

Caso Clínico

Dra. Beatriz Pi
Dra. Virginia Antelo



Historia Clínica

- S.M. 28 años, pareja estable, 3 hijos.
- Trabajador rural, monteador.
- Tabaquista
- No otros AP a destacar.

FI :21 de Mayo

- **MC: Tendencia al sueño**
- EA: 3 días evolución, familiares notan tendencia al sueño, badiipsíquico, alteración de la marcha. En dicho contexto cefalea holocraneana, nauseas y vómitos. Refiere sensación febril, no chuchos de frio ni sudoración nocturna. No repercusión general. TU episodio aislado de incontinencia urinaria. TD sp



- AEA:

12.4.17 Infección respiratoria alta

Amoxicilina Clavulánico 7 días

5.5.17 Infección respiratoria alta

cefalea + náuseas y vómitos.

-Rx Tx

-Serología VIH N/R

Amoxicilina Clavulánico 7 días

- **Examen físico**

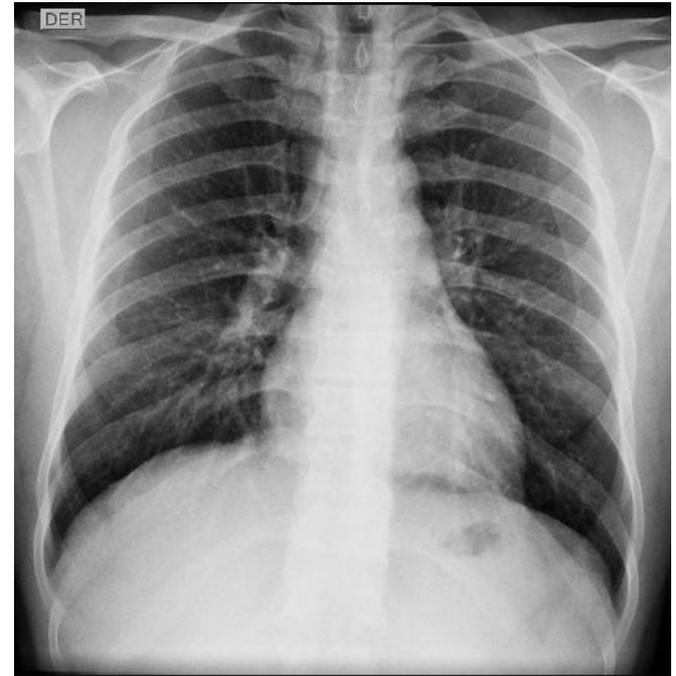
Vigil, desorientado, eupneico, apirético.

PyM normocoloreado.

BF no muguet oral. CV RR 72 cpm, no soplos.

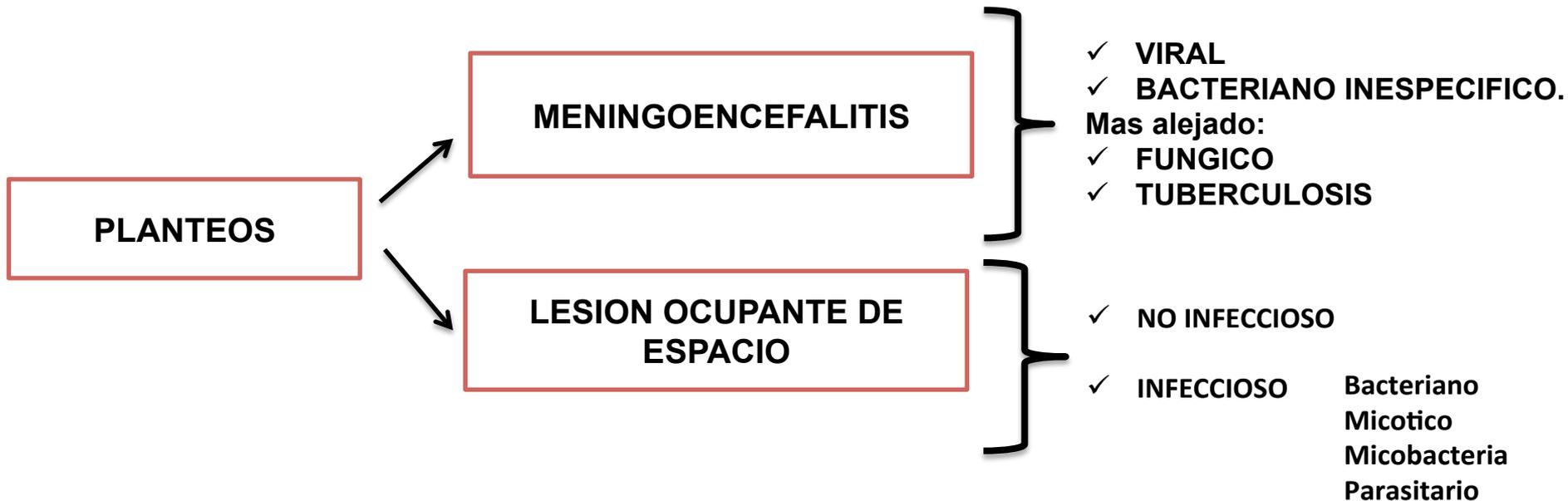
PP MAV presente bilateral. ABD no visceromegalias.

SNC vigil, desorientado, pares craneanos s/p, Sector espinal: Fuerzas, tono conservados ROT simétricos conservados Sensibilidad conservada. Sector meníngeo no rigidez de nuca. Marcha retropulsión y lateropulsión a izquierda.



En Suma:

- 28 años, trabajador rural sin elementos clínicos de inmunodepresión.
- Cuadro de filiación neurológica subagudo.
- Elementos de hipertensión endocraneana.
- Historia febril intermitente.
- Trastorno de la vigilia y focalidad neurológica.



TOMOGRAFIA DE CRANEO 21/5/17

- No alteraciones en densidad de parénquima encefálico.
- Sistema ventricular normal sin desplazamientos ni compresiones.
- Cisternas basales y surcos sin alteraciones.
- Sin desplazamiento de las estructuras de la línea media.



PARACLINICA

	21 DE MAYO
HB	13.1 g/dl
LEUCOCITOS	10.500 / mm ³ NTF 6950 LINF 2850
PLAQUETAS	341 000 / mm ³
CREATININEMIA	0.85 mg/dl
BT / FA /GGT	0.42 / 72 / 90
TGO/TGP	13 / 27
VIH ELISA / PCR	N/R /negativo
VES	36
PCR	1
TP	69%
HC inespecificos	Solicitud

Punción Lumbar	21 DE MAYO
PRESION DE APERTURA	Sin dato
COLOR	Incoloro
PROTEINORRAQUIA	0.54 g/l
GLUCORRAQUIA	0.58 g/l
CELULARIDAD	Leucocitos 370 eritrocitos 10 90% crenados
BACTERIOLOGICO	Solicitud
PCR GRUPO HERPES	Solicitud

Con planteo de Meningoencefalitis a liquido claro se inicia tratamiento empírico con Aciclovir 10 mg/kg/ 8h i/v



22/5/17 Valoración por Oftalmólogo (determinar elementos HTE)

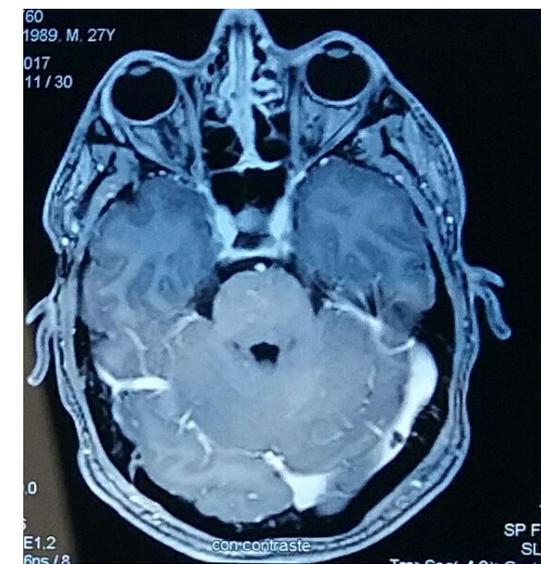
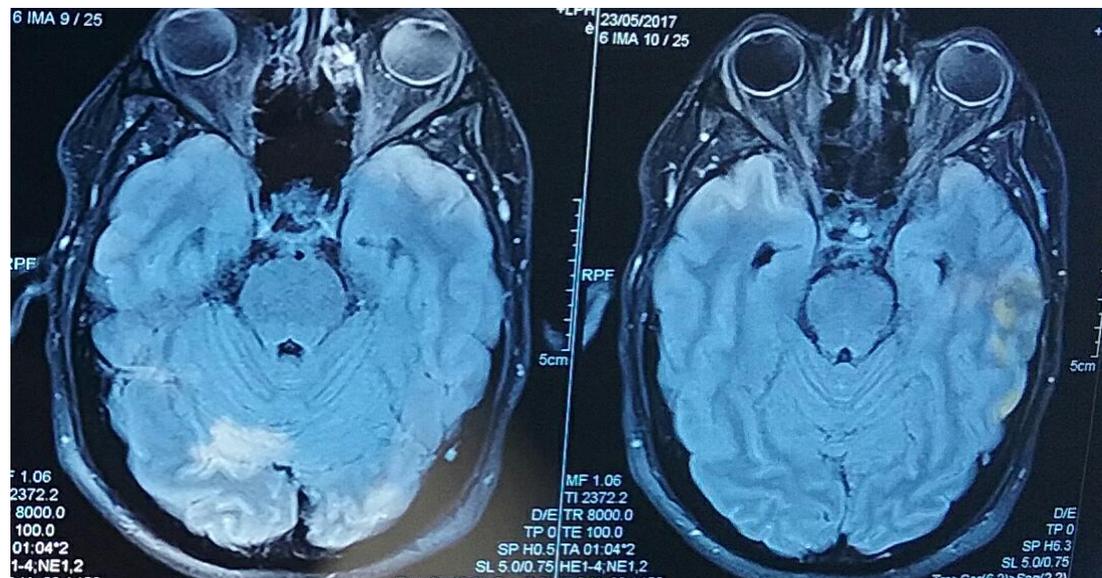
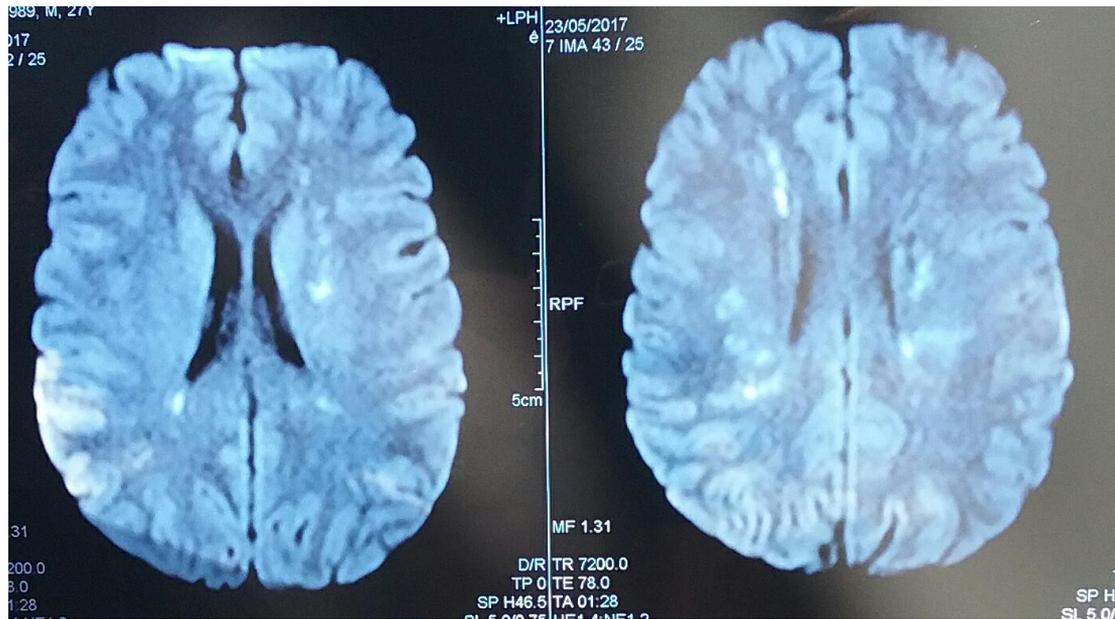
- AVSC 10/10
- Conjuntiva s/p, cornea transparente, iris, cristalino s/p.
- Fondo de ojo: edema de papila bilateral. Retina acolada sin lesiones ni hemorragias ni exudados. Macula y vasos s/p.

23/5/17 instala crisis epiléptica parcial

23/5/17 Angio RNM Cráneo

- Zonas de hiperintensidad (Flair y T2) cortico-subcortical zonas limítrofes paraventriculares, esplenio cuerpo calloso compatibles con **infartos venosos bihemisfericos.**
- **Trombosis del seno transversal izquierdo.**
- Zona de **defecto de relleno parcial de seno transversal derecho.**
- No se visualiza seno recto.
- Resto de estudio normal.





26/5/17 PARACLINICA - aislamientos

HC: informan desde laboratorio crecimiento de levaduras en HC (VITEK)

- Inespecíficos S/D 2/2
- Micológico *Cryptococcus neoformans* 2/2

LCR

- PCR grupo herpes : negativo
- Bacteriano inespecífico S/D
- Tinta china +
- Cultivo micológico desarrollo *Cryptococcus neoformans*
- Se envía muestra a laboratorio MSP que confirma aislamiento



En suma:

Meningoencefalitis a *Cryptococcus neoformans* en paciente VIH negativo /
Inmunocompetente (?)

Complicación 1: Trombosis seno transverso e
infartos venosos bi-hemisfericos



Tratamiento anti fúngico específico (26/5)

- Inducción: 14 días
Anfotericina B desoxicolato 0.7 mg/kg/día (65 mg) iv + Fluconazol 800 mg/ día iv
- Consolidación: 8 semanas
Fluconazol 400 mg/12hs / vo

Otros tratamientos recibidos:

- Anticoagulante Ribaroxaban 10 mg/día
- Anticonvulsivo Levetiracetam por crisis parciales.

Complicaciones:

- Flebitis MS, Hipopotasemia.
- Cefalea persistente: Requiere PL terapéutica

Evolución

- Culmina fase inducción exitosamente
- PL (día 14) Cultivo micológico negativo.
- Fase consolidación asintomático



Cryptococcus spp

- Género *Cryptococcus* : varias especies de levaduras capsuladas.
- Especies *C. neoformans var grubii* (serotipo A), *C neoformans var neoformans* (serotipo D), *C. gattii* (serotipos B y C) , híbridos *C neoformans-C gattii*, se asocian a infecciones en el hombre. Especies menos frecuentes *C.laurentii*, *C. albidus*, *C adeliensis* etc.
- Habitat: *C. neoformans* sobrevive en excrementos secos de palomas no expuestos a la luz solar y sobre otros guanos aviarios. *C.gattii* se ha encontrado en madera en descomposición, huecos de arboles, etc.
- Oportunista. Baja frecuencia en individuos inmunocompetentes.
- Asociado a inmunodepresión celular (VIH, neoplasias hematológicas, tumores sólidos, trasplantados, DM, cirrosis hepática, colagenopaías, uso de inmunosupresores)
- Afectación SNC, Pulmón, Hueso, Próstata, Riñón, Cutánea.

Fica A., et al. Criptococosis en pacientes inmunosuprimidos sin infección por VIH /SIDA: un nuevo problema clínico en Chile. Rev Chilena Infectol 2015;32(1) 73-79

Botero J., et al. Criptococosis en una paciente inmunocompetente. Informe de un caso. Revista CES Medicina 2003;17 (1) 51-56

Okamoto K., et al *Cryptococcus gattii* genotype VGIIa infection in man, Japan, 2007. Emerging Infectious Diseases. 2010; 7(16) 1155-1157



Criptococosis en Inmunocompetentes: Características

- Baja frecuencia: 0.4-5 casos/1000000 hab. (Reporte USA 1992-1994)
- Factores de riesgo ambientales: exposición a excremento de palomas, 10% de inmunocompetentes expuestos pueden desarrollar la enfermedad.
- Relación hombre-mujer 2-1.
- Especie *C. gattii* mas frecuentemente aislada (discutido-bibliografia discordante)
- Mayor edad.
- En general infecciones localizadas o subclinicas.
- Puede comportarse como infección severa diseminada.
- LCR: mayor pleocitosis y proteinorraquia.
- Menor frecuencia HC + para hongos.
- Tinta china menor sensibilidad (50%) que en inmunodeprimidos.
- Prueba de antígeno capsular alta sensibilidad LCR o suero 90%
- Mayor porcentaje de anomalías en neuroimagen (abscesos, realce meníngeo, hidrocefalia, infarto cerebral).
- Mayor mortalidad

-Fica A., et al. Criptococosis en pacientes inmunosuprimidos sin infección por VIH /SIDA: un nuevo problema clínico en Chile. Rev Chilena Infectol 2015;32(1) 73-79

-Mirza S A., et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: An update from population based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000 Clin Infect Dis 2003;36:789-794

-Okamoto K., et al Cryptococcus gattii genotype VGIIa infection in man, Japan, 2007. Emerging Infectious Diseases 2010; 7(16) 1155-1157





ORIGINAL ARTICLE

Different presentations and outcomes between HIV-infected and HIV-uninfected patients with Cryptococcal meningitis

Chia-Hung Liao ^{a,b}, Chih-Yu Chi ^a, Yi-Jen Wang ^a, Shu-Wen Tseng ^a,
Chia-Huei Chou ^a, Cheng-Mao Ho ^a, Po-Chang Lin ^a, Mao-Wang Ho ^{a,*},
Jen-Hsian Wang ^{a,c}

Estudio retrospectivo 1995-2009
Taiwan

72 Criptococosis meníngeas
confirmadas.

19 VIH+ / 53 VIH(-)

Objetivo: analizar diferentes
presentaciones clínicas, factores
predisponentes y respuesta
terapéutica.

VIH (-) : 66% 1 Factor de riesgo
34% > 2 Factores de riesgo
0% sin Factores de Riesgo

Table 1 Demographics and characteristics

	HIV-infected	HIV-uninfected	<i>p</i>
Male/Female, <i>n/n</i>	17/2	37/16	0.125
Age, mean no. years ± SD [#]	33.3 ± 7.4	55.3 ± 15.7	<0.001*
Predisposing factors			
Corticosteroid use, <i>n</i> (%)	0/19 (0%)	13/53 (24.5%)	0.015*
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	0/19 (0%)	12/53 (22.6%)	0.028*
Liver cirrhosis, <i>n</i> (%)	0/19 (0%)	12/53 (22.6%)	0.028*
Chronic kidney disease, <i>n</i> (%)	0/19 (0%)	9/53 (17.0%)	0.100
Autoimmune disease, <i>n</i> (%)	0/19 (0%)	5/53 (9.5%) ^a	0.316
Solid organ transplant, <i>n</i> (%)	0/19 (0%)	2/53 (3.8%)	>0.999
Malignancy, <i>n</i> (%)	2/19 (10.5%) ^b	6/53 (11.3%) ^c	>0.999
Concurrent opportunistic infections, <i>n</i> (%)	14/19 (73.7%) ^d	NA	NA
CD4, /mm ³ , median (range)	28.5 (6–140)	NA	NA
HIV viral load, log ₁₀ copies/mL, mean ± SD [#]	4.84 ± 0.81	NA	NA
Charlson comorbidity index, mean ± SD [#]	6.7 ± 1.1	4.7 ± 3.4	0.014*

CM, cryptococcal meningitis; NA, not applicable; SD, standard deviation.

* *p* < 0.05; [#] student's *t* test.

^a Systemic lupus erythematosus (2/53), autoimmune hemolytic anemia (2/53), rheumatoid arthritis (1/53).

^b Kaposi's sarcoma of the lungs (1/19) and duodenal lymphoma (1/19).

^c Lymphoma (2/53), hematological malignancy (2/53), prostate cancer (2/53).

^d Opportunistic infection: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (5/19), candidiasis (4/19), tuberculosis (3/19), nontuberculosis mycobacterium (2/19), herpes simplex (2/19), cytomegalovirus (1/19).



Table 2 Presenting clinical symptoms and laboratory data

	HIV-infected	HIV-uninfected	<i>p</i>
Fever, <i>n</i> (%)	7/19 (36.8%)	24/53 (45.3%)	0.524
Headache, <i>n</i> (%)	11/19 (57.9%)	25/53 (47.2%)	0.114
Altered mental status, <i>n</i> (%)	5/19 (26.3%)	25/53 (47.2%)	0.422
Visual symptoms, <i>n</i> (%)	0/19 (0%)	11/53 (20.8%)	0.031*
Auditory symptoms, <i>n</i> (%)	0/19 (0%)	6/53 (11.3%)	0.331
Seizure, <i>n</i> (%)	1/19 (5.3%)	7/53 (13.2%)	0.672
No neurologic symptoms, <i>n</i> (%)	3/19 (15.8%)	0/53 (0%)	0.016*
Symptoms duration, days, median (range) [#]	10 (0–60)	18 (3–110)	0.048*
Symptoms duration <30 days	13/16 (81.3%)	32/45 (71.7%)	0.428
Open pressure ≥ 20 cmH ₂ O, <i>n</i> (%)	9/13 (69.2%)	26/35 (74.3%)	0.728
CSF WBC, /μL median (range) [#]	2 (0–167)	107 (0–1080)	0.003*
Mononuclear cells predominant, <i>n</i> (%) ^a	6/7 (85.7%)	31/41 (75.6)	>0.999
CSF protein, mg/dL median (range) [#]	37 (0–173)	106 (1–4500)	0.054
CSF glucose, mg/dL median (range) [#]	45 (6–65)	35 (1–173)	0.806
CSF culture positive, <i>n</i> (%)	17/19 (89.5%)	32/53 (60.4%)	0.020*
CSF CrAg titer ≥1:512, <i>n</i> (%)	8/17 (47.1%)	20/47 (42.6%)	0.748
CSF India Ink positive, <i>n</i> (%)	12/18 (66.7%)	28/46 (60.9%)	0.667
Cryptococemia, <i>n</i> (%)	10/19 (52.6%)	11/53 (20.8%)	0.009*
Serum CrAg titer ≥1:512, <i>n</i> (%)	8/14 (57.1%)	13/34 (38.2%)	0.230
Other site culture positive, <i>n</i> (%)	1/19 (5.3%) ^b	4/53 (7.5%) ^c	>0.999
Chest film: mass or nodule lesion, <i>n</i> (%)	8/19 (42.1%)	11/49 (20.8%)	0.105
infiltrates, <i>n</i> (%)	3/19 (15.8%)	12/49 (24.5%)	0.530
Brain image: hydrocephalus, <i>n</i> (%)	4/14 (28.6%)	15/49 (30.6%)	0.553
hypodense lesions, <i>n</i> (%)	5/14 (35.7%)	13/49 (26.5%)	0.986
meningeal enhancement, <i>n</i> (%)	3/14 (21.4%)	4/49 (8.2%)	0.177

CrAg, cryptococcal antigen.

* *p* < 0.05. [#]student's *t* test.^a Differential counting was only performed as the result of white blood cell count ≥10/μL.^b Sputum culture.^c Ascites: 1 patient; urine: 3 patients.

Mortality			
Day 30 mortality, <i>n</i> (%)	0/19 (0%)	10/53 (18.9%)	0.054
Day 90 mortality, <i>n</i> (%)	1/19 (5.3%)	16/52 (30.8%)	0.029*

CM, cryptococcal meningitis; IICP, increased intracranial pressure; LP, lumbar puncture.

**p* < 0.05. [#]student's *t* test.

Clínica

LCR

Citoquímico

Confirmación etiológica

Mortalidad

Conclusiones

Menor mortalidad en población VIH+

-Diagnostico mas precoz

-Menor respuesta inflamatoria LCR

-Tratamiento mas intensivo de hipertension endocraneana

Complicación 2

- **18/8/17** perdida gradual agudeza visual bilateral a predominio derecho . No cefalea, no vómitos, no foto/acusofobia, no nuevos síntomas motores. No fiebre.
- Oftalmólogo (1): AVSC Der 2/10 Izq 7/10. Fondo de ojo: edema de papila bilateral, retina acolada sin lesiones.
- Internista : RNM control
- RNM 13/9/17 Sin evidencia actual de trombosis venosa. En parénquima encefálico focos de alta señal (T2) en sustancia blanca periventricular sin realce ni restricción probablemente secuelar al cuadro previo.
- Oftalmólogo (2) Edema de ambos nervios opticos probablemente secundaria a trombosis seno transverso. Tratamiento corticoideo sistémico total 5 semanas.
- Dado antecedente reciente Meningoencefalitis a *Cryptococcus neoformans* y exposición a fármacos inmunosupresores se plantea profilaxis secundaria Fluconazol 200 mg día.



26/5/17

INDUCCION
Anfotericina B
+ Fluconazol
2 semanas

10/8/17

CONSOLIDACION
Fluconazol
8 semanas

14/9/17

Profilaxis secundaria
Fluconazol
200mg dia

OFTALMOLOGO
AVSC 10/10
Edema de papila

OFTALMOLOGO
AVSC OD 2/10
OI 7/10
Edema de papila

18/8/17

PREDNISONA
5 SEMANAS DOSIS
DECRECIENTES



28 años VIH negativo Meningoencefalitis a
C.neoformans

Complicación 1: Trombosis senos venosos

Complicación 2: Neuritis óptica

¿Inmunocompetente?

Se plantea junto a equipo de Medicina Interna interconsulta a Medico Internista consultante para completar valoración de enfermedades inmunomediadas o inmunodebilitantes.



EXAMENES REALIZADOS

Antitrombina III	137	N
Prot C funcional	108	N
Prot S funcional	35	74-146
Lipoproteina A	17.9	N
Factor V Leiden	Homocigoto normal	
Ag S VHB	N/R	
Serologia VHC	N/R	
IgA suero	97	N
IgM suero	236	40-230
IgG suero	707	N
Complemento C3	125	N
Complemento C4	23	N
PEF	Hiper alfa1 y alfa2 globulinemia	



Neuritis óptica

- Proceso inflamatorio del nervio óptico.
- Causa más frecuente de pérdida de la visión aguda en adultos jóvenes.
- Buen pronóstico visual.
- Puede estar asociado a esclerosis múltiple con frecuencia, como debut de la enfermedad o desarrollar ésta en los años posteriores.

Manifestaciones Clínicas Típicas:

- Disminución de la agudeza visual desde leve a severa.
- Instalación aguda-subaguda
- Discromatopsia
- Dolor con movimientos oculares
- Unilateral

Manifestaciones Clínicas Atípicas

- Inicio simultáneo bilateral
- Ausencia de dolor ocular
- No mejoría a las 6 semanas del inicio
- Pérdida progresiva de la agudeza visual más allá de las 2 semanas
- Fondo de ojo; hemorragias retinianas

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de neuritis óptica.

Etiología	Enfermedad
Isquémica	NOAI* arterítica
	NOAI no arterítica
Tóxico/metabólica	Radiación
	Fármacos y tóxicos
	Carencial
Infecciosa	Sífilis, tuberculosis, Lyme
	CMV**, hongos, sinusitis paranasales
Parainfecciosa/Autoinmune	Postinfecciosa
	Postvacunal
	Paraneoplásica
Neoplásica	Tumores de nervio óptico
	Masa intracraneales
	Metástasis
	Abscesos
	Aneurismas
Hereditaria	Neuropatía óptica de Leber
	Sarcoidosis
Inflamatoria/vasculítica	Granulomatosis de Wegener
	Lupus
	Sjögren
	Behçet
Desmielinizante	Idiopática
	Esclerosis múltiple
	Neuromielitis óptica

* NOAI: Neuritis óptica anterior isquémica

** CMV: Citomegalovirus

Infecciosa

Resultado de infección directa del nervio óptico por el M.O.

Inmunocompetentes-Inmunodeprimidos

Parainfecciosa

Daño del Nervio óptico secundario a respuesta inmune por infección sistémica.

1-3 semanas post infección



Oftalmopatía en Criptococosis meningea

- 1 de cada 3 pacientes que desarrolla meningitis por *Cryptococcus sp* se observa algún tipo de compromiso visual.

Mecanismos:

→ Criptococosis ocular : endoftalmitis

→ Coroiditis

→ neuropatía óptica-aracnoiditis retroquiasmática: alteración campo visual eventualmente reversible.

→ Vasculitis por criptococo : Invasión del Nervio óptico y quiasma por el microorganismo: amaurosis bilateral. Necrosis fulminante de la vía visual anterior.

→ **edema de papila crónico** : Pérdida de la visión de carácter progresiva.

En el 30% de los afectados por edema de papila puede ocasionar déficit de la agudeza visual que puede llegar a atrofia de papilas. En 9% puede haber compromiso oculomotilidad.

Aprendizaje

- Importancia de antecedentes epidemiológicos para búsqueda etiológica.
- Importancia de incluir estudios micológicos en el análisis del LCR en VIH+ y en VIH (-).
- Estudio de elementos de inmunocompromiso además de serología para VIH y enfermedades inmunomediadas frente a infecciones por microorganismos oportunistas.
- Enfatizar compromiso visual en estos pacientes, tomándolos como una verdadera urgencia.
- Profilaxis secundaria para infecciones oportunistas al incorporar fármacos inmunosupresores .

