos únicos o múltiples (criptococomas), edema cerebral, hidrocefalia o realce meníngeo. La resonancia cerebral es más sensible para detectar nódulos dentro del parénquima cerebral, meninges, ganglios de la base y mesencéfalo, áreas puntiformes de LCR sin realce con el

medio de contraste se correlacionan con la presencia de criptococomas en los espacios de Virchow-Robín; también se describen pseudoquistes y atrofia difusa especialmente en pacientes con infección por VIH (25).

La criptococosis diseminada suele ser mortal si no se instaura un tratamiento efectivo con amfotericín B (0.7–1.0 mg/kg por día IV) y flucytosina (100 mg/kg por día oralmente, dividido en 4 dosis) por 4 semanas para la terapia de inducción, si no existen complicaciones neurológicas y los cultivos resultan negativos después de 2 semanas de tratamiento se sustituye el amfotericín B, en caso contrario se mantiene por 6 semanas. Se comenzará la terapia de consolidación con fluconazol (400 mg por día) por 8 semanas (9).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Revenga Arranz F, Paricio Rubio J, Nebreda Mayoral T. Criptococosis. *Piel*. 2001; 16: 329334.
2. Cox GM, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans* var. *Neoformans* and *gattii* and *Trichosporon* species. En: Ajello L, Hay RJ, editors. *Medical mycology*. London: Arnold; 1998. p. 461-86.
3. Bekondi C, Bernede C, Passone N. Primary and opportunistic pathogens associated meningitis in adults in Bangui, Central African Republic, in relation to human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Infect Dis*. 2006; 10:387-395.
4. Drouhet E, Dupont B. Cryptococcosis. En: Jacobs PH, Nall L, editors. *Antifungal Drugs Therapy*. New York: Marcel Dekker; 1990. p. 143-164.
5. Negroni R. Las micosis en el SIDA. *Rev Arg Micol*. 1990; 13: 3-4.
6. Jairo L, Melva L, Catalina B. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultado de nueve años de la encuesta nacional, 1997–2005. *Rev Bioméd*. 2007; 27:94-109.
7. Carrada Bravo T, Campo Pérez M, Albarrán Portilla MA, Carrillo Farga J. Estudio epidemiológico del *Cryptococcus neoformans* en México. *Rev Mexicana Inv Sal Publ*. 1971; 31(2): 92-104.
8. Lobaina Delfino P, León Moreno AE. Meningoencefalitis crónica por *Cryptococcus neoformans*. MEDISAN [Internet]. 2004 [citado 10 Jun 2012]; 8(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_1_04/san10104.html
9. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2010; 30:710–718.
10. Cangelosi D, Carolis L, Trombetta L, Wainstein C. Criptococosis meníngea asociada al SIDA. Análisis de los pacientes varones HIV (+) con criptococosis meníngea internados en la Sala 11 del Hospital “Francisco J Muñiz”. *Rev Méd Arg*. 2007; 120(3):12-19.
11. García Montaña F. Las aves de Cuba, subespecies endémicas. 1ra ed. Ciudad de la Habana: Gente Nueva; 1987.
12. Sidrim JJ, Costa AK, Cordeiro RA, Brilhanters Moura FE, Castelo Branco DS, Neto MP, Rocha MF. Molecular methods for the diagnosis and characterization of *Cryptococcus*: a review. *Can J Microbiol*. 2010; 56:445-58.
13. Granados DP, Castañeda E. Isolation and characterization of *Cryptococcus neoformans* varieties recovered from natural sources in Bogotá, Colombia, and study of ecological conditions in the area. *Rev Col Microb Ecol*. 2007; 49:282-90.
14. Bava AJ. Introducción a la micología médica. *Rev Bioquim Clín Latinoam*. 2002; 4:205-210.
15. Gerald L. Mandell, Bennett J, Dolin R. Enfermedades infecciosas, principios y práctica. 6 ed. Madrid: Elsevier; 2002.
16. Hung JJ, Ou LS, Lee WI, Huang JL. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev J Rheumatol*. 2007; 32(1): 40-3.
17. Farreras Valenti P, Foz Tena A, Frouchtman Rager R, Pons P, Surinyanch Oller R, Surós Fornés J. Enfermedades producidas por hongos. En: Pedro Pons A, Farreras Valenti P, Foz Tena A, Surós Fornés J, Surinyanch Oller R, Frouchtman Rager R. *Tratado de patología y clínica médicas. Enfermedades infecciosas, intoxicaciones, enfermedades profesionales y por agentes físicos*. 3 ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1969. p. 1008-1012.

18. Rodríguez Pedezert M, Vaccarezza M, Savio E. Meningitis por *Cryptococcus neoformans*, experiencia clínica y consideraciones terapéuticas. Rev Panam Infectol. 2004; 6:34-40.
19. Larsen RA, Bozzette S, McCutchan A, Chiu J, Leal NA, Richman DD. Persistent *Cryptococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis. Ann Intern Med. 1989; 111:125-8.
20. Meyohas MC. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infection in 27 patients with AIDS. Rev Clin Infect Dis. 1995; 21: 728-732.
21. Bava AJ, Restifo E. Micosis cutáneas y manifestaciones cutáneas de las micosis sistémicas en pacientes con SIDA. Rev Arch Arg Dermatol. 1999; 45:181-7.
22. Murakawa GJ. Cutaneous Cryptococcosis infections and AIDS: report of 12 cases and review of the literature. Rev Arch Dermatol. 1996; 132:545-553.
23. White M. Cryptococcal meningitis: outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. J Infect Dis. 1992; 165: 690-698.
24. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. AIDS. 2007; 21:2119–29.
25. Satishchandra P, Mathew Gadre G. Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. Neurol India. 2007; 55:3.

ANEXOS

Figura No. 1. TAC simple de cráneo.

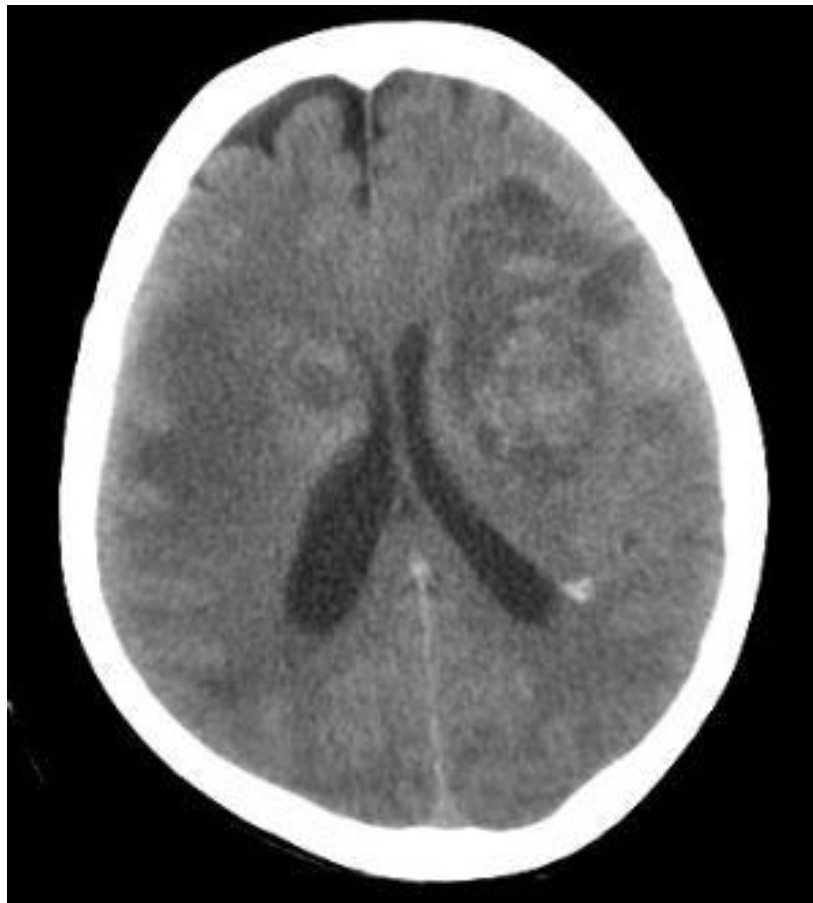


Figura No. 2: Líquido cefalorraquídeo. Tinción con tinta china: (*Cryptococo neoformans*)

