

CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA Y PULMONAR POR *C. GATTII* EN UN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Duque Díaz H. Criptococosis meníngea y pulmonar por *C. gattii* en un paciente inmunocompetente. *Rev Arg Med* 2020;8[2]:138-141

PULMONARY AND MENINGEAL CRYPTOCOCCOSIS DUE TO *C. GATTII* IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT

Héctor Duque Díaz¹

Recibido: 7 de marzo de 2020.

Aceptado: 16 de abril de 2020.

¹ Residente de tercer año, Clínica Médica, Sanatorio Sagrado Corazón, CABA.

RESUMEN

La criptococosis es una micosis ocasionada por las especies del complejo *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans/C. gattii*). Se presenta en mayor proporción en hombres jóvenes e inmunodeprimidos (en general, por causa del virus de inmunodeficiencia humana [VIH]). La criptococosis producida por la especie *C. neoformans* es oportunista. Se presenta comúnmente como una meningoencefalitis en pacientes con VIH/sida, aunque también se han diagnosticado casos en pacientes inmunocompetentes. La criptococosis por *C. gattii* se encuentra más asociada a individuos inmunocompetentes. El diagnóstico temprano puede mejorar el pronóstico, pero el problema principal se da con pacientes negativos para VIH, ya que difícilmente se sospecha esta micosis. La criptococosis no es de notificación obligatoria y, por tanto, no existen registros históricos que permitan estimar la prevalencia de esta micosis en la Argentina. Los antecedentes de distribución y frecuencia de aislamientos de *C. neoformans* y *C. gattii* en el país son escasos. En un trabajo realizado por el hospital Muñiz (Bava, 1997) se describieron 253 casos de pacientes con criptococosis diagnosticados entre 1983 y 1993. El 92% se encontraba asociado a sida y, del 8% restante, cuatro casos fueron producidos por *C. gattii*. Sin embargo, se hace imperativo considerar la infección por *C. gattii* como diagnóstico diferencial en pacientes con cuadros de meningoencefalitis inmunocompetentes.

PALABRAS CLAVE. Criptococosis, *C. gattii*, *C. neoformans*, VIH, meningoencefalitis.

ABSTRACT

Cryptococcosis is a mycosis caused by the species of the *Cryptococcus neoformans* complex (*C. neoformans/C. gattii*). It is mostly seen in young and immunosuppressed men (with HIV). The cryptococcosis produced by the species *C. neoformans* is opportunistic. It generally presents as a meningoencephalitis associated to patients with HIV/AIDS, although cases have also been diagnosed in immunocompetent patients. *C. gattii* cryptococcosis is most frequently associated with immunocompetent individuals. Early diagnosis can improve the prognosis, but the main problem occurs in HIV-negative patients, where this mycosis is hardly suspected. Cryptococcosis must not be mandatorily reported, so there are no historical records to estimate its prevalence in Argentina. The background of distribution and frequency of isolates of *C. neoformans* and *C. gattii* in Argentina is scarce. In a work carried out by the Muñiz Hospital (Bava, 1997), 253 patients with cryptococcosis diagnosed between 1983 and 1993 were described. 92% were associated with AIDS; of the remaining 8%, four cases were caused by *C. gattii*. However, *C. gattii* infection should be considered as a differential diagnosis in patients with immunocompetent meningoencephalitis.

KEY WORDS. *Cryptococcosis*, *C. gattii*, *C. neoformans*, HIV, meningoencephalitis.

El autor manifiesta no poseer conflictos de intereses.

CONTACTO PARA CORRESPONDENCIA

Teléfono: 11-6032-0461. WhatsApp:

(+5730) 1754-8461.

Correo electrónico:

hectord719@hotmail.com.

Caso clínico

Se presentó un paciente masculino de 49 años de edad, con antecedentes patológicos de masa pulmonar en estudio a nivel paramediastínico anterior y en contacto con pleura en seguimiento por neumonología, con hipertrigliceridemia y lipoma subgaleal. Antecedentes quirúrgicos: apendicectomía, colecistectomía y laparotomía exploratoria por bridas intestinales secundarias a una peritonitis. Es tabaquista de 27 años/paquete. Trabaja en una fábrica de químicos (metafuegos). Medicación habitual: genfibrozilo, 900 mg/día por vía oral.

Consultó por un cuadro clínico de cefalea holocraneana de intensidad 9/10 asociada a desorientación temporoespacial. Fue traído a Urgencias por un familiar, quien refirió un cuadro intermitente de fiebre dos meses antes de la consulta, de predominio vespertino, asociado a cefalea frontal y pérdida de peso los últimos seis meses (alrededor de 6 kg).

El paciente ingresó clínicamente estable y con estos signos vitales: tensión arterial (TA), 120/80 mm Hg; frecuencia cardíaca (FC), 80 l. p. m.; frecuencia respiratoria (FR), 20 r. p. m.; SO_2 , 98% al 0,21. Estaba desorientado globalmente y respondía a órdenes simples. Examen físico: pupilas isocóricas y normorreactivas a la luz, sin rigidez de nuca ni déficits motor ni sensitivo. Se realizaron análisis de laboratorio al ingreso que evidenciaron: hemoglobina (Hb), 12,5 g/dl; hematocrito (Hto), 37%; glóbulos blancos (GB), 7600 mm^3 ; plaquetas, 320.000 mm^3 ; glucemia, 88 mg/dl; sodio, 140 mEq/l; potasio, 3,8 mEq/l; cloro, 110 mEq/l; creatinina, 0,8 mg/dl, y uremia, 32 mg/dl. Punción lumbar: presión de apertura, 20 cm^3 . Físicoquímico: glucosa, <20 (HGT 80); proteínas, 602 mg/dl; células, 110 (PMN 90%). Se realizó al paciente una tomografía axial computarizada (TAC) de encéfalo que informó de un lipoma frontal y un engrosamiento de la mucosa que reviste las paredes del seno maxilar derecho y algunas celdillas etmoidales bilaterales (Fig. 1).

La TAC de tórax muestra una lesión nodular/masa sin cambios, antes mencionada, signos de un enfisema centrolobulillar incipiente en los lóbulos superiores e imágenes nodulillares pe-

queñas en el lóbulo superior derecho e inferior izquierdo que no superan los 3 mm de diámetro máximo (Fig. 2).

Ante los hallazgos, se interpretó el cuadro como una meningoencefalitis de origen probablemente tuberculoso por hallazgos de líquido cefalorraquídeo (LCR) y se decidió iniciar un tratamiento antibiótico empírico con dosis meníngea con ceftriaxona más corticoides y antifímicos. Se tomaron muestras para el cultivo de gérmenes comunes (negativo) y antígeno para criptococo en el LCR (resultado positivo, 1/512 a las 96 h). Se suspendieron los antifímicos y se inició un tratamiento con anfotericina/fluconazol hasta la tipificación del germen (*Cryptococcus* spp.). En el contexto de una meningoencefalitis fúngica, se solicitó un análisis de VIH de 4.ª generación (negativo) y CD4 (normal), serologías para hepatitis B y C (negativas). El paciente evolucionó con regular respuesta terapéutica, con signos de hipertensión endocraneal y requerimiento de múltiples punciones lumbares para el drenaje de LCR, por lo que se decidió realizar una biopsia pulmonar para ampliar el estudio, de la que se obtuvo una anatomía patológica negativa para malignidad y en cultivo se aisló levadura compatible con *Cryptococcus gattii*. Se realizó, además, una punción lumbar de control a las cuatro semanas, de la que se obtuvo nueva antigenorraquia positiva para criptococo 1/512. Se hicieron entonces pruebas de sensibilidad fúngica que demostraron resistencia al fluconazol, por lo cual se rotó el tratamiento a voriconazol. El paciente evolucionó favorablemente con antigenorraquia de control negativa. Se interpretó el cuadro como una criptococosis meníngea y pulmonar por *C. Gattii* resistente al fluconazol en un paciente inmunocompetente.

Discusión

La criptococosis es una enfermedad que puede ser de cursos agudo, subagudo o crónico. Es causada por *Cryptococcus neoformans* y existen dos variedades: *Cryptococcus neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus gattii* (sero-

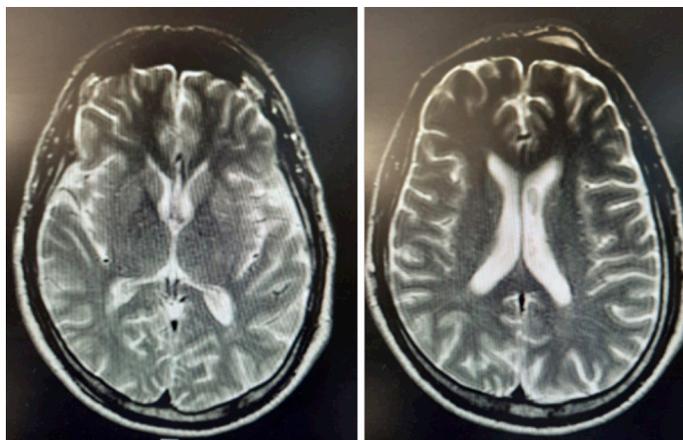


Figura 1.



Figura 2.

tipos B y C). Es frecuente encontrarla en personas sanas como en inmunosuprimidas y puede afectar –en orden de frecuencia– cerebro, pulmones, huesos y piel. En el caso reportado, el paciente cursa un cuadro agudo/subagudo con compromiso cerebral y pulmonar, tal como lo describe la literatura a nivel mundial (1).

Cryptococcus neoformans es un hongo levaduriforme, saprófito, con cápsula ovalada constituida por polisacáridos que le dan la característica antigénica. Crece entre 25 y 37 °C. Puede observarse con tinciones como tinta china en el LCR y en tejidos, con tinciones de Gomori o metenamina. La variedad *C. gattii* se ha asociado principalmente a pacientes inmunocompetentes (1).

La aparición del VIH ha incrementado considerablemente su frecuencia. En adultos, el sida es el principal factor predisponente en más del 80% de los casos (2).

En pacientes inmunocompetentes, la infección pulmonar puede progresar, remitir espontáneamente o permanecer estable y asintomática por períodos prolongados. En pacientes inmunodeprimidos, la enfermedad puede variar de asintomática a grave. Las lesiones pulmonares pueden ser uni- o bilaterales. Semiológicamente, se caracteriza por disminución del murmullo vesicular, submatidez o matidez a la percusión y, en algunos casos, frote pleural. La sintomatología es similar a la de una neumonía lobar (3). Los hallazgos tomográficos más comunes son los nódulos solitarios o múltiples, con cavitación en las áreas subpleurales del pulmón o sin ella (1).

La criptococosis meníngea se manifiesta más frecuentemente como meningoencefalitis subaguda o crónica. Los pacientes refieren cefalea intensa con fiebre o sin ella, malestar general y visión borrosa o diplopía por varias semanas. Los signos clínicos pueden estar ausentes o con compromiso del estado de conciencia, papiledema, parálisis de nervios craneanos o signos meníngeos (4).

El diagnóstico se realiza por aislamiento del hongo en cultivo (sensibilidad de 90%) y la histopatología o detección de antígenos capsulares (látex o enzimoimmunoanálisis) en el LCR. El látex para criptococo puede alcanzar una sensibilidad del 99% en pacientes con títulos mayores de 1/2048. El citoquímico de LCR generalmente se presenta con pleocitosis linfocitaria, hiperproteorraquia leve e hipogluorraquia; 17% de los pacientes con VIH pueden tener citoquímico de LCR normal. La tinta china es positiva en 70-90% de los pacientes con sida y en sólo 50% de aquellos sin sida. Los anticuerpos contra el criptococo no son útiles en el diagnóstico. La TAC de encéfalo puede ser normal o mostrar nódulos únicos o múltiples (criptococomas), edema cerebral, hidrocefalia o realce meníngeo. La resonancia cerebral es más sensible para detectar nódulos dentro del parénquima cerebral, meninges, ganglios de la base y mesencéfalo; áreas puntiformes de LCR sin realce con el medio de contraste se correlacionan con la presencia de criptococomas en los espacios de Virchow-Robin. También se describen pseudoquistes y atrofia difusa, especialmente en pacientes con infección por VIH (5).

TABLA 1

	Sin VIH	Con VIH
Fase de inducción	Anfotericina B deoxicolato (AmBd), 0,7-1 mg/kg/día más flucitosina, 100 mg/kg/día por cuatro semanas (evidencia B-II).	AmBd, 0,7-1 mg/kg/día más flucitosina, 100 mg/kg/día por dos semanas.
Fase de consolidación	Fluconazol, 400-800 mg/día por ocho semanas y terapia de mantenimiento con fluconazol, 200 mg/día por seis a doce meses (evidencia B).	Fluconazol, 400 mg/día por ocho semanas (evidencia A-I).

El tratamiento según la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (Infectious Diseases Society of America, IDSA) (6) puede verse en la tabla 1. El uso de formulaciones liposomales de anfotericina B (AmB) disminuye la frecuencia de efectos adversos, especialmente la nefrotoxicidad (6).

El interés de este trabajo es la presentación del caso de un paciente inmunocompetente que cursa en primera instancia un cuadro de meningitis subaguda pese a tener solamente manifestaciones neurológicas y no pulmonares. En resumen, en el contexto de su ingreso por el cuadro meníngeo, se decidió el estudio anatomopatológico de masa pulmonar conocida seguido por una consulta ambulatoria, y así se aisló *Cryptococcus gattii* en el LCR y la biopsia pulmonar. A pesar de un tratamiento antifúngico dirigido con anfotericina y fluconazol, el paciente evolucionó de manera desfavorable, con signos de hipertensión endocraneal y necesidad de recurrentes punciones lumbares para la evacuación de LCR. Posteriormente, se encontró resistencia al fluconazol, por lo cual se rotó el tratamiento a voriconazol, lo que completó el tratamiento de inducción y consolidación. En la actualidad, el paciente se encuentra en fase de mantenimiento, con buena evolución clínica y erradicación de *C. gattii* en el LCR de control.

Conclusión

La criptococosis meníngea y pulmonar es una patología infecciosa que, a lo largo del tiempo, ha tenido gran impacto sobre los costos en el área de salud, lo que se evidenció en el tiempo de internación y en los gastos en los tratamientos a largo plazo. En pacientes inmunocompetentes es una enfermedad poco frecuente, ya que está relacionada con el VIH. Pese a los grandes avances en investigación médica en la rama de la infectología, es de gran importancia establecer un diagnóstico temprano para así garantizar un tratamiento oportuno que disminuya el impacto en la morbi-mortalidad de estos pacientes. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Puerta A, Siso R, Franklin M y col. Criptococosis pulmonar y meníngea en paciente inmunocompetente. *Med Interna (Caracas)* 2015;31(4):211-7
2. Rippon JW. Criptococosis. En: *Tratado de micología médica*. 3.ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1990, p. 629-9
3. Pickering LK, Peter G, Baker C y col. Infecciones por *Cryptococcus neoformans*. En: American Academy of Pediatrics, ed. Red Book. Enfermedades infecciosas en pediatría. 25.a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001, p. 210-1
4. Gómez Arias B, Zarco Montero L. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb* 2011;27(1):19-27
5. Dlamini S, Navin P, Dedicoat M. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults with an emphasis on resource-limited settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD005647
6. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:291-322