



Informe breve

Criptococosis meníngea en paciente VIH negativo: presentación de un caso y revisión de la literatura.

Cosentino, C.*; Comparin, A.; Aguilar, L.; Agüero Veller, L.; Beligoy, Juan P.**

*Estudiante de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) Facultad de Medicina

** Asesor científico

Contacto: mscoricosenttino@gmail.com

Fecha de recepción: 17/08/2022

Fecha de aceptación: 07/11/2022

RESUMEN

La criptococosis se refiere a la infección causada por hongos del género *Cryptococcus*. Es producida por dos especies: *Cryptococcus gattii* y *Cryptococcus neoformans*, este último el más frecuente. La infección por *Cryptococcus* en el sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes es poco frecuente. Los síntomas más comunes de la meningitis criptocócica son la cefalea y la alteración del sensorio. Se describe un caso clínico confirmado mediante la realización de cultivo en líquido cefalorraquídeo de criptococosis en sistema nervioso central por *Cryptococcus neoformans* en un paciente inmunocompetente en el Servicio de Clínica del Hospital Escuela "José de San Martín" (Corrientes, Argentina); asimismo, se realiza una revisión de la literatura.

Palabras claves: Criptococosis. Inmunocompetente. Meningitis

Abstract: Cryptococcosis refers to an infection caused by fungi of the genus *Cryptococcus*. It is produced by two species: *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans*, the last one being the most frequent. *Cryptococcus* infection of the central nervous system in immunocompetent patients is rare. The most common symptoms of cryptococcal meningitis are headache and altered sensorium. A clinical case confirmed by culture in cerebrospinal fluid of cryptococcosis in the central nervous system by *Cryptococcus neoformans* in an immunocompetent patient in the Clinical Service of the "José de San Martín" School Hospital (Corrientes, Argentina) is described; Likewise, a review of the literature is carried out.

Keywords: Cryptococcosis. Immunocompetent. Meningitis

Resumo: Criptocose refere-se a infecção causado por fungos do gênero *Cryptococcus*. É produzida por duas espécies: *Cryptococcus gattii* e *Cryptococcus neoformans*, sendo esta última a mais frequente. A infecção por *Cryptococcus* do sistema nervoso central em pacientes imunocompetente é rara. Os sintomas mais comuns da meningite criptocócica são cefaleia e alteração sensorial. Descreve-se um fato clínico de confirmação de colheita em líquido cefalorraquídeo de criptocose no sistema nervoso central por *Cryptococcus neoformans* num paciente imunocompetente no Serviço Clínico do Hospital Escuela "José de San Martín" (Corrientes, Argentina); Da mesma forma, é realizada uma revisão da literatura.

Palavras-chave: Criptocose. Inmunocompetente. Meningite



INTRODUCCION

La criptococosis es una enfermedad micótica oportunista grave, tanto en hospederos inmunocompetentes como inmunocomprometidos, con mayor predominio en este último grupo. (1) La enfermedad es producida por dos especies de hongos levaduriformes: *Cryptococcus neoformans* (más frecuente), y *Cryptococcus gattii* que se encuentra en regiones tropicales y subtropicales, y suele presentar mayor incidencia en pacientes de sexo masculino principalmente en la tercera década de vida. (2)(3)

La principal vía de ingreso del patógeno es la respiratoria, las blastoconidias del *Cryptococcus* son reconocidas y fagocitadas por los macrófagos alveolares; éstas pueden sobrevivir intracelularmente, propagarse por vía hematógena y/o linfática, generar afectación sistémica y penetración al sistema nervioso central, ocasionando meningitis o meningoencefalitis; así mismo pueden producir lesiones granulomatosas focalizadas conocidas como criptococomas. (2)(4)

La mayoría de los casos se presentan en pacientes con compromiso del sistema inmunológico, como ser: pacientes con VIH/SIDA, aquellos que reciben fármacos inmunosupresores, y también los que presentan antecedentes quirúrgicos como receptores de trasplantes de órganos sólidos y neurocirugías, entre otros. (3)(4)

Sin embargo, también puede presentarse en pacientes inmunocompetentes donde la sintomatología es menos intensa y de comienzo insidioso; los síntomas son leves e inespecíficos como cefalea, nuchalgia, mareos, irritabilidad, fotofobia, somnolencia o alteraciones de las funciones mentales superiores, alteración de pares craneanos y convulsiones, que pueden persistir durante semanas o meses, intercalados con períodos asintomáticos, es por esto que el diagnóstico suele demorar. (5)(6)

El diagnóstico se realiza mediante la presentación del cuadro clínico, la microbiología, serología e imagenología. (6) Se evidenció que el esquema combinado endovenoso de anfotericina B desoxicolato en conjunto con flucitosina, y posteriormente fluconazol, es actualmente la más efectiva. (7)

A continuación, se presenta un caso de Meningitis por criptococosis en un paciente de 58 años inmunocompetente.

Materiales y métodos

Se describe un caso clínico confirmado mediante la realización de cultivo en líquido cefalorraquídeo de criptococosis en sistema nervioso central por *Cryptococcus neoformans* complex en un paciente inmunocompetente, en el Servicio de Clínica del Hospital Escuela "José de San Martín" (Corrientes, Argentina); asimismo, se realiza una revisión de la literatura actualizada disponible acerca de criptococosis en sistema nervioso central en paciente inmunocompetente; la información fue tomada de la Historia Clínica del Hospital Escuela "José de San Martín".

Caso Clínico

Masculino de 58 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con losartán 100 mg/día y fibrilación auricular en tratamiento con carvedilol 25 mg/día como control de frecuencia, quien inicia el día 8 de enero del 2022 con cefalea frontal pulsátil de intensidad 8/10 auto medicándose con analgésicos comunes con mejoría parcial del cuadro, agregando días después nuchalgia con episodios de desorientación temporoespacial por lo que consulta recibiendo tratamiento sintomático sin mejoría del cuadro. El 9 de febrero de 2022 evoluciona con somnolencia por lo que se realiza TAC de cerebro que evidencia lesión hiperdensa compatible con hemorragia subaracnoidea; se solicita angiografía cerebral, descartándose rotura de aneurisma. Al examen físico y neurológico



presentaba Glasgow de 8/15, estuporoso, localizando estímulos dolorosos, sin apertura ocular espontánea, rigidez de nuca y signo de Kernig positivo. Se toman estudios de neuroimagen (TAC) (Figura 1), laboratorio y punción lumbar como parte de la atención integral.

Figura 1.

Resultado de la tomografía computada de cerebro del paciente.



El laboratorio informa:

Hemograma

Serie blanca

Glóbulos blancos: $20.5 \times 10^3/uL$

Fórmula relativa:

Linfocitos: 9,7 %

Leucocitos medianos: 11,4%

Neutrófilos: 78,9%

Fórmula absoluta:

Linfocitos: $2.0 \times 10^3/uL$

Leucocitos medianos: $2,3 \times 10^3/uL$

Neutrófilos: $16,2 \times 10^3/uL$

Coagulograma:

Tiempo de protrombina: 27.3 segundos

Concentración de Protrombina: 38 %

R.I.N: 2.08

KPTT: 41.0 segundos

EAB arterial:

pH: 7.438

pCO₂: 38.3 mmHg

pO₂: 64.6



Bicarbonato: 25.0 mmol/L
Exceso de base: 1.7 mmol/L
Saturación de oxígeno: 92.1 %
Glicemia: 201 mg/dL
Urea en sangre: 45 mg/dL
Creatinemia: 0.85 mg/dL
Ionograma plasmático:
Sodio: 137 meq/L
Potasio: 3.8 meq/L
Albuminemia: 4.04 g/dL
Hepatograma:
GPT: 118 U/L
GOT: 40 U/L
Fosfatasa Alcalina: 212 U/L
Bilirrubina Total: 0.94 mg/dL
Bilirrubina Directa: 0.36 mg/dL
Bilirrubina Indirecta: 0.58 mg/dL
Proteínas Totales: 7.68 g/dL
Ácido Láctico en sangre: 1.20 mmol/L

Se realiza Test rápido de VIH que informa resultado "no reactivo", y luego test ELISA de 4ta generación que informa resultado "no reactivo". Se repiten ambos test arrojando resultados negativos nuevamente. Para hepatitis A IgM e IgG negativos, hepatitis B Antígeno superficial y Anticore IgM negativos, Hepatitis C con anticuerpos negativos. Cultivos bacterianos sin desarrollo, PCR para enterovirus, V. Epstein Barr, CMV, VHS tipo 1 y 2, negativas. VDRL negativa, TPPA no reactivo, serología de toxoplasmosis negativa, serología para Chagas negativa. Sin desarrollo de Micobacterias. La punción lumbar informa 400 elementos a predominio de polimorfonucleares, glucorraquia de 69 mg/dl, proteinorraquia de 74 mg/dl, tinta china positiva para levaduras encapsuladas y látex positivo, por lo que se asume el cuadro como meningitis fúngica por *Cryptococcus neoformans*; a posteriori el cultivo micológico desarrolla *Cryptococcus neoformans* por lo que se confirma el diagnóstico de meningitis criptocócica en un paciente inmunocompetente y se indica tratamiento inicial por 6 semanas con Anfotericina B desoxicolato (75 mg/día) y fluconazol (800 mg/día) debido a que en la Argentina no se dispone de flucitosina. Durante los días de tratamiento se presentó hipocalcemia, hipopotasemia y deterioro de la función renal secundarias al uso de anfotericina B desoxicolato, por lo que se decide rotar de anfotericina B desoxicolato al tratamiento con anfotericina liposomal (400 mg/día) y un ajuste de la dosis de fluconazol a 400 mg/día hasta completar el periodo de inducción de 6 semanas.

El día 21 de febrero de 2022, cumpliendo día 18 de tratamiento antimicrobiano específico, se realiza nueva punción lumbar, en la que se informa test de látex positivo para *C. neoformans*. En cultivo micológico se informa ausencia de desarrollo micológico, por lo que se asume látex positivo por presencia de restos antigénicos de hongos no viables. El 18 de marzo de 2022 cumple 44 días de



tratamiento de ataque con Anfotericina B desoxicolato y fluconazol, evolucionando favorablemente, hallándose lúcido, orientado en espacio y tiempo, afebril, sin signos de irritación meníngea, por lo que se decide otorgarle el alta hospitalaria con seguimiento por consulta externa con buen curso de evolución, indicándose Fluconazol 400mg/día por 12 meses, asistencia kinésica motora y control de hepatograma por mes.

Revisión de literatura y Discusión

El caso presentado corresponde a un paciente VIH negativo, con antecedentes de hipertensión y fibrilación auricular.

La enfermedad criptocócica o criptococosis se refiere a la infección causada por hongos del género *Cryptococcus*. (7) Es producida por dos especies de hongos levaduriformes encapsulados: *Cryptococcus gattii* y *Cryptococcus neoformans*, este último el más frecuente en pacientes inmunocompetentes en todo el mundo. (2)(8) Ambas contienen una cápsula de polisacáridos que metaboliza la urea y las catecolaminas, y por lo general se transmite por la inhalación de excrementos de aves, principalmente palomas. (4)(6)

La infección por *Cryptococcus* en sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes es poco frecuente. (4) Los síntomas más comunes de la meningitis criptocócica son la cefalea y la alteración del estado mental. En personas sin VIH, el tiempo entre el inicio de los síntomas y la presentación de la meningitis es más prolongado, hasta seis a doce semanas. Los síntomas visuales, como la diplopía y disminución de la agudeza visual, son frecuentes y tardíos en el curso de la enfermedad. Sin tratamiento, esta progresa y aparecen estados de confusión, convulsiones, alteración de la conciencia y coma. (7)

En el hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo ubicado en Neiva, Colombia, se han registrado dos casos de meningitis criptocócica en pacientes HIV negativos; uno asociado a una patología reconocida por generar disfunción del sistema inmune (cirrosis hepática) con un curso clínico inusual, manifestándose con alteración del sensorio asociado a focalización neurológica y otro en un individuo inmunocompetente quien debutó con una cefalea subaguda y en el que se descartó una anormalidad inmunológica de base o alguna condición de riesgo para presentar la infección. (7) En México, también se han presentado dos casos de meningitis por criptococos en pacientes HIV negativos, uno de ellos inmunocompetente y el otro, presentaba antecedentes de artritis reumatoidea, hipotiroidismo y recibía agentes antirreumáticos. Ambos casos tienen en común un factor de riesgo ambiental: la exposición a excrementos de palomas. (2)(9) En el caso presentado no se pudo establecer relación de causalidad entre la enfermedad y esta exposición.

El diagnóstico clínico es difícil de establecer por el inicio subagudo de los síntomas y la manifestación poco específica en pacientes inmunocompetentes; la mayoría de los casos cursa como una meningitis subaguda o crónica caracterizada por cefalea, náuseas, vómitos, fiebre, alteración de la conciencia, signos de hipertensión intracraneana y signos meníngeos, en casos más complejos se presentan criptococomas, y además de una clínica poco característica, no siempre se presentan los síntomas en conjunto o presenta periodos asintomáticos, complicando aún más el diagnóstico (2)(10); en el caso de nuestro paciente, éste presentó cefalea frontal pulsátil, nalgia, desorientación temporoespacial, signo de Kernig positivo y rigidez de nuca.

La presión de apertura del LCR suele estar elevada, con presiones ≥ 25 cm H₂O en el 60-80% de los pacientes presenta pleocitosis linfocitaria, hiperproteorraquia leve e hipogluorraquia (3); el paciente presentaba una pleiocitosis de predominio polimornuclear de 400/ mm³, y una leve elevación de la proteorraquia de 74 mg/dl.



El diagnóstico se realiza por medio de una punción lumbar; la tinta china cumple un rol como aproximación inicial, pero de ser negativa no descarta infección, debiendo solicitar siempre látex y cultivo para *Cryptococcus* ante elevada sospecha. En la tinta china se encontrará levaduras en aproximadamente 75% de los pacientes con VIH y en el 50% de los inmunocompetentes; por otra parte, el cultivo nos permitirá conocer el tipo de *Cryptococcus* causante de la infección, por ello se le considera como gold standard, aunque desafortunadamente suele tardar una o dos semanas en arrojar resultado (3)(11). En el caso de nuestro paciente la punción lumbar y la tinta china mostraron la presencia de levaduras con el posterior cultivo que confirmó el diagnóstico, demostrando la presencia de *Cryptococcus neoformans*.

El tratamiento antimicrobiano se basa en tres etapas: inducción, consolidación y mantención. En la etapa de inducción se recomienda Anfotericina B liposomal 3-6 mg/kg/día o anfotericina B deoxicolato 0,7-1 mg/kg (preferida presentación liposomal en este grupo) con flucitosina 100 mg /kg/día durante 4-6 semanas. En la etapa de consolidación Fluconazol 400-800 mg/día durante 8 semanas. Mientras que la etapa de mantenimiento se realiza con Fluconazol 200 mg/día con una duración de 6 meses a 1 año. (8)

Para determinar el tiempo adecuado de cada etapa terapéutica (inducción, consolidación y mantenimiento) se tienen en cuenta diferentes factores: si el mismo se tratase de un paciente sin antecedentes de trasplantes, si es VIH +, entre otros. El tiempo de duración de la inducción es mínimo un mes, aunque si el mismo presenta alguna alteración neurológica focal, se evaluará alargar el tratamiento. (7)

Conclusión

La meningitis criptocócica es una enfermedad causada por la diseminación del *Cryptococcus* hacia el SNC, es una complicación rara y oportunista, por ello siempre se la debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas de meningitis ya que presenta una elevada morbimortalidad. Aunque afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, en los últimos años se han incrementado los casos en inmunocompetentes, por ello es fundamental la observación de la clínica, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno e individualizado de este tipo de meningitis fúngica. La mejor forma de evitar la propagación de esta enfermedad en la zona, es hacer hincapié en el cuidado al manejar el excremento de las palomas y evitar su exposición.

Agradecimientos: Agradecemos al Dr. Juan Pablo Beligoy por su exhaustiva revisión y corrección de este artículo.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflictos de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés J, Kral A, Wilson G. Criptococosis en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso: una serie de casos. Revista chilena de infectología [Internet]. agosto de 2018;35(4):420-3. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000400420
2. Delgado JM, Rodríguez DA, Durant A. Criptococosis meníngea en pacientes VIH negativo: presentación de un caso y revisión de la literatura. Revista de la Universidad Industrial de Santander Salud [Internet]. 2008;40(1):52-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=343835679008>
3. Rivero-Rodríguez, D; Scherle-Matamoros, C; Loza-Erazo, G; Pillajo-Sulca, G; Pernas-Sánchez, Y. Meningitis Criptocócica. Diferentes Contextos Clínicos Y Complicaciones. Serie De 7 Casos. Revista Ecuatoriana de Neurología [Internet]. 2019;28(2):28-36. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812019000200028&lng=es.



4. Bernal-Pacheco, O; López-Mora, M; Ávila-Coy, H. Criptococosis cerebral en paciente inmunocompetente: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Neurol Neurocir Psiquiat* [Internet]. 2021;49(2):69–72. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/358323885_Criptococosis_cerebral_en_paciente_inmunocompetente_reporte_de_caso_y_revision_de_la_literatura
5. Górska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection* [Internet]. 2018;46:443–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-018-1152-2>
6. Hurtado García, S; Quintero-Cusguén, P. Criptococosis meníngea. *Acta Neurológica Colombiana*. [Internet]. 2021;37(1):90-100. Disponible en: <https://doi.org/10.22379/24224022339>.
7. Ramírez-Ramos, C; Galindo, J; Correa, S; Giraldo-Bahamon, G; Rivera, J; Solano, J; et al. Meningitis criptocócica en pacientes sin infección por VIH: presentación de dos casos y revisión de la literatura Meningeal cryptococcosis in pat. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2018;35(6):716–21. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000600716&lng=en&nrm=iso&tlng=e
8. Williamson, PR; Jarvis, JN; Panackal, AA; Fisher, MC; Molloy, SF; Loyse, A; et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nature Reviews neurology* [Internet]. 2017;13(1):13–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.167>
9. Galnares-Olalde, JA; Loza, S; Gómez-Peña, F; Muñoz-Abrahama, A; Pavía-Aubrya, V; De Luna-Gallardo, D. Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Médica Del Hospital General De México* [Internet]. 2014;77(3):137–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hgmx.2014.08.004>
10. Chaves Loaiza, E; Solís Solís, JB. Meningitis por criptococo. *Revista Médica Sinergia*. [Internet]. 2021;6(7):689. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/689>
11. Rajasingham, R; Wake, RM; Beyene, T; Katende, A; Letang, E; Boulware, DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2018;57(1):1-8. Disponible en: <https://doi:10.1128/jcm.01238-18>.