



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas científicas

Meningitis criptocócica de evolución mortal en paciente inmunocompetente

Cryptococcal meningitis with a fatal outcome in an immunocompetent adult

Sr. Editor:

La criptococosis es una micosis sistémica causada por el hongo levaduriforme *Cryptococcus neoformans*, que taxonómicamente se subclasifica en *C. neoformans* variedad *neoformans*, *C. neoformans* variedad *grubii* y *C. neoformans* variedad *gatii*¹. En España son mucho más frecuentes los 2 primeros². Describimos un caso de meningitis criptocócica (MC) de evolución mortal en un paciente previamente sano.

Varón de 51 años sin antecedentes personales de interés, natural de Brasil, que ingresó por cefalea de 4 semanas y somnolencia. La exploración física fue anodina, salvo deterioro neurológico con una puntuación de 10 en la escala de Glasgow. La analítica de rutina era normal así como las pruebas de imagen (TC y RMN). Se realizó una punción lumbar (PL): 40 células/mm³, el 95% mononucleares (MN); glucosa: 4 mg/dl, proteínas: 0,68 mg/l. En la tinción de tinta china se apreciaron células levaduriformes compatibles con *Cryptococcus*. El título de antígeno criptocócico en plasma era superior a 1/256 y en líquido cefalorraquídeo (LCR), superior a 1/1.024. No se midió la presión intracraneal. En el cultivo de LCR se aisló *C. neoformans* variedad *grubii*, y se inició tratamiento con anfotericina B liposomal i.v. a dosis de 4 mg/kg/día y 5 flucitosina oral a dosis de 100 mg/kg/día. Se descartó inmunosupresión mediante realización de serología de VIH y carga viral de VIH, que fueron negativas. Asimismo, se determinaron proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas y factores de complemento como normales. El recuento de linfocitos CD4 fue de 768 (60%)/mm³. También se descartó afectación extraneural mediante TC toracoabdominopélvica. El paciente desarrolló sordera bilateral como complicación. Se lo dio de alta a las 6 semanas con fluconazol oral a dosis de 400 mg/día. A los 12 días reingresó con afectación de VII par craneal izquierdo. Se recibió entonces el estudio de sensibilidad del cultivo inicial: anfotericina B CMI: 0,03 mg/l, fluconazol CMI: 16 mg/l y voriconazol concentración mínima inhibitoria (CMI): 0,12 mg/l. Nueva PL: 39 células/mm³, el 95% MN; glucosa: 2 mg/dl, proteínas: 1,33 mg/l. El cultivo de LCR fue negativo y así se mantuvo en el resto de las PL que se realizaron, aunque la tinción de tinta china y los títulos de antígeno criptocócico se mantuvieron siempre positivos con títulos en plasma y LCR iguales a los descritos inicialmente. Se reinició tratamiento con anfotericina B liposomal i.v. a dosis de 5 mg/kg/día y voriconazol oral a dosis de 200 mg/12 h en ayunas, con monitorización de los niveles de éste en plasma (concentración valle: 0,84 µg/ml, pico: 2,28 µg/ml) y en LCR (0,95 µg/ml). Posteriormente se incrementó la dosis de voriconazol a 300 mg/12 h. Durante este ingreso se apreció incremento progresivo de la presión de apertura (PA) en las PL, que llegó a ser de 37 cm de H₂O. Se realizaron PL descompresivas,

2 por semana durante 3 semanas, sin éxito. Tras 100 días de tratamiento se lo dio de alta para continuar tratamiento en hospital de día con los mismos fármacos. A las 4 semanas presentó cefalea y en la PL se detectó PA de 47 cm de H₂O, por lo que se implantó drenaje lumbo-peritoneal con mejoría clínica. A las 7 semanas tuvo un nuevo ingreso con fiebre y cefalea. PL: 100 leucocitos/mm³, el 95% MN; glucosa: 12 mg/dl, proteínas: 1,14 g/l. Se mantuvo tratamiento antifúngico y se añadieron meropenem i.v. a dosis de 1 g/8 h y linezolid i.v. a dosis de 600 mg/12 h. Los cultivos habitual y de hongos LCR fueron negativos. A los 6 días se retiró el drenaje lumboperitoneal y el paciente falleció a las 48 h. La necropsia confirmó el diagnóstico de MC sin afectación extraneural ni presencia de neoformaciones (fig. 1).

Comentario: la MC es ahora una entidad poco frecuente. Ocurre sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos, aunque hasta en un 20% de los pacientes no hay condición predisponente previa³. Una de sus principales complicaciones es el desarrollo de hipertensión intracraneal⁴. Si aparece, se recomienda como primera medida PL de repetición⁵, y si falla, se utilizarán procedimientos neuroquirúrgicos de drenaje. Éstos suelen ser necesarios en al menos el 10% de los pacientes que la desarrollan². La mortalidad de la MC en el paciente sano es del 10–15%, aunque en algunos trabajos alcanza más del 40%⁶. Nuestro paciente presentó una MC, sin respuesta al tratamiento a pesar de la duración de éste, y complicada con hipertensión intracraneal. Esto último creemos que fue lo que condicionó el pronóstico. Puede que influyeran en la mala evolución el diagnóstico tardío (4 semanas de evolución) y que no se realizó determinación de la presión intracraneal en el primer ingreso hospitalario. Esta medida podría haber ayudado a diagnosticar antes la aparición de hipertensión intracraneal. Como conclusión, la MC es una entidad con elevada morbilidad y se debe detectar lo antes

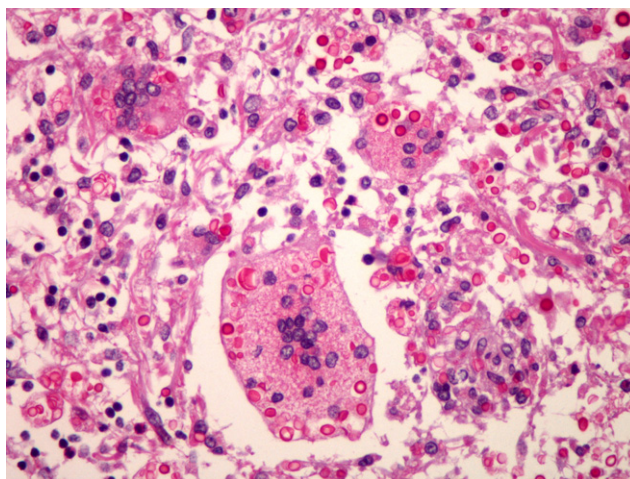


Figura 1. Alteraciones inflamatorias meníngeas con presencia de abundantes criptococos. Tinción PAS (periodic acid-Schiff) 40 ×.

posible la aparición de hipertensión intracraneal, su principal complicación. Para esto hay que monitorizar la PA de LCR en todas las PL que se realicen, técnica que a veces se descuida en la práctica clínica diaria.

Bibliografía

1. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin N Am*. 2002;16:837–74.
2. Guinea J, Peláez T, Muñoz P, Rodríguez-Crêixems M, Rosal M, Recio S. Cryptococcosis in a Spanish Tertiary Hospital from 1989 to 2007: Incidence, clinical presentation and predisposing conditions [abstract M-732]. En: Program and abstracts of the 48th Annual Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington DC). 2008.
3. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;33:690–9.
4. Pappas PG. Managing cryptococcal meningitis is about handling the pressure. *Clin Infect Dis*. 2005;40:480–2.
5. Saag MS. IDSA Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. *Clin Infect Dis*. 2000;30:710.
6. Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM, Nguyen MH. The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among nonimmunosuppressed patients: A call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1443–7.

José Javier Blanch *, Manuela Rodríguez, Elena Escribano y Manuel Atienzar

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjblanchs@ono.com (J.J. Blanch).

doi:10.1016/j.eimc.2009.03.015

Infecciones consecutivas por diferentes tipos y subtipos gripales en la misma temporada gripal

Consecutive infections by different types and subtypes of influenza virus in the same epidemic season

Sr. Editor:

La gripe es una enfermedad infecciosa causada principalmente por los virus gripales tipo A y tipo B (virus de la influenza A y virus de la influenza B). Esta entidad se presenta como brotes epidémicos anuales de mayor o menor intensidad dependiendo del tipo y subtipo gripal circulante¹. La mejor medida preventiva frente a la gripe es la vacunación. La vacuna de la gripe contiene sólo la hemaglutinina de los subtipos H1 y H3 del virus gripal A y del virus gripal B, por lo tanto, es una vacuna trivalente de 2 virus distintos. La variabilidad genética de los virus gripales determina la necesidad de reactualizar en cada temporada la composición antigénica de los virus incluida en ella^{2,3}. La respuesta inmuno-lógica frente a la vacuna consiste preferentemente en la inducción de anticuerpos protectores frente sólo al antígeno que incluye (la hemaglutinina)^{4,5}. La producción de anticuerpos frente a otros subtipos o tipos gripales (inmunidad heterotípica) es débil, escasa y, en muchos casos, poco eficaz^{1,5}. La necesidad de incluir los 2 subtipos del virus gripal A se basa en la escasa reacción cruzada entre los anticuerpos dirigidos contra cada uno de ellos y contra el tipo del virus gripal B^{3,4}.

Presentamos 2 casos de infecciones consecutivas por diferentes tipos y subtipos de virus gripales, en los que se demuestra que el haberse infectado y presentar enfermedad por uno de ellos no protege frente a los otros, así como la respuesta selectiva del propio sistema inmunitario humano.

Niño peruano de 30 meses de edad que acudió al servicio de urgencias por un cuadro respiratorio de 2 días de evolución, caracterizado por fiebre elevada (38,7 °C), tos, rinorrea y sibilancias. En la exploración, el paciente presentaba un mal estado general, con abundante moco nasal y faríngeo. No se evidenció otitis ni conjuntivitis. La auscultación confirmó la presencia de sibilancias y algún crepitante pulmonar. Ni el niño ni sus padres presentaban antecedentes asmáticos, aunque a los 3 meses de vida presentó un episodio de bronquiolitis que no precisó ingreso hospitalario. Había recibido todas las vacunas recomendadas por su edad y no había estado en su país desde su nacimiento. Nunca

se lo había vacunado frente a la gripe. La radiología de tórax no mostró condensación pulmonar pero sí alguna dilatación bronquiolar. Las analíticas sanguínea y urinaria fueron normales. En el hemograma sólo destacaba una leucocitosis de 14.800/mm³. Se realizaron hemocultivos y urocultivo. Al niño se le tomó un aspirado nasofaríngeo que se remitió al laboratorio para su estudio bacteriológico y virológico. El niño estuvo ingresado 4 días en observación y le administraron salbutamol, tratamiento con suero (reposición de líquidos) y amoxicilina. Transcurrido este tiempo se le dio el alta con un buen estado general y mejoría evidente de su enfermedad respiratoria.

Los cultivos bacteriológicos realizados a las diferentes muestras clínicas fueron negativos. El aspirado nasofaríngeo se sometió a la detección antigénica rápida frente al virus respiratorio sincitial y a los virus gripales A y B (Directigen®, Becton & Dickinson, EE. UU.); la primera fue negativa y positiva frente al virus gripal A. La muestra se sembró en *shell-vial* de la línea celular Madin-Darby de riñón de perro (Viracell, Granada) y se incubó durante 3 días a 36 °C. Transcurrido este tiempo, las monocapas se tiñeron con anticuerpos monoclonales específicos frente a los virus gripales A y B (Monofluokit FluA and B®, BioRad, Irlanda). El cultivo fue positivo frente al virus gripal tipo A. La cepa se remitió al Centro Nacional de Microbiología ([CNM], Majadahonda) donde se la caracterizó antigénicamente como A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1). A la muestra se le realizó una prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) comercial en tiempo real (Cepheid, Países Bajos) que fue positiva sólo frente al virus gripal tipo A.

A los 14 días del alta hospitalaria, el niño acudió a Urgencias con un cuadro respiratorio leve de vías altas caracterizado por fiebre moderada (38 °C), tos y rinorrea. Se le tomó un aspirado nasofaríngeo al que se le realizó cultivo bacteriológico y las mismas determinaciones virológicas que en el episodio anterior. La muestra fue negativa para bacterias y positiva frente al virus gripal B en la detección antigénica. El cultivo *shell-vial* fue positivo frente a este mismo virus y la RT-PCR sólo fue positiva frente al virus gripal B. La cepa se envió al CNM y se la caracterizó como B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata). Por lo tanto, el niño presentó 2 episodios infecciosos consecutivos causados por los 2 tipos gripales (A y B) que cocirculaban en la misma temporada gripal.

Niña española de 28 meses de edad, diagnosticada e intervenida de un meduloepitelioma hacía un año, que acudió a