CRIPTOCOCEMIA AGUDA CON MENINGITIS *

F. LIÑARES, X. GARAU, X. CARNÉ

INTRODUCCIÓN. — La importancia del diagnóstico de criptococosis sistémica y de su manifestación metastática más frecuente, la afectación del S. N. C., reside en la distribución universal de la infección; la posibilidad de tratarla actualmente con garantías de éxito, la gravedad de la enfermedad no tratada (cuya mortalidad es prácticamente del 100 %) y su frecuencia creciente en los últimos años. Más de 1.000 casos de afectación meníngea hay descritos en la actualidad.

El agente es un hongo de forma globulosa de 5 a 15 µm. de diámetro, que no forma ni micelios ni esporas y que posee una cápsula mínima en estado saprofítico, pero evidente en el organismo humano infectado, en el que puede llegar a ser 3 veces mayor que el propio hongo.

Hay amplia evidencia que la enfermedad se contrae, las más de las veces, por inhalación y que clínica, o muchas veces subclínicamente, la infección primaria ocurre en el pulmón. No hay explicación razonable para explicar el trofismo del hongo por el SNC. La afectación del mismo es muy variada, yendo desde formas granulomatosas crónicas de años de evolución con clínica de masa expansiva intracraneal sin afectación aparente de las meninges, hasta formas (como la que presentamos) de meningitis de presentación aguda.

CASO CLÍNICO. — Se trataba de un paciente de 49 años de edad, sin antecedentes patológicos ni epidemiológicos de interés, que presentó

---

* Sessió del dia 28 de març de 1979.

un cuadro clínico de 1 semana de evolución caracterizado por astenia, artromialgias y cefalea, seguido de fiebre de 38-39° C y vómitos. Por persistencia del cuadro y la aparición de obnubilación progresiva acude al hospital.

En la exploración inicial destacaba un paciente febril (37,8) con discreta obnubilación, pero buena orientación temporoespacial. La exploración cardiorrespiratoria era normal. Se palpaba hepatomegalia de 4 cm. no dolorosa y esplenomegalia de 3-4 cm. Tenía eritema palmar y alguna telangiectasia. La exploración del SNC mostró una discreta rigidez a la flexión total de la nuca sin signos de Kernig y Brudzinski. Presentaba hipotonía e hiporreflexia generalizada sin focalidades. El examen de fondo de ojo y la RX de tórax fueron normales. En la analítica inicial se halló Hto. 41 % con 8.000 leucocitos con 2B 72S 21L 4M.

Se practicó una punción lumbar, dando salida a un líquido claro, normotenso con 250 células, todas linfocitos, glucosa de 41 mg. (con glicemia de 84) y 210 mg. de proteínas. En el Gram no se observaron gérmenes y tras practicarse 3 hemocultivos se mantuvo una conducta expectante, orientándose como una meningitis linfocitaria. A las 18 h., por empeoramiento del estado de conciencia, se practica nueva P. L., de características parecidas a la anterior. Se solicita EEG, que es informado como de sufrimiento neuronal difuso con acusada afectación tronco-mesencefálica y se practica un PPD que fue de 14 mm. En la analítica general destacaba VSG de 50 mm. Hto. de 40 % con 14,5 gr. de Hb. 7.400 leucocitos con 1E 10B 68S 17L 4M. El resto de la analítica revelaba moderada afectación hepática compatible con hepatopatía crónica.

Se inició tratamiento tuberculostático triple y se añadió posteriormente ampicilina endovenosa para cubrir la posibilidad de la listeriosis. Al 3.er día de estancia en el hospital nos llegó el resultado de los cultivos de LCR, en el que se informó crecían abundantes colonias de levaduras identificadas posteriormente como *Criptococcus neoformans*. Los resultados de los 6 hemocultivos practicados los dos primeros días de hospitalización fueron todos ellos positivos al mismo hongo.

En este momento se retiran los tuberculostáticos y la ampicilina y se hace una nueva PL en la que destaca, respecto a la anterior, un mayor número de células, 719 (68 % linfos, 32 % segmentados), una hipoglicorraquia, 22 sobre 103 de glicemia y unas proteínas de 186 mg. Se recogieron muestras de orina y esputo para cultivo en medio de Sabouraud, que fueron negativas, así como un cultivo del l. ascítico que el paciente fue desarrollando a lo largo de su enfermedad.

Se inició tratamiento con anfotericina B por vía endovenosa, a partir de 1 mg. día y a dosis progresivamente crecientes, 5, 10, 20, etc., hasta llegar a 50 mg. día. Se añadió inicialmente 5-fluorocitosina oral

a dosis de 150 mg/Kg/día en 3 tomas, pero tuvo que suspenderse al 3.er día por severa plaquetopenia (30.000), siguiéndose con el tratamiento clásico con anfotericina B a dosis de 0,8 mg/Kg/día, a días alternos.

El enfermo, durante las fases de tratamiento, presentaba fiebre alta, náuseas y vómitos. Progresivamente se fue instaurando anemia que obligó a practicar transfusiones y se detectó un aumento progresivo de la creatinina plasmática, que finalmente quedó con 1,5 mg. %. No surgieron problemas de hipokaliemia. El resto de pruebas radiológicas, gammagrafía ósea y TAC cerebral fueron normales y se obtuvo un trazado en la gammagrafía hepatoesplénica compatible con el diagnóstico de hepatopatía crónica. El hígado no se pudo biopsiar por los trastornos de la coagulación.

EVOLUCIÓN Y COMENTARIOS. — La mejoría clínica fue pronto ostensible en los días que no recibía tratamiento. El enfermo fue controlado mediante punciones lumbares semanales primero, quincenales después y mensuales más tarde, obteniéndose una negativización de los cultivos de LCR a partir de la 3.ª semana de tratamiento.

Respecto al inmunodiagnóstico, realizado por el doctor Torres, del Servicio de Inmunología de nuestro hospital, hay que decir que se practicó la prueba de aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con globulinas anti *Criptococcus neoformans*. El primer título obtenido (en LCR obtenido el 5.º día de estancia en el hospital) fue muy alto, 1/1.200, con valores decrecientes hasta la negativización obtenida en la 4.ª semana de tratamiento.

El tratamiento, dada la buena respuesta clínica, la pronta negativización de los cultivos y la serología, y la relativa mala tolerancia a la medicación, se decidió suspenderlo en la octava semana cuando el enfermo había recibido un total de 1.200 mg. de anfotericina B.

Respecto a la visualización microscópica del hongo en el LCR hay que decir que se intentó con la tinción de tinta china, en la 3.ª punción, creyendo verse criptococos en el mismo, pero sin que se pudieran asegurar dada la poca experiencia en el mismo del observador.

El enfermo, como ya dijimos, fue controlado una vez dado de alta, con punciones lumbares mensuales. Los títulos de la seroaglutinación por látex que habían sido negativos en 2 ocasiones se positivizaron a títulos débiles a partir del 4.º mes. Se obtuvieron títulos de 1/32 en el 5.º mes y de 1/16 en el sexto.

ADENDUM. — Hacia el séptimo mes de enfermedad el paciente presentó nuevamente discretos signos clínicos: febrícula y cefalea, por lo que fue reingresado. Creció nuevamente *Criptococcus neoformans* en el

l. cefaloraquídeo, reinstaurándose nuevamente el tratamiento, esta vez doble, dada la buena tolerancia a la 5-FC en esta ocasión, a dosis de 0,3 mg/Kg/día de anfotericina B y 150 mg/Kg/día de 5-fluorocitosina. En la actualidad se halla en la 3.ª semana de la 2.ª tanda de tratamiento, sin sintomatología clínica y con mejor tolerancia a las drogas que la primera vez. Estamos pendientes de los resultados actuales de la p. del látex.

RESUMEN. — En resumen, creemos que es un caso interesante por varias razones:

1.ª Por la presentación relativamente aguda de la enfermedad. Casos de meningoencefalitis criptocócica fulminante como el presente han sido descritos por EVERETT, KUSKE y otros.

2.ª Por la positividad de todos los hemocultivos practicados a su ingreso, sin que se objetivaran cultivos positivos a otros niveles (esputo, orina, l. ascítico); y por la gran rapidez (48 h.) del crecimiento del hongo en todos los medios practicados, lo que sugiere un gran «inoculum» de hongos en el inicio de la enfermedad.

3.ª Por el importante interés pronóstico del seguimiento periódico del enfermo en este caso, mediante la práctica sistemática del látex para Ag. criptocócico, en la que se evidenció, previamente a la recaída clínica del enfermo, una elevación discreta de los títulos, tras haber sido negativos en 2 ocasiones.

Creemos que puede valorarse retrospectivamente como indicio de recaída de la enfermedad, de acuerdo con los trabajos de BENNETT y DIAMOND.

BIBLIOGRAFIA

GOODMAN, KAUFMAN: Diagnosis of Criptococcal Meningitis. N. Engl. J. of M., 285, 434-436, 1971.

SNOW, DISMUKES: Cryptococcal Meningitis, diagnostic value of Cryptococcal antigen on CSF. Arch. of In. M., 135, 1155-1157, 1975.

LEWIS, RABINOVICH: The wide spectrum of Cryptococcal infections. Am. J. of M. 53, 315-321, 1972.

EVERETT, KUSKE, y cols.: Cryptococcal infections of CNS.

DIAMOND, BENNETT: Pronostic factors in Cryptococcal meningitis. Annals of I. M., 80, 176-181, 1974.

BENNETT, DIAMOND: Disseminated cryptococcosis in man, decreased lymphocyt transformation in response to Cryptococcus neoformans. Jou. of Inf. dis., 127, 6, 694-697, 1973.

EDWARDS, SUTHERLAND, TYRER: Cryptococcosis of the CNS: Jou. Neur. Neurosurg. Psych., 33, 415-425. 1970.

SABESIN, FALLON: Hepatic failure as a manifestation of Cryptococcosis. Arch. of I. M., 111, 661-668, 1963.

SAROSI, PARKER: Amphotericin B in Cryptococcal Meningitis. Ann. of I. M., 71, 6, 1079-1087, 1969.

MILLER, BATES: Amphotericin B toxicity. Ann. I. M., 71, 6, 1089-1094, 1968.
BENNETT, J.: Chemotherapy of systemic mycoses (2 parts). N. Engl. of I. M., Jan 3 - Feb. 7 1974.
BENNETT, J.: Flucytosine. Ann. of I. M., 86, 319-322, 1977.
DRUITZ, SPICKARD: Treatment of Disseminated Mycotis infections. Am. Jou. of M., 45, 405-418, 1968.
SPICKARD, BUTTER: The improved prognosis of Cryptococcal Meningitis with Amphotericin B therapy. Am. Jou. Int. M., 58, 66-82, 1963.
UTZ, GARRIGUES: Therapy of Cryptococcosis with combination of Flucytosine and Amphotericin B. Jou. of Inf. dis., 132-4, 368-374, 1975.
BENNETT, DISMUKES y cols.: Amphotericin B - Flucytosine in Cryptococcal Meningitis. N. Engl. J. of In. M., 301-3, 126-131.