

Criptococosis meníngea en una paciente con lupus eritematoso sistémico

Cryptococcal meningitis in patient with systemic lupus erythematosus

Federico Efraín Elguera-Falcón¹ y Jorge Gutiérrez-Campos¹

RESUMEN

Paciente mujer de 39 años, con antecedente de lupus eritematoso sistémico y en tratamiento inmunosupresor con prednisona y ciclofosfamida. Consultó por cefalea intensa y vómitos de contenido alimentario. Las funciones vitales fueron normales, con obesidad central y facies cushingode. En el examen del líquido cefalorraquídeo se evidenció pleocitosis, hiperproteinorraquia, hipoglucoorraquia, el test de tinta china y cultivo positivos para *Cryptococcus neoformans*. La paciente recibió tratamiento con anfotericina B durante 10 semanas, hubo una recaída temprana y necesitando la colocación de una válvula lumbo-peritoneal.

PALABRAS CLAVES: Criptococosis, *Cryptococcus neoformans*, lupus eritematoso sistémico, inmunosupresión, anfotericina B.

ABSTRACT

A 39-year-old female patient, with systemic lupus erythematosus, under immunosuppressive therapy with prednisone and cyclophosphamide. She consulted because of severe headache and vomiting of food content for one day duration. The vital signs were normal, with central obesity and cushingoid face. The cerebrospinal fluid examination revealed pleocytosis, high protein level, low glucose level and the india ink test and culture were positives for *Cryptococcus neoformans*. The patient was treated with amphotericin B for 10 weeks, there was an early relapse and it was placed a lumbo-peritoneal shunt.

KEY WORDS: Cryptococosis, *Cryptococcus neoformans*, systemic lupus erythematosus, immunosuppression, amphotericin B.

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una micosis profunda producida por el hongo levaduriforme *Cryptococcus* que incluye muchas especies, de las que solo *C. neoformans* se considera patógeno humano en sus variedades *neoformans* y *gattii*. Los criptococos son levaduras redondas u ovals que se reproducen por gemación única. La vía de entrada del agente al organismo es la respiratoria, al inhalar el individuo las levaduras junto con el polvo o tierra que contiene heces de aves, principalmente de palomas. No se han descrito casos de transmisión aérea persona a persona pero sí a través de órganos trasplantados. Tampoco se conocen casos de transmisión directa de los animales al hombre.⁽¹⁾

REPORTE DEL CASO

Mujer, de 39 años, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) en el año 2009, en tratamiento con

1. Médico Internista, Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima.

prednisona 60 mg al día y ciclofosfamida (CF) 1,2 g/mes (abril-julio 2010). Ingresó con un tiempo de enfermedad de un día, caracterizado por cefalea global intensa y vómitos alimentarios continuos. Niega fiebre. Un familiar cría palomas. Al examen físico: presión arterial, 110/80 mmHg; frecuencia cardíaca, 88/min; frecuencia respiratoria, 88/min; temperatura, 36,8 °C; peso, 90 kg. Obesidad central, facies cushingoide. Pulmones, sistema cardiovascular y sistema nervioso normales. Recibe tratamiento antimigrañoso con mejoría leve. Cuatro días después, presentó alucinaciones y hablaba incoherencias y se planteó el diagnóstico de psicosis lúpica versus infección del sistema nervioso central (SNC) por lo que se realizó una punción lumbar (PL). Se obtuvo líquido cefalorraquídeo (LCR) de aspecto cristal de roca, presión de apertura 80 cmH₂O; proteínas, 76 mg/dL; glucosa, 33 mg/dL; leucocitos, 10/mm³, 100% mononucleares; ADA, 11 U/L; tinta china y cultivo de LCR, *Cryptococcus neoformans*. Tomografía cerebral normal. VIH negativo. Se inició tratamiento con anfotericina B 50 mg/d con aumentos progresivos hasta 80 mg/d más fluconazol 200 mg/d. La paciente persistió con cefalea intensa por lo que se realizó PL diariamente. Luego de tres semanas de tratamiento y teniendo dos cultivos de LCR negativos salió de alta y se suspendió el tratamiento con anfotericina B, continuando con fluconazol. Luego de dos días, reingresó por exacerbación de cefalea y mareos, procediéndose a realizar nueva PL, y el LCR tuvo características similares al anterior. Se reinstaló tratamiento con anfotericina B más fluconazol, 800 mg/d. La paciente cursó con cefalea intensa requiriéndose realizar PL cada 24 a 48 horas, motivo por el que fue sometida a una derivación lumbo-peritoneal. En total, recibió 10 semanas de tratamiento con anfotericina B, con dosis acumulada de dos gramos. La paciente cursó con buena evolución clínica y al tener tres cultivos negativos y disminución de los títulos de antígeno en látex en el LCR se decidió suspender anfotericina B, continuando con fluconazol.

DISCUSIÓN

La criptococosis es una enfermedad de distribución universal que adquiere protagonismo con la aparición del sida, siendo la micosis sistémica más frecuente en estos pacientes. Antes era rara y afectaba a pacientes con alguna enfermedad que producía alteración de la inmunidad celular (neoplasias, LES, trasplantados, tratamiento con corticoides o inmunosupresores, diabetes, sarcoidosis, etc.).

La mayoría de estudios de neurocriptocosis se basan en poblaciones con sida siendo menores los reportes en pacientes VIH negativo. Se ha descrito que 40% de pacientes VIH negativo con criptococosis recibían alguna terapia inmunosupresora; de otro lado, 10 a 40% de pacientes VIH negativo con criptococosis no tienen deficiencias inmunes aparentes naturales o adquiridas.^(2,3)

La infección se adquiere por inhalación de levaduras. La patogenicidad viene determinada por la cápsula que impide la fagocitosis y la activación del complemento. Cuando el criptococo llega a los alveolos pulmonares se desencadena una respuesta de la inmunidad celular y humoral del huésped, que en condiciones normales es suficiente para controlar la infección. Posteriormente, pueden ocurrir alguna de las siguientes tres situaciones:

1. En el hospedero inmunocompetente, el germen es eliminado completamente.
2. En el hospedero inmunocomprometido, el germen puede proliferar y diseminarse.
3. Las levaduras se mantienen latentes en el pulmón hasta que la pérdida de la inmunidad local permita su proliferación y diseminación a órganos distintos al pulmón.

Debido a que los pacientes más susceptibles a la infección por este hongo presentan una alteración de la inmunidad celular o humoral, el microorganismo no es eliminado y se disemina por vía hematogena hasta el SNC que es un buen medio de cultivo para el organismo debido a la ausencia de los factores presentes en el suero que inhiben su crecimiento y a la actividad de complemento baja.⁽³⁻⁶⁾

Los pacientes VIH negativo usualmente tienen síntomas que pueden durar semanas o meses antes del diagnóstico. El 70% de pacientes presentan signos y síntomas de una meningitis o meningoencefalitis (MEC) subaguda: cefalea (86%), vómitos (72%) y fiebre (69%). En algunos pacientes hay letargia, coma, cambios de personalidad y pérdida de memoria que pueden desarrollarse dos a cuatro semanas antes, por lo que se necesita un alto grado de sospecha clínica para un diagnóstico precoz. Se ha reportado que hasta un 43% de pacientes pueden ser asintomáticos,^(4,7) por lo que se ha recomendado que todos los pacientes con enfermedad criptococócica tengan un estudio de LCR, ya que una MEC asintomática puede desarrollarse en pacientes con una supresión de linfocitos T y puede por lo tanto ser subdiagnosticada.⁽⁵⁾



En los pacientes con LES, del 30 al 50% de la morbilidad y mortalidad son atribuidas a infecciones, principalmente de piel, pulmones y sistema genitourinario.⁽⁸⁾ La deficiencia de complemento, anomalías de las citocinas, la presencia de autoanticuerpos, disfunción esplénica, de neutrófilos y linfocitos, así como la medicación inmunosupresora y citotóxica que inhiben el reclutamiento de neutrófilos y monocitos-macrófagos al sitio de inflamación y deprimen la actividad monocítica y bactericida de los neutrófilos han sido citados como los principales factores de riesgo para la diseminación de las infecciones.⁽⁹⁾ La supervivencia de pacientes lúpicos es aproximadamente de 65% a 98% a los cinco años de diagnosticado y de 50% a 84% a los 10 años. Las infecciones (12% a 80%) y la actividad lúpica (3% a 98%) fueron los mayores contribuyentes a la mortalidad, siendo el riñón uno de los órganos mayormente comprometidos al momento de la muerte.⁽⁹⁻¹²⁾ Por el contrario, las infecciones del SNC constituyen el 3% de las infecciones en pacientes lúpicos, siendo las infecciones micóticas más frecuentes criptococosis e histoplasmosis.

En la revisión de la literatura se encontró que han sido reportados solo 57 casos de pacientes con LES y criptococosis meningea, de los cuales hay solamente cuatro casos cuya infección no estuvo necesariamente relacionada al tratamiento inmunosupresor.⁽⁸⁾

La meningitis por *C. neoformans* es inusual pero es una reconocida y fatal complicación en los pacientes con LES quienes en la mayoría de los casos desarrollan esta infección oportunista como resultado de la terapia inmunosupresora. La criptococosis meningea en pacientes con LES se puede presentar con un cuadro clínico inespecífico, que puede simular manifestaciones de actividad lúpica en el SNC; puede presentarse con fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, trastorno del estado de conciencia, rigidez de nuca y diplopía; o, puede ser enteramente asintomática.^(8,12)

La mortalidad en pacientes lúpicos infectados con *Cryptococcus* alcanza hasta el 60% y la mayoría de fallecimientos ocurre en las primeras semanas de la infección.⁽⁸⁾ En un estudio filipino de siete pacientes lúpicos con meningitis por *C. neoformans*, cuatro de ellos fallecieron dentro de las dos semanas de realizado el diagnóstico.⁽⁹⁾ En otro estudio, en Taiwán, se describieron 15 infecciones fúngicas invasivas en pacientes con LES; en 10 pacientes se identificó *C.*

neoformans en el LCR y seis de ellos fallecieron.⁽¹¹⁾ En contraposición, en un estudio, en Shangai, de pacientes lúpicos con infecciones del SNC se encontró que la mortalidad fue menor (15%).⁽¹²⁾ Entre los pacientes que sobrevivieron a la infección criptocócica, la supervivencia fue mayor en los pacientes que recibieron anfotericina B como terapia inicial comparado con los pacientes que recibieron fluconazol.⁽¹³⁾

Los pacientes que fallecen por MEC criptocócica tienen uno o más factores de mal pronóstico: tinción con tinta china positiva en el LCR; LCR con leucocitos $> 20/\mu\text{m}^3$; antígeno criptocócico sérico o de LCR $> 1:32$; sitios extracraneales de infección y presión de apertura alta en la PL. Los pacientes que recaen después del tratamiento tienen uno o más de las siguientes características: concentraciones de glucosa en el LCR persistentemente bajas después de cuatro semanas de terapia; leucocitos en LCR inicialmente bajo y tratamiento con al menos 20 mg de prednisona al día después de completar la terapia.⁽⁴⁾ Nuestra paciente tuvo tres factores de mal pronóstico y todos los factores de riesgo para recaída; sin embargo, mejoró con el tratamiento instalado.

Cuando existe incremento de la presión intracraneal el manejo debe ser agresivo con remoción de LCR con PL repetidas o colocación de una derivación. Esto es recomendable en pacientes con presión intracraneal elevada aguda. Una derivación ventrículo-peritoneal es requerida para los pacientes que tienen incremento de la presión intracraneal crónica.⁽⁴⁾ En nuestra paciente se colocó una derivación lumbo-peritoneal con evolución favorable.

En pacientes infectados con VIH, las mediciones seriadas de títulos de antígeno no han probado ser un indicador confiable de respuesta a la terapia, así que no se recomienda como rutina en este grupo de pacientes;⁽⁴⁾ sin embargo, en paciente VIH negativo se encontró que no hubo recaídas cuando el título de antígeno era menor de 1:8 al final del tratamiento.⁽¹⁴⁾ Asimismo, una presión de apertura de LCR mayor a 25 cm de H₂O está asociada a una menor supervivencia y pobre respuesta al tratamiento. En pacientes con VIH, una reducción gradual de la presión de 25 a 15 cm de H₂O a las 10 semanas del tratamiento es un factor protector.⁽¹⁵⁾ No se han realizado estudios en poblaciones VIH negativo.

La MEC criptocócica no tratada es fatal. Los pacientes inmunocompetentes no requieren tratamiento antifúngico crónico ya que la erradicación del organismo

puede ser completa. El tratamiento incluye fase de inducción, de consolidación y de mantenimiento. Esta recomendación es basada en estudios de pacientes VIH positivo pero no ha sido validado en pacientes VIH negativo.⁽⁴⁾

Los pacientes infectados con VIH que tienen recidiva de infección criptocócica deben repetir la terapia de inducción.⁽⁴⁾ No está definida como debe ser esta terapia en pacientes VIH negativo. Nosotros reiniciamos y prolongamos la terapia de inducción con anfotericina B durante 10 semanas asociada a la administración de fluconazol a dosis altas (800 mg/d), dosis reportadas como rápidamente fungicidas⁽¹⁶⁾ y luego pasamos a la terapia de mantenimiento con fluconazol 400 mg/d, luego de tener tres cultivos de LCR negativos, cursando nuestra paciente con buena evolución clínica. Esta terapia secuencial es la que ha demostrado mejores resultados en pacientes VIH negativo.⁽¹⁷⁾ Además, hemos continuado con terapia de mantenimiento indefinida con fluconazol, tal como lo recomienda la literatura.⁽¹⁸⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Botero J, Ruiz J, Marquez S. Criptococosis en una paciente inmunocompetente. Informe de un caso. *Rev CES Med* 2003;17(1):51-56.
2. Kiertiburanakul S, Wirojatananugoon S, Prachartam R, Sungkanuparph S. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Int J Infect Dis.* 2006;10:72-78.
3. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Martín-Mazuelos E, Valverde-Conde A. Criptococosis: diagnóstico microbiológico y estudio de la sensibilidad in vitro. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España. URL disponible en: http://www.seimc.org/control/revi_mico/cripto.htm. (Fecha de acceso: dic 2010).
4. Cox G, Perfect J, Kauffman C, Thorner A. Up to date Desktop 17.1 Cryptococcal meningoencephalitis in non-HIV-infected patients [CD-ROM]. Waltham, Massachusetts, 2009. Fecha de acceso: Diciembre del 2010.
5. Jongwutiwes U, Sungkanuparph, Kiertiburanakul S. Comparison of clinical features and survival between Cryptococcosis in human immunodeficiency virus (HIV) –positive and negative- patients. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61:111-115.
6. MRECIC (Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto). Criptococosis. URL disponible en: <http://www.losmicrobios.com.ar/microbios/cryptococcus.html> (Fecha de acceso: Diciembre 2010).
7. Shih C, Chen Y, Chang S, Luh K, Hsieh W. Cryptococcal meningitis in non HIV infected patients. *Q J Med.* 2000;93:245-251.
8. Tristano A. Criptococosis meningea y lupus eritematoso sistémico: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Infect.* 2010; 27:155-159.
9. Vargas P, King C, Navarra S. Central nervous system infections in Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2009; 12:234-238.
10. Navarra S, King J. An overview of clinical manifestations and survival of systemic lupus erythematosus patients in Asia. *APLAR J Rheumatol.* 2006; 9:336-341.
11. Chen H, Tsai P, Leu H, Ho H, Liou B. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatol.* 2007;46:539-544.
12. Yang C, Wang X, Ye S, Gu Y, Bao C, Wang et al. Clinical features, prognostic and risk factors of central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2007;26:895-901.
13. Zhu L, Wu Q, Xu B, Ou X, Zhang Q, et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV infected patients in a Chinese tertiary care hospital. *Med Micol.* 2010;48:570-9.
14. Lin T, Yeh K, Lin J, Wang N, Peng M, Chang F. Cryptococcal disease in patient with or without human immunodeficiency virus: clinical presentation and monitoring of serum cryptococcal antigen titers. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009;42:220-6.
15. Dammed P, Bustamante B, Ticona E. Treatment of cryptococcal meningitis in Peruvian AIDS patients using amphotericin B and fluconazole. *J Infect.* 2008;57:260-265.
16. Nussbaum J, Jackson A, Namarika D, Phulusa J, Kenala J, Kanyemba C, et al. Combination flucytosine and high dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis.* 2010;50:338-44.
17. Yao Z, Liao W, Chen R. Management of cryptococcosis in non-HIV-related patients. *Med Micol.* 2005;43:245-51.
18. González L, Vásquez G, Restrepo J, Velásquez M, Ramírez L. Cryptococcosis in systemic lupus erythematosus: a serie of six cases. *Lupus.* 2010;19:639-645.

Correspondencia a: Dr. Federico Efraim Elguera Falcón
elguera_2001@yahoo.com

Declaración de financiamiento y de conflicto de interes
Financiamiento: personal. Conflicto de intereses de los autores: ninguno.

Fecha de recepción: 22-12-10.
Fecha de aceptación: 17-01-11.