

Meningoencefalitis por *Cryptococcus*. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura

Tamara Hirsch B.¹, Sonia Hannig K.¹, Leticia Yáñez P.¹

Resumen

La infección por *Cryptococcus* en el niño es muy infrecuente especialmente si es inmunocompetente. Se presenta un preescolar inmunocompetente con meningoencefalitis grave con líquido cefalorraquídeo claro y signos neurológicos de focalización, tratado como meningoencefalitis herpética. Evolucionó inicialmente con leve mejoría, reingresando por aumento del compromiso neurológico. Se amplió el estudio etiológico y se detectó *Cryptococcus* en el LCR. Se comenta el cuadro clínico de la meningoencefalitis cryptococócica su diagnóstico y revisión de la literatura. Nos parece aconsejable incluir el test de tinta china en toda meningoencefalitis a líquido claro de etiología no precisada.

(**Palabras clave:** meningitis, *cryptococcus*, niños, encefalitis, convulsión focal, daño neurológico.)

Cryptococcal meningoencefalitis: a clinical case report and literature review

Cryptococcal infection is rare in children, especially in immunocompetent patients. An immunocompetent preschool child was admitted due to a severe meningoencephalitis, with clear cerebrospinal fluid and focal lesions. Treatment for herpetic meningoencephalitis was commenced and mild recovery was initially observed. The patient was readmitted due to progression of the neurological symptoms. An aetiological study was performed and cryptococcus was demonstrated in the CSF. We present this case of cryptococcal meningoencephalitis, its diagnosis and a review of the literature. We advise that in all patients presenting with meningoencephalitis, clear CSF and an unknown aetiology an India ink test should be performed.

(**Key words:** meningitis, *cryptococcus*, child, encephalitis, focal seizures, neurological damage.)

La infección por *Cryptococcus* es infrecuente¹⁻⁴. Un estudio de vigilancia del Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta realizado entre 1992 y 1994 mostró en una población de 12,5 millones de habitantes en 4 áreas de EE.UU. 1 083 casos, de los cuales 86% eran pacientes infectados con VIH, resultando una incidencia anual de 17/1 000 en San Francisco a 66/1 000 en personas con VIH. Entre los no infectados con VIH la incidencia anual fue de 0,2 a 0,9/100 000⁵. En Francia, de 1 057 casos de *Cryptococcosis*, 80% correspondió a pacientes con VIH, solo 8 casos correspondieron a niños (< 15 años) de los cuales 3 eran infectados por VIH⁴.

En el niño la infección por *Cryptococcus* es menos frecuente que en el adulto tanto en pacientes inmunocomprometidos como en inmunocompetentes. González⁶ reporta una incidencia de 0,85% en 473 niños infectados por VIH, monitorizados prospectivamente entre 1987 y 1995. En Chile no es una enfermedad de notificación obligatoria por lo que no conocemos su incidencia.

La infección por *Cryptococcus* afecta con mayor frecuencia al sistema nervioso central (SNC) y en segundo lugar al pulmón.

Nos ha parecido interesante comunicar un caso de meningoencefalitis por *Cryptococcus* en un preescolar.

1. Servicio de Pediatría, Clínica Santa María.

Trabajo recibido el 20 de diciembre de 1999, devuelto para corregir el 16 de marzo de 2000, segunda versión el 19 de julio de 2000, aceptado para publicación el 24 de julio de 2000.

CASO CLÍNICO

Preescolar varón de 1 año y 9 meses, primer hijo de padres jóvenes y sanos. Te-

nía antecedentes de haber presentado a los dos días de vida insuficiencia cardíaca por un bloqueo A-V completo, por lo que se le instaló un marcapaso, que fue retirado al año de vida; durante ese período presentó al menos tres infecciones del bolsillo del marcapaso. Tres meses previo al ingreso a nuestro servicio, fue hospitalizado en otro centro asistencial por derrame pleural de etiología no precisada, desconociéndose más datos de ese evento.

Ingresó a nuestra clínica en marzo de 1994 por presentar desde tres días antes fiebre, irritabilidad y somnolencia; ese día se agregaron vómitos explosivos y una convulsión tónica. Al examen físico presentaba temperatura de 38,2° C axilar y frecuencia cardíaca de 70/min, irregular, somnoliento, con signos meníngeos positivos y sin signos de focalización neurológica. Los exámenes de laboratorio revelaron un hemograma con 35% de hematocrito, hemoglobina 12 g/dl, 15 000 leucocitos por mm³, 5% de baciliformes, 65% de segmentados, 20% de linfocitos, 10% de monocitos y una velocidad de eritrosedimentación (VHS) de 15 mm/h. El líquido cefalorraquídeo (LCR) era incoloro, transparente, con 36 mg/dl de proteínas, leucocitos 100/mm³ con 70% de mononucleares, la tinción de Gram no mostró gérmenes y las pruebas de látex para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus B*, resultaron negativas.

A las 14 horas del ingreso presentó progresión del compromiso de conciencia y una convulsión tónico clónica generalizada. Se repitió la punción lumbar (PL), cuyo LCR mostró persistencia de la pleocitosis con 90% de células mononucleares. Se realizó una tomografía axial computadorizada (TAC) cerebral que resultó normal y un EEG que mostró potenciales irritativos en la región anterior y media derechas. Se decidió iniciar tratamiento con Acyclovir y se tomaron medidas generales de sostén. Evolucionó febril hasta el cuarto día de tratamiento, recuperando lentamente la conciencia, obedecía órdenes, pero a sus padres les llama la atención cambios conductuales, especialmente agresividad y aparición de movimientos incoordinados tipo atetósicos en las extremidades. Se completó el tratamiento con Acyclovir por 14 días y fue dado de alta, persistiendo con movimientos atetósicos de extremidades inferiores e hipotonía.

Otros exámenes de laboratorio realizados mostraron serología para herpes virus (HV) HV1 1: 40 y HV2 1: 80, IgM para *Mycoplasma pneumoniae*, IgM Epstein Barr VCA y viral de deposiciones, todos negativos.

Reingresó dos semanas después del alta por haber presentado una nueva crisis convulsiva y aumento de los movimientos atetósicos de las 4 extremidades, manteniendo durante ese tiempo los cambios conductuales y la agresividad descrita por los padres. Se realizó una nueva TAC cerebral que demostró lesiones bifrontales, mayores a derecha sugerentes de necrosis isquémica. Se le realizó una nueva punción lumbar que reveló un LCR con 60 mg/dl de proteínas y leucocitos 18/mm³ con 90% de células mononucleares (tabla 1). Se planteó una reactivación de la meningoencefalitis herpética o bien infección de otra etiología. La reacción de polimerasa en cadena (PCR) en LCR y la detección de anticuerpos en sangre resultaron negativas para virus herpes. La serología para *Toxoplasma*, *Toxocara*, y el estudio de TBC, fueron negativos. La serología para VIH del niño y sus padres también fue negativa. Se realizó test de tinta china en LCR que resultó positivo y el látex para antígeno de *Cryptococcus* fue positivo 1:64.

Se diagnosticó entonces una meningoencefalitis por *Cryptococcus* y se inicia tratamiento con Anfotericina B 1 mg/Kg/día intravenoso más 5-fluorocitocina 150 mg/kg/día oral, completando 6 semanas de tratamiento.

Se descartó compromiso de otros sistemas con TAC de tórax y abdominopelviana que resultaron sin alteraciones.

Para descartar una enfermedad de base o alteración de la función inmune se realizó mielograma, recuento de linfocitos CD₄/CD₈, inmunoglobulinas totales y subclase de IgG, estudio de quimiotaxis y fagocitosis, resultando todos normales (tabla 2).

El LCR controlado al mes de tratamiento fue normal.

El niño evolucionó con aumento del compromiso neurológico, aumentando los movimientos anormales, con incoordinación de la deglución. La TAC cerebral a las 6 semanas de tratamiento mostró áreas hipodensas frontopolar y basal de predominio derecho sugerentes de leucomalacia y atrofia post infarto, con dilatación ventricular secundaria

Tabla 1
Resumen exámenes de LCR

LCR	20/3	25/3	13/4	19/4	26/4	16/5	27/5
Proteínas (mg/dl)	36	30	60	60	86	22	39
Pandy	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Glucosa (mg/dl)	109	50	57	77	57	60	77
RGB (mm ³)	100	184	18	36	10	2	2
PMN	30%	6%	10%	20%	30%		
MN	70%	94%	90%	80%	70%		
T de Gram	sin germ.	sin germ.	sin germ.	sin germ.	sin germ.	sin germ.	sin germ.
Cultivo bacteriano	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Látex	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
RPC virus herpes	(-)	(-)	(-)				
Tinción de tinta china			(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
Serología <i>Cryptococcus</i>			1/64	1/32	1/16	(-)	(-)

Sin germ. : sin gérmenes

RGB : Recuento glóbulos blancos

PMN : Polimorfonucleares

MN : Mononucleares

Tabla 2
Otros exámenes

Mielograma	Megacariocitos presentes Serie eritroide 20 % Serie granulocítica 56 % Serie mononuclear 24 % No se observan células extrañas Mielograma inespecífico Sugere de proceso infeccioso en evolución	
IgA	54 mg/dl	VN= 19 - 119
IgM	150 mg/dl	VN= 14 - 114
Ig G	824 mg/dl	VN= 258 - 1393
Fagocitosis:		
Indice fagocítico	2,5	VN= 2,3 - 3,5
Porcentaje de muerte	58,7	VN= 21 - 63

a atrofia cerebral. En el último control médico realizado a los 6 años de vida se constata retraso severo del desarrollo psicomotor, siendo capaz de alimentarse por boca sin ayuda, sentarse sin apoyo y reconocer a sus padres; no camina, persiste con movimientos atetósicos y no controla esfínteres.

COMENTARIO

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo cosmopolita, saprófito de la naturaleza,

que se encuentra en suelos contaminados con excretas de aves. El humano se infecta por la vía aérea con diseminación hematogena secundaria a pulmón, SNC, huesos, piel y ganglios. El *Cryptococcus* afecta los tejidos por su multiplicación, produciendo inflamación de grado variable. El 50% de los casos humanos presentan factores predisponentes: infección por VIH⁷⁻¹⁰, procesos malignos^{4, 11, 12} inmunodeficiencia celular⁹⁻¹⁶ y terapia esteroidea⁴⁻¹⁰.

La infección pulmonar puede presentarse como un nódulo, diseminación miliar, neu-

monía o derrame pleural; puede progresar, regresar espontáneamente o permanecer estable por períodos prolongados.

En el SNC produce meningoencefalitis con compromiso de ganglios basales y sustancia gris cortical. El LCR muestra hipoglucorraquia, aumento de la concentración de proteínas y pleocitosis variable de 40-400 células con predominio de las células mononucleares. La sintomatología del compromiso del SNC es de comienzo insidioso, pudiendo persistir durante semanas o meses, intercalándose períodos asintomáticos. Se presentan síntomas leves e inespecíficos como cefalea, mareos, irritabilidad, somnolencia o alteraciones de funciones superiores: alteración de pares craneanos y convulsiones.

Aunque es poco frecuente, es conveniente considerar esta etiología en meningoencefalitis de predominio mononuclear y de evolución tórpida o grave, aun en pacientes inmunocompetentes. El diagnóstico se hace realizando el test de tinta china, látex que detecta antígeno, y cultivo en el LCR. El test de látex detecta antígeno capsular en LCR y sangre en 90% de los casos^{14, 15}. El cultivo requiere medios y temperatura de transporte especiales y con frecuencia puede ser negativo debido a que el LCR habitualmente contiene escaso número de hongos.

El tratamiento recomendado es anfotericina B más 5 fluorocitocina^{7, 16-17} al menos 6 semanas o hasta negativización de la antigenemia en 4 controles semanales. La respuesta clínica a esta terapia es de 80 a 90%. Como tratamiento alternativo se ha utilizado Fluconazol 200-400 mg/día con buena respuesta. La evolución y letalidad dependen del tiempo de evolución previo al inicio de tratamiento y a la condición de base del paciente; así, la letalidad de la meningoencefalitis cryptococócica es de 25-30% en pacientes inmunocompetentes; las secuelas neurológicas significativas ocurren en 40% de los casos.

El caso que relatamos, es un niño inmunocompetente con el antecedente de haber presentado tres meses antes un derrame pleural de etiología no precisada del cual desconocemos más antecedentes. Presentó una meningoencefalitis grave que inicialmente pareció mejorar con acyclovir; posteriormente recayó, lo que nos hizo sospechar y buscar otras etiologías. La evolución osci-

lante de la sintomatología neurológica coincide con lo descrito para meningoencefalitis cryptococócica. Nos queda la duda si el derrame pleural que presentó el niño fue por la misma etiología, y eventualmente el punto de partida de la infección; sin embargo, al momento del diagnóstico no encontramos alteraciones pulmonares. La evolución de este niño fue favorable en cuanto a la esterilización del LCR, no progresión de las lesiones después de iniciado el tratamiento, pero presentó severas secuelas que tal vez podrían haberse evitado con un diagnóstico y tratamiento oportuno, en el primer episodio. Nos parece recomendable la búsqueda de *Cryptococcus* en toda meningoencefalitis grave de etiología incierta aun en niños inmunocompetentes.

REFERENCIAS

1. Rozenbaum R, Gonzalvez AJ: Clinical epidemiological study of 171 cases with Cryptococcosis. *Clinical Infect Dis* 1994; 18: 369-80.
2. Woodwall WC, Bertorini TE, Bakhtan BI: Spinal arachnoiditis with *Cryptococcus neoformans* in a nonimmunocompromised child. *Pediatr Neurol (USA)* 1990; 6: 206-8.
3. Speed BR, Kaldor J: Rarity of cryptococcal infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 536-7.
4. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A, and the French Cryptococcosis Study Group: Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9- year survey (1985-1993). *Clinical Infectious Diseases* 1996; 23: 82-90.
5. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, et al: Cryptococcosis: population - based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. Cryptococcal Active Survece Group. *J Infect Dis* 1999; 179: 449-54.
6. González CE, Shetty D, Lewis LL, et al: Cryptococcosis in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Inf Dis J* 1996; 15: 796-800.
7. Leggiadio RJ, Kline MW: Extrapulmonary cryptococcosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 658-62.
8. Chimelli L, Rosemberg S, Hahn MD, Lopes MB, Netto MB: Pathology of the central nervous system in patients with HIV, a report of 252 autopsy cases from Brazil. *Neropathol Appl Neurobiol* 1992; 18: 478-88.
9. Jiménez-Mejías ME, Fernández A, Alfaro E, Regordan C, Pachon-Díaz J: Cryptococcosis del sistema nervioso central. Características clínicas y diagnóstico. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 604-8.
10. Allende M, Pizzo PA, Horowitz M, Pas HI, Walsh TJ: Pulmonary cryptococcosis presenting as metastases in children with sarcomas. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 240-243.
11. Legiadio RJ, Barrett FF, Hughes WT: Extrapulmonary cryptococcosis in immunocompromised infants and children *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 43-7.

12. Sorensen R, Bolhn K, Kaplan D: Cryptococcal osteomyelitis and celular immunodeficiency associated with interleukin II defficiency. J Pediatr 1992; 121: 873-9.
13. Calvo B, CasteloFilho A: Detection of capsular polysaccharide antigen of *Cryptococcus neoformans* in patients with AIDS and neurocryptococcosis in São Paulo. Rev Inst Med Trop São Paulo 1991; 33: 485-90.
14. Inwithaya P, Egtasaeng C: Latex agglutination test for diagnosing cryptococcosis. J Med Assoc Thai 1991; 74: 454-8.
15. Woodwall WC, Bertonini TE, Bakhtran BI: Spinal arachnoiditis with *Cryptococcus neoformans* in a non immunocompromised child. Pediatr Neurol 1990; 6: 206-8.
16. Mori T, Eke T: Analysis of cases of CNS fungal infections reported in Japan between January 1979-June 1989. Intern Med (Japan)1992; 31: 174-9.
17. Diamond RD: *Cryptococcus neoformans*. En: Mandell GL. Principles and practice of infectious disease, 3era. Edic. 1990; 241: 2096-2105.