

## Meningitis criptocócica en un paciente sin VIH. Reporte de caso clínico

Melanie Dayana Peñafiel Gomez<sup>1</sup>; Ignacio Enrique Ordoñez Sanchez<sup>2</sup>;  
Víctor Euclides Briones Morales<sup>3</sup>

(Recibido: junio 23, 2024; Aceptado: agosto 29, 2024)

<https://doi.org/10.29076/Issn.2602-8360vol8iss15.2024pp122-126p>

### Resumen

La meningitis criptocócica es una micosis causada por los *Cryptococcus neoformans* y *Gattii*, cuya transmisión se da por vía aérea y afecta a los pulmones y al sistema nervioso central. Esta enfermedad es una causa común de meningitis en pacientes con VIH/SIDA; sin embargo, en los años recientes aconteció un incremento de los casos en pacientes inmunocompetentes, por dicha razón, se realiza el siguiente reporte de caso. El objetivo de este reporte es exponer el caso de un paciente con meningitis criptocócica en ausencia de infección por VIH mediante la revisión de la historia clínica. A continuación, se presenta el caso de un varón de 67 años con antecedentes de hipertensión arterial, en tratamiento con losartán y amlodipino, acude a sala de emergencias por presentar cuadro clínico de astenia, álgico con cefalea intensa 7/10 escala de EVA, el cuadro clínico evoluciona con disminución de la fuerza en los miembros inferiores y cefalea intensa 10/10. Se destaca la necesidad de investigar en profundidad los mecanismos inmunopatológicos de la infección criptocócica en individuos seronegativos, ya que la comprensión de las respuestas inmunitarias podría mejorar el diagnóstico y el tratamiento. En la meningitis criptocócica, la presión intracraneal elevada influye en el pronóstico en el 50% de los casos. La limitación de recursos diagnósticos y de tiempo dificulta la identificación precisa de la causa y el tratamiento eficaz en pacientes seronegativos.

**Palabras Clave:** criptococosis; meningitis criptocócica; meningitis.

## Cryptococcal meningitis in an HIV-negative patient: clinical case report

### Abstract

Cryptococcal meningitis is a mycosis caused by *Cryptococcus neoformans* and *Gattii*, which is transmitted by air and affects the lungs and central nervous system. This disease is a common cause of meningitis in patients with HIV/AIDS; however, in recent years there has been an increase of cases in immunocompetent patients, for this reason, the following case report is made. The objective of this report is to present the case of a patient with cryptococcal meningitis in the absence of HIV infection by reviewing the clinical history. The following is the case of a 67-year-old male with a history of arterial hypertension, under treatment with losartan and amlodipine, who came to the emergency room with a clinical picture of asthenia, algic with severe headache 7/10 VAS scale, the clinical picture evolves with decreased strength in the lower limbs and severe headache 10/10. The need for further investigation of the immunopathological mechanisms of cryptococcal infection in seronegative individuals is emphasized, as understanding the immune responses could improve diagnosis and treatment. In cryptococcal meningitis, elevated intracranial pressure influences prognosis in 50% of cases. Limited diagnostic resources and time hinder accurate identification of the cause and effective treatment in seronegative patients.

**Keywords:** cryptococcal; cryptococcosis; meningitis.

<sup>1</sup> Estudiante de la Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Ecuador. Email: mpenafiel4@utmachala.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4653-1462>

<sup>2</sup> Estudiante de la Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Ecuador. Email: iordonez3@utmachala.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9141-8434>

<sup>3</sup> Docente de Carrera de Medicina. Anestesiólogo. Intensivista. Msc. Esp. Phd ©, Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Ecuador. Email: vbriones@utmachala.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2394-4624>

## INTRODUCCIÓN

La meningitis criptocócica es una patología de alta frecuencia en zonas de bajos recursos y poca accesibilidad a condiciones sanitarias. Se han reportado casos de la coexistencia entre esta patología e individuos contagiados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), dejando como resultado una elevada mortalidad. La infección también se observa en pacientes no infectados por el VIH que sufren de otras formas de inmunosupresión, como aquellos bajo tratamiento de quimioterapia, receptores de trasplantes de órganos y pacientes con enfermedades autoinmunes que necesitan medicación inmunosupresora.<sup>(1)</sup>

La incidencia de la meningitis criptocócica es particularmente preocupante debido a la dificultad en el acceso a diagnósticos precisos y tratamientos adecuados en estas regiones, lo que exacerba la tasa de mortalidad y complicaciones asociadas. El hongo *Cryptococcus neoformans* es el responsable de este padecimiento, suele ser más habitual encontrarlo en lugares como el suelo y en excrementos de aves, sobre todo palomas. La infección se produce cuando las esporas del hongo son inhaladas y posteriormente alcanzan el sistema nervioso central<sup>(1)</sup>.

El alza térmica, cefalea, rigidez cervical, acompañada de náuseas, vómitos, y alteraciones del estado cognitivo, son síntomas característicos de la MC, que pueden progresar a convulsiones y coma si no se trata. La detección de esta condición, se realiza mediante análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenidos por punción lumbar, donde se puede detectar la presencia del hongo mediante técnicas de cultivo, tinción y pruebas antigénicas. El tratamiento de la meningitis criptocócica generalmente incluye una combinación de antifúngicos como anfotericina B y flucitosina, seguidos por una terapia de mantenimiento con fluconazol para prevenir recaídas. La falta de acceso a estos medicamentos y la infraestructura médica necesaria para un tratamiento efectivo sigue siendo un desafío significativo en muchas regiones afectadas<sup>(2,3)</sup>.

## DESARROLLO

Paciente de 67 años de edad habitante de la ciudad de Machala, provincia de El Oro, estado civil en unión libre, antecedentes patológicos de relevancia: hipertensión arterial hace aproximadamente un mes y medio en tratamiento con losartán 100 mg am, amlodipino 5 mg QD pm, y antecedentes patológicos familiares de padre con hipertensión arterial, sin antecedentes quirúrgicos de interés.

Ingresa al área de emergencia acompañado de su hija quien refiere que hace un mes empieza a presentar cuadro clínico de astenia, álgico con cefalea intensa 7/10 escala de EVA razón por la cual acude a otro sanatorio donde le envían tratamiento ambulatorio con paracetamol, sin embargo el cuadro clínico no mejora y evoluciona con disminución de la fuerza en los miembros inferiores y cefalea intensa 10/10 EVA, posteriormente se le realizó TAC de manera particular más punción lumbar, por lo que acuden al nuevamente al hospital donde se decide su ingreso.

Al examen físico, el paciente no se encuentra orientado en tiempo, espacio y persona, somnoliento, facie álgica y palidez cutánea, mucosas secas; en tórax ambos campos pulmonares se encontraron ventilados; abdomen a la palpación superficial se encuentre blando, depresible, no doloroso, RHA presentes. Al ingreso en hospitalización se reporta: glasgow 10/15, rigidez nuczal, signos vitales: temperatura: 37° celsius, presión arterial: 135/78, frecuencia cardíaca: 80 lpm, frecuencia respiratoria: 20 por minuto. SaO2: 97%. Al llamado el paciente no logra localizar los sonidos

Estudios imagenológicos: se realiza TAC, en la cual se observan calcificaciones vasculares sin alteraciones en la densidad del parénquima encefálico, no se visualizan colecciones intra ni extra axiales al momento del estudio. En las cavidades ventriculares supratentorial e infratentorial, así como en las cisternas basales axiales, las cisternas silvianas y los espacios subaracnoideos de la convexidad de ambos hemisferios cerebrales, se observan signos de involución. La línea media por su parte permanece intacta.

**Impresión diagnóstica:** signos de involución cerebral.

<b>Analitica</b> 05/04/2024	Cultivo rickerson de líquido cefalorraquídeo cryptococcus spp. Fillarray: detectado cryptococcus neoformans
<b>Hemograma</b> 07/05/2024	Leucocitos 7.5 x1000UL, neutrófilos 64.9%, Plaquetas 23.80 x1000UL, Hemoglobina 10.7 g/dL, Hematocrito: 30.9 mg/dl. Tomografía simple: con posible hidrocefalia no comunicante
<b>Terapéutica utilizada</b>	Suero glucosado al 5% en suero salino al 0.9%, cloruro de Na 20% 1 ampolla + 5 cc de complejo B + 40 ml de soletrol k iv 30 gts x'. Tratamiento antifímico: isoniacida/ rifampicina/ etambutol/ pirazinamida 4 tabletas vía oral QD Enoxaparina 40mg SC QD Omeprazol 40 mg IV Q12 Acetazolamida 250 mg Q 8 Hr VO Sinvastatina 20mg Vo 8pm Ondansetron q8hr Losartán 50 mg QD (SNG) VO Magaldrato/Simeticona 20 ml VO Q8hr TRI K 10 ml SNG q8h

## DISCUSIÓN

Esta patología es infrecuente en paciente "sanos", epidemiológicamente se reportan 3000 casos al año en la E.U.A aproximadamente; sin embargo, esta anomalía puede deberse a defectos primarios del sistema inmune como la linfopenia idiopática de CD4, una de las causales comúnmente relacionada a esta enfermedad, constituyendo un tercio de todos los casos. Cabe mencionar la proteinosis alveolar pulmonar como otra patología relacionada a la criptococosis, puesto que algunos pacientes visiblemente sanos que presentan anticuerpos contra el factor de crecimiento de colonias de macrófagos (FEC-GM), lo que produce una inhibición funcional de los macrófagos <sup>(4)</sup>.

El cuadro clínico se conforma por cefalea, fiebre, alteración del estado de conciencia, alteraciones auditivas y visuales, náuseas, vómitos y signos de irritación meníngea, los cuales pueden aparecer en varias semanas o menos. Respecto al diagnóstico, se puede realizar mediante cultivo, microscopía de líquido cefalorraquídeo o por detección de antígenos; sin embargo, el método más rápido es la microscopía del LCR con tinta china, en la cual se observarán las levaduras <sup>(5)</sup>. Las especies de *Cryptococcus* de relevancia clínica son *C. neoformans* y *C. Gattii*, siendo

esta última la más encontrada en los pacientes inmunocompetentes. Estas son levaduras encapsuladas cuya vía de infección principal es respiratoria, una vez ingresa al organismo puede provocar una infección o mantenerse en un estado latente en los nódulos linfáticos pulmonares <sup>(1,4)</sup>.

Existen varios factores que condicionan el desarrollo de la enfermedad, de los cuales podemos mencionar: la paupérrima respuesta inmune de las meninges, la ausencia en el sistema nervioso central de la vía alterna del complemento, la disminuida inmunogenicidad de la cápsula de la levadura, la insuficiente cuantía de proteínas anti criptococo en el SNC y por último, los altos niveles de dopamina <sup>(6)</sup>.

En los factores medioambientales que pueden relacionarse con este caso es importante mencionar que aves como las palomas, contienen las esporas del criptococo en el guano, estas esporas contienen factores de virulencia que se caracterizan por ser estables y resistentes. El contagio se da mediante la inhalación de dichas esporas, si existe algún tipo de inmunosupresión en la persona, pudiera haber diseminación por la vía hematogena, pues dicho patógeno tiene preferencia por el sistema nervioso central gracias a características intrínsecas que le permiten atravesar la barrera hematoencefálica <sup>(7)(4)</sup>.

En personas sanas la levadura genera la activación de tanto de macrófagos alveolares o receptores toll tipo 2, citoquinas que cumplen una tarea decisiva en la defensa de los ratones contra las infecciones criptocócicas. Una característica común de estas citoquinas protectoras y quimiocinas es que inducen la respuesta inmune de Th1, mejoran la actividad de otras citoquinas inductoras de Th1 y suprimen la respuesta inmune de Th2, con activación diferenciada al subtipo M1, inducción de interleucinas y del factor estimulante de granulocitos que encapsulan al patógeno en un granuloma, frenando así la proliferación del mismo, por otro lado, cabe diferenciar que en pacientes susceptibles encontramos 2 vías, la primera relaciona con el daño directo que produce el hongo que es la más común en

pacientes con VIH y la otra relacionada a una hiperactivación del sistema inmunológico<sup>(7,8)</sup>.

Tomando en cuenta la fisiopatología y datos de la historia clínica del caso antes expuesto, podemos considerar las posibles causas concomitantes al desarrollo de meningitis criptocócica en este paciente, dentro de las cuales podemos mencionar:

- La relación entre tuberculosis meníngea con la criptococosis pues estas son dos infecciones del sistema nervioso central (SNC) que pueden presentarse en pacientes inmunocompetentes (VIH negativos), aunque son más comunes en aquellos con sistemas inmunitarios debilitados, consiste en una inmunosupresión producto de la infección por mycobacterium tuberculosis<sup>(6)</sup>.
- Cabe mencionar características intrínsecas del paciente que pudieron propiciar la infección, durante el interrogatorio mencionó que en su profesión de vendedor de lotería deambulante, cursando con mayor regularidad los parques, mismos en los que hay contacto cercano con gran cantidad de palomas urbanas. Se ha descrito en diversas fuentes la relación entre las aves y las esporas de criptococos, el patógeno se encuentra frecuentemente en aquellos suelos contaminados por heces tanto de aves como de murciélagos, y en menor medida en zonas con material orgánico en descomposición, las palomas por su tipo estilo de alimentación, inevitablemente en algún punto ingieren esporas de esta levadura, las cuales son eliminadas en sus heces y constituyen una fuente de contaminación<sup>(7)</sup>.
- Aunque no guarda una relación estrecha con la causa mencionada, se menciona que la presencia de *Cryptococcus gattii* predomina en los árboles del género *Eucalyptus* en zonas tropicales y es capaz de producir enfermedad en los habitantes inmunocompetentes de esa región.
- Otro factor que posiblemente contribuyó fue la edad, es de conocimiento general que el avance de la edad va de la mano con un deterioro del sistema inmunológico<sup>(7)</sup>.

## CONCLUSIONES

Ante la dificultad para encontrar una causa clara y específica para este caso, se resalta la necesidad de que se investigue a profundidad la comprensión de los mecanismos inmunopatológicos que intervienen en la infección por criptococos en individuos sin VIH. Dado que la criptococosis meníngea puede afectar a pacientes inmunocompetentes, es crucial investigar cómo responde su sistema inmunitario a esta infección. Explorar estas respuestas podría revelar nuevas vías para el diagnóstico y tratamiento. Además, este estudio podría contribuir a mejorar el manejo clínico de la enfermedad en una población diversa.

El 50% de los casos de individuos que sufren de criptococosis con afectación meníngea, sean VIH positivos o negativos, se manifiestan signos y síntomas de incremento de presión intracraneal, lo cual tiene un impacto negativo en el pronóstico de la enfermedad. Las lesiones macroscópicas tipo criptococosis son mucho menos comunes, reportándose en algunos casos de pacientes con SIDA hasta en el 1%, sin embargo, en nuestro paciente gracias a los estudios imagenológicos se descartó esta posibilidad. En su lugar, las disfunciones intelectuales predominaron por encima de los síntomas habituales de aumento de la presión intracraneal.<sup>(7)</sup>

La identificación precisa de la causa que ocasionó la meningitis criptocócica en este paciente cuya característica a resaltar fue la ausencia de VIH, puede verse obstaculizada por varios factores. Entre ellos se menciona que en la casa de salud es evidente la falta de acceso a pruebas diagnósticas especializadas lo que dificulta el análisis oportuno de muestras clínicas, retrasando así el diagnóstico definitivo. Además, el tiempo limitado y los recursos disponibles pueden limitar la capacidad de llevar a cabo una investigación exhaustiva y profunda para determinar la causa subyacente de la infección. Las limitaciones mencionadas pueden afectar significativamente la destreza de los médicos para diagnosticar y dar un tratamiento eficaz a los casos de criptococosis en pacientes VIH negativos.

**REFERENCIAS**

1. Rathore SS, Sathiyamoorthy J, Lalitha C, Ramakrishnan J. A holistic review on *Cryptococcus neoformans*. *Microbial Pathogenesis*. 2022;166:105521. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105521
2. Wykowski J, Galagan SR, Govere S, Wallis CL, Moosa MY, Celum C, et al. Cryptococcal antigenemia is associated with meningitis or death in HIV-infected adults with CD4 100-200 cells/mm<sup>3</sup>. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):61. doi: 10.1186/s12879-020-4798-1
3. New guidelines from WHO recommend a simpler, safer treatment for cryptococcal disease in people living with HIV. Available from: <https://www.who.int/news/item/20-04-2022-rapid-advice-new-guidelines-for-simpler-safer-treatment-for-cryptococcal-disease-in-plhiv>
4. Ramírez-Ramos C, Galindo J, Correa S, Giraldo-Bahamon G, Rivera J, Solano J, et al. Meningitis criptocócica en pacientes sin infección por VIH: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infecto*. 2018;35(6):716–21.
5. Hurtado García S, Quintero-Cusgüen P. Criptococosis meníngea. *Acta Neurol Colomb*. 2021;37(1 Supl 1):90–100. doi: 10.4067/S0716-10182018000600716
6. Woo YH, Martinez LR. *Cryptococcus neoformans*-astrocyte interactions: effect on fungal blood brain barrier disruption, brain invasion, and meningitis progression. *Crit Rev Microbiol*. 2021;47(2):206–23. doi: 10.1080/1040841X.2020.1869178
7. Paccoud O, Desnos-Ollivier M, Cassaing S, Boukris-Sitbon K, Alanio A, Bellanger AP, et al. *Cryptococcus neoformans* Infections Differ Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Seropositive and HIV-Seronegative Individuals: Results From a Nationwide Surveillance Program in France. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(2):ofad658. doi: 10.1093/ofid/ofad658
8. Chen J, Shao J, Dai M, Fang W, Yang YL. Adaptive immunology of *Cryptococcus neoformans* infections-an update. *Front Immunol*. 2023;14:1174967. doi: 10.3389/fimmu.2023.1174967