

Criptococosis diseminada en un adulto mayor inmunocompetente: a propósito de un caso clínico

Disseminated Cryptococcosis in an Immunocompetent Older Adult: A Case Report

Recibido: 25 enero 2022 | Aceptado: 01 abril 2022

ANDREA MEJÍA GRUESO^a

Médica residente de Geriátría, Instituto de Envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0378-9399>

SERGIO ALEJANDRO MORALES

Médico residente de Geriátría, Instituto de Envejecimiento, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8532-2305>

VALENTINA DÁVILA RUALES

Médica residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6563-2939>

LUIS CARLOS VENEGAS-SANABRIA

Médico geriatra, Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Rosarista para el Estudio del Envejecimiento y la Longevidad (IREEL), Hospital Universitario Mayor (Méderi), Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8260-9108>

^a Autora de correspondencia: mejia-andrea@javeriana.edu.co

Cómo citar: Mejía Grueso A, Morales SA, Dávila Ruales V, Venegas-Sanabria LC. Criptococosis diseminada en un adulto mayor inmunocompetente: a propósito de un caso clínico. *Univ. Med.* 2022;63(2). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-3.crip>

RESUMEN

La criptococosis es una enfermedad fúngica de distribución global, con mayor incidencia en los países desarrollados. Usualmente se da en personas inmunosuprimidas y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. Su presentación diseminada es inusual en personas inmunocompetentes, y en los adultos mayores aumenta el riesgo de mortalidad, debido a manifestaciones clínicas atípicas y a los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento. El artículo presenta el caso de una mujer de 83 años con síndrome confusional agudo subtipo motor hipoactivo, que progresó a estupor y declinación funcional de rápida instauración. Por signos de irritación meníngea, se le realizaron una punción lumbar y *film array* meníngeo, que fue positivo para *Cryptococcus*. Se obtuvo serología para VIH, que no fue reactiva. Se descartaron otras causas de inmunosupresión, y dado el antígeno sérico para *Cryptococcus neoformans* reactivo en 400 diluciones, se consideró un caso de criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente.

Palabras clave

criptococosis; *Cryptococcus neoformans*; inmunocompetencia; adulto mayor.

ABSTRACT

Cryptococcosis is a fungal disease of global distribution, with higher incidence in developed countries. It usually occurs in immunosuppressed patients and is associated with high morbidity and mortality. Its disseminated presentation is very rare in immunocompetent individuals, and in older adults it increases the risk of mortality due to its atypical

presentation and the physiological changes associated with aging. We present the case of an 83-year-old woman with acute confusional syndrome, hypoactive motor subtype, who progressed to stupor, and had functional decline of rapid onset. She presented signs of meningeal irritation, so a lumbar puncture and meningeal film array was performed. The array was positive for *Cryptococcus*. HIV serology was obtained, which was non-reactive. Other causes of immunosuppression were ruled out and given that the serum antigen for *Cryptococcus neoformans* was reactive in 400 dilutions, it was considered a case of disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient.

Keywords

cryptococcosis; *Cryptococcus neoformans*; immunocompetence; elderly.

Introducción

La criptococosis es una de las enfermedades fúngicas invasivas más comunes en los seres humanos, con alrededor de un millón de nuevos casos cada año (1). En Colombia, un estudio clínico epidemiológico en el periodo 1997-2005 encontró una incidencia promedio anual en la población general de 2,4 casos por millón de habitantes, sobre todo en aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), y alrededor de tres casos por cada mil habitantes (2). Esto nos muestra la gran importancia y relevancia de esta infección en la población general, pero especialmente en aquellas personas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sida o algún grado de inmunosupresión, como en enfermedades primarias, sin olvidar que también puede desarrollarse en individuos aparentemente inmunocompetentes.

Los pacientes VIH negativos previamente sanos que son infectados con *Cryptococcus neoformans* o *Cryptococcus gattii* evidencian una marcada heterogeneidad y la presentación clínica puede verse influenciada por la respuesta inmunitaria de cada huésped, por las especies de hongos o por las diferencias de linaje. El curso suele ser más crónico, a menudo no presenta fiebre, y ello puede llevar a un retraso en el diagnóstico. Las secuelas inflamatorias, incluida la hidrocefalia, pueden estar en el momento del diagnóstico o durante el tratamiento, y se notifican con mayor frecuencia con *C. gattii*,

debido a que induce la secreción de mayores concentraciones de citocinas proinflamatorias (3).

En cuanto al estudio diagnóstico imagenológico, la resonancia magnética nuclear cerebral (RMN) puede detectar alteraciones patológicas y algunas características patognomónicas, incluidos los espacios de Virchow-Robin dilatados, pseudoquistes, criptocomas e infartos corticales y lacunares (3). La respuesta al tratamiento dirigido depende principalmente de la severidad del cuadro y de las características individuales del huésped, que permitan responder de forma adecuada a la infección (4).

Caso clínico

El caso corresponde a una mujer de 83 años con un cuadro clínico que inició en julio de 2020, consistente en episodios de cefalea de intensidad moderada, y para lo cual consultó al servicio de neurología de forma ambulatoria. Le realizaron una RMN cerebral que documentó enfermedad de la sustancia blanca y posible gliosis de compromiso de pequeño vaso, para la cual se le indicó manejo en casa con dexametasona y sumatriptán. Se desconocen las dosis. Sin embargo, en la mujer persistió la cefalea, asociada con episodios eméticos y vértigo. A finales de agosto de 2020, cayó desde su propia altura sin pérdida del conocimiento, con tendencia a la somnolencia en los 15 días posteriores; por esto, fue remitida de consulta externa de geriatría al servicio de urgencias, por deterioro del estado de conciencia, síndrome confusional agudo subtipo motor hipoactivo y declinación funcional.

Dentro de sus antecedentes, se encontraba el diagnóstico de hipertensión arterial, en manejo con metoprolol (50 mg al día) y losartán (50 mg cada 12 horas); osteoporosis sin manejo, y suplencia con calcitriol (0,5 mg al día). Tuvo una resección de un carcinoma de piel (se desconocen los resultados de patología), estuvo expuesta a biomasa durante 50 años y fue fumadora de un cigarrillo al día durante 30 años (ya suspendido). Adicionalmente, la hija refirió que desde un

año atrás, todos los días, la paciente hacía “nebulizaciones” con eucalipto, como manejo “broncodilatador”.

En cuanto a su situación basal, antes del inicio del cuadro clínico, la paciente era independiente para sus actividades básicas de la vida diaria (Barthel 100/100); sin embargo, por su deterioro funcional de rápida progresión, llegó a la dependencia total para la realización de actividades básicas (Barthel 0/100) en el momento del ingreso al servicio de urgencias.

Se le tomaron exámenes paraclínicos (tabla 1) y una tomografía axial computarizada (TAC) simple de cráneo documentó enfermedad cerebrovascular en la arteria cerebelosa superior, de tiempo de evolución desconocido. Fue valorada por el servicio de neurología, que, ante alteración del estado de conciencia, rigidez nuchal, afectación del reflejo vestibulo-ocular y alteración del sexto par craneal bilateral, consideró un síndrome de hipertensión endocraneana. Por ello, se le realizó una punción lumbar de la cual se obtuvo un líquido color ámbar con presión de apertura de 40 cm H₂O (tabla 1).

Tabla 1
Resultados de los exámenes paraclínicos

Paraclínicos	Resultado	Valor de referencia
Leucocitos	9 × 10 ³ /uL	4,5-10,0 × 10 ³ /uL
Neutrófilos	7,7 × 10 ³ /uL	2,1-6,1 × 10 ³ /uL
Linfocitos	0,6 × 10 ³ /uL	1,3-3,5 × 10 ³ /uL
Hemoglobina	15,7 g/dL	12,5-16 g/dL
Hematocrito	45,5 %	37-47 %
Plaquetas	254,7 × 10 ³ /uL	150-450 × 10 ³ /uL
Proteína C reactiva	1,12 mg/dL	0-0,5 mg/dL
Sodio	134 mmol/L	135-145 mmol/L
Potasio	3,0 mmol/L	3,5-5,1 mmol/L
Cloro	96 mmol/L	101-109 mmol/L
Leucocitos LCR	279 células/mm ³	Menos de 5
Glucosa LCR	20 mg/dL	Mayor a 50 mg/dL
Proteínas LCR	252,16 mg/dL	15-45 mg/dL
VDRL LCR	No reactivo	No reactivo
Coloración Gram LCR	Levaduras (criptococo)	No se observan gérmenes
Tinta China LCR	Positivo	Negativo
Film array meníngeo	<i>Cryptococcus neoformans</i> /C. <i>gattii</i>	Negativo
VIH	0,06 S/CO	Menor a 1: no reactivo
Criptococo antígeno LCR	1/2560 dls: positivo	1,0-1,5 ng/ml
Criptococo neoformans antígeno	1:400 dls: reactivo	No reactivo

LCR: líquido cefalorraquídeo;
VDRL: prueba serológica para sífilis.

Se obtuvo un *film array* meníngeo positivo para *C. neoformans/gattii*, con el cual se diagnosticó criptococosis meníngea. Se complementaron los estudios, obteniendo serología de VIH no reactiva, TAC de tórax y abdomen sin compromiso neoplásico ni infeccioso aparentes, RMN cerebral con signos de encefalitis y ventriculitis (figura 1) y antígeno sérico para *Cryptococcus neoformans* reactivo. Se consideró un caso de criptococosis diseminada en una paciente inmunocompetente, con factores de mal pronóstico dados por edad, número de diluciones del antígeno (tabla 1), tiempo de inicio de terapia y compromiso cerebral. Se inició el manejo con anfotericina B (1 mg/kg al día) y flucitosina (25 mg/kg cada 6 h), sin problemas en su consecución.

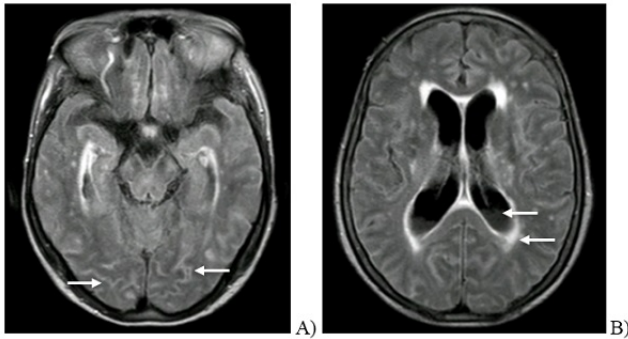


Figura 1.
RMN con contraste.
Secuencia FLAIR que demuestra (A) hiperintensidad de la sustancia blanca periventricular, profunda y subcortical. B) Hiperintensidad lineal de la pared del sistema ventricular, con material de señal intermedia que ocupa las astas ventriculares como signos de ventriculitis

Durante la evolución clínica, hacia el día 14 de manejo antifúngico dirigido, la mujer persistió con deterioro del estado de conciencia, así como con taquicardia, polipnea, sibilancias y aumento de los requerimientos de oxígeno suplementario. Dado el antecedente de tabaquismo, clínica y hallazgos imagenológicos, se consideró una exacerbación de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica y se optimizó el manejo broncodilatador. Sin embargo, los gases arteriales evidenciaron una acidemia metabólica severa, con hiperlactatemia y anión gap normal, por lo que se planteó una alteración de posible etiología gastrointestinal o tubulopatía asociada con el uso de anfotericina B. Continuó su deterioro clínico y en contexto de una evolución tórpida y un mal pronóstico neurológico, se reorientó el esfuerzo terapéutico a control de síntomas, con apoyo del servicio de cuidados paliativos y ética clínica. Posteriormente, la paciente falleció.

Discusión

El *Cryptococcus* es el hongo más común que causa infecciones graves, con más de 30 especies descritas, pero el *C. neoformans* y el *C. gattii* son los únicos que comúnmente son patógenos,

debido a su capacidad para crecer a 37 °C y a la presencia de otros factores de virulencia, como la producción de melanina y presencia de una cápsula protectora en su estructura (5). En Colombia, el hábitat natural de *C. gattii*, común en inmunocompetentes, está en flores y oquedades de árboles como eucaliptos, acacias, ficus y almendros. Entre tanto, el *C. neoformans*, común en inmunosuprimidos, se encuentra en heces de palomas y árboles de eucalipto (6).

Aunque se ha documentado que la infección afecta a casi todos los órganos y tejidos, el *Cryptococcus* spp. tiene una fuerte predilección por el sistema nervioso central. Este neurotropismo se ha relacionado con una serie de factores de virulencia específicos (los cuales facilitan que penetre la barrera hematoencefálica), y dentro de estos se encuentran las metaloproteinasas y ureasas específicas, enzimas que causan neuroinmunomodulación, una lacasa que utiliza dopamina, y otros mecanismos que facilitan la supervivencia en el cerebro (7).

El compromiso inmunitario enmarcado en la inmunosenescencia, proceso normal del envejecimiento, implica que se limita la posibilidad de desarrollar una respuesta inflamatoria adecuada. Los principales cambios en la inmunidad celular con el envejecimiento son la disminución en el conteo absoluto de CD3, CD4 y CD8; el aumento de células T activas periféricas; la reducción de linfocitos T vírgenes; las alteraciones en las señales de transducción y proliferación linfocitaria, y un incremento en la expresión de citocinas.

En cuanto a la inmunidad humoral, se acrecientan las concentraciones de IgA e IgG, disminuye el número total de linfocitos B y crece la producción de autoanticuerpos. En la inmunidad innata, aumentan las células NK, con disminución en su función, se altera la función de los neutrófilos y macrófagos y se incrementa la producción de citocinas proinflamatorias (8). Esto se relaciona con una alteración de la respuesta a nuevos antígenos, lo que hace que sea mayor el tiempo de evolución de los síntomas. Particularmente en personas inmunosuprimidas, la duración desde el inicio

de la infección hasta el inicio de los síntomas puede variar entre 44 y 19 días, respectivamente (9). Así mismo, los adultos mayores tienden a evidenciar un compromiso infeccioso más severo o manifestaciones atípicas, con presentación clínica menos florida, disminución de la respuesta a tratamientos, o manifestarse en forma de grandes síndromes geriátricos, como delirium, caídas, incontinencia, inmovilidad o declinación funcional, lo cual confiere un aumento en la morbilidad y mortalidad (2,10).

El manejo en pacientes inmunocompetentes se caracteriza por una fase de inducción de al menos 4 semanas con anfotericina B más flucitosina, con un control de punción lumbar a las 2 semanas de haberse iniciado el tratamiento. Según el compromiso neurológico (aumento en la presión intracraneal, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune o criptocomas), el tratamiento se puede extender a 6 semanas; posteriormente, con una fase de consolidación y una fase de mantenimiento (4). La nefrotoxicidad por anfotericina B aparece en un 4%-80% de los pacientes tratados, y asociada con los cambios relacionados con el envejecimiento, en los cuales hay alteración en la filtración glomerular, menor depuración de sustancias tóxicas, mayor vulnerabilidad patológica, toxicidad incrementada por fármacos y tendencia al desbalance hidroelectrolítico, como en el caso de la paciente aquí presentada (11).

Conclusión

Este caso muestra la presentación atípica de una enfermedad infecciosa en el adulto mayor aparentemente inmunocompetente, en que la alteración del estado de conciencia y el deterioro funcional de rápida instauración son factores relacionados con el pronóstico. Adicionalmente, se evidenció que los factores relacionados con un peor pronóstico incluyen la edad, el número de diluciones del antígeno, el tiempo de inicio del manejo farmacológico y el compromiso cerebral. El delirium es uno de los grandes síndromes geriátricos, como manifestación frecuente de una

enfermedad aguda, con una fuerte asociación con fragilidad y un marcador de disminución de la reserva cerebral y neurocognitiva. Por esto, son muchos los factores precipitantes y predisponentes asociados con el delirium, y es de gran importancia tener en cuenta las entidades infecciosas, como parte del diagnóstico diferencial, en casos clínicos atípicos de las enfermedades en el adulto mayor, y reconocer que el tiempo de instauración del compromiso clínico, funcional y mental puede relacionarse con patologías poco comunes.

Conflicto de intereses

Ninguno

Agradecimientos

A la paciente y su hija, por permitirnos contar su historia y enriquecer las reflexiones sobre esta patología en el adulto mayor.

Referencias

1. Franco-Paredes C, Womack T, Bohlmeier T, Sellers B, Hays A, Patel K, et al. Management of *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):348–55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70945-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70945-4)
2. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, Restrepo Á, Agudelo CI, Castañeda E, Grupo Colombiano para el Estudio de la Criptococosis. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultado de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica*. 2007;27:94-109. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v27i1.236>
3. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*.

- 2017;13(1):13-24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.167>
4. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *CID*. 2010;50(3):291-322. <https://doi.org/10.1086/649858>
5. Byrnes EJ 3rd, Bartlett KH, Perfect JR, Heitman J. *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals. *Microbes Infect*. 2011;13:895-907. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.05.009>
6. Granados DP, Castañeda E. Isolation and characterization of *Cryptococcus neoformans* varieties recovered from natural sources in Bogotá, Colombia, and study of ecological conditions in the area. *Microb Ecol*. 2005;49:282-90. <https://doi.org/10.1007/s00248-004-0236-y>
7. Coelho C, Bocca AL, Casadevall A. The tools for virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Adv Appl Microbiol*. 2014;87:1-41. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800261-2.00001-3>
8. Ginaldi L, Loreto MF, Corsi MP, Modesti M, De Martinis M. Immunosenescence and infectious diseases. *Microbes Infect*. 2001;3(10):850-7. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(01\)01443-5](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(01)01443-5)
9. Lizarazo J, Chávez 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 [internet]*. 2012;37(2):49-61. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482012000200002
10. Morales A, Rosas GM, Yarce E, Paredes YV, Rosero M, Hidalgo A. Condiciones médicas prevalentes en adultos mayores de 60 años. *Acta Med Colomb*. 2016;41(1):21-8.
11. Mada P, Nowack B, Cady B, Joel Chandranesan AS. Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient. *BMJ Case Rep*. 2017:1-3. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218461>