

Neurocryptococosis: características demográficas, clínicas y paraclínicas en un estudio de casos

Neurocryptococcosis: Demographic, Clinical and Paraclinical Characteristics in a Case Series Study

Circe Ancona-Castro,¹ Yevher Lorena Barrón-Hernández,² Roberto Arenas³ y Alma Ortiz-Olmedo⁴

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Departamento de Dermatología, Centro Médico Nacional del Noreste, IMSS, Monterrey, N.L.

² Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México.

³ Sección de Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México.

⁴ Departamento de Radiología eImagen, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México.

Fecha de aceptación: mayo, 2016

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La criptococosis es una micosis oportunista grave causada por *Cryptococcus species complex*, con un millón de casos y 625 000 muertes cada año en todo el mundo entre pacientes con VIH/SIDA. Condiciona alta morbilidad y mortalidad, principalmente ante afectación sistémica y meníngea en pacientes inmunocomprometidos.

MATERIAL Y MÉTODOS: se reporta el estudio de características demográficas, clínicas, de laboratorio e imagen obtenidas mediante el análisis de expedientes clínicos en una serie de casos de neurocriptococosis diagnosticados por cultivo de líquido cefalorraquídeo entre los años 2012 y 2014 en un hospital de concentración.

RESULTADOS: se detectaron siete casos de criptococosis meníngea (seis de ellos en hombres), todos tuvieron factores de riesgo para inmunosupresión, en seis casos SIDA y en uno diabetes mellitus. Las manifestaciones clínicas predominantes fueron alteración del estado mental, cefalea y fiebre. En los estudios de imagen se detectaron anomalías inespecíficas en seis de los casos.

CONCLUSIONES: la criptococosis del sistema nervioso central es una forma frecuente de infección oportunista en pacientes inmunosuprimidos, por lo que es importante conocer las características clínicas de esta infección en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: criptococosis, sistema nervioso central, meningoencefalitis.

ABSTRACT

BACKGROUND: cryptococcosis is a severe opportunistic infection caused by *Cryptococcus species complex*, with one million cases and 625 000 deaths per year worldwide among patients with HIV/AIDS. Determines high morbidity and mortality, mainly to systemic and meningeal involvement in immunocompromised patients.

MATERIAL AND METHODS: we report demographic, clinical, laboratory and image characteristics obtained by analysis of clinical files in a case series of neuro-cryptococcosis diagnosed by cerebrospinal fluid culture between 2012 and 2014 at a general hospital.

RESULTS: seven cases of meningeal cryptococcosis were found, six of the patients were men, all had risk factors for immunosuppression, in six of them AIDS and one diabetes mellitus. The predominant clinical manifestations were altered mental status, headache and fever. In imaging studies nonspecific abnormalities were detected in six cases.

CONCLUSIONS: cryptococcosis of the central nervous system is a frequent opportunistic infection in immunosuppressed patients, so it is important to know the clinical features of this infection in our population.

KEYWORDS: cryptococcosis, central nervous system, meningoencephalitis.

Introducción

La criptococosis es una micosis oportunista grave causada por *Cryptococcus species complex*, con un millón de casos y 625 000 muertes cada año en todo el mundo

entre pacientes con VIH/SIDA. Condiciona alta morbilidad y mortalidad, principalmente ante afectación sistémica y meníngea en pacientes inmunocomprometidos.¹ Las variedades causantes de enfermedad en humanos son

CORRESPONDENCIA

Roberto Arenas ■ rarenas@hotmail.com ■ tel.: (55) 4000 3000

Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, CP 14080, Del. Tlalpan, Ciudad de México

Cryptococcus neoformans var. *neoformans* (serotipos D y AD) y var. *grubii* (serotipo A) y *Cryptococcus gattii* (serotipos B y C). Son levaduras que, de manera característica, presentan una cápsula compuesta por polisacáridos, visible con tinta china en las preparaciones en fresco.² El principal factor de riesgo es la disfunción inmunitaria celular, entre 80 y 90% de los casos ocurren en pacientes con VIH/SIDA, también predisponen otras causas de inmunocompromiso como tratamiento prolongado con corticosteroides, enfermedad autoinmune, cáncer, enfermedad linfoproliferativa, sarcoidosis, trasplante de órganos, diabetes mellitus, cirrosis hepática e insuficiencia renal crónica.^{2,3}

En general la infección inicia en los alveolos pulmonares, posterior a la inhalación de fragmentos miciliares o esporas, y posteriormente se disemina vía hematogena a la piel y órganos internos, sobre todo al sistema nervioso central. Generalmente la afección pulmonar es asintomática, en la mayoría de los casos se presenta como neumonía, pero también se informan criptococomas pulmonares. Los síntomas ocurren en 35 a 59% de los enfermos e incluyen tos (54%), expectoración mucoide (32%), dolor torácico (46%), fiebre, disnea y hemoptisis.⁴ El SNC es el primer sitio donde se disemina la infección y constituye la complicación más grave, ocurre en 60 a 70% de los casos y se presenta como meningitis subaguda en 97% de los pacientes, meningoencefalitis subaguda o crónica en 2% o criptococoma en 1%. Se manifiesta por cefalea frontotemporal y retroocular (75%), náuseas y vómito (10%), deterioro mental variable, psicosis, visión borrosa, fotofobia, nistagmus, hemiparesia, rigidez de la nuca y signos de Kernig y Brudzinski (50 por ciento).⁵

Las lesiones cutáneas se presentan en 10 a 20% de los casos con criptococosis meníngea y/o pulmonar, por diseminación hematogena o linfática, la sintomatología es escasa, con prurito leve o dolor leve. Las manifestaciones óseas se desarrollan en 5 a 10% de los pacientes y usualmente son osteolíticas o semejan abscesos fríos. Otras formas menos comunes de criptococosis incluyen: miocarditis, coriorretinitis, hepatitis, peritonitis, absceso renal, prostatitis, miositis y afectación adrenal.^{4,5}

En México, la elevada prevalencia de enfermedades que cursan con inmunosupresión, principalmente VIH/SIDA,⁵ genera una mayor importancia de la criptococosis como infección oportunista, y la meningitis criptococica es una complicación frecuente en este contexto,⁶ de lo cual deriva el interés y la relevancia del estudio de las características clínicas y de laboratorio e imagen en los pacientes con este diagnóstico en nuestra población.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo, con el objetivo de revisar las características clínicas y epidemiológicas de los casos de criptococosis en pacientes mexicanos. Se identificaron enfermos con diagnóstico de meningoencefalitis criptococica admitidos en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", en el período de octubre de 2012 a octubre de 2014.

Los casos se definieron mediante un cultivo positivo de líquido cefalorraquídeo con aislamiento de *Cryptococcus* spp., independientemente de que los pacientes contaran con algún otro estudio diagnóstico.

Se utilizó un formato estándar para evaluar los casos y recolectar datos de los expedientes clínicos, incluyendo sexo, edad, factores predisponentes, presentación clínica, síntomas y signos, tiempo de evolución, resultados de estudios diagnósticos de laboratorio y de imagen, serología de VIH, tratamiento médico y resultado de la terapia.

Resultados

Durante el período de evaluación se detectaron siete pacientes en los cuales se aisló *Cryptococcus* spp. en cultivo de líquido cefalorraquídeo. La edad media fue de 41 años, con un rango de 23 a 64 años, seis de ellos entre el tercer y quinto decenios de la vida. Seis pacientes fueron hombres (85.7%) y una mujer. En cuanto a los factores predisponentes, seis de ellos tenían infección por VIH, y en un paciente el único factor de inmunosupresión detectado fue diabetes mellitus. En uno de los casos el diagnóstico de VIH se realizó de forma previa a la presentación de criptococosis y se encontraba en tratamiento con terapia antirretroviral altamente efectiva. En los otros cinco pacientes el cuadro clínico de criptococosis fue la primera manifestación clínica que condujo a la sospecha y diagnóstico de la infección por VIH. En tres casos se realizó estudio de citometría de flujo para determinación de subpoblación linfocitaria, con resultado de células CD4 de 34/ μ L, 52/ μ L y 12/ μ L, respectivamente.

Los síntomas y signos de presentación, por orden de frecuencia, fueron confusión y alteración del estado mental en los siete casos (100%), cefalea en cinco casos (71.4%), náusea y vómito en cinco casos (71.4%), fiebre en cinco casos (71.4%), signos meníngeos en cuatro casos (57.1%), focalización neurológica en tres casos (42.9%); hidrocefalia e hipertensión intracraneana en dos casos (28.6%), tos en dos casos (28.6%), alteraciones visuales en un caso (14.3%) y convulsiones en un caso (14.3%). El tiempo medio del inicio de los síntomas a la búsqueda de atención médica y diagnóstico fue de 17 días, con un rango de siete a 28 días.

Tabla 1. Características de siete pacientes con meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*

	TOTAL N = 7	%
Datos demográficos		
• Sexo femenino	1	14.3
• Sexo masculino	6	85.7
• Edad media	40.8 (23-64)	
Factores de riesgo		
• Infección por VIH	6	85.7
• Diagnóstico por manifestación clínica inicial de criptococosis	5	83.3
• Diabetes mellitus	1	14.3
Síntomas y signos de presentación		
• Cefalea	5	71.4
• Náusea/vómito	5	71.4
• Fiebre	5	71.4
• Alteración del estado mental	7	100
• Tos	2	28.6
• Alteraciones visuales	1	14.3
• Signos meníngeos	4	57.1
• Convulsiones	1	14.3
• Hipertensión intracraniana	2	28.6
• Focalización neurológica	3	42.9
Tiempo medio inicio de síntomas-búsqueda de atención médica	17 días (7-28)	
Presentación clínica		
• Neurocriptococosis	7	100
• Criptococosis diseminada	1	14.3
• Lesiones cutáneas por criptococosis	1	14.3
Métodos diagnósticos		
• Examen directo en LCR	7	100
• Aislamiento en cultivo de LCR	7	100
• Aislamiento en hemocultivo	1	14.3
• Antígeno en LCR	3	42.9
• Antígeno en suero	1	14.3
Diagnóstico por imagen		
• Tomografía cerebral	7	100
◊ Normal	1	14.3
◊ Anormal	6	85.7
• Resonancia magnética	3	42.9
◊ Normal	0	0
◊ Anormal	3	42.9
LCR: líquido cefalorraquídeo.		

La forma de evolución fue aguda en un caso y subaguda en seis casos (86 por ciento).

La presentación clínica correspondió a neurocriptococosis en seis pacientes y criptococosis diseminada en un paciente, en quien además de la meningoencefalitis se demostró coroiditis, orquiepididimitis y criptococcosis cutánea. Este paciente presentaba una dermatosis disemi-

nada en el tronco y las extremidades superiores, caracterizada por múltiples lesiones papulares de 3-4 mm, de color violáceo, con bordes regulares, bien definidos; la biopsia de piel demostró hallazgos histopatológicos compatibles con sarcoma de Kaposi, pero además la presencia de levaduras con halo claro periférico, dentro de histiocitos multinucleados, intensamente positivos con la tinción de PAS, correspondientes con *Cryptococcus*. Durante su estancia intrahospitalaria, en seis pacientes se detectaron 10 casos de enfermedades infecciosas concomitantes, incluidos cuatro casos de neumonía atípica, uno de candidiasis orofaríngea, uno de pielonefritis, uno de histoplasmosis diseminada y tres casos de condiloma acuminado.

En los siete pacientes el examen directo con tinta china en líquido cefalorraquídeo fue positivo. En todos los casos la especie aislada en el cultivo de dicho líquido correspondió a *Cryptococcus neoformans*. En tres pacientes se realizó además determinación de antígeno *C. neoformans* en líquido cefalorraquídeo, detectando títulos de 1:10, 1:256 y 1:1024, respectivamente. En un paciente se determinó antígeno *C. neoformans* en suero, con resultado positivo a título de 1:512. En un paciente se realizó además hemocultivo, en el que también se aisló *Cryptococcus neoformans*.

En cuanto a las características del líquido cefalorraquídeo, la presión de apertura se registró únicamente en un paciente, con valores altos de 110 cmH₂O. Un paciente presentó proteínas normales, mientras que en seis se observó hiperproteinorraquia con una media de 85 mg/dl, con un rango de 51 a 125. En los siete casos hubo hipoglucorraquia, con una media de 29.71 mg/dl y un rango de ocho a 57. En los siete pacientes se realizó tomografía de cráneo como estudio diagnóstico adicional, en seis de ellos (85.7%) hubo hallazgos anormales inespecíficos,



Figura 1. Tomografía computarizada de cráneo en fase venosa, donde se observa lesión incipiente hipodensa, mal definida, hacia el tálamo del lado derecho, con edema periférico.

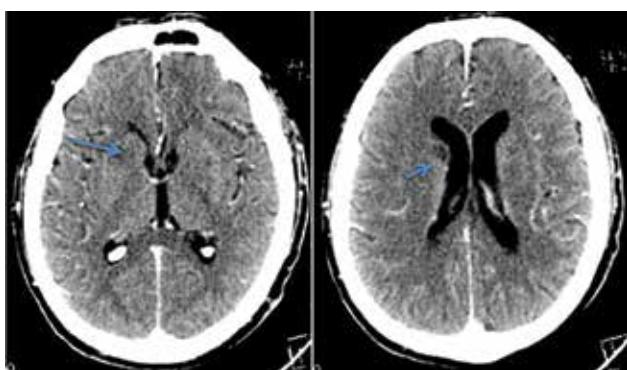


Figura 2. Cortes axiales de tomografía computarizada de cráneo con medio de contraste, en los cuales se evidencia lesión localizada hacia el brazo anterior de la cápsula interna y subependimaria del lado derecho, de aspecto hipodenso y con realce periférico, leve edema adyacente.

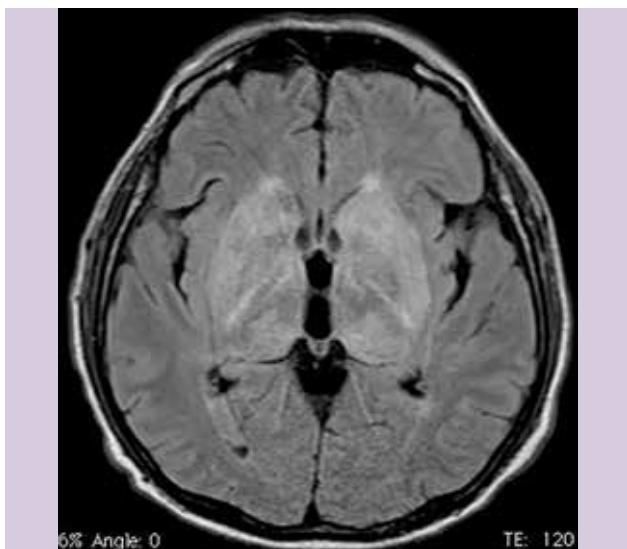


Figura 3. Resonancia magnética de cráneo, secuencia FLAIR donde se identifica intensidad de señal heterogénea a nivel de los núcleos de la base, sin definir una lesión en particular.

principalmente áreas hipodensas irregulares con realce anular al medio de contraste y en algunos casos asociado a edema cerebral. Además, en tres pacientes se complementó con resonancia magnética, y en todos ellos hubo hallazgos anormales inespecíficos con intensidad de señal heterogénea.

Discusión

A pesar de que constituye una de las principales infecciones oportunistas en nuestro país, sobre todo en el grupo de pacientes con VIH/SIDA, en este estudio se detectaron pocos casos de neurocriptococosis en un período de dos años; en todos ellos se utilizó más de un método de laboratorio para detectar infección por *Cryptococcus*, lo cual es importante para aumentar la sensibilidad diagnóstica. Las

características demográficas y factores de riesgo en esta serie de casos coincidió con lo reportado previamente en la literatura,¹⁻⁵ con predominio en el sexo masculino y en todos los casos asociado a factor de inmunodeficiencia, predominando infección por VIH/SIDA en 85.7 por ciento.

Cabe notar que sólo en un paciente el diagnóstico de VIH/SIDA estaba previamente establecido, en el resto la neurocriptococcosis fue la manifestación clínica que condujo al diagnóstico de la inmunodeficiencia adquirida. Esto refleja un problema diagnóstico tardío de VIH/SIDA y es relevante debido a que entre las estrategias propuestas para la prevención de morbilidad y mortalidad por criptococcosis meníngea se incluyen el diagnóstico y tratamiento temprano de infección por VIH, profilaxis con cuenta de CD4 < de 100 células/ μ L, así como tamizaje y tratamiento para infección subclínica para criptococcosis,⁶ de forma que se deben tener en cuenta consideraciones similares para otro tipo de complicaciones graves en este grupo de pacientes.

En el paciente con diagnóstico antes establecido de VIH/SIDA y con tratamiento antirretroviral altamente efectivo, los títulos de antígeno de *Cryptococcus neoformans* se encontraban por arriba del valor de corte, 1:8, demostrado con 100% de sensibilidad y 96% de especificada para predecir criptococcosis meníngea durante el primer año de terapia antirretroviral altamente específica.⁷

En lo que respecta a las características clínicas, se ha reportado que hasta 50% de los pacientes con SIDA cursan con síntomas respiratorios al momento del diagnóstico de criptococcosis, y en 78% de los casos en cuatro meses previos al diagnóstico;^{8,9} sin embargo, en nuestra serie esta proporción fue menor, ya que los síntomas respiratorios previos o aunados al cuadro de neurocriptococcosis ocurrieron sólo en dos casos. Además, a diferencia de lo previamente descrito sobre el cuadro clínico de criptococcosis meníngea en donde en pacientes con VIH positivo el síntoma más frecuente es cefalea y en enfermos VIH negativo es fiebre, en nuestra serie la manifestación clínica predominante estuvo constituida por alteraciones en el estado mental, lo cual es el predictor más importante de mal pronóstico en este grupo de pacientes.⁶

En el estudio de líquido cefalorraquídeo se ha observado que la hiperproteinorraquia correlaciona con el grado de respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central, y a mayor concentración de proteínas en LCR la respuesta a antifúngicos es mejor,¹⁰ en nuestra serie 85.7% de los pacientes cursaron con hiperproteinorraquia.

Los hallazgos anormales en los estudios de imagen en pacientes con neurocriptococcosis son altamente frecuentes. En una investigación realizada mediante resonancia

magnética en 87 pacientes con meningitis criptococólica, hasta 63% de ellos presentó lesiones específicas, consideradas como dilatación de espacios de Virchow-Robin, criptococomas o pseudoquistes, nódulos o masas con reforzamiento, hidrocefalia, meningitis, edema focal e infartos, pero en 14% de los casos únicamente se observan alteraciones inespecíficas.¹¹ En esta serie sólo se detectaron alteraciones inespecíficas en resonancia magnética, y en tomografía cerebral destacó la presencia de lesiones con reforzamiento en anillo que han sido previamente reportadas.¹¹

Considerando la morbilidad y mortalidad que ocasiona la neurocriptococosis y el difícil diagnóstico de esta infección por la inespecificidad de los síntomas, los estudios en nuestra población son relevantes para detectar las características demográficas, clínicas y radiológicas más frecuentes que nos permitan sospechar la infección, sobre todo en el contexto de inmunosupresión.

BIBLIOGRAFÍA

- Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with cryptococcosis according to immune status. *PLOS ONE* 2013; 8(3): e360431. doi: 10.1371/journal.pone.0060431.
- Rodríguez C, Arenas R, Moreno G et al. Micosis sistémicas en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana/SIDA. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105(1): 5-17.
- Lizarazo J, Linares M, Bedout C, Restrepo A et al. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional. 1997-2005. *Biomédica* 2007; 27(1): 94-109.
- Vázquez D, Perusquia A, Hundeiker M, Bonifaz A. Opportunistic yeast infections: candidiasis, cryptococcosis, trichosporonosis and geotrichosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11(5): 381-93.
- Vázquez O, Martínez I, Campos T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediatr Mex* 2005; 26(1): 18-20.
- Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Dauar RF, Boulware DR. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2013; 17(3): 353-62.
- Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M et al. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48(7): 856-62.
- Antorini S. New insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. *ISRN AIDS* 2013; 471363. doi: 10.1155/2013/471363.
- Driver JA, Saunders CA, Heinze-Lacey B, Sugar AM. Cryptococcal pneumonia in AIDS: is cryptococcal meningitis preceded by clinically recognizable pneumonia? *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1995; 9(2): 168-71.
- Huang L, Ye H, Qu J, Liu Y et al. Analysis of cerebrospinal fluid protein concentrations of patients with cryptococcal meningitis treated with antifungal agents. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 333-7.
- 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(6): 668-75.