



REVISTA MÉDICA DEL  
**HOSPITAL GENERAL**  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/hgmx



CASO CLÍNICO

## Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura



J.A. Galnares-Olalde<sup>a,\*</sup>, S. Loza-Jalil<sup>b</sup>, F. Gómez-Peña<sup>c</sup>, O. Muñoz-Abraham<sup>a</sup>,  
V. Pavía-Aubry<sup>a</sup> y D. de Luna-Gallardo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidad Anáhuac México Norte, Estado de México, México

<sup>b</sup> Servicio de Infectología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, México D.F., México

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI, México D.F., México

Recibido el 3 de febrero de 2014; aceptado el 7 de julio de 2014

Disponible en Internet el 4 de septiembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Criptococosis meníngea;  
Inmunocompetencia;  
Excremento de palomas;  
Secuelas neurológicas

### KEYWORDS

Cryptococcal meningitis;  
Immunocompetence;  
Pigeon stool;  
Neurological sequelae

**Resumen** La criptococosis meníngea es una infección infrecuente en pacientes inmunocompetentes. Es de vital importancia realizar una adecuada historia clínica y exploración física para hacer un buen diagnóstico e iniciar un tratamiento lo antes posible, para prevenir complicaciones o secuelas de la misma. Nosotros reportamos un caso de un paciente del sexo masculino de 23 años de edad que se presenta a consulta de neurología por cefalea intensa de tipo pulsátil holocraneana, acompañada de náuseas, que no cede ante el uso de analgésicos. Conforme progresaba la enfermedad, se añadían síntomas como vómito en proyectil, parestesias, alteraciones auditivas, disminución en la agudeza visual y cuadriparesia. Se hospitalizó para la realización de estudios complementarios, en los que se concluyó el diagnóstico de criptococosis meníngea. Los aspectos referentes a esta enfermedad, como epidemiología, etiología, diagnóstico, tratamiento y complicaciones, se discuten en este reporte de caso.

© 2014 Sociedad Médica del Hospital General de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

### Cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient: Case report and literature review

**Abstract** The cryptococcal meningitis is an infrequent infection in immunocompetent patients. It is vital to make an adequate history and physical examination to make a proper diagnosis and begin treatment as soon as possible to prevent complications or consequences thereof. We report a case of a male patient of 23 years of age presenting to the neurology

\* Autor para correspondencia: Reynosa #55 Col. Condesa Del. Cuauhtémoc, México DF. Tel.: +5543505287.  
Correo electrónico: [j\\_galnareso@hotmail.com](mailto:j_galnareso@hotmail.com) (J.A. Galnares-Olalde).

service because of an intense, throbbing headache accompanied with nausea that does not yield to the use of analgesics. As the disease progressed, other symptoms presented like projectile vomiting, paresthesias, hearing impairment, decreased visual acuity and quadriparesis. He was hospitalized for complementary studies which concluded the diagnosis of meningeal cryptococcosis. The aspects concerning this disease including epidemiology, etiology, diagnosis, treatment and complications are discussed in this case report.

© 2014 Sociedad Médica del Hospital General de México. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

## Introducción

La criptococosis es una enfermedad que resulta de la infección por el hongo *Cryptococcus neoformans*. Se trata de una levadura que contiene una cápsula de polisacáridos, que metaboliza la urea y las catecolaminas, y que por lo general se transmite por la inhalación de excremento de aves, principalmente palomas<sup>1</sup>. En México se ha aislado *C. neoformans* en el 20.7% de las palomas<sup>2</sup>. De la misma manera se ha reportado que el 10.1% de las meningitis son causadas por este hongo<sup>3</sup>. Esta infección afecta principalmente 2 sitios: el pulmón y el sistema nervioso central (SNC), aunque puede afectar otros órganos, como riñón, próstata y huesos. De los sitios blanco, afecta mayormente al SNC, el cual representa el sitio donde se generan el 50% de los casos debido al tropismo del hongo<sup>4</sup>. Este hongo se considera oportunista dada su capacidad de infección en pacientes que presentan factores de riesgo para inmunosupresión, como VIH, uso prolongado de glucocorticoides, trasplantes, enfermedades neoplásicas, así como sarcoidosis<sup>5</sup>. El desarrollo de esta infección es extremadamente raro en pacientes inmunocompetentes<sup>6</sup>.

Cabe aclarar que la presentación de la criptococosis en SNC puede ser de 2 formas:

- Quistes en corteza cerebral con reacción meníngea granulomatosa.
- Granulomas en sustancia blanca llamados criptococomas.

Los quistes corticales contienen una sustancia gelatinosa y una gran cantidad de organismos. Los nódulos granulomatosos sólidos están compuestos por fibroblastos, células gigantes, agregados de organismos y áreas de necrosis<sup>7</sup>.

Se ha descrito una incidencia del 10% en pacientes expuestos al excremento de paloma y que son inmunocompetentes, a diferencia del 60% que se describe en pacientes inmunosuprimidos o con algún factor de riesgo. Se ha reportado que en pacientes inmunocompetentes existe una relación hombre:mujer de 2:1, mientras que en pacientes inmunocomprometidos hay una relación de hasta 11:1<sup>8,9</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis meníngea son similares a un cuadro de meningoencefalitis, donde los síntomas que predominan son la cefalea intensa, las alteraciones neurológicas y datos de inflamación encefálica<sup>10</sup>. En personas inmunocompetentes la enfermedad suele ser

localizada y no se disemina, por lo que es importante hacer un abordaje adecuado y descartar otras patologías, como formación de absceso o meningitis bacteriana<sup>11</sup>.

El diagnóstico se hace por medio de la tinción del líquido cefalorraquídeo (LCR) con tinta china, donde se pueden observar las levaduras encapsuladas. En el LCR se puede encontrar líquido de aspecto transparente, disminución de glucosa o glucosa normal, elevación de proteínas o proteínas normales, celularidad aumentada con predominio de linfocitos (pleocitosis linfocítica). Se encuentran alteraciones en la glucosa y en las proteínas en el 70% de los casos. La confirmación se hace por medio de un cultivo en agar Sabouraud<sup>12</sup>. A continuación se presenta un caso de una meningitis criptocócica en un paciente inmunocompetente.

## Caso clínico

Paciente masculino de 24 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, soltero, con antecedente de exposición a excremento de palomas dentro de las instalaciones de la universidad.

Inicia padecimiento 3 meses previos a su ingreso, donde presenta cefalea holocraneana intensa de predominio vespertino, que aumenta en intensidad progresivamente, de una semana de evolución, que no cede ante el uso de aspirina y paracetamol, y que se acompaña de náuseas, mareo, visión borrosa, disminución de la agudeza visual (20/40) y de la agudeza auditiva. El paciente refiere que la cefalea lo despertaba durante las noches. El padre refiere que también presentó episodios de pérdida de memoria, así como alteraciones de orientación en tiempo, espacio y persona. Por esta razón el paciente es llevado a consulta de medicina general, donde se indica la administración de dexametasona, con lo que el paciente mejora.

Tres meses después del cuadro inicial, se agrega al cuadro previo vómito en proyectil y exacerbación de todos los síntomas previamente mencionados, con una disminución de la agudeza visual de 20/200. Por esta razón se decide internar para su estudio, diagnóstico y rehabilitación. Se le realiza una tomografía computarizada (TAC) de encéfalo que no muestra aparentes lesiones ocupativas, ni otras alteraciones (fig. 1) Se procede a la realización de una punción lumbar, donde se reportaron resultados patológicos que correspondían a una posible infección fúngica (tabla 1) Asimismo se le realizó una tinción del LCR con tinta china,



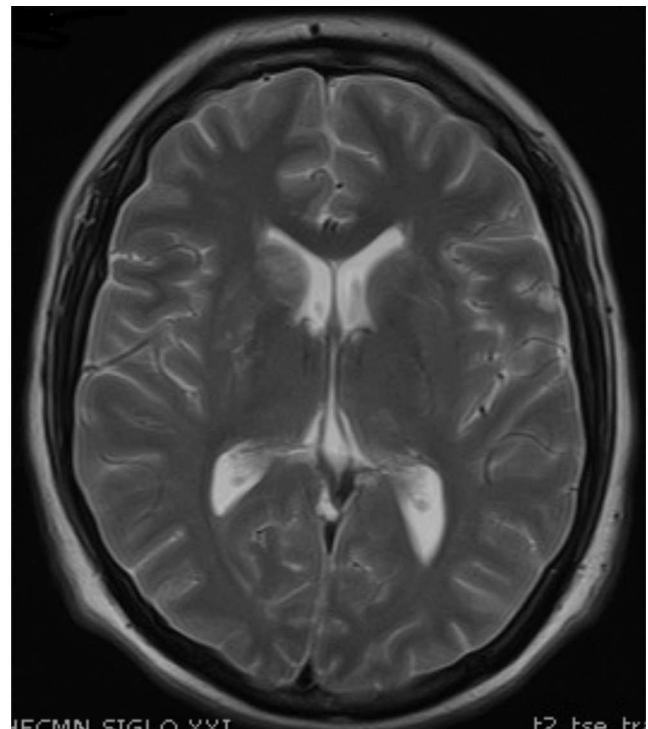
**Figura 1** TAC de cráneo sin administración de contraste. Imagen con corte transversal a nivel de senos frontales. No se encuentran aparentemente alteraciones a nivel de cráneo ni en tejido cerebral.

donde se detectó la presencia de cápsulas sugerentes de *C. neoformans*, por lo que se le realiza un cultivo que resultó positivo a *C. neoformans*. Se inicia tratamiento en hospitalización con anfotericina B y fluconazol, donde se comienza a ver mejoría significativa, disminución de la cefalea, náuseas y vómito y una agudeza visual de 20/50 en el paciente después de 3 semanas de tratamiento, por lo que se decide dar de alta.

Dos semanas después el paciente es hospitalizado de nuevo por presentar visión borrosa, disminución de la agudeza visual en ambos ojos 20/40, cefalea de intensidad 8/10, hipoacusia, fiebre de 39 °C y debilidad, así como alteraciones en la función mental, compatibles con secuelas de meningitis criptocócica. Se procede a la realización de una punción lumbar, donde se encuentran valores correspondientes a una meningitis bacteriana. La resonancia magnética de encéfalo revela la aparición de una lesión hiperintensa,

**Tabla 1** Reporte del análisis de LCR del paciente. Se demostró un aumento en la presión del LCR, con aspecto normal, hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia, con presencia de monocitos

Resultados del análisis de LCR	
Aspecto	Transparente
Presión	185 mmH <sub>2</sub> O
Glucosa	27 mg/dl
Proteínas	48 mg/dl
Celularidad	60/mm <sup>3</sup> , 100% monocitos



**Figura 2** RM de encéfalo con gadolinio. En el tejido cerebral se encuentra una lesión hiperintensa, redondeada, bien delimitada, a nivel de ventrículo lateral derecho, que causa compresión del mismo, sugerente de un absceso localizado en esa región.

redondeada, bien delimitada, a nivel de ventrículo lateral derecho, que causa compresión del mismo, sugerente de un absceso (fig. 2). Se inicia terapia antibiótica con ciprofloxacino y meropenem. El cultivo del LCR confirma el diagnóstico de meningitis por *Pseudomonas aeruginosa* y por *Klebsiella pneumoniae*. Se decide hacer una ventriculostomía con drenaje del absceso y la colocación de una válvula ventriculoperitoneal. El paciente mostró mejoría clínica importante y adecuada respuesta al tratamiento antibiótico.

## Discusión

La criptococosis meníngea es una infección que va en aumento desde los años ochenta, debido principalmente a la epidemia de VIH y a las condiciones asociadas a la inmunosupresión. La criptococosis meníngea en pacientes inmunocompetentes es extremadamente infrecuente en comparación con la presentación en pacientes inmunocomprometidos, ocupando un 10% de los casos<sup>13</sup>. El agente causal más frecuente es *C. neoformans*, aunque existe otras especies, como *C. gatii*, que también se han visto implicadas, aunque en menor grado<sup>14</sup>. Su vía de entrada es respiratoria, donde por lo general cursa por un periodo en el cual es asintomática. Puede ser retenida por el sistema inmunológico, en caso de que este se encuentre íntegro, o puede contenerse en forma de granulomas en el mismo sistema respiratorio. La levadura se infiltra hacia el torrente sanguíneo y se disemina a los demás órganos, donde va a ir a

infectar principalmente al SNC, causando las manifestaciones previamente descritas. Se ha visto que la respuesta a la infección depende principalmente de la inmunidad de tipo celular, además de citosinas, entre las que van a destacar TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-6<sup>15</sup>. En pacientes inmunocompetentes la respuesta celular llega a contener ciertas cargas del hongo, mientras que en pacientes inmunosuprimidos las cargas del hongo en el suero son mayores, en especial en aquellos con un recuento de CD4 < 100/ $\mu$ l<sup>16</sup>.

Las manifestaciones clínicas tardan aproximadamente entre 1 y 2 semanas en aparecer después de la exposición a excremento de aves. Los síntomas iniciales son la cefalea progresiva intensa y el ataque al estado general y fiebre. Los síntomas —disminución de la agudeza visual, hipoacusia, parestias, parestesias y vómito en proyectil— son proporcionales al aumento directo de la presión intracraneal, por lo que se van presentando conforme a la evolución de la misma. Estas manifestaciones en pacientes inmunocompetentes suelen alargarse por periodos de hasta meses y asemejar un cuadro de meningitis, dificultando la detección temprana. La fiebre solo se presenta en el 50% de los casos<sup>17</sup>. La progresión a alteraciones en la orientación, cambios en la personalidad y pérdida de la memoria se desarrolla en un periodo de alrededor de 2 meses de evolución de la enfermedad, si no se ha iniciado algún tipo de tratamiento. En estos pacientes suele ser complicada la exploración física, ya que los hallazgos son poco específicos y por lo general no son focales, por lo que no se puede encontrar una localización específica.

Las causas de baja visual en la criptococosis meníngea se deben a infiltración directa, inflamación difusa, vasculitis con neuropatía isquémica secundaria, aracnoiditis optoquiasmática o papiledema. En la mayoría de los casos, la baja visual que se presenta en la meningitis por criptococo se debe al aumento en la presión intracraneal, dando la triada clásica (cefalea, vómito y papiledema), siendo el papiledema sostenido lo que produce la baja visual. En algunos casos reportados de pacientes con presión intracraneal normal, la reacción inflamatoria meníngea y la inflamación difusa de la vaina del nervio óptico son la causa de la baja visual<sup>18</sup>. La disminución de la agudeza visual es típicamente aguda o subaguda, severa, con rápida progresión en pocos días a NO percepción de luz.

El diagnóstico temprano y oportuno es muy importante, ya que el retraso en el mismo y en el inicio del tratamiento puede condicionar la aparición de secuelas neurológicas o llegar inclusive a la muerte<sup>19</sup>. Se debe buscar el antecedente de exposición a excremento de aves u ocupaciones que impliquen el cuidado o uso de las mismas mediante la historia clínica para posteriormente continuar con el examen físico. Es importante la realización inmediata de una punción lumbar, donde es característica la celularidad aumentada con predominio de monocitos, proteínas elevadas o normales y glucosa baja o normal. Al LCR con sospecha se le debe hacer posteriormente la demostración de la cápsula del hongo por medio del uso de tinta china. Esta tinción tiene una sensibilidad del 70-90% para pacientes que son VIH positivo, mientras que para pacientes sanos tiene una sensibilidad del 50% de detección del hongo<sup>20</sup>. Finalmente, la confirmación se hace con un cultivo hecho en agar Saboraud, el cual es considerado la prueba de elección. Actualmente se utiliza como alternativa la medición de glucuroxilomanano

en el LCR o en el suero, la cual permite también hacer el diagnóstico de criptococosis pulmonar en caso de estar asociada, por lo cual su uso está aumentando para buscar coinfección pulmonar y meníngea en todos los pacientes<sup>21</sup>. Esta prueba —también conocida como prueba de detección del antígeno capsular— tiene una sensibilidad de más del 90% en pacientes sanos. Por otro lado, el uso de TAC y RM es fundamental para identificar alguna alteración o secuela, como son la presencia de abscesos en el caso de infiltración a SNC o nódulos en caso de enfermedad pulmonar<sup>22</sup>. Es importante iniciar el tratamiento ante la sospecha clínica o ante la positividad de la prueba de tinta china, ya que el cultivo puede demorar hasta 21 días para arrojar el diagnóstico definitivo, y esto a su vez aumenta el riesgo de aparición de complicaciones. Existen otras pruebas alternativas, como la detección mediante inmunoanálisis o las pruebas de aglutinación que se pueden hacer en látex<sup>23</sup>.

El tratamiento para la infección consta del uso de anfotericina B, fluconazol y flucitosina. Actualmente el tratamiento de primera línea en pacientes inmunocompetentes es un esquema con anfotericina B desoxicolato más flucitosina durante al menos 4 semanas, como terapia de inducción, seguido de terapia de consolidación y mantenimiento con fluconazol durante 6 a 12 meses. En lugares donde no se cuenta flucitosina se puede usar como alternativa de tratamiento la combinación de anfotericina B más fluconazol como terapia de inducción<sup>24,25</sup>. La mortalidad por meningitis criptocócica se ha reportado de un 3-13% en pacientes con compromiso inmunológico, mas no existe reporte de mortalidad en pacientes sanos<sup>26</sup>. Así mismo es muy importante la vigilancia de los pacientes que se encuentren bajo tratamiento, a fin de detectar recidivas o la aparición de secuelas que pueden comprometer la función y la vida de los mismos.

## Conclusiones

La meningitis criptocócica es una enfermedad oportunista y rara, y siempre debe considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas de meningitis, por su asociación con grandes complicaciones. Es importante prevenirla en pacientes inmunocomprometidos, ya que se ha asociado con la muerte. Es vital hacer hincapié en el cuidado al manejar el excremento de las aves y evitar exponerse a ellas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Chu JH, Feudtner C, Heydon K, et al. Hospitalizations for endemic mycoses: A population-based national study. *Clin Infect Dis*. 2006;42:822-5.
2. Vázquez O, Martínez Barbabosa I, Campos T. Criptococosis: historia natural y estado actual del tratamiento. *Act Pediatr Mex*. 2005;26:18-28.
3. Barriga G, Arumir C, Mercado N, et al. Características clínicas y epidemiológicas de 3.183 casos de meningitis confirmados bacteriológicamente (1980/2007). *Enf Inf Microbiol*. 2009;29:99-106.

4. Hasimoto L, Rodrigues C, Lisboa O, et al. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46:343–7.
5. Lin X. Cryptococcus neoformans: Morphogenesis, infection and evolution. *Infect Genet Evol.* 2009;68:133–216.
6. Pyrgos V, Seitz A, Steiner C. Epidemiology of cryptococcal meningitis in the US: 1997-2009. *Plos One.* 2013;8:1–6.
7. Tay Z, Lara R, Velasco C, Gutiérrez A. *Parasitología médica.* 6.<sup>a</sup> ed México D.F: Méndez Editores; 2002.
8. Flores-Colín I, Pérez-Rosales A, Novelo-Retana V, et al. Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Neum y Cir Toráx.* 2003;62:96–101.
9. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20:507–44.
10. McClelland E, Hobbs L, Rivera J, et al. The role of host gender in the pathogenesis of *Cryptococcus neoformans* infections. *Plos One.* 2013;8:1–6.
11. Satishchandra P, Mathew T, Gadre G, et al. Cryptococcal meningitis: Clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurol India.* 2007;55:226–32.
12. Jin S, Kyoung H, Son J, et al. Cryptococcal meningitis in patients with or without human immunodeficiency virus: experience in a tertiary hospital. *Yonsei Med J.* 2011;52:482–7.
13. Brizendine KD, Pappas PG. Cryptococcal meningitis: Current approaches to management in patients with and without AIDS. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12:229–305.
14. Jenney A, Pandithage K, Fisher DA, et al. Cryptococcus infection in Tropical Australia. *Jour Clin Micr.* 2004;42:3865–8.
15. Rana AQ, Saeed U, Rana AN. Role of environmental factors in cryptococcal meningitis in immunocompetent individuals. *Acta Neurol Belg.* 2014;114:75–6.
16. Yuanjie Z, Jianghan C, Nan X. Cryptococcal meningitis in immunocompetent children. *Mycoses.* 2012;55:168–71.
17. Lui G, Lee N, Ip M, et al. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *QJM.* 2006;99:143–51.
18. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull.* 2005;72:99–118.
19. Yoshida K, Shoji H, Niki Y. Cryptococcosis. *Nihon Rinsho.* 2008;66:2350–5.
20. Calderón F, Ibañez C, González J. Meningitis criptocócica en un paciente VIH positivo: revisión a propósito de un caso clínico. *Rev Mem.* 2009;5:34–44.
21. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Respir Med.* 2006;100:807–12.
22. Liao CH, Chi CY, Wang YT, et al. Different presentations and outcomes between HIV-infected and HIV-uninfected patients with cryptococcal meningitis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012;45:296–304.
23. Liao CH, Chi CY, Wang YT, et al. Different presentations and outcomes between HIV-infected and HIV-uninfected patients with Cryptococcal meningitis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012;45:296–304.
24. Perfect J, Dismukes W, 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.
25. Mischnik A, Klein S, Tintelnot K, et al. Cryptococcosis: Case reports, epidemiology and treatment options. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138:1533–8.
26. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS.* 2009;23:525–30.