

MICOLOGÍA

CRIPTOCOCOSIS ASOCIADO A VIH / SIDA (A propósito de un paciente)

Shirley Brizuela Cruz*

Natalia Montero Brenes**

SUMMARY

Cryptococcosis is a potentially fatal fungal disease. It is caused by one of two species; *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus Gatti*. It is defining opportunistic infections for AIDS. The prevalence of cryptococcosis has been increasing over the past 20 years for many reasons, including the increases in incidence of AIDS and the expanded use of immunosuppressive drugs. Cryptococcal meningitis is believed to result from dissemination of the fungus from either and observed of unappreciated pulmonary infection.

INTRODUCCIÓN

La epidemia del VIH se expande rápidamente incrementando su presencia en cada una de las regiones geográficas del mundo, sin que se tenga una idea clara y precisa aun de cómo actúan sus determinantes económicos, sociales y culturales. (1). La tendencia es ascendente desde 1983 hasta 1998, de 1998 en adelante la tendencia es descendente con la consecuente disminución en el número de casos nuevos de SIDA registrados en el país. Esto significa una disminución en el registro de los casos, pero no nos da una idea exacta de lo que realmente

sucede con la transmisión del VIH (1). El advenimiento de la pandemia del SIDA he originado un aumento de la incidencia de la meningoencefalitis criptococcica del 2 al 12%, modificaciones en la presentación clínica y cambios en el tratamiento. (2). La meningitis por *C. Neoformans* es la tercera causa de afectación del SNC en pacientes con SIDA después del complejo demencia- SIDA y toxoplasmosis (2).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino 30 años, Costarricense, Bombero voluntario en el Cantón de

* Hospital Golfito. Área de Emergencias

** Hospital Golfito. Área de Vigilancia Epidemiológica

Golfito, Comerciante, Soltero, Primaria Incompleta (5to grado) Antecedentes de cefalea migraña sin otros antecedentes patológicos de importancia conocidos. Conocido etilista: 1/4litro cada 2 meses y Tabaquista activo de 1 paquete cada día desde los 12 años, Farmacodependiente: consumo de marihuana y cocaína último consumo hace aproximadamente 6 meses. Con Tatuajes múltiples y conductas sexuales de alto riesgo. Diestro. Consulta por historia de Fiebre cuantificada Intermitente de aproximadamente un mes de evolución asociado principalmente a cefalea fronto occipital, intensidad 10/10, asociado a fotofobia y dolor abdominal generalizado e inespecífico, hiporexia, anorexia, mal estado general y pérdida de peso de más o menos 8 kg en un mes. A la evaluación física encontramos paciente consciente, orientado con fascies de agudamente enfermo, febril (38,7°C) presión arterial 110/66 mmHg, frecuencia cardíaca: 108 latidos por minuto, saturación de oxígeno del 98% con aire ambiente, eupneico, cardiopulmonar estable, Adenopatías cervicales pequeñas no dolorosas. No se documentan otros hallazgos de importancia al examen físico. Se le realizan laboratorios su primer día de consulta: Hb: 10,2g/dl, Hto: 29,9% plaquetas: 187.000/ul, leucocitos: 5,15/ul neutrofilos: 75%. AST:

18U/l, ALT: 12 U/L, Fosfatasa Alcalina: 70 U/L, GGT: 35U/L, Bilirrubina Total: 0,35 mg/dl, Bilirrubina Directa: 0,10mg/dl, Bilirrubina Indirecta: 0,3mg/dl Creatin Kinasa: 105 U/L, VES: 31 mm/hra, Examen General de Orina: normal, sin hallazgos patológicos. Por lo que se abordó como un Síndrome Febril Tropical y se dejan controles de laboratorio a los tres días donde se documentan los siguientes hallazgos: Hb: 9,5 g/dl Hto: 28,5g/dl, plaquetas: 228.000/ul, leucocitos: 4,58 /ul 71,9% neutrofilos, 85% segmentados, 14% linfocitos 1% monocitos. Gota Gruesa: No se observan hematozoarios. A los dos días de su primera consulta paciente continua febril en franco mal estado general, con cefalea intensa persistente intensidad 10/10 asocia dolor abdominal predominantemente en epigastrio y mesogastrio, por lo cual se ingresa y completan estudios por Fiebre de origen desconocido y se inicia tratamiento con Penicilina sódica IV y se completan laboratorios. Serología por leptospira; negativo, Serología por dengue: Anticuerpos IgM, anti virus Dengue: Negativo 0.078, HIV: pendiente resultado, HBV: pendiente resultado, HCV: pendiente resultado, células LE: negativo, Toxoplasma: pendiente resultado hasta este momento. Se toma Hemocultivo: Negativo a los 7 días, Urocultivo: Negativo, Espudo por BK y por piógenos;

Negativo. Frotis de Heces: Guayaco Negativo con Quistes (++) por *Endolimax nana*.

Punción Lumbar: Cantidad 2ml, Aspecto transparente, No coágulos, Proteínas Totales: 90mg/dl, Glucosa: 38,9 mg/dl eritrocitos 2 mm³, crenocitos 0%, Leucocitos: 0 mm³, linfocitos: 0%, segmentados 0%. Tinción Gram: No se observan bacterias VDRL: no reactivo. Al tercer día de ingresado en el servicio de Medicina Interna paciente persiste febril, con cefalea persistente como síntoma predominante. Al examen físico no hallazgos de signos meníngeos ni alteraciones neurológicas. Se le realiza TAC de Cerebro con medio de contraste IV y de senos paranasales: Estudio dentro de los límites normales y desviación del tabique nasal y concha bullosa cornete medio izquierdo.

Ultrasonido: Hígado normal, Vesícula normal, vías biliares: normales, Riñones: Normales, retro peritoneo, sin observar imagen de masa, adenopatías ni colección, vejiga normal, próstata normal, No se aprecia imagen sugestiva de masa, quiste, ni líquido libre pero sí leve dilatación difusa de asas intestinales con ligero aumento de la peristalsis. Al 10mo día de su ingreso el paciente persiste sintomático, febril con cefalea muy intensa parieto occipital e inicia con incontinencia Urinaria, por lo que se decide trasladar a

Hospital Central para completar estudios diagnósticos. Se le inician estudios complementarios documentándose HIV Western-blot: Positivo. Hemograma con diferencial: Recuento de blancos: $10,5 \times 10^3$, recuento de rojos: $3,77 \times 10^6$, Hb: 10,9g/dl, Hto: 31%, plaquetas: 241.000, 13% linfocitos, 75% neutrofilos, morfología de glóbulos rojos: anisocitosis: + / Microcitos: +. Epstein Barr IgM: Negativo. Se repite el estudio del Líquido Cefalorraquídeo: Análisis: Glucosa en L.C. R 57 mg/dl, Globulinas LCR: negativo, Microproteínas: 31 mg/dl. Color Incoloro aspecto ligeramente turbio, 9ml de cantidad, leucocitos $7 / \text{mm}^3$, eritrocitos $3 / \text{mm}^3$, Tinta China: positivo. Cultivo del LCR: Cultivo positivo a las 48 horas de Incubación, Observación de Tinción de Gram 1+ células levaduriformes, Microorganismo aislado: *Cryptococcus neoformans*. V.D.R.L: no Reactivo. Punción de entrada mayor 50 cm H₂O, glicemia concomitante: 160 mg/dl Hemocultivo positivo a las 47 horas por *Cryptococcus neoformans*, Tinción de Gram: células levaduriformes PCR: 4.63mg/dl. Citomegalovirus: Negativo, Epstein Barr: Negativo, Toxoplasma M: Negativo, Toxoplasma G: 208,6 UI/l, V.D.R.L: No Reactivo, Tifoideo H/ Tifoideo O: No reactivo, Paratifoideo: A / B: No reactivo, Brucella: No reactivo Proteus

OX 19: No reactivo HBsAg: 0.77 S/N, HCV Ac: 0.36S/CO. Con lo anterior se establece el diagnóstico de VIH – Criptococosis meníngea en este momento paciente con cefalea persistente asocia diplopía y se inicia tratamiento con Anfotericina 80mg por día. Al día siguiente paciente con franco deterioro de su cuadro clínico con cefalea persistente, diplopía asociando hipoacusia, desorientación y datos de hipertensión endocraneana. A los dos días del Ingreso inicia con convulsiones tónico clónicas generalizadas de aproximadamente 45 segundos de duración, que cedió de forma espontánea, sin relajación de esfínteres, por lo que se le inicia Epamín 1g IV STAT y posteriormente cada 8 horas. Al 4to día de su ingreso paciente hipoactivo y sin respuesta al llamado, Glasgow 11, por lo que se realiza TAC de cráneo: sin ventriculomegalia, sin datos de hidrocefalia. Por lo anterior se decide realizar punción Lumbar descompresiva recolectando aproximadamente 9 cc de líquido como agua de roca. Al 5to día de su ingreso paciente persiste con alteración del sensorio, con Hipertensión Arterial (240/120mmHg) y desaturaciones 70% SO₂. Al examen físico en este momento paciente sin interacción con el medio, comatoso, con pupilas midriáticas, patrón respiratorio Irregular, PA: 240/120

mmHg, FC: 60 latidos por minuto, SO₂: 70%, bradicárdico que posteriormente pasa a Asistolia

DISCUSIÓN DEL CASO

Cryptococcus neoformans, un hongo en forma de levadura, es el microorganismo causal de la criptococosis. Existe diversidad genética y antigénica entre las cepas de criptocococ. *C. Neoformans* y *C. Gatti* son patógenos para seres humanos. Actualmente la mayoría de los autores los subdividen a *C. neoformans* en dos variedades más: *grubii* (Serotipo A) y *neoformans* (serotipo D). La enfermedad tiene dos patrones generales de manifestaciones: 1) Criptococosis pulmonar sin evidencia de diseminación extrapulmonar y 2) criptococosis extrapulmonar (sistémica) con o sin meningoencefalitis. Los estudios serológicos han demostrado que, aunque la infección por criptococos es común en individuos con buena respuesta inmunitaria, la enfermedad criptococcica es relativamente poco común en ausencia de trastornos inmunitarios. Los individuos con alto riesgo para criptococos incluyen pacientes con cánceres hematológicos, receptores de trasplantes de órganos sólidos que requieren tratamiento inmunodepresor continuo y personas con enfermedades que precisan de

tratamiento con glucocorticoides así como pacientes con infección avanzada por VIH y con recuento de leucocitos T CD4+ <200/ul. *C. neoformans* se encuentra con frecuencia en suelos contaminados con excretas de aves y puede recuperarse con facilidad de tierras poco iluminadas y húmedas, contaminadas con excretas de palomas. Por el contrario *C. gattii* habita en diversas especies arborícolas, lo que incluye varios tipos de eucaliptos. La variedad *grubbii* (serotipo A) es mucho más común que la variedad *neoformans* (serotipo D). la criptococosis causada por variedades de *C. neoformans* ocurre sobre todo en individuos con SIDA y con otras formas de alteración de la respuesta inmunitaria. En cambio la enfermedad relacionada con *C. gattii* no se asocia con una deficiencia inmunitaria específica y a menudo ocurre en individuos con buena respuesta inmunitaria. Se adquiere por inhalación de partículas infecciosas en aerosoles. Por lo general se manifiesta clínicamente como meningoencefalitis crónica. La afección al SNC por lo general se manifiesta en forma de síntomas y signos de meningitis crónica como cefalea, fiebre, letargo, déficit sensorial y de la memoria, paresia de los pares craneales, deficiencia visual y signos de irritación meníngea. La meningitis criptococcica

difiere de la meningitis bacteriana en que los pacientes infectados por *Cryptococcus* manifiestan síntomas de semanas de duración. Además las características clásicas de la irritación meníngea pueden estar ausentes. Los casos de evolución lenta pueden manifestarse en forma de demencia subaguda. La meningitis criptococcica puede causar pérdida súbita de la visión. En un pequeño número de casos se desarrolla fiebre. La afectación pulmonar puede seguir una evolución lenta y en la mayor parte de los casos probablemente no es motivo de búsqueda de atención médica. Las lesiones cutáneas son poco comunes y pueden ser muy variables.

El diagnóstico se realiza con la visualización de la cápsula de células micóticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) teñido con tinta china. Una prueba útil es la detección del antígeno criptococcico (cryptococcal antigen, CRAg) en LCR y sangre, se basa en la detección serológica de polisacárido criptococcico y es sensible y específica. La meningoencefalitis criptococcica a menudo se asocia a hipertensión intracraneal, que se cree es la causante de la lesión encefálica y de los pares craneales. Con respecto al tratamiento se recomienda en los pacientes con afección del SNC en un hospedador con SIDA tiene dos fases: tratamiento de inducción

(dirigido a reducir la carga micótica y aliviar los síntomas) y tratamiento de mantenimiento de por vida (para evitar la recaída sintomática) se recomienda un régimen de Anfotericina B (0,7-1 mg/kg) mas flucitosina (100mg) por día por dos semanas seguido por fluconazol (400mg/día) por al menos 10 semanas y más tarde tratamiento de mantenimiento de por vida con fluconazol (200mg/día). El tratamiento apropiado de la criptococosis del SNC requiere atención cuidadosa al tratamiento de la hipertensión intracraneal, lo que incluye la reducción de la presión por medio de la punción lumbar terapéutica repetida y colocación de endoprótesis. En cuanto al pronóstico para la criptococosis del SNC, los marcadores de mal pronóstico son resultado positivo en el análisis de líquido cefalorraquídeo para levaduras con tinta china (evidencia de carga micótica elevada), y otros datos en el líquido cefalorraquídeo como aumento de la presión, baja concentración de glucosa, pleocitosis baja (>2 células/ul), así como la recuperación de levaduras de sitios extra neurales, ausencia de anticuerpos contra *C. neoformans*, concentraciones del antígeno criptococcico sérico o en el líquido cefalorraquídeo de >1:32 y tratamiento concomitante con glucocorticoides o cánceres hematológicos. Las complicaciones de la criptococosis

del SNC incluyen deficiencia de los pares craneales, pérdida visual y trastornos cognitivos.

RESUMEN

Criptococcosis es una enfermedad fúngica potencialmente fatal. Ésta es causada por uno de dos especies; *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus Gatti*. Esta es una infección oportunista definida para SIDA. La prevalencia de la criptococcosis ha ido en aumento en los últimos 20 años por muchas razones, incluyendo el incremento en la incidencia de AINES y el extendido uso de medicamentos inmunosupresivos. La meningitis criptococcica se cree que es el resultado de la diseminación de hongos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson and Joseph Lozcalzo. Harrison Principios de Medicina 17th edición. Mc Graw Hill. Mexico D.F. p. 1251-1253.
2. Bonham S, Meya D. Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. National Institutes of Health. 2008.
3. Castañón L. Criptococcosis. Universidad Nacional Autónoma de México. 2012
4. Chamizo H, Salas J, Cruz M. La Situación del VIH/SIDA en Costa Rica. Ministerio de Salud, Consejo Nacional de Atención Integral del VIH/SIDA, Organización Panamericana de la Salud. 2004
5. Khani M, Otremba B. A fatal case of AIDS-defining meningoencephalitis by *C. Neoformans*, sensitive to antifungal therapy. European Journal of Medical Research. 2010.
6. Revenga F, Paracio J. Criptococosis. Revista Piel. Vol. 16, Núm. 7, Agosto-Septiembre 2001.
7. Rodríguez M, Vacarezza M. Meningitis por *Cryptococcus neoformans* - Experiencia clínica y consideraciones terapéuticas. Revista Panamericana de Infectología. 2004
8. Schop J. Protective Immunity Against *Cryptococcus Neoformans* Infection. Mc Gill Journal of Medicine. 2007.
9. Sionov E, Chang Y. Heteroresistance to Fluconazole in *Cryptococcus neoformans* Is Intrinsic and Associated with Virulence. Antimicrob Agents and Chemother. 2009
10. Toledo P, Cartier L. Amaurosis súbita asociada a meningoencefalitis criptocócica. Revista chilena de neuro-psiquiatría. 2011.
11. Voelz K, May R. Cryptococcal Interactions with the Host Immune System. Eukaryotic cell. 2010.
12. Wajanga B, Kalluvya S. Universal screening of Tanzanian HIV-infected adult inpatients with the serum cryptococcal antigen to improve diagnosis and reduce mortality: an operational study. Journal of the International AIDS Society. 2011.
13. Warkentien T, Crum N. An Update on Cryptococcosis Among HIV-Infected Persons. National Institutes of Health. 2010