

Meningoencefalitis fúngica en un paciente inmunocompetente

Fungal meningoenkephalitis in an immunocompetent patient

Jeysón Álvarez-Campos ⁽¹⁾, Karla Castro-Duran ⁽²⁾, Allan Valverde-Vindas ⁽¹⁾, Laura Arburola-Carvajal ⁽¹⁾,
Vinicio Valerio-Valerio ⁽¹⁾, Leonel Calvo-Rojas ⁽¹⁾, Leslie Carazo-Chanto ⁽¹⁾

⁽¹⁾Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica. CCSS

⁽²⁾Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. CCSS

Artículo recibido el 24/05/2018

Aceptado para su publicación el 04/07/2018

Correspondencia: tico.jason@hotmail.com

Resumen

La criptococosis humana puede ocurrir como una infección primaria u oportunista y desarrollarse como infección aguda, subaguda, crónica o sistémica involucrando diferentes órganos del hospedador. Las infecciones fúngicas invasivas son una amenaza significativa en pacientes inmunocomprometidos, pero recientemente los reportes de micosis sistémicas en individuos previamente sanos están en aumento. Se reporta un caso de un paciente costarricense sin antecedentes de inmunosupresión con meningoencefalitis fúngica causada por levaduras del género *Cryptococcus*. Se concluye la importancia del laboratorio en el diagnóstico precoz y elección del tratamiento oportuno como clave para determinar pronóstico de la infección.

Palabras clave: Criptococosis, infectología, meningitis, micosis invasivas, inmunocompetente, *Cryptococcus*

Abstract

Human cryptococcosis can occur as a primary or opportunistic infection. It can develop as an acute, subacute, or chronic, systemic infection involving different host organs. Invasive fungal infections are a significant threat to immunocompromised patients, but recently reports of systemic mycosis in previously healthy individuals are on the rise. We report a case of a Costa Rican patient with no evidence of immunosuppression with fungal meningoenkephalitis caused by yeasts of the genus *Cryptococcus*. We conclude that the importance of the laboratory in the early diagnosis and the choice of the opportune treatment were critical in determining the prognosis of the infection.

Key words: Cryptococcosis, infectology, meningitis, invasive mycoses, immunocompetent, *Cryptococcus*

Introducción

La criptococosis es una infección primaria u oportunista causada por levaduras del género *Cryptococcus*. Esta levadura encapsulada puede infectar múltiples especies de mamíferos, incluyendo al ser humano, llevándolo a condiciones clínicas severas como meningoencefalitis ⁽¹⁾. Existen dos especies predominantes patógenas para los seres humanos: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. El segundo fue recientemente elevado al nivel de especie debido a su morfología única, a la incapacidad de conjugación entre especies sexualmente compatibles y los distintos hábitat ambientales ocupados, entre otras características ⁽²⁾.

La criptococosis es una enfermedad potencialmente mortal, generalmente causada por *C. neoformans*. Este hongo, de distribución mundial, ha sido prevalentemente aislado de excretas de palomas y otras aves y afecta principalmente a personas inmunocomprometidas, que han desarrollado el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o cáncer ⁽²⁾.

C. gattii es endémico de áreas tropicales, como Australia, Suramérica y Centroamérica. También se considera la costa del noroeste del Pacífico de Norteamérica después de que en 1999 ocurrió un brote epidémico causado mayoritariamente por el genotipo VGIIa que tuvo su origen en la isla de Vancouver en la Columbia Británica, Canadá ⁽³⁾. Se ha aislado principalmente de oquedades y suelos asociados a árboles de eucalipto (*Eucalyptus* spp.), afectando principalmente hospedadores inmunocompetentes ⁽⁴⁾.

C. gattii y *C. neoformans* usualmente causan enfermedad del sistema nervioso central y pulmones, sin embargo, la infección por *C. gattii* generalmente se asocia a lesiones en masa, complicaciones neurológicas y resistencia a la terapia antifúngica ⁽⁴⁾.

Las infecciones fúngicas invasivas suelen tener gran significado en pacientes inmunocomprometidos, aunque en los años recientes ha comenzado a aumentar el número de reportes de micosis sistémicas en pacientes previamente conocidos sanos ⁽⁵⁾. Esta situación puede atribuirse a la evolución de los patógenos fúngicos con mayor virulencia ⁽⁶⁾, lo que representa un reto para el personal de los centros hospitalarios pues es necesario un alto índice de sospecha de infecciones fúngicas con presentaciones atípicas para que se realice el diagnóstico precoz y se logre prescribir el tratamiento pertinente que preserve la vida del paciente ⁽⁶⁾.

Reporte de caso

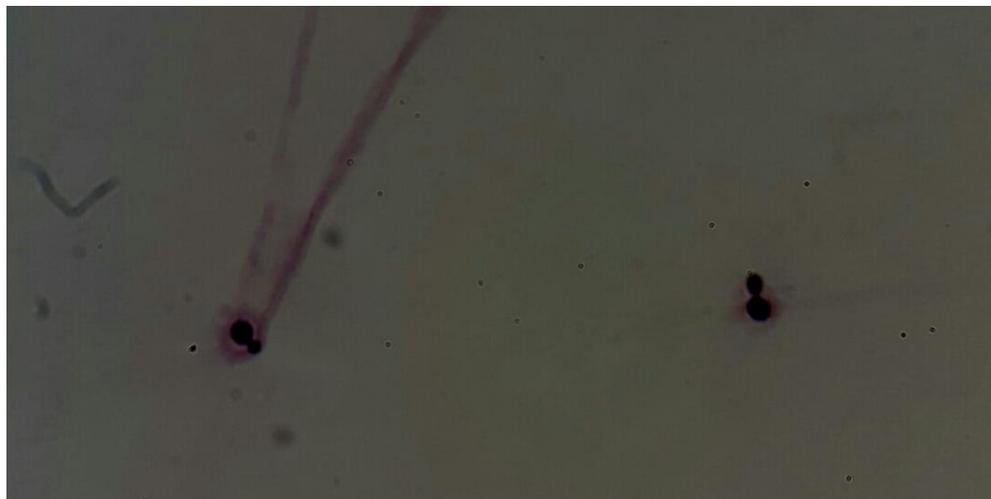
Se presenta el caso de un paciente masculino de 38 años de edad que consulta diariamente del 6 al 9 de agosto de 2017 en el servicio de emergencias del centro de salud de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) correspondiente. Refiere una cefalea universal de 3 días de evolución asociada a auras, escotomas centellantes y fotofobia; no presenta signos de respuesta inflamatoria sistémica ni rigidez nuchal, con ausencia de fiebre. El examen físico es normal sin focalización neurológica, la cual empeora con vómitos y mareos. Se egresa con diagnóstico de migraña con aura.

El día 10 de agosto consulta al hospital de referencia y se recibe por cefalea de una semana de evolución, sin fiebre, con taquipnea, sin rigidez nuchal que persiste con dolor a pesar de analgesia. Se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo con y sin medio de contraste, debido al cuadro de vómito asociado. El resultado del TAC no evidenció alteración alguna, y se egresa al paciente con manejo ambulatorio.

El 12 de agosto al no ver mejoría el paciente consulta nuevamente en el centro del área de salud de la CCSS, en la cual se decide remitirlo al hospital de referencia, para realización de más estudios. En este momento presenta cefalea intensa unilateral izquierda asociado a vómito, fotofobia, desorientación e hipertensión sin fiebre.

El 14 de agosto el paciente presenta desorientación y trastorno de la marcha, por lo que se decide realizar una punción lumbar de la cual se obtienen 3 mL de líquido cefalorraquídeo (LCR) de apariencia turbia. El examen del LCR muestra glucorraquia de 53 mg/dL, proteinorraquia de 44 mg/dL, 50 eritrocitos/ μ L, 730 leucocitos/ μ L con un 53% de neutrófilos segmentados y presencia de levaduras al Gram (figura 1).

Figura 1. Presencia de blastosporas unigemantes en tinción de Gram del LCR. Se puede apreciar el detalle de color difuso alrededor de la levadura, aunque la tinción de Gram no es específica para cápsula si puede insinuarse su presencia.



Se le da orden de internamiento y se prescribe tramadol 100 mg IV cada 6 horas, dimenhidrinato, acetaminofén, anfotericina B deoxicolato 50 mg, 1000 UI de heparina, 25 mg de hidrocortisona, 500 cc de solución glucosada al 5% a pasar en 4 horas una vez al día.

Los siguientes ocho días el paciente persiste con cefalea y fiebre pese a tratamiento, por lo tanto se le realiza una punción lumbar de control. Los resultados reportan una tinta china de LCR positiva por levaduras encapsuladas con halo refringente semejantes a *Cryptococcus* sp. (figura 2). El cultivo del LCR resultó positivo por *Cryptococcus neoformans sensu lato*

(identificación realizada mediante pruebas bioquímicas Vitek 2 ® Biomerieux) la cual se muestra sensible a la anfotericina B (CMI menor o igual a 0,25). La prueba de detección de antígenos capsulares no se realizó, ya que no se cuenta con los reactivos necesarios en el laboratorio del hospital del centro asistencial de la CCSS al que asistió el paciente.

Figura 2. Blastospora encapsulada con gemación. Montaje en tinta China a partir de Líquido Cefalorraquídeo.



Hasta el día 26 de agosto el paciente clínicamente persiste con fiebre y cefalea intensa pese a tratamiento antifúngico, con episodios de alteración de estado de consciencia que remiten. El médico internista tratante solicita realizar un nuevo TAC de cráneo de urgencia sin medio de contraste el cual se describe normal.

El paciente se refiere al servicio de Infectología, y se realiza recuento de linfocitos CD4+ y serología por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) para descartar posibles causas de inmunosupresión, la cual resultó negativa. El análisis de las poblaciones de linfocitos mostró el siguiente resultado:

Linfocitos CD3: 1390 células por milímetro cúbico.

Linfocitos CD4: 871 células por milímetro cúbico.

Linfocitos CD8: 471 células por milímetro cúbico.

Relación CD4/CD8: 1.849257

Linfocitos CD4%: 41%

Linfocitos CD8%: 22%

Dos días después, se logra estabilizar al paciente y se le realiza una tercera punción lumbar de control, donde persiste el cultivo positivo por *Cryptococcus neoformans sensu lato*.

Posteriormente el paciente es dado de alta, con tratamiento antifúngico por 14 días más, con diagnóstico de meningoencefalitis criptocócica, y citado en 14 días para valoración de control.

Discusión

Aunque *C. gattii* ha sido tradicionalmente considerado como un patógeno primario, recientemente se ha descrito la presencia de auto anticuerpos anti- GM-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Macrófagos) en el plasma como un factor de riesgo para el desarrollo de una meningoencefalitis por este hongo en pacientes sin patología previa. Debido a que estos autoanticuerpos afectan la diferenciación de los macrófagos y la modulación de la respuesta inmune, se propone que la deficiencia de GM-CSF, podría hacer a estas personas más susceptibles al contagio por inhalación del agente, ya que éstas son las células encargadas de fagocitar y eliminar al hongo ⁽⁷⁾. Aunque no se logró evidenciar factores inmunosupresores para el paciente en cuestión, dada la evidencia científica, es recomendable realizar estudios inmunológicos orientados a determinar la presencia de algún proceso de inmunodeficiencia asintomática en este tipo de casos.

El examen del LCR es fundamental para el diagnóstico de esta enfermedad. La presencia de blastosporas gemantes encapsuladas orientó el diagnóstico desde la primera muestra. En las meningitis de etiología por hongos, la proteinorraquia es moderadamente elevada y la glucorraquia generalmente está disminuida. La pleocitosis se debe principalmente a células monocucleares ⁽⁸⁾. Se debe tener en cuenta que el signo más temprano de proceso infeccioso del sistema nervioso central (SNC) es un aumento en la presión de apertura a la hora de la toma de la muestra del LCR, pero en este caso no fue reportada. En estados iniciales puede existir discrepancia en los resultados bioquímicos y de celularidad en el LC, y posteriormente pueden aumentar las células mononucleares como tradicionalmente se reporta.

Adicional a estas pruebas es importante la realización inmediata de la prueba con tinta china a partir del sedimento del LCR para descartar la posible presencia de *Candida*. También se debe realizar una inmunocromatografía de capa fina para la detección de antígeno capsular de *Cryptococcus* y tener un diagnóstico más certero, dado que la confirmación de la etiología se consigue mediante el cultivo que tarda al menos 3 a 5 días y la posterior identificación mediante pruebas bioquímicas, que tienen la desventaja de no diferenciar las especies de *Cryptococcus*.

Es importante tener en cuenta que la enfermedad tiende a tener un comportamiento recidivante en hombres por la capacidad de infección y reservorio prostático y la dificultad de erradicar el hongo de este tejido por su alto nivel de avidez y poca penetración de los tratamientos antifúngicos ⁽⁹⁾.

El tratamiento de elección es anfotericina B por vía intravenosa a dosis de 0.7mg/Kg/día, aumentando paulatinamente sin sobrepasar 1mg/Kg/día, dependiendo de la función renal del paciente que ser monitoreada cada 24-48hrs, al igual que los niveles de potasio sérico por la capacidad que tiene esta droga de aumentar su excreción. En los casos meníngeos de poca respuesta como el que se presenta se sugiere administrar de forma intratecal. Con la

anfotericina B lipídica se reportan mejores resultados y menores efectos colaterales; la dosis recomendada es de 5mg/Kg/día, también se sugiere utilizar formulaciones como liposomal y dispersión coloidal. El tiempo de tratamiento es variable, la mayoría de autores recomiendan de 6 a 12 semanas y luego dejar una terapia de mantenimiento con alguno de los derivados azólicos pudiendo alcanzar hasta 1 año de terapia con múltiples recidivas, pudiendo progresar de forma subclínica y siendo un posterior foco de reinfección. En la mayoría de los casos se recomienda que se lleve a cabo una terapia combinada con otro antifúngico para evitar la resistencia al tratamiento. Como terapia de seguimiento se recomienda el uso del fluconazol 200-400 mg/día vía oral ya que atraviesa efectivamente la barrera hematoencefálica. Para los casos más resistentes se recomienda la combinación de 5-fluorocitosina con fluconazol o voriconazol⁽¹⁰⁾, con la limitante de que el primero no se encuentra disponible en nuestro país.

El éxito terapéutico de un paciente con meningoencefalitis criptocócica depende de la rapidez con que se establezca el diagnóstico, para lo cual es esencial la comunicación del personal clínico con el laboratorio y del estado general del paciente. Es importante tener en cuenta que los microorganismos tienen la capacidad de acumular mutaciones que provocan el incremento de factores de virulencia y de resistencia a los tratamientos antifúngicos. Algunos de estos mecanismos son: incapacidad del fármaco para alcanzar la diana dentro de la célula, cambios en la interacción fármaco-diana, modificaciones en las enzimas de las vías metabólicas, degradación o modificación del fármaco⁽¹¹⁾. Es primordial realizar a tiempo la punción lumbar con el fin de conseguir un diagnóstico temprano y administrar la terapia adecuada para preservar la integridad del paciente.

Agradecimientos

Al Dr. Roberth Vega Solís y al Dr. Esteban Jiménez Díaz, por su colaboración y apoyo en la realización de este estudio.

Referencias

1. Pereira, N., Lino, C., Fonseca, N., Martins, B., Pereira, J., Souza-Fagundes, E., Rosa, C., Assis, D., Barbosa, R., Johann, S. Thiazole compounds with activity against *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans* in vitro. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015. 102, 233-242.
2. Hoang, L., Philips, P., Galanis, E. *Cryptococcus gattii*: a Review of the Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management of This Endemic Yeast in the Pacific Northwest. *Clinical Microbiology Newsletter*, 2011. 33(24), 187-195.
3. Byrnes, E. J., Bildfell, R. J., Dearing, P. L., Valentine, B. A., & Heitman, J. (2009). *Cryptococcus gattii* with bimorphic colony types in a dog in Western Oregon: additional evidence for expansion of the Vancouver Island outbreak. *Journal of*

- Veterinary Diagnostic Investigation : Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, 21(1), 133–136.
4. Kitaura, T., Takahashi, M., Umeyama, T., Takeshita, N., Katanami, Y., Takaya, S., Yamamoto, K., Kutsuna, S., Hayakawa, K., Kato, Y., Yamauchi, T., Narita, Y., Miyazaki, Y., Ohmagari, N. *Cryptococcus gattii* genotype VGIIa infection imported from Vancouver Island to Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. In Press, 1-3.
 5. Nodarse Hernández Rafael, Bravo Pérez Rigoberto. Clinical and microbiological aspects in an immunocompetent patient with cryptococcosis of the central nervous system. *Rev Cub Med Mil [Internet]*. 1999 Abr [citado 2018 Jun 19] ; 28(1): 67-72. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65571999000100010&lng=es.
 6. Sivaranjini, A., Uma, S., Anupma, K., Shankar, V. *Cryptococcus gattii* meningitis in a young adult in South India: A case report. *International Journal of Case Reports and Images*, 2015. 6(11), 702-706.
 7. Rosen, L., Freeman, A., Yang, L., Jutivorakool, K., Olivier, K., Angkasekwinai, N. Anti-GM-CSF autoantibodies in patients with cryptococcal meningitis. *Journal of Immunology*, 2013. 190, 3959–3966.
 8. Strasinger, S., Di Lorenzo, M. *Análisis de orina y de los líquidos corporales*. 5e Madrid, Editorial Médica Panamericana; 2008.
 9. Teelo Mercedes, Gutiérrez Ericson, Béjar Vilma, Galarza Carlos, Ramos Willy, Ortega-Loayza Alex G. Cryptococcosis. *Rev. Méd. Risaralda* 2013; 19 (2):147-153
 10. Bonifaz, A. *Micología Médica Básica*. 5e New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
 11. Mellado Emilia, Cuenca-Estrella Manuel, Rodríguez-Tudela Juan Luis. Importancia clínica de los mecanismos de resistencia de los hongos filamentosos a los antifúngicos. *Enferm infecc Microbiol Clín [Internet]*. 2002 Dic [citado 2018 Jun 19]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-importancia-clinica-los-mecanismos-resistencia>

Mercedes Tello,1 Ericson Gutiérrez,2,3 Vilma Béjar,4 Carlos Galarza,5 Willy Ramos,5 Alex G Ortega-Loayza.6 *Rev. Méd. Risaralda* 2013; 19 (2):147-153