

Reporte de casos

Hospital Pediátrico Docente «William Soler»
Servicio de Infectología

CRIPTOCOCOSIS INFANTIL: PRESENTACIÓN DE 3 CASOS

Dra. Ileana Álvarez Lam,¹ Dr. Juan Carlos Velázquez Acosta,² Dr. Jorge Ponce Bittar³ y Dr. José Antonio Gaya⁴

RESUMEN

Se describen 3 casos pediátricos de meningoencefalitis por *Criptococcus neoformans* serotipo A. El diagnóstico se realizó por examen directo del líquido cefalorraquídeo con tinta china. La cefalea, fiebre, fotofobia y signos meníngeos fueron las manifestaciones clínicas predominantes. Aunque se descartó la infección por VIH se demostró compromiso de la inmunidad celular en todos los pacientes. La evolución fue desfavorable en 1 caso, y coincide con un diagnóstico tardío de la enfermedad. El tratamiento con antifúngicos de acción sistémica (anfotericín B y/o fluconazol) fue efectivo en todos los casos.

DeCS: CRIPTOCOCOSIS/complicaciones; MENINGOENCEFALITIS/diagnóstico; LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO; AGENTES ANTIFUNGICOS/uso terapéutico; NIÑO.

La criptococcosis (torulosis o blastomycosis europea) es una micosis sistémica causada por una levadura encapsulada con amplia distribución mundial denominada *Criptococcus neoformans*. Sus 2 variedades: *Criptococcus neoformans var neoformans* (serotipo A y D) y *Criptococcus neoformans var gattii* (serotipo B y C) son responsables de enfermedad en el hombre.¹

Criptococcus neoformans neoformans es la especie patógena más común en todo

el mundo; predomina en personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y se encuentra en suelos contaminados por excretas de aves, aunque puede estar presente en frutas y verduras.¹ La variedad *gattii* se encuentra fundamentalmente en los trópicos en árboles del género Eucaliptus y produce enfermedad endémica en personas inmunocompetentes.²

La enfermedad es más frecuente en cuidadores de palomas, aficionados a las

¹ Especialista de I Grado en Pediatría. Master en Infectología.

² Especialista de I Grado en Pediatría. Master en Infectología. Asistente.

³ Especialista de I Grado en Pediatría.

⁴ Especialista de I Grado en Neurofisiología Clínica.

aves y en trabajadores de laboratorio. Predomina en el sexo masculino en proporción de 3:1 y es más común en adultos que en niños.³

En esta micosis la infección primaria se produce generalmente por la inhalación de esporas, lo cual hace que el aparato respiratorio sea el órgano de choque inicial de la enfermedad.

En individuos inmunocompetentes esta infección es autolimitada y poco sintomática. La enfermedad diseminada ocurre en huéspedes con alteraciones inmunológicas o enfermedades debilitantes de base como linfomas, leucemias, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus descompensada y especialmente el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), de la cual es una enfermedad marcadora.⁴⁻⁷

PRESENTACIÓN DE CASOS

CASO 1

Paciente YRL de 9 años, historia clínica 618582, sexo femenino, mestiza, procedente de la provincia Granma, la que ingresa en el Instituto de Hematología con diagnóstico de aplasia medular. La enferma presenta cuadro clínico de fiebre, cefalea, fotofobia y signos meníngeos los que se interpretan como una meningoencefalitis viral. Se indica tratamiento sintomático y se le da de alta a los 15 días. Al mes siguiente reingresa con cuadro clínico similar. Durante el interrogatorio se recoge el antecedente del contacto de la niña con palomas.

Exámenes complementarios:

- Líquido cefalorraquídeo (LCR): células: 15/mm³, glucosa y proteínas normales. Pruebas de Gram y bacteriológica negativas.

- Tinta china: positiva.
- *Cultivo del LCR: se aísla* *Cryptococcus neoformans neoformans serotipo A.*
- Estudio de subpoblaciones linfocitarias: CD3: 46 % (vn: 55-83 %), CD4: 26 % (34-58 %), CD8: 12 % (16-36 %).
- Pesquisaje de VIH (PCR, ELISA, W. Blot, Ag P24): negativo.
- Radiografía de cráneo: negativa.
- Electroencefalograma (EEG): Trazado normal.

Se diagnostica como meningoencefalitis por *Cryptococcus* y se inicia inmediatamente tratamiento con fluconazol endovenoso durante 21 días, para continuar después por vía oral hasta completar 4 semanas. Esta paciente queda con terapia de mantenimiento al tener en cuenta su enfermedad de base. La evolución resulta favorable, sin complicaciones.

CASO 2

Paciente KFL, de 3 años, historia clínica 622947, sexo femenino, raza blanca, procedente de la provincia de Holguín, la que es trasladada a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Pediátrico Docente “William Soler” luego de mantenerse durante 87 días presentando fiebre, cefalea, vómitos, fotofobia, y ataxia con toma progresiva de la conciencia, y llega al coma grado I-II.

La enferma tiene antecedentes de diabetes insípida y convulsiones durante la etapa neonatal. Se recoge el antecedente de contacto con palomas previo a la enfermedad.

Exámenes complementarios:

- LCR: células: 0/mm³, glucosa y proteínas normales. Pruebas de Gram y bacteriológica negativas.
- Tinta china: positiva.

- Cultivo de LCR: se aísla *Criptococcus neoformans neoformans* serotipo A.
- Pesquisaje de VIH: negativo.
- Estudio de subpoblaciones linfocitarias: CD3:56% (60-87%), CD4+:40% (41-64%) y CD8: 15% (16-35%).
- Radiografía de cráneo simple: negativo.
- TAC: Signos de atrofia cerebral.
- EEG I: descargas de puntas y polipuntaondas bifrontales y generalizadas. Ritmo de base theta. II. Registro de sueño inducido con oleadas del theta 3 Hz y theta a 4 Hz con predominio occipital que se propagan. Frecuentes puntas lentas de alto voltaje que alternan con puntas y puntaonda rápida generalizada.
- SPECT cerebral: áreas de hipoperfusión cerebral en región frontotemporal derecha.
- PEATC: dentro de límites normales.
- Evaluación psicológica: trastorno generalizado del desarrollo. Trastorno desintegratorio de la infancia.

Se concluye con el diagnóstico de Criptococosis cerebro-meníngea, y se impone tratamiento con anfotericin B (endovenoso), asociado con fluconazol (oral), que se mantiene hasta completar 8 semanas.

Evolución desfavorable. Presentó cuadro convulsivo de difícil control y sepsis bacteriana sobreañadida, lo cual determinó una larga estadía hospitalaria. Aparecen secuelas neurocognitivas graves (retraso mental, epilepsia rebelde al tratamiento). Mantiene ataxia de tronco, dislalia, dismetría y trastornos del sueño. Actualmente está integrada al programa de restauración neurológica.

CASO 3

Paciente SMP de 4 años de edad, historia clínica 625827, sexo femenino, raza

blanca, procedente de Ciudad de La Habana, con historia de fiebre, cefalea, somnolencia, diplopía, dismetría, y fotofobia, de 48 horas de evolución. Se evalúa en el Instituto de Neurología y Neurocirugía, donde se descarta la presencia de proceso expansivo cerebral. Se le realiza punción lumbar y se obtiene líquido con celularidad normal y tinta china positiva, por lo que se decide trasladar a nuestro centro. Se recogen antecedentes de salud y como dato de interés epidemiológico el contacto con palomas.

Exámenes complementarios:

- LCR: 10 células/mm³, proteínas y glucosa normal. Pruebas de Gram y bacteriológica negativas.
- Tinta china: positiva.
- Cultivo del LCR: *Criptococcus neoformans neoformans* serotipo A.
- Pesquisaje de VIH: negativo.
- Subpoblaciones linfocitarias: CD3:56% (57-74%), CD4+:31% (40-65%) y CD8: 25% (17-32%).
- R: A: 53% (64-85%) RE: 28% (35-47%).
- Radiografía de cráneo: negativa.
- TAC de cráneo: ligera dilatación de los ventrículos.
- EEG: trazado dentro de límites normales.

Se hace diagnóstico de criptococosis cerebro-meníngea y se impone tratamiento con anfotericin B liposomal durante 4 semanas asociado con fluconazol (oral) que se mantuvo hasta completar 8 semanas.

Evolución favorable.

DISCUSIÓN

La criptococosis es una enfermedad poco frecuente en el hombre; sin embargo,

el advenimiento del SIDA ha incrementado su incidencia de forma significativa. En la población adulta esta infección se considera el factor predisponente en más del 80 % de los casos.¹ En niños el CDC (Control of Disease Center) de Atlanta reporta que solamente el 1 % de la población infantil menor de 13 años infectada por el VIH contrae la enfermedad.^{4,8}

En nuestro país entre los años 1979 y 1997 solo se había diagnosticado un caso de criptococosis infantil, pero entre 1998 y 1999 se detectaron 8 casos pediátricos, diagnosticados todos como meningoencefalitis criptocócicas, 3 de los cuales fueron hospitalizados en nuestro centro.

Debemos señalar que aunque en nuestros pacientes se descartó la infección VIH/SIDA, todos presentaron compromiso de la inmunidad celular con niveles de linfocitos CD4+ inferiores a los considerados como normales en cada caso, condición que también favorece el desarrollo de la enfermedad diseminada.⁴⁻⁷

Coincidiendo con lo reportado en la literatura médica, en todos los pacientes se recogió el antecedente de contacto con palomas previo a la enfermedad que corrobora que la infección se produce por la inhalación de las blastoconidias presentes en las deyecciones de estas aves.¹

La criptococosis tiene diferentes formas clínicas de presentación: la pulmonar regresiva, la pulmonar progresiva y la pulmonar diseminada con compromiso meníngeo, óseo, adrenal y de estos órganos.

Aunque la enfermedad puede quedar localizada en el pulmón, en más del 50 % de los casos ésta comienza con afectación del sistema nervioso central (SNC) y origina una meningoencefalitis que afecta fundamen-

talmente corteza, meninges y ganglios basales.⁸

La ausencia de factores anticriptocócicos solubles y de actividad del complemento en el LCR, la escasa respuesta inflamatoria en el encéfalo y los altos niveles de dopamina dentro del SNC favorecen la infección en este nivel.⁹

La cefalea, fiebre, fotofobia y signos meníngeos se consideran las manifestaciones clínicas más frecuentes y estuvieron presentes en la totalidad de nuestros pacientes.^{3,8-10}

Es necesario resaltar que aunque la mayoría de los autores señalan alteraciones en el LCR tales como hipertensión del líquido, pleocitosis linfocitaria, hiperproteínorraquia y a veces hipoglucoorraquia, en nuestros casos no se encontraron.^{1,3,6}

El diagnóstico se realizó por examen directo del sedimento del LCR mediante la utilización de una preparación en fresco con tinta china, la cual permite la visualización del microorganismo en el 25 al 50 % de los casos.¹

El tratamiento clásico con anfotericin B y/o fluconazol fue efectivo y bien tolerado por los pacientes.¹¹ Se utilizó el factor de transferencia como tratamiento complementario, con el objetivo de mejorarles su estado inmunológico.

Las complicaciones de la enfermedad se presentaron en un caso y coincidieron con el diagnóstico tardío de ésta, lo que reafirma que el pronóstico de estos pacientes depende en gran medida, de realizar un diagnóstico precoz e instaurar un tratamiento adecuado.

Después de la curación aproximadamente el 40 % de los pacientes sufre recaídas. Éstas se muestran con mayor frecuencia en el primer año de culminado el tratamiento.¹² En ninguno de nuestros pacientes ocurrió este fenómeno.

SUMMARY

3 pediatric cases of meningoencephalitis caused by *Cryptococcus neoformans* serotype A are described. The diagnosis was made by direct examination of the cerebrospinal fluid with India ink. Headache, fever, photophobia and meningeal signs were the predominant clinical manifestations. Although the HIV infection was discarded, cellular immunity compromise was observed in all patients. The evolution was unfavorable in one case and coincided with a late diagnosis of the disease. The treatment with antifungal agents of systemic action (amphotericin B and/or fluconazole) was effective in all cases.

Subject headings: CRYPTOCOCCOSIS/complications; MENINGOENCEPHALITIS/diagnosis; CEREBROSPINAL FLUID; ANTIFUNGAL AGENTS/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Restrepo A, Robledo J, Bedoya V, Restrepo M, Botero D, Leiderman E, et al. Enfermedades infecciosas. 5a. ed. Bogotá: Corporación para Investigaciones Biológicas, 1996;257-64.
2. Aguero E, Garza D, Flor V. Aislamiento y caracterización de *Cryptococcus neoformans* variedad gatti a partir de muestras de *Eucalyptus camaldulensis* en la ciudad de México. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:40-2.
3. González N, Torales N, Gómez D. Infectología clínica pediátrica. 6a. ed. México, DF: Editorial Trillas, 1997:913-5.
4. Behrman R, Kliegman R, Arvin A, Nelson. Tratado de Pediatría. 15 ed. Madrid: McGraw-Hill, Internamericana, 1997;t 5:1196-7.
5. Leggiadro RJ, Barret FF, Hieghes WT. Extrapulmonary cryptococosis in immunocompromised infant and children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:43-6.
6. Numata K, Tsutsumi H, Tachi M, Chiba S. A child case of haemophagocytic syndrome associated with cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect* 1998;36(1):118-9.
7. Lascari AD, Pearce JM, Swanson H. Sudden death due to disseminated cryptococosis in a child with leukemia in remission. *South Med J* 1997;90(12):1253-4.
8. Farreras P. Medicina Interna. 13a ed. Barcelona: Morby-Dryma 1996;vol 2:2359-61.
9. Long S, Pickening L, Probes C. *Cryptococcus neoformans*. En: Pediatric infection diseases. Churchill Livingstone, 1997:1340-3.
10. Subramanyam VR, Mtitimila E, Hart CA, Broadhead RL. Cryptococcal meningitis in African children. *Ann Trop Paediatr* 1997;17(2):165-7.
11. Dismukes WE. Management of cryptococosis. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2):S507-12.
12. Mandell G, Bennet JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 4a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997;vol 2:2617-27.

Recibido: 13 de julio del 2000. Aprobado: 19 de diciembre del 2000

Dra. *Ileana Álvarez Lam*. Hospital Pediátrico Docente «William Soler», San Francisco y Perla, Altahabana, Ciudad de La Habana, Cuba.