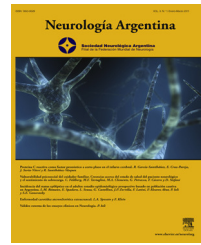




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Amaurosis aguda bilateral en paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y criptococosis cerebral



Jesús Carlos Sánchez^{a,*}, José María Coloma^b, Griselda Castellino^c, Mercedes Caspi^d, Sebastián Alejandro Ianardi^e, María Alejandra Torres^a, Graciana Lourdes Galiana^f y Juan Manuel Antonio Genco^f

^a Médico residente 3.º año de Neurología Clínica, Servicio de Neurología y Neurocirugía, Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

^b Médico neurocirujano, jefe de Servicio de Neurología y Neurocirugía, Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

^c Médico neurólogo, Servicio de Neurología y Neurocirugía, Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

^d Médico neurorradiólogo, Fundación Escuela de Medicina Nuclear-FUESMEN, Mendoza, Argentina

^e Médico residente 4.º año de Neurología Clínica, Servicio de Neurología y Neurocirugía, Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

^f Médico residente 2.º año de Neurología Clínica, Servicio de Neurología y Neurocirugía, Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de diciembre de 2014

Aceptado el 21 de marzo de 2015

Keywords:

Bilateral amaurosis

Human immunodeficiency virus

Meningeal cryptococcosis

R E S U M E N

Nuestro estudio reporta un caso de un paciente de 36 años con virus de inmunodeficiencia humana y meningoencefalitis criptocócica. Durante la internación, el paciente sufrió episodios de pérdida visual súbita y desorientación. La presión de apertura de líquido cefalorraquídeo (LCR) en períodos sintomáticos excedió los 23 cm H₂O en cada extracción.

La terapia con antifúngicos y el drenaje periódico de LCR resultaron en la mejoría sintomática y el buen control de la infección. En los dos años siguientes el paciente ha presentado una evolución clínica favorable.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Acute bilateral amaurosis in patient with acquired immunodeficiency syndrome and cerebral cryptococcosis

A B S T R A C T

Our study reports a case of a 36 year-old patient with human immunodeficiency virus and cryptococcal meningoencephalitis. During hospitalization, the patient suffered episodes of sudden visual loss and disorientation. The cerebrospinal fluid (CSF) opening pressure in symptomatic periods exceeded 23 cmH₂O in every extraction.

Palabras clave:

Amaurosis bilateral

Criptococosis meníngea

Virus de la inmunodeficiencia humana

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanchezherreracarlos10@gmail.com (J.C. Sánchez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2015.03.005>

1853-0028/© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Antifungal therapy and periodic CSF drainage resulted in symptomatic improvement and good control of the infection. Over the next two years, the patient has presented a favorable clinical evolution

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los primeros informes de infección en humanos causada por *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) datan de 1894 por Buschke y Busee, quienes notificaron por separado el aislamiento del hongo en la tibia de una paciente de 31 años. En 1970, Loder y Kreger-Van Rji fueron quienes primero usaron el nombre *C. neoformans*.

Actualmente, se describen 2 variedades: *C. neoformans* variedad *neoformans* (serotipos A y D) y *C. neoformans* variedad *gattii* (serotipos B y C). Emmons, en 1955, aisló el hongo en las heces de palomas y gallinas que resultó ser la fuente principal de infección¹.

Típicamente, el criptococo causa enfermedad oportunista en pacientes con déficits en la inmunidad mediada por células.

A pesar de que la incidencia y la mortalidad han disminuido en la era de la terapia de alta eficacia, la meningitis por criptococo sigue siendo una causa importante de morbimortalidad en la población con sida².

El advenimiento de la pandemia del sida ha originado un aumento de la incidencia de meningoencefalitis por criptococo del 2 al 12%, así también ciertas modificaciones en la presentación clínica y cambios en el tratamiento³.

Por lo general, la puerta de entrada es pulmonar con diseminación hematogena. Las estructuras extrapulmonares más vulnerables son el sistema nervioso central (SNC) y sus envolturas. El 86% de los pacientes que presentan criptococosis tienen diagnóstico de sida. No es un dato menor que al menos un 7% de los pacientes con sida presentarán criptococosis, aunque solo el 2% comenzará como infección primaria⁴.

El trofismo de dicho patógeno por el SNC podría explicarse por las siguientes hipótesis:

1. El LCR facilita el crecimiento del hongo, ya que carece de los efectos inhibidores que tiene la sangre.
2. El alto nivel de dopamina en el SNC puede promover la virulencia del hongo pues sirve como sustrato para la producción de melanina por el microorganismo.
3. La producción local de manitol por el hongo puede contribuir al edema cerebral e inhibir la fagocitosis^{1,5-7}.

La afección al SNC se manifiesta con signos y síntomas de meningitis subaguda o crónica como cefalea, fiebre, letargo, déficit sensorial y de memoria, paresia de pares craneales, déficit visual y signos de irritación meníngea^{1,3}.

La hipertensión intracraneana (HIC) sin hidrocefalia en pacientes con VIH debe orientar, en primer lugar, hacia el diagnóstico de criptococosis meníngea⁸.

La fisiopatología de la HIC por dicho microorganismo podría explicarse de la siguiente manera: las vellosidades aracnoideas, donde fisiológicamente es drenado el LCR, tienen haces

de tejido conectivo que forman una malla porosa con canales. La reabsorción del LCR se produce a través de una capa de células aracnoideas, las cuales, en el ápex de la granulación, están en contacto directo con la sangre venosa. En humanos, las partículas menores a 2 μm tienen pasaje libre a través de dichas granulaciones; el criptococo, que mide entre 3-20 μm (promedio 9 μm), no permite el paso del LCR al obstruir dichas vellosidades. La obstrucción del flujo por el hongo y los polisacáridos del mismo son las bases fisiopatológicas para el tratamiento de esta complicación.

El tratamiento coadyuvante con punciones lumbares repetitivas es el estándar de manejo en esta entidad, ya que causa descompresión del LCR, removiendo dicho patógeno y sus polisacáridos.

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en el manejo de HIC en pacientes con *C. neoformans* asociada a sida indican realizar punción lumbar (PL) basal. Aconsejan con antelación la realización de tomografía computarizada (TC) de cráneo o resonancia magnética (RM) de cerebro si existen datos focales o alteración del estado de alerta, para descartar lesiones ocupantes y disminuir el riesgo de herniación cerebral (B-II). Si la presión de apertura de LCR basal resulta $\geq 25 \text{ cmH}_2\text{O}$, sugieren realizar PL hasta reducir al 50% la presión del LCR si esta es extremadamente alta o reducción a $< 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ (B-II). Si hay persistencia de presión de apertura de $\geq 25 \text{ cmH}_2\text{O}$ y síntomas de HIC, realizar PL regularmente hasta estabilizar por ≥ 2 días y considerar drenaje lumbar percutáneo o ventriculostomía para quienes requieren PL diariamente⁹.

El diagnóstico de criptococosis se realiza, la mayoría de las veces, por medio de la visualización de su agente causal, *C. neoformans*, en el sedimento del LCR o eventualmente otros materiales, con el método de tinta china.

Cuando el estudio microscópico del LCR es negativo, el diagnóstico puede lograrse por el aislamiento del hongo en cultivos.

La determinación del antígeno polisacárido capsular para dicho patógeno en los fluidos biológicos constituye una alternativa de gran sensibilidad y especificidad, que puede ser positiva cuando los métodos anteriores aún permanecen negativos. Sin embargo, representa una técnica de costo elevado en nuestro medio^{2,10}.

Por lo general, el análisis físico-químico de LCR muestra aumento de proteínas y recuento elevado de glóbulos blancos. Como indicadores de severidad podemos mencionar: presión de apertura de LCR elevada, bajos niveles de glucosa, recuento de leucocitos de menos de 20 células/mm³, alto título de antígeno del criptococo y la presencia del organismo por método de tinta china.

En cuanto a las imágenes diagnósticas del cerebro, el examen con TC y RM de cerebro resulta anormal en la mayoría

Tabla 1 – Resultado de punciones lumbares seriadas más representativas

	12/04	15/04	19/04	24/04	27/04	29/04	02/05	06/05	10/05	13/05	17/05	23/05	25/05
Recuento celular (cél/mm ³)	2	4	12	5	3	1	60	2	3	2	2	2	2
Glucorraquia (g/l)	0,51	0,55	0,45	0,51	0,40	0,32	0,48	0,26	0,29	0,19	0,25	0,26	0,37
Proteinorraquia (g/l)	0,04	0,02	0,18	0,09	0,03	0,02	1,3	0,02	0,10	0,09	0,1	–	–
Tinta china (levaduras)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cultivo	C.n	C.n	C.n	C.n	C.n	C.n	C.n	C.n	C.n	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Presión de apertura (cmH ₂ O)	–	30	29	39	23	27	35	25	30	29	23	29	32
Drenaje	No	Sí	Sí (17 cc)	Sí (23 cc)	No	Sí	Sí (17 cc)	No	Sí (10 cc)	Sí (10 cc)	No	Sí (17 cc)	Sí
Síntomas visuales presentes	No	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Mejoría de síntomas visuales postpunción lumbar	No	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No

C.n: *Cryptococcus neoformans*; Neg.: resultado negativo.

de los pacientes, especialmente en los afectados por VIH. Frecuentemente, la anomalía más vista es la atrofia, que en los pacientes VIH positivos se explica principalmente por la infección retroviral. Otras anomalías registradas fueron los infartos cerebrales, la hidrocefalia, el edema encefálico y el aumento del realce meníngeo.

Las lesiones parenquimatosas cerebrales detectadas en las neuroimágenes al momento del diagnóstico se asocian a un mal pronóstico tanto en los pacientes VIH positivos como VIH negativos⁸.

El tratamiento para la meningitis u otras formas de la criptococosis invasiva se divide: en primer lugar, una fase de inducción de 2 semanas; en segundo lugar, una fase de consolidación de 8 semanas y, por último, una fase de mantenimiento prolongada.

El tratamiento inicial recomendado de meningitis criptocócica en pacientes con VIH consiste en el régimen de anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día).

La extensión de la terapia de inducción se recomienda en pacientes que permanecen en estado de coma, clínicamente deteriorados o presentan persistencia de presiones intracraneales elevadas.

En el paciente VIH positivo, la terapia de mantenimiento debe realizarse por tiempo prolongado con fluconazol (200 mg/día)².

Caso

Reportamos el caso de un paciente de sexo masculino de 36 años de edad, con VIH, que ingresó a nuestro nosocomio con cuadro de meningoencefalitis por *C. neoformans* confirmado en distintas oportunidades mediante tinta china y cultivo de LCR. Durante la internación, presentó episodios de pérdida visual brusca, con midriasis bilateral arreactiva, acompañado por cuadro de desorientación. En el fondo de ojo, se detectó edema de papila bilateral. La presión de apertura de LCR en períodos sintomáticos superaron los 23 cmH₂O en todas las oportunidades. La máxima presión de apertura registrada fue de 39 cmH₂O (véase la [tabla 1](#)).

En la RM de cerebro se evidenciaron agenesia del cuerpo calloso, colpocefalia, heterotopia, dilatación perivascular y dilatación de las vainas de ambos nervios ópticos ([fig. 1](#)).

Se inició terapia antirretroviral de alta eficacia; tratamiento de inducción combinado con fluconazol/anfotericina B, por no disponer de flucitosina, y drenaje periódico de LCR mediante punciones lumbares seriadas, obteniendo buena respuesta sin requerimiento de drenajes de LCR continuos. El paciente refería mejoría inmediata de los síntomas visuales luego de las extracciones de LCR.

A los 2 años desde el inicio del tratamiento, se encuentra libre de síntomas visuales, con buen estado general, recibiendo terapia antirretroviral y tratamiento de mantenimiento con fluconazol.

Discusión

La criptococosis sigue siendo una causa importante de morbimortalidad, sobre todo en los pacientes con VIH en entornos con pocos recursos. La infección criptocócica debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunocomprometidos que presentan meningitis, neumonía o lesiones en la piel de tipo moluscoide.

La cefalea constituye el síntoma cardinal dentro de las manifestaciones clínicas de la criptococosis meníngea, acompañada en muchos de ellos por náuseas y vómitos⁸.

El compromiso visual y oculomotor por criptococosis cerebral ocurre hasta en un tercio de los casos. La mayoría debido a edema de papila por HIC. Este es el modo más frecuente de pérdida visual (30%), pudiendo llegar a ceguera por atrofia de papila (2,5%). El drenaje periódico del LCR permitió disminuir los síntomas en nuestro caso⁴.

Generalmente, la pérdida visual que se describe en relación con la HIC tiene un carácter progresivo. La pérdida aguda de la visión suele estar vinculada a mecanismos diferentes de los del papiledema. Se han descrito casos atribuibles a aracnoiditis aguda, que puede llevar a una neuropatía del nervio óptico, fenómeno que también puede ser subagudo o crónico. En estos casos, se ven alteraciones del campo

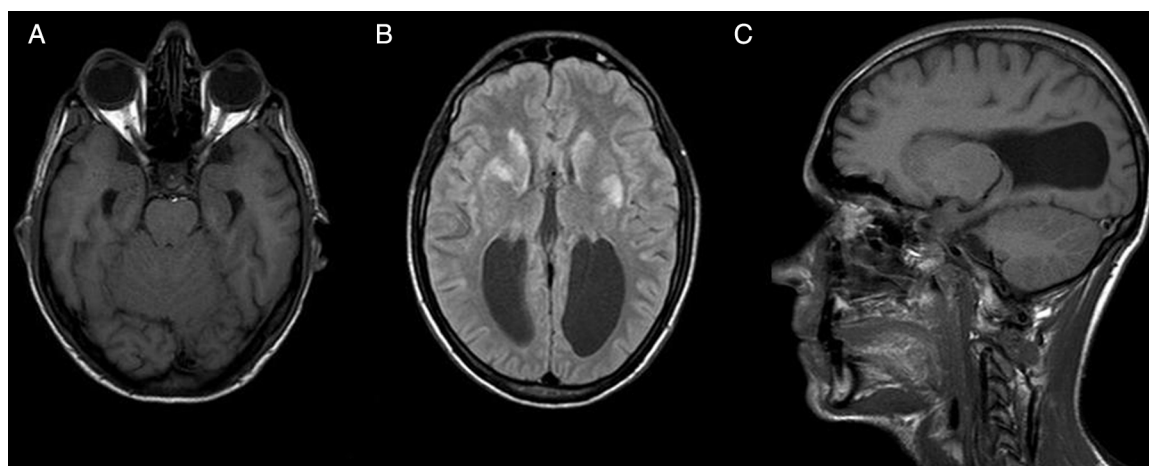


Figura 1 – A) Tortuosidad con leve dilatación de las vainas de ambos nervios ópticos. B) Múltiples dilataciones de espacios perivascuales (EPV) a nivel de la comisura blanca anterior, ganglios de la base, tálamos y sustancia blanca periventricular, con señal hiperintensa en secuencia FLAIR. Las mismas no presentaban realce luego de la administración de contraste por vía intravenosa. C) Agenesia del cuerpo calloso, asociada a colpocefalia.

visual que son eventualmente reversibles. Así mismo, la aracnoiditis se ha postulado para explicar las limitaciones de la oculomotilidad en estos enfermos, aunque la mayoría de los casos comunicados están relacionados con el aumento de la presión intracraneana⁴.

La amaurosis en nuestro paciente se explicaría por la HIC, no pudiendo descartarse la vasculitis local ocasionada por este agente en los nervios ópticos.

No hay reportes de dicha patología en pacientes con agenesia callosa, colpocefalia y heterotopia cortical y su hallazgo fue considerado meramente incidental.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los servicios de Clínica Médica e Infectología del Hospital Luis Carlos Lagomaggiore.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez O, Barbabosa IM, Rivera T. Criptococosis historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediatr Mex.* 2005;26:18-28.
2. Warkentien T, Crum-Cianflone NF. An update on cryptococcosis among HIV-infected persons. *Int J STD AIDS.* 2010 October;21:679-84.
3. Brizuela Cruz S, Montero Brenes N. Criptococosis asociado a HIV/sida. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica.* 2013;LXX(605): 43-47.
4. Toledo-Leiva P, Cartier L. Amaurosis súbita asociada a meningoencefalitis criptocócica. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2011;49:367-71.
5. Chaskes S, Tyndall RL. Pigment production by *Cryptococcus neoformans* and other *Cryptococcus* species from aminophenols and diaminobenzenes. *J Clin Microbiol.* 1978;7:146-52.
6. Kwon Chrjc. Encapsulated and melanin formation as indicator of virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun.* 1989;51:218-23.
7. Wong B. Production of the hexitol Dmannitol by *Cryptococcus neoformans* in vitro and rabbit with experimental meningitis. *Infect Immun.* 1990;58:1664-7.
8. Lizarazo J, Chaves O, Peña Y, Escandón P, Agudelo CI, Castañeda E. Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital de tercer nivel. *Acta Med Colomb.* 2012;37:56.
9. Amador-Lara F. Manejo de hipertensión intracraneal en criptococosis meníngea en sida. *Revista Médica MD.* 2011;3:73-6.
10. Trombetta L. Líquido cefalorraquídeo en pacientes con criptococosis asociada al sida. *Acta Bioquím Clí Latinoam.* 2008;42:61-4.