

## INFORME DE CASO

# Criptococosis

## Cryptococcosis

Dra. María de los Ángeles Martínez Jiménez<sup>1</sup>

Dr. Jorge Luis Pedraza Linares<sup>2</sup>

Dra. Ángela Odalis González Carballido<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología, Camajuaní, Villa Clara, Cuba

<sup>2</sup>Hospital General Docente “26 de Diciembre”, Remedios, Villa Clara

<sup>3</sup>Policlínico “Manuel Fajardo”, Vueltas, Villa Clara

## RESUMEN

La criptococosis meníngea es una enfermedad oportunista que puede ser ignorada y no diagnosticarse si no existen el conocimiento y la sospecha de su presencia; debido a esto puede confundirse con otras causas de meningoencefalitis, lo que favorece errores de terapéutica. A pesar de los avances en la terapia antifúngica el elevado índice de muertes debidas a las infecciones por esta levadura permanece invariable -entre 10 y 25%- aún en los países de más alto desarrollo y al menos un tercio de los pacientes que sobreviven experimentan fallo terapéutico clínico y micológico (o ambos). Se presenta un paciente masculino de 58 años de edad que evolucionó tópidamente y murió a los diez meses posteriores al diagnóstico.

**Palabras clave:** criptococosis

## ABSTRACT

Cryptococcal meningitis is an opportunistic disease that may be overlooked and go undiagnosed if there is not enough knowledge and suspicion of its presence. As a result of this, it can be confused with other causes of meningoencephalitis, which favors therapeutic errors. Despite advances in antifungal therapy, the high rate of deaths due to infection by this yeast remains unchanged – between 10 and 25% – even in highly developed countries, and at least one third of patients who survive it experience clinical-therapeutic and mycological failure (or both). It is reported the case of a 58-year-old male patient who had an unfavorable progress and finally died ten months after diagnosis.

**Key Words:** cryptococcosis

La criptococosis es una enfermedad micótica en la que el número de casos aumenta en coincidencia con el incremento del número de pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Su principal agente etiológico, el *Cryptococcus* (C) neoformans, es una levadura que tiene dos variedades -C. neoformans var. neoformans y C. neoformans var. gattii- que presentan diferencias morfológicas, bioquímicas, serológicas y epidemiológicas que permiten diferenciarlas entre sí.<sup>1</sup> Es una infección que se adquiere por la inhalación de los propágulos infectantes de las dos especies y de las dos variedades del complejo de especie *Cryptococcus* neoformans.<sup>2</sup>

Desde el descubrimiento del *Cryptococcus* neoformans por Sanfelice se han desarrollado innumerables estudios sobre esta levadura (levadura encapsulada *Cryptococcus* neoformans) y la enfermedad que ocasiona, los que se intensificaron a partir de la década de los ochenta del siglo pasado, cuando pasó a ser una infección de mayor prevalencia, con altas tasas de morbilidad y letalidad.<sup>3</sup> Con el aumento del número de casos de criptococosis a nivel mundial, especialmente causada por su asociación con el SIDA, se ha incrementado el interés en profundizar en el conocimiento de su agente causal.<sup>4</sup>

En Cuba, hasta el momento, todos los aislamientos clínicos de *Cryptococcus* en humanos corresponden a C. neoformans var. grubii (antes C. neoformans var. neoformans serotipo A); el C. neoformans var. gattii nunca había sido aislado en el país.<sup>5</sup>

La criptococosis meníngea es una enfermedad oportunista que puede ser ignorada y no diagnosticarse si no existen el conocimiento y la sospecha de su presencia; debido a esto puede confundirse con otras causas de meningoencefalitis, lo que favorece errores de terapéutica.<sup>6</sup> De las micosis es una de las más importantes a nivel mundial y es considerada, inicialmente, rara.<sup>7,8</sup>

A pesar de los avances en la terapia antifúngica el elevado índice de muerte durante las infecciones por esta levadura permanece invariable -entre 10 y 25%- aún en los países de más alto desarrollo.<sup>2</sup> Al menos un tercio de los pacientes que sobreviven experimentan fallo terapéutico clínico y micológico (o ambos).<sup>9</sup>

La infección criptococólica, micosis oportunista que solía ser fatal en inmunodeprimidos, ya no es una sentencia de muerte ineludible después de la expansión de los tratamientos antirretrovirales.<sup>10</sup> La criptococosis meníngea es una enfermedad oportunista que resurge en las últimas décadas, asociada a la inmunodepresión.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 58 años que una semana antes del ingreso comenzó con cuadro clínico caracterizado por cefalea, fiebre ligera, mialgias y malestar general; se detecta, al examen físico, un soplo cardíaco. Se le realizaron un rayos X (Rx) de tórax y un ecocardiograma y se le diagnosticó enfermedad mitral y aórtica; el Rx mostró unas lesiones inflamatorias de la base derecha del pulmón, por lo que se inició tratamiento con penicilina (cristalina y rapilenta). Durante la evolución -siete días- hubo deterioro clínico y fue ingresado en el Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro", de Villa Clara, con diagnóstico de

neumonía adquirida en la comunidad. Se comenzó un tratamiento con azitromicina y, por la persistencia de la cefalea, se le realizó una punción lumbar (PL) de la que se obtuvo un líquido cefalorraquídeo (LCR)-citoquímico turbio, con 215cel/mm<sup>3</sup>, predominio linfocítico, proteínas 480mg% y glucosa en 2.6mmol/l; se inició tratamiento con ceftriaxona -4g diarios por 14 días-, la que se asoció con amikacina porque en un esputo se aisló *Klebsiella pneumoniae*. Se realizó un ecocardiograma evolutivo y se descartaron vegetaciones valvulares. Días después se repitió la PL (LCR: turbio, con 70cel/mm<sup>3</sup>, predominio polimorfonucleares y proteínas 171mg%) -los cultivos del LCR de las dos PL evidenciaron crecimiento de levaduras- y se inició tratamiento con anfotericín B (50mg/día, endovenoso -EV-) asociado a fluconazol (750mg/día, vía oral -VO-); evolutivamente se redujeron las dosis de ambos medicamentos por disfunción hepatorenal. Otros complementarios mostraron cifras normales pero, posteriormente, el paciente tuvo una recaída caracterizada por cefalea intensa, deterioro neurológico, disminución de la agudeza visual del ojo y de la audición del oído derechos, además de empeoramiento de las lesiones inflamatorias apreciadas en el Rx de tórax; el Laboratorio de Microbiología aisló una *Cándida guillemondii*. Se coordinó con el Instituto Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK) para trasladarlo para su Unidad de Cuidados Intensivos. La muestra proveniente del LCR obtenida en Villa Clara se estudió en el Laboratorio de Referencia de Micología del IPK y resultó, presuntamente, un *Cryptococcus gattii* por el medio CGB. Posteriormente se confirmó, por estudios moleculares, que la secuenciación se correspondía con dicho microorganismo (este estudio fue realizado en Holanda).

Se decidió realizar gestiones para administrar voriconazol EV, se inició el tratamiento por un mes y, al fallar su disponibilidad, se decidió continuar con anfotericín B convencional.

#### Enfermedades asociadas:

1. Neumonía bacteriana: el paciente, desde su ingreso, presentó signos radiológicos discretos de proceso inflamatorio de la base derecha del pulmón, clínicamente no mostró síntomas respiratorios y se auscultaron muy escasos crepitantes, de forma intermitente, en dicha zona.
2. Enfermedad cardiovascular demostrada a través de varios ecocardiogramas trans-torácicos y trans-esofágicos.
  - Prolapso de la válvula mitral, regurgitación mitral severa y cuerda tendinosa rota.
  - Gran vegetación en la aurícula derecha (AD) micótica vs trombo infectado en AD por catéter.

#### Evolución:

El paciente mantuvo síntomas neurológicos durante todo el tiempo de hospitalización, con períodos de intensificación asociados a trastornos cognitivos que regresaron después de la realización de punciones evacuadoras que demostraron presión de apertura de  $\geq 20-40\text{cm de H}_2\text{O}$ .

Se observó una evolución clínica positiva con desaparición de la cefalea y mejoría del estado cognitivo, lo que coincidió con el segundo ciclo de voriconazol (a los siete días de tratamiento) asociado a la colistina (al 14 día de tratamiento).

Se realizaron siete PL y las muestras de LCR mostraron tinta china positiva con signos de generación franca de los *Cryptococcus* a pesar de las terapias impuestas; no se logró crecimiento microbiológico en ninguna de ellas.

Ante la estabilidad del cuadro se decidió mantener el tratamiento antimicótico VO -600mg de voriconazol-, así como el tratamiento cardiovascular y los suplementos; se tuvieron en cuenta la finalización del tratamiento antibacteriano, la mejoría evaluada a través de ecocardiogramas y la decisión de los Especialistas en Cirugía Cardiovascular de posponer la intervención quirúrgica y esperar por su evolución.

El enfermo presentó, como secuelas, pérdida de la visión del ojo derecho e importante disminución de la del izquierdo -los Especialistas en Neurooftalmología plantearon etiología tóxico metabólica- y disminución moderada de la audición, lo que puede estar en relación con la criptococosis y, además, con relaciones adversas de los medicamentos administrados.

#### Conclusiones:

- Meningoencefalitis por *Cryptococcus gattii* de evolución crónica.
- Prolapso de válvula mitral con regurgitación severa.
- Masa intracardíaca en aurícula derecha de origen micótico vs infección por catéter.
- El paciente evolucionó tópidamente y murió a los diez meses del diagnóstico.

## COMENTARIO FINAL

El paciente evolucionó tópidamente a pesar de los tratamientos impuestos y a los 10 meses del diagnóstico falleció.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bustamante Rufino B, Swinne D. Aislamiento de *Cryptococcus neoformans* variedad *gattii* en dos pacientes peruanos. Rev Iberoam Micol [Internet]. 1998 [citado 13 Dic 2012];15:22-24. Disponible en: <http://www.reviberoammicol.com/1998-15/022024.pdf>
2. Lizarazo J, Linares M, De Bedovt C, Restrepo A, Agudelo CI, Castañeda E. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. Biomédica [Internet]. 2007 [citado 13 Dic 2012];27:94-109. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v27n1/v27n1a09.pdf>
3. Illnait-Zaragozí MT, Gato Armas R, Martínez Machín GF, Otero González A, Sarracent Pérez J, Rodríguez Sánchez H, et al. Efecto del anticuerpo monoclonal 4B3 en la infección experimental por *Cryptococcus neoformans*. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2011 [citado 13 Dic 2012];63(2):123-129. Disponible en:

- [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602011000200003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000200003&lng=es)
4. Fernández Andreu CM, Martínez Machín G, Illnait Zaragozí MT, Perurena Lancha M, González Miranda M. Identificación de *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* en aislamientos clínicos cubanos. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 1998 Ago [citado 13 Dic 2012];50(2):167-169. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07601998000200016&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601998000200016&lng=es)
  5. Polo Leal JL, Fernández Andreu CM, Martínez Machín G, Illnait Zaragozí MT, Perurena Lancha MR. *Cryptococcus gattii* aislado de un guepardo (*Acinonyx jubatus*) del Parque Zoológico Nacional de Cuba. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2010 [citado 3 Ene 2013];62(3):257-260. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602010000300015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000300015&lng=es)
  6. Novoa López AM, García Consuegra JL, Barrios Fajardo MM, Hernández Bernal E, Pérez Cogle AC. Criptococosis meníngea en anciana con sida. Presentación de caso. Gac Méd Espirit [Internet]. 2012 [citado 3 Ene 2013];14(1). Disponible en:  
<http://revgmespirtuana.sld.cu/index.php/gme/article/view/120/64>
  7. Illnait Zaragozí MT. Caracterización genotípica susceptibilidad a antifúngicos de aislamientos cubanos de *Cryptococcus* [tesis]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri; 2012 [Internet]. [citado 3 Ene 2013]. Disponible en:  
<http://tesis.repo.sld.cu/498/1/MTIllnaitZaragozi.pdf>
  8. Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, Ramos W, Ortega-Loayza AG. Criptococosis. Rev Universidad Tecnol Pereira [Internet]. 2013 [citado 14 Ene 2013];19(2):[aprox. 2 p.]. Disponible en:  
<http://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/8415>
  9. Illnait-Zaragozí MT, Gato Armas R, Martínez Machín GF, Otero González A, Sarracent Pérez J, Rodríguez Sánchez H, et al. Efecto del anticuerpo monoclonal 4B3 en la infección experimental por *Cryptococcus neoformans*. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2011 [citado 14 Ene 2013];63(2):123-129. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602011000200003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000200003&lng=es)
  10. García Consuegra JL, Novoa López AM. Criptococosis. Una amenaza para pacientes inmunodeprimidos. Gac Méd Espirit [Internet] 2011[citado 4 Mar 2013];13(3). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.13.%283%29\\_15/p15.html](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.13.%283%29_15/p15.html)

Recibido: 27-3-13

Aprobado: 8-6-13

**María de los Ángeles Martínez Jiménez.** Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología. Martí No.17. Camajuaní, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 52500 Teléfono: (53)(42)481127