

## Meningoencefalitis letal por criptococosis en una mujer de mediana edad

## Lethal meningoencephalitis due to cryptococcosis in a middle-age woman

Dr. Osiel Gámez Rodríguez, Dra. Diana Romero Calzado y Dr. Omar Bizet Altés

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

### RESUMEN

Se describe el caso clínico de una paciente de 55 años de edad, con aparente buen estado de salud hasta 6 meses antes de fallecer, quien comenzó a presentar cefalea crónica, que no mejoraba con el tratamiento, trastornos de la personalidad, confusión, neuropatía craneal, papiledema y coma profundo, sin respuesta al tratamiento antifúngico. Teniendo en cuenta los resultados del examen del líquido cefalorraquídeo se le diagnosticó una meningoencefalitis por *Cryptococcus*; asimismo el estudio anatomopatológico corroboró la existencia de criptococosis sistémica y sida.

**Palabras clave:** mujer, meningoencefalitis, *Cryptococcus neoformans*, criptococosis sistémica, sida.

### ABSTRACT

The case report of a 55 year-old patient is described, with apparent good health up to 6 months before death who began to present chronic migraine which did not improve with treatment, personality disorders, confusion, cranial neuropathy, papilloedema and deep coma, without response to antifungal treatment. Keeping in mind the results of cerebrospinal liquid examination, a meningoencephalitis due to *Cryptococcus* was diagnosed; likewise the pathological study corroborated the existence of systemic cryptococcosis and AIDS.

**Key words:** woman, meningoencephalitis, *Cryptococcus neoformans*, systemic cryptococcosis, AIDS.

### INTRODUCCIÓN

La incidencia de infecciones causada por *Cryptococcus neoformans* ha aumentado en los últimos 20 años como resultado de la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana y el aumento de las terapias inmunosupresoras. La meningitis criptocócica es considerada la más frecuente de las infecciones fúngicas del sistema nervioso central (SNC).

La criptococosis, producida por el *Cryptococcus*, es una de las infecciones fúngicas más frecuentes del SNC. Este es un hongo común en el suelo, encontrado en los lugares de permanencia de los pájaros, especialmente la paloma. La vía respiratoria es generalmente la puerta de entrada y con menor frecuencia lo es la piel y las membranas mucosas. Los cambios patológicos son los de una meningitis granulomatosa; también puede haber granulomas y quistes pequeños dentro de la corteza cerebral. Los primeros de estos, a veces grandes, se enquistan como nódulos en la profundidad del cerebro. Los quistes corticales contienen un material gelatinoso y gran cantidad de organismos; los nódulos granulomatosos sólidos se componen de fibroblastos, de células gigantes, de agregados de organismos y de áreas de necrosis.<sup>1</sup>

La meningitis criptocócica presenta características clínicas distintivas. La mayoría de las veces se adquiere fuera del hospital y se desarrolla subagudamente, como las otras infecciones fungicidas o tuberculosis. Si no se trata oportunamente puede ser fatal en algunas semanas. Por lo general, los síntomas iniciales son dolor de cabeza, náuseas y vómitos, así como también cambios mentales en la mitad de los pacientes aproximadamente;<sup>2</sup> sin embargo, en otros afectados el dolor de cabeza, la fiebre y la rigidez de cuello están ausentes en su conjunto.

Por otra parte, en las personas que presentan síntomas, la presión intracraneal se incrementa gradualmente debido a hidrocefalia, en la mitad de casos está presente el edema de papila y se asocia un estado confusional, con demencia, ataxia cerebelosa, además de paraparesia espástica, sin déficit neurológico focal.<sup>1,2</sup>

La neuropatía craneal, especialmente de pares bajos, afecta uno o más nervios (II, VII, VIII, IX, X, XII) y ocurre en casos aislados como consecuencia de hidrocefalia o aracnoiditis basal.<sup>3,4</sup>

Raramente, una lesión granulomatosa formada en una porción del cerebro es la única pista para precisar la causa del tumor cerebral, que puede partir de una lesión pulmonar asociada a anormalidades del líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>1,2</sup>

Entre los principales factores de riesgo para adquirir la infección por criptococo figuran: antecedentes de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (78,1 %), uso de esteroides (4,1 %), enfermedad autoinmune (2,3 %), tumor sólido o malignidad (1,9 %), trasplante (1,3 %), diabetes mellitus (1,1 %), cirrosis hepática (0,9 %), insuficiencia renal crónica (0,3 %) y causa no establecida (13,2 %).<sup>5</sup>

En general, el curso es constantemente progresivo durante varias semanas o meses, pero en algunos pacientes puede ser indolente y durar años, durante los cuales puede haber períodos de mejoría clínica y normalización del LCR.

## **CASO CLÍNICO**

Se presenta el caso clínico de una paciente de 55 años de edad, con aparente buen estado de salud hasta 6 meses antes de fallecer, quien comenzó a presentar cefalea holocraneal, pulsátil, a veces opresiva, que se empeoraba en decúbito y al realizar esfuerzos, aunque no tenía vómitos ni visión doble.

Fue evaluada por el especialista quien encontró un examen neurológico negativo, incluyendo la fundoscopia ocular; asimismo se le realizó una tomografía axial computarizada de cráneo (TAC) que no ofreció elementos positivos, por lo cual se le indicó tratamiento con analgésicos y sedantes, además de medicina natural y

tradicional, sin respuesta a los analgésicos. También se asociaron otras manifestaciones clínicas, tales como: pérdida de peso, astenia, depresión, ansiedad, ligeros cambios en el comportamiento y cefalea, con características similares durante 6 meses.

Pasado este tiempo, asistió al cuerpo de guardia del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba con otros síntomas, fundamentalmente confusión, desorientación, agitación psicomotora, lenguaje incoherente, parálisis facial periférica del lado izquierdo, papiledema bilateral, rigidez ligera de la nuca y fiebre, por lo cual fue ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos por sospecharse meningoencefalitis bacteriana y para investigar una posible tuberculosis o micosis.

• Exámenes complementarios

- Química sanguínea: ligera leucocitosis ( $11,5 \times 10$ ); segmentados: 0,78 %; eritrosedimentación: 53 mm/h.
- Serología VDRL: no reactiva.
- Test rápido de VIH: negativo.
- Radiografía de tórax: imágenes con aspecto inflamatorio pleuropulmonar difuso.
- Ecografía abdominal: se observó hepatomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal.
- Tomografía axial computarizada de cráneo informe: ligero edema cerebral difuso, borramiento ligero de surcos y espacio subaracnoideo.
- Estudios del LCR: se extrajo 20 cm<sup>3</sup> de líquido, de aspecto turbio, hipertenso y se envió a laboratorio para realizar examen citoquímico, tinción de Ziehl-Neelsen (BAAR), tinción de Gram, bacteriológico, micológico, tinta china y agar Sabouraud, cuyos resultados revelaron:

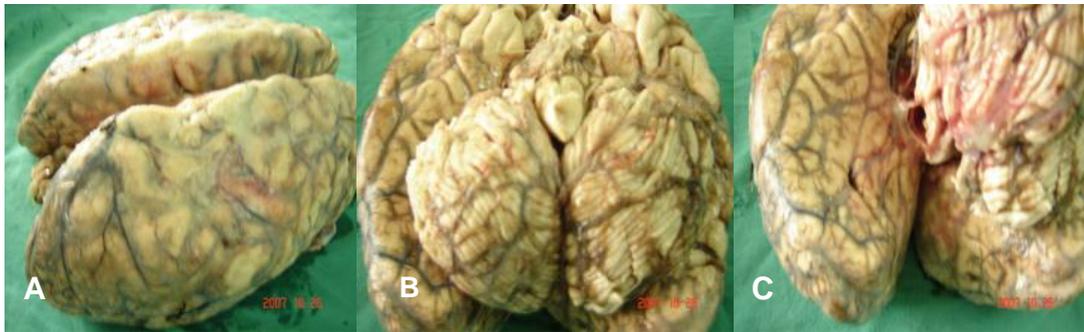
1. Pandy: Positivo
2. Proteínas: 0,72g/L
3. Glucemia: 2,5 mmol/L
4. Células: 100 X 10/L (polimorfonucleares)
5. Tinción de Gram: negativa
6. BAAR: Negativo
7. Citológico: Negativo
8. Tinta china: positivo

Se comenzó tratamiento con antibióticos por vía endovenosa con cefalosporina de tercera generación, corticoesteroides, dexamentozona, deshidratantes cerebrales, manitol (0,25 g/kg por dosis cada 4 horas).

Al segundo día de ingreso su estado neurológico se deterioró aún más, pues la paciente presentó proptosis ocular del lado izquierdo, que infería tromboflebitis séptica de los senos cavernosos, además del estado de coma profundo en que se encontraba.

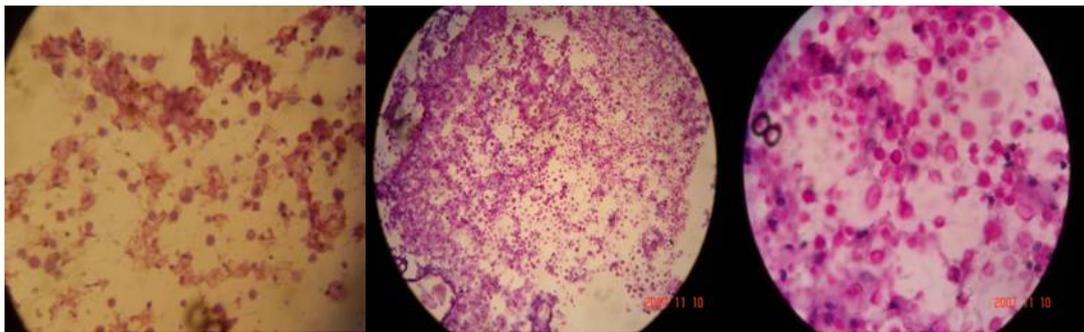
Ese mismo día se confirmó que el resultado de la tinta china era positivo de micosis (criptococosis), de manera que se medicó con anfotericín B, por vía endovenosa según el protocolo. No hubo respuesta neurológica alguna y falleció.

- Anatomía macroscópica: se observó el proceso inflamatorio exudativo (figura 1).



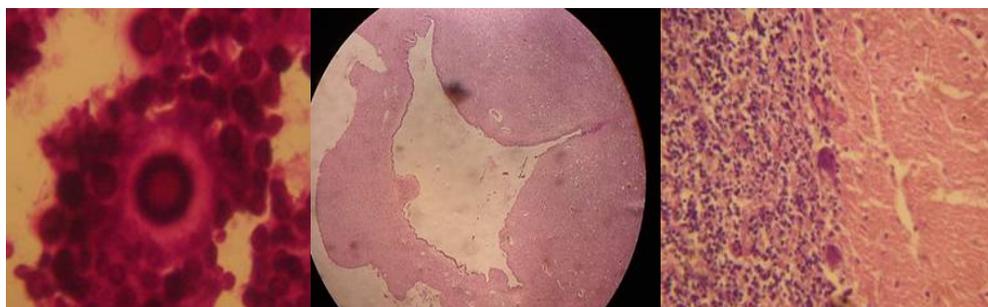
**Fig. 1.** A) Hemisferios cerebrales; B) Cerebelo y tronco encefálico; C) Región inferior occipital

- Anatomía microscópica: presencia de células lavaduriformes propias de la criptococosis (figura 2).



**Fig. 2.** Observe las células lavaduriformes de la criptococosis

En las muestras de tejido cefálico se observó vasculitis, necrosis, nódulos granulomatosos, además del proceso inflamatorio (figura 3).



**Fig. 3.** Muestras de tejido encefálico

- Causas de muerte y diagnósticos
  - Criptococosis sistémica
  - Meningoencefalitis crónica criptocócica
  - Trombosis séptica de seno cavernoso e intercavernoso
  - Miocarditis criptocócica
  - Bronconeumonía submasiva bilateral

## COMENTARIOS

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo capsulado omnipresente en el suelo y en los excrementos de las aves que se adquiere por vía inhalatoria con posterior diseminación al sistema nervioso central en personas con inmunidad celular alterada. Actualmente, el VIH es, sin dudas, la enfermedad subyacente más frecuente.

Llama la atención que esta paciente inicialmente no tenía factores de riesgo asociados, presentaba un cuadro clínico subagudo crónico, dado por cefalea, cambios de personalidad y alteración de la memoria, además de signos meníngeos y fiebres poco comunes, por lo cual la sospecha inicial de meningoencefalitis era injustificada, máxime cuando no había factor de riesgo conocido.

Como se ha planteado, si no se realiza el diagnóstico precozmente, el paciente llega a presentar verdadera hipertensión endocraneana, con papiledema, degradación de la conciencia y signos focales. De hecho, una vez llegado este momento el pronóstico es muy reservado y si la criptococosis se hace sistémica el afectado no responde a los antimicóticos y fallece como le sucedió a esta mujer. Teniendo en cuenta lo anterior cabe destacar lo importante que resulta una sospecha precoz y realizar oportunamente el estudio del LCR.

Otro hallazgo poco frecuente, pero muy sugerente, es la presencia de pequeños quistes localizados preferentemente en ganglios basales que corresponden a espacios de Virchow-Robin dilatados y 15 % de nódulos focales (criptococomas) que se observan en la resonancia magnética encefálica ponderada en T2.<sup>6</sup>

A esta paciente no fue posible realizarle la resonancia magnética, pero la TAC solo ofreció signos de edema cerebral 5 días antes de fallecer, así que no se observaron los signos descritos ni la neuroimagen, pero es importante enfatizar que los criterios diagnósticos mayormente son clínicos, corroborados por los hallazgos del estudio del líquido cefalorraquídeo.

En la meningitis fúngica, los cambios en el LCR son: presión elevada a un grado variable, pleocitosis moderada, generalmente menos de 1 000 células por mm<sup>3</sup> y predominan los linfocitos. Excepcionalmente, en casos agudos, existen más de 1 000 células por milímetro cúbico y se observa una respuesta polimorfonuclear predominante. En pacientes con sida o leucopenia por otras razones, la pleocitosis puede ser mínima, la glucosa es subnormal y muchas veces las proteínas se incrementan a niveles muy altos.<sup>7</sup>

El diagnóstico específico depende de si se encuentra *Cryptococcus neoformans* en el LCR en el estudio de tinta china o en los cultivos para hongos. Estas son las células esféricas, 5 a 15 µm en diámetro, que conservan la mancha del gramo y son rodeadas por una cápsula refractil gruesa. A veces es necesario estudiar altos volúmenes del líquido (20 a 40 mL) para encontrar el microorganismo, pero en otros son prolíficos y

las preparaciones de la tinta china son distintivas y diagnósticas en manos experimentadas (las partículas del talco de los guantes usados en punción lumbar se pueden confundir con el microorganismo), pero las del carbón de la tinta no pueden penetrar la cápsula y producen un halo amplio alrededor de la pared doble refractil de la levadura.<sup>4,6,7</sup>

Los resultados del estudio del LCR en la paciente sugirieron una sepsis del sistema nervioso central y por el aspecto turbio opalescente, por la leucorraquia con predominio de segmentados y por la glucosa muy baja, los especialistas estaban obligados a analizar la presencia o no de una meningoencefalitis bacteriana, tuberculosa o micótica; sin embargo, fue lamentable no disponer de la tinta china en el hospital, método rápido de diagnóstico de la criptococosis que no permitiría demorar el tratamiento antifúngico.

La búsqueda de estos organismos es particularmente importante en los pacientes con sida, en quienes la valoración de células, glucosa y proteínas en el LCR pueden ser enteramente normales. La prueba de aglutinación en látex para el antígeno criptocócico en el LCR es disponible y da resultados rápidos, si es negativa se excluye meningitis del criptococo con más de 90 % de confiabilidad. En la mayoría de los casos los organismos crecen fácilmente en agar glucosa de Sabouraud a temperatura ambiente.<sup>8,9</sup>

El examen del LCR debe incluir, además, una búsqueda de bacilos de la tuberculosis debido a la frecuente concurrencia de la micosis con esta enfermedad, pero en este caso fueron negativos. También es útil realizar el estudio citológico del LCR pues deben descartarse otras causas de meningoencefalitis crónicas como las carcinomatosis o linfomatosis meníngeas, así como algunas leucosis.

Un gran número de los pacientes con criptococosis desconocen su condición de VIH positivo y nunca han padecido una infección oportunista previamente. Esto dificulta el diagnóstico y el tratamiento precoz y exige un alto grado de sospecha, sobre todo en aquellos sin hábitos de riesgo como en esta fémina, que era una profesional sana sin apariencia de enfermedad alguna y mucho menos síntomas de inmunosupresión o sida.

Por otra parte, el tratamiento de elección es el anfotericín B (0,5 – 0,7 mg/kg/día, por vía endovenosa), con incrementos diarios de 1,0 mg/kg hasta una dosis total de 2,0 - 3,0 g, con 5-fluorocitosina o sin este (100 mg/kg/día, por vía oral, en 4 tomas durante las primeras 3 semanas), seguidas de fluconazol (400 mg/día, por vía oral durante 8-10 semanas).<sup>6,7</sup>

Por el auge que ha adquirido la transplantología en el mundo y en este medio, así como también por el incremento de personas con VIH/sida, debe pensarse en la presencia de esta entidad clínica cuando hay un cuadro neurológico o pulmonar "abigarrado" en estos pacientes, pero también en otros enfermos inmunocompetentes, con manifestaciones meningoencefálicas subagudas o crónicas.<sup>10</sup>

Los hallazgos anatomopatológicos encontrados en este caso se corresponden con lo descrito en la bibliografía médica consultada en relación con la meningoencefalitis crónica por criptococosis, pero también hubo afectación de otros órganos, sobre todo hígado y pulmones, así como meninges y encéfalo, lo que demostró la existencia de una criptococosis sistémica, relacionada con la demora en la implementación del tratamiento específico, al no haberse diagnosticado oportunamente. No se conocía que

la mujer tuviese sida, pues el test rápido resultó negativo, así que el diagnóstico se hizo por los resultados del estudio anatomopatológico específico.

De los anteriores planteamientos se deduce lo importante que resulta el diagnóstico precoz de esta afección y el estudio del LCR ante una cefalea crónica progresiva cuando se añaden otros elementos neurológicos, como el deterioro cognitivo, sobre todo memoria, confusión y trastornos del comportamiento, pues cuando aparece hipertensión endocraneana, papiledema y signos focales, muy poco se puede hacer, incluso cuando se disponga de los medios y el tratamiento específico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allan R, Martin S. Principles of neurology. 9<sup>th</sup>. New York: McGraw-Hill Interamericana; 2009.
2. Braunwald E. Afecciones neurológicas. En: Harrison: Principios de medicina interna. 17 ed. México D,F: McGraw-Hill Interamericana; 2008.
3. Satishchandra P, Mathew T, Gadre G. Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurology India*. 2007; 55(3):226-32.
4. Gómez Arias B, Zarco Montero LA. Criptococosis meníngea: Características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb*. 2011; 27(1):19-2.
5. 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. *Biomédica*. 2007; 27:94-109.
6. Saag M, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 710-8.
7. John RP, William ED, Françoise D. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the infectious diseases society of america. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50: 291- 322.
8. Silvia DP, Nora CC. Criptococosis en pacientes con SIDA: manifestaciones cutáneas y sistémicas, diagnóstico y terapéutica. *Rev CES Med*. 2008; 22:79- 88.
9. Podzamczar D, Arribas JR, Mallolas J, Peña JM, Pulido F. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001; 19: 376-92.
10. Lobaina P, León A. Meningoencefalitis crónica por *Cryptococcus neoformans*. *MEDISAN*. 2004 [citado 22 Ene 2013]; 8 (1):54-57. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol8\\_n1\\_04/san10104.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_n1_04/san10104.pdf)

Recibido: 21 de febrero de 2013.

Aprobado: 20 de marzo de 2013.

*Osiel Gámez Rodríguez*. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba. Correo electrónico: [osiel@medired.scu.sld.cu](mailto:osiel@medired.scu.sld.cu)