

Criptococosis meníngea asociada a Diabetes Mellitus tipo 2: Presentación de un caso en el Hospital Clínico Viedma. Cochabamba, Bolivia, 2015

Cryptococcal meningitis associated with type 2: diabetes mellitus. a case report from the hospital Clínico Viedma in Cochabamba, Bolivia, 2015.

Angélica Rocío Paz Zabala^{1,3,c}, Hazel Vivian Soliz Alconz^{1,3,c}, Zenia Claros Coca^{1,3,c},
María del Rosario Castro Soto^{1,2,a,b}

Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica degenerativa que ocasiona disminución del estado inmunitario, originando que el cuerpo sea propenso a organismos oportunistas como el *Criptococo neoformans*. Se presenta a un paciente masculino de 59 años de edad, agricultor con antecedente de diabetes mellitus no controlada e hipertensión arterial no tratada. Es referido del Hospital Manuel Ascencio Villarreal de Punata al servicio de emergencias del Hospital Clínico Viedma de la ciudad de Cochabamba, por presentar alteración del estado de conciencia. Se procede a internarlo presentando al examen físico: presión arterial de 140/80 mmHg; se realiza estudios de gabinete, destacando: citoquímico de líquido cefalorraquídeo positivo para tinta china, glicemia elevada de 150 mg/dl y glucosa en examen de orina (+++). Se determinan los diagnósticos de: Criptococosis meníngea, Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial. Se instaura tratamiento con fluconazol y anfotericina B e insulina. El paciente evoluciona de forma desfavorable, falleciendo por paro cardiorrespiratorio. La infección por *Criptococo neoformans* ha sido descrita y relacionada ampliamente con los pacientes con VIH, pero con el advenimiento de la nueva era y los nuevos estilos de vida adquiridos la diabetes mellitus se ha posicionado entre las más importantes patologías crónicas que afecta a la humanidad, teniendo como consecuencia un aumento de la susceptibilidad de la población afectada al *Criptococo neoformans*.

Palabras claves: meningitis criptocócica, diabetes mellitus, inmunosupresión.

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic degenerative disease that causes decreased immune status, causing the body prone to opportunistic organisms such as *Cryptococcus neoformans*. Male 59 years, farmer with a history of diabetes mellitus and hypertension both untreated. He is referred to the Hospital Manuel Ascencio Villarreal from Punata to the emergency room of the Hospital Clínico Viedma from Cochabamba to present altered state of consciousness. Proceed to intern presenting the physical examination: blood pressure of 140/80 mmHg and study cabinet, highlighting: cytochemical positive of cerebrospinal fluid for ink, elevated blood glucose 150 mg/dl and glucose in the urinalysis (+++). Cryptococcal meningitis, type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension is determined. The treatment was with fluconazole and amphotericin B and insulin. The patient evolved unfavorably, dying of cardiac arrest. *Cryptococcus neoformans* infection has been widely described and related to patients with HIV, but with the advent of the new era and new lifestyles acquired diabetes mellitus has positioned itself among the major chronic diseases affecting humanity, having resulted in an increased susceptibility of the affected population to *Cryptococcus neoformans*.

Keywords: cryptococcal meningitis, diabetes mellitus, immunosuppression.

La *criptococosis* es una infección micótica de distribución mundial, su incidencia ha ido aumentando en los últimos 20 años debido a la epidemia de enfermedades y terapias inmunosupresoras del inicio del siglo XXI¹.

Esta micosis está causada por el complejo *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. El *C. neoformans* afecta esencialmente a personas inmunocomprometidas y *C. gattii* a pacientes inmunocompetentes expuestos al nicho ecológico del hongo².

El habitat para la variedad *gattii* y *neoformans* son la excreta de palomas y árboles de eucalipto, sin embargo para *C. gattii* su hábitat es más amplio¹.

La forma de transmisión es por la inhalación de esporas, que da lugar a una neumonía auto limitada resolviéndose en algunas semanas o meses aún sin tratamiento. Subsiguientemente, puede diseminarse por vía hematogena al sistema nervioso central, hueso, próstata y piel. La meningitis o las lesiones focales cerebrales constituyen su forma clínica más importante. La respuesta del organismo ante la infección depende esencialmente de la inmunidad celular².

Dentro los métodos diagnósticos encontramos las tinciones (tinta china, tinción de la cápsula con mucicarmin de Mayer); cultivo de sedimento de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el caso de meningitis u otras muestras en otro tipo de infecciones, el medio más habitual es el agar Sabouraud sin cicloheximida; detección del antígeno capsular mediante la técnica de látex³.

¹ Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón

² Hospital Clínico Viedma, Cochabamba, Bolivia.

³ Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina, Universidad Mayor de San Simón

^a Médica Infectóloga, Jefa del Servicio de Infectología, Hospital Clínico Viedma,

^b Docente en la Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón.

^c Estudiante de la carrera de Medicina, Universidad Mayor de San Simón.

*Correspondencia a: Hazel Vivian Soliz Alconz

Correo electrónico: vsolizalconz@gmail.com

Recibido el 05 de octubre de 2015. Aceptado el 31 de octubre de 2015.

El tratamiento consiste en la combinación de anfotericina-B, flucitocina y fluconazol.

A continuación presentamos el caso de un paciente diagnosticado con criptococosis meníngea con antecedente de patología inmunosupresora: diabetes mellitus tipo 2.

Presentación del caso

Paciente masculino de 59 años de edad, de profesión agricultor, con antecedentes patológicos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no controlada e hipertensión arterial (HTA) no tratada, fue referido del Hospital Manuel Ascencio Villaruel de Punata, provincia de Cochabamba, al servicio de emergencias del Hospital Clínico Viedma del mismo departamento con cuadro clínico de aproximadamente 4 días de evolución caracterizado por alteración de la conciencia, cefalea holocraneana de tipo opresivo, de inicio insidioso, de moderada intensidad que se exacerbaba conforme pasaba el tiempo, dolor en extremidades inferiores que limitaban la marcha, desorientación temporoespacial, dificultad para el habla y deambulación, con signos vitales de Presión Arterial (PA) de 160/100 mmHg; Frecuencia Cardíaca (FC) de 72 por minuto (lpm); Frecuencia Respiratoria (FR) de 20 por minuto (rpm) y Temperatura (T) de 36°C; glicemia capilar de 205 mg/dl, y parcial de orina con glucosa de dos cruces (++) . Diagnósticos de Diabetes Mellitus 2, Accidente Cerebrovascular e Hipertensión Arterial.

Al ingreso en el Hospital Clínico Viedma, el paciente se encontraba en mal estado general, desorientado, obnubilado, afebril, Glasgow 10/15, con PA de 140/80 mmHg, T de 36.2 °C, FC de 75 lpm, FR de 18 rpm, saturación de oxígeno de 94%. Al examen físico regional presenta pupilas isocóricas no fotoreactivas, extremidades con tono y trofismo disminuido, pulsos periféricos presentes. Se solicitaron exámenes de laboratorio y gabinete (incluida prueba de ELISA para descartar VIH) además de punción lumbar. El hemograma reportó VES en 1 hora de 4 min, segmentados del 93%, linfocitos del 6% y monocitos del 1%, sodio de 123 meq/l, potasio de 2,6 meq/l, cloro 90 meq/l y glicemia de 146 mg/dl. A la impresión diagnóstica con la cual llegó al servicio se adiciona encefalopatía de causa desconocida. Inicio tratamiento con solución fisiológica 1000 cc EV c/12 hrs más 2 ampollas de cloruro de potasio, metoclopramida 10 mg PRN, ranitidina 50 EV c/8 horas, heparina sódica 5 000 SC c/8 horas e insulina cristalina al 3% STAT más controles de glicemia

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo simple no reporta alteraciones, resultado de TEST de ELISA para VIH negativo, el examen citoquímico de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) reporta aspecto cristal roca, presión de apertura aumentada, glucosa: 48 mg/dl, proteínas 34 mg/dl, recuento de glóbulos blancos $5 \times \text{mm}^3$ y amonio 0,2 mgr/l (Tabla 1); tinta china positivo para Cryptococo. Se concluye a raíz de este último examen el diagnóstico de Meningitis Criptocococica, por lo cual se inicia tratamiento alternativo con fluconazol 1,2 gr día.

Al segundo día de internación, el paciente evoluciona desfavorablemente, no responde al estímulo verbal, los

signos vitales son PA de 150/80 mmHg; FC de 68 lpm; FR de 22 rpm; saturación de Oxígeno de 84%; Glasgow de 8/15. Al examen físico murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares. Se solicita valoración por neurología e infectología.

En el tercer día de internación, es valorado por el servicio de infectología, reporta: paciente no SIDA, sin patología inmunosupresora salvo DM2, citoquímico de LCR normal, TAC sin lesión estructural parenquimatosa, Babinski (+), estuporoso, en espera de resonancia magnética con gadolínico. Los exámenes de laboratorio reportan sodio de 117 meq/l y potasio de 4,1 meq/l. Se inicia esquema para criptococosis: fluconazol 800 mg día y anfotericina B desoxicolato 50 mg día por medio y se mantiene solución fisiológica 1 000 cc EV c/12 hrs más 1 ampolla de cloruro de potasio. Se repite prueba de ELISA para descartar infección estacionaria.

La valoración por neurología reporta que el paciente no verbaliza, se encuentra hipoactivo, somnoliento, con pupilas isocóricas foto reactivas, Glasgow 13/15, T: 36°C; FC 110 lpm, PA: 115/70 mmHg, Babinski (+). Con glicemia a las 7:00 de la mañana de 191 mg/dl. Los laboratorios reportan: proteinuria tubular 5,7 g/dl, globulina 1,8 g/dl, sodio 120 meq/dl y potasio de 3.8 meq/l. Se continua con tratamiento para criptococosis, insulina cristalina al 3% para la hiperglicemia y solución fisiológica 0,9% 1 000 cc c/12 hrs.

En el cuarto y quinto día, el paciente se encuentra con evolución estacionaria con deterioro del estado neurológico con Glasgow de 11/15.

En el sexto día de evolución el paciente se encuentra en mal estado general, estuporoso, con Glasgow 9/15, sin respuesta ocular espontánea, responde al estímulo doloroso y tiene respuesta verbal al estímulo doloroso. Los signos vitales al momento son saturación de oxígeno de 89%, T de 36°C, FR de 18 rpm; PA de 115/70 mmHg; FC de 76 lpm. Se continua con el tratamiento de fluconazol y anfotericina B desoxicolato. Paciente mejora con signos vitales estables y presenta Glasgow: 13/15, pero con glicemia de 243 mg/dl se instaura tratamiento con insulina NPH con 4 UI antes de desayuno y 2 UI antes de la cena más control de la glicemia a horas 7:00, 15:00 y 23:00 junto al uso de insulina cristalina al 3% en hiperglicemia mayor a 180 mg/dl.

Al octavo día de internación el paciente se encuentra irritable con una PA de 180/75mmHg. En el hemograma: VES de 27 mm, leucocitos 12 600 con 88% de segmentados y linfocitos de 5%. Evoluciona desfavorablemente con Glasgow de 10/15, glicemia de 227 mg/dl a 326 mg/dl al décimo día de internación, a la vez el potasio se encuentra alterado con un valor de 3,2 mg/dl corrigiéndose antes que la glicemia. Continúa tratándose la Criptococosis meníngea con anfotericina B desoxicolato siendo la dosis acumulada de anfotericina B desoxicolato 300 mg/dl para el día doceavo de internación, DM 2 continuando con el esquema instaurado.

Paciente sin mejoría, presenta signos de dificultad respiratoria como taquipnea y disnea, además de presentar pérdida de la visión, evoluciona desfavorablemente con cianosis generalizada, pupilas isocóricas hiporeactivas, no se

Tabla 1. características de líquido cefalorraquídeo

	VALORES ACTUALES	RANGO DE REFERENCIA
Color	Incoloro	
Aspecto PLO	Límpido	
Volumen	2	
Densidad	1010	1006-1010
pH	9,0	7,4-7,8
Determinación glucosa	48	40-74mg/dl
Determinación proteínas totales	34	1-50 mg/dl
VDRL	No reactivo	No reactivo
LDH	83	<200u/l
Recuento de glóbulos blancos	5	0-5 x mm3
Tinción Gram	No se observan microorganismos	
Tinción China	Positivo	

auscultan ruidos cardiacos, se procede a realizar maniobra de reanimación cardiopulmonar masaje cardiaco 30x2 por diez minutos sin obtener resultados. Caen los signos vitales y fallece.

Discusión

La criptococosis ha sido considerada como un marcador de los inmunocomprometidos, afectando a los que padecen virus de inmunodeficiencia humana (VIH), desnutrición, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, leucemia, linfoma, diabetes o haber sido transplantados⁴.

No se cuenta con datos globales respecto a la asociación de *Cryptococcus* con diabetes, pero si se cuenta con estudios aislados; Kiertiburanakul realizó un estudio retrospectivo en pacientes sin VIH, identificando los factores condicionantes para el desarrollo de Criptococosis entre los que resalta el tratamiento inmunosupresor de drogas en un 41 %, la presencia de lupus eritematoso sistémico en un 16 %, los tumores malignos en un 16 %, y la diabetes mellitus en un 14%⁵. En otro estudio, una serie de 40 pacientes no VIH con Criptococosis, el 14 % tenía diabetes mellitus como factor predisponente; en otra serie de 94 pacientes no-VIH con meningitis criptocócica, el 8,5 % tenían diabetes mellitus⁶. Su disminuida frecuencia de presentación en asociación a la inmunosupresión por diabetes concuerda con nuestro caso.

La patología inmunosupresora que favorece el desarrollo de la patogenia del *Cryptococcus* en el presente caso es la diabetes, en el organismo inmunocompetente se activan mecanismos de defensa en contra el *Cryptococcus* para abolir su progresión mediante la actuación de neutrófilos, macrófagos y células natural killer⁷ pero en el paciente diabético sigue un curso diferente. Realizando un análisis laboratorial del caso presentado, resalta una linfopenia junto con una leucocitosis a expensas de los segmentados y alteración del VES, reflejando un perfil de defensa inmunológica alterado, la literatura

indica que en un paciente diabético se altera la fagocitosis, la quimiotaxis junto con la respuesta linfoproliferativa, debido a los cambios metabólicos, además que la sangre rica en glucosa es un excelente medio de crecimiento, volviendo al diabético más susceptible a las infecciones^{7,8} en este caso susceptible a *Cryptococcus*, permitiendo el desarrollo de la enfermedad en los alveolos pulmonares y la diseminación hematogena al sistema nervioso central con afinidad al LCR debido a su pobre defensa inmunológica y la presencia de dopamina que ejerce un efecto positivo para el desarrollo de la enfermedad al potenciar su virulencia⁴ dando como resultado el cuadro de meningitis por *Cryptococcus*.

Según reportes, menos del 30% de los pacientes con cuadro meníngeo presenta las manifestaciones clásicas⁹. Acorde a la patología de base el cuadro clínico de la meningitis varia, en pacientes con VIH, leucemias o tratados con corticoides tiene una presentación aguda; en cambio en pacientes inmunocomprometidos no VIH tienen una presentación crónica acompañada de cefalea, visión borrosa, diplopía, desorientación, alteración de la conciencia, evolucionando a sintomatología neurológica, signos de Brudzinski, Babinski y Kernig positivos⁴. Dicha descripción coincide con el caso presentado, resaltando que en la sintomatología neurológica el paciente manifestó únicamente Babinski positivo.

Existe un punto de análisis interesante en el caso presentado, y es la hipertensión arterial, al ingreso en el Servicio de Emergencias del Hospital Clínico Viedma se registró una PA de 140/80 mmHg con antecedente de haber alcanzado cifras de 160/100 mmHg según la referencia, la asociación entre hipertensión arterial y diabetes mellitus es innegable, acorde a estudios realizados, la hiperglucemia produce un estado de hiperinsulinismo que aumenta la reabsorción de sodio renal, altera la vasodilatación, aumenta la actividad simpática junto con el crecimiento de las células musculares lisas produciendo un aumento de la presión arterial¹⁰. Por lo cual lleva a suponer

que el paciente era un diabético de larga data, cuya patología de base produjo un aumento de la presión arterial.

Respecto a la meningitis por *Cryptococcus* en diabéticos es desfavorable en la mayoría de los casos, para su manejo se recomienda estabilizar la glucemia, y mantenerlo internado hasta contar como mínimo con un cultivo negativo de LCR⁷. El protocolo de manejo realizado en el caso presentado, se controló los niveles elevados de diabetes con insulina cristalina y NPH, observándose que al regular la glicemia la presión arterial volvió a parámetros normales y se inició el esquema farmacológico de anfotericina B desoxicolato y fluconazol. Dicho esquema farmacológico hoy en día llega a ser cuestionado según un estudio realizado en el Hospital for

Tropical Diseases, Ho Chi Minh City-Vietnam, compararon la supervivencia en pacientes con meningitis criptococosa tratados con anfotericina B y flucitosina, anfotericina B y fluconazol, y la monoterapia con anfotericina B, dando como resultado que la terapia con anfotericina B y flucitosina durante 2 semanas se asoció con una menor mortalidad, en comparación con la monoterapia con anfotericina B durante 4 semanas, a su vez la terapia con anfotericina B y fluconazol por 2 semanas no demostró un beneficio en relación a la monoterapia con anfotericina B¹¹.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este caso.

Referencias bibliográficas

- Gómez B, Zarco L. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb* 2011; 27 (1): 19-27. Disponible en: http://www.acnweb.org/acta/acta_2011_27_19_27.pdf
- Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, Ramos W, Ortega-Loayza A. Criptococosis. *Revista médica Risaralda* 2013; 19(2):147- 53. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672013000200008
- Martín-Mazuelos E, Valverde-Conde A. Criptococosis: Diagnóstico Microbiológico Y Estudio De La Sensibilidad In Vitro. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. Disponible: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/cripto.pdf>
- Vázquez O, Martínez I, Campos T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediatr Mex* 2005; 26(1):18-28. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2005/apm051e.pdf>
- Kushawaha A, Mobarakai N, Parikh N, Beyl-inson A. *Cryptococcus neoformans* meningitis in a diabetic patient - the perils of an overzealous immune response: a case report. *Cases J*. 2009; 2: 209. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2783158/>
- Poojary S; Khatu S. Disseminated Cryptococcosis in a Diabetic Patient. *Am J Orthop* 2014; 94(2):91-95. Disponible en: <http://www.amjorthopedics.com/specialty-focus/foot-ankle/article/disseminated-cryptococcosis-in-a-diabetic-patient/a6a0288b056ad3746cc2ee30f94183c4.html>
- Messina F, Negroni R, Maiolo E, Arechavala A, Villafañe M, Santiso G, et al. Criptococosis meníngea en pacientes con diabetes y sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(10):643-646. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/259511689_Criptococosis_meningea_en_pacientes_con_diabetes_y_sida
- Hernández P. Inmunodeficiencias. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Disponible en: http://www.basesmedicina.cl/inmunologia/902_inmunodeficiencias/92_inmunologia_inmunodeficiencias.pdf
- Pontello N, Gleichgerricht E, Manes F, Sinay V. Criptococosis meníngea en inmunosuprimidos: rol del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. *Neurol Arg* 2012; 4(1):31-34. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=90099428&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=301&ty=41&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=301v04n01a90099428pdf001.pdf
- Bertomeu-Gonzales V, Núñez D, Bertomeu V. Hipertensión arterial y dislipemia asociadas a diabetes mellitus. Papel de los PPAR. Enfoque terapéutico. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007; 7(H):20-8. Disponible en: <http://www.revespcardiolo.org/es/hipertension-arterial-dislipemia-asociadas-diabetes/articulo/13110779/>
- Jeremy N. Day, Tran T.H. Chau, Marcel Wolbers, Pham P. Mai, et al. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med* 368; 291-1302. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110404#t=article>