CASO CLÍNICO

Infectología

CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA ASOCIADA A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA
ISSN 2618-4311
Buenos Aires
Carrión Ruiz BP, Carrión Ruiz RF. Criptococosis meníngea asociada a lupus eritematoso sistémico. A propósito de un caso. *Rev Arg Med* 2019;7(2):104-108

Recibido: 24 de febrero de 2019.
Aceptado: 30 de marzo de 2019.

Medicina general.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA
Brayan Paúl Carrión Ruiz. Tel.: (+59-3) 9-9865-4912. Correo electrónico: bpcarrion96@hotmail.com

MENINGEAL CRYPTOCOCCOSIS ASSOCIATED WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. ABOUT A CASE

Brayan Paúl Carrión Ruiz, Rudy Froilán Carrión Ruiz

Resumen

La criptococosis es una enfermedad infecciosa micótica sistémica, ocasionada por el complejo *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*, que afecta a las personas inmunodeficientes e inmunocompetentes, respectivamente. La vía de acceso del agente al organismo es la respiratoria, cuando la persona inhala las levaduras junto con polvo o tierra que contiene heces de aves (principalmente, de palomas). El diagnóstico se realiza mediante la observación del hongo, aplicando estudios histopatológicos, con cultivos y a través de la presencia del antígeno capsular. La infección puede comprometer diferentes órganos –por ejemplo, el pulmón–; sin embargo, la más grave se constituye en el sistema nervioso. Las infecciones del sistema nervioso central solamente constituyen el 3% de las infecciones que se presentan en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) debido a que estos individuos tienen mayor riesgo de contraer este tipo de enfermedades por el uso agresivo de corticoesteroides.

Se presenta el caso clínico de un paciente con antecedentes de LES con un deficiente manejo actual, que comienza con cefalea y alteración del estado de conciencia debido a la alta dosis de corticoides que recibe. Se lo considera inmunodeficiente, por lo que se sospecha clínicamente una infección oportunista; se procede a realizar los estudios diagnósticos enfocados, tanto de laboratorio como de imagen, y se llega al diagnóstico final de una meningitis atípica criptocócica, y la consecuente implementación del tratamiento correspondiente.

Palabras clave. Criptococosis, meningitis, lupus eritematoso sistémico.

Abstract

Cryptococcosis is a systemic infectious fungal disease, caused by the Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii *complex, affecting immunocompromised and immunocompetent persons, respectively. The agent accesses the organism through the respiratory system, when the individual inhales the yeasts together with the dust that may contain feces of birds, mainly of pigeons. The diagnosis is made by observing the fungus, applying histopathological studies, with cultures and the presence of the capsular antigen. The infection can compromise different organs, such as the lungs; however, the most serious one is in the nervous system. Infections of the central nervous system (CNS) only constitute 3% of the infections that occur in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), since these patients have a higher risk of contracting this type of disease as they receive an aggressive use of corticosteroids.*

We present the clinical case of a patient with a history of SLE with poor current management, who first presented headache and an altered state of consciousness. Due to the high dose of corticosteroids he receives, he is considered immunocompromised, so we clinically suspected opportunistic infection, and proceeded to perform diagnostic studies focused on both laboratory and imaging; with which we finally arrived at the diagnosis of atypical cryptococcal meningitis, thus implementing its consequent treatment.

Key words. *Cryptococcosis, meningitis, systemic lupus erythematosus.*

Introducción

La criptococosis es una enfermedad infecciosa micótica sistémica ocasionada por el complejo *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* (serotipos A y D). Estos hongos son levaduras esféricas u ovales encapsuladas, de distribución mundial, que se reproducen por gemación única (1). La vía de acceso del agente al organismo es la respiratoria, cuando el individuo inhala las levaduras junto con polvo o tierra que contiene heces de aves (sobre todo de palomas). La infección suele afectar los pulmones, aunque puede perjudicar otros órganos como los ojos, la piel y los riñones y el sistema nervioso. La infección en el sistema nervioso central (SNC) es la forma más grave de presentación, pero, a la vez, es la más rara (2,3). El diagnóstico se realiza mediante la observación del hongo, aplicando estudios histopatológicos, con cultivos y a través de la presencia del antígeno capsular. Esta enfermedad afecta tanto a personas inmunocompetentes como inmunodeficientes (estas últimas, con mayor frecuencia).

Las infecciones del SNC solamente constituyen el 3% de las infecciones de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) debido a que estos individuos tienen mayor riesgo de contraer este tipo de enfermedades por la inmunodepresión asociada al uso agresivo de corticoesteroides (4,5).

Presentación del caso

Un paciente de sexo masculino de 48 años de edad con antecedentes de LES, en tratamiento desde hace siete años con corticoides (prednisona, 20 mg/día) que originaron una crisis hiperglucémica (1100 mg/dl), ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde permaneció varios días. Asimismo, presentaba una hipertrofia prostática benigna, en tratamiento con doxazosina. Experimentó una alteración del estado mental sin causa aparente, aunada a una cefalea intensa, holocraneana, como pesantez opresiva que no cedía; además, presentaba rigidez nucal.

Al ingreso del paciente se constató: tensión arterial, 130/80 mm Hg; frecuencia cardíaca, 95 l.p.m.; frecuencia respiratoria, 20 r.p.m.; temperatura bucal, 37,5 °C; saturación de oxígeno, 97%; peso, 71 kg; talla, 1,70 m, e índice de masa corporal (IMC), 24,57 kg/m^2. En la exploración del sujeto, este se encontraba desorientado, con lenguaje incomprensible y alteración del estado de conciencia (escala de coma de Glasgow de 11/15). En las evaluaciones tanto torácica como abdominal no mostró alteraciones. En la evaluación de los pares craneales simétricos no se determinó patología. El resto del examen físico y la revisión de aparatos y sistemas mostraron condiciones normales, con ausencia de irregularidades y patologías.

Los datos de laboratorio demostraron: leucocitos totales, 6400/mm^3; linfocitos, 90/mm^3; CD4, 90/mm^3, y el resto del examen, en valores normales. El examen elemental y microscópico de orina (EMO), la química sanguínea, los electrolitos, las pruebas de función hepática, los anticuerpos con pruebas de función tiroidea y la gasometría arterial mostraron condiciones normales; además, se sospechó una posible intoxicación, pero las pruebas toxicológicas resultaron negativas. Se efectuaron las pruebas de Mantoux, de laboratorio de investigación de enfermedades venéreas (VDRL, su sigla en inglés) y del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), todas negativas. Se aplicó la fórmula de Cockcroft-Gault para determinar la depuración de creatinina y valorar el filtrado glomerular y, por lo tanto, la tasa de filtración glomerular (TFG), con valores de 98,6 ml/min.

Figura 1. Radiografía de tórax. Tráquea desviada a la derecha. Mediastino engrosado. Silueta cardíaca: bordes definidos; índice cardiotorácico (ICT): 0,55. Hilos engrosados, con predominio derecho. Engrosamiento peribroncovascular bilateral. Bandas atelectásicas basales bilaterales. Infiltrado reticulonodular, en la base derecha, con tendencia a la consolidación. Impresiona el ángulo costofrénico izquierdo, borrado, en relación con un probable derrame pleural. Los tejidos blandos no muestran alteración.

Se tomó una radiografía torácica y se determinó un desvío a la derecha de la tráquea con el mediastino engrosado; además, el hilio engrosado, con predominio derecho, acompañado de un engrosamiento peribroncovascular bilateral. También se detectaron bandas atelectásicas basales bilaterales e infiltrados reticulonodulares, en la base derecha, con tendencia a la consolidación. Impresionó el ángulo costofrénico izquierdo, borrado, en relación con probable derrame pleural (Figura 1).

Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de la cabeza, en la que se establecieron signos de involución cortical. En el núcleo caudado y el brazo anterior de la cápsula interna izquierdos se identificaron tres áreas hipodensas de morfología ovalada de 12-24 mcm (Figura 2). Posteriormente, una resonancia magnética nuclear (RMN) evidenció un engrosamiento de meninges a nivel posterior (Figura 3). Se procedió a realizar una punción lumbar para el estudio del

líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual poseía un color de agua de roca; aspecto trasparente; pH de 7; glóbulos rojos, 12/mcl; glóbulos blancos, 76/mcl; leucocitos polimorfonucleares (PMN) del 10% con mononucleares del 90%; linfocitos, 55/mcl; lactato deshidrogenasa (LDH), 49 U/l; glucosa, 20,5 mg/dl; proteínas, 161 mg/dl. Además, el LCR extraído fue sometido a pruebas para descartar meningitis viral que resultaron no reactivas para herpesvirus y citomegalovirus.

Debido a que el paciente tenía antecedentes de LES, aplicando los índices de actividad lúpica de acuerdo con el Índice de Actividad del Lupus Eritematoso (SLEDAI, su sigla en inglés) se determinó una puntuación de 18, que indica intensa actividad lúpica. El tratamiento del paciente no era el adecuado para su enfermedad, por lo que se consideró el diagnóstico de neurolupus.

Ante un paciente inmunodeprimido y la fuerte sospecha de infección micótica, se realizó una tinción con tinta china; adicionalmente, se hizo una antigenorraquia y el cultivo respectivo con positividad para *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii.*

Se diagnosticó criptococosis meníngea. Al paciente se le administró 0,5 mg/kg/día de anfotericina B, con un incremento gradual de la dosis hasta 1 mg/kg/día. Por la evidente mejoría del cuadro, se decidió el alta, con interconsulta con reumatología para el manejo integral de la enfermedad de base.

Discusión

La criptococosis meníngea es una enfermedad oportunista que no sólo afecta a pacientes inmunodeprimidos, sino también a los inmunocompetentes. Hay que tener presente que los hallazgos clínicos son confusos y de comienzo insidioso, además de ser muy poco específicos. La frecuencia con que el hongo afecta el SNC es de sólo el 3% (meningitis, 97%; meningoencefalitis, 2%; criptococoma, <1%), y es importante recordar que, en pacientes con LES, se lo puede confundir con una actividad lúpica intensa, por lo que se considera un diagnóstico diferencial de gran validez (1).

En el caso de los pacientes con diagnóstico de LES se considera que la actividad lúpica, la linfopenia (CD4 <200/ml) y el uso de corticoesteroides en dosis elevadas (>20 mg diarios de prednisona) constituyen los principales factores de riesgo para desarrollar infecciones –incluida la criptococosis meníngea– al disminuir la inmunidad celular especialmente (linfocitos T), sumada a una disminución del reclutamiento de neutrófilos, monocitos y macrófagos en el sitio de inflamación, lo que deteriora su capacidad bactericida; por lo tanto, se afirma que estos pacientes tienen riesgo de infecciones oportunistas de hasta un 40%. Además, se ha logrado determinar que una variante específica de los genes que codifican la proteína lectina de unión a manosa (proteína

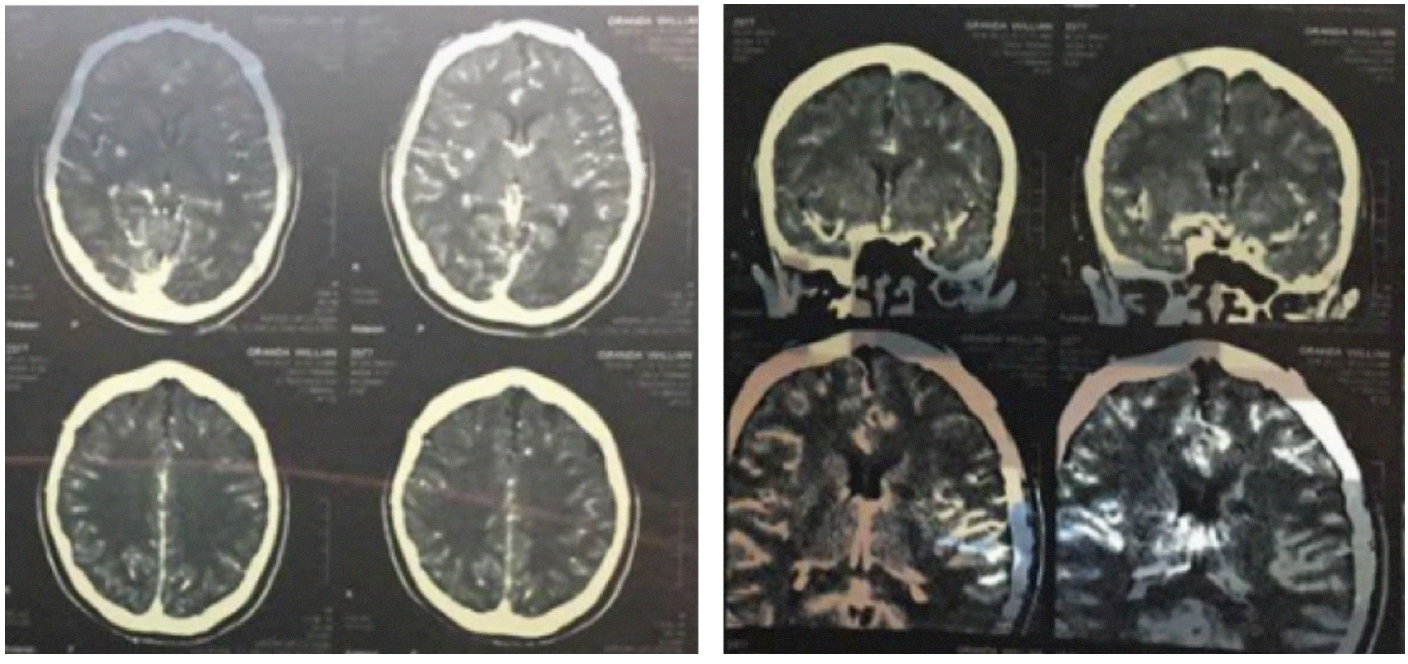

Figura 2. TAC craneal. Signos de involución cortical. Adecuada diferenciación entre sustancias gris y blanca. Hacia el núcleo caudado y el brazo anterior de la cápsula interna izquierdos se identifican tres áreas hipodensas de morfología ovalada (12-24 mcm), la mayor, de 7 mm × 6,5 mm. Calcificación en sustancia blanca parietal derecha, línea media centrada.

sérica que cumple una importante función en el proceso inmunológico) incrementaría hasta cuatro veces el riesgo de infecciones oportunistas en pacientes con LES (3,7).

No sólo el uso de corticoides se asociaría a las infecciones: la propia enfermedad se caracteriza por presentar una deficiente función inmune celular, mediada por linfocitos CD4, citotóxicos, citolíticos naturales, macrófagos y citoquinas. El pronóstico de los pacientes está en relación inversa con el tiempo del diagnóstico, y el pronóstico de los individuos inmunodeprimidos es peor (6,7).

El tratamiento de primera instancia para la infección consiste en anfotericina B, fluconazol y flucitosina. Actualmente, el tratamiento de primera línea para pacientes inmunocompetentes posee un esquema con anfotericina B deoxicolato y flucitosina durante al menos cuatro semanas, como terapia de inducción, seguido de terapia de mantenimiento con fluconazol durante 6-12 meses. Si no se cuenta con flucitosina se puede usar, como alternativa de tratamiento, la combinación de anfotericina B más fluconazol como terapia de inducción (7,8).

La mortalidad por meningitis criptocócica se ha reportado en el 3-13% de los pacientes con compromiso inmunológico, mas no existe reporte de mortalidad en pacientes sanos. Asimismo, es muy importante la vigilancia de los pacientes que se encuentren bajo tratamiento, a fin de detectar recidivas o la aparición de secuelas que puedan comprometer su función y su vida (9,10).

Conclusiones

La meningitis de etiología criptocócica es una patología oportunista y rara en el ser humano, y siempre debe considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas de meningitis por su asociación con grandes complicaciones, incluso déficit neurológico grave y, en el peor de los casos, la muerte. Es importante prevenirla en pacientes con trastornos de su sistema inmune por la mayor incidencia de complicaciones; por lo tanto, se debe conocer su patogenia y su forma de presentación y el manejo de este tipo de pacientes no sólo para aumentar la supervivencia, sino para evitar consecuencias prevenibles. RAM

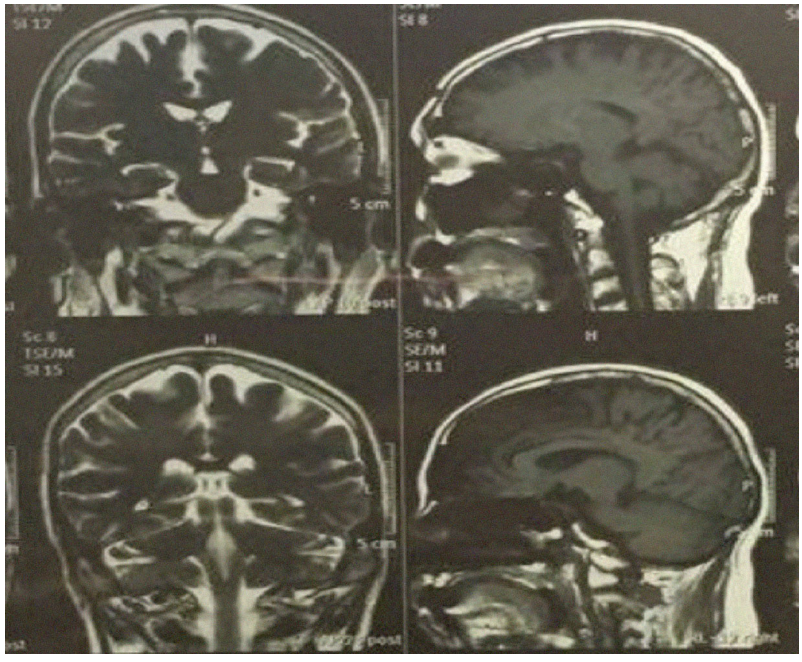

Figura 3. RMN de cabeza. En las secuencias T2 y de recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR, su sigla en inglés) al nivel de los ganglios basales y la sustancia blanca periventricular, se advierte la presencia de focos hipertensos con un refuerzo en los anillos completo e incompleto luego de la administración de un medio de contraste para considerar una vasculitis, sin descartar la posibilidad de placas de desmielinización. Además, se observa un reforzamiento meníngeo en la fosa posterior que se correlaciona con antecedentes clínicos del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Messina FA, Maiolo E, Negroni R y col. Alternativas terapéuticas de la criptococosis meníngea. ASEI 2015;23(88):25-32. Disponible en: http://infectologia.info/wp-content/uploads/2016/07/ASEI-88-1.pdf
2. Tello M, Gutiérrez E, Béjar V y col. Criptococosis. *Rev Méd Risaralda* 2013;19(2):147-53
3. Vázquez Tsuji O, Martínez Barbabosa I, Campos Rivera T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediatr Mex* 2005;26(1):18-28
4. Elguera-Falcón FE, Gutiérrez-Campos J. Criptococosis meníngea en una paciente con lupus eritematoso sistémico. *Rev Soc Peru Med Interna* 2011;24(1):42-5
5. Subils GC, Maldonado FS. Meningitis criptocócica como forma de presentación de lupus eritematoso sistémico. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2012;69(1):47-50
6. Tristano AG. Criptococosis meníngea y lupus eritematoso sistémico: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2010;27(2):155-9
7. Zhou HX, Lu L, Chu T, et al. Skeletal cryptococcosis from 1977 to 2013. *Front Microbiol* 2015;5:740
8. Galnares-Olalde JA, Loza-Jalil S, Gómez-Peña F y col. Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2014;77(3):137-41
9. Castro Soto MR, Córdova Arancibia H. Características clínicas y laboratoriales de la coinfección VIH-sida y criptococosis meníngea en el Hospital Clínico Viedma de Cochabamba, Bolivia. *Gac Med Bol* 2014;37(2):64-7
10. Chaturvedi V, Chaturvedi S. Cryptococcus gattii: a resurgent fungal pathogen. *Trends Microbiol* 2011;19(11):564-71