

## © Criptococosis meníngea y tuberculomas en SIDA

Arce-Rosas Jorge Iván<sup>a</sup>, García-Castro José Alain<sup>a</sup>

### Resumen

Masculino de 22 años con diagnóstico de SIDA C3 que presenta un cuadro de cefalea de evolución subaguda persistente, náuseas, vómitos, pérdida de peso y disminución de la agudeza visual. El paciente es diagnosticado con criptococosis meníngea y recibe tratamiento antifúngico con Anfotericina B y fluconazol durante 14 días y posteriormente recibiendo sólo fluconazol como tratamiento de sostén. El cuadro clínico remite, a excepción de la disminución visual. Aproximadamente 1 mes posterior a su egreso, es reingresado por haber presentado crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, se realiza Tomografía Axial Computarizada de cráneo en la que se evidencian masas frontales previamente no existentes. Se realiza determinación de anticuerpos para *Toxoplasma gondii* los cuales resultan negativos, la cuantificación de adenosin desaminasa de líquido cefalorraquídeo fue de 15 U/L. Ante la ausencia de una recaída de criptococosis meníngea u otra infección neuronal se inicia manejo con antifímicos, resultando en mejoría del paciente.

En la progresión de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, las infecciones oportunistas son cuadros clínicos recurrentes, siendo de las más comunes la criptococosis y la tuberculosis (TB) en cualquiera de sus presentaciones. La TB y la criptococosis meníngea son enfermedades oportunistas, que afectan de manera importante al SNC y que comparten muchas características y manifestaciones clínicas, por lo tanto siempre ante la sospecha de alguna de ellas se debe pensar en la otra como diagnóstico diferencial.

**Palabras clave:** adenosin desaminasa, anfotericina B, criptococosis meníngea, fluconazol, tuberculosis, Virus de Inmunodeficiencia Humana.

## Meningeal cryptococcosis and tuberculomas in AIDS

### Abstract

22 year old male diagnosed with AIDS in stage C3 presents sub-acute and persistent cephalalgia, nausea, vomit, weight loss and diminished visual acuity. Diagnosis of meningeal cryptococcosis is made, and antifungal 14 day treatment with amphotericin B and fluconazole is administered. Forward to this, maintenance treatment with only fluconazole continues. All symptoms subside except to the diminished visual acuity. A month after being checked out from the hospital he is admitted again in account of generalized tonic – clonic seizures. Cranial CT scan is performed, in which new frontal masses are shown. Antibodies for *Toxoplasma gondii* are negative; adenosine deaminase in cerebral spine fluid is 15 U/L. In absence of relapse of meningeal cryptococcosis or other nervous infection, antituberculous treatment is administered, resulting in clinical improvement in the patient.

Progression of Human Immune Deficiency virus leads to recurrent opportunistic infections, most frequently cryptococcosis and tuberculosis (TB) in any of their presentations. These two entities affect Central Nervous System and share many clinical manifestations, which is why in clinical suspicion of one of them the other has to be taken into account as differential diagnosis

**Key words:** adenosine deaminase, amphotericin B, fluconazole, Human Immune Deficiency Virus, meningeal cryptococcosis, tuberculosis.

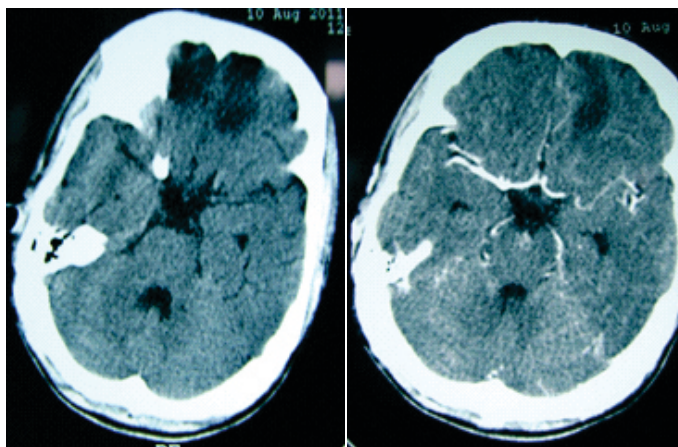
a. Médico Pasante en Servicio Social de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 36145501/36147244.  
Contacto al correo electrónico: alain\_1502@hotmail.com  
Arce-Rosas JI, García-Castro JA. Criptococosis meníngea y tuberculomas en SIDA. Rev Med MD 2011;3(2):120-123.

## Presentación del caso

Masculino de 22 años de edad, homosexual, quien inicia con un cuadro de cefalea de evolución subaguda, persistente y progresiva que se acompaña de náuseas, vómitos y disminución en la agudeza visual derecha. El paciente acude a consulta con médico particular, quien debido a los factores de riesgo solicita prueba de *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) resultando positivo, posteriormente se realiza prueba confirmatoria con Western-Blot. El paciente es referido a nuestra unidad hospitalaria donde se aborda la cefalea con Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo, en la que no se observa lesión ocupante, desviación de la línea media u otra alteración, por lo que se realiza punción lumbar (PL) obteniéndose líquido cefalorraquídeo (LCR) macroscópicamente en agua de roca y se registra una presión de apertura de 550 mm de agua. Se realizan tinciones de tinta china, Gram, Kinyoun, citológico, citoquímico y cultivo de LCR, además de antígenos capsulares para *Cryptococcus neoformans* (CN). Se reporta tinción con tinta china positiva y antígenos capsulares para CN positivos con títulos de 1:512, hipoglucorraquia de 20 mg/dl (glucemia central de 95 mg/dl) e hiperproteinorraquia de 60 mg/dl. También se realiza conteo de linfocitos CD4<sup>+</sup> y carga viral, los cuales resultan con una carga de 1,040,000 copias y conteo de 10 células con 4%. Se inicia manejo con anfotericina B 50 mg/día y fluconazol 200 mg cada 12 hrs.

La evolución del cuadro clínico es regular ya que el paciente presenta secuelas de la criptococosis meníngea al presentar Hipertensión Intracraneal (HI) caracterizado por cefalea, vómitos en proyectil, hipoacusia leve bilateral y un empeoramiento en la disminución visual que progresa a amaurosis derecha y disminución en la presión del globo ocular izquierdo. El paciente es valorado por el departamento de oftalmología, reportando atrofia de retina y de papila sugestivos de daño a nervio óptico, por lo que se solicita Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de cráneo en la que se observan dos lesiones isquémicas en ganglio lenticular (putamen) y subcortical-periventricular en lóbulos parietales; ambas del lado izquierdo, con atrofia de nervio óptico derecho. Estas lesiones son compatibles con secuelas de HI secundaria a la criptococosis meníngea. El paciente recibe tratamiento agudo con anfotericina B y fluconazol durante 14 días y continúa con fluconazol como terapia de sostén a las dosis antes mencionadas, teniendo cultivo negativo para CN al día 7 de tratamiento.

Sin embargo, el paciente continua con HI y presenta crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (se descarta causa metabólica, alteración electrolítica y traumatismo) por lo que se realiza nueva TAC de cráneo donde se visualizan dos nuevas lesiones hipodensas frontales irregulares (Imagen 1), por lo que se realiza nueva RMN de cráneo en las que además de las lesiones frontales, se observa una lesión parieto-frontal izquierda con edema perilesional que a la aplicación de contraste tiene realce en anillo. En la espectroscopía existe predominio de N-Acetil aspartato sobre la colina indicando el carácter inflamatorio de la lesión. (Imagen 2). Se realizan anticuerpos para *Toxoplasma gondii* los cuales resultan



**Figura 1.** TAC de cráneo simple y contrastada evidenciando lesiones frontales irregulares sin efecto de masa con pobre captación de material de contraste.

negativos. Se toma nueva muestra de LCR para estudio, solicitándose tinciones, antígenos capsulares para CN, cultivo y *Polymerase chain reaction* (PCR) para virus JC y Adenosin Desaminasa (ADA).

Las tinciones son negativas, los títulos de los antígenos de CN se reportan 1:256, cultivo negativo, PCR para virus JC también negativo y un ADA con niveles de 15 U/L. Con este resultado, se sospecha de tuberculosis meníngea en variedad de tuberculomas, se inicia manejo con antifímicos y corticoides, con lo que el paciente evoluciona favorablemente, sin presentar crisis convulsivas y con una mejoría paulatina de la afección visual.

## Discusión

La criptococosis meníngea es una infección subaguda o crónica del sistema nervioso central ocasionada por el microorganismo *Cryptococcus neoformans*, el cual es una levadura encapsulada perteneciente a la familia de los Basidiomicetos, quien en más del 50% de los casos afecta al sistema nervioso central (SNC). Existen cuatro serotipos: A, B, C, y D. El complejo CN incluye al *C. neoformans* y *C. gattii*. Según los antígenos específicos de la cápsula mucopolisacárida y el análisis filogenético, el complejo se divide en *C. neoformans* var *grubii* (serotipo A), *C. neoformans* var *neoformans* (serotipo D), y *C. gattii* (serotipos B y C).<sup>1</sup> Los principales factores de riesgo para la infección por el criptococo son el antecedente de infección por VIH (78.1%), el uso de esteroides (4.1%), la enfermedad autoinmune (2.3%), el tumor sólido o malignidad (1.9%), el trasplante (1.3%), la diabetes mellitus (1.1%), la cirrosis hepática (0.9%), la falla renal crónica (0.3%) y causas no establecidas (13.2%).<sup>2,3</sup> En el caso de la infección por VIH, el conteo promedio de células CD4<sup>+</sup> al momento del diagnóstico están en un número menor a 200 /μl.<sup>2</sup>

Por lo general en pacientes inmunocompetentes, la primo infección por este hongo puede cursar como cuadros asintomáticos o cuadros respiratorios leves, sin embargo en pacientes con VIH/SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) el hongo genera mecanismos para evadir la



respuesta inmune y se expresa como una enfermedad diseminada.<sup>4</sup> La meningo-encefalitis es la principal forma de presentación, esta variante es mortal sin el tratamiento adecuado, sus manifestaciones clínicas incluyen: cefalea, náusea, pérdida del equilibrio, demencia, irritabilidad, confusión y visión borrosa; la presencia de fiebre y rigidez de nuca suelen ser leves o inexistentes. La presencia de edema de papila es evidente en un tercio de los casos al momento del diagnóstico y la pérdida rápida y permanente de la visión puede ocurrir, dejando un escotoma central o atrofia óptica. También se puede presentar parálisis o paresia de nervios craneales, existiendo en una cuarta parte de los casos. La presencia de datos de lateralización es rara a menos de que haya la presencia de lesiones focales llamadas criptocomas los cuales son lesiones focales generalmente localizadas en ganglios basales.<sup>2</sup>

El diagnóstico se puede realizar por diversos métodos: el cultivo el estándar de oro (sensibilidad de 90%) es una prueba económica pero requiere en promedio de 5 a 7 días en tener el crecimiento del hongo. La aglutinación en látex para el antígeno de *C. neoformans* detecta concentraciones tan bajas como 25-60 ng del antígeno por mL de fluido del cuerpo y puede ser positivo cuando el cultivo y la tinta china son

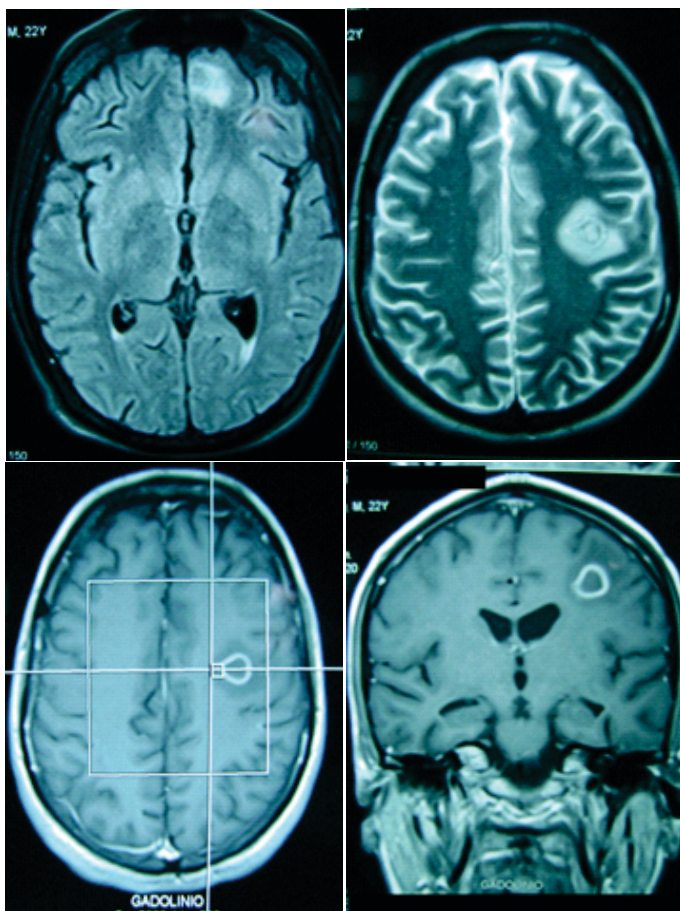
negativos.<sup>5</sup> El látex para criptococo puede alcanzar una sensibilidad de 99% en pacientes con títulos mayor que 1:2048.<sup>6</sup> Los estudios citológicos y citoquímicos de LCR generalmente presentan pleocitosis linfocitaria, hiperproteínorraquia leve e hipoglucoorraquia. Un conteo de leucocitos  $>10$  cel/ $\mu$ L y una presión de apertura de  $\geq 250$  mm de agua son factores de mal pronóstico.<sup>2</sup> La tinción con tinta china es positiva en 70-90% de los pacientes con SIDA, y en solo 50% en los pacientes sin SIDA.<sup>6</sup>

El tratamiento agudo recomendado es con anfotericina B con dosis de 0.7 a 1 mg/kg al día, combinada con flucitosina en dosis de 100 mg cada 6 hr durante 2 semanas.

Después con dosis de mantenimiento con fluconazol 400 mg diarios durante 8 semanas, para continuar a dosis de 200 mg diarios durante un año.<sup>7</sup> El edema cerebral, manifestado por dolor de cabeza, confusión o visión borrosa deberá de ser tratado mediante punción lumbar diaria para evitar la ceguera. El pronóstico de los pacientes depende de la administración adecuada y oportuna del tratamiento, el estado inmunológico del paciente y los factores de mal pronóstico presentes al ingreso.<sup>2</sup>

La TB en la variante de meningitis es el diagnóstico diferencial más importante, ya que generalmente ocurre en pacientes con conteo de  $CD4^+$  muy bajos (menores a 100), pocas ocasiones causan lesiones focales por lo que imagenológicamente son similares y el análisis del LCR suele ser similar en estudios citológicos y citoquímicos. En este caso, el paciente no presentó afectación pulmonar por lo que no se sospechaba de extensión a SNC de TB. Sin embargo, en el cultivo de LCR creció la micobacteria. La TB tiene un mayor impacto en el curso en la infección por VIH ya que incrementa la replicación viral.<sup>8</sup> La meningitis tuberculosa se debe a una diseminación hematógica de la lesión pulmonar primaria o a la rotura de un tubérculo subependimario en el espacio subaracnoideo. La punción lumbar resulta esencial para hacer el diagnóstico.<sup>9</sup> La principal presentación en forma de tuberculomas es menos común.<sup>10</sup>

En el análisis del líquido cefalorraquídeo existe elevación de la presión de apertura en la PL en el 50% de los casos. Las proteínas se encuentran entre 100 y 200 mg pero pueden llegar a 1 ó 2 gramos en pacientes con bloqueo espinal. Existe pleocitosis con predominio de linfocitos (fase temprana) y monocitos (fase tardía), aunque la cuenta celular puede ser normal o alcanzar hasta 4000 céls/ $mm^2$ . La glucosa se encuentra disminuida en más del 50% en relación con la glucemia central. Es por eso que en la presencia de una meningitis linfocítica en la que se descarten otras etiologías y con la evidencia imagenológica o bacteriológica de TB en otro órgano, se debe iniciar el tratamiento empíricamente.<sup>11</sup> La tinción de Ziehl-Nielsen detecta los bacilos en el 25% de los casos, el análisis de cuatro muestras de LCR incrementa la posibilidad de detección hasta en el 87%. El cultivo puede ser positivo del 25 al 75% de los casos, pero requiere de 4 a 8 semanas para su crecimiento. Las pruebas indirectas que miden la respuesta del huésped al bacilo incluyen los niveles de ADA, la permeabilidad anormal de la BHE (Barrera Hematoencefálica) con la prueba de partición del bromuro y la detección de anticuerpos para el bacilo tuberculoso.<sup>12</sup> El



**Figura 2.** Resonancia Magnética de cráneo simple y con contraste en la que se evidencian lesiones frontal izquierda y parieto-frontal ipsilateral con captación de material de contraste en anillo.

análisis de los niveles de ADA para diagnóstico de TB meníngea tiene una sensibilidad que va desde el 88 al 100% y una especificidad que va del 91 al 99% con títulos superiores a 10 U/L teniendo un valor predictivo positivo de 88.8% y un valor pronóstico negativo de hasta 95%.<sup>13,14</sup>

### Conclusiones

La TB y la criptococosis meníngea son enfermedades oportunistas, que afectan de manera importante al SNC y que se presentan en una gran cantidad de pacientes infectados con VIH/SIDA además de que comparten muchas características y manifestaciones clínicas, por lo tanto siempre ante la sospecha de alguna de ellas se debe pensar en la otra como diagnóstico diferencial. Dentro de las manifestaciones clínicas de ambas entidades se encuentran: dolor de cabeza, náusea, pérdida del equilibrio, demencia, irritabilidad, confusión y visión borrosa. Tanto la fiebre y rigidez de nuca suelen ser leves o inexistentes.

En un caso como el que presentamos, en donde no existía evidencia de infección por *M. tuberculosis* y ante la aparición de lesiones cerebrales con resultados similares en los análisis de LCR, el uso de ADA es una herramienta valiosa para el diagnóstico, ya que el inicio de tratamiento está relacionado con disminución en la morbi-mortalidad de los pacientes.

### Referencias bibliográficas

1. Sidrim JJ, Costa AK, Cordeiro RA, Brilhante RS, Moura FE, Castelo-Branco D. *et al.* Molecular methods for the diagnosis and characterization of *Cryptococcus*: a review. *Can J Microbiol.* 2010;56:445-58.
2. John E. Bennett, *Cryptococcosis*. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Edition. Estados Unidos de América. Mc.Graw-Hill. 2005, 2001, 1998, 1994, 1991, 1987, 1983, 1980, 1977, 1974, 1970, 1966, 1962, 1958. Pag. 1182-1184.
3. Jairo L, Melva L, Catalina De B, ET AL. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultado de nueve años de la encuesta nacional, 1997–2005. *Biomedica* 2007; 27:94-10.
4. Del Poeta M, Casadevall A. Ten Challenges on *Cryptococcus* and *Cryptococcosis*. *Mycopathologia.* 2011 Sep 24. [Epub ahead of print]
5. Jarvis JN, Harrison T. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; 21:2119-29.
6. Derek S, Siphon D, Navin P, Martin D. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults with an emphasis on resource-limited settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD005647.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR* 2009;58(No. RR-4):38-40.
8. Garg RK, Sinha MK. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Neurol.* 2011 Jan;258(1):3-13. Epub 2010 Sep 17.
9. Mario C. Raviglione, Richard J. O'Brien. Tuberculosis. Harrison "Principios de Medicina Interna", 16ª Edición, México, Mc Graw Hill Interamericana editores S.A. de C.V., 2006, páginas 1062-1076.
10. Martínez HR *et al*, Tuberculosis del Sistema Nervioso Central; Conceptos actuales. *Rev Mex de Neurociencia*, 2000,1(1).
11. Garg RK. Tuberculous meningitis. *Acta Neurol Scand.* 2010 Aug;122(2):75-90. Epub 2010 Jan 6.
12. Palou E, *et al.* Tuberculosis y SIDA: Una co-infección eficiente. *Rev Med Hondur* 2010;78(1).
13. Gupta BK, Bharat V, Bandyopadhyay D. Sensitivity, Specificity, Negative and Positive Predictive values of Adenosine Deaminase in patients of tubercular and non-tubercular serosal effusion in India. *J Clin Med Res.* 2010 May 19;2(3):121-6.
14. Corral I, Quereda C, Navas E, Martín-Dávila P, Pérez-Eliás MJ, Casado JL, Pintado V, Cobo J, Pallarés E, Rubí J, Moreno S. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Jun;23(6):471-6. Epub 2004 May 13.