

Meningitis Criptocócica. Diferentes Contextos Clínicos y Complicaciones. Serie de 7 Casos.

Cryptococcal Meningitis. Different Clinical Context And Complications. Seven Cases.

Dannys Rivero-Rodríguez,^{1,2} Claudio Scherle-Matamoros,^{1,2} Grace Loza-Erazo,³ Galo Pillajo-Sulca,⁴ Yanelis Pernas-Sánchez⁵

Resumen

Introducción. La meningitis Criptocócica (MC) es una infección grave del Sistema Nervioso Central. El diagnóstico y tratamiento de estos pacientes suele ser complejo, tanto por la severidad de las manifestaciones clínicas, como por sus complicaciones. El objetivo de este trabajo es describir los diferentes contextos clínicos, las características neuroradiológicas y las complicaciones en estos pacientes. **Pacientes.** Se realizó una revisión retrospectiva de los factores clínicos y radiológicos de 7 pacientes atendidos con MC durante el periodo octubre 2016 y septiembre del 2017, en el hospital Eugenio Espejo. **Resultados.** Predominó el sexo masculino (6/7), con una edad promedio 31,6 años (rango 19-44). El tiempo promedio que tardó el diagnóstico fue de 8,1 semanas. Se evidenciaron causas de inmunosupresión en 5 pacientes, dos VIH positivos, un caso de Leucemia Linfoblástica Aguda, linfopenia idiopática CD4 y Linfagectasia Intestinal Primaria respectivamente. La disminución de la agudeza visual, auditiva y la criptococosis diseminada se presentaron en 3 de los enfermos, con una mortalidad del 26,8%. La hipoglicorraquia fue una característica relevante de los enfermos, el promedio fue de 12,7mmg/dl. En la IRM la lesión más común fue la dilatación de los espacios de Virchow Robins (5/7), seguido de las lesiones isquémicas (2/7). **Conclusiones.** La MC presenta una elevada morbimortalidad, con síntomas iniciales que pueden ser inespecíficos lo que retarda el diagnóstico e inicio de los antifúngicos. Las condiciones inmunosupresoras predisponentes pueden ser múltiples y en ocasiones todo un reto diagnóstico.

Palabras clave: Meningitis Criptocócica, Criptococo Neoformans, meningitis, mortalidad, complicaciones, comorbilidades, Resonancia Magnética.

Abstract

Introduction. Cryptococcal meningitis (CM) is a serious infection of the Central Nervous System. The diagnosis and treatment of these patients is often complex, due to the severity of the clinical manifestations and their complications. The aim of this study is to describe the different clinical contexts, the neuroradiological characteristics and the complications of patients with CM. **Patients.** We performed a retrospective review of clinical and radiological factors of 7 patient's diagnosis and treated with CM during the period October 2016 and September 2017, at the Eugenio Espejo Hospital. **Results.** Male sex was predominant (6/7), with an average age of 31.6 years (Range 19-44). The average time for the diagnosis was 8.1 weeks. Immunosuppression causes were evidenced in 5 patients, two HIV positive, one case with Acute Lymphoblastic Leukemia, CD4 idiopathic lymphopenia and Primary Intestinal Linfagectasia respectively. Three patients developed complications as disseminated cryptococcosis, visual acuity and hearing loss, mortality rate reach 26.8% of patients. Hypoglycorrhachia was a relevant feature with average 12.7mmg / dl. In MRI, the most common lesion was dilatation of Virchow Robins spaces (5/7), followed by ischemic lesions. **Conclusions.** CM is characterized for high morbidity and mortality, initial symptoms may be nonspecific and delays the diagnosis as well as initiation of antifungal agents. Several predisposing immunosuppressive conditions can be found and sometimes a diagnostic challenge.

Keywords: Cryptococcal meningitis, Cryptococcal Neoformans, meningitis, mortality, complication, comorbidities, Magnetic Resonance image.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

¹Universidad San Francisco de Quito USFQ, Quito, Pichincha, Ecuador.

²Departamento de Neurología, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Pichincha, Ecuador.

³Departamento de Medicina Interna, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Pichincha, Ecuador.

⁴Departamento de Radiología, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Pichincha, Ecuador

⁵Departamento de Medicina Interna, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Pichincha, Ecuador.

Correspondencia:

Dannys Rivero Rodríguez, MSc, MD.

Hospital Eugenio Espejo, Departamento Neurología.

Universidad San Francisco de Quito USFQ.

Gran Colombia Ave. Quito, Pichincha, 170136

Phone: +593 (02) 250-7920

E-mail: dannyriverorodriguez@gmail.com

Introducción

La meningitis Criptocócica (MC) es una infección grave del sistema nervioso central (SNC) causada principalmente en humanos por las especies de *Criptococo neoformans* y *Criptococo gattii*. Se estima que anualmente alrededor de 1 millón de pacientes sufren de esta neuroinfección, siendo la responsable de hasta 500 mil muertes al año en el África Subsahariana.¹ Los pacientes inmunosuprimidos, en especial los portadores de VIH, tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad. Particularmente en este último grupo, la infección micótica es la causante de 10-15% de las muertes y acorde datos de la Organización Mundial de la Salud en el año 2005 alcanzó los 2,3 millones de fallecidos.² En Estados Unidos se describe que el 30% de los pacientes no presenta una condición predisponente. Parecen existir variaciones geográficas en la especie de criptococo que causa la infección. El *C. Neoformans* ha sido reportado como la variedad más frecuente en pacientes inmunocompetentes en el continente asiático, mientras que *C. Gattii* en América del Sur, Australia y América del Norte.³

El espectro clínico varía desde formas clínicas focales asintomáticas como la colonización pulmonar, o formas sintomáticas graves como la MC y hasta variantes de infección diseminada.⁴ El diagnóstico y tratamiento de estos pacientes suele ser complejo, tanto por la gravedad de las manifestaciones clínicas, como por las complicaciones que derivan de la afección y del tratamiento. Generalmente, el diagnóstico se realiza semanas después de iniciados los síntomas. Por otro lado, determinar la causa de la inmunosupresión asociada, si existiese, puede ser todo un reto clínico.

El objetivo de esta serie de casos es describir los diferentes contextos clínicos en los que se presentó esta neuro-

infección, las características neuroradiológicas y las complicaciones que ocurrieron en un grupo de pacientes.

Materiales y Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas y de los estudios de neuroimagen de los pacientes diagnosticados de meningitis criptocócica, entre junio de 2016 a julio 2017, en el hospital de especialidades Eugenio Espejo. En total de los 24 pacientes evaluados con infección del SNC, 7 enfermos fueron confirmados con MC.

Variables. Se consideró la edad, género, antecedentes de salud, fecha de inicio de las manifestaciones clínicas y signos al examen médico inicial. Causas predisponentes de inmunodepresión en caso de presentarla; parámetros de laboratorio, complicaciones relacionadas con la infección y del tratamiento. Tipo de tratamiento neuroquirúrgico (si fue necesario), estadía hospitalaria y grado de discapacidad según la escala de Rankin al alta hospitalario.

Dentro de las variables neuroradiológicas se tomó en cuenta la localización y características de las lesiones en el estudio de imagen por Resonancia Magnética (IRM). En todos los casos se confirmó el diagnóstico con el cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o la positividad de la tinción con tinta china (Fig. 1 A, *Criptococos* en estudio de Tinta China en líquido cefalorraquídeo).

Los pacientes fueron tratados acorde con las recomendaciones internacionales.^{3,5} Debido a la no disponibilidad de Flucitosina, ni de Anfotericina B liposomal se utilizó esquema de Anfotericina B 0,7-1mg/kg asociado a Fluconazol 800mg/día por 2 semanas, de acuerdo con la evolución clínica y los resultados del LCR. Para la terapia de consolidación se utilizó el fluconazol a una dosis de 400-800mg día durante 8 semanas y de mantenimiento con 200-400 mg. En un paciente se utilizó Voriconazol

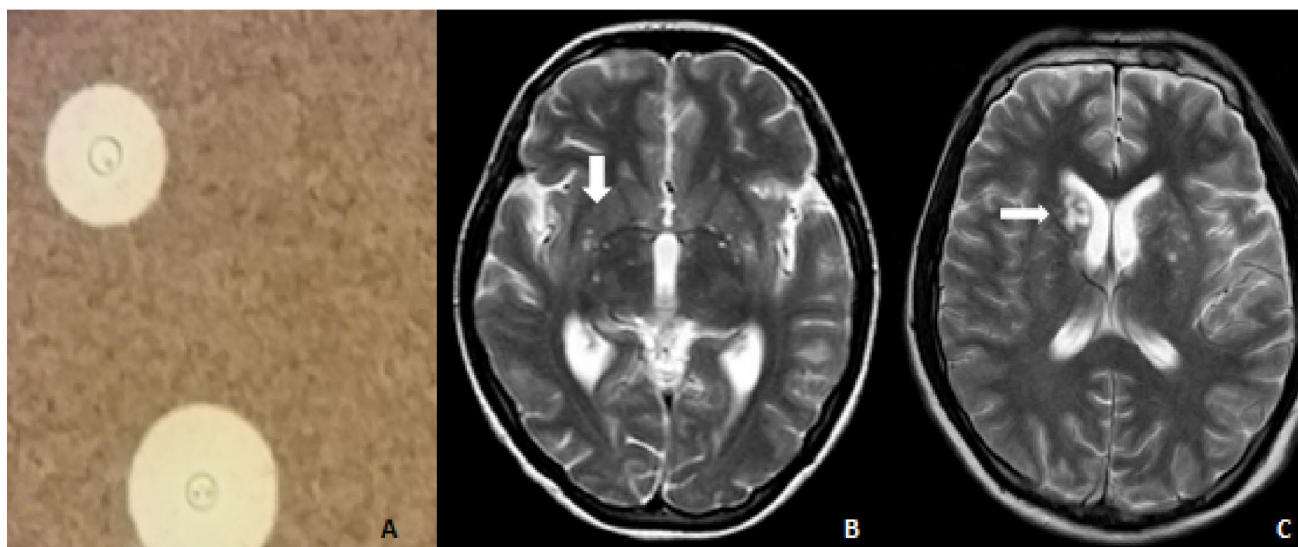


Figura 1. A, Tinta china. B, IRM secuencia T2 axial, donde se aprecia dilatación de espacios perivascuales de Virchow Robins a nivel de ganglios de la base, hallazgo frecuente en pacientes con Meningitis Criptocócica. C, IRM secuencia T2 axial, lesiones pseudoquisticas/ criptocomas.

400mg/día por 2 semanas debido al fallo del tratamiento de inducción. Todos los pacientes fueron evaluados por un equipo multidisciplinario de Neurología, Medicina Interna, Infectología y Neurocirugía.

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los enfermos, garantizándose la confidencialidad de los datos personales. El comité de ética de nuestro hospital aprobó el desarrollo y publicación de esta investigación.

Resultados

En total se evaluaron 7 pacientes con diagnóstico de MC, predominaron los enfermos del sexo masculino (6/7) y la edad promedio fue de 31,6 años (Rango 19-44). En la Tabla 1 se muestran los resultados de las variables sociodemográficas y clínicas.

El síntoma inicial en la mayoría de los pacientes fue la cefalea. El tiempo promedio que tardó el diagnóstico fue de 8,1 semanas. Se demostraron causas de

inmunosupresión en 5 pacientes; 2 con infección por VIH, un caso con Leucemia Linfoblástica Aguda, linfopenia idiopática CD4 y Linfagectasia Intestinal Primaria respectivamente. El Criptococo Neoformans fue demostrado en 4 pacientes, mientras que en el resto no identificamos la especie específica. Entre las complicaciones se registró: la disminución de la agudeza visual y auditiva (3/7), criptococosis diseminada (3/7) con infección intestinal en 2 enfermos (confirmada con cultivo en líquido ascítico). Dos pacientes fallecieron (26,8%). Los trastornos hidroelectrolíticos (sodio y potasio) fueron la principal causa de complicación asociada al tratamiento (5/7pacientes).

La hipoglucorraquia fue una característica bien relevante de los enfermos, el promedio de glucosa en el líquido cefalorraquídeo fue de 12,7mmg/dl, con hiperproteíorraquia promedio de 155mg/dl y un ligero incremento de la celularidad (promedio 56 cel/mm³) a predominio mononuclear (superior 80%). (Tabla 2)

Tabla 1. Variables sociodemográficas y clínicas de pacientes con Meningitis Criptocócica.

Variables	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5	P-6	P-7
Edad	44	30	35	43	27	19	23
Sexo	M	M	M	M	M	F	M
Síntomas iniciales	Cefalea, vómito, incoherente, crisis convulsiva	Cefalea, vómito, fiebre, dolor abdominal	Cefalea, fiebre, edemas	Cefalea, Fiebre, debilidad pierna y brazo derecho	Cefalea, vómito, crisis convulsiva	Cefalea, fiebre	Cefalea, vómito, pérdida de conciencia, dificultades audición
Signos examen clínico	Rigidez nucal, desorientación, disminución de agudeza visual y auditiva	Alteración del nivel de conciencia	Hemiparesia izq, parálisis facial periférica izquierda, anasarca	Rigidez nucal, alteración del nivel de conciencia. Paraplejía	Rigidez nucal	Rigidez nucal, disminución de agudeza visual	Rigidez nucal, Hipoacusia bilateral
Tiempo inicio síntoma-diagnóstico	9 semanas	10 semanas	4 semanas	2 semanas	5 semanas	14 semanas	14 semanas
Causa inmunosupresión	Linfopenia Idiopática CD4 (CD4 inicial 154 cel/μL, 11 meses después 488 cel/μL)	LLA	Enteropatía perdedora proteínas, hipoalbuminemia severa, Linfagectasia Intestinal primaria	VIH CD4 121 cel/μL	VIH CD4 110 cel/μL	No demostrada (inmunocompetente)	No demostrada (inmunocompetente)
Complicaciones MC	Hipoacusia bilateral, disminución agudeza visual, hiperpigmentación piel	C. Intestinal y Diseminada, muerte	C. Intestinal y Diseminada	Coma, EC, paraplejía, SIADH	Hipoacusia derecha, C. Diseminada, recidiva MC	Amaurosis bilateral, recidiva MC.	Hidrocefalia no comunicante, muerte
Complicaciones Tratamiento	TH, IRA, elevación ALAT, ASAT	TH	TH	TH, elevación ALAT, ASAT	TH	Anemia	Ninguna
Tratamiento neuroquirúrgico	No	No	No	No	No	Drenaje ventricular espinal transitorio	Drenaje ventricular externo
Estadía Hospitalaria (días)	73	4	84	42	18	22	8
Rankin al egreso hospitalario	2	6	2	3	2	4(visión)	6

MC: Meningitis Criptocócica, P: Paciente, M: Masculino, F: Femenino, C.: Criptococosis, ES: Estatus Convulsivo, LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda, Izq: Izquierda, TH: Trastorno hidroelectrolítico, SIADH: Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética, IRA: Insuficiencia Renal Aguda, ALAT: Enzima alanina-amino transferasa, ASAT: Enzima amino-aspartato transferasa.

Tabla 2. Valores de estudio del líquido cefalorraquídeo y variables neuro-radiológicas.

Variables	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5	P-6	P-7
LCR							
células	44	82	5	54	20	66	121
Predominio	82% Mon.	80% Mon.	100% Mon.	90% Mon.	70% Mon.	100% Mon.	90% Mon.
Proteínas(mg/dl)	401	180	97	86	134	79	110
Glucosa(mg/dl)	9	12	19	16	13	9	11
Relación Glucosa plásmatica/LCR	0,08	0,13	0,16	0,12	0,21	0,09	0,11
Tinta China	+	+	+	+	+	+	+
IRM							
Tipo de lesión	Necrosis Ventriculitis Dilatación VR Realce meníngeo	Dilatación VR	Dilatación VR. Infarto Cerebral	Infartos cerebrales múltiples	Dilatación VR. Pseudquistes/ criptococoma	Dilatación VR	Hidrocefalo no comunicante
Localización	Capsula externa Ganglios de la base	Ganglios base.	Ganglios base. Periventricular frontal derecho. Rodilla Cuerpo Calloso	Corteza frontal bilateral. Sospecha de infarto venoso en alguna lesiones	Ganglios de la base. Cabeza Caudado, periventriculares frontales	Ganglios base	Obstrucción 4to ventrículo
Realce Meníngeo	Si	No	No	No	No	No	No

LCR: Líquido cefalorraquídeo, IRM: Imagen resonancia magnética, Mon: Mononucleares, + positiva, VR: Virchow Robins.

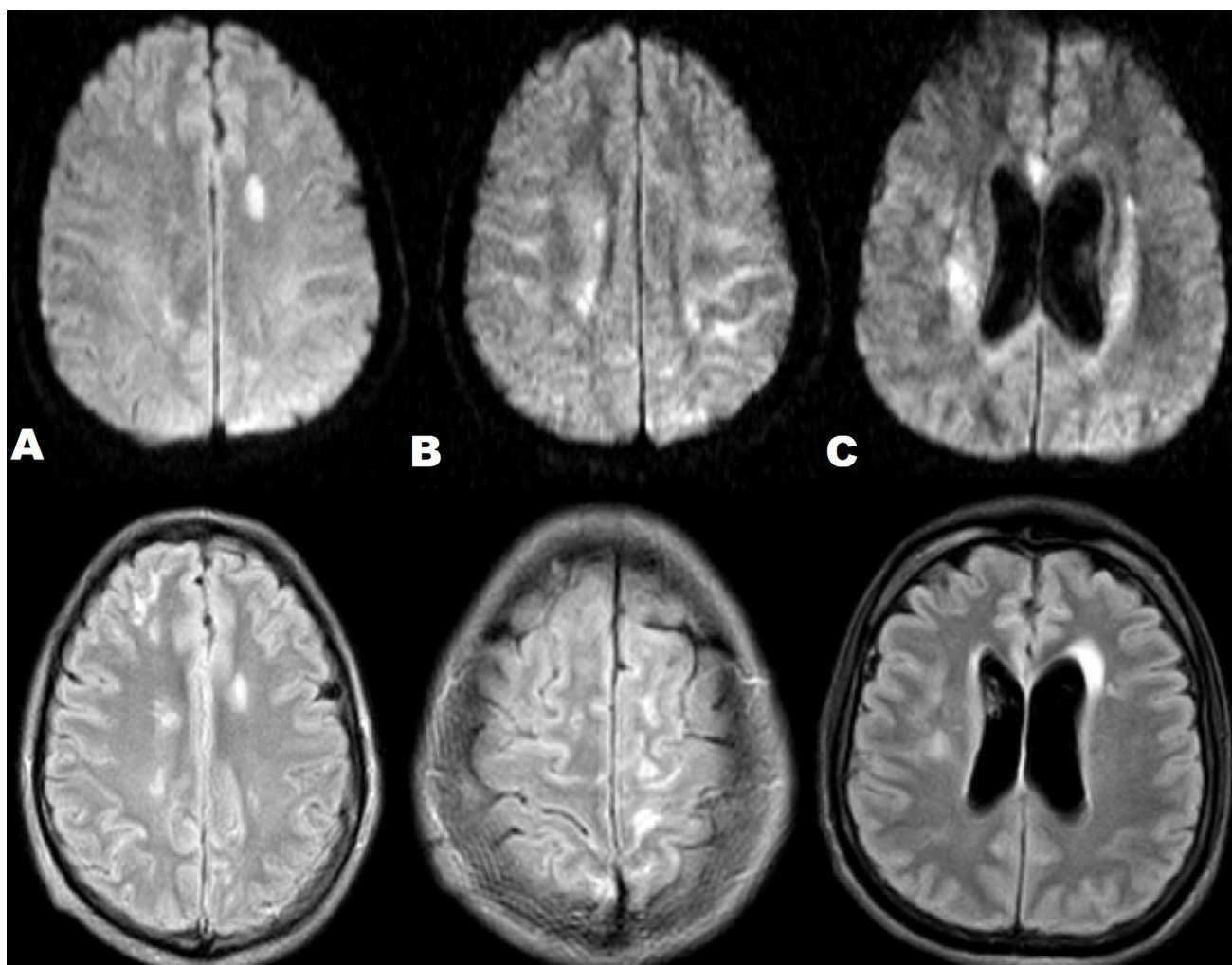


Figura 2. A, B, C, MR secuencias de Difusión (superiores) y Flair (inferiores) donde se muestran lesiones isquémicas agudas-subagudas. Las lesiones múltiples corticales bilaterales (A, B) fueron la etiología de la presentación clínica con paraplejía y estatus convulsivo.

Todos los pacientes fueron evaluados con IRM, excepto un paciente que presentó hidrocéfalo y falleció antes de poder realizar el examen. En la IRM la lesión más común fue la dilatación de los espacios de Virchow Robins (5/7) (Fig. 1-B, IRM secuencia T2 axial donde se aprecia dilatación de espacios perivascuales de Virchow Robins a nivel de ganglios de la base, hallazgo frecuente en pacientes con Meningitis Criptocócica), seguido de las lesiones isquémicas (Fig.2 A, B, C) (2/7).

Otras de las alteraciones apreciadas fueron los pseudoquistes/criptocomas, (Fig. 1-C IRM secuencia T2 axial, lesiones pseudoquísticas/criptocomas a nivel de la cabeza del núcleo caudado derecho) el hidrocéfalo asociado a severo edema cerebral (Fig. 3-A, imagen Tomografía Axial Computarizada donde se evidencia dilatación de cuernos temporales de los ventrículos laterales por Hidrocéfalo no comunicante con severo edema cerebral) y el realce meníngeo (Fig. 3-B, C IRM secuencias de T1 postgadolinio donde se aprecia realce meníngeo).

Como presentación radiológica inusual tuvimos un paciente con lesiones bilaterales de la cápsula externa, simétricas, sin restricción en la técnica de difusión y con compromiso en el ADC, sugestivas de edema citotóxico, con necrosis.

Discusión

La MC es una infección del SNC de curso subagudo, con una elevada morbi-mortalidad. En países en vías de desarrollo la mortalidad oscila entre el 40 y 70%, mientras que en países desarrollados se encuentra entre el 15 y el 27%.⁶⁻¹¹ En la serie que presentamos falleció el 26,8% de los enfermos, rango dentro de los descrito para este tipo de infección.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la cefalea (progresiva en intensidad), fiebre y vómitos, seguido de afectación del nivel de conciencia, crisis epi-

lépticas, desorientación y déficits neurológicos focales. Hallazgos que son congruentes con estudio asiático que analizó más de 7 mil pacientes con MC, encontrándose la cefalea en el 87% pacientes, fiebre 74%, signos meníngeos 67% y vómito 61%.¹² La cefalea de carácter progresivo, insidiosa, asociada a hipoacusia son síntomas característicos de la criptococosis del SNC, síntomas y signos que pueden contribuir a diferenciarla de la meningitis tuberculosa.¹³ Como presentación clínica inusual tuvimos un paciente con paraplejía, en el que se demostraron lesiones isquémicas hemisféricas bilaterales. Algunas descripciones clínicas muestran como esta puede ser una de las manifestaciones clínicas poco frecuentes en la MC en pacientes VIH negativos.¹⁴ La isquemia cerebral es una complicación frecuente en los enfermos con MC y de forma similar puede ser de utilidad para diferenciarla de otras meningitis subagudas como la tuberculosa.¹³

Existió un predominio del sexo masculino, con una edad promedio alrededor de la tercera década, datos concordantes con investigaciones precedentes.^{8,11,13} El tiempo promedio transcurrido desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 8 semanas. Resultado que se encuentra en relación con lo poco específico de los síntomas iniciales y la complejidad para confirmar el diagnóstico. Razón por lo que los autores sugieren tener siempre una elevada sospecha clínica cuando algunas de las características clínicas previamente mencionadas se encuentran asociadas.

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) es el examen esencial para la confirmación de una infección del SNC. Un patrón con incremento modesto de células a predominio de mononucleares, generalmente entre 50-100 cel/mm³, similar a los hallazgos de este trabajo suele ser el rango promedio.^{15,16} Destacar que tuvimos un paciente VIH negativo con solo 5 células en el LCR lo que puede corresponder a un resultado que

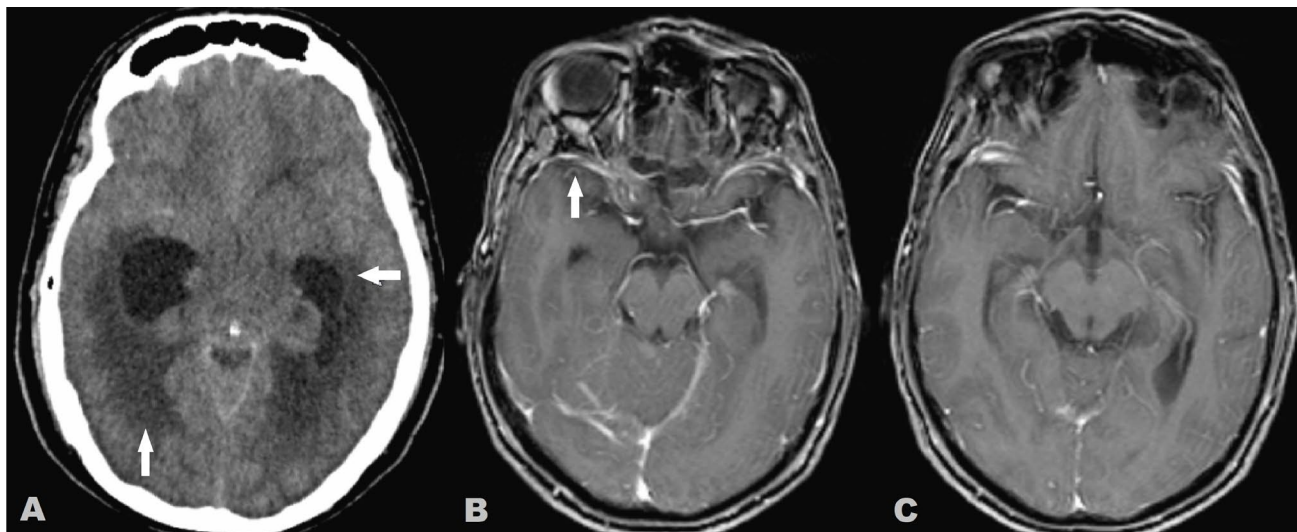


Figura 3. A, Imagen Tomografía Axial Computarizada donde se evidencia dilatación de cuernos temporales de los ventrículos laterales por Hidrocéfalo no comunicante con edema cerebral maligno. B, C, IRM secuencias de T1 postgadolinio donde se aprecia realce meníngeo.

no excluye la MC. Boulware DR y cols en cohorte prospectiva de 199 pacientes, VIH positivos, encontró que hasta el 40% de los enfermos tuvieron un conteo celular bajo en el estudio inicial LCR, correlacionándose con un mayor riesgo de Síndrome de Reconstitución Inmunológica.¹⁷ La hiperproteorraquia, con hipogluorraquia son otras de las alteraciones reconocidas en LCR. Esta última característica fue especialmente relevante en nuestra serie, donde los niveles de glucosa del LCR fueron significativamente bajos. En las múltiples investigaciones consultadas no se encontró referencia sobre cómo podría la hipogluorraquia contribuir al daño neuronal (injurias metabólicas adicionales) y su influencia sobre la evolución final de los pacientes.

En una serie retrospectiva de 109 pacientes VIH negativos se encontró que los pacientes con un curso clínico superior a los 30 días, se apreció una disminución estadísticamente significativa de los niveles de glucosa en LCR,¹⁸ hallazgo similar a nuestro trabajo.

La confirmación diagnóstica se realizó en todos los casos con tinta china positiva y/o cultivo micológico del LCR. La tinta china ha sido el examen tradicional para identificar el criptococo en regiones de limitados recursos, con una sensibilidad entre el 70-90%.³ Sin embargo, su sensibilidad diagnóstica disminuye a un 40% en las fases iniciales de la infección y cuando existen menos de 1000 colonias/ml de criptococo.¹⁹ Razón por lo que las nuevas pruebas diagnósticas deben ser realizadas cuando existe una sospecha clínica y la tinta china es negativa. La detección de antígeno capsular del hongo es una herramienta confiable para detectar la infección por criptococo. La misma se puede realizar a través de pruebas de aglutinación de látex, inmunoenzimáticas, o más recientemente por análisis inmunocromatográfico de flujo lateral. Las dos primeras pruebas en LCR mostraron una sensibilidad y especificidad superior al 90%, mientras que la última se realiza con una gota de sangre y mostró sensibilidad y especificidad superior al 99%. Como ventajas adicionales encontramos que estas nuevas pruebas tienen una lectura rápida (10 minutos), costo inferior a los 5 dólares, no requiere de infraestructura de laboratorio y recientemente han sido validadas en LCR y orina.¹⁵ Importante señalar que todas las pruebas de detección del antígeno capsular pueden permanecer positivas posterior a la negativización del cultivo por meses o años.^{19,20} El cultivo micológico no pierde su preponderancia en la confirmación diagnóstica, aunque es un examen que tarda días en ofrecer un resultado definitivo, por lo que el inicio del tratamiento no debe retrasarse hasta la confirmación diagnóstica.

Sin embargo, el diagnóstico definitivo no concluye con la detección de la infección micótica. Esfuerzos por identificar si existe una causa subyacente de inmunosupresión no deben ser escatimados. Es ampliamente conocido el mayor riesgo que presentan los pacientes VIH positivos

de padecer una MC, aunque en los últimos años se han identificado otras causas de inmunosupresión que también pueden predisponer a esta variante de infección del SNC. En nuestra serie tuvimos 2 pacientes ya diagnosticados en fase SIDA, con conteos de CD4 ligeramente superiores a 100 cel/ μ L, otros dos en los que no se identificó deficiencia inmunológica, con un caso respectivo de Leucemia Linfoblástica Aguda, Linfopenia Idiopática CD4 y Linfagectasia Intestinal Primaria. Entre otras causas predisponentes se señalan pacientes trasplantados, con enfermedad hepática, insuficiencia renal crónica, neoplasias, Diabetes Mellitus, Proteinosis alveolar pulmonar, tuberculosis, enfermedades autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico, Sarcoidosis, Artritis Reumatoide, etc), tratamiento con fármacos inmunosupresores (esteroides) y Síndrome Hiperinmoglobulinemia E con infecciones recurrentes, entre muchas otras.^{3,9,12,21} Lo que demuestra los múltiples contextos clínicos en los que se puede presentar una MC. En el caso 1 de esta serie tuvo una respuesta fallida al tratamiento de inducción, (Anfotericina B+Fluconazol) prolongándose la positividad de la tinta china por 6 meses. Por lo que fue necesario adicionar voriconazol 400 mg/día por 2 semanas. En su evaluación diagnóstica se excluyeron causas neoplásicas, enfermedades autoinmunes, otras infecciones y pese a tener estudio serológico negativos para VIH y VDRL se realizó carga viral y conteo CD4, demostrándose un conteo inferior a 200 cel/ μ L. Excluida otras causas de inmunosupresión, en un paciente masculino en la cuarta década de la vida, que sufre de MC, con recuperación de la meningitis y los valores de CD4 a los 11 meses, hizo plantear el diagnóstico de Linfopenia Idiopática CD4. En reciente revisión sistemática que realiza una caracterización clínica y evolutiva de los 258 enfermos identificados hasta el momento de Linfopenia Idiopática CD4, se apreciaron características clínicas que coinciden con las previamente mencionadas.²² También se presentó un caso con historia de episodios repetidos de anasarca durante los 2 últimos años, sin daño renal, hepático o intestinal demostrado hasta el momento de su hospitalización. Acude con cuadro de cefalea, fiebre, anasarca y hemiparesia izquierda a predominio crural. Demostrándose tinta china positiva en LCR y cultivo en líquido ascítico con Criptococo Neoformans, iniciándose tratamiento antifúngico con respuesta clínica favorable. En el contexto de una Hipogammaglobulinemia e Hipoalbuminemia refractaria severa, sin daño hepático, ni renal, se sospechó probable enteropatía perdedora de proteínas por lo que se realizó endoscopia digestiva alta con biopsia intestinal, demostrándose una Linfagectasia Intestinal Primaria. Tres reportes previos de pacientes con MC en el contexto de esta inusual afectación digestiva han sido descritos, dos de ellos con afectación sistémica.²³⁻²⁵ Razón por la que se ha recomendado en pacientes con MC, VIH negativos y edemas se debe excluir la Linfagectasia Intestinal Primaria como la causa de inmunodeficiencia.²⁵

Referente a los hallazgos en la IRM de cráneo, la dilatación de los espacios de Virchow Robin (VR) fue la alteración radiológica más frecuente en esta serie, seguido de lesiones isquémicas, realce meníngeo, lesiones pseudoquisticas e hidrocefalo no comunicante. La dilatación de los espacios VR fue inicialmente descrito como una presentación radiológica en pacientes VIH positivos (n=87, 63%),²⁶ pero un estudio retrospectivo reciente, en 114 pacientes asiáticos VIH negativos encontró que el 39% presentaba esta alteración radiológica.²⁷ En pacientes VIH negativos la meningitis radiológica (realce meníngeo post-contraste) es la característica en IRM más frecuente.^{27,28,29} Hallazgo que mostramos en uno de nuestros pacientes (Fig. 3-B, C). Otras de las lesiones frecuentemente encontradas en pacientes con MC son los pseudoquistes o criptocomas (Fig. 1-C), masas o nódulos, áreas de edema focal, infartos cerebrales profundos y corticales (Fig. 2-A, B, C), además de hidrocefalo (Fig. 3-A), estas independientes del estado inmunológico del enfermo.²⁶⁻²⁹

Las complicaciones presentadas en la MC pueden ser propias de la infección y/o del tratamiento. En los casos evaluados la criptocosis diseminada, la disminución de la agudeza visual y auditiva fueron de las más frecuentes. La hidrocefalia fue causa de muerte en uno de los pacientes. La criptocosis diseminada es definida cuando el criptococo es aislado en dos órganos o fluidos diferentes de los enfermos (peritoneo, piel, SNC, liquido sinovial) o cuando un hemocultivo es positivo. Esta complicación ocurre predominantemente en pacientes VIH positivos y ha sido identificado como predictor de mortalidad.^{30,9} Sin embargo en la presente serie de casos apreciamos 2 enfermos con otras causas de inmunosupresión que también desarrollaron esta complicación, por lo que los autores sospechan que no solo este en dependencia de la causa que genera la inmunosupresión, sino también con la severidad de la misma. La disminución de la agudeza visual y auditiva se plantea que son daños consecuentes al incremento de la presión intracraneal, sin excluirse que existan otros mecanismos de deterioro de estas vías nerviosas.³¹ Los potenciales evocados visuales y la campimetría son otras de las pruebas que han demostrado afectación subclínica y clínica de la vía visual, siendo una evidencia contundente de la disfunción del nervio óptico a causa de la infección micótica.³²

El hidrocefalo comunicante y no comunicante son de las graves complicaciones que se pueden presentar en estos enfermos. Aproximadamente la mitad de los enfermos tiene presiones de LCR superiores a 25 cmH₂O y un cuarto más de 35 cmH₂O.³ Trabajos previos han demostrado que el 40% de las muertes ocurridas en pacientes con MC son consecuencia del aumento de la presión intracraneal,³³ secundario a bloqueo de la reabsorción del LCR por organismos vivos o muertos, y/o a la

liberación polisacáridos criptocócicos a nivel de las granulaciones aracnoideas.³⁴ El edema cerebral inducido por citoquinas inflamatorias, así como por su probable efecto osmótico es otro de los factores que contribuye al incremento de la presión intracraneal.³⁵ Este también favorece la obstrucción de flujo de LCR desarrollando hidrocefalo no comunicante como mostramos en un paciente de esta serie. Medidas como las punciones lumbares evacuadoras repetidas, el drenaje lumbar externo transitorio y la derivación ventricular permanente son de utilidad en la prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la hipertensión intracraneana. Las dos primeras opciones útiles en pacientes sin obstrucción del flujo de LCR. En relación con el tratamiento, los trastornos hidroelectrolíticos, en especial la hipocalcemia, fueron las complicaciones más frecuentemente encontradas. Importante mencionar que en todo los pacientes se utilizó Anfotericina B, debido a la no disponibilidad de Anfotericina B Liposomal, lo que pudo incrementar la frecuencia de efectos adversos. El deterioro reversible de la función hepato-renal fue otro de los efectos relacionados con los antifúngicos. El seguimiento de estos parámetros es necesario para optimizar la evolución final de estos pacientes.

El presente trabajo tiene limitaciones que deben ser mencionadas. Se trata solo de una serie de casos atendidos en un único centro hospitalario de tercer nivel, con análisis descriptivo de los mismos, lo que no permite realizar análisis explicativos.

Conclusiones

La MC es una neuro-infección con una elevada morbimortalidad, con síntomas iniciales que pueden ser inespecíficos lo que retarda el diagnóstico e inicio de los antifúngicos. Las condiciones inmunosupresoras predisponentes pueden ser múltiples y en ocasiones todo un reto diagnóstico. El abordaje multidisciplinario de las variadas complicaciones que pueden derivarse de la infección, o de los fármacos utilizados puede contribuir a una buena evolución de los enfermos.

Referencias

1. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009; 23(4):525-30.
2. French N, Gray K, Watera C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS*. 2002; 16(7):1031-8.
3. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(1):13-24.

4. Bestard J, Siddiqi ZA. Cryptococcal meningoencephalitis in immunocompetent patients: changing trends in Canada. *Neurology*. 2010; 74(15):1233-5
5. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, 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.
6. Lindenberg Ade S, Chang MR, Paniago AM, Lazéra Mdos S, Moncada PM, Bonfim GF, et al. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008; 50(2):75-8.
7. Lortholary O, Poizat G, Zeller V, Neuville S, Boibieux A, Alvarez M, et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006; 20(17):2183-91.
8. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, Lortholary O; French Cryptococcosis Study Group. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med*. 2007; 4(2):e21.
9. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status. *PLoS One*. 2013; 8(3):e60431
10. Jose E, Vidal, Augusto C, Penalva de Oliveira, Rafi F, Dauar, David R, et al. Strategies to reduce mortality and morbidity due to AIDS-related cryptococcal meningitis in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17(3): 353-362.
11. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(12):1775-83.
12. Yuchong C, Fubin C, Jianghan C, Fenglian W, Nan X, Minghui Y, et al. Cryptococcosis in China (1985-2010): review of cases from Chinese database. *Mycopathologia*. 2012; 173(5-6):329-35.
13. Junyan Qu, Taoyou Zhou, Cejun Zhong, Rong Deng, Xiaoju Lü. Comparison of clinical features and prognostic factors in HIV-negative adults with cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 51. Published online 2017 Jan 10. doi: 10.1186/s12879-016-2126-6.
14. Moosa MY, Coovadia YM. Cryptococcal meningitis in Durban, South Africa: a comparison of clinical features, laboratory findings, and outcome for human immunodeficiency virus (HIV) positive and HIV-negative patients. *Clin Infect Dis* 1997; 24(2):131-134.
15. Bahr NC, Boulware DR. Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults. *Biomark Med*. 2014; 8(9):1085-103.
16. Helbok R, Pongpakdee S, Yenjun S et al. Chronic meningitis in Thailand. Clinical characteristics, laboratory data and outcome in patients with specific reference to tuberculosis and cryptococcosis. *Neuroepidemiology* 2006; 26(1): 37-44
17. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, Wiesner DL, Park GS, Kambugu A, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J. Infect. Dis* 2010; 202(6): 962-970.
18. Zheng H, Chen Q, Xie Z, Wang D, Li M, Zhang X, et al. A retrospective research of HIV-negative cryptococcal meningoencephalitis patients with acute/subacute onset. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35(2):299-303.
19. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(1), 45-53.
20. Hansen J, Slechta ES, Gates-Hollingsworth MA et al. Largescale evaluation of the immuno-mycologics lateral flow and enzyme-linked immunoassays for detection of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20(1): 52-55.
21. Sonja E. Leonhard, Daan Fritz, Diederik van de Beek, Matthijs C. Brouwer. Cryptococcal meningitis complicating sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(35): e4587.
22. Ahmad DS, Esmadi M, Steinmann WC. Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: Spectrum of opportunistic infections, malignancies, and autoimmune diseases. *Avicenna J Med*. 2013; 3(2):37-47.
23. Cole SL, Ledford DK, Lockey RF, Daas A, Kooper J. Primary gastrointestinal lymphangiectasia presenting as cryptococcal meningitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 98:490-2.
24. Oehler RL, Maldonado A, Mastorides SM, Reed JL. Cryptococcal osteomyelitis complicating intestinal lymphangiectasia. *Infect Dis Clin Pract*. 2007; 15:125-8.
25. Jabeen SA, Murthy A, Kandadai RM, Meena AK, Borgohain R, Uppin MS. Cryptococcal meningitis as a primary manifestation in a patient with intestinal lymphangiectasia. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012; 15(3):218-20.
26. Loyse A, Moodley A, Rich P, Molloy SF, Bicanic T, Bishop L, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect*. 2015; 70(6):668-75.

27. Zhong Y, Zhou Z, Fang X, Peng F, Zhang W. Magnetic resonance imaging study of cryptococcal neuroradiological lesions in HIV-negative cryptococcal meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(8):1367-1372.
28. Tan ZR, Long XY, Li GL, Zhou JX, Long L. Spectrum of neuroimaging findings in cryptococcal meningitis in immunocompetent patients in China - A series of 18 cases. *J Neurol Sci.* 2016; 368:132-7.
29. Sarkis RA, Mays M, Isada C, Ahmed M. MRI findings in cryptococcal meningitis of the non-HIV population. *Neurologist.* 2015;19(2):40-5.
30. Suchitha S, Sheeladevi CS, Sunila R, Manjunath GV. Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient: A case report. *Case Rep Pathol* 2012; 2012: 652351.
31. Moodley A, Rae W, Bhigjee A, Loubser N, Michowicz A. New Insights into the Pathogenesis of Cryptococcal Induced Visual Loss Using DiffusionWeighted Imaging of the Optic Nerve. *Neuroophthalmology* 2012; 36(5): 186–192.
32. Moodley A, Rae W, Bhigjee A, Connolly C, Devparsad N, Michowicz A, et al. Early clinical and subclinical visual evoked potential and Humphrey's visual field defects in cryptococcal meningitis. *PLoS One.* 2012; 7(12):e52895.
33. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 15 21
34. Loyse A1, Wainwright H, Jarvis JN, Bicanic T, Rebe K, Meintjes G, et al. Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV-associated cryptococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid pressure. *AIDS.* 2010; 28(3):405-10.
35. Orsini J, Blaak C, Mahmoud D, Young-Gwang J. Massive cerebral edema resulting in brain death as a complication of *Cryptococcus neoformans* meningitis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2015; 5(1):26098.

Financiamiento: Los autores declaran que no recibieron ningún tipo de apoyo económico para la realización o publicación de esta investigación.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.