

Meningitis fúngica en un paciente inmunodeficiente sin diagnóstico previo

Fungal meningitis in an immunodeficient patient without a previous diagnosis

Kattia Madrigal Zúñiga ⁽¹⁾, Mariel Quesada Paniagua ⁽²⁾, Luis Diego Murillo Núñez ⁽³⁾

(1) Microbióloga y Química Clínica-Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica. Hospital Upala, Caja Costarricense de Seguro Social, CCSS

(2) Microbióloga y Química Clínica-Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica. Área de Salud de Hatillo, Caja Costarricense de Seguro Social, CCSS

(3) Médico Especialista en Medicina Interna-Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. Hospital Upala, Caja Costarricense de Seguro Social, CCSS

Correspondencia: Dra. Kattia Madrigal Zúñiga, correo electrónico: kattiamz@gmail.com

Resumen

La criptococosis es una enfermedad causada por levaduras del género *Cryptococcus*, la cual afecta principalmente a pacientes con alguna inmunodeficiencia. El presente caso clínico demuestra la importancia de un diagnóstico oportuno. Se admite en el servicio de emergencias un paciente masculino de 27 años de edad, conocido portador de hernia hiatal e hipertensión arterial, el cual consultó por cefalea y rinorrea de 15 días de evolución. El paciente es egresado con diagnóstico de sinusitis aguda. Los síntomas empeoran aproximadamente 15 días después de la primera consulta, por lo que se sospecha de un cuadro por meningitis. El usuario manifestó síntomas como picos febriles, alteración del estado de conciencia, agitación y leve rigidez en el cuello. Se indican análisis de hemocultivos, LCR y serología por VIH. El análisis de LCR reveló las levaduras encapsuladas por el método de la tinta china y por medio de PCR se confirmó el agente como *Cryptococcus neoformans*. La prueba de VIH resultó positiva tanto en la prueba rápida como en la confirmatoria. El paciente fue trasladado a un Hospital Nacional para su manejo, donde se inició tratamiento con anfotericina B y fluconazol intravenoso en conjunto con antirretrovirales, evolucionando oportunamente. Este reporte de caso demuestra que el correcto abordaje y la pericia en conjunto de médicos y microbiólogos hace posible que se pueda establecer un diagnóstico y tratamiento correcto y oportuno.

Palabras claves: Cryptococcosis, *Cryptococcus*, meningitis, inmunodeficiencia, VIH

Abstract

Cryptococcosis is a disease caused by yeasts of the genus *Cryptococcus*, it mainly affects patients with some type of immunodeficiency. The present clinical case demonstrates the importance of a correct diagnosis. A 27-year-old male patient, known to have a hiatal hernia and arterial hypertension, is admitted to the emergency department presenting headache and rhinorrhea of 15 days evolution. The patient is discharged with a diagnosis of acute sinusitis. Symptoms got worse approximately 15 days after the first consultation, so a diagnosis of meningitis is suspected. The subject manifested symptoms such as febrile peaks, altered state of consciousness, agitation and slight stiff neck. Analysis of blood cultures, CSF and HIV serology are initiated. The CSF analysis revealed the yeasts encapsulated by the Chinese ink method and by PCR technique, the agent was confirmed as *Cryptococcus neoformans*. The HIV test was positive in both the rapid and confirmatory tests. The patient was transferred to a national Hospital for its management, where he started treatment with intravenous amphotericin B and fluconazole in conjunction with antiretrovirals, evolving promptly.

This case report shows that the correct approach and the joint expertise of physicians and microbiologists makes it possible to establish a correct and on time diagnosis and treatment.

Keywords: Cryptococcosis, *Cryptococcus*, meningitis, immunodeficiency, HIV

Introducción

La criptococosis es una enfermedad causada por la infección de las levaduras del género *Cryptococcus* sp., especialmente por las especies *C. neoformans* y *C. gattii*. Ambas tienen una amplia distribución geográfica y son caracterizadas morfológicamente por su cápsula (1).

La incidencia de la criptococosis por *C. neoformans* es de aproximadamente 80 %, mientras que los casos por *C. gattii* son menos frecuentes (< 20 %). Se cree que *C. gattii* tiene mayor prevalencia en zonas tropicales y subtropicales, no es común hallarlo en otras zonas, sin embargo, el cambio climático y la migración humana, han contribuido en el cambio de esta distribución (2).

Tanto *C. neoformans* como *C. gattii*, tienen afinidad por las infecciones en pulmón y en sistema nervioso central (SNC); aunque pueden infectar muchos otros tejidos del cuerpo con una baja frecuencia. La criptococosis en SNC incluye síntomas como: dolor de cabeza, fiebre, letargia, pérdida de memoria e irritación de las meninges. El período de incubación suele durar varias semanas, aunque en pacientes inmunocomprometidos el periodo puede ser más corto por la rápida reproducción de las levaduras en el sitio de infección. Las levaduras pueden diseminarse rápidamente en el resto del cuerpo y la severidad de los síntomas dependerá del estado inmune del paciente (1,3).

Con el aumento de la población inmunológicamente susceptible (terapias inmunosupresoras y el auge del virus de inmunodeficiencia humana o VIH en los años 80), se generó un

aumento de los casos de criptococosis (más de 1 millón de casos nuevos), especialmente en pacientes infectados con VIH en fase de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ^(1,2). Sin embargo, hay que destacar que con el surgimiento de la terapia antirretroviral se dan 0,2 a 0,9 casos por 100 000 habitantes ⁽⁴⁾.

El objetivo de este reporte de caso es evidenciar la importancia de la sospecha médica junto con los análisis microbiológicos por parte del clínico para el diagnóstico a tiempo y correcto manejo de la meningitis fúngica por *Cryptococcus* sp., en conjunto con el diagnóstico y tratamiento de la infección por el VIH.

Caso clínico

Paciente masculino de 27 años, conocido portador de hernia hiatal e hipertensión arterial sin control médico. Consultó por primera vez el 27 de agosto de 2018 al servicio de emergencias de un hospital periférico de la Caja Costarricense de Seguro Social (según su área de adscripción), con historia de 15 días de evolución de cefalea y rinorrea. Al examen físico, el único hallazgo relevante descrito es rinorrea posterior y taquicardia; el examen neurológico se describe normal. Se le dio tratamiento ambulatorio con antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco sódico 75 mg IM), antihistamínicos (clorfenamina 4 mg cada 8 horas por 3 días) y antibiótico (trimetoprima sulfametoxazol 160 mg/800 mg, 1 tableta cada 12 horas por 7 días), se egresa con diagnóstico de sinusitis aguda.

El paciente consulta menos de 24 horas después por presentar cuadro de vómito y fiebre. En el examen físico se anota: abdomen doloroso en marco colónico, no irritación peritoneal, no irritación meníngea, faringe hiperémica sin exudados, afebril; se maneja como virosis y gastroenteritis, suministrándosele el siguiente tratamiento: hioscina 20 mg IV, dimenhidrinato 50 mg IV, cimetidina 300 mg IV y solución Daka 1 litro IV en 8 horas. Además, se solicitaron exámenes de laboratorio (hemoglobina 11,9 g/dL / leucocitos 2.500/ μ L / plaquetas 103.000/ μ L). Se solicita valoración por medicina interna y por cirugía general, este último descarta patología quirúrgica. Paciente permanece en observación. El 29 de agosto se describen leucocitos 1.700/ μ L, plaquetas 80.000/ μ L; se plantea como diagnóstico fiebre del dengue.

El 30 de agosto, se agrega al tratamiento penicilina sódica (4 millones de unidades IV cada 6 horas), con diagnóstico probable de leptospirosis, ya que se documentó alteración de las pruebas de función hepática. El 3 de setiembre, el paciente reporta sentirse mejor, con hemoglobina de 12,7 g/dL, plaquetas 105.000/ μ L y leucocitos en 2.800/ μ L. Se egresa ese día con doxiciclina oral (100 mg cada 12 horas por 7 días), acetaminofén 1 g VO cada 6 horas por 5 días), dimenhidrinato (50 mg VO cada 4 horas por 5 días) y con una referencia para consulta externa de medicina interna del hospital periférico.

El 7 de setiembre consulta nuevamente al servicio de emergencias del hospital regional, con historia del internamiento previo en el hospital periférico, pero que ha persistido vómito, cefalea, hiporexia y dolor abdominal. Se describe un ultrasonido de medicina

privada que muestra hepato-esplenomegalia y derrame pleural izquierdo. Anotan que el paciente está afebril, con examen físico normal y sin describir examen neurológico. Se reportan plaquetas en 139.000/ μ L, sin anemia, leucocitos en 3.200/ μ L, con aumento discreto de pruebas de función hepática. Se diagnosticó como síndrome febril en estudio, probable leptospirosis. Se inicia tratamiento con penicilina sódica (4 millones de unidades IV cada 6 horas por 7 días). El 10 de setiembre el paciente solicita salida exigida de dicho centro.

El 11 de setiembre el paciente vuelve a consultar al servicio de emergencias del hospital periférico correspondiente, donde anotan que tiene 15 días de evolución de vómito, mareos y fiebre. Se describe paciente con Glasgow 15, deshidratado, con “febrícula” y tendencia a la hipertensión. Los laboratorios los describen como leucocitos normales y pruebas de función hepática normales.

El 12 de setiembre en la madrugada se anotan picos febriles y se indica acetaminofén (1 g VO). Ese mismo día en horas de la mañana es valorado por medicina interna, quien describe a un paciente con alteración del estado de conciencia, con periodos de agitación, Glasgow en 11, pupilas normales, con leve rigidez de cuello, temperatura en 38,2 °C posterior al baño, sin datos de hipoperfusión, hemodinámicamente estable. Describe anemia leve con plaquetas en 130.000/ μ L y leucocitos en 4.010/ μ L. Se describe trastorno hidroelectrolítico que se corrige. Se inicia manejo por síndrome febril, se toman hemocultivos y debido a la sintomatología se sospecha una meningitis parcialmente tratada, por lo cual se realiza punción lumbar y se solicitan por primera vez serologías por VIH y hepatitis. No se pudo cuantificar la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo (LCR) por falta de equipo de medición.

Mediante la punción lumbar se obtuvo 3 mL de LCR. El análisis del LCR mostró lo siguiente: su apariencia fue ligeramente turbia, glucorraquia de 13,00 mg/dL, proteinorraquia 101,33 mg/dL, 85 % de neutrófilos segmentados y tinta china positiva con presencia de blastosporas encapsuladas claras con halo refringente diagnóstico de *Cryptococcus* sp. (figura 1), además de la presencia de levaduras en la tinción de Gram (figura 2). A los 3 días, se obtuvo crecimiento en la placa de agar sangre sembrada desde el día de la punción (figura 3), se realizó una tinción de Gram al agente aislado en placa, confirmando la presencia de levaduras encapsuladas. El laboratorio clínico del hospital periférico, en el cual inicialmente fue atendido el paciente, no cuenta con pruebas bioquímicas para identificación fúngica en Vitek ni pruebas de detección para antígenos capsulares, por lo que fue necesario referir la muestra de LCR para la confirmación con pruebas de mayor complejidad.



Figura 1. Blastospora encapsulada clara gemando con halo refringente a partir del montaje en tinta china del LCR.

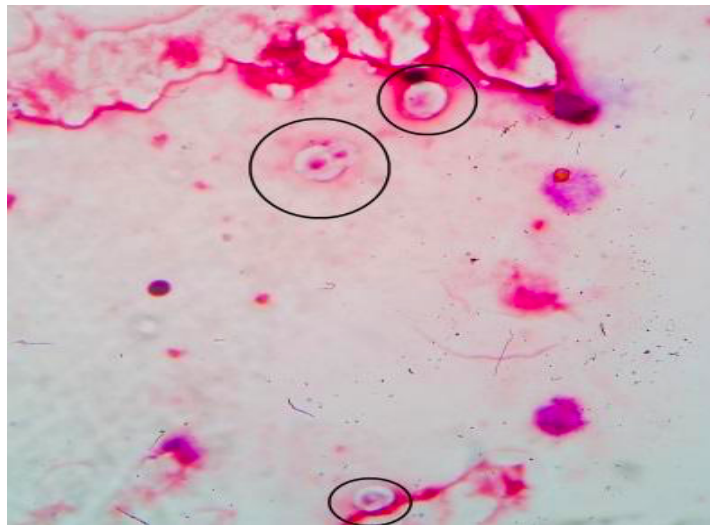


Figura 2. Hallazgo de blastosporas en tinción de Gram del LCR.



Figura 3. Cultivo de LCR a 3 días de incubación en Agar Sangre.

Adicionalmente, se realizó una prueba rápida por VIH al suero del paciente, la cual resultó reactiva. Por tratarse de una prueba rápida, se envió a confirmar por el método de ELISA (cuarta generación) específica para VIH. Dando un resultado positivo con un valor de 306,4 S/CO (el valor de referencia para considerar la prueba positiva debe ser mayor o igual a 200 S/CO).

Para la confirmación del agente, el LCR fue referido al laboratorio clínico del Hospital Nacional de la CCSS respectivo, para el análisis micológico y molecular de la muestra. Se reportó la prueba de tinta china positiva, se cultivó y se identificó el agente como *Cryptococcus neoformans*. Mediante la prueba Film Array, Biofire (panel de meningitis) dio positivo para *C. neoformans*/*C. gatti*.

En hospitales periféricos no se cuenta con tratamiento de primera ni de segunda línea para infecciones fúngicas diseminadas, por lo cual se coordinó con el servicio de medicina interna de un Hospital Nacional, donde se traslada al paciente para su manejo. Se inició tratamiento con anfotericina B y fluconazol IV (ya que en el país no está disponible la flucitosina, que es el tratamiento de elección). Además, se realizó una tomografía computarizada que se describió como normal. El paciente se deterioró clínicamente, requiriendo intubación y ventilación mecánica asistida. Mejoró lentamente, se estabilizó y además se iniciaron antirretrovirales una vez confirmado el diagnóstico de VIH.

Al paciente se le realizó el recuento de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺, el análisis de las poblaciones de linfocitos dió el siguiente resultado: CD4= 52,97/mm³; CD8: 199,14/mm³;

CD3: 253,15/mm³ y sus relaciones: CD4/CD8= 0,27; CD4/CD3= 10,14 y CD8/CD3= 38,12.

Un mes después del primer ingreso del paciente, se le realizó una punción lumbar como control, se corroboró la ausencia de blastosporas por medio de la técnica de tinta china siendo negativa por *Cryptococcus* sp.

Discusión

Cryptococcus neoformans, el agente causal de meningitis en el presente caso, es conocido por producir micosis en pacientes con algún defecto inmunitario de fondo⁽⁵⁾. Está asociado a infecciones graves e incluso mortales en ese tipo de pacientes, presentando con mayor frecuencia meningitis (70 a 90 % de los casos) y pocas veces neumonía. Es importante destacar que ciertos factores inmunológicos solubles en suero no se encuentran en el LCR, de ahí que este hongo pueda producir infecciones del SNC⁽⁶⁾.

En un estudio realizado por Urdanivia y colaboradores, reportan el diagnóstico de una inmunodeficiencia por VIH que resultó además tener una infección criptocócica en SNC⁽⁷⁾. Similar al presente caso, en el cual, debido a la clínica del paciente, existía la sospecha de una meningitis, resultando como agente causante el *Cryptococcus* sp., que además fue diagnosticado con VIH. Es importante considerar que la criptococosis es una infección oportunista frecuente en pacientes en fase SIDA en los que el conteo de células CD4⁺ cae por debajo de 100 células/mm³⁽¹⁾. Ante este hallazgo, es primordial sospechar que pueda existir una inmunodeficiencia de fondo.

Se ha reportado como método de diagnóstico definitivo para la criptococosis, la detección de blastosporas a partir de la observación directa con tinta china, ya que *Cryptococcus* sp. es la única levadura que produce infecciones en SNC⁽⁵⁾. Se destacan otras metodologías diagnósticas como el aislamiento en cultivo e identificación, las pruebas serológicas y las pruebas moleculares, aunque su disponibilidad es más limitada en laboratorios de rutina. En este caso, el laboratorio en el cual se hizo el diagnóstico contaba con tinta china, la cual destaca por ser una prueba para un rápido diagnóstico y por tener una sensibilidad de más del 80% en pacientes en fase SIDA. Además de ello, se dispuso de pruebas más especializadas al enviar la muestra de LCR al centro médico de referencia, en el cual se le realizó un ensayo molecular y la identificación a partir del aislamiento en cultivo⁽¹⁾.

El tratamiento para la criptococosis está compuesto por tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento^(8,9,10). La anfotericina B es el antifúngico más utilizado para combatir la infección por *C. neoformans* y *C. gattii*, principalmente en las dos etapas iniciales. De hecho, el estándar de oro es la combinación de desoxicolato de anfotericina B y 5-flucitosina (5-FC), sin embargo, no siempre es utilizado debido a su costo y disponibilidad. Otros antifúngicos pueden ser usados individualmente o combinados, tales como: los azoles (especialmente fluconazol) y 5-FC^(8,9). La elección del tratamiento depende del tipo de paciente, la mayoría de veces se trata de un paciente VIH positivo, tratado con algún

inmunosupresor, o bien, un paciente aparentemente inmunocompetente. Un paciente VIH positivo infectado con *Cryptococcus* sp., suele tratarse con anfotericina B y antiretrovirales para mejorar su estado inmunitario. En pacientes inmunosupresos (por ejemplo, receptores de transplantes) se debe modificar su tratamiento inmunosupresor con el fin de mejorar su respuesta inmune. Por último, los pacientes inmunocompetentes deben tratarse con antifúngicos y estudiar una posible malignidad o enfermedad inmune, o algún factor predisponente a la infección fúngica ⁽⁹⁾.

A pesar de que el tratamiento óptimo para el manejo inicial de la cryptococosis es la combinación de anfotericina B y flucitosina, se tiene que en países de bajo o medio ingreso se suele manejar los pacientes con terapias alternativas como lo es la combinación de anfotericina B y fluconazol, tal y como fue el manejo del paciente en el presente caso. Además, debido a que el tratamiento de primera línea, la anfotericina B es difícil de administrar, no estaba disponible en el hospital periférico donde se diagnosticó el paciente, por lo que fue necesario trasladarlo a un Hospital Nacional. ⁽¹¹⁾.

Según la literatura, la micosis criptocócica ocasiona la muerte en el 60 % de las personas tratadas y puede provocar la muerte casi que en el 100 % de los pacientes no tratados o tratados tardíamente ⁽⁷⁾. En el presente caso, debido al diagnóstico y tratamiento oportuno, el paciente logró resolver el cuadro meníngeo por *Cryptococcus* sp.

Conclusión

Con el desarrollo de este caso clínico, se evidencia la importancia de la obtención y análisis de LCR para el diagnóstico laboratorial oportuno de la meningitis criptocócica y la sospecha por parte del médico tratante de una eventual inmunodeficiencia como la infección por VIH, así como la prescripción de un tratamiento adecuado para los diferentes agentes etiológicos implicados.

Agradecimientos

Al laboratorio de Biología Molecular y al Laboratorio de Micología del Hospital Nacional en cuestión. En especial el agradecimiento a la Dra. Teresita Somogyi Pérez y a la Dra. Lilliana Sandoval Carpio, por su colaboración en la realización de pruebas de complejidad diagnóstica.

Referencias

1. Maziarz, E.K, Perfect, J.R. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30 (1).
2. Kwon-chung, K.J, Fraser, J.A, Doering, T.L, Wang, Z, Janbon, G. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* [Internet]. 2014 [Citado 24 Oct 2018]; 4(A019760). Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/4/7/a019760.full.pdf>

3. Srikanta, D, Santiago, F.H, Doering, T.L. *Cryptococcus neoformans*: Historical curiosity to modern pathogen. *Yeasts*. [Internet]. 2014 [Citado 24 Oct 2018]; 31(1): 47–60. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/yea.2997>
4. Arenas, R. *Micología Médica Ilustrada*. 5e. No place: Mc Graw Hill Education; c2014.
5. Pratz, G. *Microbiología y Parasitología Médicas*. No place: Editorial Médica Panamericana; 2012.
6. Spicer, W.J. *Microbiología clínica y enfermedades infecciosas*. 2e. España: ELSEVIER; 2009.
7. Urdanivia Cruz, M.O, Reyes Rodriguez, I.D, Barletta del Castillo, J.E. Diagnóstico de virus por inmunodeficiencia humana a partir de una meningitis por *Cryptococcus* sp. *ISSN Medisur*. [Internet]. 2016 [Citado 24 Oct 2018]; 14(6). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medisur/msu-2016/msu166s.pdf>
8. Coelho, C, Casadevall, A. Cryptococcal therapies and drug targets: the old, the new and the promising. *Cellular Microbiology*. [Internet]. 2016 [Citado 24 Oct 2018]; 18(6): 792–799. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cmi.12590>
9. Perfect, J.L, Bicanic, T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genetics and Biology*. [Internet]. 2015 [Citado 24 Oct 2018]; 78(1): 49-54. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087184514001868>
10. Whitney, L, Bicanic, T. Treatment Principles for *Candida* and *Cryptococcus*. *Cold Spring Harb Perspect in Med*. [Internet]. 2015 [Citado 24 Oct 2018]; 5(1): 3-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024158>
11. Lofgren, S.M, Abassi M, Rhein J, Boulware D. Recent advances in AIDS-related cryptococcal meningitis treatment with an emphasis on resource limited settings. *Expert Rev Anti Infect Ther*. [Internet]. 2017 [Citado 24 Oct 2018]; 15(4): 331-340. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1285697>