



11212
16
203

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO, MEDICO
NACIONAL, I. M. S. S.

**CRIPCOCOSIS. ANALISIS EPIDEMIOLOGICO
Y DIAGNOSTICO.**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA.

P R E S E N T A :

Dra. Leticia Vergara Takahashi

Director de Tesis: Dr. Ernesto Macotela Ruiz

MEXICO, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

CONTENIDO	PAGINA
I. Introducción	1
II. Objetivos	4
III. Material y Métodos	5
IV. Resultados	5
V. Discusión	8
VI. Conclusiones	10
VII. Bibliografía	14

CRIPTOCOCOSIS. ANALISIS EPIDEMIOLOGICO Y DIAGNOSTICO.

INTRODUCCION

La criptococosis (torulosis, blastomicosis europea, enfermedad de Busse-Buschke) es una enfermedad aguda, sub aguda o crónica, con puerta de entrada pulmonar y diseminación frecuente al sistema nervioso central. Es causada por la levadura Cryptococcus neoformans y afecta principalmente a personas inmunodeprimidas (1,2,3).

C. neoformans es una levadura esférica que mide de 4 a 20 μ de diámetro, rodeada por una cápsula de polisacáridos mucoides que se reproduce por gemación. Este hongo tiene cuatro serotipos: A y B, C y D, cuyas respectivas formas perfectas son Filobasidiella neoformans y Filobasidiella bacillispora (1). Es una levadura ubicua con distribución mundial. Se aísla frecuentemente del suelo, del polvo y de heces de palomas (5,6). En la naturaleza no presenta cápsula. La encapsulación se lleva a cabo en el tejido y la presencia de cápsula parece estar relacionada con la virulencia (7). Los estudios sugieren que la inmunidad mediada por células juega un papel muy importante en la defensa del huésped, así como la susceptibilidad para la diseminación (8,9). Aunque en algunos casos no se identifican factores predisponentes, se ha encontrado en muchos de ellos, una alteración selectiva de la respuesta linfocitaria a criptococo (10). Estos hallazgos ayudan a explicar el aumento en la incidencia de criptococosis en

pacientes inmunodeprimidos, especialmente los que reciben terapia con glucocorticoides, así como aquellos con neoplasias linforeticulares y merecen especial atención, los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). No existe predisposición profesional para criptococosis. Se reporta más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, en proporción 2:1. En cuanto a la edad, se ha reportado desde recién nacido hasta los 70 años (4,5).

Manifestaciones clínicas

Existen esencialmente dos tipos de criptococosis y sus manifestaciones dependen de la respuesta del huésped más que de la capacidad patógena del parásito. En el paciente inmunocompetente, la infección se presenta después de la inhalación del organismo, se resuelve rápidamente con mínima sintomatología y puede evolucionar en forma subclínica. En éstos casos, la reacción tisular y las defensas celulares son capaces de contener la infección. El segundo tipo de enfermedad está asociado a neoplasias, enfermedades debilitantes y a huéspedes inmunodeprimidos, generalmente como resultado de terapéutica inmunosupresora. En éstos casos, la resistencia del huésped es mínima e inadecuada y la infección fácilmente se disemina e involucra casi todos los órganos, particularmente el sistema nervioso central (SNC). La criptococosis también se asocia en forma particular al lupus eritematoso generalizado, sar-

coidosis, neoplasias, síndrome de Cushing endógeno o exógeno, embarazo y proteinosis alveolar (4). La entrada del organismo a través de la piel y mucosa nasofaríngea es posible, pero se considera extremadamente rara. Los tipos clínicos de criptococosis son: pulmonar, cutánea y mucocutánea, ósea, visceral y del SNC (4).

Diagnóstico

El diagnóstico de la criptococosis cerebral se basa en el estudio micológico del LCR, por observación directa de las levaduras con tinta china y su aislamiento en los cultivos en el medio de Sabouraud simple y Sabouraud antibióticos sin cicloheximida, pues éste último antibiótico inhibe el crecimiento de C. neoformans. Las preparaciones con tinta china son positivas en el 50% de los pacientes, mientras que los cultivos son positivos en el 95% de los casos. La prueba de aglutinación de látex para detectar antígenos capsulares del criptococo, pueden efectuarse en el suero y en el LCR, siendo positivas en el 93% de los pacientes con meningitis criptocócica (4). La prueba de inmunofluorescencia indirecta para detección de anticuerpos, es poco sensible para el diagnóstico de la enfermedad.

En la criptococosis cutánea, además de la biopsia de piel, pueden efectuarse otros procedimientos directos como el citodiagnóstico de Tzanck en las lesiones vesiculosas y ulceradas, que revelarán las levaduras encapsuladas.

II. OBJETIVOS

1. Conocer la frecuencia de la criptococosis en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del I.M.S.S. en el periodo comprendido de junio de 1986 a noviembre de 1989.

2. Identificar factores que se consideran predisponentes para la enfermedad en estos pacientes.

3. Evaluar los métodos de diagnóstico para la enfermedad, disponibles en éste Hospital.

III. MATERIAL Y METODOS

De los exámenes micológicos efectuados en ese lapso, se incluyeron en el estudio a aquellos pacientes con diagnóstico de criptococosis cutánea y/o cerebral, que estuvieron hospitalizados en los Servicios de Dermatología, Neurología o Medicina Interna, que contaron con historia clínica completa, estudios de laboratorio e histopatológico para investigación de C. neoformans. Se excluyeron aquellos pacientes que no cumplieron con los requisitos anteriormente mencionados.

IV. RESULTADOS

De los 2074 estudios micológicos efectuados en el período indicado, 489 (23.5%) correspondieron a pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis de etiología a determinar, de los cuales en seis casos (1.2%) se observaron levaduras en el LCR con tinta china y se cultivó C. neoformans en medio de Sabouraud simple. Un caso correspondió a criptococosis cutánea (0.04%).

El cuadro I muestra el número de casos diagnosticados por año durante el período indicado.

El cuadro II muestra los casos clínicos de criptococosis y los factores predisponentes.

Casos clínicos

Paciente 1. Femenino de 39 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento, presentó síndrome neurológico caracterizado por cefalea intensa, fiebre, náuseas, depresión del estado de alerta y rigi

dez de nuca. La observación con tinta china demostró abundantes levaduras y se cultivó C. neoformans. La paciente falleció a los 37 días de evolución. No se efectuó necropsia.

Paciente 2. Femenino de 32 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento, su cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por cefalea intensa y visión borrosa. La observación con tinta china del LCR demostró la presencia de levaduras y el cultivo desarrolló C. neoformans. Falleció por coma secundario a hérnia uncil. No se efectuó necropsia.

Paciente 3. Masculino de 29 años de edad con antecedente de tuberculosis ganglionar sin tratamiento, además de relaciones homosexuales a los 13 años de edad, fué hemotransfundido por anemia hipocrómica dos meses antes de iniciar padecimiento con cefalea intensa y pérdida de peso de dos kilogramos. La observación del LCR con tinta china mostró levaduras, cultivándose C. neoformans. Se detectaron anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La radiografía de tórax mostró imagen compatible con neumonía por Pneumocystis carinii. Falleció 45 días después en el Servicio de Infectología del Centro Médico La Raza a donde fué trasladado.

Paciente 4. Femenino de 33 años de edad con padecimiento caracterizado por cefalea, náuseas, acúfenos y lipotimia. Durante su estancia hospitalaria se detec

tó en varias determinaciones linfopenia, por lo que fué estudiada por el Servicio de Inmunología sin explicar la causa de su estado inmunológico. El estudio del LCR reveló la presencia de levaduras y se cultivó C. neoformans. Esta paciente egresó por mejoría.

Paciente 5. Masculino de 33 años de edad portador de hemofilia clásica desde los cuatro años de edad, recibiendo hemotransfusiones periódicas. Su cuadro clínico de 14 días de evolución se caracterizó por cefalea frontotemporal intensa y ataque al estado general. Se detectaron anticuerpos contra el VIH, la observación con tinta china del LCR y el cultivo demostraron la presencia de C. neoformans. Falleció por hernia uncil y la necropsia reveló criptococosis generalizada con afección de ganglios linfáticos, pulmones, bazo, hígado, riñones, esófago, intestino delgado y grueso.

Paciente 6. Masculino de 28 años de edad portador de psoriasis de 20 meses de evolución, tratado en el Servicio de Dermatología con metotrexate a dosis de 7.5mg por semana durante 11 meses previos a la presentación de cefalea intensa, fiebre y pérdida de peso no cuantificados. La observación con tinta china del LCR demostró la presencia de levaduras y el cultivo desarrolló C. neoformans. Se detectaron anticuerpos contra el VIH. El paciente egresó para continuar control en el Hospital General de Zona de su localidad.

El cuadro III muestra los hallazgos del estudio

citoquímico del LCR de cada paciente.

Paciente 7. Masculino de 27 años de edad portador de insuficiencia renal crónica y en 1983 se le practicó trasplante renal con manejo subsecuente a base de glucocorticoides e inmunosupresores. Durante el mes de junio de 1986, presentó ataque al estado general, dolor en miembro pélvico izquierdo y lesiones de dermohipodermitis, a manera de un eritema en placas con aumento de la temperatura local y dolor intenso e incapacitante para la deambulación, además asociaba linfangitis; horas más tarde presentó ulceración de dichas lesiones, distribuidas en un trayecto lineal en el miembro afectado dando la impresión clínica de un impétigo ectima. Las muestras de excreción para estudio bacteriológico fueron negativas, mientras que la investigación micológica demostró en el examen directo levaduras encapsuladas de criptococos confirmándose posteriormente en el cultivo y en el estudio histopatológico. El paciente falleció a las 48 horas de su ingreso. No se practicó necropsia. (19)

V. DISCUSION

En el presente estudio llama la atención, la frecuencia tan baja de meningoencefalitis criptocócica que corresponde al 0.28% y de criptococosis cutánea que corresponde al 0.04% del total de estudios micológicos efectuados. Las manifestaciones de la criptococosis cerebral son variadas (11). En éstos casos estudiados, la

cefalea intensa fué el síntoma inicial y constante. El diagnóstico de la enfermedad es relativamente fácil a través del estudio de cualquier fluido corporal con tinta china o determinación de antígenos criptocócicos. Los pacientes con SIDA tienen un riesgo alto de infección por criptococos y manifestarlo con la forma diseminada de la enfermedad. Se sabe que los neutrófilos y la inmunidad mediada por células, constituyen mecanismos de resistencia del huésped para éste tipo de infección. Los pacientes con SIDA presentan niveles altos de antígenos criptocócicos séricos, esto es debido a un defecto severo en la eliminación de antígenos cuyo mecanismo se desconoce y no a una multiplicación continua del hongo. Esta alteración en la eliminación antigénica de pacientes con SIDA, dificulta la interpretación de niveles de antígenos séricos, por lo que la prueba de aglutinación de látex no es de utilidad en éstos casos.

Las manifestaciones cutáneas de la criptococosis son muy variables. Pueden ser pápulas, pústulas, abscesos, vesículas, nódulos, placas infiltradas y úlceras (5,6,12). En pacientes transplantados renales y que toman glucocorticoides, pueden desarrollar una forma de criptococosis cutánea semejante a una celulitis (13,14). En el último caso presentado, es importante la relación del transplante renal y los inmunosupresores con la criptococosis. En los últimos años ha existido un au--

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

mento de esta enfermedad en transplantados de riñón; la incidencia de esta infección criptocócica en varios Centros de trasplante renal ha rebasado el 6% de los casos con una mortalidad entre el 36 al 59% (15,16, 17,18).

VI. CONCLUSIONES.

1. De las formas clínicas de criptococosis, la más frecuente es la afección del sistema nervioso central en forma de meningoencefalitis, como se observó en ésta serie de pacientes.

2. La meningoencefalitis criptocócica, así como las demás formas clínicas de criptococosis, se presentan en pacientes con alteración en la inmunidad celular, particularmente en aquellos pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

3. Aunque la frecuencia de criptococosis cerebral y cutánea es muy baja, es importante considerar su diagnóstico en el protocolo de estudio de pacientes con cefalea o con cuadro clínico de meningoencefalitis y en aquellos pacientes que reciben terapia inmunosupresora, particularmente postransplante renal, efectuando punción lumbar para búsqueda de Cryptococcus neoformans y cultivo del mismo, en los primeros y estudio micológico de lesiones cutáneas sugestivas de la enfermedad en los segundos.

CUADRO I

CRIPTOCOCOSIS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, C.M.N.
Incidencia anual (1986-1989)

DIAGNOSTICO	1986	1987	1988	1989	TOTAL
Meningoencefalitis <u>criptocócica</u> .	1	1	0	4	6 (0.28%)*
Meningoencefalitis no <u>criptocócica</u> .	78	119	165	121	483
Criptococosis <u>cutánea</u> .	1	0	0	0	1 (0.04%)*
Otros	212	504	424	444	1584

Nota: Dentro del diagnóstico "otros" se incluyen dermatofitosis, neumonia, onicomicosis, estudio de líquido peritoneal, candidosis bucal, candidosis urinaria, pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica, chromomycosis y esporotricosis.

* Por ciento del total de 2074 estudios micológicos efectuados.

CUADRO II

CASOS DE CRIPTOCOCOSIS.
PERFIL EPIDEMIOLOGICO Y EVOLUCION.

SEXO	EDAD	FACTORES PREDISPOONENTES	EVOLUCION	TRATAMIENTO
1. femenino	39a	ninguno	muerte	combinado*
2. femenino	32a	ninguno	muerte	simple**
3. masculino	29a	TB ganglionar, SIDA	muerte	combinado
4. femenino	33a	linfopenia	mejoria	combinado
5. masculino	33a	SIDA	muerte	simple
6. masculino	28a	SIDA, metotrexate	mejoria	simple
7. masculino	27a	glucocorticoides. azatioprina.	muerte	ketoconazol***

*Anfotericina B (0.2-0.3 mg/Kg/día) por vía intravenosa + 5-fluorocitosina (500mg cada 6 horas) por vía bucal.

** Anfotericina B únicamente.

***Ketoconazol a dosis de 400 mg cada 24 horas.

La paciente número cuatro, también recibió levamisol 50 mg cada 24 h, itraconazol 100 mg cada 12 h.

CUADRO 111
ESTUDIO CITOQUIMICO DEL LCR.

Aspecto	P A C I E N T E S					
	1	2	3	4	5	6
	opales- cente	turbio	turbio	claro	turbio	turbio
Proteínas	78	31	208	61	80	74
Cloro	111	121	120	126	116	127
Glucosa	25	79	8	40	32	32
Células	10	2	*	0	4	10
Mononucleares	*	*	20	-	*	1
Polinucleares	*	*	80	-	*	99

* no reportado.

Todo en unidades convencionales.

VII BIBLIOGRAFIA

1. Hernández AD. Cutaneous Cryptococcosis. *Dermatologic Clinics* 1989 Vol 7 No 2 p:269-274.
2. Pérez TR et al. Patología de las Enfermedades Infecciosas. *Tratado de Patología*. Prensa Médica Mexicana 2a Ed. México 1975 p:213-215.
3. Degos R. Végétations et verrucosités, Papillomatoses. *Dermatologie* Ed. Flammarion France 1981 Vol 2 p:626a.
4. Rippon JW. *Medical Mycology The Pathogenic Fungi and The Pathogenic Actinomycetes*. Ed. Saunders, Philadelphia 1982 p:532-557.
5. Moore M. Cryptococcosis with cutaneous manifestations. Four cases with a review of published reports. *J Invest Dermatol* 1957;28:159-182.
6. Rico MJ y Penneys NS. Cutaneous Cryptococcosis Resembling Molluscum Contagiosum in a Patient With AIDS. *Arch Dermatol* 1985;121:901-902.
7. Dykstra MA et al. Capsule size of Cryptococcus neoformans: Control and relationship to virulence. *Infect Immun* 1977;16:129.
8. Kozel TR y Gotschlich EC. The capsule of Cryptococcus neoformans passively inhibits phagocytosis of the yeast by macrophages. *J Immunol* 1982;129:1675.
9. Diamond RD y Bennett JE. Disseminated Cryptococcosis in Man: Decreased lymphocyte transformation in response to Cryptococcus neoformans. *J Infect Dis* 1973;127:694.
10. Perfect JR et al. Cryptococemia. *Medicine* 1983;62:98-109.
11. Eng RH et al. Cryptococcal Infections in Patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Am J Med* 1986;81:19-23.
12. Chu AC y MacDonald. Cutaneous Cryptococcosis. *Br J Dermatol* 1980;103:95-99.
13. Hall JC et al. Cryptococcal Cellulitis With Multiple Sites of Involvement. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:329-332.
14. Carlson KC et al. Cryptococcal Cellulitis in Renal Transplant Recipients. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:469-472.
15. Jennings SH et al. Acute Cryptococcal Cellulitis in Renal Transplant Recipients. *South Med J* 1981;74:1150.

16. Bernhardt JM et al. Cryptococcal Cellulitis. *Int J Dermatol* 1984;34:359.
17. Sussman JE et al. Cutaneous Cryptococcosis Without Evidence of Systemic Involvement. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:371-374.
18. Mayers D et al. Cutaneous Cryptococcosis Mimicking Gram-positive Cellulitis in a Renal Transplant Patient. *South Med J* 1981;74:1032.
19. Guzmán PG. Criptococosis Cutánea: Infección oportunista en pacientes transplantados. Trabajo de ingreso a la Academia Mexicana de Dermatología. 1988. En prensa.