

Criptococosis del Sistema Nervioso Central

Dr. Pablo Rubén López Félix

RESUMEN

El criptocóco es un hongo que se encuentra en el suelo donde hay aves. La manifestación más frecuente de infección criptocócica es la meningoencefalitis, esta afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, pero puede presentarse en pacientes inmunocompetentes, la vía de entrada es respiratoria y se disemina por vía hematológica, tiene tropismo por el sistema nervioso central. El cuadro clínico es diferente en las personas inmunocompetentes, con síntomas por un periodo largo de tiempo antes de llegar al diagnóstico, el que se sospecha en pacientes con meningitis subaguda o crónica con antecedente de convivir con aves, siendo definitivo por estudio del LCR. El tratamiento varía en los pacientes inmunocompetentes y el pronóstico depende de ciertos hallazgos clínicos y de laboratorio.

Revista Mexicana de Neurociencia 2002; 3(1): 34-36

ABSTRACT

The cryptococcus is a soil fungus found in the roosting sites of birds. The manifestation most frequent is a meningoencephalitis, affect more frequent to immunocompromise patients, but can be in immunocompetent, the tract respiratory is the portal of entry and the dissemination is hematological. The clinical is different in immunocompetent, with symptoms for a long time before the diagnosis, we have to think in this infection, when have a sub acute or chronic meningitis in patients with birds, the diagnosis definitive is the CSF.. The treatment is different in immunocompetent and the prognosis vary of course to clinical and laboratories features.

Revista Mexicana de Neurociencia 2002; 3(1): 34-36

La meningoencefalitis criptocócica es la manifestación más frecuente de criptococosis. Es una infección oportunista que se ha incrementado en inmunocomprometidos, particularmente en aquellos con SIDA. El criptococo es un hongo frecuente del suelo que se encuentra en sitios en los que se guarecen las aves, en particular las palomas, generalmente entra por vía respiratoria y menos a menudo, por piel y mucosas¹.

PATOGENESIS

Después de ser inhalado se disemina hematógicamente y tiene una propensión para localizarse en el sistema nervioso central. La base del tropismo es incierta pero han sido propuestas varias hipótesis:

- 1) El LCR es un buen medio de crecimiento para el microorganismo y no tiene los factores de inhibición presentes en sangre².
- 2) El alto nivel de dopamina en el SNC puede promover la virulencia del criptococo al servir como un substrato para la producción de melamina por el microorganismo³.

- 3) La producción local de manitol por el microorganismo puede contribuir al edema cerebral e inhibir la función fagocítica⁴.

La respuesta inflamatoria cerebral es variable, pero menor a la que se produce en la meningoencefalitis bacteriana. El infiltrado de células inflamatorias es predominantemente de mononucleares y hay pocos polimorfonucleares.

Los cambios patológicos son los de una meningitis granulomatosa: puede haber pequeños granulomas y quistes dentro de la corteza cerebral, y en ocasiones se forman grandes granulomas y nódulos quísticos en la profundidad del encéfalo. Los quistes contienen un material gelatinoso y un número muy grande de microorganismos; los nódulos sólidos están compuestos por fibroblastos, células gigantes, agregados de microorganismos y áreas de necrosis¹.

CUADRO CLÍNICO

Difiere la presentación clínica en pacientes con SIDA y en los que no están infectados por VIH. La mayoría de las infecciones se adquieren fuera del hospital. Los pacientes sin SIDA generalmente tienen síntomas por un largo periodo de tiempo (meses) antes de que se haga el diagnóstico. El 70-90% de los pacientes se presentan como una meningitis

Servicio de Neurología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE
Correspondencia: Félix Cuevas 540, Col. Del Valle,
CO 03100, México, D.F.

subaguda o una meningoencefalitis². El dolor de cabeza, fiebre, cambios en la personalidad y pérdida de la memoria, letargia, coma, se desarrollan típicamente en un periodo de 2-4 semanas. Sin embargo, hay una gran variabilidad clínica, pudiendo los pacientes tener dolor de cabeza severo durante pocos días, intermitente durante meses o no presentarse dolor de cabeza².

En otros no hay cefalea, náusea o vómito ni datos de irritación meníngea; es poco frecuente la parálisis de nervios craneales, además se puede sobreponer un cuadro clínico de lesión meningovascular en forma de pequeños eventos vasculares cerebrales muy parecidos a los de la sífilis meningovascular¹. Shih & Chen, revisaron 94 pacientes con HIV negativo diagnosticados de meningitis meningocócica que estuvieron hospitalizados en el National Taiwan University Hospital de 1977 a 1996 y encontraron como manifestaciones clínicas principales las siguientes: dolor de cabeza (86.2%), vómito (72.3%) y fiebre (69.1%). 30 pacientes con supresión de células T tuvieron una enfermedad más aguda (14 días vs. 29 días), una presentación menos típica de meningitis y una respuesta inflamatoria reducida, comparada con los 64 sin supresión de células T⁸.

Los factores predisponentes son: Enfermedad de Hodgkin, leucemia, carcinoma, tuberculosis y otras enfermedades que alteran el sistema inmune en el paciente.

DIAGNÓSTICO

Es difícil de realizar por el inicio subagudo de los síntomas y la presentación no específica. Esta infección debe sospecharse en pacientes inmunocomprometidos cuando se presenta fiebre, dolor de cabeza y signos y síntomas referidos al SNC. También debe considerarse en individuos inmunocompetentes que presentan un cuadro sugestivo de meningitis crónica o subaguda y en los que tienen contacto por tiempo prolongado con aves.

La punción lumbar (PL) debe realizarse para el diagnóstico definitivo de criptococosis.

La medición de presión de apertura y el examen cuidadoso del LCR con tinta china, permite concluir el diagnóstico en la mayoría de los casos.

El cultivo casi siempre confirma el diagnóstico.

La presión de apertura casi siempre es marcadamente elevada, principalmente en pacientes con SIDA es arriba de 200 mm de agua. La tinta china mostrará típicamente la levadura encapsulada en aproximadamente 75% de los pacientes con SIDA y en 50% de los que no estén infectados por HIV. Las células del LCR están característicamente bajas en las infecciones asociadas a SIDA (0-50 cels/mm³) y en pacientes sin SIDA se elevan a 20-200 cels/mm³, de predominio mononuclear.

La glucosa y proteínas están discretamente anormales o son normales.

El diagnóstico concluyente es por cultivo del microorganismo del LCR, resultado positivo en un 90% de los pacientes sin infección por HIV; la levadura puede tardar de 3 a 4 días en crecer y deben cultivarse aproximadamente 15 cc de LCR².

La detección de antígenos criptocócicos en LCR es un método de diagnóstico importante adjunto, para verificar falsos positivos en la tinta china. Su presencia se detecta en el 90% de pacientes infectados con HIV y es discretamente menor en los pacientes con HIV negativo.

El antígeno puede ser cuantificado por diluciones seriadas: Un mayor título de antígeno se correlaciona con mayor número de microorganismos. La medición seriada de antígenos puede ser útil en el tratamiento y para predecir recaídas en pacientes inmunocompetentes, pero no en pacientes con SIDA².

Cultivos extraneurales. El diagnóstico puede ser hecho ocasionalmente al cultivar el *C. neoformans* de otro sitio del cuerpo antes de que se sospeche la enfermedad, generalmente en pacientes con SIDA. A todos los pacientes con cultivo positivo extraneural o antígeno positivo en sangre debe realizárseles PL para descartar infección del SNC.

Imagenología. Debe realizarse TAC o IRM previo a la realización de PL. Pueden ser de utilidad para detectar hidrocefalia que requiera colocación de derivación ventricular, así como para detectar gramulosas en el parenquima cerebral.

Debe ponerse especial atención a pacientes con SIDA, porque puede coexistir con linfoma o toxoplasmosis cerebral².

En un estudio en el que se revisaron radiografías de tórax de 23 pacientes HIV negativos con meningitis criptocócica,¹⁻² (52%) tuvieron anomalías en ella sin presentar sintomatología respiratoria. En los que tenían síntomas respiratorios se observó consolidación del espacio aéreo⁶.

Tratamiento. Sin tratamiento, la criptococosis cerebral es fatal. El tratamiento en los pacientes con SIDA, no erradica la infección por lo que la meta es llegar a una remisión clínica y administrar tratamiento supresivo crónico para prevenir recaídas.

En pacientes inmunocompetentes no se requiere tratamiento de supresión en forma crónica porque la erradicación del microorganismo es posible. El aumento de la presión intracraneal y una lesión en masa también influye en el abordaje terapéutico.

Paciente sin SIDA. Combinación de anfotericina B 0.7-1 mg/kg/día + flucitosina, 100 mg/kg/día por 6-10 semanas. Alternativas: anfotericina B 0.7-1.0 mg/kg/d+flucitosina 100 mg/kg/d por 2 semanas seguidos de fluconazol 400 mg/día por un mínimo de 10 semanas. El tratamiento de consolidación

es con fluconazol durante al menos 6 a 12 meses.

En pacientes que no toleran la anfotericina B por efectos colaterales o en los que está contraindicada, el tratamiento es con fluconazol 400-800mg/d+flucitosina, 100-150mg/kg/d por 6 semanas^{1,2,5}. Debe repetirse la PL en 2 semanas de haberse instituido el tratamiento y en los que no respondan deben continuar con tratamiento hasta que se hagan negativos los cultivos.

La anfotericina intratecal debe considerarse sólo en los que no respondan a su administración intravenosa y no toleren los azoles. Los pacientes con lesión parenquimatosa, generalmente responden al tratamiento y sólo en raras ocasiones se requiere la cirugía. Se pueden asociar esteroides si existe marcado edema perilesional^{1,2}.

Presión intracraneal elevada. En los que tengan arriba de 200 mm de agua, debe realizarse extracción de LCR con PL diariamente (30 a 50 ml), respondiendo casi todos los pacientes en los que no respondan se debe colocar derivación ventricular².

Factor es pr onósticos. Los pacientes; inmunocompetentes tienen buen pronóstico, no así los que pa-

decen cáncer o SIDA^{2,7}. El riesgo de mortalidad aumenta a mayor edad, o si existen cualquiera de los siguientes datos:

Alteración del estado de conciencia.

Crisis convulsivas previas al tratamiento.

Presión arterial sistólica mayor a 150 mm Hg.

Tinta china + en LCR.

Menos de 20 leucocitos en LCR.

Títulos iniciales de antígenos en suero y LCR mayores a 1:32.

Presión de apertura alta en la PL.

Los pacientes que recaen después del tratamiento tienen 1 ó más de las siguientes características²:

Glucosa persistentemente baja en LCR después de 4 semanas de tratamiento.

Leucocitos disminuidos en LCR al inicio.

Títulos de antígenos en LCR o séricos postratamiento arriba de 1:8

Tratamiento con al menos 20 mg de prednisona o su equivalente después de completar el esquema de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Victor M, Ropper A., Adams and Victor's Principles of neurology, 7th edition international, 2001; 771-771.
2. UpToDate 2001. Infectious Disease.
3. Kwon Chung, Rhodes JC. Encapsulated and melanin formation as indicators of virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun*. 1989, 51.218.
4. Wong B, Perfect JR, Beggs S. Production of the hexitol D-mannitol by *Cryptococcus neoformans* in vitro and in rabbit with experimental meningitis. *Infect Immun* 1990; 58. 1664
5. Saag MS. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis. Apr; 30(4): 710-8. 2000.*
6. Roebuck DJ, Fisher DA, Currie BJ. Cryptococcosis in HIV negative patients: findings on chest radiography. *Thorax* 1998;53:554-557.
7. Seaton RA, Naraqi S, Wembri J. Predictor of outcome in *Cryptococcus neoformans* var. *gatti* meningitis. *Oxford University Press* 1996. 89(6):1996:423-28.
8. Shih C, Chen Y, Chang S. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. *Oxford University Press*. 93(4):2000.245-51.

