



Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Criptococosis meníngea en inmunosuprimidos: rol del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

Noelia Pontello*, Ezequiel Gleichgerrcht, Manes Facundo y Vladimiro Sinay

Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro, Instituto de Neurología Cognitiva (INECO), Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de mayo de 2011

Aceptado el 19 de julio de 2011

Palabras clave:

Reconstitución inmune

Restitución inmune

Criptococosis meníngea en trasplantados

Inmunosupresión en trasplantados

Trasplante hepatorenal

Criptococosis

R E S U M E N

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es una complicación poco frecuente pero grave que aumenta la morbimortalidad de algunos pacientes en los que su sistema inmune comienza a recuperarse tras la disminución del tratamiento inmunosupresor y reacciona contra una infección oportunista adquirida previamente. Dicha respuesta inflamatoria es excesiva y produce un deterioro paradójico del estado clínico del paciente, a pesar de estar recibiendo adecuado tratamiento infeccioso.

Presentamos el caso de una mujer de 67 años, inmunosuprimida por un trasplante hepatorenal, que consulta por cuadro de deterioro general con disminución de la ingesta, tendencia al sueño y cefalea. Se diagnostica criptococosis meníngea e inicia tratamiento antifúngico adecuado con una respuesta inicial favorable. Tras dos meses experimenta una recaída de sus síntomas, agregando mayor compromiso neurológico. El caso clínico plantea las posibles causas de dicho empeoramiento, remarcando la importancia de considerar al SIRI.

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cryptococcal meningitis in immunocompromised: Role of the immune reconstitution inflammatory syndrome

A B S T R A C T

The immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) is an uncommon but serious complication that increases the morbi-mortality of some patients whose immune status begins to recover following immunosuppressant withdrawal, therefore responding to a previously acquired opportunistic infection. Such response is excessive and worsens the symptoms of the infection, leading to a severe and paradoxical deterioration of clinical status despite appropriate ongoing therapy for the infection. We present the case of a 67-year-old female with immunosuppression following hepatorenal transplantation, who exhibited general deterioration with decrease in food intake, somnolence and headache. She was diagnosed with meningeal cryptococcosis and initiated antifungal treatment with an initial favorable response.

Keywords:

Immune reconstitution

Immune restoration

Meningeal cryptococcosis in transplant recipients,

Immunosuppression in transplant recipients

Hepatorenal transplantation

Cryptococcosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: noeliapontello@yahoo.com.ar (N. Pontello).

Two months after the patient suffered a relapse of her symptoms after which added greater neurological involvement. The present case report identifies the differential diagnoses that should be taken into account in cases similar to the one presented by our patient, highlighting the importance of considering the IRIS.

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años el número de trasplantes en todo el mundo está aumentando, y su éxito depende en parte de saber identificar y tratar de forma adecuada las complicaciones postoperatorias que suelen observarse en estos pacientes. Dada su condición de inmunosuprimidos se presta mucha atención a las infecciones oportunistas, que muchas veces se intentan evitar realizando tratamientos profilácticos de forma empírica. Pero hay que estar atentos, porque no todas las complicaciones aparecen al inmunosuprimir a los pacientes.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es una complicación poco frecuente pero grave que se pone en evidencia al disminuir la inmunosupresión en un intento de controlar cualquier infección oportunista. Constituye una respuesta inflamatoria sistémica que puede desencadenar el rechazo del órgano trasplantado e incluso la muerte del paciente. Es importante reconocer este fenómeno para evitar medidas que puedan ir en detrimento del paciente.

La mayoría de los trabajos publicados hasta el momento sobre SIRI son en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), pero todavía hay mucho que aprender sobre su desarrollo y tratamiento en pacientes trasplantados. Por este motivo a continuación presentamos el caso clínico de una mujer trasplantada que en el postoperatorio presentó un cuadro neurológico severo con deterioro del sensorio y foco motor que ilustra el desafío diagnóstico que constituyen estos pacientes.

Caso clínico

Mujer de 67 años de edad con trasplante hepatorenal por poliquistosis (urea 121 mg/dl, creatinina 4 mg/dl, y niveles normales de enzimas hepáticas) e inmunosuprimida con micofenolato 750 mg c/12 h, tacrolimus 2 mg c/12 h y meprednisona 4 mg/día por vía oral.

Diez meses después del trasplante es internada por disminución de la ingesta, tendencia al sueño, discurso inapropiado y cefalea moderada. En el examen se encontraba bradipsíquica, desorientada y con lenguaje incoherente. Presentaba hiperreflexia en ambos miembros superiores y clonus aquileano bilateral.

En la tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro sin contraste se observa atrofia cortical global y lesiones isquémicas crónicas subcorticales bilaterales. La punción lumbar revela presión de apertura elevada (18 cm de agua), glucorraquia de 18 mg/dl (glucemia de 120 mg/dl), hiperproteínorraquia de 820 mg/dl y presencia de 5 células nucleadas. La tinción con tinta china y el antígeno para criptococo resultan

positivos. Los cultivos en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en sangre también son positivos para *Cryptococcus neoformans*.

Se interpreta el cuadro como criptococosis diseminada con compromiso meníngeo y se inicia tratamiento con anfotericina intravenosa (i.v.) 0,8 mg/kg/día. Se disminuye la dosis de inmunosupresión: tacrolimus 500 mg/día, meprednisona 4 mg días alternos, y se suspende el micofenolato.

En la resonancia magnética (RM) de cerebro con contraste no se evidencian lesiones que se refuercen con contraste ni realce leptomeníngeo.

Se realizan 4 punciones lumbares controles (una por semana durante un mes) con presiones de apertura normal. Los cultivos son positivos sólo en las 2 primeras. Los parámetros fisicoquímicos persisten alterados (hipoglucorraquia 39 mg/dl e hiperproteínorraquia 760 mg/dl). La tinta china y el antígeno para criptococo siguen siendo positivos.

Al cumplir 20 días de tratamiento i.v. (dosis acumulativa de 1 g) y con cultivos negativos se rota el antifúngico a fluconazol i.v. 400 mg/día para continuar la fase de consolidación.

La paciente evoluciona favorablemente, está más alerta y con lenguaje coherente, por lo que se le da el alta al domicilio a las 5 semanas, con fluconazol 400 mg/día por vía oral y como inmunosupresión tacrolimus 500 mg/día y meprednisona 4 mg a días alternos. Debe continuar con esa dosis de fluconazol durante 5 semanas más y luego reducir la dosis a la mitad (200 mg/día) hasta cumplir un año de tratamiento.

A los 23 días de ser dada de alta, en los que recibía de forma adecuada el fluconazol, reingresa a la institución por deterioro del estado de conciencia y debilidad en el brazo izquierdo.

Al examen, la paciente se encontraba parcialmente conectada, sin comprender órdenes, apenas balbuceaba monosílabos y presentaba una paresia moderada braquial izquierda.

Se realiza nueva TAC de cerebro simple, que no muestra cambios respecto a la realizada en el ingreso previo, y también un electroencefalograma, que descarta status epiléptico no convulsivo.

Se realiza punción lumbar: hipoglucorraquia 62 mg/dl (glucemia 150 mg/dl), hiperproteínorraquia 115 mg/dl y 27 células a predominio linfocitario. Tinta china en LCR, antigenemia y antigenorraquia positivas para criptococo.

Ante la sospecha de reactivación de la criptococosis se reinicia anfotericina (dosis de 0.7 mg/kg día i.v.), y para descartar otra infección concomitante se realizan detecciones de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR para herpes virus 1-2-6, poliomavirus JC, Epstein-Barr y radiométrico para *Mycobacterium tuberculosis*. Todos resultan negativos.

Se realiza RM de cerebro, y la única diferencia con la efectuada al ingreso previo es un leve realce meníngeo.

Ante la presencia de cultivos negativos para criptococo en sangre y LCR y la falta de respuesta al tratamiento con anfotericina, se realiza biopsia de cerebro y meninges, en

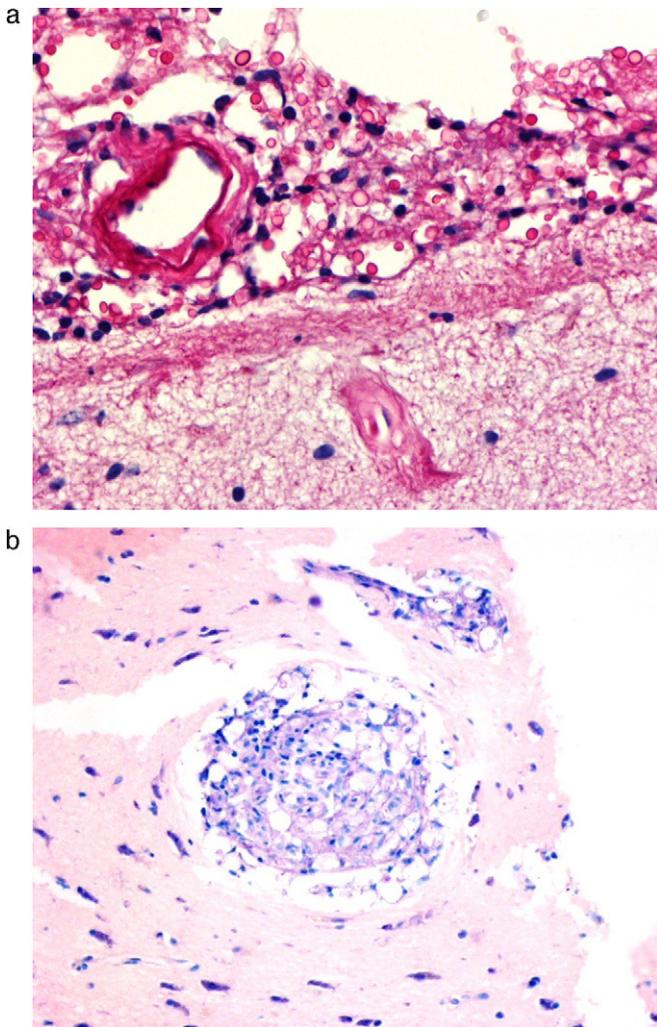


Figura 1 - Granulomas con macrófagos en su interior, un hecho raro de observar en el diagnóstico inicial de criptocosis¹⁶.

la que se observan múltiples formaciones levaduriformes de 5 micrones de diámetro compatibles con criptococos sobre la superficie meníngea y en el interior de los vasos intracerebrales (fig. 1A). Además se constata aumento de la celularidad con elementos de tipo macrófagico y linfocitario, formando granulomas. Sin signos de vasculitis (fig. 1B). No hay crecimiento fúngico en el cultivo de la biopsia.

A pesar de la presencia de criptococos en el material biopsado, todos los cultivos resultan negativos, sugiriendo que la infección previa estaba controlada y en remisión. Además, los síntomas que presenta nuestra paciente no pueden ser explicados por una nueva infección. Por estos motivos se sospecha SIRI, lo que podría explicar el empeoramiento de los síntomas a pesar de estar recibiendo el tratamiento adecuado. Al carecer de tratamiento específico para el SIRI, se inicia tratamiento antiinflamatorio con prednisona 1 mg/kg con respuesta favorable, retornando la paciente a su estado basal. De esta manera confirmamos nuestra sospecha inicial de SIRI, ya que de no ser así los esteroides hubieran empeorado una infección activa.

Discusión

Este caso refleja el desafío que es el diagnóstico y manejo de la criptocosis meníngea en pacientes trasplantados y la gran variedad de diagnósticos diferenciales que hay que considerar ante la falla en la respuesta al tratamiento. Uno de los principales cuadros que debe tenerse en cuenta en estos pacientes es el SIRI, donde se observa recrudescencia de infecciones que ya se encontraban presentes en el huésped y que se ven exacerbadas por la restauración del sistema inmune. Implica una excesiva respuesta inflamatoria que produce un deterioro paradójico del estado clínico del paciente, aumentando en muchos casos su morbimortalidad.

La incidencia total de criptocosis en pacientes trasplantados es del 2,8%, y el 53-72% de los casos comprometen el sistema nervioso central (SNC) mostrando un marcado neurotropismo del hongo¹⁻³. La mayoría de los casos representan reactivación de una infección previa latente^{1,4,5}. Las manifestaciones típicas del cuadro meníngeo se dan en menos del 30% y generalmente se presentan como meningitis subaguda con cefalea leve, cambios en el estado mental y raramente con fiebre^{2,3,5}. El diagnóstico habitualmente se demora porque estos síntomas se interpretan erróneamente como cuadros depresivos asociados al trasplante o efectos adversos de los fármacos inmunosupresores, principalmente el tacrolimus.

Su incidencia está aumentando al no indicarse de rutina profilaxis primaria con fluconazol². Por este motivo es importante tener un alto índice de sospecha, puesto que esta patología tiene una mortalidad del 50%^{1,2,6}. Sin embargo, estudios recientes han demostrado valores menores, cercanos al 20%, lo que podría estar asociado con el uso de inhibidores de la calcineurina en lugar de otros inmunosupresores^{7,8}. En este sentido, las claves para obtener una respuesta favorable al tratamiento son el reconocimiento rápido de la infección, la disminución de la inmunosupresión y el inicio precoz del tratamiento antifúngico adecuado.

Como se mencionó previamente, el SIRI es una condición que ocurre en algunos casos frente a la disminución de la inmunosupresión, en los cuales la mejoría del sistema inmune genera una respuesta exagerada a una infección oportunista previa, conduciendo a un paradójico deterioro clínico a pesar de estar recibiendo el tratamiento adecuado. Constituye una respuesta inflamatoria tisular dada principalmente por la actividad del factor de necrosis tumoral α , interferón γ e interleucina-2 en pacientes que experimentan mejorías en la inmunidad celular después de la reducción o la suspensión de la inmunoterapia. Está ampliamente descrita en los pacientes con sida que reciben TARGA, especialmente en aquellos con un recuento inicial bajo de linfocitos Cd4, pero hasta la fecha hay pocos casos descritos en pacientes trasplantados (4% del total de casos)⁸⁻¹¹. Se presenta habitualmente entre las 4-6 semanas del inicio del tratamiento antifúngico^{1,11,12}. Los pacientes que reciben combinación de micofenolato, tacrolimus y prednisona tienen más probabilidades de desarrollar este síndrome^{1,12,13}.

Aunque en el SIRI se han descrito muchas manifestaciones clínicas, los síntomas y signos más frecuentes incluyen meningitis aséptica, linfadenitis, celulitis, hidrocefalia, nódulos pulmonares y la aparición de granulomas en biopsias

pulmonares y cerebrales^{1,10-12}. Todo esto ocurre en presencia de cultivos negativos, aunque suele observarse un aumento en los títulos del antígeno, probablemente debido a la reducción de la dosis del tacrolimus, que presenta actividad in vitro contra *Cryptococcus neoformans*^{2,10,12,14}. En las neuroimágenes estructurales se describen infartos vasculares secundarios a vasculitis o lesiones difusas de la sustancia blanca, y suele haber realce meníngeo por rotura de la barrera hematoencefálica^{9,10}.

El presente caso tiene importantes implicaciones clínicas y teóricas. Desde el punto de vista asistencial porque las manifestaciones observadas en estos pacientes usualmente se interpretan como falla o efectos adversos al tratamiento, o más aún como la presencia de una coinfección, posponiendo el tratamiento adecuado^{8,12,13,15}. Desde el punto de vista teórico, este caso nos recuerda que mientras las reacciones inflamatorias suelen ser beneficiosas para la erradicación de la infección, existen casos en los que los síntomas clínicos empeoran y conducen a daño tisular. En este sentido, si el blanco del SIRI es el cerebro, el paciente puede desarrollar una amplia variedad de déficits neurológicos. Más aún, aumenta el riesgo de rechazo del órgano trasplantado¹³.

Hasta el presente no hay test diagnóstico específico para el SIRI, por lo que se necesita un alto índice de sospecha¹⁶. Tampoco se han desarrollado guías específicas para su tratamiento¹¹. Los síntomas menores suelen resolverse espontáneamente, pero el compromiso del SNC por el SIRI puede ser mortal. No se recomienda modificar el tratamiento antifúngico a menos que persistan los cultivos positivos para criptococosis. Para los síntomas inflamatorios en el SNC se sugiere corticoides en dosis bajas (prednisona o equivalentes 0,5-1 mg/kg)^{1,9,12,17}.

Se necesitan más estudios sobre la epidemiología y la fisiopatología de este fenómeno en pacientes inmunosuprimidos por causas diferentes al sida, puesto que en tales casos el conocimiento es escaso.

Se espera que el número de pacientes con SIRI aumente en el futuro por dos razones. Por un lado, el número de trasplantes está aumentando a escala mundial, y por otro, la aparición en el mercado de múltiples anticuerpos monoclonales utilizados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple se ha asociado recientemente con un aumento en la incidencia de encefalopatía multifocal progresiva, habitualmente seguida de SIRI¹⁸. Por esta razón, se precisan más estudios para comprender la epidemiología y la fisiopatología de este fenómeno en pacientes inmunosuprimidos por otras causas diferentes al sida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh N, Dromer F, Perfect JR, Lortholary O. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: Current state of the science. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1321-7.

2. Husain S, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:375-81.
3. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: An overview. *Am J Transplant*. 2002;2:575-80.
4. Saha DC, Goldman DL, Shao X, Casadevall A, Husain S, Limaye AP, et al. Serologic evidence for reactivation of cryptococcosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:1550-4.
5. Fishman JA, Gonzalez RG, Branda JA. Case records of the Massachusetts General Hospital 11-2008: A 45-year-old man with changes in mental status after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2008;358:1604-13.
6. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell KJ, et al. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* infection. *Transplantation*. 2005;80:1033-9.
7. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, et al. Cryptococcus neoformans in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis*. 2007;195:756-64.
8. Crespo G, Cervera C, Michelena J, Marco F, Moreno A, Navasa M. Immune reconstitution syndrome after voriconazole treatment for cryptococcal meningitis in a liver transplant recipient. *Liver Transpl*. 2008;14:1671-4.
9. Shelburne 3rd SA, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev*. 2003;5:67-79.
10. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1756-61.
11. Sun HY, Singh N. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:394-402.
12. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:291-322.
13. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:507-44.
14. Kontoyannis DP, Lewis RE, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, et al. Calcineurin inhibitor agents interact synergistically with antifungal agents in vitro against *Cryptococcus neoformans* isolates: Correlation with outcome in solid organ transplant recipients with cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:735-8.
15. Shelburne 3rd SA, Darcourt J, White Jr AC, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1049-52.
16. Ingram PR, Howman R, Leahy MF, Dyer JR. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome following alemtuzumab therapy. *Clin Infect Dis*. 2007;44:e115-7.
17. Cooney EL. Clinical indicators of immune restoration following highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;34:224-33.
18. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, Clifford DB, Behrens PF, Chan A, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2009;361:1075-80.