

Caso clínico

Ventriculitis e hidrocefalia secundaria a criptococosis meníngea en un paciente no-VIH: reporte de un caso en el Hospital de San José en 2014

Ventriculitis and hydrocephalia secondary to meningeal cryptococosis in a non-HIV patient: a case report in the Hospital de San Jose in 2014

Javier Triana (1), Sergio A. Salgado (2), Gina P Becerra (2), Ana C. Pulido (2), Karem Cárdenas (2), Sergio Ramírez (3), Cristian J. Pérez (4), José F. Polo (5).

RESUMEN

La criptococosis meníngea es la infección fúngica más frecuente del sistema nervioso central; generalmente se presenta en pacientes VIH seropositivos, aunque existe una proporción considerable de paciente VIH seronegativos, siendo en estos casos su presentación más agresiva. Esta infección tiene manifestaciones neurológicas variables que son secundarias al aumento de la presión intracraneal. La ventriculitis con hidrocefalia secundaria es una de las complicaciones de mayor morbi-mortalidad especialmente en pacientes VIH seronegativos. Presentamos un reporte de caso de criptococosis meníngea género *Neoformans* subtipo Grubbi con ventriculitis e hidrocefalia secundaria en paciente VIH seronegativo confirmado por histopatología.

PALABRAS CLAVE: Criptococo, criptococosis meníngea, ventriculitis, hidrocefalia, VIH sero-negativo (DECS).

SUMMARY

Meningeal cryptococosis is the most common fungal infection of the central nervous system, occurring in HIV seropositive patients, although there is a significant proportion of HIV seronegative patients, in whom the presentation is more aggressive. This infection has variable clinical manifestations secondary to increased intracranial pressure. Ventriculitis with hydrocephalus is one of the complications with the poorest outcome and mortality especially in HIV seronegative patients. We present a case report of meningeal cryptococosis *Neoformans* subtype Grubbi with ventriculitis and secondary hydrocephalus in HIV seronegative patient confirmed by histopathology.

KEY WORDS. Cryptococcus, meningeal cryptococosis, ventriculitis, hydrocephalus, sero-negative HIV (MeSH).

INTRODUCCIÓN

El Criptococo es una levadura encapsulada que ingresa al organismo por vía inhalatoria. Existen varios subtipos de criptococo; en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) el más frecuente es la especie *Neoformans*

(subtipos *Neoformans* y *Grubbi*), mientras que en los pacientes VIH seronegativos la especie *Gattii* es la más frecuente (1-2).

La incidencia en Colombia según la encuesta nacional generada por el Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis (GCEC) fue de 2,4 casos por cada millón de habitantes (3,4), y es más de mil veces mayor en la población

(1) Neurólogo clínico, instructor Fundación Universitaria Ciencias de la Salud

(2) Residentes de neurología, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud

(3) Neurólogo clínico, neurofisiólogo, instructor Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, coordinador servicio de neurología Hospital Infantil de San José

(4) Residente de patología, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Hospital de San José

(5) Patólogo, Coordinador del servicio de patología Hospital Infantil de San José, instructor Fundación Universitaria Ciencias de la Salud.

Grupo de Neurología Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Hospital Infantil de San José Bogotá

Recibido: 19/09/14. Aceptado: 2/03/15.

Correspondencia: Javier Triana: javtriana@gmail.com

Acta Neurol Colomb. 2015; 31(1):65-70

con VIH (3,0 a 3,3 por mil personas año) (5). El compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC) se encuentra en más del 90% de los casos (3), lo que la hace la meningitis fúngica oportunista más frecuente (6). La mortalidad asociada a la Criptococis Meníngea (CM), especialmente en pacientes inmunocomprometidos, puede alcanzar 600,000 muertes al año en Estado Unidos (7).

La hidrocefalia es una manifestación presente entre el 9 y el 63% de los casos y es un factor para un mal pronóstico. Requiere manejo quirúrgico, especialmente en pacientes sin VIH (8). Presentamos un caso de CM con ventriculitis e hidrocefalia secundaria en un paciente VIH seronegativo.

Presentación del caso

Paciente de sexo masculino de 57 años de edad, de ocupación carpintero, procedente de Bogotá. Ingresó al servicio de urgencias por un cuadro de 20 días de cefalea frontal tipo picada de intensidad moderada, con náusea, emésis, cambios en la conducta y confusión.

Tres meses previos al ingreso, el paciente presentó un episodio de agitación psicomotora y conductas inadecuadas de 24 horas de duración con la resolución espontánea de los síntomas. Para este episodio no consultó al servicio de urgencias.

El examen físico general de ingreso se consideró dentro de los límites normales. Al examen neurológico, el paciente se encontró alerta, orientado, bradipsíquico; las habilidades de cálculo y abstracción estaban alteradas, pero las pupilas, fundoscopia y movimientos oculares dentro de la normalidad. Resto de pares craneales, examen motor y sensitivo normal, no se encontraron signos de irritación meníngea. A su ingreso se solicitó un hemograma, y se vio proteína C reactiva, ionograma, función renal y función hepática con valores normales. La Tomografía Axial Computarizada de Cráneo Simple (TACCS) fue normal, la punción lumbar mostró una presión de apertura de 9 cm H₂O con pleocitosis de predominio linfocitario (127 células: linfocitos 77% y neutrófilos de 23%), hiperproteinorraquia (310 mg/dL) e hipogluorraquia (gluorraquia 25 mg/dL índice 0,2). La Tinta china, ZN, KOH y Gram en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) fueron negativas.

Se consideró una probable meningoencefalitis linfocitaria crónica y se decidió hospitalizar. Se realizó un examen ELISA para VIH que fue negativo. Se inició un cubrimiento antibiótico empírico con ampicilina y aciclovir.

Estudios adicionales de LCR mostraron: cultivo negativo y antígeno en látex para Criptococo negativo. Dos días después se realizó Resonancia Cerebral (RM) simple y con contraste donde se observó un intenso realce subependimario en los plexos coroideos y en el área de proyección de los

agujeros de Luschka. Estos cambios sugieren ventriculitis con hidrocefalia no comunicante activa (Figura 1). Debido a los hallazgos en RM se inició manejo Anti-Tuberculosis (anti-TB) y se suspendió aciclovir.

El paciente evolucionó de forma estacionaria (revisar en la historia); diez días después se realizó punción lumbar de control con presión de apertura en 10cm H₂O, persistencia de hipogluorraquia (gluorraquia 38 índice 0,3) y disminución de pleocitosis (leucocitos 50 por mm³, linfocitos 80% y neutrófilos 20%) e hiperproteinorraquia (proteínas 205 mg/dL). La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para herpes fue positiva, por lo que se reinició manejo con aciclovir. El reporte de PCR para TB en LCR fue negativo, por lo cual se suspendió manejo anti-TB.

A pesar del tratamiento, el paciente persistió con cefalea y vómito, por lo que se realizó nueva TACCS encontrando ventriculomegalia,; por este motivo se consideró probable una neurocisticercosis ventricular y se inició manejo con albendazol.

Se tomó nueva RM que mostró cambios inflamatorios endometriales y un aumento de tamaño del IV ventrículo; por esto se solicitó una valoración por neurocirugía, en la que se realizó una tercera ventriculostomía. Se encontraron membranas no piógenas, se tomó una biopsia y se realizó una fenestración del sistema ventricular. El LCR tomado durante procedimiento mostró: leucocitos 140 por mm³ (linfocitos 90% neutrófilos 10%), gluorraquia 35mg/dL, proteínas 100mg/dL, lactato (1,4 mmol/L) y tinta china negativa, se tomó nueva PCR para TB en LCR, se obtuvo ELISA para cisticercosis negativo, y se suspendió albendazol.

Ocho días después se recibió el reporte de patología con tejido cerebral con un moderado infiltrado inflamatorio crónico, células gigantes multinucleadas atrapando estructuras ovoides birrefringentes, con respuesta microglial reactiva; todos estos son hallazgos morfológicos compatibles con criptococo (Figura 2). Se realizó nueva punción lumbar y nuevo látex de criptococo que fue positivo 1:512, se inició manejo con anfotericina B más flucitocina. Las muestras de patología fueron enviadas para la tipificación del germen al Laboratorio de Micología y Síndromes Febriles, perteneciente al Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud encontrando Criptococo Neoformans serotipo Grubbi. Una vez finalizada la fase de consolidación (6 semanas) se obtuvo cultivo para criptococo negativo y se continuó el manejo con fluconazol para la fase de mantenimiento.

Debido a la reaparición de signos de hidrocefalia aguda a pesar de la fenestración, se realizó una derivación ventrículo peritoneal. Posteriormente, el paciente presentó una neumonía nosocomial por *Klebsiella pneumoniae*, choque séptico, falla renal aguda AKIN III con terapia de remplazo

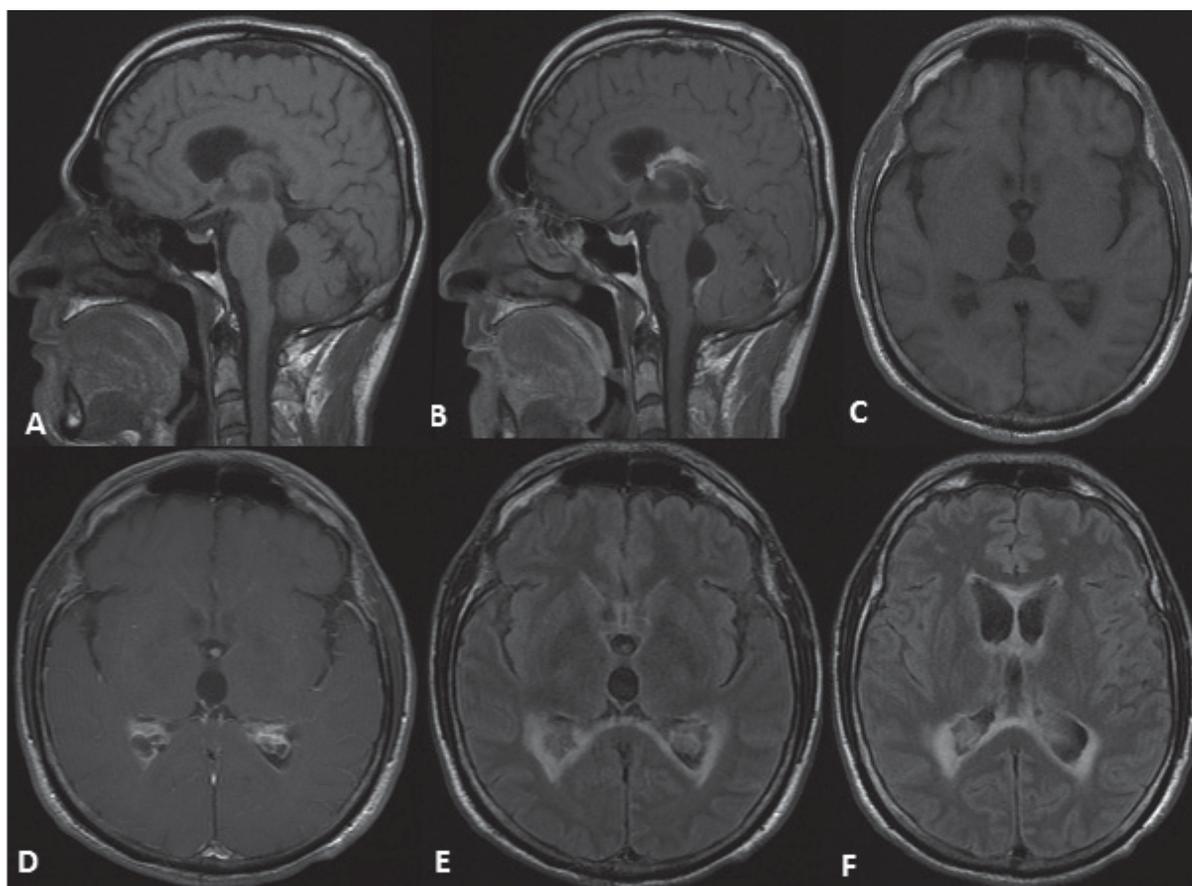


Figura 1. Estudios de resonancia magnética cerebral. Comparación imágenes T1 (A y C) sagital y axial respectivamente donde se observa ventriculomegalia; imágenes T1 contrastadas (B y C) sagital y axial respectivamente donde se observa realce epidimario y plexos coroideos. Imágenes de FLAIR axial (E y F) donde se observa hiperintensidad epidimaria, ventriculomegalia y signos de salida de líquido transependimario.

renal, por lo que fue necesario traslado a UCI. Una vez su condición fue estable se envió a piso hospitalario.

La evolución neurológica del paciente fue favorable sin secuelas y se decidió dar egreso para completar fase de mantenimiento. Se valoró al paciente quince días después en consulta externa, encontrándole sin cambios a nivel neurológico y con el sistema de drenaje ventrículo-peritoneal funcionando.

DISCUSIÓN

El *Criptococo* es una levadura encapsulada que varía en tamaño, puede tener entre 2 y 15 μm de diámetro con brotes de cuello estrecho presente en la vegetación y excreta de aves. Se ha calculado una incidencia en Colombia de 2,4 casos por millón de habitantes (3,4) según reporte del GCEC, siendo más susceptibles los pacientes con VIH (23

a 46,3%) especialmente con conteos de $\text{CD4} < 100$ células/microlitro (5).

Existen dos especies de *criptococo*: en primer lugar, los *neoformans*, con variantes *Neoformans* y *Grubii*, que predominan en los pacientes con VIH, y la especie *Gatti* que predomina en los pacientes VIH seronegativos (1 y 2).

Este hongo ingresa al organismo por vía inhalatoria, y en esta etapa generalmente es asintomática; no obstante, en pacientes inmunosuprimidos puede generar neumonía nodular si logra escapar a los mecanismos de defensa del huésped ingresa al SNC por vía hematogena. Aunque todavía no hay claridad sobre los determinantes del tropismo por el SNC, parece que se debe a la presencia de una enzima de membrana fenol-oxidasa que cataliza la oxidación de difenoles, catecolaminas y melanina, las cuales abundan en el SNC (9). Una vez atraviesa la barrera hematoencefálica, aparentemente por mecanismos transependimarios (10), debe superar la respuesta humoral y celular, luego se genera una

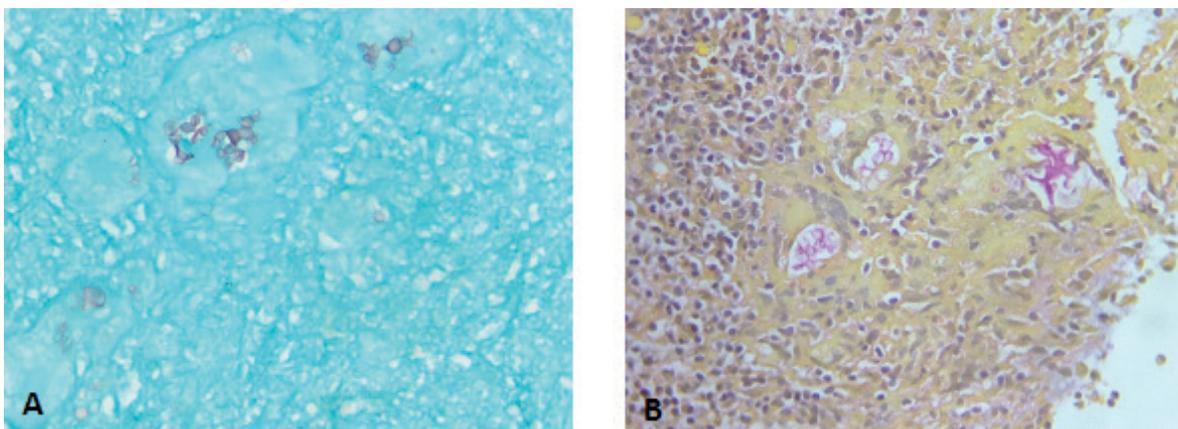


Figura 2. Estudio de patología de tejido cerebral. A: tinción de Gomori que muestra partículas fúngicas que marcan en la periferia con color ocre-dorado sobre fondo verde negativo. B: Tinción mucicarmin: partículas fúngicas que marcan rojo-fucsia en la periferia, correspondiente a la capa de liposacáridos reactiva a esta tinción

extensa respuesta inflamatoria que es mayor en pacientes inmunocompetentes, manifestándose como meningoencefalitis subaguda a crónica (11).

En cuanto a la clínica, cabe notar que debido al incremento de presión endocraneana los síntomas más frecuentes son la cefalea (92%), náuseas (67%), alteración del estado de conciencia (46%), convulsiones (25%) y compromiso visual (13%). Los signos más frecuentes son papiledema, parálisis del VI par craneal y signos de irritación meníngea. Es importante destacar que más del 50% de los pacientes cursa con hipertensión endocraneana secundaria a la disminución de la absorción del LCR que es producto de la meningitis profusa o por invasión directa del hongo al epéndimo, plexo coroideo y vellosidades subaracnoideas. La hidrocefalia con o sin ventriculitis se presenta solo entre el 9% y el 63% de los casos (12, 13).

En cuanto a los métodos diagnósticos, el estándar de oro es el cultivo o la confirmación histopatológica, pero se puede usar además el rastreo de antígenos o anticuerpos por ELISA, así como pruebas rápidas como la tinta china, que posee una sensibilidad del 50-80%, o el látex para antígeno del criptococo, que tiene mejor sensibilidad >80% (14, 15). Respecto de la punción lumbar, hay que decir que la gran mayoría muestra un aumento de presión de apertura, con LCR inespecífico. A pesar de lo anterior, existen diferencias en los resultados de LCR entre los pacientes VIH positivos, en quienes se evidencia una mayor cantidad de partículas fúngicas, mayor concentración de glucosa y menor celularidad, contrario a lo que se observa en los pacientes VIH seronegativos, en quienes existe una mayor reacción inflamatoria con aumento de celularidad, disminución de glucosa y menor cantidad de partículas fúngicas (15, 16). Esta reacción inmunológica se ha postulado, junto con la

presencia de cepas resistentes, como una de las causantes de la necesidad de tratamientos más prologados en pacientes VIH seronegativos.

A nivel histopatológico estos microorganismos realzan con las tinciones de Ácido Peryódico de Schiff (PAS) y Gomori, las levaduras están rodeadas por una cápsula de polisacáridos que es identificada con mucicarmin. En el diagnóstico diferencial histopatológico se deben considerar los cuerpos amiláceos en el cerebro que tienen un tamaño similar al criptococo y pueden marcar con PAS y Gomori, el *Blastomices* produce una respuesta inflamatoria granulomatosa y los brotes se presentan con bases anchas (17).

La hidrocefalia se presenta especialmente en pacientes VIH seronegativos, y se debe siempre sospechar en pacientes que reciben terapia de inducción y presentan alteración del estado de conciencia, cefalea persistente, náuseas, alteración visual, sordera o tinitus y ataxia (8, 18).

Aunque la hidrocefalia es un factor de mal pronóstico por sí misma, los pacientes que además tienen una escala de Glasgow inferior a 8 tienen aún peor pronóstico. Debido a que la hidrocefalia aumenta la mortalidad en pacientes con CM y se puede asociar a otras complicaciones como infartos cerebrales, herniación cerebral y abscesos, requiere de un tratamiento oportuno. El procedimiento terapéutico reportado en la literatura es la derivación ventrículo peritoneal, que debe realizarse en las primeras 48 horas tras el inicio del deterioro neurológico (8).

Otros factores que se asocian a un mal pronóstico son: bajos niveles de glucosa en LCR (<45 mg/dL), baja celularidad (< 5 por campo), altos niveles de lactato, títulos de antígeno de criptococo >1:1024 y persistencia del aumento de la presión endocraneana identificada en las punciones lumbares >25 cm H₂O (8, 19 y 20).

El tratamiento de la CM se realiza en tres fases (inducción, consolidación y mantenimiento) con antifúngicos tipo anfotericina B (0,7-1mg/kg/día) asociados a flucitocina (100mg/kg/día) o fluconazol (400mg cada 12 horas). La duración dependerá del estado inmunológico del paciente, la presencia de criptocomas, y de la persistencia de cultivos positivos a pesar de culminar la fase de inducción (21, 22, 23). Sin embargo, existen también otros protocolos de tratamiento según la disponibilidad de los fármacos y las características del paciente.

Presentamos un caso de CM especie *Neoformans* serotipo Grubii en un paciente VIH seronegativo con ventriculitis e hidrocefalia, con látex y tinta china negativas en las punciones iniciales, por lo que fue necesario realizar una tercera ventriculostomía y biopsia de las membranas

ventriculares, con las que finalmente se logró identificar el microorganismo. El hecho de que las pruebas iniciales fueran negativas puede explicarse por la baja sensibilidad y la dificultad de asilar el criptococo cuando su compromiso es predominantemente coroideo y ventricular. La hidrocefalia secundaria a la CM debe ser identificada y tratada de forma temprana para disminuir sus complicaciones.

Agradecimientos

Laboratorio de Micología y Síndromes Febriles, Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- MCTAGGART L, RICHARDSON SE, SEAH C, HOANG L, FOTHERGILL A, ZHANG SX. Rapid Identification of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*, *C. neoformans* var. *neoformans*, and *C. gattii* by Use of Rapid Biochemical Tests, Differential Media, and DNA Sequencing. *Journal of clinical microbiology*, 2011; 2522–2527
- LIAO CH, CHI CY, WANG YJ, TSENG SW, CHOU CH, HO CM, ET AL. Different presentations and outcomes between HIV-infected and HIV-uninfected patients with Cryptococcal meningitis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2012; 45: 296e304
- LIZARAZO J, LINARES M, DE BEDOUT C, RESTREPO A, AGUDELO CI, CASTAÑEDA E. Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomedica*. 2007;27:94-109.
- ESCANDÓN P, DE BEDOUT C, LIZARAZO J, AGUDELO CI, TOBÓN A, BELLO S, ET AL. Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis. Criptococosis en Colombia: resultados de la encuesta nacional, 2006-2010. *Biomedica*. 2012;32:386-98.
- LIZARAZO J, CASTAÑEDA E. Consideraciones sobre la criptococosis en los pacientes con sida. *Infectio*. 2012;16(Supl 3): 94-99
- PERFECT JR, DURACK DT. Fungal meningitis. In: *Infections of the Central Nervous System*. 2nd ed. Scheld WM, Whitely RJ, Durack DT, Eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997: 721-724.
- PYRGOS V, SEITZ AE, STEINER CA, PREVOTS DR, WILLIAMSON PR. Epidemiology of Cryptococcal Meningitis in the US: 1997–2009. *PLoS ONE* 2013;8(2): e56269.
- LILIANG PC, LIANG CL, CHANG WN, CHEN HJ, SU TM, LU K, ET AL. Shunt Surgery for Hydrocephalus Complicating Cryptococcal Meningitis in Human Immunodeficiency Virus–Negative Patients. *Cryptococcal Meningitis and Hydrocephalus. Clinical Infectious Diseases* 2003; 37:673–8.
- Polacheck I, Hearing VJ, Kwon-Chung KJ. Biochemical studies of phenoloxidase and utilization of catecholamines in *Cryptococcus neoformans*. *J. Bacteriol.* 1982; 150 (3): 1212-1220.
- CHANG YC, STINS MF, MCCAFFERY M, MILLER GF, PARE DR, DAM T, PAUL-SATYASEE M, KIM KS, KWON-CHUNG KJ. Cryptococcal Yeast Cells Invade the Central Nervous System via Transcellular Penetration of the Blood-Brain Barrier. *Infect. Immun.* 2004; 72 (9): 4985-4995.
- JARVIS JN, CASAZZA JP, STONE HH, MEINTJES G, LAWN SD, LEVITZ SM, HARRISON TS, KOUP RA. The Phenotype of the *Cryptococcus*-Specific CD4+ Memory T-Cell Response Is Associated With Disease Severity and Outcome in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;207:1817–28.
- P. SATISHCHANDRA, T. MTAHEW, G GADRE, S. NAGARATHNA, A. CHANDRAMUKHI, A. MAHADEVAN Y S.K SHANKAR. Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurol India*. Jul-Sep;55(3):226-32.
- JACKSON A, VAN DER HORST C. New Insights in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Cryptococcal Meningitis. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012; 9:267–277.
- RS. DOMINIC, H. PRASHANTH, S. SHENOY, S. BALIGA. Diagnostic Value of Latex Agglutination in Cryptococcal Meningitis. *J Lab Physicians*. 2009 Jul;1(2):67-8
- Patil SA, Katyayani S, Arvind N. Significance of antibody detection in the diagnosis of cryptococcal meningitis. *Journal of immunoassay and immunochemistry* 2012; 33:140–148.
- Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54.

17. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:837-874.
18. Lee SJ, Choi HK, Son J, Kim KH, Lee SH. Cryptococcal Meningitis in Patients with or without Human Immunodeficiency Virus: Experience in a Tertiary Hospital. *Yonsei Med J* 2011; 52(3):482-487.
19. Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. P. Satishchandra, T. Mthahew, G. Gadre, S. Nagarathna, A. Chandramukhi, A. Mahadevan y S.K Shankar. *Neurol India*. 2007 Jul-Sep;55(3):226-32.
20. Gómez B, Zarco LA. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb* 2011;27:19-27
21. Jackson A, Van der Horst C. New Insights in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Cryptococcal Meningitis. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012; 9:267-277.
22. PERFECT JR, DISMUKES WE, DROMER F, GOLDMAN DL, GRAYBILL JR, HAMILL RJ, HARRISON TS, LARSEN RA, LORTHOLARY O, NGUYEN MH, PAPPAS PG, POWDERLY WG, SINGH N, SOBEL JD, SORRELL TC. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:291-322.
23. Day JN, Chau TH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, MAI NH, et al. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med* 2013;368:1291-302.