

PRESENTACIÓN DE CASO

Neurocriptococosis crónica en un paciente inmunocompetente

Chronic neurocryptococcosis in an immunocompetent patient

María Teresa Paz Rodríguez

Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente "Abel Santamaría". Pinar del Río. Profesora Auxiliar.
Correo electrónico: sahily@princesa.pri.sld.cu

Recibido: 24 de marzo de 2014.

Aprobado: 24 de octubre de 2014.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente, sin antecedentes ni evidencias de alteraciones de inmunidad, con un cuadro de meningoencefalitis crónica. Este fue ingresado en tres ocasiones con diferentes diagnósticos en un período de 10 meses. Se le realizó el diagnóstico de neurocriptococosis, y corroboró con los estudios de tinta china y cultivo micológico del líquido cefalorraquídeo; no se detectó otra localización del hongo en el paciente. El egresado curado, después del tratamiento con anfotericin B y miconazol y el seguimiento inmunológico hasta el año 2014; se le dio recientemente de alta después de 10 años, excluyéndose definitivamente la inmunosupresión adquirida.

DeCS: Criptococosis/diagnóstico/terapia, Inmunocompetencia, Meningoencefalitis, Miconazol.

ABSTRACT

A patient having no history or evidences of immune disorders, presented chronic meningoencephalitis. This patient was admitted three times with different diagnosis in a 10-month period. The diagnosis of neurocryptococcosis was confirmed by means of studies with India ink stain and mycological culture of cerebrospinal fluid,

no other localization of fungus was found. The patient was discharged after the treatment with Amphotericin B and miconazole along with immunological follow-up to 2014; he was recently discharged after 10 years, definitely excluding an acquired immunocompetence.

DeCS: Cryptococcosis, Immunocompetence, Meningoencephalitis, Miconazole.

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una infección micótica de distribución mundial, producida principalmente por el complejo *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* (*C. neoformans/C. gattii*), que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. *C. neoformans* afecta principalmente a personas inmunocomprometidas mientras que *C. gattii* lo hace en pacientes inmunocompetentes expuestos al nicho ecológico del hongo.^{1, 2, 3}

Por lo general, la puerta de entrada es por vía respiratoria, y posteriormente se disemina a otras regiones del cuerpo, principalmente el sistema nervioso central.

El género *Cryptococcus* incluye alrededor de 100 especies, de las cuales sólo el complejo *C. neoformans/C. gattii* es considerado patógeno para los humanos. Este complejo puede afectar cualquier región anatómica, pero tiene predilección por el sistema nervioso central (SNC). El *C. neoformans* es principalmente encontrado en Europa, causa enfermedad con menor frecuencia. El complejo en sus dos variables afecta tanto a pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes, sin embargo, el *C. gattii* puede aislarse comúnmente en estos últimos, caracterizados por una baja mortalidad pero con secuelas neurológicas frecuentes.^{4, 5}

El *C. gattii* es encontrado principalmente en climas tropicales y subtropicales, sin embargo, un brote de *C. gattii* en América del Norte indica un cambio drástico en la adaptación de este microorganismo a otros ambientes.^{6, 7}

El *C. gattii* se ha aislado de una gran variedad de fuentes naturales, se le ha asociado a eucaliptos de la variedad *Eucalyptus camaldulensis* y *Eucalyptus tereticornis*, pero en la actualidad se ha demostrado que más de 32 especies de árboles de diversos géneros y familias pueden albergar a una o más variedades del complejo *C. neoformans/C. gattii*, siendo el *C. gattii* quien afecta principalmente a pacientes inmunocompetentes.⁸

El diagnóstico microbiológico de la criptococosis se basa en el examen microscópico directo de la muestra, el aislamiento de la levadura, así como la realización de pruebas bioquímicas y serológicas. El hongo puede ser observado en preparaciones en fresco mediante montaje con tinta china diluida en solución salina o a la observación con microscopio contraste de fase, en muestras de 3 a 5 ml de líquido cefalorraquídeo (LCR).⁸

La meningitis por *Cryptococcus* puede ser similar a la producida por tuberculosis, si se presenta de manera más aguda puede ser confundida con meningitis viral, los criptococomas también son similares radiológicamente con tuberculomas o gliomas.^{9, 10}

Esta afección antaño era poco frecuente, viéndose incrementada en los últimos años, sobre todo asociada al SIDA y otras situaciones de inmunosupresión, favorecida además por el desarrollo de medios diagnósticos modernos y más eficientes.¹¹⁻¹³ Es por ello que se decidió presentar un caso de meningoencefalitis por criptococo en un paciente sin alteraciones de su inmunidad y que se presentó con síntomas crónicos durante más de diez meses.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, de piel negra, 49 años de edad, de ocupación campesino y residente en zona rural del municipio Pinar del Río. Antecedentes patológicos personales: hipertensión arterial (tratamiento con nifedipino hace 5 años).

Primer ingreso: en octubre de 2004 acude por cuadro febril agudo y cefalea. Tiene antecedentes de haber trabajado 10 días antes en el cultivo del arroz.

Examen físico negativo: se interpreta como una leptospirosis probable y se le impone tratamiento con penicilina cristalina, 3 millones de unidades endovenoso (EV) cada 6 horas. Después de 48 horas afebril, persiste ligera cefalea frontal.

Análisis realizados: hemograma, volumen de eritrosedimentación (VSG), creatinina, transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), coagulograma y orina; todos dentro de parámetros normales. Primer PHP para leptospirosis negativo. Se egresa a los cinco días del ingreso. Persistía muy ligera cefalea frontal y continuaba afebril. Se indica penicilina G procaínica y segundo PHP en su área de salud, que resultó negativo.

Segundo ingreso: enero de 2005. Ingresas por presentar fiebre, cefalea y signos meníngeos. Se le realizó punción lumbar (PL) con estudio citoquímico del LCR donde se observó pleocitosis de 250 células/ml a predominio de polimorfonucleares y glucosa normal (2,1 mmol/l). Estudio Gram del LCR que mostró diplococos *Gram* positivos. Cultivo bacteriológico del LCR negativo. Se plantea el diagnóstico de meningoencefalitis bacteriana por neumococo y se le impuso tratamiento con ceftriaxona 2 g EV c/12 h por 14 días; durante este tiempo tuvo una evolución lenta, la fiebre desapareció a los 4 días pero persistía la cefalea ligera. Al concluir el tratamiento de 2 semanas se le repitió el estudio citoquímico del LCR, que mostró pleocitosis linfocitaria de 60 células/ml con glucosa normal (1,8 mmol/l). Se le realizó una tomografía axial computarizada (TAC) simple de cráneo, que resultó normal. Se egresa con analgésicos y se cita para reconsulta, pero no asistió.

Tercer ingreso: en junio de 2005 ingresa con cuadro de estupor y hemiparesia izquierda. En el cuerpo de guardia se le realiza TAC de cráneo simple, que resultó normal y punción lumbar con estudio citoquímico de LCR, que mostraba pleocitosis de 25 células/ml y glucosa normal (2,5 mmol/l).

Se ingresa con un diagnóstico de encefalitis viral. Al día siguiente se le repite la PL en sala enviando muestras para estudio BAAR directo y cultivo, las cuales resultaron negativas. Gram del LCR, negativo. Cultivo bacteriológico del LCR, negativo, examen con tinta china del LCR donde se observaron células levaduriformes, se envió muestra para cultivo micológico y se obtuvo crecimiento de *Cryptococcus neoformans*.

Se le realizó estudio de VIH que resultó negativo. Se realiza el diagnóstico de meningoencefalitis por criptococos. Se impuso el tratamiento con anfotericina B a 0,8 mg/Kg/día durante 14 días y después se continuó con fluconazol 400 mg diarios durante seis meses. Se realizó además estudio de neuroimagen y evidencia que no

hay desplazamiento de línea media, sistema ventricular normal, no colecciones intra o extra axiales, no signos de compromiso isquémico. (Ver figura)

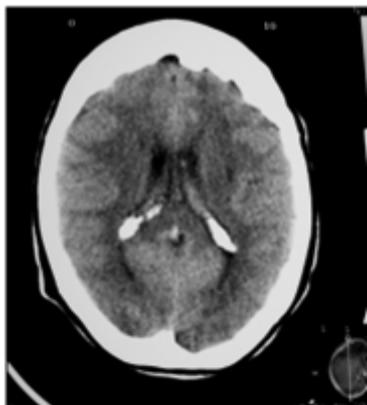


Fig. Neuroimagen en una TAC simple de cráneo.

No se muestra desplazamiento de la línea media, y no hay signos de compromiso isquémico en territorio vascular, sistema ventricular normal. No hay colecciones intra o extraaxiales, fosa posterior y cuarto ventrículo normal.

Tan pronto se impuso el tratamiento específico comenzaron a mejorar los síntomas y al cabo de 11 días estaba asintomático. Se siguió por la consulta mensualmente, presentando una evolución favorable. Al concluir los seis meses del tratamiento se le repitió (PL) con estudio de tinta china y cultivo micológico que resultaron negativos.

DISCUSIÓN

El *Cryptococcus neoformans* puede afectar a individuos inmunocompetentes, a los que causa infecciones localizadas clínicas y subclínicas², y los factores de riesgo más importantes identificados son: el uso de corticosteroides, los procesos linfoproliferativos y los trasplantes de órganos.^{12, 14-16}

La criptococosis es una entidad considerada emergente dado la incidencia creciente en el mundo entero. No obstante, es una enfermedad poco común en pacientes sin inmunodepresión. Aunque se han reportado varios casos de la misma.¹⁷

En la criptococosis del SNC la droga de elección es la anfotericina B, que además de su actividad fúngica tiene efecto inmunomodulador al inducir la producción de TNF alfa así como IL.1 por los macrófagos, y como medicamento alternativo está el fluconazol y otros aun en ensayos.

Las muestras para establecer el diagnóstico consisten en LCR, exudados, esputos, orina y suero.¹⁶ Con respecto al paciente, se considera que desde el inicio presentaba la neurocriptococosis. Como se trata de una enfermedad poco frecuente y que puede simular muchas otras entidades; su diagnóstico se hace muy difícil y tardío en ocasiones, sobre todo si se trata de un paciente sin antecedentes de inmunodepresión.^{4, 6}

En el primer ingreso el diagnóstico de leptospirosis se imponía, más aún en este medio donde dicha zoonosis es tan frecuente y ante la presencia de un cuadro febril inespecífico en un paciente con elementos epidemiológicos de peso y ocurriendo en la época de mayor incidencia.

En el segundo ingreso el cuadro se interpretó como una meningoencefalitis neumocócica. La razón fundamental fue el resultado del estudio Gram del LCR, los criptococos pueden ser confundidos fácilmente con cocos Gram positivos, y más considerando que los neumococos con dificultad crecen en medios de cultivo.

Ya en el tercer ingreso se imponía descartar una micosis del SNC ante la presencia de una meningoencefalitis recidivante, lo que definitivamente ayudó a concluir el diagnóstico.^{1, 3}

Se debe siempre considerar en todo paciente con infección recidivante del SNC la criptococosis y realizar al menos estudio de tinta china en todos los casos con sospecha.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Georgi A, Schneemann M, Tintelnot K, Calligaris-Maibach RC, Meyer S, Weber R, et al. *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis in an immunocompetent person 13 months after exposure. *Infection*. 2009; 37.
2. Da Silva BK, Freire AK, Bentes Ados S, Sampaio I de L, Santos LO, Dos Santos MS, et al. Characterization of clinical isolates of the *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* species complex from the Amazonas State in Brazil. *Rev Iberoam Micol*. 2012; 29(1).
3. Gutierrez EL, Valqui W, Vilchez L, Evangelista L, Crispin S, Tello M, et al. *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis in an HIV-negative patient from the Peruvian Andes. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43(4).
4. Hagen F, Boekhout T. The Search for the Natural Habitat of *Cryptococcus gattii*. *Mycopathologia*. 2010; 170.
5. Botero J, Ruiz J, Márquez S. Criptococosis en un paciente inmunocompetente. Informe de un caso. *Revista CES MEDICINA*. 2003 Ene-Jul; 17(1).
6. Escandón P, de Bedout C, Lizarazu J, Agudelo CI, Tobón A, Bello S, et al. Cryptococcosis in Colombia: Results of the national surveillance program for the years 2006-2010. *Biomédica*. 2012 Jul/Sept; 32(3).
7. Harris J, Lockhart S, Chiller T. *Cryptococcus gattii*: where do we go from here?. *Med Mycol*. 2012 Feb; 50(2):113-29.
8. Bava A, Zuliani M. Desarrollo de *Cryptococcus neoformans* en medios de cultivo empleados para diagnóstico bacteriológico. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2009; 43(2).
9. Springer DJ, Phadke S, Billmyre B, Heitman J. *Cryptococcus gattii*, no longer an accidental pathogen?. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012 Dec; 6(4).

10. Da Silva A, Goldani LZ. Neuroimaging Features of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in a Patient with AIDS Successfully Treated for Neurocryptococcosis. *Case Rep Radiol.* 2013; 2013.
11. Zaragoza O, Cuesta I, Rodríguez Tudela JL, Cuenca Estrella M, Buitrago MJ. High-Resolution Melting Analysis for Identification of the Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii Complex. *J Clin Microbiol.* 2011 Oct; 49(10).
12. Rocha KC, Pinhal C, Cavalcanti S, Vidal M, Toscano M, Moraes Vasconcelos D, et al. Lymphocyte transformation assay for C neoformans antigen is not reliable for detecting cellular impairment in patients with Neurocryptococcosis. *BMC Infect Dis.* 2012; 12.
13. Sorrell TC, Chen S. Recent advances in management of cryptococcal meningitis: commentary. *F1000 Med Rep.* 2010; 2.
14. Illnait Zaragoza MT, Martínez Machín GF, Fernández Andreu CM, Hagen F, Boekhout T, Klaassen CH, et al. Microsatellite typing and susceptibilities of serial Cryptococcus neoformans isolates from Cuban patients with recurrent cryptococcal meningitis. *BMC Infect Dis.* 2010; 10.
15. Ngamskulrungrroj P, Chang Y, Roh J, Kwon-Chung KJ. Differences in nitrogen metabolism between *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* the two etiologic agents of Cryptococcosis. *PLoS ONE.* 2012; 7(3).
16. Castañeda E, Lizarazo J. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. *Infection.* 2012; 16(35).
17. Negroni R, Arechavala A, Maiolo E, Bianchi M, Santiso G, Lehmann E. Problemas clínicos en micología médica: problema número 41. *Rev Iberoam Micol.* 2011; 28(1).
18. Sloan D, Dlamini S, Paul N, Dedicoat M. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4.

Dra. María Teresa Paz Rodríguez. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente "Abel Santamaría". Pinar del Río. Profesor Auxiliar. Correo electrónico: sahily@princesa.pri.sld.cu