



Meningoencefalitis por *Cryptococcus gattii* en un paciente pediátrico con cirrosis: Reporte de caso

Cryptococcus gattii meningoencephalitis in a pediatric patient with cirrhosis: Case report

Jorge Luis Ramírez-Melo^{1,2*} orcid.org/0000-0001-7371-2912

Luis Fernando Mejía^{2,3} orcid.org/0000-0002-5457-788X

María Esther Puchana-Quintero⁴ orcid.org/0000-0001-5891-4487

Juan Pablo Rojas-Hernández^{2,3} orcid.org/0000-0003-4704-2171

- 1 Universidad Libre – Seccional Cali. Cali, Colombia.
- 2 Grupo de Investigación en Pediatría de la Universidad Libre Seccional Cali (GRINPED). Cali, Colombia.
- 3 Fundación Infantil Club Noel de Cali. Cali, Colombia.
- 4 Unidad Materno Infantil, Hospital Susana López de Valencia ESE. Popayán, Colombia.

Fecha de recepción: Febrero 15 - 2018

Fecha de revisión: Mayo 20 - 2019

Fecha de aceptación: Agosto 9 - 2019

Ramírez-Melo JL, Mejía LF, Puchana-Quintero ME, Rojas-Hernández JP. Meningoencefalitis por *Cryptococcus gattii* en un paciente pediátrico con cirrosis. *Reporte de caso. Univ. Salud.* 2019;21(3):288-292. DOI: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.192103.166>

Resumen

Introducción: En Colombia, la criptococosis es una infección fúngica invasiva poco frecuente. **Objetivo:** Reportar el caso clínico de un niño con meningoencefalitis por *Cryptococcus gattii* que tenía como factor de riesgo una disfunción inmune asociada a cirrosis, un factor de riesgo descrito en adultos pero no reportado en niños. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión no sistemática de la literatura y un resumen de los aspectos más relevantes de la historia clínica. **Resultados:** Se presenta el caso de un paciente masculino de 16 años con antecedente de cirrosis quien consultó por un cuadro clínico de 8 días de evolución de fiebre, emesis persistente, cefalea frontal, fotofobia y tinitus. Al examen físico no presentaba alteraciones neurológicas. En el estudio del líquido cefalorraquídeo las pruebas moleculares directas fueron positivas para *Cryptococcus neoformans/gattii* y el cultivo reportó crecimiento de *Cryptococcus gattii*. **Conclusión:** En este caso se destaca la importancia de sospechar infecciones oportunistas en pacientes que tienen inmunodeficiencia no solo secundaria a las infecciones por VIH, sino también a la producida por otros factores que alteran la respuesta inmunológica como la cirrosis.

Palabras clave: *Cryptococcus neoformans/gattii*; meningoencefalitis; cirrosis; micosis; niños. (Fuente: DeCS, Bireme).

Abstract

Introduction: In Colombia, cryptococcosis is a rare invasive fungal infection. **Objective:** To report the clinical case of a child with *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis whose risk factor was immune dysfunction associated with cirrhosis, a risk factor described in adults which in the reviewed literature has not been reported in children. **Materials and methods:** A non-systematic review of the literature and a summary of the most relevant aspects of the clinical history were performed. **Results:** We present the case of a 16-year-old male patient with a history of cirrhosis who came for consultation with a clinical presentation of 8 days of fever, persistent emesis, frontal headache, photophobia and tinnitus. The physical examination did not present neurological alterations. In the study of cerebrospinal fluid, he presented positive direct molecular tests for *Cryptococcus neoformans/gattii* and the culture reported growth of *Cryptococcus gattii*. **Conclusion:** In this case, the importance of suspecting opportunistic infections in patients who have immunodeficiencies not only secondary to HIV infections, but also to those caused by other factors that alter the immune response such as cirrhosis is highlighted.

Key words: *Cryptococcus neoformans/gattii*; meningoencephalitis; cirrhosis; mycosis; child. (Source: DeCS, Bireme).

***Autor de correspondencia**

Jorge Luis Ramírez-Melo
 e-mail: georgerluis117@hotmail.com

Introducción

En el mundo ocurre un millón de casos de criptococosis meníngea en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y de ellos más de la mitad ocurren en África Subsahariana. En la población adulta, la criptococosis afecta generalmente a pacientes inmunocomprometidos por SIDA, a diferencia de la población pediátrica⁽¹⁾. En Colombia entre 1993 y 2010 se reportaron 41 niños con criptococosis, obteniendo una incidencia media anual de 0,017 casos por 100.000 niños menores de 16 años; el factor de riesgo más frecuente descrito en niños con criptococosis es el SIDA que estuvo presente en 24,3% de los casos, entre los otros factores reportados se encuentran las enfermedades autoinmunes, pacientes con uso de corticoides, desnutrición y prematuridad; en 46,3% de los pacientes pediátricos no se identificó un factor de riesgo asociado⁽²⁾. En la literatura revisada no se encontró casos de pacientes pediátricos con cirrosis que hayan presentado meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans/gattii*, por lo cual se reporta la presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución de un paciente con esta patología, destacando que se trata de un evento poco frecuente, que requiere un reconocimiento temprano por su elevada morbilidad.

Caso clínico

Paciente masculino de 16 años de edad, procedente del área rural de la ciudad de Cali, Colombia, con exposición crónica a excremento de aves de corral en su casa con antecedente de cirrosis idiopática, clasificación Child-Pugh Clase B, documentada 3 meses previos a su ingreso por lo cual se encontraba a la espera de un trasplante hepático en una institución de IV nivel. Al momento de la consulta en el servicio de urgencias presentaba un cuadro clínico de 8 días evolución de fiebre, emesis persistente, cefalea, fotofobia y tinitus, por lo que se realizó una punción lumbar obteniendo líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis, hipoglucorraquia, tinta china positiva para estructuras micóticas y pruebas moleculares positivas para *Cryptococcus neoformans/gattii* con sistema automatizado de detección por reacción en cadena de polimerasa Multiplex anidada por sistema *FilmArray™ Meningitis/Encephalitis panel* (Biomérieux, FilmArray™ 2.0, Marcy-L'Étoile, Francia), un método de amplificación, detección y análisis de ácidos

nucleicos en un sistema cerrado. Los resultados obtenidos de la muestra de líquido cefalorraquídeo se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo

	Diagnóstico	10 días desde inicio del tratamiento
Aspecto	Ligeramente turbio	Ligeramente turbio
Glucosa	21 mg/dl	34 mg/dl
Proteínas	67 mg/dl	67 mg/dl
Leucocitos	15 células/ml	128 células/ml
PMN	95%	90%
Mononucleares	5%	105%
Tinta china	Positivo	Positivo

El cultivo reportó crecimiento de *Cryptococcus gattii* sensible a Anfotericina B liposomal, 5 – Fluocitocina y fluconazol. Se realizó una Tomografía Axial Computarizada de cráneo, donde no se identificaron criptococomas ni signos de edema cerebral. Se inició manejo antimicótico con Anfotericina B liposomal y 5 – Fluocitocina con una buena evolución clínica inicial dada por resolución de la cefalea, tolerancia de la vía oral y resolución de los otros síntomas. Diez días después presentó deterioro clínico con signos de sepsis y sangrado digestivo por lo cual fue trasladado a la unidad de cuidado intensivo. Se realizó un control citoquímico de LCR (Tabla 1) el cual persiste con hipoglucorraquia, pleocitosis y estructuras micóticas en el estudio de tinta china. Después de 24 días de su hospitalización presentó deterioro neurológico, falla renal que requirió diálisis, falla ventilatoria de origen central y coagulopatía con sangrado alveolar masivo, concluyendo con el fallecimiento del paciente.

Resultados

Cryptococcus spp., son levaduras redondas u ovals que miden 20 µm de diámetro. *C. neoformans* tiene una distribución universal y se puede encontrar fácilmente en el medio ambiente principalmente en el suelo contaminado con heces de aves y *C. gattii* se ha aislado en flores y árboles como eucaliptos, ficus y almendros⁽³⁾. Inicialmente se pensaba que *C. gattii* era un subtipo de *C. neoformans*, pero ahora se reconoce como una especie única que se divide en cuatro tipos moleculares: VGI, VGII, VGIII y VGIV. Las cepas VGI y VGII tienen una distribución endémica en Australia, VGII y VGIII en Sur América, y la cepa VGIV en Estados

Unidos, la cual está asociada a cuadros de meningoencefalitis con un curso agresivo⁽⁴⁾.

La infección depende de 3 aspectos; cantidad del inóculo, estado inmunológico y virulencia de la cepa infectante, la cual está determinada por la cápsula que impide la activación del sistema del complemento para su fagocitosis y por la enzima fenil-oxidasa que contribuye al neurotropismo del hongo⁽⁴⁾. La puerta de entrada de la infección son los alvéolos pulmonares donde se desencadena una respuesta de la inmunidad celular y humoral que en condiciones normales controla la infección haciendo que se limite en el 90% de los casos. La resistencia a la infección depende de la activación de los macrófagos y neutrófilos por los linfocitos sensibilizados y de la respuesta humoral mediada por anticuerpos opsonizantes de clase IgG e IgM⁽⁵⁾. Considerando que las infecciones por *C. gattii* se han descrito en un porcentaje importante de pacientes sin factores de riesgo, se han buscado factores inmunológicos que pudieran estar relacionados con la susceptibilidad a esta infección, encontrando en un estudio que 7 de 30 pacientes (23%) presentaban anticuerpos positivos para el factor estimulante de granulocitos y macrófagos⁽⁶⁾.

La cirrosis probablemente fue el factor de riesgo para que el paciente presentara la infección por *C. gattii*. Se ha denominado "Disfunción inmune asociada a cirrosis" a un trastorno inmunológico que tiene dos componentes que son: una persistente e inadecuada estimulación de las células del sistema inmune y la inmunodeficiencia, esto los hace más vulnerables a infecciones por oportunistas y hace que tengan una inadecuada respuesta a la vacunación. Los factores relacionados con la inmunodeficiencia secundaria que se produce, se deben a defectos en la opsonización, hipocomplementemia, alteraciones de la quimiotaxis y fagocitosis⁽⁷⁾.

Manifestaciones clínicas

Generalmente el sistema respiratorio es la puerta de entrada a la infección y las manifestaciones clínicas pueden ser tan variadas que van desde una presentación asintomática, hasta cuadros severos que se caracterizan por fiebre continua, consolidación pulmonar y dificultad respiratoria que evoluciona rápidamente a insuficiencia respiratoria, lo cual se ha denominado como criptococosis pulmonar fulminante. La infección del sistema nervioso central (SNC) es la complicación más grave pero su

presentación es menos sintomática en el caso de pacientes inmunodeprimidos⁽⁵⁾.

El síntoma más frecuente es cefalea que puede acompañarse de síntomas como visión borrosa; fiebre, escalofrío, diaforesis y náuseas, en el examen físico se puede encontrar papiledema, diplopía, alteración del estado de conciencia, alucinaciones, desorientación e irritabilidad. El 1% de los pacientes pueden presentar criptocomas cerebrales, edema cerebral e hidrocefalia, por lo cual es mandatorio realizar una resonancia magnética nuclear cerebral que es la neuroimagen más sensible para descartar este tipo de complicaciones⁽¹⁾.

Otra forma de presentación clínica es la afección cutánea que en pacientes inmunocomprometidos se caracteriza por lesiones que tienen forma de pápulas, pústulas acneiformes o abscesos, que con el tiempo se ulceran y que puede aparecer en el contexto de una enfermedad diseminada en el 15% de los casos. También se ha descrito en pacientes inmunocompetentes lesiones que generalmente son chancriformes⁽⁵⁾.

Diagnóstico

Se puede hacer con el aislamiento del hongo por cultivo, examen microscópico directo de una muestra de LCR o mediante pruebas bioquímicas y serológicas. A través de microscopía en preparaciones de LCR con tinta china se pueden observar blastoconidias encapsuladas redondas u ovaladas. Otros hallazgos que sugieren neuroinfección son presión de apertura elevada, pleocitosis con predominio de linfocitos, hiperproteorraquia e hipoglucorraquia⁽¹⁾. La diferenciación entre *C. neoformans* y *gattii* se puede realizar con la prueba canavanina-glicina-azul de bromotimol, la cual se basa en que *C. gattii* degrada la L-canavanina liberando amonio que produce incremento del pH del medio sobre 5,8 con lo cual el color cambia de amarillo a azul de cobalto. Los hemocultivos convencionales permiten el crecimiento de *Cryptococcus spp*, donde se pueden identificar colonias de color crema y aspecto mucoso.

La detección de polisacáridos capsulares en líquido cefalorraquídeo por aglutinación de látex o ELISA tiene una sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico de 93-100% y 93-98% respectivamente^(8,9). El panel meningitis/encefalitis del sistema automatizado de detección por reacción en cadena de polimerasa multiplex anidada

FilmArray™ presenta una alta correlación para el diagnóstico de encefalitis y meningitis infecciosa teniendo los resultados más discordantes precisamente para las infecciones por criptococo y de ellos siendo menor para el diagnóstico de *C. gattii* que para *C. neoformans*⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

Las infecciones por *C. gattii* se tratan igual que las que se producen por *C. neoformans*. La guía de manejo de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda que se tengan en cuenta tres aspectos

clave para el manejo de los pacientes con infección del SNC (Tabla 2). El primero es la terapia de inducción en donde se indica el inicio de forma oportuna de antifúngicos como polienos y fluocitosina seguidos de regímenes supresores con fluconazol. El segundo aspecto importante es el reconocimiento temprano de complicaciones como el aumento de la presión intracraneal ya que este se asocia a una elevada mortalidad. El tercero es la recomendación de usar anfotericina B en pacientes con insuficiencia renal^(11,12).

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento de meningoencefalitis por *Cryptococcus spp*⁽¹¹⁾

Inducción		Consolidación		Mantenimiento	
Esquema primario	Esquema alternativo	Esquema primario	Esquema primario	Esquema alternativo	
Anfotericina B 1 mg/kg/día	AnBd* 1 mg/kg/día	Fluconazol 400 mg/día	Fluconazol 200 mg/día	Itraconazol 200 mg/12 hr	
Fluocitosina 100 mg/kg/día	Fluconazol 800 mg/día	-	-	AnBd* EV 1 mg/kg/semana	
Duración: 2 semanas	Duración: 4 - 6 semanas	Duración: 8 semanas	Duración: > 1 año	Duración: > 1 año	

AnBd* Anfotericina B deoxicolato. Modificada de Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(1):179-206.

Ante la persistencia de infección tras la fase de inducción, es necesario reiniciarla y prolongarla por 4 a 10 semanas. En caso de recaída se indica tratar igual que para persistencia y evaluar en el aislamiento la susceptibilidad a los antimicóticos para direccionar el manejo. Los criptococomas cerebrales que se encuentren en áreas accesibles de resección y que midan más de 3 cm de diámetro es quirúrgico y requieren que la terapia de inducción se haga con Anfotericina B por 6 semanas y la de consolidación por 6-18 meses^(1,12).

Algunas series de casos han reportado que estos pacientes podrían beneficiarse del uso de dexametasona⁽¹³⁾. En Nueva Guinea un estudio retrospectivo de pacientes con infección por *C. gattii* reportó que las personas que recibieron esteroides tenían disminución de la pérdida de visión y ceguera, con mejoría en la visión en tres pacientes⁽¹⁴⁾.

Conclusiones

Es importante sospechar infecciones oportunistas como las producidas por *C. neoformans/gattii* en pacientes que tienen inmunodeficiencia no solo secundaria a infecciones por VIH, sino también las

asociadas a otros factores que alteran la respuesta inmunológica como la cirrosis.

Las infecciones producidas por *C. gattii* que presentan mala evolución deben ser tratadas de forma oportuna para evitar las complicaciones como hipertensión intracraneana, la cual se puede prevenir con punciones lumbares repetidas asociadas al manejo antifúngico.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Referencias

1. Castañeda E, Lizarazo J. Protocol for the study and management of patients with cryptococcosis, Infectio. 2012;16(3):123-125.
2. Lizarazo J, Escandón P, Agudelo C, et al. Cryptococcosis in Colombian children and literature review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109(6):797-804.
3. Granados DP, Castaneda E. Isolation and characterization of *Cryptococcus neoformans* varieties recovered from natural sources in Bogotá, Colombia, and study of ecological conditions in the area. Microb Ecol. 2005;49:282-90.
4. Harris JR, Galanis E, et al. *Cryptococcus gattii* infections and virulence. Curr Fungal Infect Rep 2014;8:81-99.
5. Vázquez O, Martínez Io, et al. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. Acta Pediatr Mex. 2005;26(1):18-28.

6. Rosen LB, Freeman AF, Yang LM, et al. Anti-GM-CSF autoantibodies in patients with cryptococcal meningitis. *J. Immunol.* 2013;190:3959-3966.
7. Albillos A, Lario M, et al. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385-1396.
8. Perfect J, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: ¿What do we know now? *Fungal Genetics and Biology.* 2015;78:49-54.
9. Tello M, Gutiérrez E, et al. Criptococosis. *Rev Méd Risaralda.* 2013;19(2):147-153.
10. Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. *J Clin Microbiol* 2018;56:e01927-17.
11. Perfect JR, Dismukes WE, 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(3):291-322.
12. Day J, Tran C, et al. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1291-1302.
13. Phillips P, Chapman K, Sharp M, et al. Dexamethasone in *Cryptococcus gattii* central nervous system infection. *Clin Infect Dis.* 2009;49:591-95.
14. Lane M, McBride J, Archer J. Steroid responsive late deterioration in *Cryptococcus neoformans* variety *gattii* meningitis. *Neurology.* 2004;63(4):713-4.