

# Caso clínico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

**Editor de Sección:** Dr. Enrique Cipriani Thorne

**Colaboradores:** Dra. Monica Meza, Dra. Ana Cecilia Olazcoaga, Dr. Ricardo Prochazca

## Caso clínico:

Paciente mujer de 76 años natural de Ancash, procedente de Lima presenta un tiempo de enfermedad de 3 semanas caracterizado por cefalea, vómitos y trastorno del sensorio de inicio insidioso y curso progresivo.

El familiar refiere que tres semanas previas al ingreso presentó cefalea hemicránea tipo pulsátil, la paciente se automedica con ergotamina sin calmar el dolor. Dos semanas y media antes del ingreso se agregan vómitos no asociados a las comidas, relacionados a la cefalea. Es atendida por facultativo quien le diagnostica "hipertensión arterial". Quince días antes del ingreso, es tratada en su casa por un médico con hidratación endovenosa (dextrosa y electrolitos); por la persistencia de los síntomas es llevada al Hospital Mogrovejo donde le toman una tomografía y resonancia magnética, le indican nimodipino. Sus familiares la notan somnolienta y deciden traerla al Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Niega: Hematemesis, tos, fiebre, viajes en el último año.

## Antecedentes:

Contacto TBC positivo: Sobrino  
 Familiares: Padre: Ca próstata  
 Madre: Ca endometrio  
 Cirugías previas: Colectomía hace 5 años  
 G3P3003  
 Crianza de animales: Palomas, cuyes

Al examen físico: Presión arterial: 160/90 mmHg.  
 Frecuencia Cardíaca: 90. Pulso: 90. Frecuencia Respiratoria: 31. Piel: Tibia, poco elástica. No petequias,

no equimosis.

TCSC: No edemas. Cuello: No masa, no adenopatías. T y P: Murmullo vesicular pasa bien en ambos campos pulmonares. CV: RC rítmicos, buena intensidad, no soplos. Pulso periféricos adecuados. S. Neurológico: Paciente somnolienta orientada en persona Glasgow 13 (A:3, M:6, V:4), parcialmente orientada en espacio y tiempo. Función motora 4/5 en 4 miembros. ROT ¼ en mmss y mmii. No Babinsky. No déficit sensitivo. PC: Nistagmo negativo a menos de 30°. No parálisis facial, no compromiso del VI par. Marcha: No evaluable, paciente postrada durante el tiempo de enfermedad. Fondo de Ojo: No papiledema. Pulso venoso ausente. Relación A/V: 1/3. No exudados, no hemorragias.

## Exámenes auxiliares:

Hemograma: Leucocitos: 16700. Abastionados 640  
 Glucosa: 91  
 AGA: pH: 7.54, PCO<sub>2</sub>: 26.3, P<sub>O<sub>2</sub></sub>: 67.2, SatO<sub>2</sub>: 91%  
 Sodio: 144, Potasio: 3.45, Cloro: 106, HC<sub>03</sub>: 22.9  
 Urea 50, Creatinina: 0.98, Lactato: 1.6  
 Tiempo protombina: 13"  
 HIV: Negativo, VDRL: Negativo  
 Examen de LCR: Presión de apertura: 3 cmH<sub>2</sub>O  
 Leucocitos 2-4/campo  
 Proteínas: 17 mg/dl  
 Glucosa 60 mg  
 BK de aspirado gástrico: Negativo por 3  
 Rx tórax: Normal  
 TC cerebral: Hidrocefalia. No desplazamiento de línea media  
 RM cerebral: Hidrocefalia. No desplazamiento de línea media. Silla turca vacía

\* Médico Internista. Servicio de Medicina 3. Hospital Nacional Hipólito Unanue.

\*\* Médico Asistente del Departamento de Medicina del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Profesor Auxiliar de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia

## Evolución de la paciente

La paciente recibió tratamiento pero la evolución fue desfavorable con rápido deterioro del estado de conciencia y fallece al 3er día de su internamiento.

## DISCUSION:

Dr. Alonso Soto Tarazona\*

Se presenta el caso de una anciana previamente asintomática con un cuadro neurológico caracterizado por la presencia de un síndrome de Hipertensión endocraneana de curso subagudo asociado a deterioro progresivo del estado de conciencia. Como dato clínico adicional se tiene la presencia de un compromiso funcional respiratorio caracterizado por hipoxemia moderada y taquípnea. Los métodos de ayuda diagnóstica muestran como datos saltantes la presencia de un líquido cefalorraquídeo (LCR) normal y el hallazgo en los estudios de imágenes de hidrocefalia comunicante y una silla turca vacía. La paciente cursa en forma tórpida y fallece a los pocos días de su ingreso.

Iniciaremos el análisis del caso con el diagnóstico diferencial de la hidrocefalia. El LCR es producido a nivel de los plexos coroideos de los ventrículos laterales, tercer ventrículo y cuarto ventrículo y su volumen es de alrededor de 150 cc. Diariamente se producen aproximadamente 500 cc, siendo en su mayoría reabsorbidos a nivel de las vellosidades aracnoideas. La presión de apertura es de 50 a 180 mm H<sub>2</sub>O. El análisis citobioquímico muestra un recuento celular de menos de 5 cel/cc correspondiendo el 100% a mononucleares.

La fisiopatología de la hidrocefalia está ligada a alguna alteración en las fases de la dinámica del LCR: producción, circulación o reabsorción. Las alteraciones de la producción incluyen la presencia de papilomas o tumores dependientes de los plexos coroideos (1). Estas lesiones son claramente visibles en los estudios de neuroimagen, por lo cual no se incluirán en el diagnóstico diferencial. Las alteraciones en la reabsorción a nivel de las vellosidades aracnoideas habitualmente no se manifiestan como hidrocefalia sino más bien como cuadros de edema cerebral asociados a colapso ventricular, lo cual está en contraposición a lo observado en la paciente.

La causa de la hidrocefalia en el caso presentado se debe atribuir por tanto a alguna alteración en la circulación del LCR. Las obstrucciones al pasaje se pueden traducir como hidrocefalias de tipo no comunicante o comunicante. Las primeras se observan

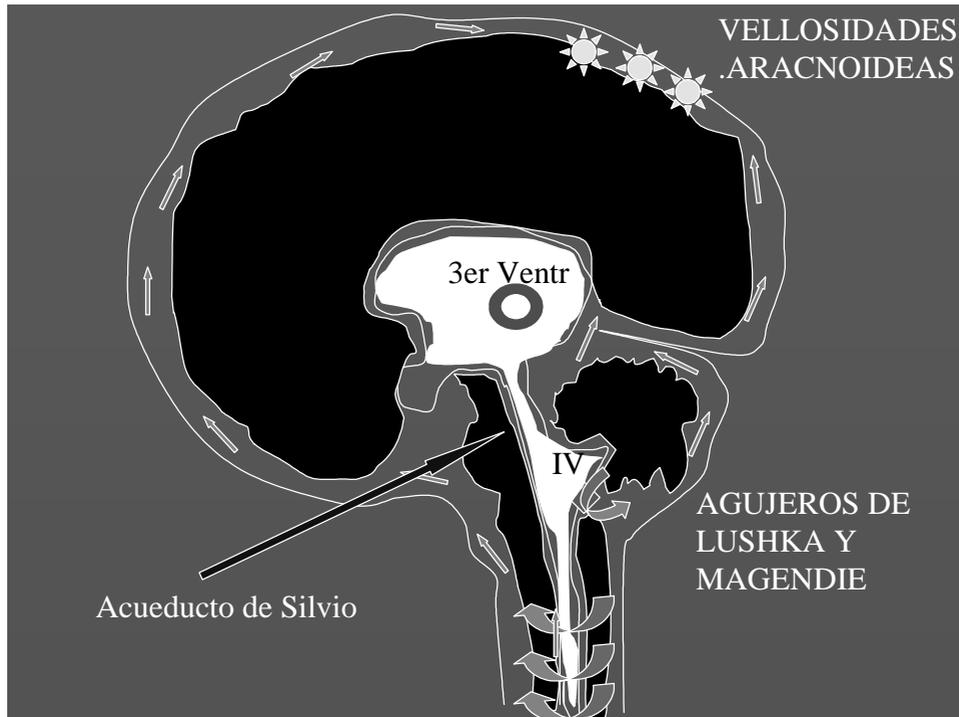
en el caso de lesiones de masa u obstrucciones completas o casi completas por lesiones inflamatorias localizadas frecuentemente en las regiones basales. En estos casos, la lesión responsable del proceso obstructivo usualmente se encuentra inmediatamente por debajo de la zona de mayor dilatación ventricular.

En el caso de la hidrocefalia de tipo comunicante, se debe diferenciar si ésta se acompaña o no de hipertensión endocraneana y/o edema cerebral. Una causa frecuente en el anciano es la llamada hidrocefalia ex-vacu, caracterizada por la dilatación usualmente asintomática de los ventrículos asociada a atrofia cortical cerebral. Otra causa de hidrocefalia comunicante es la Hidrocefalia a Presión Normal (HPN), la cual se presenta como un cuadro clínico crónico y progresivo caracterizado por Apraxia de la marcha, deterioro cognitivo e incontinencia de esfínteres, pudiendo responder a veces de manera espectacular a la punción lumbar. Recientemente se ha descrito la presencia de Hidrocefalia con presiones de apertura bajas, pero está por definir su real significado clínico (2,3). El carácter rápidamente progresivo de la enfermedad de la paciente en discusión y la ausencia de los elementos de la tríada previamente señalada, alejan mucho esta posibilidad diagnóstica.

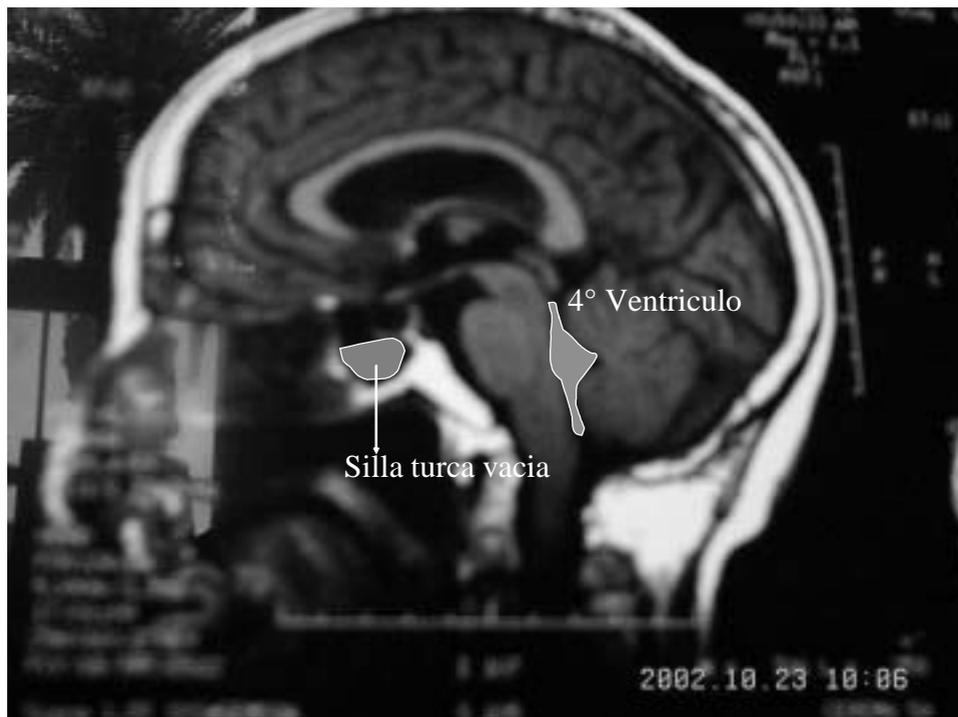
La discusión debe centrarse entonces en las causas de Hidrocefalia comunicante asociada a Hipertensión endocraneana. A este nivel de la discusión se abre la interrogante del por qué encontrar una presión de apertura normal. Creo que el cuadro clínico de cefalea, náuseas y vómitos; el hallazgo de la ausencia del pulso venoso en el fondo de ojo y la presencia de edema periventricular en los estudios de imagen sustentan el diagnóstico de hipertensión endocraneana; y posiblemente la baja presión de apertura se trate de una falla en el procedimiento.

El encontrar una hidrocefalia comunicante asociada a un síndrome de Hipertensión endocraneana en ausencia de una lesión estructural obvia en los estudios de neuroimagen, debe llevarnos a pensar en la posibilidad de algún tipo de compromiso infiltrativo o inflamatorio a nivel meníngeo (Tabla N° 1). Entre las causas no infecciosas pueden mencionarse la carcinomatosis meníngea y la paquimeningitis hipertrófica craneal idiopática. Las neoplasias con predilección por el LCR incluyen a los meduloblastomas, glioblastomas y ependimomas dentro de los tumores primarios del SNC y a los adenocarcinomas (pulmón, mama, estómago u ovario), leucemia y linfoma como causas metastásicas. La tasa de falso negativos en estudios de neuroimagen para la detección de carcinomatosis meníngea en casos de neoplasias

**Figura N° 1: Esquema de la producción y circulación normal del líquido cefaloraquídeo.**



**Figura N°2. Esquema del corte sagital del cerebro resaltando las imágenes de la silla turca vacía y del cuarto ventrículo.**



**TABLA N° 1. Algunas causas de hidrocefalia en el adulto sin lesión estructural en la TAC/RMN.**

- 
- Hidrocefalia ex-vacuo
  - Estenosis congénitas o adquiridas del acueducto de Silvio
  - Meningitis crónicas y parasitosis
  - Secundaria a inflamación meníngea:
    - post meningitis
    - post hemorragia subaracnoidea
    - post traumática
  - Paquimeningitis hipertrófica craneal idiopática
- 

metastásicas puede ser de hasta el 65% (1). La punción lumbar tiene una positividad del 55%, pero puede incrementarse hasta un 90% con 3 punciones seriadas (4). Habitualmente, el tumor primario responsable es clínicamente evidente al momento de detectarse el compromiso craneal.

Una entidad de origen incierto es la Paquimeningitis Craneal Hipertrófica Idiopática. Esta condición se asocia a miocarditis y a la presencia de autoanticuerpos (antinucleares y anti DNA nativo). La TAC y la RMN muestran dilatación ventricular e hipertrofia de la duramadre con captación difusa intensa en las zonas del tentorio y la fosa posterior (5). La ausencia de estos datos aleja dicha posibilidad diagnóstica.

Respecto a la posibilidad de causas infecciosas, el tiempo de evolución descarta la posibilidad de una meningitis bacteriana aguda; exceptuando la posibilidad que se trate de una meningitis parcialmente tratada. Las infecciones que pueden originar un cuadro subagudo-crónico con mayor frecuencia en el Perú son la tuberculosis y la criptococosis. La meningitis tuberculosa presenta un pródromo febril y de malestar general seguido 2 a 3 semanas después de cefalea, vómitos, confusión, meningismo (hallazgo que puede faltar en el paciente anciano, inmunosuprimido o comatoso) y signos neurológicos focales. El 75% de casos presentan compromiso extracraneal al momento del diagnóstico (6). La mortalidad depende de la edad y estado inmunitario del paciente, así como del estadio clínico al diagnóstico (Tabla N° 2). La mortalidad en el grupo de pacientes mayores de 60 años es del 60% (7). El LCR puede ser normal al inicio de la enfermedad, pero habitualmente existe un moderado incremento de la celularidad de hasta 1500 células/cc a predominio linfomononuclear; la glucosa puede ser

**TABLA N° 2. Estadios en meningitis tuberculosa.**

- 
- **Estadio 1:** Lúcido, no déficit focales, no hidrocefalia
  - **Estadio 2:** Confusión o signos focales
  - **Estadio 3:** Estuporoso o paraparesia densa/hemiplejía (50% mortalidad)
- 

normal o encontrarse disminuida y las proteínas se encuentran casi invariablemente elevadas, sobretodo en los casos de obstrucción parcial al drenaje ocasionado por aracnoiditis basal. La positividad de la tinción de Ziehl-Nielsen o Kinyoun es baja, pero puede mejorar con el centrifugado de múltiples tomas de gran volumen habiéndose llegado a una positividad de hasta el 90% (7).

Una importante consideración en esta paciente anciana con el antecedente de crianza de palomas es la criptococosis del SNC. El hombre resulta infectado al inhalar las esporas contenidas en las deyecciones de palomas u otras aves. El inicio del cuadro puede ser agudo o insidioso y frecuentemente sigue un curso afebril. La rigidez de nuca puede ser mínima o estar ausente y la reacción inflamatoria puede ser casi inexistente, sobretodo en caso de pacientes inmunosuprimidos. La hidrocefalia es frecuente y suele haber un beneficio sintomático con la punción lumbar.

El LCR muestra una presión de apertura elevada, glucosa disminuida, proteínas elevadas y una celularidad discretamente incrementada a predominio linfomononuclear. El LCR puede ser sin embargo normal o muy poco alterado, lo cual constituye una característica importante en el diagnóstico diferencial frente a otras infecciones crónicas del SNC (6). En el caso de sospecha de infección criptocócica es importante realizar además del cultivo de LCR, cultivos de orina y esputo. La coexistencia de criptococosis pulmonar manifestada como neumonía criptocócica se da en 15 a 30% de casos (8). El patrón de enfermedad pulmonar más frecuente es el nodular, pero puede presentarse un patrón intersticial, incluyendo ocasionalmente un patrón miliar, o no presentar alteraciones discernibles en la radiografía de tórax (6);

**Figura N° 3. Resonancia magnética del cerebro:  
Corte sagital, mostrando hidrocefalia comunicante.**



esto podría ser el caso de la paciente en discusión.

Los estudios de neuroimagen pueden revelar además de hidrocefalia, la presencia de lesiones compatibles con zonas isquémicas cerebrales. La Resonancia Magnética Cerebral puede mostrar la presencia de dilataciones de los espacios perivascuales de Virchow-Robins, las cuales se observan como lesiones redondeadas mayores de 3 mm de diámetro hiperintensas en T2. Este hallazgo se considera relativamente específico de criptococosis (9).

El tratamiento de la criptococosis se realiza en base al uso de Anfotericín B, aunque existen estudios que sustentan el uso de azoles orales en pacientes inmunocompetentes, sobretodo en casos de infección pulmonar en pacientes inmunocompetentes (10). Sin embargo, la respuesta suele ser subóptima en los casos correspondientes a la variedad *gatti*, la cual se presenta en pacientes no portadores de VIH (11, 12). Esto, junto con la edad de la paciente –otro factor de mal pronóstico en criptococosis (13) - podría explicar la mala evolución de la paciente aún en caso de habersele iniciado tratamiento para ésta entidad.

Como dato adicional se tiene el hallazgo de una Silla Turca vacía. La presencia de esta condición no se asocia necesariamente a un hipopituitarismo. En un estudio en 500 pacientes sometidos a RMN por causas no relacionadas a enfermedades hipofisarias, se encontró la presencia de Silla Turca Vacía parcial o total en un 38% de casos (14), correspondiendo la mayoría de casos a pacientes mayores de 40 años. Los factores asociados incluyen ausencia o insuficiencia del diafragma selar, hipertensión del LCR e involución pituitaria relacionada a la edad. En este caso me parece que se trata de un hallazgo incidental quizás asociado a la hipertensión endocraneana de la paciente.

En resumen, la presencia de un cuadro neurológico subagudo en una anciana con antecedente de crianza de palomas, sin evidencia de lesión estructural en los estudios de neuroimagen y un LCR normal, me orienta a plantear la posibilidad de una Criptococosis del Sistema Nervioso Central como primera posibilidad diagnóstica.

Como posibilidades más alejadas plantearía las posibilidades de Tuberculosis o carcinomatosis a partir de un foco primario oculto.

### Diagnostico Clínico:

Criptococosis del Sistema Nervioso Central

### Discusión Patológica:

Dr. Juan Villareal\*\*

El examen del LCR con tinta china mostró la presencia de levaduras.

El género *Cryptococcus* incluye 37 especies; *C. neoformans* es el único patógeno. Posee 2 variedades, variedad *gatti* y variedad *neoformans*. El *C. neoformans* vive en tierra contaminada y en las heces de las aves.

En los últimos 10 años se han incrementado las infecciones graves causadas por *C. neoformans*, debido a la aparición del SIDA y al uso extendido de drogas inmunosupresoras. De hecho, aunque *C. neoformans* afecta a 10% de pacientes con SIDA, 80-90% de criptococosis ocurre en pacientes con esta enfermedad (6). Es más frecuente en pacientes con VIH con CD4<100.

La criptococosis es la segunda causa de micosis en SIDA, con 38%; y la meningitis suele ser secundaria a neumonitis clínica o subclínica con diseminación hematogena. En todo paciente con SIDA que presenta fiebre o cefalea debe descartarse meningitis por criptococo.

Las intrincadas interacciones huésped-organismo dificultan el pleno entendimiento de la patogenicidad del *C. neoformans*. La microglia puede ingerir y limitar el crecimiento de *C. neoformans*, incluso en pacientes con SIDA (15, 16). Para su patogenicidad, el hongo requiere de ciertas características: la partícula infecciosa, los factores de virulencia, los factores potenciales. Dentro de los factores de virulencia, los factores potenciales. Dentro de los factores de virulencia tenemos la cápsula de polisacáridos que neutraliza productos de defensa del organismo, la producción de melanina, que actuaría como antioxidante, la secreción de manitol por parte del hongo y que puede contribuir a la hipertensión endocraneana y neutralizar el efecto del manitol exógeno. La producción de superóxido dismutasa (17) y otras enzimas como proteasas (18) y fosfolipasas (19).

El diagnóstico se hace por estudio del LCR, mejor si es post TAC para descartar hipertensión endocraneana o masa. En la TAC el criptococoma puede aparecer como quiste. El examen directo con tinta china tiene

una sensibilidad de 60%; en tanto que pruebas para detectar antígenos criptocócicos es de 80-90%, similar al del cultivo.

El tratamiento suprime el hongo pero no lo elimina completamente. Es más eficaz si se inicia precozmente. Se requiere de una base de inducción y otra de mantenimiento. Los esquemas son muy variables, según la gravedad del cuadro. El tratamiento de la hipertensión endocraneana suele ser mediante la remoción de pequeñas cantidades de LCR. El pronóstico de la meningoencefalitis criptocócica no tratada, es 100% fatal. Aún si es tratada adecuadamente la infección es fatal si el huésped no tiene una función inmune adecuada (20). Si el paciente tiene títulos altos de antígeno antes del inicio de la terapia, es más probable que no responda al tratamiento o que muera antes que éste termine (21).

### Diagnóstico Patológico:

Criptococosis meníngea.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Adams RD, Victor M: Principles of Neurology, 6<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill, 1997 p.
2. Owler BK, Jacobson EE, Johnston IH Low pressure hydrocephalus: issues of diagnosis and treatment in five cases. Br J Neurosurg 2001; 15(4): 353-9.
3. Lesniak MS, Clatterbuck RE, Rigamonti D, Williams MA. Low pressure hydrocephalus and ventriculomegaly: hysteresis, non-linear dynamics, and the benefits of CSF diversion. Br J Neurosurg 2002; 16 (6): 555-61.
4. Thomas JE, Falls E, Velasco ME, Zaher A. Diagnostic value of immunocytochemistry in leptomeningeal tumor dissemination. Arch Pathol Lab Med 2000; 124 (5): 759-61.
5. Zarranz J: neurología, 2<sup>o</sup> ed. Madrid, Harcourt Brace, 1998. p.
6. Mandell, Bennet & Dollin (ed): Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of Infectious Diseases, 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000. p.
7. Kennedy, DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. JAMA 1979; 241: 264-268.
8. Strickland G (ed). Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 2000. p.
9. Kumazawa K, Yamada T, Nakamori T, Hoshino A, Terao S, Mitsuma T. (Serial MRI findings in patients with CNS cryptococcosis) Rinsho Shinkeigaku 1998; 38 (9): 831-7.
10. Nunez M, Peacock JE Jr, Chin R Jr Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent host. Therapy with oral fluconazole: a report of four cases and a review of the literature. Chest 2000; 118 (2): 527-34.

11. Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanoum K, Richards MJ, Gottlieb T. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;20 (3): 611-6.
12. Chen YC, Chang SC, Shih CC, Hung CC, Luhbd KT, Pan YS, Hsieh WC. Clinical features and in vitro susceptibilities of two varieties of *Cryptococcus neoformans* in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36 (3): 175-83.
13. Jean SS, Fang CT, Shau WY, Chen YC, Chang SC, Hsueh PR, Hung CC, Luh KT *Cryptococcaemia*: clinical features and prognostic factors. *QJM* 2002;95 (8): 511-8.
14. Foresti M, Guidali A, Susanna P. (Primary empty sella. Incidence in 500 asymptomatic subject examined with magnetic resonance) *Radiol Med (Torino)* 1991;81 (6): 803-7.
15. Lee SC, Kriss Y, Dickson DW, Casadivall A. Human Microglia mediate anti-cryptococcus *Nioformans* activity in the presence of specific antibody. *J Neuroimmunol.* 1995 Oct; 62 (1): 43-52.
16. Lee SC, Dickson DW, Casadevall A: Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol* 1996 Aug; 27 (8): 829-47.
17. Brueske CH: Proteolytic activity of a clinical isolate of *Cryptococcus Neoformans*. *J Clin. Microbiol.* 1986; 23: 631-633.
18. Chen SC, Muller N, Zhon JC, Wright LC, Sorrell TC: Phospholipase activity in *Cryptococcus Neoformans*: a new virulence factor? *J. Infect Dis.* 1997 Feb; 175 (2): 414-20.
19. Alspangh JA, Perfect JR, Heitman J: *Cryptococcus Neoformans* mating and virulence are regulated by the G-protein alpha submit GPA, and CAMP. *Genes Dev.* 1997 Dec 1; 11 (23): 3206-17.
20. Mitchell TG, Perfect JR: Cryptococcosis in the era of AIDS – 100 years after the discovery of *Cryptococcus Neoformans*. *Clin. Microbiol Rev* 1995 Oct; 8 (4): 515-548.
21. Diamond RD, Bennett JE: Prognostic factors in cryptococcal meningitis: study of 111 cases. *Ann Intern Med* 1974; 80: 176-181.