

Meningoencefalitis causada por *Cryptococcus neoformans*: presentación de un caso

Eduardo Sixto Galindo Portuondo¹, Ana María León Blasco², Rafael Pila Pérez³, Osyalky Ramírez Cancio⁴, Ana Emilia Morell Artola⁵

¹Especialista de I Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva. Master en Urgencias Médicas. Profesor instructor. Servicio de Medicina Intensiva y Urgencia. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey, Cuba

²Especialista de I Grado en Medicina Interna. Master en Urgencias Médicas. Profesor instructor. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey, Cuba

³Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor titular y consultante. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey, Cuba

⁴Licenciada en Microbiología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey, Cuba

⁵Técnica en Microbiología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey, Cuba

RESUMEN

Introducción: La meningitis/meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*, pese a su poca incidencia, es la más frecuente de las infecciones por hongos del sistema nervioso central y presenta una prevalencia cada vez mayor, lo que obliga a tenerla en consideración siempre, especialmente en enfermos inmunosuprimidos.

Caso clínico: Se presenta una paciente mestiza de 23 años de edad, que después de realizársele un legrado con fines de interrumpir el embarazo presentó un cuadro neurológico grave. Basados en la clínica, el examen físico y los complementarios realizados, se le diagnosticó una meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*.

Conclusiones: Se destaca la importancia de los estudios para confirmar el diagnóstico. Especialmente los cultivos del líquido cefalorraquídeo en medios de Sabouraud y tinción con tinta china que evidenciaron en esta paciente la presencia del *Cryptococcus neoformans*. Con la terapéutica con anfotericina B liposomal y fluconazol se consiguió una evolución favorable.

Palabras clave. Meningitis. Meningoencefalitis. *Cryptococcus Neoformans*.

INTRODUCCIÓN

La meningitis/meningoencefalitis criptocócica (MCC) es una forma rara de infección del sistema nervioso, producida por *Cryptococcus neoformans* (CN). Este agente es un hongo levaduriforme, encapsulado y de distribución mundial, aislado con frecuencia en las deyecciones de los cerdos, aves y en el suelo. En el ser humano es capaz de producir un cuadro que varía desde la infección asintomática hasta la meningitis o la sepsis (1,2). La puerta de entrada es casi siempre la respiratoria tras la inhalación del germen en aerosol, diseminándose desde el pulmón hacia otros sitios (2). El 50 %, aproximadamente de los pacientes con infección severa por CN, tienen algún trastorno subyacente de la inmunidad celular que los hace más susceptibles a la misma (2-4), aunque se ha

detectado en pacientes sanos trastornos de la respuesta linfocitaria al antígeno criptocócico.

Mundialmente, casi 1 millón de personas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) desarrollan la MCC cada año. En dependencia del tratamiento, hasta un 70 % muere en 3 meses. Históricamente, casos humanos de criptococosis en climas templados se atribuyen primariamente al CN debido a su distribución a nivel mundial; existiendo otra especie denominada *Cryptococcus gattii* (CG), la que presenta una incidencia baja en inmunodeprimidos y se restringe a regiones tropicales y subtropicales donde es endémico. Sin embargo, desde 1999, las cientos de infecciones por CG se han identificado en Columbia Británica, Canadá, y al noroeste de Estados Unidos de América. Caracterizado como un brote, debiéndose a un posible cambio en la distribución ecológica de CG (3,4).

Es por lo tanto un problema epidemiológico íntimamente asociado al específico geográfico de topografía de los nichos ecológicos de estas dos variedades. La variedad *neoformans* es encontrada

Correspondencia: Dr. Eduardo Sixto Galindo Portuondo.
 Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech".
 Camagüey, Cuba. Correo electrónico:
anamaria@finlay.cmw.sld.cu

en excrementos de animales (principalmente palomas), mientras que la variedad *Gattii* no se ha encontrado nunca en excrementos de pájaro. El anfitrión natural de *gattii* es el árbol de eucalipto. La variedad *gattii*, al contrario de la *neoformans*, raramente causa criptococcosis entre pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) porque su depósito natural es raro en áreas urbanas donde la epidemia sida se centra (3–5).

En nuestro país, aunque es baja su frecuencia, cada vez existe mayor incidencia de MCC, bien por el grado de sospecha diagnóstica o bien por la supervivencia de los pacientes con alteraciones de la inmunidad celular. En el momento actual cobra relevancia debido a que es una infección que a menudo acompaña al SIDA (6).

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de una paciente con un cuadro neurológico compatible con MCC, atendida en la sala de cuidados intensivos del Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenech” de Camagüey, y alertar sobre la necesidad de pensar en esta posibilidad diagnóstica.

CASO CLÍNICO

Paciente mestiza, de 23 años de edad, ama de casa, de procedencia urbana, con antecedentes de salud anterior. Acude refiriendo haberle realizado un legrado para interrumpir el embarazo diez días antes de su ingreso y que estaba presentando fiebre de hasta 40 °C, de una semana de evolución a pesar de haber recibido terapéutica antibiótica, que aparecía a cualquier hora del día y no cedía con medidas antitérmicas, acompañada de cefalea holocraneana intensa, náuseas y vómitos.

En el momento de su ingreso se constató fiebre de 40 °C, con afectación del estado general y taquicardia de 124 latidos por minuto. En el examen neurológico se apreció confusión mental, delirio y compromiso de los nervios craneales I, III, IV, VI, alteraciones de la marcha y signos meníngeos detectados con las maniobras de Kernig y Brudzinsky. El fondo del ojo fue normal.

Es importante señalar que consideramos que el antecedente de manipulación ginecológica solo se menciona como antecedente personal y creemos que no guarda relación alguna con la “puerta de entrada de la enfermedad”.

Estudios analíticos practicados en sala

Hemoglobina: 130 g/L; hematócrito: 0,39 g/L; leucocitos en sangre: $13\,500 \times 10^9/L$ con diferencial a predominio de neutrófilos: 0,95; velocidad de sedimentación globular: 95 mm/hora; glucemia: 4,7

mmol/L; creatinina: 78 mmol/L; transaminasa glutámico pirúvica: 12,3 UI; deshidrogenasa láctica: 185,6 UI; fosfatasa alcalina: 94 UI; amilasa sérica: 28 UI; ácido úrico: 116 mmol/L; proteínas totales: 55,1 g/L; proteínas fraccionadas: 21 g/L; albúmina: 29 g/L; serología de sífilis: no reactiva; VIH: negativo; tres hemocultivos negativos.

El electrocardiograma evidenció taquicardia sinusal. La radiografía de tórax, el ultrasonido de abdomen y ginecológico, al igual que la tomografía computarizada (TC) de tórax y mediastino, abdomen y región pélvica fueron totalmente negativos. La TC de cráneo mostró signos de edema cerebral severo.

Los estudios realizados al líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron:

- Citoquímico: eritrocitos ausentes, leucocitos: $90/10^9/L$, proteínas totales: 0,60 g/L, glucosa: 0,9 mmol/L.
- Estudio bacilo ácido–alcohol resistente: negativo.
- Estudio citológico: negativo de células neoplásicas.
- Estudio serológico de sífilis: negativo.
- Extensión teñida con la tinta china: positivo para CN por observarse levaduras capsuladas y blastoconidias (gemaciones) (**Figura 1**).
- Extensión teñida con la tinción de Gram: positivo para CN por existir células esféricas de 5–15 μm de diámetro que retienen la tinción de Gram y están rodeadas por una cápsula refringente gruesa (**Figura 2**).
- Cultivo del LCR en medio Saboureaud: positivo para CN por la presencia de colonias de color blanco-amarillentas, mucoides, muy similares a la leche condensada (**Figura 3**).

Con el criterio clínico y microbiológico de una MCC se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal endovenosa a 1 mg/kg/d en una sola dosis incrementada gradualmente hasta 3 mg/kg/día en dosis única por 6 semanas, seguido de fluconazol oral a 400 mg/día por 6 semanas.

La paciente mejoró sus manifestaciones clínicas y es egresada totalmente recuperada, siendo asistida en sala de atención al grave durante toda la evolución. Se efectuaron determinaciones de la función renal y hemática de forma periódica durante dicha terapia.

Aunque la paciente fue egresada asintomática, se indicaron chequeos periódicos, ya que las recidivas son tan frecuentes como los fracasos terapéuticos.

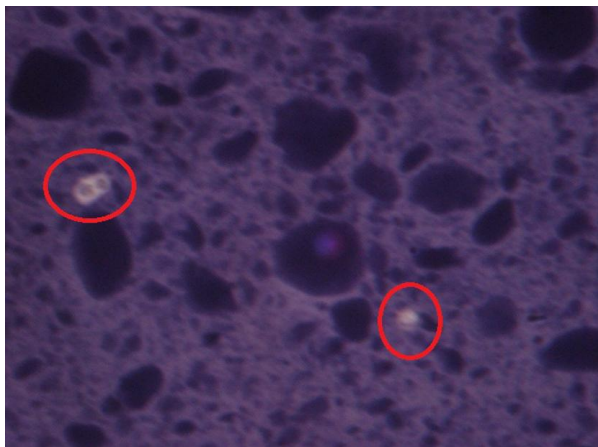


Figura 1. Tinción con tinta china del líquido cefalorraquídeo positivo para *Cryptococcus neoformans* (Proceso de gemación).

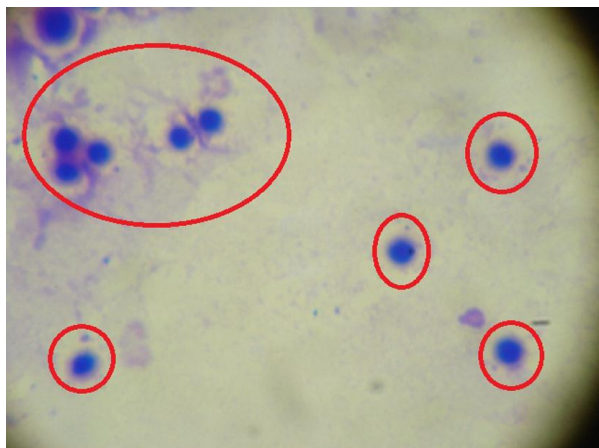


Figura 2. Líquido cefalorraquídeo en tinción de Gram positivo para *Cryptococcus neoformans*.



Figura 3. Cultivo en medio de Sabouraud positivo para *Cryptococcus neoformans*.

DISCUSIÓN

La adquisición de la infección por CN suele ser respiratoria, la forma de presentación más frecuente es la afección del sistema nervioso

central como es la meningoencefalitis aguda, subaguda o puede ser crónica, aunque también puede presentarse como un criptococoma. El tropismo del hongo por el sistema nervioso central parece estar explicado en parte por la abundancia tisular de ciertas sustancias como la norepinefrina y otras catecolaminas substratos de la enzima fenoloxidasasa para la producción de la melanina, compuesto esencial en la virulencia del CN (7).

La presentación clínica puede ser variable, pero los síntomas más frecuentes son la fiebre y la cefalea (6), los que estuvieron presentes en la paciente. La mayoría de los casos tienen una MCC en el momento del diagnóstico, siendo fatal si no se diagnostica y trata correctamente, ocurriendo la muerte en cualquier momento entre dos semanas y varios años después de iniciados los síntomas (5–7).

Los pacientes inmunocompetentes también pueden presentar meningitis o criptococomas locales (5). La meningitis se manifiesta con hallazgos difusos no focales, mientras que los criptococomas con defectos neurológicos focales (6–8). La alteración de las funciones superiores, la depresión del nivel de conciencia y la rigidez de nuca solo están presentes del 20–40 % de los casos y hay papiledema en el 33 %, en el momento del diagnóstico (5–7,9). En esta paciente se constató depresión del nivel de conciencia y rigidez nucal, pero no papiledema. Los déficits neurológicos focales y las convulsiones pueden aparecer habitualmente de forma tardía en un 10 % y en cerca del 25 % sobreviven los trastornos de los nervios craneales, característicamente asimétrica (6–8); presentándose en este caso caracterizadas por: alteraciones olfatorias por afectación del nervio olfatorio y oftalmoparesia dada por ptosis palpebral, limitación de la motilidad ocular, con disminución del reflejo fotomotor y nistagmo horizontal ligero, por afectaciones de los nervios craneales III, IV, VI.

La aparición de fiebre y cefalea en un paciente con SIDA o con factores de riesgo para la infección por el VIH obliga a sospechar criptococosis, toxoplasmosis o un linfoma del sistema nervioso central (10). En los pacientes sin SIDA la MCC es similar a la que ocasionan *mycobacterium tuberculosis*, histoplasmosis, coccidiosis, sarcoidosis, lúes, linfomas y toxoplasmosis (5–8).

El diagnóstico de confirmación de la MCC se basa en los hallazgos del LCR, la tinción con tinta china, el título de *criptolátex* y el cultivo en medio de Sabouraud (2,7,8). El LCR suele mostrar presión elevada, descenso de la glucosa, elevación de las proteínas y conteo celular entre 40 y 400 células con predominio linfocitario (9–11), como observamos en nuestro caso. Un LCR normal no excluye el diagnóstico y en caso de infección comprobada es

un factor de mal pronóstico (5–9,12), por eso se recomienda la tinción con tinta china, el *criptolates* y el cultivo de LCR en todos los pacientes con sospecha diagnóstica y clínica sugestiva (2–9).

La tinción con tinta china es un método barato y rápido que proporciona un diagnóstico de presunción, siendo positiva en el 50 % de los casos (9) y que fue demostrada en la paciente. La determinación de los niveles de antígeno criptocócico es muy útil (10), se debe realizar simultáneamente en suero y LCR, lo cual no pudimos realizar por no disponibilidad del mismo. El cultivo positivo es necesario para el diagnóstico definitivo en el 10–70 % de los casos en las formas diseminadas y en enfermos con SIDA (13–15).

Se citan como factores de mal pronóstico (5–8): tinta china positiva, aumento de presión y disminución significativa de glucosa en LCR, menos de 20 células/ml en el LCR, cultivos positivos en secreciones extraneurales, ausencia de elevación del anticuerpo anticriptocócico, títulos de antígeno superiores en suero o LCR a 1/32, terapia con corticosteroides, tumores linforreticulares y disminución del título de antígeno tras el tratamiento. Habría que añadir a esos factores de riesgo la infección simultánea con VIH (2–7). La paciente mostró varios de estos factores de mal pronóstico, sin embargo respondió adecuadamente a la terapéutica.

La MCC se asocia a una mortalidad de hasta 20–30 % de los pacientes inmunosuprimidos SIDA (2,7,8). Por lo regular los pacientes que curan (70 %) presentan alguna secuela neurológica (10). Sin embargo esta paciente egresó totalmente recuperada.

Actualmente se pueden emplear diversos antifúngicos en el tratamiento de la criptocosis, aunque la anfotericina B sigue siendo el fármaco de elección. A pesar de que no atraviesa bien la barrera hematoencefálica es eficaz para tratar la MCC. Además, es uniformemente activa siendo excepcional la detección de cepas resistentes. La flucitosina alcanza concentraciones elevadas en el LCR y es sinérgica con la anfotericina B y con los imidazoles. No obstante, tiene los inconvenientes de su toxicidad medular, gastrointestinal y cutánea y de que genera resistencias en monoterapia.

El fluconazol es el azol de elección, ya que penetra bien en el LCR y alcanza una elevada concentración en orina (eliminando el nicho prostático), además de su ya mencionado menor grado de toxicidad e interacción farmacológica. Este agente antimicótico por vía oral o en infusión endovenosa se administra a dosis de 400 mg/día (5–15,16).

El itraconazol penetra muy poco en el LCR (aunque como la anfotericina B se ha demostrado su eficacia para tratar la MCC) y no alcanza buenas concentraciones en orina por lo que se recomienda como alternativa al fluconazol en la fase de consolidación en dosis oral de hasta 200 mg dos veces al día. Se han descrito aislados casos con profilaxis primaria o tratamiento de mantenimiento con fluconazol que presentaron disminución de la sensibilidad o resistencia al azol (5–15,16).

El tratamiento de la MCC depende de si la enfermedad se presenta con o sin SIDA, o si tiene manifestaciones pulmonares (6–8,16). Consiste en una prolongada terapia endovenosa (durante 6–8 semanas o más) con una droga antifúngica (anfotericina B en su formulación convencional o lipídica). La adición de una terapia endovenosa u oral de flucitosina mejora la tasa de respuesta y permite reducir la dosis de anfotericina. El fluconazol oral se administra entonces por seis a ocho meses o más (16,17).

Si el paciente no tiene SIDA se puede emplear la anfotericina B convencional (0,6–0,7 mg/kg/día) o liposomal (3 mg/kg/día) sola, durante 6–10 semanas o en combinación con flucitosina por 2 semanas y a continuación fluconazol (400 mg/día) cuando haya mejorado el estado del paciente, por un mínimo de diez semanas (8–11). Los pacientes inmunosuprimidos requieren terapia de sostenimiento con fluconazol oral de por vida (2,5,7,8). El miconazol y el ketoconazol no han demostrado utilidad en el tratamiento de la criptocosis (5,17,18).

CONCLUSIONES

La meningoencefalitis por CN es una enfermedad de aparición clínica poco frecuente. Debe sospecharse siempre ante un cuadro clínico de fiebre de origen desconocido con cefalea. El estudio del LCR con tinta china es el medio diagnóstico inicial de mayor eficacia en nuestro medio. Es necesario tener en cuenta otras entidades que se comportan de forma similar y recordar que todos los pacientes inmunosuprimidos con trastornos neurológicos pueden presentar esta enfermedad, pero también puede presentarse en inmunocompetentes. El diagnóstico precoz y el empleo correcto de la anfotericina B y en general de los medicamentos antimicóticos, es fundamental en el pronóstico de estos casos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice infections disease. 5th ed, New York: John Wiley and Sons; 2000:1460–68.
- Band J, Talavera F, King J, Mylonakis E, Cunha B, editors. *Cryptococcosis*. Emedicine.com. New York. [Internet]. [Actualizado 30 Oct 2009; citado 20 Sep 2010]. [aprox. 20 p.] Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/215354-overview>
- Chen J, Varma A, Diaz MR, Litvintseva AP, Wollenberg KK, Kwon–Chung KJ. *Cryptococcus neoformans* Strains and Infection in Apparently Immunocompetent Patients, China. *Emerging Infectious Diseases Emerg Infect Dis*. 2008;14(5):755–62.
- Iqbal N, DeBess EE, Wohlrle R, Sun B, Nett RJ, Ahlquist AM, et al. *Cryptococcus gattii* Public Health Working Group. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(2):539–44.
- Meyer W, Aanensen DM, Boekhout T, Cogliati M, Diaz MR, Esposto MC, et al. Consensus multi–locus sequence typing scheme for *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *Med Mycol*. 2009; 47(6):561–70.
- Hernández Benedicto R, Pila Pérez R, Holguín Prieto V, Curvelo Vidal L, Torres Vargas E. Meningoencefalitis por *cryptococcus neoformans*: Presentación de tres casos. *Enf Emerg (Esp)*. 2011;13(2):86–91.
- Kauffmar CA. *Cryptococcosis*. In: Arewd WP, Anwitage JO, Clemmons DR, Drazen JM, Griggs RC, Larruso N, eds. *Cecil Medicine (CD – ROM) 23rd ed*, Saunders Elsevier; Philadelphia; 2008.
- Bretraudeau K, Eloy O, Richer A, Bruneel F, Scott–Algara D, Lortholary O, Pico F. Cryptococcal meningo–encephalitis in an apparently immunocompetent patient. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(2):233–7.
- Aragão RE, Muccioli C, Barreira IM, Ribeiro DC, Timóteo CN. Bilateral amaurosis due to *cryptococcus meningoencephalitis*: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(1):101–3.
- Davis JA, Horn DL, Marr KA, Fishman JA. Central nervous system involvement in cryptococcal infection in individuals after solid organ transplantation or with AIDS. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(5):432–7.
- Casa de Vall A. *Cryptococcosis*. In: Fauci As, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hausen ST, Jamenson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison’s Principles of Internal Medicine (CD – ROM) 17th ed*, New York: Mc Graw – Hill; 2008.
- Chayakulkeeree M, Perfect J. *Cryptococcosis*. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(3):507–44.
- Perfect J R. *Cryptococcus Neoformans*. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell, Douglas and Bennett’s, eds. *Principles and practice of infectious disease*, 6th ed, Orlando: Churchill Livigstone; 2006:2997–3009.
- Lin TY, Yeh KM, Lin JC, Wang NC, Peng MY, Chang FY. Cryptococcal disease in patients with or without human immunodeficiency virus: clinical presentation and monitoring of serum cryptococcal antigen titers. *J Microbiol Immunol Infect*. 2009;42(3):220–6.
- Lee YC, Wang JT, Sun HY, Chen YC. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(5):338–45.
- Eric Searls D, Sico JJ, Bulent Omay S, Bannykh S, Kuohung V, Baehring J. Unusual presentations of nervous system infection by *Cryptococcus neoformans*. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(7):638–42.
- Sivasangeetha K, Harish BN, Sujatha S, Parija SC, Dutta TK. Cryptococcal meningoencephalitis diagnosed by blood culture. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(3):282–4.
- Pfaller MA. Global trends in the antifungal susceptibility of *cryptococcus neoformans* (1990–2004). *J Clin Microbiol*, 2006;43(5):2163–7.

Meningoencephalitis due to *Cryptococcus neoformans*: a case report

ABSTRACT

Introduction: The meningitis/meningo–encephalitis caused by *Cryptococcus neoformans* is the more frequent clinical presentation of infection by fungus in the central nervous system, with a progressive increment of prevalence in the last years and actually is necessary to think always about this possibility and especially in patients with immunodeficiency.

Case report: Female, 23 years old, who presented a serious neurological disease a few days after a provoked abort. By the clinic symptoms, physical examination and the results of tests realized, she was diagnosed as a patient with meningitis/meningo–encephalitis by *Cryptococcus neoformans*.

Conclusions: Studies such as cultivation of cerebrospinal fluid in Sabouraud and Indian ink staining of cerebrospinal fluid showed the *Cryptococcus Neoformans* and corroborated the diagnosis. The treatment was completed with liposomal amphotericin B and fluconazole; the evolution was favorable and the patient was asymptomatic after antifungal therapy.

Key words. Meningitis. Meningoencephalitis. *Cryptococcus neoformans*.

Recibido: 22.11.2012. Aceptado: 18.03.2013.

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Galindo Portuondo ES, León Blasco AM, Pila Pérez R, Ramírez Cancio O, Morell Artola AE. Meningoencefalitis causada por *Cryptococcus neoformans*: presentación de un caso. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. [Internet] 2014 [citado día, mes y año];4(2):148–52. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/139>

© 2014 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

ISSN 2225–4676

Editores: Dr. P. L. Rodríguez García y Dr.C. R. J. García García