

■ REPORTE DE CASO

Meningoencefalitis criptocócica refractaria en una mujer joven

Refractory cryptococcal meningoencephalitis in a young woman

**Manuel Codas¹, Guido Haurón¹, Roberto González¹, David Achucarro¹,
Fernando Usher¹, Marco Antonio Pescador Ruschel², Marcelo Sebriano²,
Luz Carina Bóveda², Jorge Cabral².**

¹Universidad Nacional de Itapúa. Servicio de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación. Encarnación, Paraguay.

²Universidad Nacional de Itapúa. Facultad de Medicina. Posgrado de Medicina Interna. Encarnación, Paraguay.

RESUMEN

Mujer de 23 años presenta hace 2 meses cefalea que se acompaña de visión borrosa, disartria y pérdida de la conciencia. Por líquido cefalorraquídeo se confirma meningitis a criptococo. A pesar del tratamiento con anfotericina B y fluconazol presenta empeoramiento general. Durante su evolución presentó paracoccidioidomicosis pulmonar y candidiasis vaginal. A pesar de la terapia dirigida, la paciente fallece con la tardía confirmación de una inmunodeficiencia variable común.

Palabras claves: meningoencefalitis, meningitis criptocócica, paracoccidioidomicosis, inmunodeficiencia variable común, candidiasis vulvovaginal

ABSTRACT

A 23-year-old woman has been presenting headache for two months that is accompanied by blurred vision, dysarthria and loss of consciousness. Cerebrospinal fluid confirms meningitis to *Cryptococcus*. In spite of the treatment with amphotericin B and fluconazole she presents a general deterioration. During her evolution she presented pulmonary paracoccidiomycosis and vaginal candidiasis. Despite specific therapy, the patient dies with the late confirmation of a common variable immunodeficiency.

Keywords: meningoencephalitis, cryptococcal meningitis, paracoccidioidomycosis, common variable immunodeficiency, vulvovaginal candidiasis

CASO CLÍNICO:

Adulta de 23 años procedente de Obligado (Itapúa, Paraguay), universitaria, consulta por cefalea de 2 meses de evolución de característica embotante, frontal, de intensidad moderada (6/10), que no cede con la administración de analgésicos comunes. Acude a facultativo quien le diagnostica sinusitis aguda y la trata con medicación que desconoce. Quince días antes del ingreso la cefalea se

Autor correspondiente:

Dr. Marco Antonio Pescador Ruschel

Teléfono: +595.975199111

Dirección: Hospital Regional de Encarnación. Encarnación – Itapúa, Paraguay

Correo electrónico: marcopescarusch@gmail.com

Artículo recibido: 11 julio 2018 **Artículo aprobado:** 10 agosto 2018

hace intensa (10/10) y se acompaña de visión borrosa, disartria y disnea, por lo que acude a centro asistencial en donde presenta cambios conductuales bruscos y posteriormente pérdida de la conciencia. Se realiza punción lumbar resultando un líquido cefalorraquídeo inespecífico. Sin embargo, se inicia antibioticoterapia con ceftriaxona (2 g/b.i.d./EV) y analgesia con ketorolac (60 mg/t.i.d./EV) en el contexto de una probable meningitis bacteriana aguda. Permanece internada en dicho centro con mejoría parcial del dolor (4/10) y recuperación del sensorio a las 72 hs. Se le da el alta con antibioticoterapia ambulatoria que desconoce.

Dos días antes del ingreso se exacerba la cefalea, ahora holocraneana, de intensidad severa (10/10), por lo que acude a facultativo quien la refiere a nuestro servicio.

Presenta antecedente de más de 10 cuadros de infecciones respiratorias (entre ellas se menciona 2 cuadros de infecciones fúngicas) en los últimos 15 años con requerimiento de internación y bronquiectasias secuelares determinadas por tomografía simple. Familiares sin antecedentes de interés. Hábitos fisiológicos conservados.

A la admisión se encuentra hemodinámicamente estable, eupneica y afebril. Se presenta con facies pálida y voz gruesa. Aparato respiratorio: murmullo vesicular conservado con roncus universales. Aparato cardiovascular y abdomen: normales. Sistema nervioso: lúcida, tono y trofismo conservados, motilidad conservada, sensibilidad conservada, coordinación conservada, pares craneales conservados, fondo de ojo normal, sin signos meníngeos ni focales, marcha conservada, reflejos osteotendinosos conservados universalmente.

A la analítica inicial presenta parámetros bioquímicos normales. Electrocardiograma normal. La tomografía simple de cráneo no demuestra alteraciones. A la punción lumbar se puede constatar presión de apertura aumentada (23 cmH₂O) y en el frotis se visualiza criptococo a la tinta china con un conteo de levaduras de >20/mm³. Se inicia tratamiento como una meningitis criptocócica no relacionada al VIH: anfotericina B deoxicolato (AmBd) + fluconazol (debido a la no disponibilidad de flucitosina ni de anfotericina B liposomal).

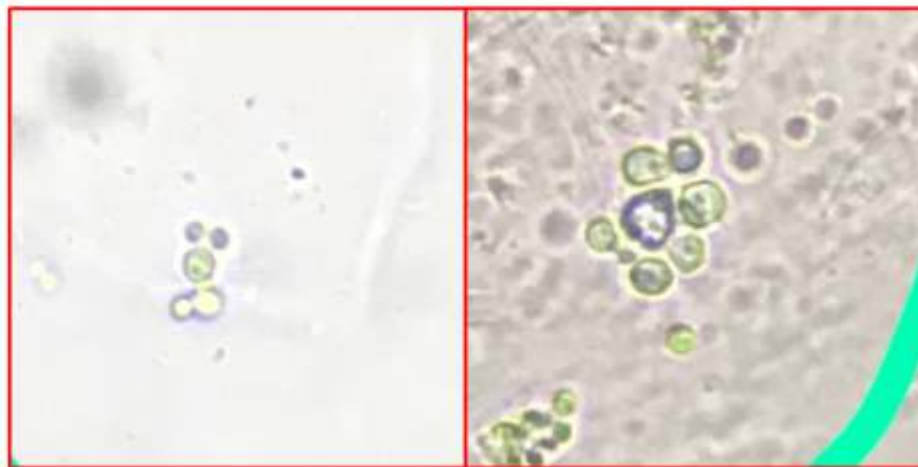
Al tercer día de internación, presenta deterioro brusco del sensorio con excitación psicomotriz por lo que se realiza una nueva tomografía simple de cráneo que demuestra un edema cerebral difuso (fig. 1). Se inicia tratamiento con corticoides y manitol al 15% con recuperación del sensorio a las 72 hs. Retorna el cultivo del líquido cefalorraquídeo con desarrollo de *Cryptococcus neoformans* con una morfología anómala. Al 8º día de internación se constatan picos febriles diarios de más de 39°C, disnea, tos con expectoración amarillenta y flujo vaginal blanquecino y fétido, lo que obliga a iniciar tratamiento empírico, con previa toma de cultivos, con vancomicina 1 g/b.i.d./EV + meropenem 1 g/t.i.d./EV en el contexto de una neumonía intrahospitalaria, y metronidazol en óvulos.

Figura 1. Tomografía simple de cráneo en la que se constata edema cerebral difuso



Al 11º día de internación, luego de 48 hs de apirexia y mejoría parcial del cuadro respiratorio, se constata presión arterial 170/100 mmHg, frecuencia cardíaca de 125 lpm, taquipnea 33 rpm, desaturación a la oximetría de pulso (76% con FiO₂ de 40%) y deterioro del sensorio. Se procede a la intubación orotraqueal inmediata, que resulta dificultosa por constatar laringe con estrechez evidente y apariencia anómala en su arquitectura, con un tubo orotraqueal de 6 mm. En esa fecha retorna informe microbiológico con visualización de *Paracoccidioides* en esputo (fig. 2) y es trasladada a Unidad de cuidados intensivos.

Figura 2. Visualización de *Paracoccidioides* en el frotis de esputo: levadura con múltiples satélites (multigemantes) similares a ruedas en timón de barco



Al 12º día de internación se evidencia candidiasis vulvovaginal a la microscopía con KOH. Ante la evolución tórpida del tratamiento dirigido y el aislamiento polimicrobiano (fúngico) en varios focos, se sospecha de una inmunodeficiencia primaria. El dosaje de inmunoglobulinas en plasma muestra niveles bajos de IgG (490 mg/dL, VN: 620-1400 mg/dL) y se realiza nueva punción lumbar con presión de apertura de 35 cmH₂O y un frotis con visualización de criptococos a la tinta china.

Se solicita analítica molecular con citometría de flujo para apoyo diagnóstico y se gestiona el inicio de tratamiento con inmunoglobulinas. Sin embargo, la paciente fallece al 13º día por falla multiorgánica severa.

Tres días después retorna el informe de citometría de flujo con resultados compatibles con una inmunodeficiencia variable común, entre ellos, niveles bajos de IgG, IgA, células B de memoria e IgG₃.

DISCUSIÓN

Cryptococcus neoformans es una levadura que puede causar infecciones leves hasta infecciones severas como meningitis o una enfermedad diseminada. Es la especie más común del género *Cryptococcus* en nuestro medio y en otros climas templados⁽¹⁾.

La criptococosis es una infección oportunista importante que causa más de 100.000 muertes relacionadas al VIH al año. Aunque está usualmente asociada al SIDA, en muchos centros la mayoría de los casos también incluyen a pacientes trasplantados, bajo tratamiento inmunosupresor, síndromes de falla orgánica, problemas inmunológicos innatos, inmunodeficiencia variable común y desórdenes hematológicos⁽²⁾.

Los casos en pacientes no portadores de VIH son excepcionales. En este caso, es aún más inusual

la presentación agregada de una paracoccidioidomicosis pulmonar y una candidiasis vaginal en simultáneo. Relacionando los repetitivos episodios infecciosos durante la infancia de la paciente y la pobre respuesta al tratamiento surge la sospecha de una inmunodeficiencia. La más conocida como factor de riesgo para una criptococosis meníngea es la linfopenia CD4⁺ idiopática⁽¹⁾.

La paciente cumplía con 6 de los factores de riesgo de mortalidad más importantes de una criptococosis meníngea⁽³⁾:

- Presión de apertura de más de 20 cmH₂O
- Conteo normal de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo
- Un bajo nivel de conciencia (desde confusión hasta coma)
- Retraso en el diagnóstico
- No ser portador de VIH
- Conteo de levaduras de >10mm³ en el líquido cefalorraquídeo (en falta de dosaje de títulos del antígeno criptocócico, una práctica común en Brasil).

El tratamiento de inducción con anfotericina B y fluconazol es de primera elección si no hay disponibilidad de flucitosina⁽⁴⁾. Los corticoides sistémicos se deben agregar al tratamiento para prevenir un deterioro clínico (reacción paradójica) inducido por la terapia antifúngica⁽⁵⁾.

La paciente desarrolló una neumonía intrahospitalaria que obligó al agregado de más antimicrobianos de amplio espectro como un abordaje empírico.

La estrechez y apariencias anómalas de la laringe, agregados a la voz gruesa, pueden determinarse como secuelas probables de una paracoccidioidomicosis. La secuela más frecuente de las infecciones por *Paracoccidioides* es la laríngea⁽⁶⁾.

Según los nuevos criterios diagnósticos para una inmunodeficiencia común variable (IDVC), que asistirían a la decisión de iniciar o no tratamiento con inmunoglobulina intravenosa o subcutánea, la paciente contaba con criterios suficientes para determinar una posible IDVC y su probable necesidad de inmunoglobulina. Además, al retornar el informe de biología molecular se pudo clasificar la inmunodeficiencia de la paciente como una IDVC según criterios de la *International Union of Immunological Societies*. Se agregan a los criterios anteriores (con los niveles bajos de IgG₃ y de células de memoria) para determinar una probable IDVC con necesidad imperiosa de inmunoglobulina intravenosa. Sólo 25% de las IDVC se diagnostican por biología molecular a través de la clasificación fenotípica por citometría de flujo⁽⁷⁾.

En la literatura existen exiguos casos de criptococosis meníngea en el contexto de una infección fúngica invasiva en pacientes con IDVC, y ningún caso reportado de la combinación de tres agentes fúngicos causales de infecciones clínicamente significativas en pacientes con IDVC. A pesar de que se ha descrito casos de pacientes con IDVC en los que las infecciones fúngicas eran las predominantes, todavía no se sabe el mecanismo exacto de esta relación⁽⁸⁾.

Al haber una infección fúngica la respuesta inmunológica depende de las inmunidades innata y adaptativa. En la IDVC, la línea celular más afectada es la de las células B y, por ende, de los anticuerpos producidos. Es de esta manera que las infecciones más frecuentemente presentadas en estos pacientes son las bacterianas.

Todavía no se sugiere regímenes de profilaxis para infecciones fúngicas debido a que se desconoce las características fenotípicas que hacen que un paciente tenga mayor riesgo a infectarse. Una posible explicación a lo que sería una inmunidad propensa contra los hongos podría ser que la función alterada de las células B puede mediar en la activación asociada a los hongos de las células T y, desde ahí, afectar a la quimiotaxis⁽⁹⁾. Se demostró, además, que la transferencia adoptiva de células B de ratones salvajes Rag1^{-/-} reduce la diseminación temprana de *C. neoformans* al cerebro⁽¹⁰⁾.

En conclusión, los Internistas debemos estar alertas por la posibilidad de una inmunodeficiencia congénita ante pacientes con infecciones frecuentes.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, Harrison TS. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):13-24.
2. Pappas PG. Cryptococcal infections in non-hiv-infected patients. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013; 124:61-79.
3. Lee YC, Wang JT, Sun HY, Chen YC. Comparisons of clinical features and mortality of cryptococcal meningitis between patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011; 44(5):338-45.
4. Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013; 368(14):1291-302.
5. Nakajima H, Takayama A, Fujiki Y, Ito T, Kitaoka H. Refractory cryptococcus neoformans meningoencephalitis in an immunocompetent patient: Paradoxical antifungal therapy-induced clinical deterioration related to an immune response to cryptococcal organisms. *Case Rep Neurol*. 2015; 7(3):204-8.
6. Dutra A, Pereira A, Mendonça M, Nunes AC, da Silva F, Pereira M, et al. Voice disorders in residual paracoccidioidomycosis in upper airways and digestive tract. *Rev Iberoam Micol*. 2017;34(3):180-4.
7. Dropulic LK, Cohen JI. Severe viral infections and primary immunodeficiencies. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(9):897-909.
8. Jiang S. Immunity against fungal infections. *Immunol Immunogenet Insights*. 2016; 8:3-6.
9. Li R, Rezk A, Li H, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. Antibody independent function of human B cells contributes to antifungal T cell responses. *J Immunol*. 2017; 198(8):3245-54.
10. Dufaud C, Rivera J, Rohatgi S, Pirofski LA. Naïve B cells reduce fungal dissemination in cryptococcus neoformans infected Rag1^{-/-} mice. *Virulence*. 2018; 9(1):173-84.