

INFORME DE CASOS

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

ASPECTOS CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS EN UN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE CON CRIPTOCOCOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Dr. Rafael Nodarse Hernández¹ y My. SM. Rigoberto Bravo Pérez²

RESUMEN

Se realizó la presentación de un caso con criptococosis con localización en el sistema nervioso central en un paciente joven e inmunocompetente, atendido en el Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Dicho paciente presentó inicialmente un cuadro de meningoencefalitis aguda, la que posteriormente evolucionó a una encefalitis crónica con secuelas cerebrales. Se demostró la causa micótica del proceso mediante estudio microbiológico del líquido cefalorraquídeo en el que se diagnosticó la presencia de *Cryptococcus neoformans* como agente causal. No se comprobaron otras localizaciones del hongo en el paciente. Se describieron y actualizaron aspectos clínicos y microbiológicos de la enfermedad.

Descriptor DeCS: CRIPTOCOCOSIS/diagnóstico; ENCEFALITIS.

La criptococosis es una micosis producida por *Cryptococcus neoformans*, que se presenta fundamentalmente en personas con depresión de su sistema inmunitario. La aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), con el gran número de pacientes severamente inmunocomprometidos que lo acompaña, ha hecho emerger a este germen como un patógeno oportunista más a tener

en cuenta.¹ *C. neoformans* se localiza de forma ubicua en la naturaleza, lo que comporta un riesgo potencial para todo aquel que tenga que desarrollar gran parte de su actividad en ambientes telúricos, como es el caso del personal militar. Aunque la criptococosis es infrecuente en individuos inmunocompetentes,² pueden verse casos como éste que presentamos a continuación.

¹Especialista de I Grado en Microbiología.

²Especialista de I Grado en Medicina Interna.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente OBS, del sexo masculino, de 20 años de edad, de la raza blanca y recluta del Servicio Militar General, con antecedentes de salud anterior, que acudió al cuerpo de guardia de nuestra institución por presentar fiebre de 38 °C de 3 d de evolución, que no cedía con antipiréticos y que se acompaña de intenso dolor de cabeza a predominio frontal. En el examen físico se contactó marcada rigidez de nuca y signos meníngeos. Se le realizó punción lumbar (PL); el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) arrojó una cantidad de 165 células/mm³, a predominio de linfocitos, con cifras de proteínas de 0,38 g/L y de glucosa de 3,2 mmol/L. El examen directo por coloración de Gram no mostró morfología bacteriana. Dicho cuadro se interpretó como una meningoencefalitis aguda viral y se decidió el ingreso del paciente en sala. Un día después la fiebre se elevó a 40 °C y se intensificaron la cefalea y la rigidez nuchal, además el paciente se encontraba desorientado y en estado de estupor, por lo que es ingresado en la unidad de cuidados intensivos. Allí se le realizó, entre otros estudios, electroencefalograma (EEG) que mostró signos de sufrimiento cerebral y fondo de ojo donde se constató papiledema bilateral.

Se repitió la PL con resultados similares a la anterior. Este cuadro se consideró compatible con una encefalitis viral, de posible causa herpética, por lo que se instauró tratamiento con aciclovir. Fueron enviadas muestras de LCR y suero hacia el laboratorio de referencia nacional para descartar causas virales, las cuales se informaron como negativas. El paciente tuvo que ser intubado y ventilado por presentar marcada cianosis, pérdida de conciencia y convulsiones tónico-clónicas. Se le realizó

tomografía axial computadorizada (TAC) de cráneo, simple y contrastada, cuyos resultados no fueron concluyentes y donde se observó una extensa lesión hipodensa frontolateral izquierda, que se extendía al lóbulo temporal.

Fue valorada la presencia de un absceso cerebral, así como otras causas infecciosas de este proceso, entre las que se podrían encontrar la neurotoxoplasmosis y la criptococosis, por lo que se tomaron muestras de LCR y suero para la realización de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para toxoplasma, que fue informada como negativa, y prueba de aglutinación por látex y tinción con tinta china, así como cultivo, para criptococo.

De igual forma se realizó serología de VIH, tanto para el virus 1 como para el virus 2, que resultó negativa. Finalmente el laboratorio de referencia informó la prueba de látex en LCR y la tinción por tinta china del mismo como positivos a criptococo. Buscando antecedentes epidemiológicos de este caso, se encontró que en el domicilio de la novia del paciente se practicaba la cría de palomas, dato que sirvió para complementar el diagnóstico de criptococosis del SNC, ya establecido por la clínica y las pruebas de laboratorio.

Buscando otras posibles localizaciones del agente causal se realizó radiografía de tórax que fue normal y urocultivos que fueron informados como negativos. Se decidió su traslado para la unidad de cuidados intermedios y se comenzó tratamiento con anfotericin B, a la dosis de 0,1 mg/kg/d hasta alcanzar 3 mg, por vía endovenosa (ev), durante 6 semanas, al cabo de las cuales se repitió el estudio del LCR que fue informado como negativo. El paciente fue egresado con mejoría de sus síntomas clínicos pero con trastornos cerebrales irreversibles y diagnóstico final de encefalitis

crónica, hacia la cual evolucionó el cuadro inicial de meningoencefalitis producido por la infección criptocócica.

ASPECTOS CLÍNICOS

La criptococosis es una enfermedad producida por el hongo levaduriforme *Cryptococcus neoformans*, en sus 2 variedades: *neoformans* y *gattii*. La vía de entrada del agente al organismo es la respiratoria, al inhalar el individuo las levaduras junto con el polvo o tierra que contienen heces de aves, principalmente palomas. La manifestación clínica habitual es la derivada de la infección del SNC, en general con un cuadro de meningoencefalitis subaguda o crónica. Los síntomas orientadores son la fiebre y la cefalea, menos frecuentemente los síntomas meníngeos, de focalización o la alteración del nivel de conciencia. El segundo órgano afectado es el pulmón; en pacientes con SIDA la afectación del pulmón en el curso de la infección diseminada por criptococo aparece en el 23-25 % de los casos. Le siguen en frecuencia el riñón y la próstata, la que parece actuar como reservorio de la infección, pudiendo ser el origen de las frecuentes recidivas en pacientes inmunocomprometidos.³ La piel y los huesos (osteomielitis, osteoartritis) se pueden afectar también en el curso de una criptococosis diseminada. Se ha reportado, incluso la localización en médula ósea,⁴ así como en la profundidad del tórax, en forma de masa tumoral.⁵

C. neoformans puede afectar a individuos inmunocompetentes, a los que causa infecciones localizadas, clínicas o subclínicas, o de forma más frecuente a inmunodeprimidos, en los que la tendencia natural es a la diseminación. Los factores de riesgos más importantes han sido el uso de corticosteroides, procesos linfoproliferativos y trasplantes de órganos.

Desde 1980 el SIDA es la enfermedad predisponente más frecuente y la causa de un aumento considerable en la incidencia de la infección por este agente. La infección por *C. neoformans* afecta a pacientes con una cifra de leucocitos CD4 baja y en porcentaje considerable de los mismos es la enfermedad indicadora de SIDA.³

La meningoencefalitis criptocócica puede parecerse a un tumor encefálico, absceso del encéfalo, enfermedad degenerativa del SNC o cualquier meningitis por hongos o micobacterias. Puede estar aumentada la presión del LCR y la cifra de proteínas, leucocitosis a predominio de linfocitos, mientras que el contenido de azúcar es normal o bajo. En el EEG se observan cambios encefálicos locales y su tasa de mortalidad es elevada si no se impone tratamiento, quedando los sobrevivientes a menudo con defectos neuro-lógicos. Se describen también las complicaciones oculares, que pueden llegar hasta la pérdida de la visión, así como disfunciones vestibulares.⁶

La localización de la infección, el curso clínico de la enfermedad, su evolución final así como el estado inmunitario del paciente, están muy relacionados con la variedad de *C. neoformans* infectante. Así vemos que la variedad *neoformans* ocurre en pacientes inmunodeprimidos, con mortalidad elevada, mientras que la variedad *gattii* se presenta en individuos sanos, con baja mortalidad pero con secuelas neurológicas frecuentes.⁷

En la criptococosis del SNC la droga de elección es el anfotericin B,⁸ que pertenece a la familia de los polienos cuyo mecanismo de acción admitido es la fijación sobre el ergosterol, principal esteroide de la membrana celular fúngica, en la que se produce poros por donde escapan los constituyentes esenciales celulares. Aparte de este efecto antifúngico, se conoce de su

actividad inmunomoduladora al inducir la producción de TNF-alfa, así como IL-1 por los macrófagos. Se emplea habitualmente a la dosis de 0,3 a 1 mg/kg/d en perfusión endovenosa, diaria o en días alternos, hasta alcanzar 1,5 a 2 gramos de la droga en espacio de 1 a 3 meses, según la localización y sobre todo el estado inmunitario del paciente. Debido a las innumerables reacciones adversas de este fármaco se recomiendan numerosas precauciones antes de su administración. Dada su nefrotoxicidad es necesaria la vigilancia de la función renal. De fallar el tratamiento por vía endovenosa, se puede recurrir a la vía intratecal.

Como medicamento alternativo estaría el fluconazol,⁸ que es un tiazólico diferente a los otros imidazólicos en el plano bioquímico y farmacocinético, ya que es hidrosoluble, difunde a través de las meninges y se elimina por la orina de forma activa. Sus resultados pueden compararse a aquellos obtenidos con el anfotericin B. Se administra por vía oral o endovenosa a la dosis de 50 a 400 mg/kg/d en dosis única (máximo 800 mg). Entre sus efectos indeseables están los gastrointestinales (diarrea, vómitos, náuseas), cefalea, rash cutáneo y el aumento de las transaminasas, pero es raro la nefrotoxicidad grave.

Otro fármaco indicado sería la 5-fluocitosina,⁸ que se emplea generalmente asociada al anfotericin B, ya que la monoterapia parece provocar la aparición de cepas resistentes. La posología empleada es de 100 a 200 mg/kg/d vía oral en 3 ó 4 tomas. Su toxicidad es bastante reducida y puede ser hepática, digestiva y sobre todo hematológica.

En la actualidad se ensayan otras drogas antifúngicas para el tratamiento de criptococosis, tanto en modelos animales como *in vitro*⁹ como son el benanomicin A, el tiazólico T-8581, el Allitrium que es

una preparación comercial derivada del ajo en sinergia con anfotericin B y que se presenta en emulsión lipídica de este último, así como los azólicos itraconazol y ketoconazol.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Cryptococcus neoformans es una levadura que constituye la especie patógena del género *Cryptococcus* y que en su estado perfecto corresponde al género *Filobasidiella*. En la actualidad se describen 2 variantes de *C. neoformans*: variedad *neoformans*, que es más universal y variedad *gattii*; esta última es endémica en Australia y sudeste asiático, aunque ha sido aislada en Europa y en América. En México es causa significativa de meningitis en pacientes sin enfermedad subyacente.¹⁰ Vive naturalmente en suelos contaminados con heces de aves que se alimentan de semillas, principalmente palomas, aunque también se aíslan de pájaros ornamentales y pollos, entre otros, así como de ambientes inanimados como es la madera podrida de árboles urbanos. En el LCR o en los tejidos, el microorganismo es redondo u ovoide, a menudo gemante y rodeado de una amplia cápsula, que le da característica distintiva. En agar Sabouraud a la temperatura ambiente, las colonias son de color crema, lustrosas y mucoides. Como contraste a los criptococos no patógenos, *C. neoformans* se desarrolla bien a 37 °C sobre la mayoría de los medios de cultivo, siempre y cuando no contengan ciclohexamida. Han sido clasificados 4 tipos serológicos de polisacáridos capsulares, denominados A, B, C y D. El antígeno capsular puede disolverse en LCR, suero o en la orina y evidenciarse mediante antisueros que contienen anticuerpos específicos. Entre los factores de virulencia

de este hongo se encuentran, además del polisacárido capsular, adhesinas, proteasas y una fenoloxidasa.¹¹

Las muestras para establecer el diagnóstico consisten en LCR, exudados, esputos, orina y suero.

- *Examen microscópico*: la muestra es examinada en montaje húmedo, entre cubre y porta, preferentemente después de haberla teñido con tinta china, la cual hace que la gran cápsula se destaque alrededor de la célula en gemación. Se ha descrito una modificación a esta tinción, que consiste en añadir mercurio cromo al 2 % a la tinta, la que permite visualizar en el LCR estructuras de la cápsula sólo vistas con microscopio electrónico.¹²
- *Cultivo*: el crecimiento es rápido, tanto a temperatura ambiente como a 37 °C, sobre medio de agar Sabouraud y otros medios libres de cicloheximida, como el agar sangre, alcanzando colonias de 1 a 3 mm de diámetro en menos de 1 semana. *C. neoformans* produce colonias pardas en medios que contienen sustratos para la fenoloxidasa, como es el agar

alpiste. Los cultivos no fermentan los carbohidratos pero asimilan la glucosa, maltosa, sacarosa y galactosa, no así la lactosa. La urea es hidrolizada. Las 2 variedades de *C. neoformans* pueden ser diferenciadas mediante prueba de asimilación del D-triptófano (la variedad gattii es positiva) y la D-prolina, así como el uso del agar CGB (canavanine-glycine-bromothymol blue).¹³ La utilización de inositol y la habitual ausencia de pigmentos carotenoides distinguen a *Cryptococcus* de *Rhodotorula*, un simbionte normal de la piel, ya que ambos poseen cápsula y son ureasa-positivos.

- *Inoculación a animales*: las células cultivadas pueden ser inyectadas en el interior de ratones, a los cuales les causa una infección mortal, como resultado de su poder patógeno.
- *Pruebas serológicas*: pueden ejecutarse sobre LCR y suero. La prueba de aglutinación con partículas de látex recubiertas con anticuerpos específicos, revelan antígenos criptocócicos capsulares cuyo título se desploma tras tratamiento efectivo.

SUMMARY

The case of a young immunocompetent patient suffering from cryptococcosis with localization in the central nervous system that was attended at the "Dr. Luis Diaz Soto" Higher Institute of Military Medicine was presented. This patient initially had acute meningoencephalitis, which later evolved to chronic encephalitis with cerebral sequelae. The mycotic cause of the process was demonstrated by a microbiological study of the cerebrospinal fluid in which the presence of *Cryptococcus neoformans* as a causal agent was diagnosed. No other localizations of the fungus were observed in the patient. Clinical and microbiological aspects of the disease were described and updated.

Subject headings: CRYPTOCOCCOSIS/diagnosis; ENCEPHALITIS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arzuaga JA. Infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:91-108.
2. Wendish J. Lethal meningeal encephalitis from *C. neoformans* var. *neoformans* in a girl without serious immunodeficiency. *Mycoses* 1996;39(Suppl 1): 97-101.

3. Villuendas MC. Criptococosis pulmonar en pacientes VIH positivos. En: Casos de microbiología clínica. Madrid: Editorial Soria Melguizo;1997:97.
4. Fillola C. Bone marrow cryptococosis in an AIDS haemophiliac. Ann Biol Clin (Paris) 1995;53(10-11):561-2.
5. Goldman M. Cryptococcal infection of the breast. Clin Infect Dis 1995;21(5):1166-9.
6. Seaton RA. Visual loss in immunocompetent patients with *C. neoformans* var. *gattii* meningitis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997;91(1):44.
7. Speed B. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *C. neoformans*. Clin Infect Dis 1995;21(1):28-9.
8. Millan JC. Terapia de las micosis. Nuevos antifúngicos sistémicos. Rev Acta Méd 1990;4(2):284-95.
9. Ohtsuka K. The *in-vitro* activity of an antifungal antibiotic. Benanomicin A in comparison with amphotericin B and fluconazole. J Antimicrobiol Chemother 1997;39(1):71-7.
10. López-Martínez R. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* among patients with cryptococcal meningitis in Mexico. First observations. Mycopathologia 1996;134(2):61-4.
11. Morschhauser J. Are there pathogenicity factors in fungi? Mycoses 1996;39(Suppl 1):51-4.
12. Zerpa R. Modified India ink preparation for *C. neoformans* in cerebrospinal fluid specimens. J Clin Microbiol 1996;34(9):2290-1.
13. Mukumuranga PC. *Neoformans* var. *gattii* can be separated from var. *neoformans* by its ability to assimilate D-tryptophan. J Med Vet Mycol 1995;33(6):419-20.

Recibido: 6 de abril de 1998. Aprobado: 1 de octubre de 1998.

Dr. *Rafael Nodarse Hernández*. ISMM "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP11700, Ciudad de La Habana, Cuba.