Paciente inmunocompetente con criptococosis cerebral: reporte de un caso

Luis Cuitláhuac Becerra-Pedraza¹, Daniel Arturo Martínez-Piña², Génesis Rocío Calles-Carmona³ y Daniel San-Juan⁴

¹Clínica de Enfermedad Cerebro Vascular; ²Departamento de Neurofisiología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; ³Departamento de Enseñanza, Hospital Psiquiátrico de Tampico, Tampico, Tamps.; ⁴Departamento de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México. México

Resumen

Mujer de 14 años que presentó cefalea holocraneana de inicio súbito y progresivo, acompañada de vómito sin respuesta a tratamiento médico. Ingresó a urgencias pediátricas con estado confusional, síndrome meningoencefálico, tomografía de cráneo normal y líquido cefalorraquídeo de aspecto transparente, hiperproteorraquia, hipogluorraquia, celularidad 15/mm, y tinta china y cultivo positivos para *Cryptococcus neoformans*. Perfil viral, lúpico y de virus de la inmunodeficiencia humana negativos. Tratamiento con fluconazol 200 mg/kg/día, anfotericina B 0.7 mg/kg/día y dexametasona 1 mg/kg/día. A las 48 horas presentó edema cerebral sin respuesta al manejo médico, seguido de falla orgánica múltiple y muerte. Se ejemplifica la importancia de los pacientes inmunocompetentes de México en la infección por *Cryptococcus* spp.

PALABRAS CLAVE: Cefalea. Criptococosis cerebral. *Cryptococcus gattii*. *Cryptococcus neoformans*. Falla orgánica múltiple. Inmunocompetente. Síndrome meningoencefálico.

Abstract

A 14-year-old female, presenting sudden and progressive holocraneal headache along with incoercible vomiting arrived to emergency room. Acute confusional state and meningoencephalitis syndrome were identified. Brain computed tomography-scan with normal results was performed. Lumbar puncture with crystal-clear cerebrospinal fluid was obtained: low glucose, elevated proteins and cell-count of 15/mm. China-Ink and *Cryptococcus neoformans* culture both positive. Viral, lupus-anticoagulant, and HIV tests negative. Fluconazole 200 mg/kg/day, amphotericin-B 0.7 mg/kg/day, dexamethasone 1 mg/kg/day were prescribed. 48-h later evolved to cerebral edema, multiple-organ-failure and death. Hereby we present a *Cryptococcus* spp. infection case report, addressing the public health challenge and vulnerability of immunocompromised patients in Mexico.

KEY WORDS: Headache. Cerebral cryptococcosis. *Cryptococcus gattii*. *Cryptococcus neoformans*. Multiple organ failure. Immunocompetent. Meningoencephalic syndrome.

Correspondencia:

Luis Cuitláhuac Becerra-Pedraza
Avda. Insurgentes Sur, 3877
Col. La Fama, Del. Tlalpan
C.P. 14269, Ciudad de México, México
E-mail: lc_bec@outlook.com

Fecha de recepción en versión modificada: 17-07-2016
Fecha de aceptación: 18-08-2016
DOI://dx.doi.org/10.24875/GMM.17002676

Gac Med Mex. 2017;153:911-914
Contents available at PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La criptococosis es una enfermedad micótica oportunista causada por un hongo levaduriforme y encapsulado de distribución mundial¹. Existen dos variedades patógenas en el ser humano: *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, causante de la mayoría de las infecciones en pacientes inmunocomprometidos, y var. *gattii*, que afecta a individuos inmunocompetentes y existe en ambas zonas tropicales y subtropicales²⁻⁴.

El diagnóstico de criptococosis está basado en una historia clínica detallada, ya que los síntomas dependen del área afectada en el sistema nervioso central (SNC). En caso de sospecha clínica después del análisis citológico, citoquímico y de tinción del líquido cefalorraquídeo (LCR), se debe realizar una prueba de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) o una prueba de aglutinación de látex; cuando estas son negativas se debe esperar a los resultados del cultivo de LCR⁵. La meningitis por *Cryptococcus* spp. no tratada es fatal, mientras que el 60-70% de los pacientes sin sida tratados tienen buen pronóstico^{6,7}.

El presente caso ejemplifica la importancia de la infección por *Cryptococcus* spp. en pacientes inmunocompetentes de nuestro país, pues a pesar del manejo médico y el tratamiento estandarizado la paciente tuvo disfunción orgánica y muerte.

Presentación del caso

Mujer de 14 años, habitante de una zona urbana en Morelia, Michoacán, con bajo nivel socioeconómico y malos hábitos higiénico-dietéticos. Cuenta con esquema de vacunación completo. Sin antecedentes personales, familiares ni psiquiátricos de relevancia. Inició su padecimiento en diciembre de 2014 con cefalea holocraneana de inicio súbito y progresivo, opresiva, constante, sin ritmo ni irradiación, 8/10 de intensidad en la escala verbal análoga de dolor (EVAD), tratada con paracetamol sin éxito, con un mes de evolución.

A su ingreso a urgencias en enero de 2014, la paciente se encontraba con cefalea holocraneana constante con intensidad 9/10 en la EVAD, acompañada de náuseas, vómito y crisis tónico-clónicas, con las siguientes constantes vitales: frecuencia cardíaca 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 25 respiraciones por minuto, presión arterial 100/75 mmHg, deshidratación moderada, síndrome confusional agudo con estado de agitación psicomotriz y síndrome

meningoencefálico. Las pruebas de laboratorio a su ingreso para biometría hemática con leucocitosis, química sanguínea y tiempos de coagulación son normales; tomografía de cráneo (TC) simple y contrastada normal (Fig. 1). Se inició tratamiento empírico con ceftriaxona, 1 g cada 12 h por vía intravenosa (i.v.), y vancomicina, 15 mg/kg cada 12 h i.v. Se realizó punción lumbar de LCR que mostró presión de apertura 80 mmH₂O; citoquímico: color xantocrómico; aspecto transparente; proteínas 78 mg/dl; glucosa 14 mg/dl; celularidad 15/mm; linfocitos 20%; polimorfonucleares 76%; y monocitos 4%. En la tinta china se observó *Cryptococcus neoformans* (Fig. 2). Por tanto, se inició tratamiento a las 48 h con fluconazol 200 mg/kg/día, anfotericina B 0.7 mg/kg/día y dexametasona 1 mg/kg/día. Los estudios de TORCH, VDRL, parvovirus B19, virus de Epstein-Barr, anti-DNAc 256UI/ml, ANA 1:40 y VIH fueron negativos. El cultivo de LCR tuvo desarrollo de *C. neoformans* (sensible a flucitosina ≤ 1 concentración mínima inhibitoria [CMI], anfotericina B = 1 CMI, y fluconazol = 2 CMI).

A pesar del tratamiento, la paciente evolucionó con edema cerebral grave y deterioro neurológico (Fig. 3), desarrolló falla orgánica múltiple y 3 días posteriores falleció. No se realizó autopsia.

Discusión

La criptococosis cerebral en pacientes inmunocompetentes es poco frecuente, ya que solo se han reportado algunos casos en el mundo⁸. La variedad de *Cryptococcus* es un determinante para la infección en los pacientes inmunocompetentes, pero desafortunadamente en la mayoría de los casos se desconoce la variedad, ya que la realización de reacción en cadena de la polimerasa y ELISA no es una práctica habitual. Actualmente, la desnutrición crónica es un elemento importante en los países en vías de desarrollo⁹; no obstante, la convivencia con aves de corral y palomas es el factor de riesgo más frecuente. Los factores de riesgo identificados en nuestra paciente fueron habitar en una zona urbana marginal y la convivencia con aves de corral. En México, *C. neoformans* se ha aislado en el 20.7% de las muestras de excrementos de palomas colectados en áreas urbanas, y en menor proporción en verduras, frutas y excrementos de otras aves¹⁰.

La presentación clínica más común es pulmonar, de donde puede diseminarse por vía hematogénica al SNC y causar meningoencefalitis¹¹⁻¹³. Al viajar por el

Figura 1. Tomografía de cráneo simple normal al ingreso en urgencias.

Figura 2. Bacterioscopico con tinta china donde se observan *Cryptococcus neoformans* (flechas). **A:** 10x. **B:** 40x.

torrente sanguíneo, el hongo inhibe la respuesta inmunitaria del huésped y la producción de factor de necrosis tumoral, entre otros^{14,15}. Nuestra paciente no presentó datos de infección pulmonar previa; se han documentado casos de criptococosis pulmonar asintomáticos y de meningoencefalitis secundaria a infección pulmonar sin datos clínicos ni radiológicos pulmonares, y en estos casos la infección pulmonar es controlada por granulomas que desaparecen después de semanas o meses^{16,17}. La presentación de la criptococosis en el SNC puede ser como quistes en la corteza cerebral con reacción meníngea granulomatosa, o granulomas en la sustancia blanca llamados criptococomas^{18,19}, los cuales no se detectaron en

Figura 3. Tomografía de cráneo simple que muestra edema cerebral grave.

nuestra paciente; su condición médica impidió realizar una resonancia magnética.

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis aparecen entre 1 y 2 semanas tras la exposición a esporas en heces de aves, plantas (eucaliptos) y animales (p. ej., koalas)²⁰. Los pacientes inmunocompetentes pueden presentar la sintomatología después de meses o con una progresión lenta. La sintomatología es variada. Los síntomas iniciales son cefalea holocraneana progresiva, ataque al estado general y fiebre que solo se presenta en el 50% de los casos. En cuanto a la sintomatología neurológica, se han observado mayor prevalencia y más intensidad en pacientes inmunocompetentes, con manifestaciones locales o generales, según el área de afección por las levaduras²¹⁻²³. En nuestra paciente, la primera TC que se realizó fue normal; sin embargo, está documentado que la TC puede ser normal o mostrar criptococomas en un 38-58%, edema cerebral, hidrocefalia o realce meníngeo. La resonancia magnética es más sensible para detectar nódulos dentro del parénquima cerebral; meninges, ganglios basales y mesencéfalo son anormales en el 40% de los pacientes que tienen presentación clínica típica de la infección^{23,24}. El estudio citoquímico de LCR muestra pleocitosis linfocitaria, hiperproteíorraquia e hipoglucorraquia, y la prueba de tinta china es positiva en el 50% de los pacientes sin sida²⁵. El método más utilizado para el diagnóstico es el cultivo de *Cryptococcus* (sensibilidad del 90%); no obstante, se ha reportado que la aglutinación con látex es la prueba diagnóstica con más altas sensibilidad y especificidad con títulos mayores de 1:2048²⁶.

Independientemente del estado neurológico e inmunario del paciente se recomienda el tratamiento de la criptococosis cerebral con anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg por día i.v.) más flucitosina (100 mg/kg por día, por vía oral, en cuatro dosis divididas) durante al menos 4 semanas, y con complicaciones (hipertensión intracraneana, entre otras) se recomiendan 6 semanas de terapia de inducción para posteriormente iniciar la consolidación con fluconazol (400 mg al día) durante 8 semanas. Después de la inducción y la terapia de consolidación, se establece terapia de mantenimiento con fluconazol, 200 mg por día durante 6-12 meses²⁷.

El pronóstico es malo en los pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes sin tratamiento; con tratamiento, la mortalidad reportada en todo el mundo en pacientes inmunocompetentes es del 27% y en los inmunodeprimidos es del 32%^{28,29}. La criptococosis cerebral en pacientes inmunocompetentes es poco frecuente; no obstante, puede tener un curso fatal a pesar del tratamiento antimicrobiano actualmente recomendado.

Agradecimientos

Agradecemos a la Fundación Armstrong por haber otorgado la beca de pregrado en el periodo de enero-junio de 2016 a Daniel Arturo Martínez Piña y Luis Cuitláhuac Becerra Pedraza en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Bibliografía

1. Padilla MC, Navarrete G, Pérez S, et al. Criptococosis diseminada asociada con VIH. *Dermatol Rev Mex*. 2012;56:126-31.
2. Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, et al. Criptococosis. *Rev Med Risaralda*. 2013;19:147-53.
3. Azuero LF, Quintero P, Mayor L, et al. Meningitis en paciente VIH negativo. *Rev Cienc Salud/Bogotá (Colombia)*. 2006;4:75-8.
4. García JL, Novoa AM. Criptococosis. Una amenaza para pacientes inmunodeprimidos. *Gaceta Médica Espirituana*. 2011;13(3).
5. Gaona VA. Central nervous system and *Cryptococcus neoformans*. *N Am J Med Sci*. 2013;5:492-3.
6. Roebuck DJ, Fisher DA, Curie BJ. Cryptococcosis in VIH negative patients: findings on chest radiography. *Thorax*. 1998;53:554-7.
7. Vázquez O, Martínez BI, Campos RT. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediatr Mex*. 2005;26:18-28.
8. Lee SJ, Choi HK, Son J, et al. Cryptococcal meningitis in patients with or without human immunodeficiency virus: experience in a tertiary hospital. *Yonsei Med J*. 2011;52:482-7.
9. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS – 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:515-48.
10. Galnares JA, Loza S, Gómez F, et al. Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2014;77(3).
11. May RC, Stone NR, Wiesner DL, et al. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14:106-17.
12. Chang CC, Sorrell TC, Chen SC. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:681-91.
13. Gullo FP, Rossi SA, Sardi J, et al. Cryptococcosis: epidemiology, fungal resistance, and new alternatives for treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:1377-91.
14. Huston SM, Li SS, Stack D, et al. *Cryptococcus gattii* is killed by dendritic cells, but evades adaptive immunity by failing to induce dendritic cell maturation. *J Immunol*. 2013;191:249-61.
15. Price MS, Perfect JR. Host defenses against cryptococcosis. *Immunol Invest*. 2011;40:786-808.
16. Yang CJ, Hwang JJ, Wang TH, et al. Clinical and radiographic presentations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:788-93.
17. Ganiem AR, Indrati AR, Wisaksana R, et al. Asymptomatic cryptococcal antigenemia is associated with mortality among HIV-positive patients in Indonesia. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:188-21.
18. Pyrgos V, Seitz A, Steiner C, et al. Epidemiology of Cryptococcal meningitis in the US: 1997-2009. *Plos One*. 2013;8:1-6.
19. Díaz JA, García JA, Mantilla JC, et al. Criptococoma en el sistema nervioso central de un paciente no inmunoafectado. *Rev Neurol*. 2008;46:97-101.
20. Agüero B, Garza D, Flores V, et al. Aislamiento y caracterización de *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* a partir de muestras de *Eucalyptus camaldulensis* en la ciudad de México. *Rev Iberoam Micol*. 1999;16:40-2.
21. Lui G, Lee N, Ip M, et al. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *QJM*. 2006;99:143-51.
22. Galnares J, Loza S, Gómez F, et al. Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2014;77:109-13.
23. Lui G, Lee N, Ip M, et al. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *QJ Med*. 2006;99:143-51.
24. Hoang L, Philips P, Galanis E. *Cryptococcus gattii*: a review of the epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management of this endemic yeast in the Pacific Northwest. *Clin Microbiol Newsletter*. 2011;33:187-95.
25. Loyse A, Moodley A, Rich P, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect*. 2015;70:668-75.
26. Gómez B, Zarco L. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb*. 2011;27:9-27.
27. Mukhopadhyay S. Role of histology in the diagnosis of infectious causes of granulomatous lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:189-96.
28. Perfect J, Dismukes W, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:291-322.
29. Lizarazo J, Chaves O, Peña Y, et al. Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital de tercer nivel. *Acta Médica Colombiana*. 2012;37(2).