

112387

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ".  
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA.**

**CASO CLINICO.**

**Criptococosis meníngea en un paciente  
inmunocompetente. Presentación de un  
caso y Revisión de la literatura.**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:  
INFECTOLOGO PEDIATRA.

PRESENTA:

DR. GREGORIO EDMUNDO CANO GONZALEZ.

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSE DE JESUS CORIA LORENZO.

MEXICO D.F. FEBRERO DEL 2003.

TESIS CON  
FALLA DE CUBIEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a depositar en formato electrónico el contenido de mi trabajo de tesis en su sistema de información.  
Cano Gonzalez  
Gregorio Edmundo  
29/1/03



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
FEDERICO GOMEZ**

1711



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

OP. MARQUEZ NO. 162, COL. DOCTORES,  
DELEGACION CUAUHTEMOC, MEXICO, D. F. C. P. 06720  
INSTITUTO DE SERVICIO MEDICO, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
AFILIADO A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

5228-9917  
FAX: 5761-0270

1251/0691/2003

2003. Año del CCL Aniversario del  
Natalicio de Don Miguel Hidalgo y  
Costilla, Padre de la Patria

México, D.F., a 11 de septiembre de 2003.

Vo. Bo.  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

**DR. LEOBARDO C. RUIZ PEREZ**  
**JEFE DE LA SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIONES MEDICAS**  
**DE LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**  
Presente.

DR. LEOBARDO C. RUIZ PEREZ  
JEFE DE LA SUBDIVISION DE  
ESPECIALIZACIONES MEDICAS

Por este medio me permito presentar el trabajo de Investigación "Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente. Presentación de un caso y Revisión de la literatura" del DR. GREGORIO EDMUNDO CANO GONZALEZ para ser considerado como tesis para graduarse del Curso Universitario de Infectología.

Sin otro particular aprovecho la ocasión para enviarle un cordial y afectuoso saludo.

**ATENTAMENTE**

**DRA. REBECA GOMEZ CHICO VELASCO**  
**JEFE DEL DEPTO. DE PRE Y POSGRADO**

RGV/cmb\*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**INVESTIGACION**

**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIONES  
MEDICAS**

**OFICIO FMED/SEM/17112003**

**ASUNTO: Autorización del trabajo de  
investigación**  
Del Dr. Gregorio Edmundo Cano González

**DR. ISIDRO AVILA MARTINEZ**  
**SECRETARIO DE SERVICIOS ESCOLARES**  
**DE LA FACULTAD DE MEDICINA**  
Presente.

Estimado Dr. Avila Martínez:

Me permito informar a usted que el **Dr. Gregorio Edmundo Cano González** alumno del curso de especialización en Infectología en «Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez" S.Sa», presenta el trabajo de investigación intitulado «**CRIOPTOCOCOSIS MENINGEA EN UN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE. PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA**».

De conformidad con el artículo 21 capítulo 5º. de las Normas Operativas del Plan Unico de Especializaciones Médicas (PUEM) se considera que cumple con los requisitos para validarlo como el trabajo formal de Investigación que le otorga el derecho a la diplomación como especialista.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

**Atentamente**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**  
Cd. Universitaria, D. F. a 19 de septiembre del 2003

**JEFE DE LA SUBDIVISION**

**DR. LEOBARDO C. RUIZ PEREZ**

LRP\*mjt.

TESIS CON  
FALLA DE CRUCEN



DIRECCIÓN DE  
ENSEÑANZA

2003

Dr. Juan José Luis Sierra Monge.  
Subdirector de Enseñanza.

Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Dr. Demóstenes Gómez Barreto.  
Jefe del servicio de Infectología.

Hospital Infantil de México. "Federico Gómez".

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo.

Médico Adscrito del Servicio de Infectología.

Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y director de tesis.

Dr. Gregorio Edmundo Cano González.

Médico Residente de 2° año de Infectología Pediátrica.

Hospital Infantil de México "Federico Gómez".



SUBDIRECCIÓN DE  
DIRECCIÓN DE  
ENSEÑANZA  
GRADO  
MIA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO. "FEDERICO GOMEZ".  
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA.**

**CASO CLINICO. CRIPTOCOCOSIS MENINGEA EN UN PACIENTE  
INMUNOCOMPETENTE. PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA  
LITERATURA.**

**TESISTA.**

**DR. GREGORIO EDMUNDO CANO GONZALEZ.  
RESIDENTE DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA.**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. JOSE DE JESUS CORIA LORENZO.  
INFECTOLOGO PEDIATRA. ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE  
INFECTOLOGIA.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**AGRADECIMIENTOS:**

**A DIOS:**

Por darme esta oportunidad de vivir y superarme junto a mis seres queridos. Y por darme la oportunidad de servir a los demás ayudándoles a recuperar su salud y si no puedo ayudar a recuperarla cuando menos a hacerlo sentir mejor.

**A MIS PADRES:**

Por que ellos han sido el pilar de mi vida. Mi padre que en paz descansa, el fue siempre un buen hombre e inspiración en muchos anhelos que he tenido. Siempre lo tendré en mi corazón. Aunque se haya ido llevándose un pedacito de mí.

A mi madre por que a ella le debo todo. Todo mi amor es ella.

**A MI ESPOSA NANCY Y MI HIJO ALEJANDRO:**

Por que a ustedes los amo. Mi esposa es mi pasión. Mi hijo mi ternura. Los dos son mi hogar y mi motivo de vivir.

**A MIS ABUELOS:**

Por su cariño tan grande que me tienen. Los quiero. Sin ustedes tampoco hubiera llegado lejos.

**A MI HERMANA Y SU FAMILIA:**

Por su apoyo incondicional.

**A MIS SUEGROS:**

Por su cariño, comprensión y ayuda que nos han dado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**AL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO:**

**Por enseñarme el camino por el cual tengo que continuar y por haberme acogido estos 5 años brindándome su conocimiento.**

**A MIS TUTORES Y MAESTROS:**

**Por su paciencia, y disposición a enseñar. En especial al Dr. José de Jesús Coría Lorenzo por su esmerada dedicación en mi formación.**

**A LA DRA. MARICRUZ JUAREZ Y SU ESPOSO.**

**Por que cuando necesitaba mas ayuda estuvieron siempre para ayudarme. Gracias por ayudarme a dar uno de los pasos mas dificiles en mi vida. No tengo palabras para agradecer su ayuda.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**INDICE:**

	<b>PAGINA.</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>2</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>2</b>
<b>CASO CLINICO</b>	<b>3</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>7</b>
<b>Fisiopatología</b>	<b>8</b>
<b>Inmunidad y fisiopatología celular</b>	<b>9</b>
<b>Guadro clínico</b>	<b>10</b>
<b>Diagnóstico</b>	<b>10</b>
<b>Tratamiento</b>	<b>11</b>
<b>Factores de mal pronóstico</b>	<b>12</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>13</b>
<b>Figura 1 y 2.</b>	<b>14</b>
<b>REFERENCIAS.</b>	<b>15</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# CRIPTOCOCOSIS MENINGEA EN UN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE.

## PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.

Gregorio E. Cano González.<sup>2</sup> José de Jesús Coria Lorenzo.<sup>1</sup> Demóstenes Gómez Barreto.<sup>3</sup> Jesús Reséndiz Sánchez.<sup>4</sup> Rocio Castañón Olivares.<sup>5</sup>

1.- Médico adscrito del Departamento de Infectología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". 2.- Residente del Departamento de Infectología "Federico Gómez". 3.- Jefe del Servicio de Infectología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". 4.- Químico bacteriólogo y parasitólogo del Laboratorio de Micología del Hospital Infantil de México. 5.- Maestro en Ciencias de la Facultad de Medicina. UNAM. Departamento de Micología.

### RESUMEN:

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO:** La criptococosis meníngea es rara en pacientes inmunocompetentes. Queremos mostrar este caso donde se evidenció la entidad y se descartaron inmunodeficiencias. **CASO CLÍNICO:** Femenino de 15 años de edad, originaria y residente del Estado de Hidalgo. Previamente sana. Su padecimiento lo inicia con cefalea de 4 meses. Un mes después se agrega fiebre no cuantificada, escalofríos y diaforesis. Se hospitaliza con rigidez de nuca, Kernig y Brudzinsky positivos. Se diagnosticó meningitis bacteriana. Inicia tratamiento con múltiples antibióticos con evolución tórpida. Se toma TAC de cráneo con reforzamiento de meninges. Se realiza primera punción lumbar con 284mg% de proteínas, hipoglucorraquia de 5mg%, pleocitosis de 91 leucocitos/ml con predominio de 96%. Gram sin formas bacterianas. Con coagulación negativa para bacterias. En el segundo mes de evolución desarrolló hidrocefalia. Requiere colocación de derivación ventriculoperitoneal y desarrolla una epididimitis por cocos gram positivos sin recuperar germen tratada con vancomicina. Al tercer mes de evolución se realizó otra punción lumbar con hiperproteínorraquia de 546mg/dl, hipoglucorraquia de 36mg/dl, pleocitosis de 32/mm<sup>3</sup> con 65% de PMN. Tinta china positiva con blastoconidias capsuladas. Coagulación para *C. neoformans* positivo 1:128. Inicia tratamiento con anfotericina B a 1mg/kg/día. Los cultivos fueron positivos a las 72 hrs con *Cryptococcus neoformans* variedad *neoformans*, sensible a 6 antimicóticos. Se realizan estudios para descartar inmunodeficiencia congénitas en rangos de normalidad y ELISA para VIH negativo. Recibió 6 semanas con anfotericina B a 1mg/kg/día. Con mejoría clínica y microbiológica substancial documentada por títulos de aglutinación en LCR y cultivos. A las dos semanas con antifúngico desarrolló hidrocefalia. Se coloca nuevo sistema de derivación ventriculo-peritoneal. Completó tratamiento exitoso. Tiene 5 meses de seguimiento se encuentra actualmente asintomática. **DISCUSION:** *Cryptococcus neoformans* variedad *neoformans* es un hongo saprófito que se considera endémico, y se aísla de árboles, excretas de aves y en frutas. Generalmente afecta a pacientes inmunocomprometidos<sup>(1)</sup>, es muy rara esta entidad clínica en pacientes pediátricos y mas aún si estos son inmunocompetentes. Los datos con que debutan principalmente los pacientes son cefalea y fiebre con un curso subagudo de 2 a 4 semanas<sup>(2)</sup>. La respuesta clínica fue adecuada, ya que no tenía factores de mal pronóstico. Solamente desarrolló hidrocefalia como complicación misma que es esperable. La cepa aislada tuvo una susceptibilidad adecuada a múltiples antimicóticos reflejado en el éxito terapéutico con 6 semanas de tratamiento con anfotericina B sin utilizar 5-fluocitocina que hubiera sido necesaria en caso de tratarse de un paciente inmunocomprometido<sup>(3)</sup>. **CONCLUSIONES:** Ante la evidencia de un cuadro de meningitis subaguda, la criptococosis entra en los diagnósticos diferenciales. Lo primero en ellos es descartar inmunodeficiencias e iniciar tratamiento antifúngico adecuado. La duración y éxito de este dependerá de los factores pronósticos que pueda tener el paciente.

**Palabras clave:** Criptococosis meníngea, anfotericina B, inmunocompetente.

TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACION

**INTRODUCCION:**

La criptococosis es una entidad frecuente en pacientes inmunocomprometidos. En pacientes con SIDA la incidencia anual de Criptococosis se ha reportado entre un 17 y 66 por 1000 personas año en el periodo de 1992 a 1994 antes de la terapia antirretroviral altamente activa, mientras que en la población no infectada por el virus de VIH la incidencia anual es de 0.84 casos por 100,000 habitantes <sup>(1)</sup>. En la población pediátrica con y sin VIH los casos de criptococosis son aún más raros. Se han descrito otra serie de factores predisponentes para desarrollar criptococosis como el transplante, uso de corticoesteroides, ciclosporina, así como ciertas enfermedades malignas (linfoma de Hodgkin, sarcoidosis), deficiencia de inmunoglobulinas y diabetes mellitus<sup>(5,6,7,8,9,17)</sup>. Cabe señalar que en la mitad de los casos sin infección por VIH no se encuentra ningún factor predisponente<sup>(15)</sup>.

**OBJETIVO:**

La rareza de esta entidad clínica en el paciente inmunocompetente y más aún el paciente en edad pediátrica, hace importante reportar este caso y hacer una revisión de la literatura de esta entidad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**CASO CLINICO:**

*Motivo de consulta: cefalea progresiva, fiebre y alteración en el estado de conciencia.*

Se trata de un paciente femenino de 15 años de edad, con abuelo fallecido por tuberculosis, y a cuya madre se le detectó un PPD positivo de 15mm sin sintomatología de tuberculosis. Originaria y residente del Estado de Hidalgo. Convivió con animales de corral. Inmunizaciones completas. Desarrollo psicomotor normal. Tuvo pie equino al nacimiento y se corrigió a los 12 años de edad por medio de cirugía. Su padecimiento lo inicia a mediados del mes de Agosto del 2002 con cefalea de 4 meses de evolución, universal y pulsátil, constante, progresiva que se acompañó de visión borrosa. En dos ocasiones presentó mareo y sensación de desvanecimiento. Un mes después del inicio de la sintomatología se agrega fiebre no cuantificada y acompañada de escalofríos y diaforesis en forma intermitente. Ingresa a un hospital de segundo nivel con desorientación, rigidez de nuca, Kernig y Brudzinsky positivos por lo que se le diagnosticó meningitis bacteriana. Inició tratamiento con penicilina sódica cristalínica sin especificar dosis durante 4 días. Por persistencia de la fiebre se cambia por cefotaxima y amikacina a dosis no especificadas. Al noveno día de tratamiento con una evolución tórpida se refiere a un segundo hospital de concentración en el estado de Hidalgo, donde se evidencia por TAC de cráneo reforzamiento de meninges, sin colecciones. El Líquido cefalorraquídeo (LCR) mostraba 91 leucocitos con predominio de PMN (cuadro 1). La coaglutinación para bacterias fue negativa. El cultivo bacteriano fue negativo. Dado el antecedente epidemiológico se pensó en una tuberculosis meníngea, e inició manejo con un esquema por lo demás apropiado para su edad, a base de: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, con el cual completó 8 semanas; sin embargo los cultivos en Lowestein Jensen fueron negativos, las baciloscopías fueron negativas,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

y el PPD fue de 0 mm con testigo de 5 mm. Con estos resultados se eliminó la posibilidad diagnóstica de tuberculosis meníngea, suspendiéndose el tratamiento antifúngico. Durante su manejo antifúngico la paciente persistió con cefalea además de alteración en el estado de conciencia y fiebre con periodos de irritabilidad y somnolencia. Dos meses después del inicio de la sintomatología en el segundo hospital desarrolla hidrocefalia y requiere colocación de válvula de derivación ventriculoperitoneal (DVP) de presión media. Con la ventriculostomía desarrolla una ependimitis por cocos gram positivos sin referir germen. Se inicia vancomicina con la cual completa 10 días y se retira el sistema de derivación pero persiste con mala evolución clínica y fiebre. Ya sin el sistema de derivación se toma otra muestra de LCR el 16 de Noviembre del 2002 (tres meses después del inicio de los síntomas) el cual fue enviado al laboratorio de Micología del HIM (Hospital Infantil de México Federico Gómez), reportándose con hipoglucoorraquia, pleocitosis con 48 leucocitos/mm<sup>3</sup> y predominio de PMN además de hiperproteinoorraquia. La tinción de gram no evidenció estructuras bacterianas. El examen directo reportó blastoconidias capsuladas. Con estos resultados se le inicia anfotericina B a 1mg/kg/día y es referido a nuestra institución a 10 días después de este reporte. En nuestro hospital a su ingreso en la exploración física la paciente presentaba únicamente cefalea universal e intensa. En la exploración física estaba conciente, bien orientada, con funciones mentales superiores conservadas, sin datos clínicos de meningismo, con fuerza muscular 5/5, tono muscular conservado pero los reflejos osteotendinosos estaban aumentados ++++. Se realizó otra nueva punción lumbar (PL) reportándose coagulación y cultivo para bacterias negativos ambos y en la tinta china se observaron nuevamente blastoconidias capsuladas, con crecimiento posterior de *Cryptococcus neoformans*, variedad *neoformans* (ver figura 1).

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR

Durante su estancia se realizaron los siguientes estudios para descartar meningitis tuberculosa e inmunodeficiencias:

- PCR para IS6110 y Pab para *Mycobacterium tuberculosis* negativos en LCR.
- Baciloscopías y los cultivos - Lowenstein Jensen- en jugo gástrico y LCR negativas.
- ELISA para HIV negativo.
- Subpoblación de linfocitos, inmunoglobulinas y complemento en rangos de normalidad.

Sus resultados se muestran a continuación en la Tabla 1.

TABLA 1: Estudios inmunológicos del paciente:

*Subpoblación de linfocitos:*

Subpoblación de linfocitos	Paciente	Testigo	Valores de referencia.
CD3	68%	71%	66-76%
CD4	47%	42%	33-41%
CD8	29%	34%	27-35%
Relación CD4/CD8	1.6	1.2	1.1-1.4

*Niveles de Inmunoglobulinas:*

- IgG 1030 (955-1995).
- IgA 29.6 (85-214).
- IgM 195 (65-372).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 1: Muestras del paciente del Líquido cefalorraquídeo.

Parametro	LCR prediagnóstico.	22-11-02 Inicio de tx con anfotericina B	1ª punción (2 semanas de tx)	2ª punción (4 semanas de tx)	3ª punción (6 semanas de tx	4ª. Punción. Seguimiento.
Aspecto	Transparente.	Turbio	Ligeramente turbio	Ligeramente hemático	Transparente	Transparente
Color	Xantocrómico.	Xantocrómico.	Amarillo	Xantocrómico	Xantocrómico	Xantocrómico
Coagulación	Negativa.	Negativa.	Negativa	Negativa	Negativa	Negativo
Película	Negativa.	Negativa.	Negativa	Negativa	Negativa	Negativo
Proteínas	199	546	360	282	201	318
Glucosa	24	36	44	22	9	2
Cloruros			-	-	-	-
Leucocitos	48	32	17	3	5	5
PMN	78	65	12	-	-	-
MN	22	35	88	-	-	-
Eritrocitos			-	+++	+	
Gram	Sin acterias	Tinta china positiva.	Sin bacterias.	Sin bacterias.	Sin bacterias.	Sin bacterias.
Coagulación.		1:128	1:32	negativo	negativo	negativo
<b>Cryptococcus neoformans</b>						
Cultivo		<b>Cryptococcus neoformans var neoformans.</b>	Negativo	Negativo.	Negativo	

**EVOLUCION:**

Recibió 6 semanas de anfotericina B a 1mg/kg/día. Con mejoría clínica substancial, ya que al haber cumplido dos semanas con el tratamiento los cultivos se negativizaron pero presentó un nuevo evento de deterioro neurológico con somnolencia, irritabilidad y agitación. Se solicita otra TAC de cráneo simple y con contraste evidenciándose hidrocefalia importante, por lo que se colocó nuevamente un sistema de DVP con catéter de presión media (ver figura 2). Completó 6 semanas de tratamiento y la evolución fue favorable. Egresó a su domicilio y continuó seguimiento por consulta externa. Al quinto mes de seguimiento se encuentra asintomática.

TESIS CON  
FALLA DE CUBRILLO

**DISCUSION:**

La criptococosis se considera como una entidad rara en pacientes que no tienen VIH. Esta entidad es ocasionada por *Cryptococcus neoformans*, el cual dentro de sus antecedentes históricos podemos mencionar que fue aislado en el jugo de durazno desde inicios de siglo XX en Italia por Sanfelice <sup>(17)</sup>, y en 1905 se publicó el primer caso de meningitis ocasionado por este hongo, descrito por Von Hansemann.

A lo largo de la historia ha recibido diferentes nomenclaturas como *Saccharomyces neoformans*, *Blastomyces neoformans*, *Cryptococcus hominis* y *Torula histolytica*. Se le considera como un hongo saprófito. Se agrupa en dos variedades y cinco serotipos:

a).- *C. neoformans* variedad *neoformans* (serotipos A, D y AD) se ha recuperado de diferentes frutas, árboles y excretas de aves, por eso su distribución es mundial a diferencia de los serotipos B y C.

b).- *C. neoformans* variedad *gatti* (serotipos B y C). Esta variedad se encuentra en varias especies de eucaliptos, lo que hace que tengan una distribución geográfica bien definida en regiones tropicales y subtropicales.

Esta agrupación por lo tanto tiene repercusiones epidemiológicas ya que por el serotipo comúnmente aislado en América es el serotipo A y en Europa el más común es el serotipo D. Además se ha descrito que la criptococosis ocasionada por *C. neoformans* var. *gattii* afecta principalmente a los pacientes inmunocompetentes y se asocia a la formación de granulomas (criptococomas) mientras que la variedad *neoformans* se asocia a VIH<sup>(2)</sup>.

Hablando del caso la paciente proviene del estado de Hidalgo, y la variedad fue *neoformans*, la cual se considera endémico y no exclusivo de áreas tropicales. A la paciente se le descartó infección por VIH y también se le descartó inmunodeficiencia tanto humoral como celular.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**FISIOPATOLOGIA:**

Las fuentes de infección de *Cryptococcus neoformans* son muy variadas en el ser humano. Se piensa que las basidiosporas (levaduras deshidratadas >5-19nm) son inhaladas a partir de las diferentes fuentes de infección (ej: exposición a los pichones y sus excretas, árboles de eucalipto y frutas) y logran llegar a los alveolos o tubo digestivo<sup>(4)</sup>. Una vez ocurrida la infección, esta puede tomar tres caminos: desarrollar infección latente, eliminación de la infección o desarrollo de una infección aguda con o sin una criptococosis diseminada. Probablemente el curso que tome un determinado paciente dependerá de la cantidad de inóculo, su estado inmunológico y la virulencia de la cepa infectante. El ser humano se infecta frecuentemente por este hongo, en forma asintomática. Esto se sustenta en base a que la población en general ya tuvo una seroconversión pasada sin evidencia de enfermedad y también se ha demostrado por la alta prevalencia de positividad en pruebas con intradermorreacción en la población general sin que hayan desarrollado criptococosis. La primoinfección se origina entre los 2 y los 5 años de edad <sup>(3)</sup>.

Existen factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de enfermedad como son:

- Enfermedad por VIH<sup>(5)</sup>. En este caso la criptococosis tiene una relación inversamente proporcional con la cuenta de linfocitos CD4+, y particularmente el riesgo es mucho mayor cuando el conteo absoluto de CD4+ es menos de 100/mcl.
- Enfermedades que desarrollen una inmunidad celular deficiente además del VIH.
- Enfermedades linfoproliferativas<sup>(6)</sup>.
- Uso de esteroides<sup>(7)</sup>.
- Transplante de órganos<sup>(8)</sup>.
- Síndrome de hiper IgM <sup>(9)</sup>.
- Linfopenia no asociada a VIH.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INMUNIDAD Y FISIOPATOLOGIA INTRACELULAR:

La primera línea de defensa en esta patología es la inmunidad celular, particularmente el macrófago, y los neutrófilos son las células centrales que defienden al organismo de este germen. El *C. neoformans* una vez en el tejido puede producir diferentes patrones de inflamación que van desde ausencia de una respuesta inflamatoria hasta la formación intensa de granulomas ocasionando lesiones muy semejantes a la necrosis caseosa. El grado de gemación que muestran las levaduras tiene una relación inversamente proporcional con el grado de inflamación. El polisacárido capsular (glucoronoxylomannan) tiene propiedades antifagocíticas, ya que evita la opsonización con anticuerpos y la fijación de complemento. Los neutrófilos y macrófagos o monocitos fagocitan eficientemente el polisacárido mientras que la degradación es mas eficiente por medio de los neutrófilos que por los monocitos<sup>(11)</sup>. Otro de los mecanismos de defensa son la estimulación de granulicina en los linfocitos T CD 8+ mediada por los linfocitos T CD4+, por eso en los pacientes con VIH es una patología muy común ya que este mecanismo de defensa está alterado<sup>(12)</sup>. Hay una respuesta granulomatosa desde un inicio de la infección. Cada vez hay mas evidencia que el criptococo pueda sobrevivir en forma intracelular en el macrófago por largos periodos, por lo que se piensa que en un paciente sano puede desarrollar latencia. Cuando no hay inflamación como en el caso de pacientes inmunocomprometidos el hongo puede sobrevivir también en forma extracelular. Este hongo tiene una estrategia única de replicación intracelular ya que el polisacárido capsular se secreta en vesículas resultando en alteración de la arquitectura vesicular que origina citotoxicidad. <sup>(13)</sup> Este aspecto de su replicación es importante considerarlo ya que para eliminar el hongo se requiere de antifúngicos que penetren adecuadamente y sean activos en el fagolisosoma.

Debemos de considerar que criptococo tiene otros mecanismos de patogenicidad que disminuyen la respuesta inmune, al excretar el polisacárido capsular bloqueando la migración leucocitaria, la producción de la respuesta inmune y la fagocitosis. Además sintetiza otros tres productos: manitol, melanina y prostaglandina C que interfieren con las propiedades oxidativas de los fagocitos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

También se piensa que la melanina disminuye la respuesta inmune en el pulmón. Por otro lado también sintetiza prostaglandinas in vitro que modulan la respuesta inmune.

#### **CUADRO CLÍNICO:**

*Cryptococcus neoformans* puede producir una gama de cuadros clínicos que van desde colonización del tracto respiratorio hasta una infección del sistema nervioso central con una amplia gama de manifestaciones clínicas con afección a sistema nervioso central y en menos ocasiones neumonía, osteomielitis, y en forma menos frecuente involucra otros sistemas como la piel. El cuadro mas frecuente observado es la meningitis. Las manifestaciones clínicas de esta entidad son de un curso subagudo. Los principales síntomas son cefalea severa o intermitente que se puede acompañar de alteración en el estado de conciencia, fiebre, letargo, coma y pérdida de la memoria con evolución de 2 a 4 semanas. En el caso de la paciente el dato que nos orientaba era la cefalea progresiva y el curso subagudo con que evolucionó. Una de las complicaciones que desarrolló la paciente fue la hidrocefalia, sin embargo se pudo controlar con un sistema de derivación ventrículo-peritoneal. A pesar que presentó alteración en el estado de conciencia en su hospitalización inicial lo cual pudo sugerir un mal pronóstico y falla en el tratamiento, la evolución de la paciente fue satisfactoria.

#### **DIAGNOSTICO:**

El Diagnóstico microbiológico se puede hacer con la toma de muestra de LCR en donde se puede realizar la técnica de tinta china en el LCR presente en el 50% de los pacientes con criptococosis meníngea sin VIH. En los Pacientes con SIDA esta prueba sale positiva hasta en el 80% de los casos. Se estima que para que esta prueba salga positiva la muestra debe tener mas de  $10^3$  UFC/ml. El cultivo tiene una sensibilidad del 70%, especificad del 100% y tarda en crecer de 5 a 7 días. La determinación de antígeno de polisacárido capsular tiene una sensibilidad y

TESIS COM  
FALLA DE . . . EN

especificidad de enfermedad invasiva por *Cryptococcus neoformans* del 90%. Esta prueba se puede utilizar en sangre, líquido cefalorraquídeo y aspirado bronquioalveolar. Con esta técnica podemos hacer un diagnóstico presuntivo rápido pero debemos considerar que pueden presentarse casos falsos positivos por reactividad cruzada con el polisacárido capsular de *Trichosporon beigeli*. Los casos falsos negativos pueden originarse por el efecto prozona debido a una alta concentración de antígeno, infección muy reciente, títulos a muy baja concentración o cepas que tengan poca producción de polisacárido capsular. En este paciente ilustramos la utilidad de las tres técnicas para sustentar el diagnóstico.

#### **TRATAMIENTO:**

Antes del advenimiento de los polienos la mortalidad en criptococosis meníngea era del 100%. Con el advenimiento de la Anfotericina B la tasa de mortalidad se redujo a un 30 - 40%. Actualmente antes de elegir un tratamiento antifúngico debemos considerar que enfermedad de base tiene el paciente y analizar los factores de mal pronóstico que pueda presentar el paciente como mencionamos mas adelante. El tratamiento para esta entidad ha sido descrito desde antes del advenimiento del SIDA. En pacientes seronegativos para VIH tenemos cuatro opciones de tratamiento:

1. Anfotericina B 0.7 a 1mg/kg/día como monoterapia por 6 a 10 semanas. <sup>(14)</sup>
2. Anfotericina B 0.7 a 1mg/kg/día + 5 Fluocitocina 100mg/kg/día por dos semanas en fase de inducción y posteriormente fluconazol 400mg/día por 10 semanas.
3. Anfotericina B 0.7 a 1mg/kg/día + 5 Fluocitocina 100mg/kg/día por 6-10 semanas.
4. Anfotericina B en presentación lipídica 3-6mg/kg/día por 6 a 10 semanas<sup>(15)</sup>.

El seguimiento que está descrito en la literatura es por medio de una segunda punción lumbar después de iniciado el tratamiento a las 2 semanas. Si la nueva muestra continúa positiva probablemente haya necesidad de administrar una dosis

TESIS CON  
FALLA DE JUREN

de inducción mas prolongada. No se recomienda el uso de fluconazol en la fase de inducción ni como monoterapia ni sinergizado con 5-Fluocitosina, Así tampoco el uso de 5-Fluocitocina como monoterapia, ya que si bien el índice de resistencia a un inicio del tratamiento es bajo, durante el tratamiento antifúngico surge resistencia con mucha facilidad y por eso es frecuente la recaída. En caso que los pacientes tengan afección renal grave se recomienda el uso de anfotericina en presentación lipídica.

En el caso particular de pacientes que tengan criptococosis meníngea y además cursen con infección por VIH el tratamiento ideal es el uso de anfotericina B y 5-Fluocitosina durante dos semanas y completar 8-10 semanas más con fluconazol. Este imidazol es el que más se utiliza ya que tiene muy buena penetración a nivel de sistema nervioso central a diferencia del itraconazol el cual penetra menos<sup>(16)</sup>. El voriconazol inhibe con mucha eficiencia en estudios in vitro a ***Cryptococcus neoformans***, sin embargo se requieren mas estudios para evaluar su utilidad. Al parecer las equinocandinas como caspofungina no inhiben adecuadamente a este hongo y por lo tanto no se recomienda su uso hasta este momento.

Hay ocasiones que el cuadro puede debutar con lesiones granulomatosas en cerebro donde es necesaria la intervención quirúrgica cuando las lesiones son mayores a 3 cm de diámetro ya que generalmente no responden a tratamiento médico.

La opción de tratamiento en esta paciente de dar monoterapia con Anfotericina B durante 6 semanas, se tomó en base a la ausencia de factores de mal pronóstico y a la respuesta clínica de la paciente. En la segunda punción lumbar a las 2 semanas de haber iniciado tratamiento los cultivos fueron negativos. Y el seguimiento por medio de captura de antígeno, la titulación de éste fue disminuyendo(cuadro 1). Dado que no es inmunocomprometida la paciente no se dio tratamiento posterior con fluconazol por 10 semanas más. Durante cinco meses de seguimiento que se llevó no presentó recaída de la enfermedad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## LOS FACTORES DE MAL PRONOSTICO CLINICO CON ALTA PROBABILIDAD DE FRACASO A TRATAMIENTO <sup>(17)</sup> SON:

- Enfermedad subyacente.
- Pobre respuesta inmune < 20 leucocitos /mcl en el LCR.
- Prueba de tinta china positiva con abundantes levaduras gemando.
- Titulación de antígeno >1:1024
- Pacientes que se presentan al hospital con un estado comatoso o somnoliento tienen peor pronóstico que los que acuden lúcidos.

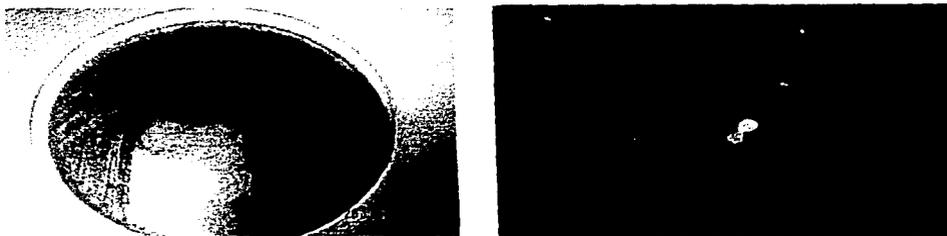
Esta paciente no presentó ninguno de los factores de mal pronóstico a su ingreso y tuvo una evolución satisfactoria.

### CONCLUSIONES:

El curso insidioso y subagudo de una neuroinfección sin duda debe orientarnos con referencia a la etiología no necesariamente bacteriana y sí a una criptococosis. Esta generalmente la observábamos en pacientes con VIH y SIDA, sin embargo con el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa y la reconstitución inmune ha hecho que su incidencia se haya disminuido. Esto hace que sea una patología poco frecuente. Este caso ejemplifica perfectamente un cuadro de meningitis con evolución subaguda por *Cryptococcus neoformans* y que además descartamos inmunodeficiencias principalmente VIH y SIDA. *C. neoformans* puede ser responsable de neuroinfección aunque no tengamos factores predisponentes y siempre hay que tenerlo en cuenta en casos de meningitis subagudas. En los pacientes que presenten criptococosis meníngea hay que analizar los factores pronósticos e iniciar tratamiento antifúngico, donde anfotericina B y 5-fluocitocina representan el pilar central en su tratamiento. Es indispensable darle un seguimiento adecuado para evitar recaídas y descartar resistencias de este hongo a los antifúngicos, en beneficio del paciente.

TESIS CON  
FALLA DE CUBREN

Figura 1.



a).- Izquierda: *Cryptococcus neoformans* Variedad *neoformans* aislado del LCR de la paciente en agar alpiste negro. b).- Derecha: Tinción con tinta china evidenciando las blastoconidias capsuladas observadas en el LCR.

El patrón de susceptibilidad de *Cryptococcus neoformans* fue el siguiente: Sensible a 5-fluocitosina, miconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol y anfotericina B.



Figura 2. 2.A: Hidrocefalia con datos de migración transependimaria y redondeamiento de los ventriculos 2 semanas después de haber iniciado anfotericina B. 2.B: Resolución de la misma con sistema de derivación ventriculoperitoneal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS.

- 1.-Thomas CJ, Lee JY, Conn LA. Surveillance of cryptococcosis in Alabama, 1992–1993. *Ann Epidemiol.* 1998; 8: 212–6.
- 2.-Chen S, Sorrell T, Nimmo G. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 499-508.
- 3.-Goldman DL, Khine H, Abadi J. Serologic evidence for cryptococcus infection in early childhood. *Pediatrics* 2001;107: E 66.
- 4.-Powell KE, Dahl BA, Weeks RJ, Tosh FE. Airborne *Cryptococcus neoformans*: particles from pigeon excreta compatible with alveolar deposition. *J Infect Dis* 1972;126: 412-5.
- 5.-Zuger A, Louie E, Holzman RS, Simberkoff MS, Rahal JJ. Cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med* 1986;104: 234–40.
- 6.-Zimmerman LE, Rappaport H. Occurrence of cryptococcosis in patients with malignant disease of reticuloendothelial system. *Am J Clin Pathol* 1954;24:1050.
- 7.-Goldstein E, Rombo ON. Cryptococcal infection following steroid therapy. *Ann Intern Med* 1962;56:114.
- 8.-Gallis HA, Berman RA, Cate TR. Fungal infection following renal transplantation. *Arch Intern Med* 1975;135: 1163-72.
- 9.-Kyong CU, Virella G, Fudenberg HH, Darby CP. X-linked immunodeficiency with increased IgM: clinical, ethnic, and immunologic heterogeneity. *Pediatr Res* 1978;12:1024-1026.
- 10.-Tabone MD, Leverger G, Landman J, Asnar C, Boccon-Gibod L, Lasfargues G. Disseminated lymphonodular cryptococcosis in a child with x-linked hyper-IgM immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13: 77-9.
- 11.-Monari C, Retini C, Casadevall A, Netski D, Bistoni F, Kozel TR, Vecchiarelli A. Differences in outcome of the interaction between *Cryptococcus neoformans* glucuronoxylomannan and human monocytes and neutrophils. *European Journal of Immunology.* 2003; 33: 1041-51.

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR

- 12.-Ma LL, Spurell Jc, Wang JF, Neely GG, Epelman S, Krensky AM, Mody CH. CD8 Tcell-mediated killing of cryptococcus neoformans requires granulysin and is dependent on CD4 T cells and IL-15. J Immunol. 2002; 169: 5787-95.
- 13.-Feldmesser M, Tucker SC, Casadevall A. Intracellular parasitism of macrophages by *Cryptococcus neoformans*. Trends Microbiol 2001; 9:273-8. Abstract.
- 14.-Bennett J.E, Dismukes W, Duma RJ, Medoff G, Sande M, Gallis H, Leonard J, Fields T, Bradshaw M, Haywood H, McGee Z, Cate T, Cobbs C, Warner J, Alling D. A comparison of amphotericin B and combined with flucytosin in the treatment of cryptococcal meningitis. New Engl J Med. 1979; 301: 126-31.
- 15.- Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ. Cryptococcosis in HIV-negative patients in the era of effective azole therapy. Clin Infect Dis 2001; 33: 690-9.
- 16.-Saag M, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guideliness for the management of Cryptococcal Disease. Clin Infect Dis J. 2000; 30: 710-718.
- 17.-Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. Infect Dis Clin of Nort Am. 2002; 16: 837-74.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

112387  
2

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"  
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Factores de Riesgo Para Morir Presentes al Ingreso en Pacientes con Leucemia  
Linfoblástica Aguda con Neutropenia y Fiebre.**

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
INFECTÓLOGO PEDIATRA**

Presenta

**Dra. MAGDALENA CORREA VEGA**

**DIRECTOR: Dr. José de Jesús Coria Lorenzo. Infectólogo Pediatra.**

**ASESOR: Dr. José Juan Morales Aguirre. Infectólogo Pediatra.**

MÉXICO D.F.

2003

TESIS CON  
FALLA DE CUBRILLEN

1