

11227
29/85



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado e Investigación

CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA EN UN PACIENTE CON
SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.
PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA
LITERATURA.

T E S I S

Que para obtener el Título en la Especialidad de
MEDICINA INTERNA

p r e s e n t a

DR. ALFONSO QUIROGA HERNANDEZ

HOSPITAL CENTRAL SUR
DE CONCENTRACION NACIONAL
PETROLEOS MEXICANOS

México, D. F.

1988

FALTA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Introducción

La criptococosis fue descrita por primera vez en Queensland en el año de 1941, por Hooper y Wannan. Tiene una distribución mundial y es la neuroinfección por hongos más frecuente. Su agente etiológico es el *Cryptococcus neoformans*, aunque se han reportado otras especies de criptococo, no se ha comprobado que sean la causa de neuroinfección.

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo levaduriforme que se reproduce por gemación. La célula es redonda u ovalada, con un diámetro de cuatro a seis micras, sin embargo la cápsula que la rodea puede variar en tamaño dependiendo de las condiciones del medio en que crece.

Su identificación en laboratorio es sencilla utilizando como prueba la Tinción de T.China, ya que permite visualizar la cápsula, única en esta especie, crece en medio sólido, donde forma colonias lisas convexas y de color amarillo o marrón. Su identificación de otros hongos levaduriformes se lleva a cabo por diferentes procedimientos. El hongo crece a 37 grados centígrados, hidroliza la urea durante su crecimiento en medio de Agar de Christensen. Es un hongo no fermentador de glucosa, sin embargo puede utilizarla, así como el Dulcitol, inositol, maltosa y sucrosa. Produce un

pigmento café llamado melanina y al parecer la producción de dicho pigmento se encuentra en relación con la virulencia de la cepa. Existen cuatro serotipos diferentes que se identifican de acuerdo a la especificidad antigénica de los polisacáridos de la cápsula.

Los serotipos son el A, B, C y D, se pueden identificar mediante procedimientos de aglutinación e inmunofluorescencia. la gran mayoría de las infecciones humanas causadas por este hongo se deben a los serotipos A y D.

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo saprófito en la naturaleza de distribución mundial, no se há identificado zona endémica específica. El doctor Emmons lo aisló de la excretas de pichones adultos y en los lugares de nidaje de estas aves como son ventanas o cornisas de edificios. A pesar de que el hongo crece en forma abundante en las heces de los pichones, estas aves no son infectadas. También se ha aislado de las frutas y otra fuentes naturales aunque en forma menos común. La criptococosis adquirida en forma natural puede afectar animales así como al hombre, sin embargo no se ha documentado la transmisión animal-hombre u hombre-hombre. algunas evidencias circunstanciales sugieren

que la enfermedad ocurre después de que el microorganismo se reduce a aerosol y es inhalado. esta teoría esta reforzada por el hallazgo de partículas con *C. neoformans* viables en una talla compatible con en deposito alveolar (menos de dos micras). Además se ha encontrado una positividad alta a la prueba cutanea con criptococcina en personas con exposición laboral a excretas de pichones, sin que por esto se considere que existe predisposición laboral.

Debido a que el *C. neoformans* tiene una distribución mundial se supone que la exposición al mismo es común, lo que se demuestra con prueba cutáneas practicadas a sujetos normales al azar. Sin embargo existe una alta resistencia natural a la infección debido a que son pocos los casos nuevos que se reportan cada año, aproximadamente 300. Existe también un incremento en la incidencia de criptococosis en pacientes que reciben dosis terapéuticas de corticoesteroides, pacientes con neoplasias linfoides (especialmente enfermedad de Hodgkin), sarcoidosis en pacientes no tratados, y en pacientes receptores de injerto en terapia inmunosupresora. Recientemente se ha notado un importante incremento de este padecimiento asociado al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), donde se ha descrito no solo la forma localizada de meningitis sino la forma generalizada,

descrita antes solo en pacientes gravemente inmunosuprimidos como corresponde a este grupo. Debe destacarse que antes de la epidemia del SIDA más de la mitad de los pacientes no tenían factores predisponentes aparentes y aún no se ha podido documentar la presencia de una predisposición genética a la infección.

El *Cryptococcus neoformans* no elabora toxinas y el daño se produce por desplazamiento de los tejidos del microorganismo en multiplicación, sin producir tempranamente gran disfunción orgánica hasta los estadios tardíos de la enfermedad, donde el daño es severo e irreversible, la respuesta inflamatoria es variable y puede ser mínima hasta intensa.

La lesión característica que se encuentra en el cerebro y algunos otros tejidos es una agrupación quística de hongos sin respuesta inflamatoria; Estas lesiones se encuentran distribuidas en forma difusa por todo el parénquima cerebral por lo que el término más correcto para llamar la enfermedad es "Meningoencefalitis Criptococcica". Las estructuras más afectadas son los ganglios basales y la corteza cerebral. Las leptomeninges también pueden estar involucradas con

distensión del espacio subaracnoideo por una sustancia amarillo blanquecina y gelatinosa que se atribuye principalmente al polisacárido cápsular del criptococo.

Los mecanismos de resistencia natural del huésped a la infección se han investigado en numerosos estudios experimentales. Debido a esto se conoce que los neutrófilos y monocitos humanos pueden fagocitar y destruir criptococos invitro, usando el sistema mieloperoxidasa - peroxidasa.

Existen evidencias indirectas que sugieren que la resistencia a la criptococosis depende de los macrófagos que han sido activados por linfocitos estimulados, sin embargo los macrófagos humanos, de rata o ratón son muy eficientes en destruir criptococos invitro, pero la respuesta invivo puede ser distinta. Una limitación potencial al mecanismo celular de fagocitosis puede ser el tamaño de la cápsula, apesar de que los monocitos y macrófagos pueden tomar una formación anular y destruirlos mediante la liberación de enzimas lisosomales. Los mecanismos fungicidas celulares mencionados anteriormente son importantes en la destrucción de los hongos en el sitio de la infección, pero los defectos en dichos mecanismos no

correlacionan con la susceptibilidad a la criptococosis en pacientes individuales. En contraste los pacientes con criptococosis en los que no se conoce factor predisponente ha menudo se descubren una variedad de defectos en la inmunidad mediada por células. El polisacárido capsular del criptococo puede activar la vía alterna del complemento y generar C. 5 a que es quimiotáctico para los neutrófilos y monocitos humanos. El mayor constituyente de la cápsula es una xiloglucoronomanosa, a la cual se le han encontrado características que pueden inducir inmunosupresión. En estudios de experimentación en animales se ha visto que este polisacárido puede modular la respuesta inmune por inducción de células supresoras. En los humanos puede encontrarse anergia al polisacárido criptocócico en pacientes que cursaron con una criptococosis meníngea mucho tiempo después de haberse curado. El polisacárido del criptococo también inhibe la fagocitosis, probablemente por un cambio en la carga eléctrica de la superficie celular o creando un medio exterior francamente hidrofóbico. El polisacárido también puede alterar la migración de los leucocitos y activar la vía alterna del complemento en el suero. En algunos pacientes que cursan con una criptococosis severa con fungemia puede presentar deplección de los niveles de complemento y opsoninas. En la respuesta humoral contra el

criptococo se han descrito algunos factores solubles anticriptococcicos, como son anticuerpos y factores del complemento que no producen daño directo al microorganismo pero que son indispensables ya que se requiere su unión a la cápsula para que sean ingeridos por los macrófagos. La respuesta humoral puede hallarse disminuida, sean encontrado títulos bajos o nulos de anticuerpos IgM.

CASO CLINICO

Paciente masculino, soltero, de 26 años de edad, originario de Poza Rica, Veracruz, ingresó el día 13 de septiembre de 1986 y egresó el 5 de diciembre de 1986, con una estancia hospitalaria de 91 días. Entre sus antecedentes de importancia se encuentran COMBE positivo a los 11 años, traumatismo craneoencefálico a los 22 años, contacto frecuente con solventes por exposición laboral. Negro antecedente de homosexualidad.

Inició su padecimiento 20 días previos a su ingreso hospitalario, caracterizado por cefalea universal que aumentó progresivamente de intensidad, y hipertermia superior a 38 grados centígrados, acompañado de náuseas, vómito y dolor abdominal localizado en epigastrio. Se agregaron crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas y pérdida progresiva del estado de alerta. La exploración física realizada su ingreso demostró los siguientes signos vitales: Frecuencia cardíaca 110 por minuto; Frecuencia respiratoria 26 por minuto; Tensión arterial 120/80, temperatura de 38.5 grados centígrados. En el habitus externo reveló un paciente estuporoso, con agitación motora intermitente, signos meníngeos presentes, desviación de la

mirada conjugada ptosis palpebral izquierda, no papiledema. También habla hiperreflexia generalizada, actitud de descerebración ante estímulos dolorosos. palmomentoniano bilateral y Babinsky espontáneo con sucedáneos.

El diagnóstico de ingreso fue el de meningitis fímica versus meningitis piógena parcialmente tratada. Se inició tratamiento a base de antifímicos, anticonvulsivantes y esteroides. Presentó mejoría clínica a las 72 hrs. de iniciado el manejo anterior.

Los exámenes de laboratorio realizados fueron: biometría hemática con leucocitosis de 24,700 cel/ml; de los cuales 19,760 correspondían a neutrófilos; las pruebas funcionales hepáticas mostraron un colesterol de 132 mg., transaminasa glutámico oxalacética 60 unidades; transaminasa glutámico pirúvica 67 unidades. Se le practicó punción lumbar siendo la presión inicial de 13 cm. de agua y la final de 11 cm. de agua; de aspecto xantocrómico; la celularidad fue la siguiente: Eritrocitos 113 cel/ml, crenocitos negativos, pleocitosis de 580 cel. con 90% de polimorfonucleares, glucosa de 2.5 mg./dl, proteínas 200 mg. y cloruros 122 mEq. El gram del frotis del líquido cefalorraquídeo reportó abundantes levaduras, y el frotis con tinta china mostró

levaduras encapsuladas compatibles con criptococo. El cultivo del liquido cefalorraquideo reportó *Cryptococcus* sp. con los resultados descritos se inició tratamiento con anfotericina B a una dosis de 0.5 mg./kg./día, se suspendieron los antibióticos y antifímicos y se inició la disminucúlón progresiva y lenta de los esteroides. De los estudios de gabinete que se practicaron destaca la tomografía axial computada de craneo que mostró una hidrocefalia leve e imagen hipodensa en hemisferio cerebeloso derecho de 2 cm. de diametro con reforzamiento a la inyección del medio de contraste sin producir al parecer compresión o efecto de masa.

El día 9 de Octubre se agregó fluocitosina al manejo anterior, a una dosis de 150 mg/kg/día hasta acompletar 72 días o hasta obtener 4 cultivos de liquido cefalorraquideo negativos en forma consecutiva. Se le practicó determinación de anticuerpos contra HIV en dos ocasiones siendo en ambas negativa, la relación OKT4-OKTB se informó como normal.

EVOLUCION

Desde los primeros días del internamiento hospitalario el paciente presentó mejoría lenta pero progresiva tanto en sus condiciones generales como en las manifestaciones neurológicas. Diez días posteriores a su ingreso hospitalario se instaló sonda de gastrostomía para alimentación entera) y a los veinte días se inició alimentación por vía oral. Presentó varias complicaciones durante su estancia hospitalaria, la primera fué hemorragia del tubo digestivo alto que cedió a base de antiácidos y bloqueadores H2. La segunda complicación se presentó a los veintiocho días de estancia caracterizada por deterioro del estado de conciencia, la punción lumbar mostró una presión inicial del LCR de veinticuatro centímetros de agua y la presión final fué de dieciocho. La tomografía axial computada de craneo reportó aumento en la dilatación ventricular con edema importante y persistencia de la lesión hipodensa en hemisferio cerebeloso derecho. Se le practicó una ventriculo cisternografía con RISA que mostró hidrocefalia comunicante con bloqueo basal parcial y bloqueo completo de las cisternas silvianas. El tratamiento indicado fué la colocación de una válvula de Hakim, sin embargo el procedimiento se diferió durante treinta días debido a que cursaba con una urosepsis de difícil manejo que cedió con cefotaxima. La tercera complicación que presentó fué un hidroneumotorax izquierdo del cien por ciento

de origen iatrogénico, se manejó con sello de agua con lo que se controló la insuficiencia respiratoria.

La evaluación psicológica final fué apraxia constructiva, alteraciones visioespaciales y sensoriales, bradicalia, desorientación temporoespacial, déficit en la memoria, atención y concentración, tendencia a la depresión, dificultad en sus capacidades sintéticas y analíticas. El paciente finalmente fué egresado el día 7 de Diciembre de 1986 presentando secuelas neurológicas ya descritas así como de la función motora, deambulando en forma asistida. A su egreso el exámen directo y el cultivo de LCR fueron negativos y el citoquímico fué informado como normal. Se dió de alta y se citó en un mes.

A principios del mes de Enero presentá nuevamente fiebre elevada, nausea, vómito, temblor fino distal de extremidades, espasticidad y deterioro progresivo del estado de conciencia hasta llegar al coma. Reingresa al hospital el día 7 de Enero de 1987 con los datos antes mencionados encontrándolo a su ingreso en actitud de descerebración, rigidez de nuca, hiperreflexia, pupilas isocóricas con midriasis a las veinticuatro horas de su ingreso hospitalario presentó paro cardiorespiratorio irreversible a las maniobras de resucitación.

El estudio postmortem reveló:

Macroscópicamente. En cráneo, leptomeninges opacas en la convexidad, en la base engrosadas y de color gris, circunvoluciones ensanchadas, vasos sanguíneos dilatados. Moderada dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo y la superficie interna cubierta por un exudado amarillento. Necrosis de núcleos basales y capsula interna. Focos múltiples de reblandecimiento de color amarillo grisáceo en corteza. Zona friable en hemisferio cerebeloso derecho de dos centímetros de diámetro. Abdomen con peritonjo despulido, de color blanquesino. Estómago con la pared del fundus necrosada y sellada con el diafragma. Suprarenal derecha de superficie nodular de color amarillo que abarcaba corteza y médula.

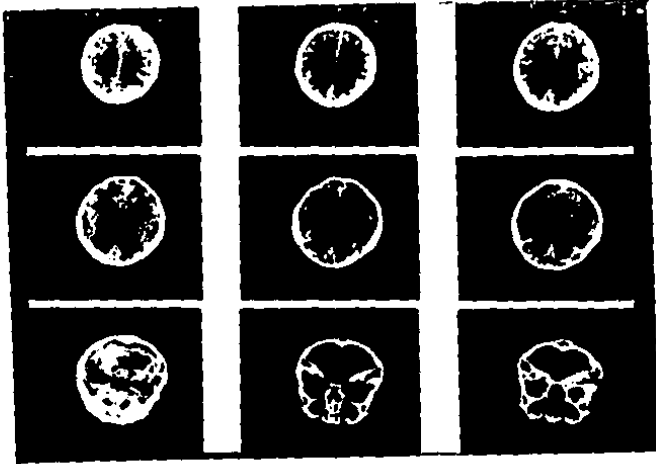
Descripción microscópica.

En cráneo se encontró las leptomeninges con engrosamiento principalmente en la base, con fibrosis e infiltrado de macrófagos y linfocitos con algunas células gigantes que alternaban con microabscesos. Se aprecian numerosos criptococos en el citoplasma de los macrófagos y células gigantes y en forma libre, las mismas alteraciones se observaban en el recubrimiento ependimario. la sustancia blanca y los núcleo basales con necrosis importante por extensión del proceso inflamatorio

a través de la adventicia de los vasos sanguíneos. La corteza presentaba necrosis importante. Se apreciaba desmielinización intensa y una reacción inflamatoria importante, así como estructuras compatibles con *Toxoplasma gondii*.



EXTRA TIPO 1000
SWEIN 1000 1000 1000



EXTRA TIPO 1000



EXTRA TIPO 1000



EXTRA TIPO 1000
4 HORAS

D I S C U S I O N

La criptococosis es un padecimiento infeccioso que de ser una enfermedad poco frecuente, se ha incrementado en forma importante su incidencia, esto es debido principalmente a su asociación con el SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA, mismo que se ha convertido en la epidemia de nuestro siglo.

En ello estriba la importancia del caso clínico presentado, tratándose de un paciente masculino de la tercera década de la vida que presenta una infección meningea por *Cryptococcus neoformans*, que posteriormente se disemina a toda la economía lo que es un indicador de la existencia de un problema de base a nivel del sistema inmunológico que en este caso correspondió a SIDA. Nosotros basamos dicho diagnóstico en los hallazgos anatomopatológicos que revelaron la presencia de una leucoencefalopatía multifocal, de toxoplasma en tejido cerebral y criptococosis diseminada con ello coexisten dos infecciones oportunistas en el paciente, así como los hallazgos en los ganglios linfáticos que muestran depleción linfocitaria, sin centros de germinación, esto último considerado como dato indirecto de SIDA.

La definición dada por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta Georgia (CDC) para el diagnóstico de SIDA es el siguiente:

Se considerará caso de SIDA la presentación en un paciente de alguna infección oportunista o neoplasia sugestiva de inmunodeficiencia celular diagnosticada en forma confiable y en quien se halla descartado alguna otra enfermedad subyacente (desnutrición, tuberculosis o cáncer). Estas enfermedades incluyen: neumonía por *Pneumocystis carini*, herpes simple monocutáneo diseminado de más de cinco semanas de duración, enterocolitis por *Cryptosporidium* de más de cuatro semanas de duración, esofagitis por *Cándida albicans*, citomegalovirus o herpes simple. Leucoencefalopatía multifocal progresiva, neumonía, meningitis o encefalitis por uno o más de los siguientes: *aspergillus*, *C.albicans*, *Criptococcus neoformans*, citomegalovirus, *nocardia*, *stronglioides*, *Toxoplasma gondii*, *zygomycosis* o micobacteriosis atípica; sarcoma de kaposi (en pacientes menores de 60 años) y linfoma primario del sistema nervioso central.

La definición recomendada por la O.M.S. considera que la presencia de sarcoma de kaposi o meningitis por criptococo son suficientes para el diagnóstico de SIDA. En este caso se cumplen con mucho las condiciones dadas por la C.D.C. y por la O.M.S. aún

cuando los anticuerpos para HIV fueran negativos en dos determinaciones esto puede explicarse por la existencia ya descrita de la inmunosupresión o que se tratará de un falso negativo.

En cuanto al tratamiento que recibió el paciente se considera que es el más adecuado pues en series americanas que tratan pacientes con SIDA y Criptococosis consideran que a la asociación de anfotericina B y fluocitocina es la más adecuada. dando tasas de curación entre el 70 al 80%, sin embargo entre un 30 a 50% de los mismos recaen teniendo una tasa de mortalidad alta. Hay quienes proponen que se dé tratamiento de mantenimiento a éste grupo de enfermos debido a la alta tasa de recaída que tienen.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kaplan W, Bragg SL, Cune S, Ahead DG: Serotyping *Cryptococcus neoformans*. Proc, soc Exp, Biol, med 127:820,1968.
- 2.- Kwon-Chung KJ, Polackek I, Bennett JE: Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. J.Clin. Microbiol 15:535,1982.
- 3.- Littman ML, Walter JE: *Cryptococcus*: currents status. Am. J. med:45:922,1968.
- 4.- Nealson JB, Fromtling RA, Blumer GS. *Cryptococcus neoformans* size range of infection particules from aerosolized soil: Infect. Immun;17:634,1977.
- 5.- Diamond RD, Bennett JE: Prognostic factors in *Cryptococcus meningitis*. A study of 111 cases. Ann. Intern.Med. 135;1163.1965.
- 6.- Maldivan D, Mathur U, Enlow EW et al: Opportunistic infections and immune deficiencies in homosexual men. Ann Inter Med 96,700,1982.
- 7.- Petter BK, Klintworth GK, Hendry WS: Mycosis of the central nervous system Baltimore, Williams & Wilking 1976 p 100.
- 8.- Graybill Jr, Mitchell I, Drutz DJ.: Host defence in *Cryptococcus*: III protection of nude mice by thymus transplantatum. J. infect dis:140:546,1979.
- 9.- Kalina M, Kletter Y, Aronson M: The interaction of phagocytes and the large size parasite, *Cryptococcus neoformans*: Cell tiss Res:152:165,1974.
- 10.- Fung PYs, Murphy JW: in vitro interaction of immune Lymphocytes and *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun 36:1128,1982.
- 11.- Murphy JW, McDanields DO: In vitro reactivity of killer natural (NK) cell against *Cryptococcus neoformans*. J. Immun nol 128:1577.1982.
- 12.- Diamond RD, Bennett Je: Disseminated *Cryptococosis* in men. Decreased Lymphocytes transformation in response to *Cryptococcus neoformans*. J. Infect Dis 127:694,1973.

- 13.- Diamond RD, May JE, Kne MA, et al: The role of the classical and alternate complement pathways in host defense against *Cryptococcus neoformans* infections. *J. Immunol* 120:1686,1978.
- 14.- Kozel TR, Gulley WF, Cazin J Jr.: Immunologic response to *Cryptococcus neoformans* soluble polysaccharide: immunologic unresponsiveness. *Infect Immun* 18:701,1977.
- 15.- Kozel TR, McGraw TG: Opsonization of *Cryptococcus neoformans* by human immunoglobulin G: role of immunoglobulin G in phagocytosis by macrophages. *Infect Immun* 25:255,1979.
- 16.- Kozel TR, La Follette JL, Opsonization of encapsulated *Cryptococcus neoformans* by specific anticapsular antibody. *Infect Immun* 31:878,1981.
- 17.- Reiss F, Szilagyi G, Mayer E: Immunological studies of the anticryptococcal factor of normal human serum. *Mycopathologia* 55:175,1975.
- 18.- Igel HJ, Bolande RP: Humoral defense mechanisms in Cryptococcosis: Substance in normal Human serum, saliva and cerebrospinal fluid affecting the growth of *Cryptococcus neoformans*. *J. Infect. Dis* 116,75,1966.
- 19.- Boletín Mensual sobre Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Año 1, Numeros 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. Dirección General de Epidemiología.
- 20.- Uruchurtu E, González A, Mondragón R, Quiroga A.: Meningitis por *Cryptococcus* tratada con anfotericina B y Fluocitocina. *Medicina Interna de México*, Vol. 3, Num.4, Nov. 1987.
- 21.- Wytt C, Peta L, Dickson M. Cryptococcal Meningitis. *J. Neurol, Scienc.* 53:283,1982.
- 22.- Everett BA, Russke JL, Rush HW, Cryptococcal infection of the Central Nervous Systems. *Surg Neurol.* 9,157,1987.
- 23.- Lian Tjia T, Kim Yeow Y, Chain BT: Cryptococcal Meningitis. *J. Neurol, Neurosurg and Psychic* 48:853,1985.
- 24.- Tay CH, Chew L, Cryptococcal Meningitis, it's apparent increased incidence in the far East. *Brain* 95;825,1972.

- 25.- Dismunkes W. et al, Treatment of cryptococcal Meningitis with combination anphotericin B and Fluocytocine for four as compared with six weeks. *New Engl J Med*;317:334,1987.
- 26.- Bennett J, Dismunkes W, Richard J. A comparison of anphotericin B alone and Combined Fluocytocine in the treatment of Cryptococcal Meningitis:301;126:1979.
- 27.- Kerkering TH, Duma JR, Smith S: The evolution of pulmonary Cryptococcosis:84:611-6116,1981.
- 28.- Kovacs JA, Kovacs A, Polis M, Craig W, Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 102;5033,1985.
- 29.- Berger MP, Paz J, Diagnosis of Cryptococcal Meningitis. *JAMA* 236;22;2517,1976.
- 30.- Perfect JR, Durack DT, Hamilton JD. Failure of Ketoconazole in Cryptococcal Meningitis, *JAMA* 247,3349:1982.