

Ateneo Neuro-Infectología

Post. Dr. Ángel Leal

Post. Dr. Steven Tapia Villacís

Prof. Adjunta Dra. Victoria Frantchez



Caso clínico

AP.

- 39 años. Procedente del departamento de Colonia (zona urbana). Vive con esposo. Pensionada.
- Enfermedad ácido péptica de larga data en tratamiento irregular con lansoprazol.
- HTA y diabetes mellitus tipo 1 con múltiples complicaciones micro / microvasculares.
 - Retinopatía diabética, amaurosis bilateral hace 8 años.
 - Nefropatía diabética 2008. TSR 2010 por FAV MSD protésica axilar sin complicaciones.

TR cadavérico 2/2017.

- Riesgo inmunológico alto con IS: Timoglobulina, FK y MP.
- Serologías a destacar: CMV, VEB y toxoplasmosis +/-.



Periodo post TR:

- Fuga urinaria. Requirió reimplantación del uréter.
- 4/2017: Fungemia a *Candida glabrata* punto de partida urinario complicado con colecciones renales. Tratamiento con drenaje y antifúngicos: caspofungina y fluconazol completando 8 semanas.
- 7/2017: Infección respiratoria baja probable PCP tratada con SXT.
- 8/2018: Sepsis punto de partida urinario con aislamiento de *E. coli*. Tratamiento con MEM, completa CRO.
- 12/2018 y 11/2019: Rechazo celular mixto. Recibe MP y RPT.

Inmunosupresión actual:

- IS estable con FK 6.5/6.5, MMF 250/250 y PDN 5. Crea. basal: 2,25 mg/dl



Enfermedad actual:

Policlínica 1/9:

- Náuseas y vómitos de carácter posprandial de 2 semanas de evolución.
- Astenia, adinamia.
- Dolor abdominal de leve intensidad de localización difusa.
- Cefalea holocraneana de leve intensidad.
- Sensación febril, no se constata temperatura en domicilio.

No diarrea o sintomatología urinaria ni respiratoria.

Recibe tratamiento sintomático.

No viajes, no antecedentes epidemiológicos a destacar.



Ingreso 3/9 (D1)

- Persistencia de síntomas, se constata fiebre a las 24 horas del ingreso.

- Examen físico:

Lúcida, deshidratada, piel y mucosas sin lesiones. Adelgazada, mal estado general.

BF: sin muguet.

Hemodinamicamente estable, eupneica.

Abdomen blando, depresible, no doloroso.

Neurológico

- Bien orientada en tiempo y espacio.
- Amaurosis bilateral con cataratas en ojo izquierdo.
- Rigidez axial, fuerzas y ROT normales. No ataxia. No trastornos sensitivos. Temblor fino distal.
- Marcha y estática: Presenta hipotensión ortostática. Deambula con soporte secundario por su compromiso visual, sin aumento de la base, mejoran los movimientos de MMII al deambular.



Planteo:

Síndrome febril e intolerancia digestiva postprandial en TR alejado, etiologías:

- Infecciosas:
 - Enfermedad por CMV.
 - Más alejado TB con compromiso digestivo.
 - PNA del injerto con máscara digestiva.
- No infecciosas: Neoplasia digestiva (linfoma intestinal), sx. linfoproliferativo mas alejado emesis de origen SNC, farmacológica (intoxicación por FK).

Primer escalón de algoritmo diagnóstico:

- GB 2780, N 1420, L 430, HB 9.9, PTL 199. U 86, Crea 2.35. FK 8,6.
- UC sin desarrollo inicial, luego polimicrobiano. HC x 2 sin desarrollo. Baciloscopias y GX en orina negativo. CV CMV no detectable. Se solicita FGC y TC tórax abdomen pélvis.
- Ecocardiograma transtorácico s/p.



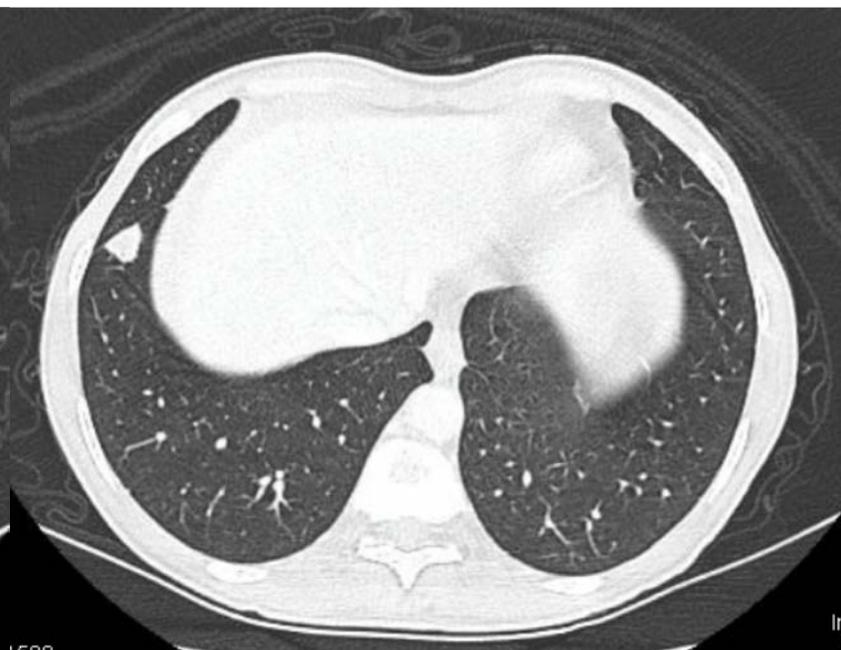
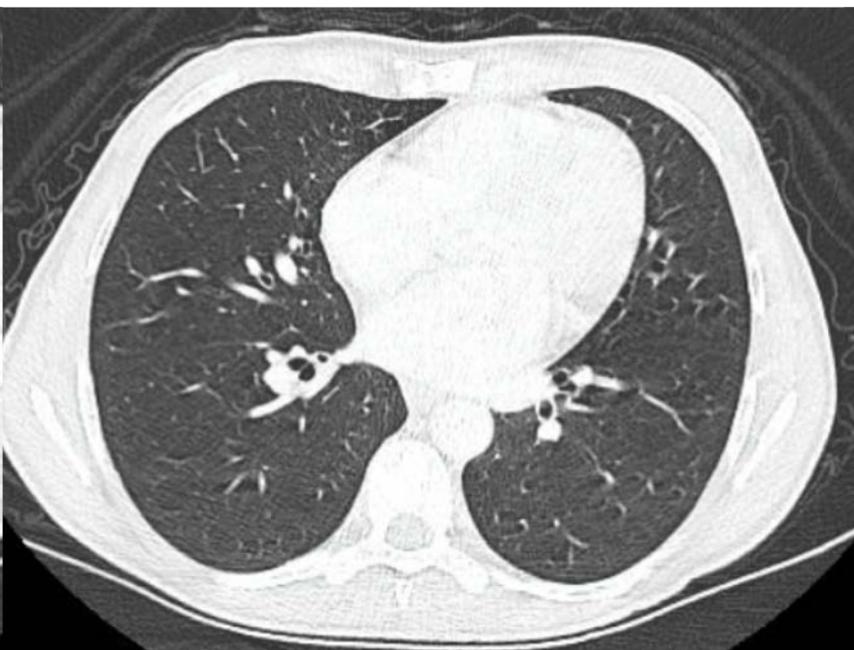
- **TC (D5):**

Tórax:

- Nivel paraesofágico izquierdo (T3 y T4), en el mediastino superior y posterior: Imagen hipodensa sin realce de densidad grasa.
- Imagen redondeada, bien delimitada de aspecto extrapulmonar, en contacto con la cisura mayor y por su sector inferior con la pleura diafragmática, de densidad líquida. Mide 17mm L x 14mm T x 12mm AP.

Abdomen:

- Leve dilatación de vía biliar intrahepática.
- Riñón trasplantado en FID de forma y tamaño habituales sin alteraciones parenquimatosas. Leve dilatación ureteral con realce del urotelio fino y difuso. Alteración de la densidad de la grasa perirrenal y periureteral. No litiasis.

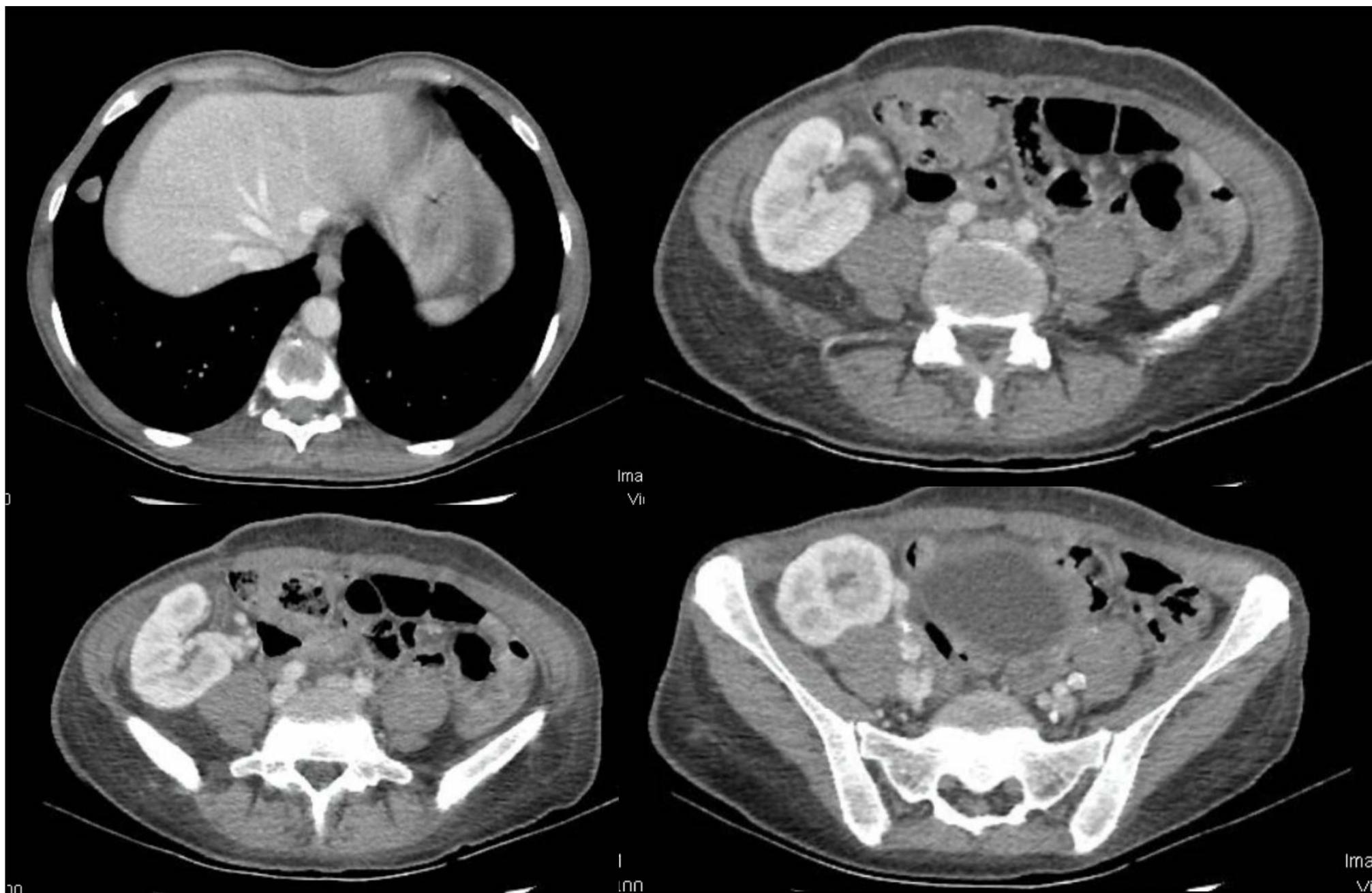


181

Image 8

Im





Evolución:

- Mal control metabólico e hidroelectrolítico.
- Persistencia de emesis con intolerancia a sólidos / líquidos y registros febriles.
- **Planteo:** ¿PNA del injerto?, ¿Tumor neuroendocrino en mediastino?
(D6) PTZ por 10 días sin cambios clínicos.
- Episodio neurovegetativo: ECG con infradesnivel del segmento ST y curva de troponinas en ascenso.
Diagnóstico: SCASEST. CACG sin lesiones significativas. Rotorna a sala en condiciones estables.
- **(D13)** Endoscopia digestiva: Antritis erosiva, resto de mucosas sin lesiones.
Directo micológico y genxpert negativos. Pendiente cultivos.
Anatomía patológica dentro de límites normales.
- **(D13)** TC cráneo normal.
- Se coordina PET TC por fiebre sin foco claro.

Evolución, en espera de PET TC:

(D18) Agrega nistagmo vertical en todas las posiciones de la mirada y limitación en la flexión de nuca.
I/C con neurología

- Punción lumbar:

Límpido, sin coágulos ni sedimentos. Glu 0,65, prot. 3,77, GB 580 (70% MN), GR 15.

Estudio bacteriológico, baciloscopias y gxpert negativo.

Antígeno *cryptococcus* **positivo**. Tinta china negativo.

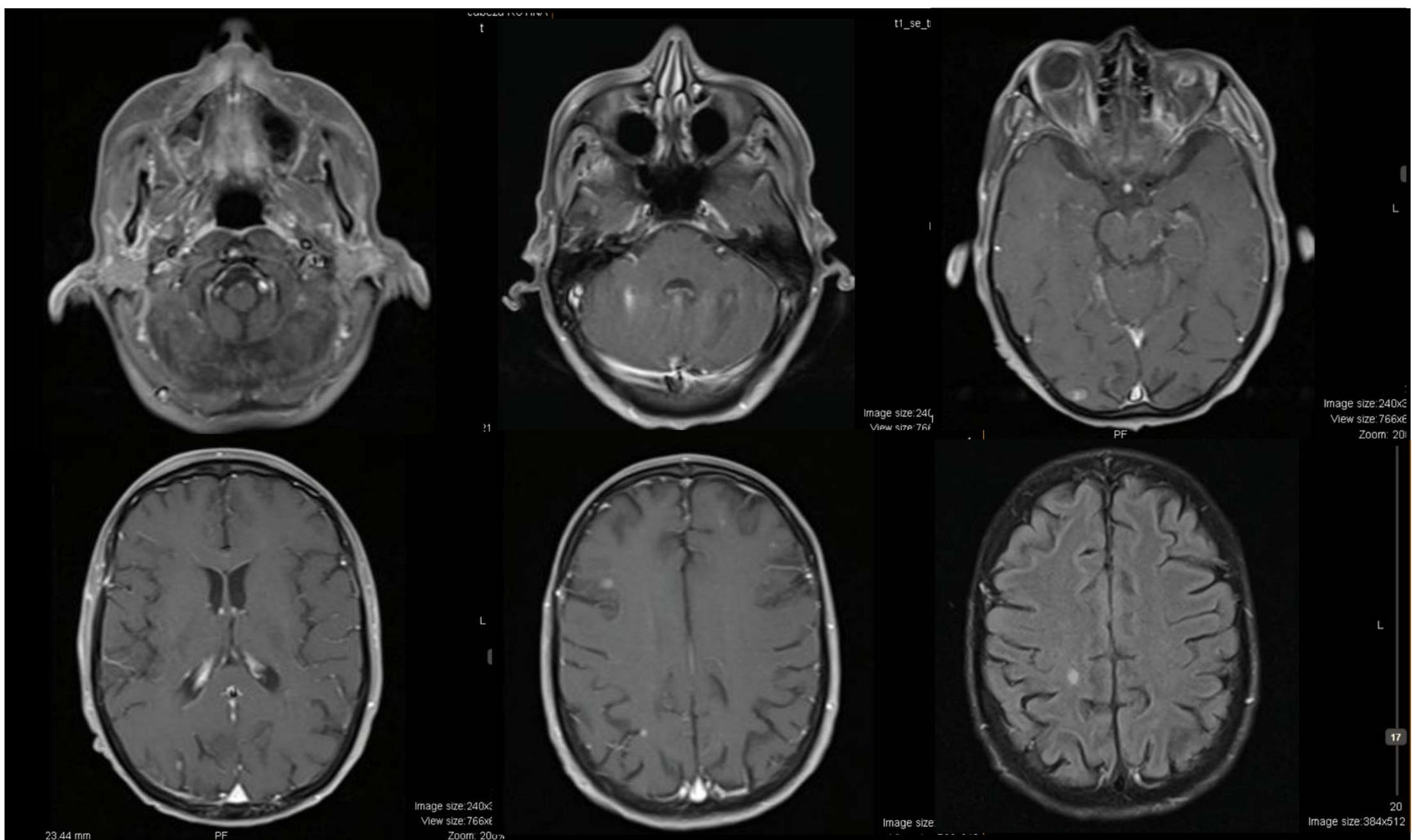
Diagnostico: Meningoencefalitis criptocócica.

Tratamiento: Anfotericina b desoxicolato 0,5 mg/kg y fluconazol 800 mg/día con ajuste de IS.

(D21) RMN: Realce leptomeningeo difuso y realce ependimario en ambas astas occipitales. Múltiples y pequeñas lesiones nodulares supratentoriales, parietales, occipitales y en pedúnculos cerebrales los cuales son hiperintensos en T2/fluirá y presentan realce con gadolinio. Resto s/p.

PL de control a las 72 H: presión de apertura 60 mm/H₂O.





En suma:

- Hipertensa y diabética tipo 1 con múltiples repercusiones.
- Trasplantada renal alejada (2017)
- IS actual estable con MMF, FK, PDN desde 2019, sin cambios hasta ingreso.
- Meningoencefalitis criptocócica de evolución subaguda.
- Tratamiento actual con anfotericina b liposomal 3 mg/kg + fluconazol 400 mg/día.
- En control clínico y paraclínico.



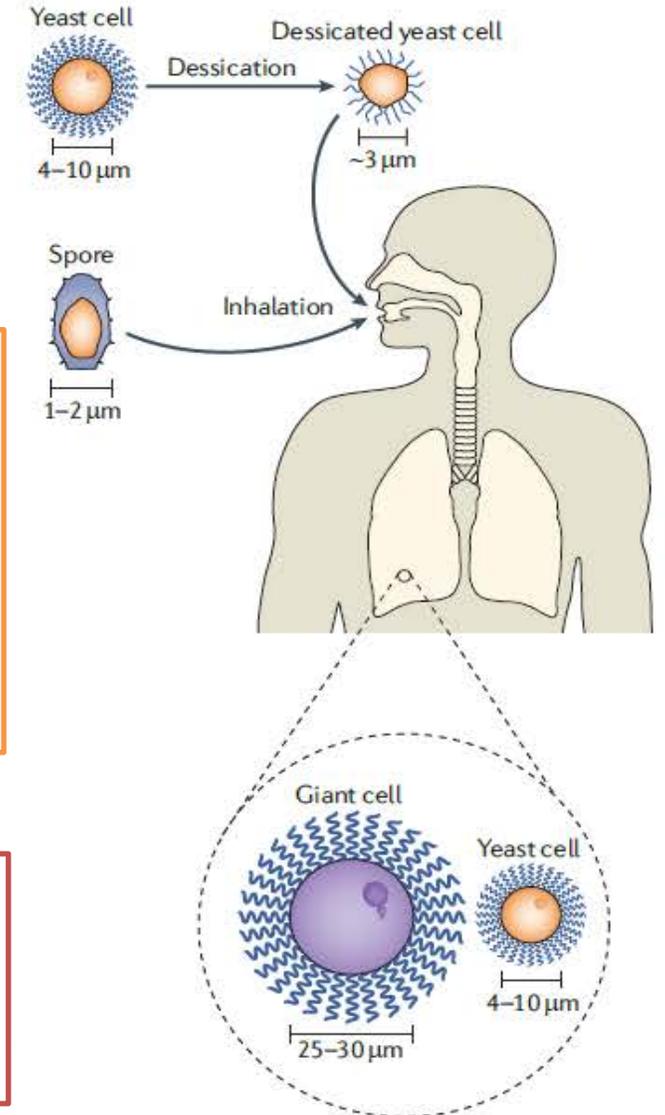
Criptococosis

- Infección fúngica invasiva producida por levaduras de la división Basidiomycota, englobadas en el complejo *Cryptococcus neoformans* – *gattii*.
- ***C. neoformans***
 - *C. neoformans* (serotipo A, antes *C. neoformans* var. *grubii*) y
 - *C. deneoformans* (serotipo D, antes *C. neoformans* var. *neoformans*);
- ***C. gattii***: 5 genotipos
 - (*C. gattii* (VGI), *C. deuterogattii* (VGII), *C. bacillisporus* (VGIII), *C. tetragattii* (VGIV), y *C. decagattii* (VGV)).
- Otras especies: *C. albidus*, *C. laurentii*

Suelo:

- Guano de aves (palomas, aves de corral)
- Restos de vegetación (Eucalipto, cedro, árbol de almendra)

Exposición universal.
Riesgo incrementado en inmunosupresión celular (TCD4+)



Criptococosis en el trasplante de órgano sólido

- **Epidemiología:**
 - Incidencia variable en TOS: 0,2 – 5% de casos.
 - **Estudio TRANSNET:** 8% de IFI en TOS fueron ocasionadas por *Cryptococcus sp.*
 - 3era infección fúngica en frecuencia (tras géneros *Candida*, *Aspergillus*)
 - Más frecuente en TOS que en TPH (Uso azoles profilácticos)
 - Especies: *C. neoformans* más frecuente en pacientes VIH, *C. gatti* en pacientes inmunocompetentes o que requieren inmunosupresores.

Factores de riesgo

Pre-trasplante:

- Enfermedad hepática crónica, criptococosis previa
- Edad avanzada
- Diabetes mellitus

Post-trasplante:

- **Uso de depletors de células T (alemtuzumab, timoglobulina)**
 - Mayor riesgo (3,5%) en quienes recibieron ≥ 3 dosis ($p=0,04$)
 - Uso Alemtuzumab > riesgo de enfermedad diseminada.
- **Corticoides en altas dosis.**

Uso de inhibidores de la calcineurina:

- **Tacrolimus:** actividad anti-criptocócica dep. de temperatura (37-39 C)
- Inciden en la forma de presentación clínica:
 - Limitan la diseminación de la enfermedad a nivel cutánea y pulmonar, menor riesgo de infección SNC.

Criptococosis en el trasplante de órgano sólido

Patrones de transmisión	Reactivación	<p>Infección subclínica o latente</p> <hr/> <p>Más frecuente en pacientes con anticuerpos detectables pre-trasplante.</p>
	Adquisición ambiental <i>de novo</i>	<p>Resultado de la exposición ambiental por inhalación.</p> <hr/> <p>Ocurren en el 1er año post TOS (16-21 meses)</p>
	Derivada del donante	<p>Criptococosis diagnosticada dentro de los 30 días post TOS.</p> <hr/> <p>Poco frecuente. Screening pre trasplante no recomendado.</p>

Manifestaciones clínicas

- **Asintomática:** Hallazgos accidentales en imagen (Rx tórax)
- **Sintomática:**
 - **Localizadas:** Según el sistema comprometido
 - **Sistémicas:** Hasta un 61% de las criptococosis en TOS.
 - **SNC:** Meningoencefalitis (aguda, subaguda) en presencia de cefalea, fiebre, rigidez nuchal, compromiso pares craneales, pérdida de memoria)

Respiratorias	Nódulos Infiltrados (lobar, intersticial) Cavitaciones Efusiones Adenopatías mediastinales Neumotórax
Neurológicas	Meningitis Encefalitis Criptococomas Hidrocefalia Granuloma cordón medular
Cutáneas	Nódulos (Umbilicados, ulceración central) Vesículas Placas Púrpura Úlceras Celulitis
Otros órganos	Musculoesquelética Ocular Genitourinaria Gastrointestinal Cardiovascular Linfadenopática

Diagnóstico

El análisis en pacientes con sospecha de criptococosis debe incluir:

- **Lesiones cutáneas:** Biopsia con tinciones fúngicas (Gomori-Grocott, PAS y cultivos).
- **Sangre:** hemocultivo, serología y antigenemia.
- **Líquido cefalorraquídeo:** tinta china, cultivo micológico y antígenos criptocócicos.
- **Urocultivo y examen de esputo:** incluso si la enfermedad renal o pulmonar no es clínicamente evidente

Diagnóstico

- **Ante sospecha:** Evaluación clínica exhaustiva.
- **En TOS:**
 - Valorar localización, extensión a fin de definir terapéutica.
 - Mayor riesgo de enfermedad diseminada, necesario siempre descartar compromiso SNC.
- **Imagen de SNC:** Previa punción lumbar, valorar presencia de lesiones intraparenquimatosas masivas, hidrocefalia.
 - **TC vs RMN:** TC presenta sensibilidad subóptima en comparación a RMN en identificar criptocomas – TC normal no descarta presencia de lesiones.
 - ~30% de pacientes con TOS presentan lesiones en parénquima
 - 15% realce meníngeo.
 - 10% elementos de hidrocefalia (dilatación ventricular)
 - 3% edema cerebral.
 - **Criptocomas:** más frecuentemente asociados a *C. gatti*.

Diagnóstico

- **En caso de compromiso SNC:** Punción lumbar – diagnóstica y terapéutica
- Solicitar:
 - **Antígeno *Cryptococcus sp.*** en LCR/suero: **cribaje de elección.**
 - **Antígeno sérico:** > frecuentemente elevado en enfermedad sistémica.
 - **Antígeno LCR:** 2 técnicas – Látex / Flujo lateral (↑ sensibilidad)
 - **Examen directo:** Tinta china: visualización de levaduras geminadas encapsuladas.
 - **Cultivo:** Identificación de especie, valorar susceptibilidad a antifúngicos.
 - **Test de susceptibilidad:** *C. gatti* presenta CIM variable a Fluconazol.
 - **Panel meníngeo:** FilmArray ME (BioMerieux) – 3 horas. Detecta *C. neoformans* y *C. gatti*. **Rendimiento variable.**
 - **Citoquímico:** Hiperproteínoorraquia, hipoglucorraquia, pleiocitosis (>5 cel/uL)

Abordaje

Identificación de extensión

Tratamiento antifúngico

Manejo de la presión de intracraneal

Reducción de la inmunosupresión

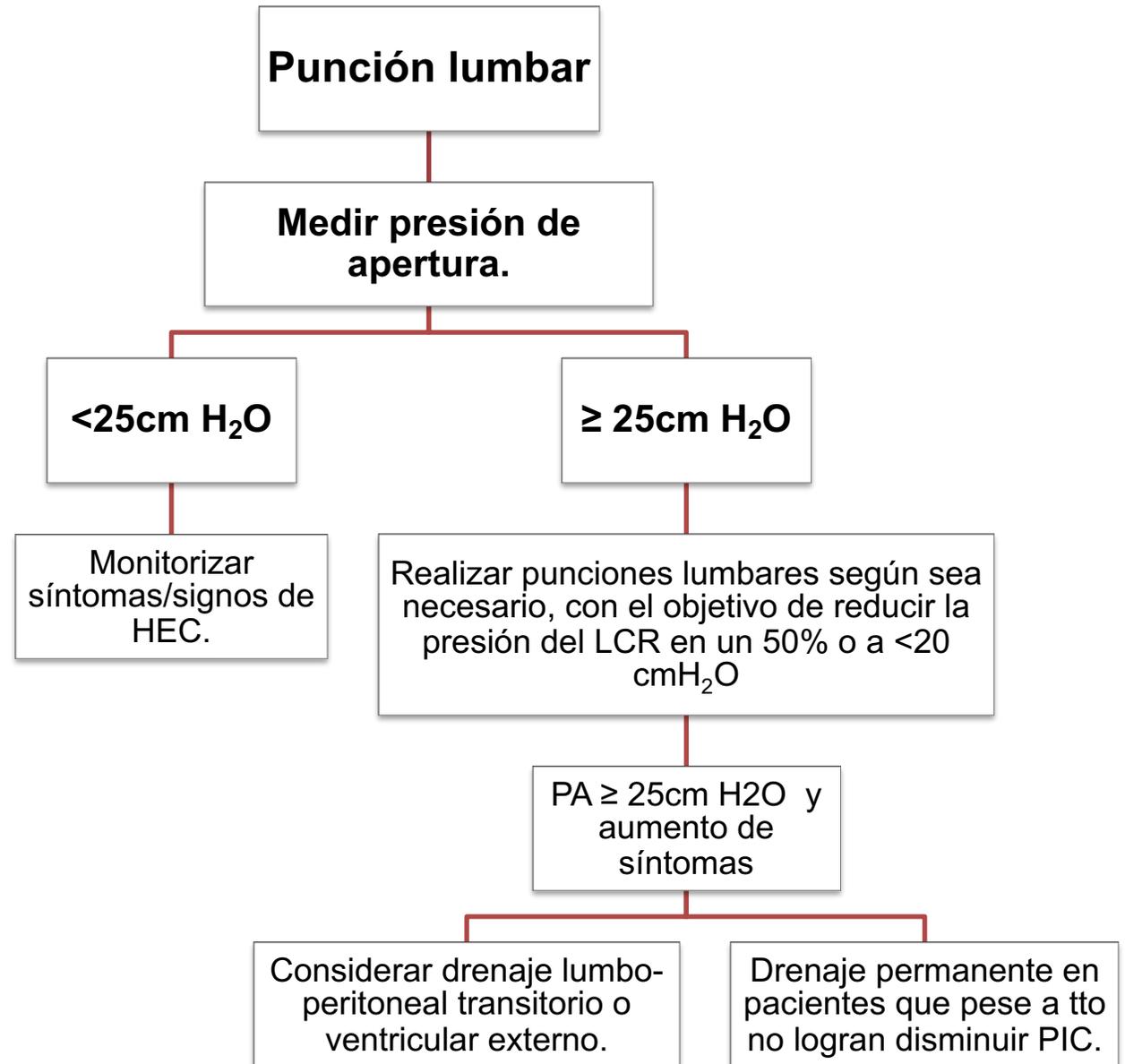
Elección tratamiento

Duración y monitorización

Pronóstico

Punción lumbar

- **50-70%** de pacientes con compromiso del SNC presentan valores elevados de PIC.
 - Aumento riesgo de hidrocefalia, compromiso pares craneales o la muerte.
- **Punciones lumbares terapéuticas:** En pacientes con VIH y criptococosis, el realizarlas se asoció con una protección relativa de supervivencia del **69%**.
- Se deben repetir los estudios de LCR a las **2 semanas post inducción** para valorar la respuesta terapéutica.



Tratamiento antifúngico

- **La elección debe basarse en:**
 - Localización y extensión de la enfermedad.
 - Nivel de inmunosupresión.
 - Severidad del cuadro clínico.
- **Antifúngicos:** Anfotericina B, Fluconazol, Flucitosina (No disponible en Uruguay)
 - Otros azoles: No beneficios sobre fluconazol, mayor riesgo de interacciones con inmunosupresores.
 - **Isavuconazol:** Alternativa vía oral, pocos datos hasta el momento. Menor riesgo de interacciones.
- **Uso de Anfotericina B liposomal:** Disminución de mortalidad al día 90 (comparada con forma desoxicolato).



Tratamiento

Cuadro clínico	Fármaco / Dosis	Duración
Enfermedad pulmonar asintomática	Fluconazol 400 mg día	6-12 meses
Enfermedad pulmonar aislada, leve - moderada	Fluconazol 400 mg día	6-12 meses
Enfermedad pulmonar severa Compromiso SNC Enfermedad diseminada	Se debe siempre realizar tratamiento en 3 fases: I+C+M	
Inducción	Elección: Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg día + Flucitosina 100 mg/kg día	Al menos 2 semanas
	Alternativa: Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg día + 800-1200 mg día	Al menos 4 a 6 semanas
Consolidación	Fluconazol 400 – 800 mg día	8 semanas
Mantenimiento	Fluconazol 200 – 400 mg día	6-12 meses

Monitorización tratamiento

- **Aclaramiento fúngico:** Es necesario examinar el LCR de forma periódica hasta que se documente la negativización del cultivo y los cultivos permanezcan negativos durante 4 semanas.
 - **Cultivos persistentemente positivos:** Extender terapia de consolidación.
- **Normalización bioquímica LCR:** la mayoría de los pacientes tienen un recuento normal de glucosa y células, pero hiperproteíorraquia pueden persistir durante años.
 - Hiperproteíorraquia elevada como única anomalía residual **no implica necesidad de prolongación del tratamiento.**

Reducción de la inmunosupresión

- Se debe reducir inmunosupresores cuando sea posible.
- **Objetivo:** reducción gradual de los inmunosupresores durante el tratamiento antifúngico de tal manera que se erradique infección con preservación de la función del aloinjerto.
- **Reducción progresiva vs drástica:** evita el rechazo agudo injerto o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).
- No existen ensayos clínicos que sugieran los métodos óptimos de reducción de la inmunosupresión.
- Monitorizar niveles de tacrolimus, sirolimus en uso concomitante de azoles.



Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)

- Puede presentarse como respuesta a la ↓ de la inmunosupresión y el tratamiento antifúngico debido a la lisis de los MO.
- Incidencia en TOS: poco frecuente, 5-12% de casos.
 - **Compromiso SNC: OR 6,23**
 - **Descontinuación de inhibidores calcineurina: OR 5,11**
- Se manifiesta a las 4-6 semanas del inicio de terapia antifúngica, con mayor riesgo de rechazo de injerto (primer indicio de SIRI)
- Manifestaciones clínicas: empeoramiento de síntomas (> frec. Cefalea)
- No tratamiento estándar – valorar uso de corticoides
 - **Prednisona o equivalentes: 0.5-1 mg / kg para complicaciones mayores.**



Criterios de SIRS asociado a criptococosis en TOS

1. Aparición *de novo* o exacerbación de cualquiera de los siguientes manifestaciones:

a) **SNC**: manifestaciones clínicas o radiográficas compatibles con proceso inflamatorio, como lesiones que realzan el contraste en estudios de neuroimagen (CT o MRI); Pleocitosis del LCR: > 5 glóbulos blancos; o **aumento de la presión intracraneal**, presión de apertura ≥ 20 mm de agua (con o sin hidrocefalia)

b) **Linfadenitis, lesiones en piel o lesiones de tejidos blandos** (por ejemplo, celulitis. o abscesos)

c) **Pulmonares**, por ejemplo, lesiones nodulares, cavitarias, lesiones masivas, derrame pleural (detectados por radiografía de tórax o TC)

d) Otros compromisos tisulares focales con hallazgos anatómo-patológicos compatibles con lesiones granulomatosas.

2. Los síntomas se manifiestan bajo tratamiento antifúngico adecuado y no pueden explicarse por una infección recién adquirida

3. Cultivos negativos para *Cryptococcus sp.* durante el estudio diagnóstico del proceso inflamatorio.



Pronóstico

- Mortalidad global en criptococosis asociada a TOS: 14%, variable según cohorte: 33-42%
 - **Compromiso del SNC:** mortalidad atribuible del 49%.
 - **Mayor riesgo:** Alteración del estado de conciencia, ausencia de cefalea, falla renal o hepática.
 - **Lesiones parenquimatosas:** mortalidad asociada a un 50% vs aquellos que solo presentaron lesiones leptomeningeas (12,5%)
 - Valores de antigenemia en suero o LCR no se correlacionaron con resultados clínicos, no se recomienda monitorizar.



Aprendizajes

- La presencia de cefalea persistente de evolución subaguda debe orientarnos hacia la valoración de una posible neuro infección, independientemente de su intensidad.
- Es importante integrar en el algoritmo diagnóstico un abordaje exhaustivo que incluya un examen neurológico minucioso oportuno, que evalúe elementos anómalos.
- La presentación clínica en el paciente con TOS puede diferir de la presentación habitual en otros modelos de inmunosupresión, como la infección por VIH con atenuación de síntomas.

Aprendizajes

- La criptococosis es la 3era causa de infección fúngica invasiva en el paciente trasplantado.
- Si bien la enfermedad pulmonar es la forma de presentación más frecuente, el compromiso del SNC siempre debe descartarse.
- El diagnóstico debe basarse en la valoración de extensión por imagen, determinación de antigenemia en LCR o suero, cultivos.
- Medir la presión de apertura es crucial en orientar la necesidad de punciones terapéuticas, así como monitorizar los síntomas.
- La duración de la terapia esta supeditada a la forma de presentación y gravedad, así como el clearance fúngico.
- Es necesario evaluar los elementos de SIRI en pacientes quienes reciben terapia antifúngica y evidencian deterioro funcional.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2021.

