

## INFECTOLOGÍA

# MENINGITIS POR CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

Marco Barquero Argüello\*

### SUMMARY

**Cryptococcus neoformans is the most common central nervous system mycotic infection, so it is important to know the basis of this pathology for a better diagnosis and management.**

### INTRODUCCIÓN

C. neoformans es un patógeno oportunista capaz de causar una meningitis potencialmente mortal, comúnmente en pacientes inmuno-comprometidos. Se trata de un hongo encapsulado tipo levadura con tropismo hacia sistema nervioso central (SNC) presente principalmente en suelos contaminados con excretas de

aves, madera en descomposición, frutas, vegetales o polvo.<sup>9,10</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

La criptococosis como tal fue descrita por primera vez en 1890 y en 1905 se reportó el primer caso de meningitis por este patógeno. Se calcula que existe a nivel mundial un millón de nuevos casos cada año, con más de 600 000 muertes, afectando principalmente a pacientes de África sub-Sahariana (70%).<sup>3,5</sup>

### PATOGENIA

La infección por el c. neoformans

se da luego de la inhalación de partículas infecciosas en aerosoles. Los síntomas, el momento en el que se da la infección, así como los mecanismos de defensa o diseminación son uno de los principales temas de estudio de este patógeno.<sup>5,10</sup> Los factores de virulencia del hongo, como su cápsula de polisacáridos, su capacidad de sintetizar melanina y la producción de enzimas; como fosfolipasas, ureasas o la recién descubierta metaloproteasa Mpr1 son parte importante para la supervivencia y diseminación a SNC.<sup>5</sup>

\* Médico General. Universidad de Costa Rica.

## FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo para contraer es el compromiso del sistema inmune, por lo que el SIDA, los fármacos que suprimen la inmunidad celular y la cirrosis descompensada son parte de los principales factores de riesgo. Otros cuadros como enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus o patologías hematológicas siguen en entredicho.<sup>3</sup> En los pacientes con SIDA con un recuento de CD4 <100 es la cuarta infección más común, además de ser una enfermedad definitoria de este síndrome. Es menos frecuente en pacientes VIH negativo, siendo una tercera parte de estos pacientes aquellos con altas dosis de esteroides, alterando la migración de los neutrófilos, la activación de fagocitos y la producción de citoquinas.<sup>2,8</sup> Enfermedades hematológicas o autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) pueden considerarse factores de riesgo ya que pueden llegar a alterar el funcionamiento de la inmunidad humoral y celular, sin embargo el uso concomitante de inmunosupresores como parte de su tratamiento lo hacen difícil de determinar.<sup>2,3</sup>

## CLÍNICA

Por lo general se manifiesta como

un cuadro de meningitis crónica de varias semanas de evolución, con cefalea, fiebre, letargo, déficit sensorial y de la memoria e incluso deficiencia visual, paresia de pares craneales o manifestaciones a nivel cutáneo.<sup>4,5,9</sup> El hecho de que signos clásicos de irritación meníngea, así como la duración del cuadro clínico son parte del diagnóstico diferencial con la meningitis bacteriana, que suele ser más aguda y florida.<sup>5</sup>

## DIAGNÓSTICO

Para confirmar el diagnóstico se debe demostrar la presencia de levaduras en sitios que suelen ser estériles, en este caso, el líquido cefalorraquídeo (LCR), en el que además, la pleocitosis y el aumento de proteínas son sugerentes del cuadro. La cápsula del hongo se puede observar con la prueba de tinta china, que en casos con carga micótica baja puede resultar negativa.<sup>5</sup> Otras pruebas como el cultivo de LCR o la detección del antígeno criptocócico (CRAg) son de ayuda para confirmar la sospecha clínica.<sup>5</sup>

## TRATAMIENTO

Existen el tratamiento sintomático con descompresión de LCR por punción lumbar (PL) y el tratamiento farmacológico que se divide según sean pacientes

infectados con VIH, pacientes trasplantados y pacientes no-VIH y no-trasplantados.<sup>6</sup> Una de las complicaciones esperables de la meningitis criptocócica es el aumento de presión intracraneana (PIC), variante que puede llevar a un aumento en la mortalidad, por lo que la PL terapéutica para disminuir la PIC brinda alivio sintomático, sin embargo sigue en entredicho si este procedimiento disminuye o no la mortalidad.<sup>6,7</sup> En cuanto al tratamiento farmacológico la combinación de anfotericina B (AmB) y flucitosina es la primera línea de tratamiento ya que lleva a una mayor disminución de la mortalidad en comparación con la AmB como monoterapia o combinada con fluconazol.<sup>1,6</sup> Además de los tres grupos descritos el tratamiento varía según sea inducción, consolidación o mantenimiento.<sup>6</sup>

- Inducción y consolidación de pacientes VIH positivo: AmB (0.7-1 mg/kg por día) + flucitosina (100 mg/kg dividido en 4 dosis) por 2 semanas, seguido de fluconazol 400 mg/día por 8 semanas. Una alternativa al tratamiento es sustituir la flucitosina por fluconazol 800 mg/día y aumentar la dosis de consolidación de 400 a 800 mg/día.
- Mantenimiento de pacientes VIH positivo: fluconazol 200 mg por día, con una

duración que dependerá de la introducción de la terapia antiretroviral, el conteo de CD4 y la carga viral, variando desde un año hasta de por vida.

- Inducción y consolidación de pacientes trasplantados: se recomienda el uso de AmB liposomal o complejos lipídicos de AmB (ABLCL) + flucitosina por 2 semanas, con fluconazol (400-800 mg/día) como terapia de consolidación por 8 semanas.
- Mantenimiento: al igual que en pacientes VIH positivo, con una duración de 6 meses a 1 año.
- Inducción y consolidación de pacientes VIH negativo no- trasplantados: se utilizan los mismos medicamentos y dosis que en pacientes VIH positivo con una duración de 4 a 6 semanas dependiendo del estado del paciente y/o la persistencia de cultivos positivos luego de 2 semanas de tratamiento. La consolidación es la misma que para los otros dos grupos.
- Mantenimiento: misma terapia que en pacientes trasplantados.

## PERSISTENCIA Y RECAÍDA

En caso de persistencia se debe buscar optimizar el estado

inmunológico del paciente y manejar el aumento de PIC. Se debe reiniciar la fase de inducción por un periodo mayor (4-10 semanas) o aumentar la dosis de la AmB, incluso se podrían utilizar terapias inmunológicas en casos refractarios. En caso de recaer se debe reiniciar la terapia de inducción.<sup>6</sup>

## PRONÓSTICO Y PREVENCIÓN

Existen factores de mal pronóstico como una enfermedad neoplásica de fondo, tinta china positiva (carga micótica alta), aumento de PIC, pleocitosis baja (<2 células), levaduras en sitios extraneurales, ausencia de anticuerpos contra polisacáridos capsulares, CRAg  $\geq 1:32$ , tratamiento concomitante con glucocorticoides y/o cánceres hematológicos.<sup>5</sup> En cuanto a la prevención no existe aún una vacuna, por lo que la prevención radica en pacientes con infección avanzada por VIH, en los cuales se ha visto que la profilaxis con 200 mg diarios de fluconazol disminuye la prevalencia de la enfermedad.<sup>5</sup>

## CONCLUSIÓN

Al ser de las infecciones micóticas más frecuentes, y tomando en consideración lo potencialmente mortal que puede llegar a ser dicha patología es importante

conocer el diagnóstico y manejo de pacientes con meningitis criptocócica, además de la necesidad de actualizarse constantemente para mejores abordajes.

## RESUMEN

*Cryptococcus neoformans* es la infección micótica más común a nivel de sistema nervioso central, por lo que es importante conocer las bases de esta patología para un diagnóstico y manejo oportuno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Day, J. et al (2013). Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*, 368, 1291-1302.
2. Khairullah, S. et al (2014). Cryptococcal meningitis and SLE: a diagnostic and therapeutic challenge. *Acta Reumatol Port*, 39, 254-258.
3. Lin, Y., Shiau, S., & C., F. (2014). Risk factors for invasive cryptococcus neoformans diseases: a case control study. *PLoS ONE*, 10(3).
4. Liyanage, D., Pathberiya, L., Gooneratne, I., Caldera, M., Perera, P., & Gamage, R. (2014). Cryptococcal meningitis presenting with bilateral complete ophthalmoplegia: a case report. *BMC Research Notes*, 7(328).
5. Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Hauser, S., & Loscalzo, J. (2013). *Harrison. Principios de Medicina Interna* (18va ed.). McGraw Hill.
6. Perfect, J. et al (2010). Clinical practice guidelines for the

- management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *CID*, 50, 291-322.
7. Rolfes, M. et al (2014). The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. *CID*, 59, 1607-1614.
  8. Sittambalam, C., Hanna, H., Martello, J., & Mitsani, D. (2012). Cryptococcus infection in a non-HIV patient: a case report. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2.
  9. Tabassum, S., Rahman, A., Harekar, F., & Masood, S. (2013). Cryptococcal meningitis with secondary cutaneous involvement in an immunocompetent host. *J Infect Dev Ctries*, 7(9), 680-685.
  10. Vu, K. et al (2014). Invasion of the central nervous system by cryptococcus neoformans requires a secreted fungal metalloprotease. *mBio*, 5(3).