Experiencia clínica de meningoencefalitis criptococócica en un hospital público venezolano

Ferrer Yuseppi,* Muñoz-Cabas Diego,**,*** Hernández Armando,*,*** Ferrer Olmedo,*,*** Noguera Omaira,** Ayubi Ali,*** Villasmil Odalis,*** Oliva María,** Moreau Naily**

*Servicio de Neurología, Departamento de Medicina Interna; Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo; Venezuela.
**Red de Investigación Estudiantil de la Universidad del Zulia REDIELUZ, Vicerrectorado Académico: Universidad del Zulia.
***Escuela de Medicina, Facultad de Medicina; Universidad del Zulia; Maracaibo-Venezuela.

Revista Mexicana de Neurociencia — Noviembre-Diciembre, 2012; 13(6): 301-305

INTRODUCCIÓN

La infección por *Cryptococcus neoformans* produce un cuadro clínico en el humano que varía desde una infección asintomática hasta la criptococosis diseminada bajo diversas formas de presentación, principalmente meningitis o meningoencefalitis criptococócica (MEC), siendo esta última la presentación clínica más habitual debido a su predilección por el sistema nervioso central. No existen síntomas y signos específicos de la enfermedad; sin embargo, las manifestaciones clínicas más frecuentes son cefalea, fiebre, fotofobia, signos meníngeos con afectación del VI par craneal y menos frecuentemente III, VII y VIII par; así como alteración de la conciencia y estado mental, excitación psicomotriz, nistagmo, ataxia, afasia, convulsiones y parestesias.[1-2]

Tal como se planteó, la afectación del tejido nervioso es la expresión más frecuente de la criptococosis sistémica, considerada como una infección oportunista, es decir, se presenta mayormente en pacientes con

RESUMEN

Introducción: El género *Cryptococcus* comprende alrededor de 37 especies. Entre éstas, *Cryptococcus neoformans* es el único que es patogénico, y comprende a su vez tres principales variedades: var. *gattii*, var. *neoformans* y var. *grubii*. Actualmente la mayor parte de los casos de neurocriptococosis ocurre en pacientes infectados con el VIH; sin embargo, puede existir también en sujetos sin la infección por VIH (especialmente por *Cryptococcus* var. *gattii* y var. *grubii*). **Objetivo:** Presentar la experiencia clínica sobre pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en el Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela, durante el periodo 2004-2010. **Métodos:** Se registraron los pacientes que acudieron a nuestro hospital presentando combinaciones de estos síntomas: cefalea, fiebre, vómitos y alteración de la función mental. El diagnóstico clínico de ingreso fue meningoencefalitis aguda y posteriormente por estudio del líquido cefalorraquídeo mediante métodos citoquímicos y microbiológicos (tinción con tinta china y cultivos) y determinación antigénica se confirmó como agente causal al *Cryptococcus neoformans*. **Resultados:** Se analizaron 22 casos y se encontró que 69% eran del sexo masculino y 60% seronegativos para la infección por HIV. Al momento de su ingreso 90% presentaron cefalea, 65% fiebre, 40% vómito y 35% alteración del estado mental y 65% hipertensión endocraneana. Un 75% de los pacientes recibió como primera elección

Clinical experience on cryptococcal meningoencephalitis in a public hospital from Venezuela

ABSTRACT

Introduction: The genus *Cryptococcus* includes around 37 species. Among these, *Cryptococcus neoformans* is the only species that is pathogenic, and comprises in turn three main varieties: var. *gattii*, var. *neoformans* and var. *grubii*. Currently most of the cases of neurocryptococcosis occur in HIV-infected patients; however, it can also exist in subjects without HIV infection (especially by *Cryptococcus* var. *gattii* and var. *grubii*). **Objective:** To describe the clinical experience on patients with the diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis *Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo*, Venezuela, during the period 2004-2010. **Methods:** All patients who arrived to our hospital with combinations of the following symptoms were registered: headache, fever, vomiting and altered consciousness. The clinical diagnosis at arrival was acute meningoencephalitis and afterwards by cerebrospinal fluid cytochemistry, microbiological analyses (India ink stain and cultures), as well as antigenic determination, a confirmed diagnosis of *Cryptococcus neoformans* as the etiological agent was reached. **Results:** A total of 22 patients were analyzed, 69% males and 60% seronegatives to HIV infection. At hospital arrival 90% presented with headache, 65% fever, 40% vomiting, 35% altered mental status and 65% intracranial hypertension. A 75% of patients received

anfotericina B y el resto (25%) recibió fluconazol, con lo que se observó sustancial mejoría clínica en la mayoría de los pacientes.
Conclusión. Aunque es más común en pacientes infectados con el VIH, la neurocriptococosis puede ocurrir en sujetos inmunocompetentes y debe ser considerado un diagnóstico diferencial de la meningoencefalitis aún en pacientes sin la infección por VIH.

Palabras clave: Cryptococcus neoformans, incidencia, meningoencefalitis.

amphotericin B as a first-line agent and the rest (25%) received fluconazol, observing a substantial clinical improvement in the majority of patients. **Conclusion:** Although more common in HIV-infected patients, neurocryptococcosis can occur in immunocompetent subjecs and should be considered on the differential diagnosis of meningoencephalitis even in non-HIV patients.

Key words: Cryptococcus neoformans, incidence, meningoencephalitis.

sistemas inmunes debilitados, tal como ocurre en seropositivos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH); no obstante, también puede ocurrir en personas inmunocompetentes.[3-7]

En la actualidad, *Cryptococcus neoformans* se presenta como una sola especie que puede encontrarse principalmente en los excrementos de las palomas y gallinas, o en los suelos contaminados con estos excrementos y las personas en situación de riesgo puede infectarse después de la inhalación de las esporas microscópicas transportadas por el aire y de manera excepcional a través de la piel y mucosas.[4,8]

A pesar de lo afirmado, las lesiones pulmonares son raras y en caso de producirse lo hacen en forma de nódulos o de neumonitis intersticial; seguidamente, se produce diseminación hemática para convertirla en infección sistémica instalada principalmente en sistema nervioso central, lo que incluye meninges, tejido encefálico de manera difusa con meningoencefalitis, o lesiones expansivas intracraneales con colonias micóticas granulomatosas de gran tamaño, denominadas criptococomas. De igual manera, pueden causar lesiones en piel, retina, glándulas suprarrenales, corazón, esófago, hígado, huesos, músculo, riñones y glándula prostática. La diversidad clínica planteada depende de la virulencia del hongo y la competencia inmunológica del huésped.[9-11] Aunado a lo anterior, es de interés mencionar que el microorganismo presenta una enzima conocida como fenoloxidasa, que le permite sintetizar melanina a partir de compuestos difenólicos como las catecolaminas, por lo que su elevada concentración en sistema nervioso central explica su especial afinidad por este tejido.[12,13]

Para su diagnóstico se hace necesario una evaluación clínica de los pacientes mediante una tomografía axial computadorizada cerebral (TAC) y detección de antígeno capsular polisacárido de *C. neoformans* en líquido cefalorraquídeo o sangre. La TAC permite la búsqueda de hidrocefalia y criptococomas en menor porcentaje (sólo 10% de los pacientes), mientras que la detección del antígeno realizada a nivel de laboratorio permite un diagnóstico rápido, por lo que puede ser usada como screening en pacientes VIH positivos con fiebre sin foco de origen.[14,15]

El objetivo de la presente investigación es presentar la experiencia clínica de los pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en el Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo durante el periodo 2004-2010.

MÉTODOS

Éste es un estudio de tipo prospectivo longitudinal. La muestra estuvo conformada por 22 pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis criptocócica ingresados al Hospital Universitario de Maracaibo durante el periodo 2004-2010. Los pacientes formaron parte del estudio, previo cumplimiento de los criterios de inclusión: cefalea, fiebre, vómitos, alteración del estado mental y de conciencia, paresia del VI par craneal derecho, hemiplejía derecha y rigidez de nuca.

Se elaboró la historia clínica de cada paciente, igualmente se procedió al examen clínico general con énfasis en exploración neurológica que abordó los siguientes parámetros: estado de conciencia (somnolencia, estupor y coma), lenguaje, orientación, sensibilidad superficial y profunda, exploración de pares craneales, fuerza muscular graduada de 0 a 5, reflejos superficiales y profundos, marcha, pruebas cerebelosas y examen de cuello y columna para evidenciar alteraciones pertinentes con meningoencefalitis, asimismo, se tomó en cuenta el periodo de presentación del cuadro clínico y signos de focalización neurológica.

A los pacientes en estudio se les practicó una punción lumbar para obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) a la cual se le realizó análisis citoquímico y microbiológico que permitió detectar la presencia de *C. neoformans* como la colora-

ción con tinta china y cultivo en medio agar Sabouraud. Una vez aislado el microorganismo se procedió a su identificación definitiva mediante el uso del sistema automatizado Vitek, sugerido por las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).[16] De igual manera, se solicitó serología sanguínea específica para *C. neoformans* y descarte de VIH. Todos los exámenes antes señalados fueron realizados en los Servicio de Laboratorio Clínico y Centro de Referencia Bacteriológico (CRB) del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM).

Para el análisis de los datos se utilizó la estadística descriptiva calculando frecuencia y porcentaje *(Tabla 1)*.

RESULTADOS

De los 22 pacientes diagnosticados con meningoencefalitis criptococócica, 15 (68%) correspondieron al sexo masculino y siete (32%) al sexo femenino, con edades comprendidas de 16 y 33 años *(Tabla 1)*. Las manifestaciones clínicas encontradas en los pacientes al ingreso variaron entre los cuales se mencionan cefalea (90%), fiebre (65%), vómito (40%) y alteración del estado mental y de conciencia (35%), y 65% de los pacientes presentó hipertensión endocraneana al ingreso.

Es pertinente hacer notar que de los 22 pacientes estudiados, 13 (60%) pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis resultaron seronegativos para el VIH. Asimismo, el análisis macroscópico del LCR obtenido por punción lumbar se evidenció un líquido de aspecto transparente; cuyo análisis citoquímico reportó hipoglucorraquia, hiperproteinorraquia y pleocitosis con predominio de mononucleares.

La coloración con tinta china realizada en el LCR, mostró la presencia de formas capsulares compatibles con *Cryptococcus* spp. en los 22 pacientes (100%), lo cual fue confirmada por el estudio microbiológico y pruebas serológicas específicas para *C. neoformans,* las cuales evidenciaron la presencia de este microorganismo en todos los pacientes estudiados.

En relación con el tratamiento aplicado, 75% de los pacientes recibió como primera elección anfotericina B a una dosis de 0.3 a 0.7 mg/kg/día por dos semanas aumentando estas hasta llegar a dosis máxima terapéutica (1.5 mg/kg/día), el resto (25%) recibió fluconazol a una dosis de 800 mg/día durante ocho semanas, con lo que se observó sustancial mejoría clínica en la mayoría de los pacientes.

DISCUSIÓN

La incidencia de la enfermedad criptococócica ha incrementado en los últimos años, probablemente como consecuencia del ascenso en las cifras de la infección por virus de inmunodeficiencia humana, por lo que se reconoce que este hongo constituye un germen oportunista en estos pacientes, en los cuales produce como manifestación de la infección fúngica, la criptococosis sistémica, meningoencefalitis criptococócica o criptococomas.[5]

Entre las complicaciones más evidenciadas se encuentra la hipertensión endocraneana, no es claro el mecanismo específico de producción, pero se acepta su multifactorialidad, que según algunos autores se debe a liberación de polisacáridos de alto peso molecular durante el ciclo de reproducción micótica, lo que aumentaría la viscosidad del líquido cefalorraquídeo con la consecuente inhibición de reabsorción en las granulaciones de Paccioni. También se encontró liberación de D-Manitol, estas macromoléculas aumentan la osmolaridad del líquido y recubren el cerebro y los espacios de Virchow-Robin.[17]

Esta infección, a pesar de presentarse con mayor frecuencia en pacientes con algún compromiso

Tabla 1
Meningoencefalitis criptococócica. Distribución según edad y sexo. n = 22

Grupos etarios	*Sexo*					
	Masculino		*Femenino*		*Total*	
	Fa	*%*	*Fa*	*%*	*Fa*	*%*
16 – 20ª	*2*	*9.2*	*0*	*0*	*2*	*9.2*
21 – 25ª	*3*	*13.8*	*1*	*4.4*	*4*	*18.2*
26 – 30ª	*5*	*23*	*1*	*4.4*	*6*	*27.4*
31 – 33ª	*5*	*23*	*5*	*22.1*	*10*	*45.1*
TOTAL	*15*	*69*	*7*	*31*	*22*	*100*

Fa: Frecuencia. %: Porcentaje.

inmunológico, como los portadores o infectados con VIH, también puede detectarse la presencia de este hongo en pacientes inmunocompetentes donde se presenta una afección pulmonar leve, o que incluso pasa inadvertida en la mayoría de los casos, pero en algunas ocasiones se ha observado que entre 20 y 40% de los afectados pueden presentar tos, dolor torácico y derrame pleural. Lo mencionado difiere a lo detectado en la presente investigación, donde 60% de los pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis criptococócica, fueron negativos para la prueba del VIH, pero no se descartó otro compromiso inmunológico previo u otros factores asociados (procedencia, hábitat, entre otros) que pudieron influir o predisponer a estos pacientes a este microorganismo oportunista. Es importante hacer notar que como se ha señalado en la literatura, existen pacientes sanos que pueden también presentar infecciones severas que pueden poner en peligro su vida, por lo cual está indicado el tratamiento cuando la sintomatología es importante.[3-5,18,19]

Es bien sabido que los pacientes con diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se debe a las deficiencias en inmunidad celular, principalmente la ejercida por linfocitos T CD4+, los cuales en condiciones normales protegen al huésped de la diseminación de *C. neoformans*.[20] En el mismo orden se ha demostrado que algunas citocinas están implicadas en la inmunorresistencia del huésped contra este patógeno oportunista, entre éstas TNF-alfa y IFN-gamma de los linfocitos Th1, pero no así IL-4 e IL-5 de la subpoblación Th2.[20-22]

Por otro lado, investigaciones recientes muestran cómo la activación de macrófagos por *C. neoformans* modificados genéticamente se asocian a resolución de la enfermedad en modelos murinos de criptococosis, es decir, la modificación transgénica de hongos inductores de la producción de IFN-gamma, produjo carga fungicida pulmonar reducida, síntesis aumentada de citocinas de la subpoblación linfocitaria Th1 e IL-17, así como comprobación histológica de la actividad fungicida aumentada en los macrófagos y, por tanto, resolución de la inflamación, concluyendo que la protección del huésped contra la infección criptococócica se correlaciona con el fenotipo de macrófagos infiltrados más que con el número de los mismos.[23]

En relación con el neurotropismo de *C. neoformans* es evidente aún en pacientes inmunocompetentes que además del componente enzimático del microorganismo, la estructura capsular, modificaciones en ésta y el tamaño del inóculo contribuyen a la incapacidad de inmunorrespuesta del huésped para evitar la infección criptococócica en sistema nervioso central.[14]

En este sentido, investigaciones sobre las etapas de infección criptococócica aclaran cómo el compromiso de tejido nervioso por *C. neoformans* ocurre posterior a la fungemia, encontrándose en forma libre en sangre periférica o internalizada en células mononucleares. Estos datos confirman una etapa viable de las levaduras luego de la infección pulmonar, paso en el cual podría interrumpirse su ascendencia al sistema nervioso central.[10]

Actualmente, el tratamiento de elección de la meningoencefalitis por *Cryptococcus* spp. es la anfotericina B intravenosa en la etapa de inducción durante ocho semanas, a una dosis de 0.7 a 1 mg/kg/día; además se administra de manera paralela 5-flucitosina a una dosis de 100 mg/kg/día, vía oral durante 4-6 semanas, permite la esterilización más rápida del líquido cefalorraquídeo y menor índice de recaídas.[10,17,24-27]

La segunda opción terapéutica lo constituye el fluconazol, antifúngico triazólico utilizado en tratamiento y prevención de infecciones micóticas superficiales y profundas. La dosis usual de administración es 6 mg/kg/día, vía oral durante 8-10 semanas, presenta menor riesgo de toxicidad renal que la combinación anterior, al igual que una excelente alternativa en casos de intolerancia a la anfotericina B.[17] En nuestro estudio se utilizó anfotericina B sin 5-flucitosina, seguida de ocho semanas de administración oral de fluconazol obteniendo resultados clínicos promisorios.

Investigaciones recientes han sugerido la combinación de fluconazol con polimixina B. La toxicidad de la combinación propuesta fue comparada con la de cada droga por separado en cultivos celulares, no exhibiendo rangos adicionales de toxicidad; por el contrario, se observó sinergismo farmacológico, de hecho, la polimixina B al combinarse con los azoles ejerce en concentraciones mucho más bajas mayor efecto fungicida contra *C. neoformans,* lo que plantea una posible dirección de la terapia antimicótica en la criptococosis sistémica.[28]

En conclusión, *Cryptococcus neoformans* es un germen oportunista cuya forma de presentación clínica más frecuente es la meningoencefalitis subaguda, con una amplia predilección por sistema nervioso central, especialmente en pacientes inmunocomprometidos por HIV. Sin embargo, en nuestra experiencia la mayoría de pacientes afectados por la patología se encontraban en condición de seronegatividad para este virus. La severidad clínica de la enfermedad demanda diagnóstico oportuno, a fin de minimizar la tasa de se-

cuelas y aumentar la sobrevida del paciente, por tanto, debe inferirse a partir del cuadro clínico mencionado, imagenología, procedimientos microbiológicos y análisis del líquido cefalorraquídeo.

REFERENCIAS

1. Wajid CH, Kabir S, Praveen K, Vivek D, Anand VK. Disseeminated infection with Cryptococcus neoformans Var neoformans in an 8 years immunocompetent girl. Indian J Pediatr 2005; 72: 85-5.
2. Fabrice C, Olivier L, Imad K, Ségolène N, Françoise G, Françoise D. Pathogenesis of Cerebral Cryptococcus neoformans Infection after Fungemia. J Infect Dis 2002; 186: 522-30.
3. Toman N, Abdullah N, Wahab Z. Cryptococcal meningitis in an immunocompetent child: a case report and literature review. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2004; 35: 930-4.
4. Shinjoh M, Miyairi I, Sakurari M, Takahashi M, Ariyasu D, Nakayama T, et al. Crytococcal meningitis in an immunocompetent child. Eur J Pediatr 2005; 164: 596-7.
5. Bretaudeau K, Eloy O, Richer A, Bruneel F, Scott-Algara D, Lortholary O, et al. Cryptococcal meningo-encephalitis in an apparently immunocompetent patient. Rev Neurol 2006; 162: 2333-7.
6. Huang K, Huang Y, Hung I, Lin T. Cryptococcosis in nonhuman immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Neurol 2010; 42: 267-70.
7. Yehia B, Eberlein M, Sisson S, Hager D. Disseminated cryptococcosis with meningitis, peritonitis, and cryptococcemia in a HIV-negative patient with cirrhosis: a case report. Cases J 2009; 2: 170.
8. Centers for Diseases Control and Prevention. Cryptococcosis (C. Neoformans) http://www.cdc.gov/fungal/cryptococcosis/
9. Del Brutto O. Infecciones micóticas del sistema nervioso central. Rev Neurol 2000; 30: 447-59.
10. Pandit L, Agrawal A, Shenoy S, Kamath G. Criptococosis pulmonar y meningitis Cryptococcica en un paciente sin infección por HIV. European Journal of General Medicine 2006; 3: 80-2.
11. Minh L, Nhi VA, Pham YV, Van Thanh L. Meningeal cryptococosis. restrospective study of 7 cases. Rev Neurol 1996; 152: 465-8.
12. Hamiltonn AJ, Goodlley J. Virulence factors of Cryptococcus neoformans. Curr Top Med Mycol 1996; 7: 19-42.
13. Williamson P, Wakamatsu K, Ito S. Melanin biosynthesis in Cryptococcus neoformans. J Bacterial 1998; 180: 1570-2.
14. Charlier C, Chretien F, Baudrimont M, Mordelet E, Lortholary O, Dromer F. Capsule Structure Changes Associated with Cryptococcus neoformans Crossing of the Blood-Brain Barrier. Am J Pathol 2005; 166: 421-32.
15. Negroni R. Criptococosis. En: Enfermedades Infecciosas. 4th. Ed. Palmieri OJ (ed.). Interamericana; 2001, p. 390-5.
16. Cuenca M, Gadea I, Martín E, Pemán J, Pontón J, Rodríguez J. Diagnóstico microbiológico y de la micosis y estudios de sensibilidad a los antifúngicos. 2006. Procedimiento en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. SEIMC. Disponible en: http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap21.asp
17. Guevara-Campos J, González-Guevara L, Urbáez-Cano J y Fermín S. Meningoencefalitis por Criptococcus neoformans en escolares inmunocompetentes. Invest Clín 2009; 50: 231-39.
18. Nordase R, Bravo R. Aspectos clínicos y microbiológicos en un paciente inmunocompetente con criptococosis del sistema nervioso central. Rev Cubana Med Milit 1999; 28: 67-72.
19. Flores-Colín I, Pérez Rosales A, Novelo-Retana V, Bonifaz A. Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso y revisión de la literatura 2003; 62: 96-101.
20. Drouet A, Amah Y, Pavic M, Gerome P, Meyer X, Debourdeau P. Meningoradiculomieloencefalitis subaguda debido a infección por criptococo. Rev Med Internet 2005; 26: 403-8.
21. Uicker W, Doyle H, James P, Langlois M, Buchanan K. Cytokine and chemokine expression in the central nervous system associated with protective cell-mediated immunity against Cryptococcus neoformans. Med Mycol 2005; 43: 27-38.
22. Uicker WC, McCracken JP, Buchanan KL. Role of CD4+ T cells in a protective immune response against Cryptococcus neoformans in the central nervous system. Med Mycol 2006; 44: 1-11.
23. Hardison S, Ravi S, Wozniak K, Young M, Olszewski M, Wormley F. Pulmonary infection with an interferon-gamma-producing Cryptococcus neoformans strain results in classical macrophage activation and protection. Am J Pathol 2010; 176: 774-85.
24. Apisarnthanarak A, Powderly WG. Treatment of acute cryptococcal disease. Expert Opin Pharmacother 2001; 2: 1259-68.
25. Clancy C, Hong M, Alandoerffer R, Cheng S, Iczkowski K, Richardson M, et al. Criptococo Neoformans y variedades descritas en pacientes con SIDA demostrando un amplio rango de virulencia durante la meningoencefalitis. Microbiología 2006; 152: 2247-55.
26. Pitisuttithum P, Tansuphasawadikul S, Simpson A, Howe P, White N. A prospective study of AIDS-associated cryptococcal meningitis in Thailand treated with high-dose amphotericin B. J Infect 2001; 43: 226-33.
27. Weller I, Williams IG. ABC of AIDS: Treatment of infections. BMJ 2001; 322: 1350-4.
28. Zhai B, Zhou H, Yang L, Zhang J, Jung K, Giam CZ, Xiang X, Lin X. Polymyxin B, in combination with fluconazole, exerts a potent fungicidal effect. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 931-8.

Correspondencia: Diego Muñoz Cabas.
Edificio Nueva Sede Rectoral de la Universidad del Zulia, 4to piso,
Vicerrectorado Académico. Av. 16 con Calle 67; Maracaibo-Venezuela.
Tel.: 0261.750.42.49/0261.750.42.44/0414.658.96.91
Correo electrónico: diego_smc77@hotmail.com

Artículo recibido: Septiembre 12 de 2012.
Artículo aceptado: Octubre 17 de 2012.