



Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en adolescente con desnutrición

Cryptococcus neoformans meningoenkephalitis in a malnourished teenager

A. Wilfredo Trejo-Espino¹, Alejandro Ramírez-Izcoa^{1,2}, Swany Alvarado-Rivera¹, Carlos Godoy-Mejía³, Renato Valenzuela-Castillo⁴

- 1 Servicio Médico Social, Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras.
- 2 ASOCEM, Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras.
- 3 Servicio de Medicina Pediátrica, Hospital Escuela Universitario. Tegucigalpa, Honduras.
- 4 Departamento de Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras.

Correspondencia

Alejandro Ramírez-Izcoa,
alejandros_izcoa@hotmail.es

Recibido: 22/08/2016

Arbitrado por pares

Aprobado: 21/09/2016

Citar como: Trejo-Espino AW, Ramírez-Izcoa A, Alvarado-Rivera S, Godoy-Mejía C, Valenzuela-Castillo R. Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en adolescente con desnutrición. *Acta Med Peru.* 2016;33(3):232-5

RESUMEN

La criptococosis es una micosis causada por dos hongos levaduriformes encapsulados del género *Cryptococcus*, ingresa al organismo por vía inhalatoria con diseminación al sistema nervioso central, su prevalencia es mayor en inmunodeprimidos por VIH SIDA. Presentamos el caso de un paciente masculino de 13 años de edad, VIH negativo, de la etnia Lenca, procedente de zona rural de Honduras, con historia de contacto prolongado con heces de paloma (*Columba livia*), quien se presentó con síndrome de hipertensión endocraneana. Tinta china de líquido cefalorraquídeo reportó levaduras encapsuladas compatibles con *Cryptococcus neoformans* spp confirmado por cultivo. Su único antecedente de inmunosupresión fue la desnutrición. Tuvo evolución favorable con la terapia combinada anfotericina b y fluconazol.

Palabras clave: Meningoencefalitis; *Cryptococcus neoformans*; Desnutrición; Micosis; Anfotericina B (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Cryptococcosis is a fungal infection caused by two encapsulated yeasts of the genus *Cryptococcus*. The microorganism enters the body through inhalation and it disseminates to the central nervous system. Its prevalence is higher in immunocompromised patients, especially those with HIV-AIDS. We report the case of a 13-year old male patient, negative for HIV infection, who belongs to the Lenca ethnic group, from a rural area in Honduras and a positive history of contact with pigeon feces (*Columba livia*). The patient presented with intracranial hypertension syndrome. An India-ink examination of his cerebrospinal fluid revealed encapsulated yeasts compatible with *Cryptococcus neoformans* spp., confirmed by culture. The presentation of this case is important because of being a pediatric HIV negative patient, whose only previous immunosuppression was malnutrition. Additionally, he had a history of contact with pigeon feces, resulting in risk factors for developing the disease. We should also take into account the importance of the epidemiological correlation in order to achieve an early diagnosis and an adequate response to therapy. In this case, the combined therapy with fluconazole and amphotericin, led to a favorable outcome.

Key words: Meningoencephalitis; *Cryptococcus neoformans*; Malnutrition; Mycoses; Amphotericin B (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una micosis causada por dos hongos levaduriformes encapsulados del género *Cryptococcus*, *C. neoformans* y *C. gatti* [1-3], ingresa al organismo por vía inhalatoria con diseminación al sistema nervioso central por vía hematológica, siendo esta la estructura extra pulmonar más vulnerable [1,3-5].

La criptococosis se presenta con mayor frecuencia en pacientes inmunosuprimidos, particularmente en aquellos con deficiencias en la inmunidad celular como VIH SIDA [1-3,5] en un 78% de los casos, por ello la criptococosis del sistema nervioso central es un marcador centinela para VIH SIDA [6]. La tasa de infección en la población inmunocompetente es de aproximadamente 1/100 000, mientras que en pacientes inmunodeprimidos puede alcanzar 5-10%, y puede llegar a 30% en pacientes con el SIDA [5]. En pacientes VIH negativos, los principales factores asociados destacan el uso de corticoesteroides, enfermedades autoinmunes, neoplasias, trasplantes, diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica terminal [6,7].

En Honduras no dispone de información reciente sobre esta enfermedad, un estudio realizado en adultos se identificó 11 casos de criptococosis en 38 pacientes adultos VIH positivo [8], según la base de datos de egresos del Hospital Escuela Universitario entre 2012 y 2015, egresaron 15 pacientes adultos con diagnóstico de criptococosis cerebral, sin reportar casos en pediatría.

Por lo anterior, se considera importante la presentación de un adolescente VIH negativo de Honduras con criptococosis y que presenta desnutrición crónica como único antecedente de inmunosupresión.

REPORTE DE CASO

Paciente del género masculino de 13 años de edad, perteneciente a la etnia Lenca, procedente de la zona rural del departamento de La Paz, Honduras; con desnutrición como único antecedente patológico de importancia. En cuanto a los antecedentes epidemiológicos refirió contacto cercano y prolongado con heces de palomas (*Columba livia*), las cuales se encontraban a menos de tres metros de su habitación.

Paciente se presentó al hospital regional de La Paz (Hospital de segundo nivel) con cuadro de cefalea holocraneana intensa, de inicio agudo, acompañado de dolor y rigidez de cuello, además de vómitos de contenido alimenticio, abundantes, en tres episodios. Inicialmente se diagnosticó como meningitis bacteriana y se administró tratamiento empírico con ceftriaxona y vancomicina durante siete días, con remisión de síntomas, por lo que se dio alta médica sin complicaciones.

Al tercer día del alta, regresó al mismo centro asistencial, con sintomatología similar a la inicial y refiriendo dolor intenso en región cervical posterior, afebril, con presencia de rigidez de nuca, signos de Kernig, Brudzinski y Babinski positivos.

Se realizó punción lumbar, la cual reportó: glucosa: 56 mg/dL, proteínas: 32 mg/dL, celularidad: 30 células/mm³, Wright: 32% polimorfonucleares y 68% mononucleares, gram y BAAR negativos, examen en fresco: tinta china reportó: levaduras encapsuladas subjetivas de *Cryptococcus neoformans*, por lo que fue referido a Hospital Escuela Universitario (HEU) en Tegucigalpa, capital del país, para recibir tratamiento especializado.

Al ingreso en el HEU persiste sintomatología, al examen físico, presenta una frecuencia cardiaca de 133 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 20 respiraciones por minuto, presión arterial 100/60 mm Hg, saturación de oxígeno 94%, temperatura 37,0 °C, peso 25 Kg, talla 1,30 metros, IMC de 12,93 kg/m², ubicándose por debajo del percentil -3 de las tablas de nutrición de la OMS, indicando desnutrición crónica proteico calórica severa. Se realizó segunda punción lumbar confirmatoria de diagnóstico la cual reportó: aspecto ligeramente turbio, coagulo negativo, 788 células/mm³, glucosa 43 mg/dL, proteínas 73mg/dl, Wright 90% mononucleares y 10% polimorfonucleares. Examen en fresco: tinta china con levaduras encapsuladas sugestivas de *Cryptococcus neoformans*. Por lo que se le inició tratamiento con anfotericina B a 1 mg/Kg/día endovenosa más tratamiento analgésico, manitol y punciones lumbares descompresivas según sintomatología clínica, además multivitaminas y potasio suplementario. El cultivo por hongos de líquido cefalorraquídeo (LCR) reportó crecimiento de *Cryptococcus neoformans*. Como pruebas complementarias de se realizó: serología para VIH, hepatitis B y C, resultando negativas, IgA, IgG e IgM normales, BAAR seriado de esputo y jugo gástrico negativos, cultivo de bacterias y micobacterias sin crecimiento, conteo CD4 1380 células/mm³.

Radiografía de tórax sin alteraciones, tomografía computarizada cerebral reportó meninges inflamadas sin abscesos cerebrales, se interconsultó a oftalmología, quien reportó papiledema bilateral y vasculitis retiniana. Paciente recibió veintidós dosis de anfotericina B, posterior a las cuales se realizó estudio control de tinta china en LCR que continuaba reportando levaduras encapsuladas sugestivas de *C. neoformans* y citología patológica, así como pobre mejoría clínica; por lo que se agregó fluconazol durante diez días más, con el cual se observó franca mejoría clínica y laboratorial. Sale de alta médica después de treinta y dos días intrahospitalarios. Continuó con tratamiento ambulatorio con fluconazol durante 9 meses, oftalmología pediátrica reportó vasculitis y disminución de agudeza visual con predominio en ojo izquierdo. En último control médico después de un año y dos meses, se encontró paciente en buen estado general, asintomático, presentando aumento de peso de 10 kg y de talla de 16 cm, actualmente índice de masa corporal de 15,95 kg/m², con mejoría clínica y nutricional durante el último año.

DISCUSIÓN

La criptococosis es poco frecuente, afecta preferentemente a criadores de palomas, aficionados a las aves o personal de laboratorio [9], el hábitat del *Cryptococcus* se ha encontrado en el 70% del excremento de las palomas y en el humano se

considera una infección oportunista [3,4,6,10]. En este caso se trató de un paciente pediátrico, VIH negativo lo cual fue determinado con técnicas de ELISA de cuarta generación que permiten la detección simultánea de anticuerpos y antígeno p24, tiene un período ventana a 13-15 días, una confiabilidad de detección similar a las pruebas de ARN-VIH, la sensibilidad puede llegar al 99,9% y especificidad que oscila entre el 99,5% y 99,9% lo que reduce la posibilidad de un resultado falso negativo, esto indica que en principio un resultado negativo no requiere confirmación ni seguimiento serológico [11].

Así mismo se realizaron pruebas complementarias investigando otras causas de inmunosupresión, a través de títulos de inmunoglobulinas, y conteo CD4 los cuales se encontraban dentro de los parámetros normales; no se realizó serología HTLV1-2 ya que en Honduras como en la centroamericana carece de datos sobre el HTLV1-2 y la mayoría de los estudios encontrados se refieren únicamente a donantes de sangre y grupos de alto riesgo o datos de regiones vecinas como el Caribe y América del Sur donde la prevalencia del HTLV1-2 es mayor [12,13], por lo anterior en Honduras no se realiza la serología HTLV1-2 como estudio de rutina. Los principales factores de riesgo en este paciente fue la exposición a heces de palomas, las cuales anidaban a pocos metros de su habitación y la desnutrición proteico-calórica crónica en que se encontraba.

La infección se adquiere por inhalación de las levaduras desecadas (<3 µm) existentes en la naturaleza [14,15], cuando el *Cryptococcus* ingresa al pulmón, la levadura puede alcanzar el torrente sanguíneo y entrar en el líquido cefalorraquídeo a través de la migración transcelular a través del endotelio microvascular de la barrera hematoencefálica, otros mecanismos de cruce de la barrera sangre-cerebro incluyen el llamado mecanismo de caballo de Troya, por el que *Cryptococcus spp* cruza el endotelio escondiéndose dentro de las células mononucleares [2,16], en este paciente se descartó la presencia de infección pulmonar. La patogenidad es determinada por la cápsula que impide la fagocitosis y la actuación del complemento y por la enzima fenil-oxidasasa que contribuye al especial neurotropismo del hongo, siendo el sistema nervioso central la localización más frecuente de la infección [14,15]. El diagnóstico se realiza mediante el aislamiento del hongo en cultivo habitualmente en el medio de cultivo de agar Sabouraud dextrosa sin cicloheximida de líquido cefalorraquídeo [14,15] con sensibilidad de 90%, la citotóxica generalmente se presenta con pleocitosis linfocitaria, hiperproteíorraquia leve y consumo de glucosa, la tinta china es positiva en 70 -90% de los pacientes con SIDA, y en solo 50% en los pacientes sin SIDA [4,6].

Este paciente cumplió con los criterios diagnósticos y debido a que la clínica de la meningoencefalitis por *Cryptococcus* es similar a la de etiología bacteriana, fue después de la identificación microscópica de las levaduras encapsuladas compatibles con *C. neoformans spp* en tinta china por lo que se inició tratamiento para el mismo. El tratamiento para pacientes sin VIH: fase de inducción con anfotericina B 0,7-1,0 mg/kg/día más flucitosina 100 mg/kg/día por 4 semanas, fase de consolidación con fluconazol 400-800 mg día por 8 semanas

y terapia de mantenimiento con fluconazol 200 mg día por 6 a 12 meses [2,5,6,14,17]. En este caso se inició anfotericina B, sin flucitosina ya que no se dispone en el país, sin embargo después de 22 dosis presentó pobre mejoría clínica y laboratorial, por lo que inicio terapia combinada con fluconazol, mostrando notable recuperación 10 días después.

No existe una imagen cerebral patognomónica de criptococosis [6], en la tomografía computarizada y la resonancia magnética, se pueden encontrar lesiones sugestivas de esta infección tales como dilataciones o pseudoquistes en los espacios de Virchow Robin de núcleos basales y mesencéfalo, focos de calcificación en el parénquima y leptomeninges; sin embargo, aproximadamente el 50% de estos estudios pueden ser normales [3,4]. Esto se evidenció en este paciente, cuya tomografía cerebral solamente reportó meninges inflamadas sin abscesos cerebrales. El compromiso visual y oculomotor por criptococosis cerebral ocurre hasta en un tercio de los casos, la mayoría debido a edema de papila por la hipertensión intracraneal [4]. En el caso de este paciente se presentó como secuela disminución de agudeza visual en ojo izquierdo, sin mejoría un año después.

En un estudio multicéntrico realizado en Venezuela, en el cual se efectuó un análisis de las variables clínico-epidemiológicas presentes en 110 pacientes con criptococosis se encontró que 82,7% tenían SIDA y un 17,3% eran VIH seronegativos con una relación de 4,8:1. De los 19 pacientes con criptococosis y VIH negativo, 10 tenían factores predisponentes como: lupus eritematosos sistémico, tiroiditis crónica, síndrome eosinofílico idiopático, embarazo, colocación de válvula ventrículo-peritoneal, linfoma no Hodgkin y 9 no tenía antecedentes de importancia [18]. Aunque los casos de criptococosis en pacientes VIH negativo son poco frecuentes, un estudio realizado por Pongmekin durante cinco años concluyó que la tasa de mortalidad de los pacientes VIH negativos con criptococosis es muy alta, por lo que es importante el reconocimiento y el tratamiento temprano de la criptococosis en estos pacientes para mejorar el pronóstico [19].

La presentación de este caso es importante debido a que se trató de un paciente pediátrico, VIH negativo, cuyo único antecedente de inmunosupresión fue la desnutrición, así como la vigencia que sigue teniendo la correlación epidemiológica para lograr un diagnóstico temprano y la respuesta al tratamiento que en este caso la terapia combinada de anfotericina b y fluconazol, mostró mejores resultados que la monoterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hurtado IC, Lopez P, Osorio MA, López-Medina EI. Criptococosis congénita en un neonato expuesto a VIH: presentación de un caso. Infectio. 2016;20(2):93-6.
- Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, Ramos W, Ortega-Loayza AG. Criptococosis. Rev Med Risaralda. 2013;19(2):147-53.
- Offiah CE, Nasser A. Spectrum of imaging appearances of intracranial cryptococcal infection in HIV/AIDS patients in the anti-retroviral therapy era. Clin Radiol. 2016;71(1):9-17.
- Ramírez S, Roa L, Triana J, Marín J, Clavijo-Prado C, Cárdenas K, et al. Criptococosis cerebral: descripción de una serie de

- casos con presentaciones típicas y atípicas en el Hospital Universitario San José Infantil de Bogotá. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(2):158-66.
5. Sánchez-J, Colomab J, Griselda Castellinoc G, Caspi M, Lanardie S, Torres M. Amaurosis aguda bilateral en paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y criptococosis cerebral. *Neurol Arg*. 2015;7(3):176-9.
 6. Gómez-Arias B, Zarco-Montero L. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb*. 2011; 27 (1):19-27.
 7. Flores-Martínez I, López-Lutz E. Comportamiento clínico y epidemiológico de infecciones oportunistas por hongos en pacientes infectados con VIH del Instituto nacional del Tórax y Hospital Escuela. *Rev Med Post UNAH*. 1999;4(3):224-3.
 8. Rachadi H, Senouci K, Lyagoubi M, Benzekri A, Mansouri S, Ram I, et al. [Multiple facial nodules revealing disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient]. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(4):289-94. [Article in French]
 9. Zamora-Bastidas TO, Agredo Reyes DK, Agredo Salazar JD. Criptococosis cerebral: Análisis de 12 casos y revisión de la literatura. *Medicina (Bogotá)*. 2013;35(2):104-22.
 10. Luo FL, Tao YH, Wang YM, LI H. Clinical study of 23 pediatric patients with cryptococcosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(20):3801-10.
 11. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(4):297-307.
 12. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388. doi: 10.3389/fmicb.2012.00388
 13. Moreno C, Balangero M, Barbás M, Cudolá A, Gallego S. Diagnóstico serológico de HTLV-1/2: combinación de técnicas de tamizaje para definir el estatus serológico en donantes de sangre. *Rev Argent Microbiol*. 2013;45(3):165-8.
 14. Martín-Mazuelos E, Valverde-Conde A. Criptococosis: diagnóstico microbiológico y estudio de la sensibilidad in vitro [Internet]. Madrid: SEIMC; 2001 [citado 13 de agosto de 2016]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/cripto.pdf>
 15. Martín-Mazuelos E, Aller-García A. Aspectos microbiológicos de la criptococosis en la era post-TARGA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(1):40-5.
 16. Franco-Paredes C, Womack T, Bohlmeier T, Sellers B, Hays A, Patel K, et al. Management of *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):348-55.
 17. Fica A, Soto A, Dabanch J, Pinilla J, Porte L. Criptococosis en pacientes inmunosuprimidos sin infección por VIH/SIDA: un nuevo problema clínico en Chile. *Rev Chil Infectol*. 2015;32(1):73-9.
 18. Pérez, Hernández Y, Guzmán ME, Arias F, Nweihed L, Landaeta ME, et al. Estudio clínico-epidemiológico de la criptococosis en Venezuela, años 1994-2003. *Kasmera*. 2009;37(2):140-7.
 19. Pongmekin P, Chongtrakool P, Santanirand P, Kiertburanakul S. Clinical characteristics and mortality risk factors of cryptococcal infection among HIV-negative patients. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(1):36-43.

Las ediciones anteriores de *Acta Médica Peruana* están disponibles en:

www.scielo.org.pe

