

Criptococosis cerebral en una paciente inmunocompetente. Reporte de caso

César Raúl Aguilar-García,* Jesús García-Acosta,†
Lilian Ocampo Hernández,§ Nadia Yolanda García Velázquez^{||}

RESUMEN

La criptococosis del sistema nervioso central (SNC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunoafectados; sin embargo, su presentación en sujetos inmunocompetentes es extremadamente infrecuente y provoca una diversidad de manifestaciones clínicas, desde masas granulomatosas intraparenquimatosas denominadas criptococomas hasta alteraciones de la conducta y meningismo. A continuación se presenta el caso de una mujer de 49 años de edad, inmunocompetente, con criptococosis cerebral.

Palabras clave: Criptococosis, inmunocompetente, líquido cefalorraquídeo.

ABSTRACT

Cryptococcosis of the central nervous system (CNS) is a major cause of morbidity and mortality in immuno-affected patients; however, its presentation in immunocompetent patients is extremely rare causing a variety of clinical manifestations, from intraparenchymal granulomatous masses called criptococomas, up to behavioral disorders and meningismus. Following, the case of a 49-year-old immunocompetent woman with cerebral cryptococcosis is presented.

Key words: Cryptococcosis, immunocompetent, cerebrospinal fluid.

Recibido para publicación: 03 diciembre 2014. **Aceptado para publicación:** 25 marzo 2015.

* Médico Internista e Intensivista. Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva,
Hospital General de Texcoco del Instituto de Salud del Estado de México.
Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna. HGZ Núm. 197,
Instituto Mexicano del Seguro Social.

† Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Texcoco,
Instituto de Salud del Estado de México. Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.
HGZ Núm. 197, Instituto Mexicano del Seguro Social.

§ Médico Interno de Pregrado. Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, IPN.

^{||} Médico Interno de Pregrado. Escuela Superior de Medicina, IPN.

Correspondencia:

César Raúl Aguilar-García
Hospital General de Texcoco «Bicentenario».
Unidad de Cuidados Intensivos.
Calle Francisco Sarabia s/n, Col. San Juanito, 56120, Texcoco de Mora, Edo. de México.
E-mail: miymc2010@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es la más frecuente de las infecciones fúngicas del sistema nervioso central (SNC). El *Cryptococcus neoformans* es un hongo saprofita encapsulado dimórfico perteneciente a la familia de los basidiomicetos. Se presenta en forma filamentosa (hifas) o como levadura. Son células esféricas de 5 a 15 micrómetros (μm) de diámetro, con cápsula retráctil gruesa.¹

El complejo *C. neoformans* incluye al *C. neoformans* y *C. gattii*. Según antígenos específicos de la cápsula mucopolisacárida (manosa con D-xilosa y D ácido glucurónico) y análisis filogenético, el complejo se divide en *C. neoformans* variedad *grubii* (serotipo A), *C. neoformans* variedad *neoformans* (serotipo D) y *C. gattii* (serotipos B y C); AD se considera el quinto serotipo del complejo.

El hábitat de las variedades *grubii* y *neoformans* (más comunes en pacientes con VIH) se encuentra en la excreta de palomas (*Columba Livia*) y árboles de eucalipto, detritus de *Cassia* sp. y semillas de *Moquilea tomentosa*. *C. gattii* (más común en inmunocompetentes) se aísla de detritus, flores, *Eucalyptus camaldulensis*, acacias, *Ficus* y almendros.²⁻⁶

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 49 años que cría aves de corral. Tiene diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento con insulina intermedia. Inició su padecimiento dos meses previos a su hospitalización con cefalea universal intensa, desorientación, alucinaciones visuales y auditivas, náuseas y vómito en proyectil. Posteriormente (un mes y medio atrás), presentó crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas. Sufrió traumatismo craneoencefálico por caída desde su propio plano de sustentación; fue valorada en el Servicio de Urgencias y egresada. Reingresó en varias ocasiones por cefalea, sin precisar etiología y recibiendo manejo sintomático; además, persistió con náuseas y vómito.

Cuatro días previos al internamiento, disminuyó la ingesta de alimentos. Presentó imposibilidad a la deambulación por paresia y afasia, siendo ésta la razón de su nuevo ingreso a urgencias; el diagnóstico inicial fue ataque isquémico transitorio.

La exploración física mostró signos vitales con tensión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia cardiaca de 84 por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto, temperatura de 36 grados centígrados. Regular estado de hidratación, pálida; Glasgow de 11 puntos, gesticulación a la maniobra de Foix; funciones mentales no valorables por

afasia; isocoria y normorreflexia; diámetro pupilar de 4 mm, fuerza de 3/5 Daniels. Sensibilidad íntegra, reflejos osteotendinosos aumentados, Kerning, Brudzinski y Binda negativos, sin atáxicos ni corticoespinales, marcha no valorable; cardiopulmonar y abdomen sin alteraciones, llenado capilar de 3 segundos y glucosa capilar de 102 mg/dL.

Paraclínicos iniciales:

Glucosa: 71	Ca: 9.4	Monocitos: 1.2
Creatinina: 0.6	Na: 131	EO: 100/mm ³
Urea: 33	K: 3.2	Hb: 12.9
BUN: 15.2	Cl: 95	Hto: 38.4
AU: 3.2	Leucocitos: 12.1	Plaquetas: 392,000
TGO: 59	NE: 9	INR: 0.9
Albúmina: 3.4	Li: 1.9	TTP: 27.3

LCR turbio; no se observaron eritrocitos; leucocitos 10 mm³, PMN 100%, glucosa 25 mg/dL, proteínas totales 57.3 mg/dL; DHL 38; con tinción de GRAM se observaron levaduras; tinta china positiva para *Cryptococcus*.

TAC de cráneo simple: discreto borramiento de surcos cerebrales de forma generalizada.

Por lo anterior, se inició manejo con anfotericina B con una dosis inicial de 35 mg por día; posteriormente, 50 mg/día y fluconazol 800 mg por día. Se solicitó una prueba de VIH rápida, la cual reportaron positiva; para corroborar el diagnóstico, se solicitó ELISA, que fue negativo; simultáneamente, se pidió prueba Western Blot, que también resultó negativa (Figura 1).

Durante su evolución, la paciente cursó con desequilibrio hidroelectrolítico, picos febriles que cedieron con tra-



Figura 1.

Líquido cefalorraquídeo, vista macroscópica.

tamiento; se realizó TAC de cráneo de control con infarto cerebral a nivel de la cápsula externa posterior derecha, hemorragias lenticulares con predominio derecho y atrofia córtico-subcortical (Figura 2).

Se decidió su egreso del Servicio de Medicina Interna ya con una dosis acumulada de anfotericina B de 1,580 mg, decidiéndose su manejo de forma ambulatoria. Se egresó despierta, reactiva, orientada, pero con hipoacusia como secuela. El Laboratorio Estatal de Salud Pública confirmó criptococo *gattii* (Figura 3).

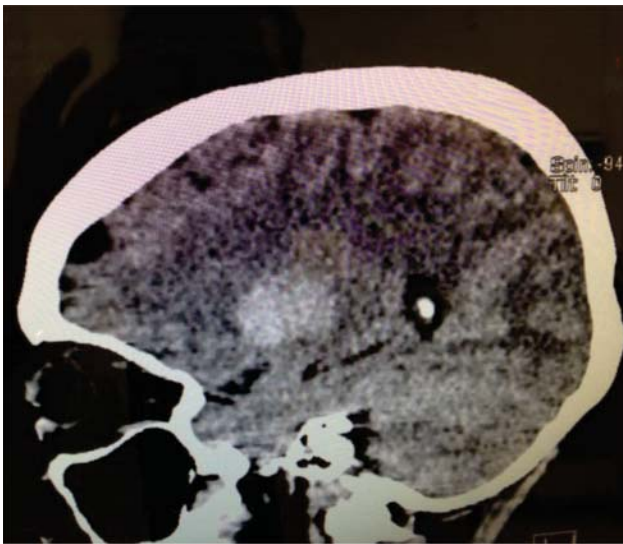


Figura 2. Infarto cerebral con hemorragias lenticulares.

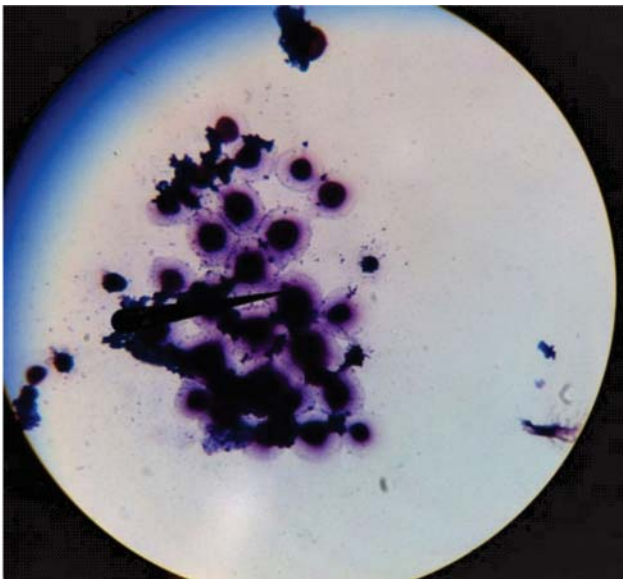


Figura 3. Criptococo *gattii*.

DISCUSIÓN

Algunos autores citan a Zencker en 1861 como descubridor; otros mencionan que fue identificado en 1894 por Burse y Buschke en Alemania.⁷ En 1916, Studdard y Cutler describieron la patología. La vía de entrada es por inhalación de basidioesporas. Cuando ingresa al alveolo, es fagocitado por macrófagos, escapando de factores defensivos por expresión de ácido siálico, biosíntesis de melanina, manitol, fosfolipasa, superóxido dismutasa, y por la presencia de polisacáridos capsulares como GXM –que es antifagocítico–, bloqueando la respuesta inmune al reducir la producción de anticuerpos.

Los macrófagos atraen leucocitos CD4 y CD8, activando la vía humoral a través del complemento; se forman células gigantes alrededor de la levadura y controlan la infección, lo que se expresa como colonización asintomática del tracto respiratorio. Posteriormente, disemina vía hematogena, con tropismo al SNC por avidez de catecolaminas, que usa para síntesis de melanina y nutrición por fenolooxidasa.^{8,9}

Con menor frecuencia, la vía de entrada es la piel y mucosas. En VIH, el hongo genera mecanismos para evadir la respuesta inmune y se expresa como enfermedad diseminada. Con invasión pulmonar no da síntomas o produce tos mucosa escasa, fiebre, dolor pleurítico, malestar, baja de peso, estertores y, radiográficamente, pseudotumores conocidos como criptocomas, tumefacción hiliar, infiltrado parenquimatoso difuso; son raras las cavernas y derrame pleural.

En la piel puede haber pústulas, celulitis, úlceras en 1-5%, raro por inoculación traumática. Puede haber osteoartritis 5-10%, osteomielitis con destrucción lenta hasta formar abscesos neoformativos (de ahí que se le llame *neoformans*) en huesos largos, cráneo y vértebras. Se ha descrito afección visceral, prostática y endoftalmitis.^{2,4-6}

Los principales factores de riesgo para infección por criptococo son VIH/SIDA (78.1%), uso de esteroides (4.1%), enfermedad autoinmune (2.3%), trasplante (1.3%), diabetes mellitus (1.1%), cirrosis hepática (.9%) y falla renal crónica (.3%).^{1-3,7,8} En un estudio colombiano de 12 casos, la edad promedio de presentación fue 39 años; predispuso la infección por VIH en 58%.¹⁰

El compromiso cerebral puede tomar forma leptomeníngea, lesión expansiva o encefálica. La forma leptomeníngea se veía en enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico o linfomas, lo cual cambió con la aparición del VIH/SIDA, aumentando la incidencia de infección por *Cryptococcus neoformans*. En países con alta prevalencia de VIH/SIDA, la criptococosis es una de las causas más comunes de meningitis, incluso más fre-

cuenta que *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*. La prevalencia en trastornos que perturban la inmunidad celular, como receptores de trasplantes, linfoproliferativas y SIDA, hace que se catalogue como infección oportunista.^{1,2,4,5}

La presentación más común es meningoencefalitis subaguda o crónica. Hay cefalea intensa con o sin fiebre, malestar general, visión borrosa, diplopía, alteración del estado mental, trastorno de personalidad, confusión, demencia, pérdida de la memoria, ataxia cerebelosa, paraparesia espástica, neuropatía craneal II, VII, VIII, IX, X, XII por hidrocefalia o aracnoiditis basal, papiledema, signos meníngeos, letargia y coma. Puede asociarse a criptocoma pulmonar poco frecuentemente, más con variedad *C. gattii*.

El curso de la enfermedad es progresivo por semanas a meses, pero puede ser subclínico y por años, con periodos de mejoría y normalización de LCR.^{2,3,6-8} Los cambios patológicos son los de una meningitis granulomatosa; puede haber quistes en la corteza cerebral.

Antes de 1950, la criptococosis diseminada era fatal; con la aparición de la anfotericina, la supervivencia llegó hasta 70% en criptococosis meníngea, dependiendo del estado del huésped. Con la asociación de flucitosina, se acortó el tratamiento y disminuyó la mortalidad, pero a pesar de los antirretrovirales, continúa siendo causa de morbimortalidad donde sólo se cuenta con anfotericina B, para la cual no se ha establecido la dosis mínima eficaz, lo que implica mayor estancia hospitalaria, efectos adversos e infecciones nosocomiales agregadas.^{2,11,12}

El diagnóstico se realiza mediante aislamiento del hongo en cultivo agar Sabouraud (sensibilidad 90%). No tiñe con hematoxilina eosina, sí con argénticas: Gomori, metenammina de plata. Otro apoyo diagnóstico es la detección de antígenos capsulares por látex o inmunoensayo enzimático. El látex para criptococo puede alcanzar una sensibilidad del 99% a títulos > 1:2,048; da falsos positivos (factor reumatoide, macroglobulinas séricas de LES, cáncer, *Trichosporum* sp., bacilos Gram negativos, contaminación durante el pipeteo de laboratorio y jabones usados para el lavado de láminas portaobjetos) y falsos negativos (estadios muy tempranos de enfermedad, títulos muy altos debido al efecto prozona y criptocomas).

Cuando los títulos disminuyen indica respuesta a la terapia; títulos estables sugieren terapia inadecuada. En algunos pacientes tratados, el título puede permanecer positivo en niveles bajos por un periodo indefinido, durante el cual el hongo no se encuentra vivo, especialmente en individuos con VIH, quienes eliminan el antígeno con dificultad.

En el LCR se encuentra pleocitosis linfocitaria, hiperproteinorraquia leve e hipogluorraquia. Pueden tener

citoquímico de LCR normal 17% de pacientes VIH. La tinta china es positiva 70-90% en SIDA y 50% sin SIDA. El examen directo con tinta china tiene sensibilidad de 75% en muestra centrifugada. Puede continuar positiva a pesar del tratamiento correcto debido a que las levaduras muertas permanecen en el LCR (2,6,7).¹² El porcentaje de positividad del LCR pretratamiento va de 84 a 100%, cultivo 96%, Gram 85%, tinta china 94%, látex, inmunoensayo enzimático y PCR 100%.²

No hay estudio de imagen patognomónico. Puede haber TAC de cráneo normal o con nódulos únicos o múltiples (criptococomas), edema cerebral, hidrocefalia o realce meníngeo. La IRM es más sensible para detectar nódulos dentro del parénquima cerebral, meninges, núcleos basales y mesencéfalo.

Las guías prácticas para el tratamiento de la meningitis por criptococo de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas sugieren:

Sin VIH: fase de inducción con anfotericina B deoxicolato 0.7-1 mg/kg/d más flucitosina 100 mg/kg/d por cuatro semanas (evidencia B-II).

Fase de consolidación con fluconazol 400 a 800 mg diarios por ocho semanas y terapia de mantenimiento con fluconazol 200 mg/día por 6 a 12 meses (evidencia B).

Con VIH: fase de inducción con anfotericina B 0.7 a 1 mg/kg/día más flucitosina 100 mg/kg/d por dos semanas.

Fase de consolidación con fluconazol 400 mg diarios por ocho semanas.

Fase de mantenimiento con fluconazol 200 mg vía oral, diario por un año (evidencia A-I) o más dependiendo del éxito de la terapia HAART (evidencia A).¹⁰⁻¹²

La anfotericina liposomal tiene menos efectos adversos que la B, particularmente nefrotoxicidad. El pronóstico de los pacientes depende de la administración oportuna del tratamiento, el estado inmune del enfermo y factores de mal pronóstico iniciales (en LCR baja celularidad, hipogluorraquia, tinta china positiva, látex para criptococo mayor a 1:1,024, alteraciones mentales, cultivos positivos extracraneales, hipertensión intracraneal). Hasta un tercio tienen secuelas como amaurosis, sordera, parálisis de nervios craneales e hidrocefalia.²

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso MD, Ramiro GE, Espino LE. Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente. *Med Int Mex*. 2013; 29: 210-212.
2. Chretien F, Lortholary O, Kansau I, Neuville S, Gray F, Drome F. Pathogenesis of cerebral *Cryptococcus neoformans* infection after fungemia. *JID*. 2002; 186 (15): 522-530.
3. Díaz PJ, García VJ, Mantilla HG, Pradilla AG. Criptocoma en el sistema nervioso central de un paciente no inmunoaffectado. *Rev Neurol*. 2008; 46: 97-101.

4. Gómez AB, Zarco ML. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb*. 2011; 27 (1): 19-28.
5. Guevara CJ, González GL, Urbáez CJ, Fermín S. Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en escolares inmunocompetentes. *Invest Clin*. 2009; 50 (2): 231-239.
6. Jarrín MK, Cordovez NM, Vera PE. Criptococomas cerebrales en un paciente inmunocompetente: Reporte de un caso. *Med Pre*. 2012; 2 (1): 23-33.
7. Flores CI, Pérez RA, Novelo RV, Bonifaz A. Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2003; 62 (2): 96-101.
8. Gámez RO, Romero CD, Bizet AO. Meningoencefalitis letal por criptococosis en una mujer de mediana edad. *MEDISAN*. 2013; 17 (10): 1-5.
9. Lizarazo J, Mendoza M, Palacios D, Vallejo A, Bustamante A, Ojeda E et al. Criptococosis ocasionada por *Cryptococcus neoformans* var. *gatti*. *Acta Méd Colomb*. 2000; 25 (4): 171-178.
10. Zamora BT, Agredo RD, Agredo SJ. Criptococosis cerebral: análisis de 12 casos y revisión de la literatura. *Medicina (Bogotá)*. 2013; 35 (2): 104-122.
11. Mesquita Da Costa M, Martins TF, Ribeiro ST, Magalhães de Brito MT. Cryptococcosis a risk for immunocompromised and immunocompetent individuals. *The Open Epidemiology Journal*. 2013; (6): 9-17.
12. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID*. 2010; 50 (1): 291-322.