

considerase en ciertas situaciones como infección del sistema nervioso, neumonía con insuficiencia respiratoria, afectación extensa o cavitada, infección diseminada con sepsis grave e inmunosupresión severa no corregible. Estas recomendaciones de terapia combinada se basan en estudios no aleatorizados que han obtenido respuesta favorable hasta en el 50% de los casos⁹. A pesar de esta estrategia, nuestro paciente falleció tras una complicación quirúrgica, confirmando el mal pronóstico general de la aspergilosis cerebral, que está también condicionado por la inmunodeficiencia subyacente y la precocidad con que se inicie el tratamiento.

En conclusión, la aspergilosis cerebral debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la patología neurológica del paciente inmunodeprimido, especialmente si existe afectación pulmonar asociada. La hidrocefalia aguda arreactiva puede ser su expresión inicial, que debe sospecharse en presencia de microinfartos o plexitis coroidea. Las técnicas moleculares pueden ser de gran utilidad en casos seleccionados.

Bibliografía

1. Buchheidt D, Hummel M, Diehl S, Hehlmann R. Fatal cerebral involvement in systemic aspergillosis: a rare complication of steroid-treated autoimmune bicytopenia. *Eur J Haematol.* 2004;72:375–6.
2. Moling O, Lass-Floerl C, Verweij PE, Porte M, Boiron P, Prugger M, et al. Case Reports. Chronic and acute Aspergillus meningitis. *Mycoses.* 2002;45:504–11.
3. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32:358–66.
4. Casey AT, Wilkins P, Uttley D. Aspergillosis infection in neurosurgical practice. *Br J Neurosurg.* 1994;8:31–9.
5. Hummel M, Spiess B, Kentouche K, Niggemann S, Böhm C, Reuter S, et al. Detection of Aspergillus DNA in cerebrospinal fluid from patients with cerebral aspergillosis by a nested PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3989–93.
6. Park MK, Hoshenthal DR, Bennett JE. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting. *Clin Infect Dis.* 1999;28:629–33.
7. Mensa J, Cámara R, Carreras E, Cuenca-Estrella M, García-Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Treatment of fungal infections in patients with hematologic neoplasia. *Med Clin (Barc).* 2009;132:507–21.
8. Gubler C, Wildi SM, Imhof A, Schneemann M, Müllhaupt B. Disseminated invasive aspergillosis with cerebral involvement successfully treated with caspofungin and voriconazole. *Infection.* 2007;35:364–6.
9. Ruiz-Camps I. Combination therapy for invasive aspergillosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29 Suppl 2:38–42.

Ismael Said Criado^{a,*}, Elia Gómez G. de la Pedrosa^b, Alicia de Felipe Mimbres^c y Vicente Pintado García^d

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismael.said@gmail.com (I. Said Criado).

doi:10.1016/j.eimc.2012.02.009

La aspergilosis cerebral en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Cerebral aspergillosis in an human immunodeficiency virus infected patient

Mujer de 36 años de origen marroquí, sin antecedentes de interés, que ingresó por cefalea intensa y progresiva de 3 meses de evolución, náuseas, fotofobia y sensación febril. La exploración

sistémica y neurológica no mostró alteraciones. En las pruebas realizadas destacaba PCR 3 mg/dl, con hemograma, iones y función hepática y renal normales. En la TC craneal con contraste se apreciaron 2 lesiones encefálicas (temporal y cerebelosa izquierdas) con captación de contraste nodular y edema intenso. En la RM se observaron múltiples lesiones en todo el encéfalo, de las que la mayor era la temporal izquierda, con captación de contraste, edema y efecto masa (fig. 1). La serología VIH fue positiva por ELISA y confirmada por Western blot, y el recuento de linfocitos CD4 fue de 17/mm³.

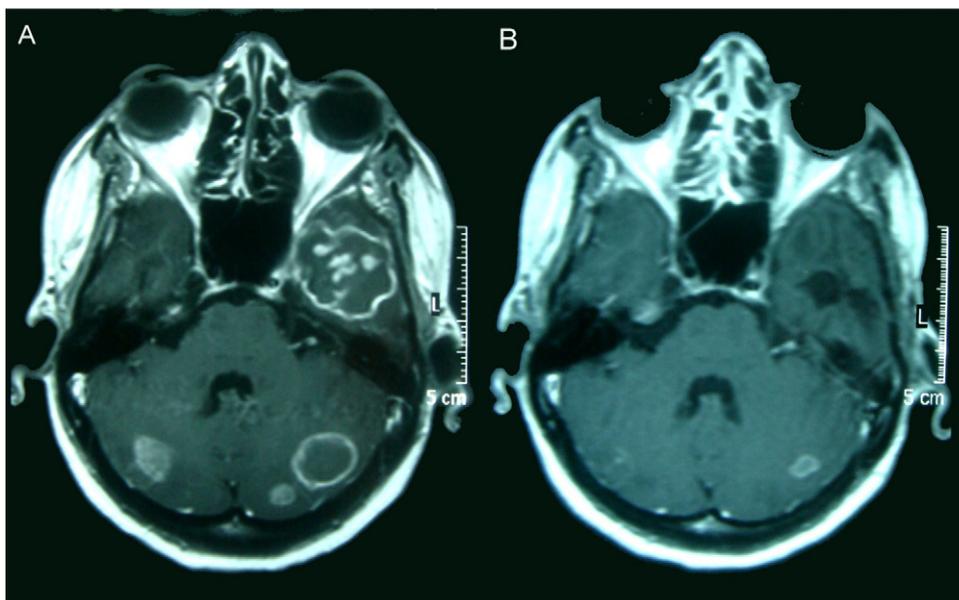


Figura 1. RM (T1 con contraste) en el momento de la presentación del cuadro de aspergilosis cerebral (A) y tras 16 meses de tratamiento antifúngico y antirretroviral (B).

La paciente inició tratamiento con pirimetamina 75 mg/día v.o., sulfadiazina 1 g/6 h v.o., ceftriaxona 2 g/12 h i.v., metronidazol 500 mg/6 h i.v. y dexametasona 4 mg/8 h i.v. en pauta descendente. La serología de IgG tanto para *Toxoplasma* (prueba ELISA: índice 2,09) como para *Cytomegalovirus* (prueba LIAISON/CLIA: índice 12,66) fue positiva, y las de sífilis, cisticercosis, *Brucella*, *Borrelia* y *Coxiella*, negativas. El antígeno criptocócico en suero fue negativo, y el galactomanano, positivo de forma repetida por ELISA (índice entre 0,8 y 1,1). La TC toracoabdominal y la ecocardiografía transitoráica no mostraron alteraciones.

El día 20 de tratamiento antitoxoplasma se realizó biopsia cerebral tras objetivar la aparición de nuevas lesiones en la RM craneal y no obtener mejoría clínica. Se obtuvieron varias muestras de la zona periférica de la masa temporal izquierda. El estudio histológico mostró gliosis reactiva e hifas estrechas, septadas y ramificadas características de *Aspergillus*. El cultivo de gérmenes habituales, micobacterias y hongos y la PCR de *T. gondii* fueron negativos tanto en tejido cerebral como en el líquido cefalorraquídeo obtenido durante el mismo procedimiento. No se realizó diagnóstico molecular de *Aspergillus*. Se suspendieron los tratamientos previos y se inició voriconazol (420 mg/12 h, 2 dosis, seguido de 280 mg/12 h i.v.), y de forma casi simultánea tenofovir (245 mg/día), entricitabina (200 mg/día) y raltegravir (400 mg/12 h, sustituido tras la comprobación de ausencia de resistencias por nevirapina 200 mg/día, 2 semanas, seguido de 200 mg/12 h), con buena tolerancia y mejoría progresiva.

Durante las semanas siguientes la paciente presentó trombosis venosa femoropoplíteica con embolismo pulmonar, colitis extensa por *Cytomegalovirus* (tratada con ganciclovir i.v., 3 semanas, seguido de valganciclovir v.o.), neumonía nosocomial y sepsis de origen indeterminado por *Serratia*. A los 3 meses del primer ingreso la paciente no tenía manifestaciones neurológicas. Durante un cuadro intercurrente de dolor abdominal y vómitos se suspendió el voriconazol, y su reintroducción se acompañó de un rash pruriginoso generalizado, por lo que se sustituyó por posaconazol 400 mg/12 h v.o. No se realizó monitorización de los niveles plasmáticos de voriconazol ni de posaconazol.

Tras 16 meses de tratamiento antirretroviral y antifúngico con buen cumplimiento y toma del posaconazol con dieta rica en grasas, la paciente estaba asintomática, con 235 linfocitos CD4/mm³ y carga viral de VIH indetectable. En la RM craneal muchas lesiones habían desaparecido y el resto se habían reducido considerablemente de tamaño, persistiendo captación de contraste en alguna (fig. 1). Tras explicar los riesgos a la paciente se suspendió la profilaxis secundaria con posaconazol, y 16 meses después la paciente sigue asintomática y las lesiones encefálicas no se han modificado en las RM de control.

El caso que presentamos es singular por varias razones. La aspergilosis invasiva es infrecuente en la infección por el VIH, y cuando aparece suele ser en pacientes con menos de 50 linfocitos CD4/mm³ y otros factores de riesgo clásicos añadidos, como la neutropenia o el uso de corticoides¹, no presentes en nuestro caso. La aspergilosis cerebral como forma de debut de la infección por VIH es absolutamente excepcional y tiene una mortalidad cercana al 100% a medio plazo²⁻⁶. El diagnóstico con frecuencia es histológico, ya que a veces en las biopsias no se cultiva el *Aspergillus*. En el caso

que presentamos, el tratamiento antirretroviral, junto con el tratamiento prolongado antifúngico (con voriconazol, considerado el tratamiento de elección, seguido de posaconazol⁷), ha permitido una supervivencia prolongada con remisión de la aspergilosis. No está bien establecido si el tratamiento antifúngico debe mantenerse de forma indefinida en el paciente VIH con aspergilosis invasiva, y la recomendación de que así debe hacerse proviene del hecho de que el curso de la enfermedad era casi siempre progresivo y fatal. Sin embargo, consideramos que en caso de que la enfermedad entre en remisión y el paciente mejore inmunológicamente se puede planear la suspensión del tratamiento antifúngico (por otro lado de alto coste económico) de forma análoga a como se hace en otras infecciones oportunistas⁸, realizando un seguimiento estrecho. La experiencia con posaconazol en micosis del sistema nervioso central y específicamente aspergilosis se reduce a unos pocos casos^{9,10}, mientras que la elevada actividad *in vitro* y el buen paso de la barrera hematoencefálica sugieren que puede ser una alternativa por vía oral al tratamiento con voriconazol.

Bibliografía

1. Holding KJ, Dworkin MS, Wan PT, Hanson DL, Klevens RM, Jones JL, et al. Aspergilosis among people infected with human immunodeficiency virus: incidence and survival. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1253-7.
2. Gash O, Fernández N, Ayats J, Santin M. Cerebral aspergilosis in an HIV-infected patient: unsuccessful outcome despite combined antifungal therapy. *Enferm Infect Microb Clin.* 2009;27:191-4.
3. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PP, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergilosis in patients with human immunodeficiency virus infection: report of six cases and review. *Medicine.* 2000;79:269-80.
4. Van Hal SJ, Clezy K. Emerge of invasive cerebral aspergilosis in an HIV-positive patient on voriconazol therapy. *HIV Med.* 2005;6:45-6.
5. Vidal JE, Dauar RF, Melhem MS, Szesz W, Pukinskas SR, Coelho J, et al. Cerebral aspergilosis due to *Aspergillus fumigatus* in AIDS patient: first culture-proven case reported in Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2005;47:161-5.
6. Hidron AI, Gongora MC, Anderson AM, Diazgranados CA. Prolonged survival of a patient with aids and central nervous system aspergilosis. *Med Mycol.* 2009;47:327-30.
7. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergilosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008 Feb 1;46:327-60.
8. Kirk O, Reiss P, Uberti C, Bickel M, Gerstoft J, Pradier C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2002;137:239-50.
9. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, Bustamante B, Pappas P, Chapman S, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:745-55.
10. Walsh T, Raad I, Patterson F, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergilosis with posaconazol in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2007;44:2-12.

Sergio Reus-Bañuls, Sonia Bustos Terol, Elena Caro-Martínez*
y Jacqueline Cama-Barbieri

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ecmmin@gmail.com (E. Caro-Martínez).

doi:10.1016/j.eimc.2012.02.004