Meningitis criptocócica en pacientes VIH negativos

Sr. Editor: *Cryptococcus neoformans* es un hongo levaduriforme encapsulado que se reproduce por gemación[1]. La primera vez que se aisló este microorganismo fue en 1894 en Italia. Fue Sanfelice desde el zumo de melocotón y lo llamó *Saccharomyces neoformans*[2,3]. Se le asignaron varios nombres pero no fue hasta 1901 cuando el micólogo francés Jean Paul Vuilemin lo reclasificó a partir de Busse y Curtis en el género *Cryptococcus*. La meningitis criptocócica fue identificada en 1905 por Von Hansemann y desde entonces ha sido un cuadro de común aparición en inmunodeprimidos, ya que se trata de una infección oportunista[2]. La infección comienza tras la inhalación del microorganismo, pero la sintomatología en el pulmón es generalmente escasa. El estado de inmunosupresión del individuo permite que la infección no sea controlada en dicha puerta de entrada y hematógenamente se disemine sobre todo al sistema nervioso central (SNC) para producir su cuadro más representativo, la meningitis criptocócica, que es la infección fúngica más frecuente del SNC[1-4]. La verdadera trascendencia de esta infección se inició con la emergencia del VIH, en la que los casos de meningitis criptocócica se incrementaron enormemente hasta llegar a tasas de incidencia de hasta 66 casos por 1.000 personas con VIH (Atlanta, EE.UU. en 1992)[2]. La introducción de las terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) hicieron que los casos disminuyeran drásticamente para todas las infecciones oportunistas, incluida la meningitis criptocócica. En España se pasó de 0,67 casos por millón de habitantes en 1998 a 0,35 en 1999, lo que supuso un descenso de la incidencia del 47,8%[5].

La revisión de nuestra literatura médica muestra, tanto en España como en los países de nuestro entorno, que el porcentaje de criptococosis meníngea en pacientes VIH negativos es del 14%[1,3,5,6]. En nuestro hospital, de 1988 a 2004, se diagnosticaron 51 pacientes con 58 aislamientos de *C. neoformans* en el líquido cefalorraquídeo de los que todos tenían infección por VIH excepto dos (3,9%).

El primero de los casos fue el de una mujer de 43 años con antecedentes de linfoma no hodgkiniano centroblástico difuso de alto grado (estadio III-B) en tratamiento quimioterápico desde hacía un año. No tenemos datos acerca de que a la paciente se le realizasen pruebas de detección del VIH, pero en ninguna de las historias previas de la paciente que nosotros revisamos se hacía alusión a ese dato de gran importancia, por lo que nos inclinamos a pensar que era seronegativa. La paciente acudió al servicio de urgencias por una clínica de 4 días de evolución, consistente en fiebre elevada, mialgias y vómitos. Se le dio el alta tras la realización de una radiografía de tórax y analítica. Tres días después la paciente comenzó a tener agitación, obnubilación y desconexión del medio, por lo que fue ingresada con dichos síntomas neurológicos, taquicárdica y eupneica. Se le practicó una punción lumbar (glucosa 39/185 mg/dl, proteínas 1,64 mg/dl, células 175 con el 76% de neutrófilos y tinción gramnegativa) y se instauró un tratamiento con cefotaxima, fenitoína, metamizol y sueros. Aun así, el grado de conciencia disminuyó y apareció rigidez de nuca sin focalidades, por lo que fue ingresada en el servicio de reanimación, donde se tomaron medidas adicionales como corticoides, manitol e intubación. A pesar de ello, la paciente falleció a las 24 h de su ingreso en reanimación. Ese mismo día, el servicio de microbiología informó de tinta china positiva para *C. neoformans* en el líquido cefalorraquídeo. Posteriormente se aisló *C. neoformans* en cultivo. No se realizó necropsia a la paciente.

El segundo caso era un hombre de 82 años con antecedentes de cardiopatía isquémica y diabetes mellitus tipo II en tratamiento con antidiabéticos orales. Consultó por un cuadro de evolución subaguda de pérdida de memoria, desorientación, confusión, debilidad, decaimiento y labilidad emocional sin signos de focalidad. Su analítica al ingreso era normal salvo una ligera plaquetopenia e hiperglucemia. Se realizó una bioquímica de líquido cefalorraquídeo: glucosa 69/313 mg/dl, proteínas 201 mg/dl, hematíes 15.450 µl, células 185 µl (95% linfocitos). Tras ello, se procedió a la petición de una batería de pruebas entre las que se incluyó el antígeno criptocócico en el líquido cefalorraquídeo que resultó positivo con un título de 1/1.024. En el cultivo del líquido cefalorraquídeo se aisló *C. neoformans*. También se realizó una petición de adenosina desaminasa en el líquido cefalorraquídeo, cuyo valor fue de 8 U/l. Hasta el 40% de los casos de meningitis criptocócica pueden cursar con adenosina desaminasa mayor de 10 U/l, lo que obliga a realizar un diagnóstico diferencial con la meningitis tuberculosa[7]. La serología de VIH fue a su vez, negativa. Se comenzó tratamiento con 145 mg totales de anfotericina B desoxicolato (intravenosa) durante 3 días y, posteriormente, se cambió a forma liposomal diaria por la aparición de insuficiencia renal leve. Tras 11 días con este tratamiento en dosis de 4 mg/kg/día (intravenosa) el paciente obtuvo una mejoría total y fue dado de alta con fluconazol en dosis de 200 mg/día (vía oral) hasta que el aclaramiento de creatinina fue mayor de 50 ml/min. Entonces, se pasó a pautas de 200 mg cada 12 h (vía oral) durante 8 semanas. Tras ello se administró fluconazol 200 mg/día (también por vía oral) hasta la revisión. En el último control, a los 4 meses del diagnóstico, el paciente se encontraba totalmente asintomático.

Estos 2 casos muestran que hay una serie de factores de riesgo al margen de ser VIH+ que pueden predisponer a padecer la enfermedad como son: trasplante de órganos, neoplasias malignas hematológicas (sobre todo leucemia mieloide aguda) y otras neoplasias, tratamiento con glucocorticoides u otra medicación inmunosupresora, diabetes, sarcoidosis, cirrosis hepática, alcoholismo, tabaquismo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esplenectomizados, etc.[1-3,5,6]. La clínica de la meningitis criptocócica es muy dispar y, por tanto, la sospecha en este tipo de pacientes puede ser muy importante. El inicio de la meningitis criptocócica puede ser agudo (sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos con VIH y en los que reciben terapia con corticoides o tratamiento para procesos malignos linforreticulares) o subagudo[1]. Los 2 casos que aparecieron en nuestro hospital partían con unos antecedentes médicos diferentes y su evolución clínica fue la marcada por la literatura médica.

Glucosa baja, lactato alto y títulos de antígeno criptocócico iguales o superiores a 512 en líquido cefalorraquídeo, cultivo en sangre positivo a *C. neoformans,* bajo grado de conciencia inicial, comienzo abrupto, pobre respuesta inflamatoria, linfoma, hidrocefalia y vasculitis del sistema nervioso central son factores de mal pronóstico para la resolución de la infección. Múltiples análisis de regresión logística mostraron que sólo el grado de conciencia inicial y la titulación antigénica en el líquido cefalorraquídeo estaban fuertemente relacionados con fallos terapéuticos. Por ello, para modificar algunos de estos factores pronósticos, un rápido diagnóstico y una temprana y correcta terapia antifúngica son importantes en el tratamiento de estos enfermos[7-9]. En los 2 casos que hemos presentado se observó cómo los factores pronósticos predijeron bien el desenlace del evento, ya que en el primer caso se sumaron al comienzo abrupto del cuadro una disminución del grado de conciencia, glucosa en líquido cefalorra-

quídeo baja y un más que presumible título de antigenemia elevado, aunque no se realizó. En el segundo caso únicamente nos encontramos ante una titulación antigénica por encima del valor considerado como valor pronóstico favorable.

La meningitis criptocócica era una infección generalmente fatal, pero tras la introducción de la combinación de anfotericina B más flucitosina, los ratios de mortalidad disminuyeron de manera importante. La terapéutica profiláctica posterior con azoles como el fluconazol ayudan bastante, sobre todo en los pacientes con VIH, pero no hay todavía un consenso claro de la duración del tratamiento en los pacientes VIH negativos con otras inmunosupresiones como por ejemplo en trasplantes de órganos[9].

José Luis Barrios, Miren Josebe Unzaga, Carmen Ezpeleta y Ramón Cisterna
Servicio de Microbiología. Hospital de Basurto. Bilbao. España.

Bibliografía

1. Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. En: Mandell, Douglas y Bennett, editores. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. 4.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1997. p. 2617-27.
2. Anónimo. Cryptococcosis. doctorfungus [revista electrónica] 2004 Nov. 9 [consultada el 8 de marzo]. Disponible en: http://www.doctorfungus.org/mycoses/human/crypto/Crypto_index.htm
3. Martín E, Valverde A. Criptococosis: Diagnóstico Microbiológico y estudio de la sensibilidad *in vitro*. Control de Calidad SEIMC [revista electrónica] [consultada 14 marzo 2005]. Disponible en: http://www.seimc.org/control/revi_Mico/boletin_mico_.htm
4. Donet A, Graziani N, Harle JR, Durand JM, Touta A, Grisoli F. Neurological form of cryptococcosis. Apropos 2 atypical cases in non HIV-infected patients. Rev Neurol (Paris). 1993; 149:326-30.
5. Colom MJ, Frasés S, Ferrer C, Martín E, Hermoso de Mendoza M, Torres JM, et al. Estudio epidemiológico de la criptococosis en España: primeros resultados. Rev Iberoam Micol. 2001; 18:99-104.
6. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). French Cryptococcosis Study Group. Clin Infect Dis. 1996;23: 82-90.
7. Alonso M, García F, Mallolas J, Soriano A, Ortega M, Miró JM, et al. Criptococosis diseminada en pacientes con sida. Factores pronósticos de mala evolución. Med Clin (Barc). 1999;112: 401-5.
8. Lu CH, Chang WN, Chang HW, Chuang YC. The prognostic factors of cryptococcal meningitis in HIV negative patients. J Hosp Infect. 1999;42:313-20.
9. Shih CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Criptococcal meningitis in non HIV infected patients. Q J Med. 2000;93:245-51.