

■ REPORTE DE CASO

Criptococosis meníngea y pulmonar en paciente inmunocompetente

Meningeal and pulmonary cryptococcosis in an immunocompetent patient

Elvis Javier Ibáñez Franco¹ , Luis Enrique Duarte Arévalos¹ 

¹Universidad Nacional de Itapúa. Facultad de Medicina. Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay.

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 23 años, sin patologías conocidas, agricultor, procedente de la zona rural. Presenta un cuadro de 1 mes de evolución cefalea, náuseas y vómitos, además de alteración de la conciencia caracterizada por confusión.

La tomografía de cráneo no muestra anomalías y la punción lumbar es compatible con meningitis, con tinta china positiva visualizándose *Cryptococcus sp.* Se inicia tratamiento con anfotericina B y fluconazol. Posteriormente retorna informe final de cultivo: *Cryptococcus gattii*. Se realizan estudios para descartar infecciones virósicas que retornan negativos.

En su internación presenta neumonía nosocomial y por empeoramiento progresivo del estado de conciencia y la clínica respiratoria pasa a cuidados intensivos donde se mantuvo internado durante 21 días. En su estadía se confirmó además la presencia de *C. gattii* en lavado bronquioalveolar.

Presentó falla multiorgánica y óbito. Es el primer caso de criptococosis en paciente inmunocompetente descrito en nuestro centro.

Palabras claves: criptococosis, meningitis criptocócica, *Cryptococcus gattii*, enfermedades pulmonares fúngicas

ABSTRACT

We present the case of a 23-year-old male, with no known pathologies, a farmer, from a rural area. He presented a 1-month history of headache, nausea and vomiting, in addition to altered consciousness characterized by confusion.

The skull tomography does not show abnormalities and the lumbar puncture is compatible with meningitis, with positive Chinese ink showing *Cryptococcus sp.* Treatment with amphotericin B and

Artículo recibido: 26 noviembre 2021 **Artículo aceptado:** 7 diciembre 2021

Autor correspondiente:

Dr. Elvis Javier Ibáñez Franco

Correo: ibanezfrancoelvisjavier@gmail.com

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

fluconazole is started. Later, the final culture report returns: *Cryptococcus gattii*. Studies are carried out to rule out viral infections that return negative.

During his hospitalization, he presents nosocomial pneumonia and due to the progressive worsening of his state of consciousness and the respiratory symptoms goes to intensive care where he is hospitalized for 21 days. During his stay, the presence of *C. gattii* is also confirmed in bronchioalveolar lavage.

He presents multiple organ failure and death. This is the first case of cryptococcosis in an immunocompetent patient described in our center.

Keywords: cryptococcosis, cryptococcal meningitis, *Cryptococcus gattii*, fungal lung diseases

INTRODUCCIÓN

Cryptococcus gattii es un patógeno de regiones subtropicales y tropicales, que afecta especialmente a sujetos con sistema inmune competente, pudiendo presentarse en pacientes inmunodeprimidos, sin embargo, no es la regla^(1,2). Para que ocurra la enfermedad invasiva, los criptococos inhalados deben llegar hasta el tejido pulmonar y reproducirse, ingresar al torrente sanguíneo y, de ahí, diseminarse a otros órganos, predominantemente al sistema nervioso central (SNC)⁽³⁾.

En la criptococosis humana debida a *C. gattii* se ha observado que puede producir lesiones pulmonares y enfermedad del SNC y, en más de la mitad de los casos, la infección es mixta⁽¹³⁾. Entre las manifestaciones neurológicas se encuentran la cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones mentales y visuales. Entre las manifestaciones pulmonares se encuentran la fiebre persistente y la tos⁽¹⁾.

El diagnóstico se basa en el examen directo de una muestra de material biológico. El hongo puede ser observado mediante montaje con tinta china. El método de aglutinación con látex se puede realizar en suero y en LCR para detectar antígenos capsulares de *Cryptococcus neoformans*⁽⁴⁾.

El tratamiento tradicional consiste en el uso de anfotericina B desoxicolato junto con 5-fluocitosina y posteriormente seguir con fluconazol^(4,5). Las complicaciones en la enfermedad del SNC incluyen aumento de la presión intracraneal, hidrocefalia, déficit neurológico y síndrome de reconstitución⁽³⁾. La mortalidad en la infección del SNC por *C. gattii* es del 17%^(1,2).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 23 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedades, de ocupación agricultor, procedente de zona rural.

Acude por cuadro de un mes de evolución de cefalea de inicio insidioso, localizado en la región hemicraneana derecha, de leve intensidad que irradia a cuello y que cede parcialmente con analgésicos. El cuadro se acompaña de náuseas y vómitos intermitentes de contenido alimentario, en moderada cantidad, 2 a 3 veces al día. Con los días aumenta la intensidad de la cefalea y se agrega diplopía. Cinco días antes del ingreso presenta confusión, motivo por el cual acude a consulta. Niega fiebre, sintomatología respiratoria y otros síntomas acompañantes. Niega exposición a agrotóxicos.

Ingresa confuso, eupneico, sin requerimiento de oxígeno suplementario, afebril. Los signos vitales al ingreso: pulso 110/min, 20 resp/min, PA 120/75 mmHg. Al examen físico neurológico se constata confusión y desorientación, escala de Glasgow 14 a expensas de la evaluación verbal, sin

déficit motor ni sensitivo, pupilas reactivas a la luz. Se constata rigidez de nuca y signos de Kerning y Brudzinski negativos.

Se plantea los diagnósticos de síndrome confusional agudo y síndrome meníngeo. Se realiza tomografía simple de cráneo donde no se observa alteraciones (Figura 1) por lo que se procede a una punción lumbar constatándose salida de líquido a presión y de aspecto turbio.



Figura 1. Tomografía axial computarizada, corte axial del cráneo. No se observa lesiones en parénquima ni dilatación ventricular.

Los resultados laboratoriales muestran leucocitosis 15.500 mm^3 con neutrófilos de 83%, proteína C reactiva de 35 mg/dL, el resto del examen laboratorial sin alteraciones. Retorna citoquímico de LCR con hipogluorraquia, hiperproteorraquia y leucocitos escasos, tinta china positiva y se observan elementos levaduriformes compatibles con *Cryptococcus sp.*

Ante el retorno de citoquímico compatible con infección meníngea y citológico con presencia de *Cryptococcus* se inicia tratamiento dirigido con antifúngicos. Además, se solicitan estudios complementarios para descartar otras infecciones concomitantes que retornan negativos para HIV (2 muestras) así como para hepatitis B y C. Posteriormente retorna cultivo de LCR positivo para *Cryptococcus gattii*.

Durante la primera semana de internación se mantuvo confuso, con deterioro progresivo del estado de conciencia llegando a estar estuporoso. Se realiza tomografía de cráneo de control donde no se evidenciaron cambios en comparación con el estudio anterior por lo que se solicita resonancia magnética con contraste donde se observa realce paquimeníngeo (Figura 2).

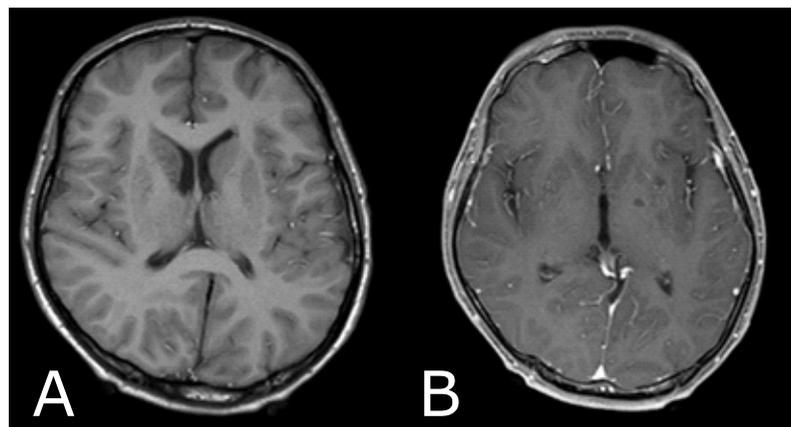


Figura 2. Corte axial de RMN en T1 sin contraste (A) y con contraste (B). Se observa captación de contraste en leptomeninges.

Se constata durante su evolución tos con expectoración y dificultad respiratoria. Se realiza tomografía de tórax donde se observa infiltrado en base derecha por lo que se agrega diagnóstico de neumonía nosocomial y se inicia antibioticoterapia con previa toma de cultivos. Por presentar empeoramiento de la dificultad respiratoria pasa a unidad de cuidados intensivos para soporte hemodinámico y ventilación mecánica.

Retornan hemocultivos negativos y cultivo de lavado bronquioalveolar positivo para *Cryptococcus gattii* y para *Acinetobacter baumannii* por lo que se agrega antibióticos dirigidos al germen.

Se realiza punción lumbar de control 2 semanas tras el inicio de antifúngicos donde persiste infección por *C. gattii* (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de los valores del citoquímico y citológico del LCR al ingreso y 2 semanas después del tratamiento.

Líquido cefalorraquídeo	Al ingreso	A la segunda semana
Aspecto	Turbio	Turbio
Glucorraquia	19 mg/dL	10 mg/dL
Proteinorraquia	153 mg/dL	264 mg/dL
Lactatorraquia	52 mg/dL	46 mg/dL
Leucocitos	2 células/ μ L	101 células/ μ L
Mononucleares		56%
Polimorfonucleares		44%
Tinta china	Positivo	Positivo
Cultivo	<i>Cryptococcus gattii</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>

Durante su estadía en terapia intensiva se mantuvo comatoso, con Glasgow 7, por lo que se realiza traqueostomía y conectado al respirador, no tolerando el destete. Persistieron los picos febriles y la hemodinamia inestable, con goteo de vasoactivos. Además, se agrega lesión renal aguda atribuida al choque séptico, así como al uso de antibióticos nefrotóxicos incluyendo a la anfotericina B, requiriendo de hemodiálisis.

Presenta empeoramiento del cuadro y como desenlace final se produce su deceso por falla multiorgánica, tras 30 días de internación, de los cuales 21 días fueron en terapia intensiva.

DISCUSIÓN

Los casos de criptococosis por *C. gattii* son infrecuentes y por lo general afectan a pacientes inmunocompetentes y en menor medida a los pacientes con inmunodeficiencia⁽²⁾. Con respecto a nuestro paciente, al ingreso se planteó el diagnóstico de síndrome meníngeo con retorno de LCR positivo para criptococosis, por lo cual se inició el tratamiento con anfotericina y fluconazol.

Siguiendo los protocolos, se buscó la asociación con el SIDA ya que un gran porcentaje de pacientes que fueron diagnosticados con criptococosis en nuestro centro no eran conocidos portadores de VIH/SIDA⁽⁶⁾, lo cual se descartó mediante 2 pruebas de ELISA y con dosaje de carga viral, descartándose inmunosupresión. Se descartaron otros factores de riesgo asociados con criptococosis invasiva como el uso de esteroides, enfermedad autoinmune, etilismo crónico, tumores, y diabetes mellitus^(2,7).

Posteriormente retornó el informe del cultivo positivo para *C. gattii* que fue sensible a la anfotericina B por lo que se mantuvo el tratamiento instaurado previamente.

El tratamiento de *C. gattii* es similar al esquema usado para *C. neoformans*, siendo de primera elección la asociación de 5-flucitosina con anfotericina B, no disponible actualmente en la región^(3,8). En segunda línea se encuentra el tratamiento ofrecido al paciente, que es la combinación de anfotericina B con fluconazol que resulta ser menos eficaz que la primera combinación, sin embargo, es mejor que el uso de anfotericina B solo⁽⁸⁾. Esta respuesta menor se debe a que el fluconazol puede generar resistencia por ser fungistático, retrasando la esterilización del LCR, razón por la cual no se lo utiliza de primera línea⁽⁹⁾.

A pesar del tratamiento antifúngico, el paciente tuvo una evolución tórpida con alteración progresiva del estado de conciencia hasta llegar al coma, falleciendo por falla multiorgánica debida a la infección nosocomial sobreañadida.

Este es el primer caso de criptococosis meníngea y pulmonar en un paciente inmunocompetente en nuestro centro. En Ecuador se ha descrito un caso similar en un paciente inmunocompetente portador de diabetes mellitus, aislándose *C. gattii* en LCR y que fue tratado con anfotericina B junto con fluconazol, teniendo deterioro del estado de conciencia y traslado a UCI, sin embargo, no se describió su desenlace final⁽¹⁰⁾.

Se recomienda la identificación precisa y oportuna de los hongos aislados en LCR para indicar el tratamiento específico.

Conflictos de interés

El autor declara no contar con conflictos de interés.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en la redacción del artículo

Financiamiento

El presente reporte de caso fue autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pukkila-Worley R, Mylonakis E. Epidemiology and management of cryptococcal meningitis: developments and challenges. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2008 [cited 2021 Nov 23]; 9(4):551–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18312157/>. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.9.4.551>
2. Lizarazo J, Escandón P, Agudelo CI, Firacative C, Meyer W, Castañeda E. Retrospective study of the epidemiology and clinical manifestations of cryptococcus gattii infections in Colombia from 1997–2011. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 23];8(11):e3272. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25411779/>. doi: 10.1371/journal.pntd.0003272
3. Chen SCA, Meyer W, Sorrell TC. *Cryptococcus gattii* infections. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 23]; 27(4):980–1024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4187630/>
4. Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, Ramos W, Ortega-Loayza AG. Criptococosis. *Rev Médica Risaralda* [Internet]. 2013 [citado 23 Nov 2021];19(2):147–53. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672013000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=es

5. Messina FA, Maiolo E, Negroni R, Arechavala A, Santiso G, Bianchi M. Alternativas terapéuticas de la criptococosis meníngea [Internet]. Actualizaciones en SIDA e infectología. 2015 [citado 23 Nov 2021]. Disponible en: <https://infectologia.info/wp-content/uploads/2016/07/ASEI-88-1.pdf>
6. Aveiro AC, Fretes Lezcano VA, Real Delor RE, Marín Ricart MRL. Características clínicas de la criptococosis cerebral en pacientes infectados por el VIH: Hospital Nacional de Paraguay años 2012 a 2020. Rev Nac. (Itaiguá) [Internet]. 2021 [citado 25 Nov 2021];13(1):76–87. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v13n1/2072-8174-hn-13-01-76.pdf>
7. Pemán J, Salavert M. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(2):90–8
8. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, 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(3):291–322. <https://doi.org/10.1086/649858>
9. Moretti ML, Ribeiro Resende M, Dos Santos Lazéra M, Lopes Colombo A, Maria Shikanai-Yasuda MA. Guidelines in cryptococcosis - 2008. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2008[cited 2021 Nov 23];41(5):524–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19009203/>. doi: 10.1590/s0037-86822008000500022
10. Parra-Vera H, Alemán-Espinoza W, Godoy-Martínez P, Silva-Rojas GA, Aguilar-Buele EA, Farfán-Cano GG, Buele-Chica D. Primer reporte de Cryptococcus gattii en Ecuador. Revista científica INSPILIP [Internet]. 2019 [citado 2 Dic 2021];3(1):1-10. Disponible en: <https://www.inspilip.gob.ec/wp-content/uploads/2019/07/B.-PRIMER-REPORTE-DE-CRYPTOCOCCUS-GATTII-EN-ECUADOR2.pdf>