

Estudio de Caso

Discusión sobre el caso clínico del número anterior

Meningitis en paciente VIH negativo

HIV Negative Patient with Meningitis

Luisa Fernanda Azuero, Patricia Quintero, Liliana Mayor, Guillermo González*

Resumen

Hombre de 54 años, agricultor, con cuadro agudo de cefalea global progresiva en intensidad, emesis, limitación física, asociado con un episodio de movimientos clónicos focales y alteración de la esfera mental. Antecedentes de consumo de alcohol ocasional y exposición a *Eucalyptus globulus*. Los hallazgos en el examen físico y laboratorio fueron: Paciente en regular estado general, alerta, signos meníngeos positivos, fuerza y reflejos conservados, sin déficit en pares craneanos. Hemograma con leucocitosis, neutrofilia y linfopenia, niveles de inmunoglobulinas normales, linfocitos CD4 disminuidos, relación CD4/CD8 normal, Elisa para VIH negativo; LCR con presión de apertura elevada, coloración de Gram negativa, leucorraquia con 54% de linfocitos, hipogluorraquia, hiperproteinorraquia; Rx tórax y TAC cerebral normales.

Palabras clave: *Cryptococcus neoformans*, linfocitopenia CD4 +T.

RESOLUCIÓN

Meningitis por *Cryptococcus neoformans*, causante de infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en los pacientes con infección por VIH. El conteo de linfocitos CD4+ se encuentra

disminuído en los pacientes con la infección de VIH aumentando el riesgo de infecciones oportunistas y un declive en la función del sistema inmunológico. Se informa un caso de meningitis por *Cryptococcus* en un paciente con CD4 + T bajo sin evidencia de infección por VIH. El inmunocompromiso subyacente del paciente se atribuyó a una linfocitopenia CD4 +T idiopática, un síndrome recientemente descrito.

DISCUSIÓN

Se conocen dos variedades de *Cryptococcus neoformans* que incluyen 5 serotipos: el *Cryptococcus neoformans* *vr neoformans* que incluye los serotipos A, D

Recibido: junio 30 de 2005

Aceptado: agosto 1 de 2005

* Lina Fernanda Azuero: residente de medicina interna, Hospital Universitario de la Samaritana.

Patricia Quintero: neuróloga clínica, Hospital Universitario de la Samaritana. Correo electrónico: patquincus@yahoo.es

Liliana Mayor: neuróloga clínica, Hospital Universitario de la Samaritana.

Guillermo González: residente de medicina interna, Hospital Universitario de la Samaritana.

y AD, y el *Cryptococcus neoformans* *vr gattii* que incluye los serotipos B y C. Las dos variedades difieren en la estructura de la cápsula.

El *Cryptococcus neoformans* *vr neoformans* se encuentra principalmente en excretas de pájaros (canarios y palomas) y afecta sobre todo a pacientes inmunocomprometidos, mientras que el *Cryptococcus neoformans* *vr gattii* se encuentra de manera habitual en climas tropicales aislándose en goma de árboles de *Eucalyptus camaldulenses* y *Eucalyptus tereticornis*, y afecta principalmente a pacientes inmunocompetentes.

Su incidencia en las últimas dos décadas ha pasado de 0,8 casos por millón cada año entre 1971-1980 a, aproximadamente, 1 caso por 100.000 en la actualidad. Rara vez se encuentra en individuos sin alteración de la inmunidad, encontrándose principalmente en algunos grupos de riesgo como son pacientes con VIH con conteo de CD4 menor de 100/mcl, desórdenes linfoproliferativos, uso crónico de esteroides, pacientes con transplante de órganos (2,8% con mortalidad del 42%) especialmente riñón e hígado, y síndrome linfopénico VIH (-).

Los mecanismos inmunológicos en el huésped inmunocompetente son altamente efectivos para controlar y prevenir la infección. La infección por *Cryptococcus neoformans* se asocia con condiciones que comprometen la inmunidad celular. La respuesta que se ha observado en el huésped inmunocompetente al contacto con *Cryptococcus neoformans*

consiste en formación de granulomas ya sea a nivel pulmonar o cerebral, controlando y limitando de esta forma la progresión de la infección. La formación del granuloma es el resultado de la respuesta Th1 asociada a la acción de citoquinas, con la intervención de otros componentes del sistema inmunitario con importante acción antifúngica como los macrófagos alveolares, que posiblemente inicien la respuesta inmunitaria, ya que son los primeros en entrar en contacto con el *Cryptococcus neoformans* después de ser inhalado, produciendo citoquinas proinflamatorias como IL2, MCP-1, MIP-1 α . Otras células involucradas en la respuesta inmunitaria son los neutrófilos, las células *natural killer* y los eosinófilos.

Las manifestaciones clínicas se dan principalmente en pulmón y SNC, encontrándose compromiso pulmonar en paciente VIH (-) en el 36% y SNC en el 51%. Otros sitios que pueden estar comprometidos son piel, próstata y ojo.

En los pacientes con compromiso del SNC se encuentran manifestaciones como cefalea, emesis, fiebre, alteraciones de memoria y de esfera mental, meningismo, hidrocefalia principalmente en infección por *Cryptococcus neoformans* *vr gattii*.

En el diagnóstico son útiles las pruebas serológicas con sensibilidad y especificidad mayor del 90%. El método más utilizado es la detección del antígeno mediante aglutinación por látex en sangre. Estas pruebas aportan al diagnóstico los

hallazgos en el LCR (aumentando la mortalidad al presentar presión de apertura mayor de 22 cm H₂O), Rx de tórax, TAC y/o RNM cerebral.

El tratamiento se basa en el uso de anfotericina B a dosis de 0,5 mg/kg/día por 10 semanas. Sin embargo, estudios han demostrado disminución de la resistencia, menor tiempo de tratamiento con terapia combinada de anfotericina B más fluocitocina. El fluconazol, utilizado en altas dosis, ha mostrado buenos resultados en pacientes VIH negativos. Luego, es una alternativa para el manejo en este tipo de pacientes. En cuanto al uso de corticoides, se encuentra reporte de casos que informan resultados favorables en pacientes con meningitis por *Cryptococcus neoformans* *vr gattii*, y que no responden al tratamiento inicial con anfotericina B.

Dentro de los factores de riesgo para infecciones oportunistas se encuentra una entidad, descrita desde principios de la década de los ochenta, consistente en linfopenia CD4+ T. Esta ha sido definida por el Centro de Control de Prevención de Enfermedades (CDC)

como un desorden caracterizado por un conteo de linfocitos CD4 +T menor de 300 mm³ o menor del 20% del total de linfocitos T en más de una ocasión, sin evidencia de infección por VIH tipo 1 ó 2, ni otros estados generadores de inmunodeficiencia y presencia de infecciones oportunistas, siendo la infección por *Cryptococcus neoformans* *vr gattii* una de las principales formas de manifestación.

En la última década, el reporte de casos de recuentos bajos de CD4 +T en ausencia de VIH ha ido en aumento. Se deben tener en cuenta diferentes factores que influyen en los niveles totales de CD4 +T para realizar una interpretación adecuada de los resultados; dentro de los factores encontrados están la temperatura, el uso de anticoagulantes, la edad, el origen étnico, el ritmo circadiano, el estrés, drogas como cefalosporinas, zidovudina, quimioterapia y esteroides. No se sabe la causa desencadenante de esta alteración, pero se han planteado hipótesis sobre la asociación con procesos infecciosos sin encontrar una relación clara.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 837- 874.
2. Bennett JE, Kwon Chung KJ. Epidemiology differences among serotypes of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 582.
3. Laurence J. T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+T Lymphocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119: 55 – 62.
4. Iane M. Steroid responsive late deterioration in *Cryptococcus neoformans* *vr gattii* meningitis. *Neurology* 2004; 63: 713 - 714.

5. Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13:1163 - 1169.
6. Smith DK. Unexplained opportunistic infections and CD4+T lymphocytopenia without HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 373 - 379.
7. Duncan RA. Idiopathic CD4+T lymphocytopenia four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 393 - 398.
8. Mackay IR. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes *N Engl J Med* 2000; 343:1313 - 1324.
9. Saag MS. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710–718.
10. Perfect JR, Cox GM. Drug Resistance in *Cryptococcus neoformans*. *Drug Resist Updat* 1999; 2: 259 - 269.