

Meningitis criptococcica como forma de presentación de lupus eritematoso sistémico
Cryptococcal meningitis as initial presentation of systemic lupus erythematosus.
Gisela C. Subils, Franco S. Maldonado

Resumen

Introducción: En los pacientes con LES, las infecciones son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad, que pueden ser atribuidas a múltiples disturbios en los componentes que constituyen el sistema inmune, en combinación con los efectos de la terapia inmunosupresora que representan el mayor factor de riesgo intrínseco que favorece a la infección. **Caso clínico:** Mujer de 25 años de edad que ingresa por abdomen agudo ginecológico de dos semanas de evolución, probable EIP. Abdomen distendido, doloroso con peritonismo, onda ascítica (+); examen neurológico sin anomalías. **Laboratorio:** ligera anemia, leucocitos: 6350/mm³. Linfocitos totales: 508/mm³ (CD4+: 75 cel/mm³). VSG: 40mm/h, prueba de Coombs positiva. TC de abdomen presentaba ascitis y derrame pleural bilateral. Al 2° día se recibió resultado de VDRL positiva 1/64; se realiza punción lumbar, LCR con parámetros bioquímicos normales, hallazgo de elementos levaduriformes capsulados a la tinción de tinta china, identificados como *Cryptococcus neoformans*. Se inicia tratamiento con anfotericina B a 1mg/kg/día. Posteriormente se recibieron resultados de serologías VIH y TPHA no reactivos; hipocomplementemia; ANA y ac. anti-ADN positivos. Se inicio tratamiento esteroideo a dosis de 1 mg/kg. Buena evolución clínica y de parámetros de laboratorio, con esterilización de cultivos de LCR luego de 10 semanas de antifúngicos. **Discusión:** La meningitis criptococcica puede ser una forma de presentación de la enfermedad aún sin manifestaciones neurológicas en pacientes lúpicos. Es de vital importancia el diagnóstico precoz y la implementación de una terapia antifúngica efectiva.

Palabras clave: meningitis criptococcica, infecciones oportunistas en LES, compromiso SNC en LES, criptococosis, LES

Abstract

Introduction: Infection is one of the most frequent etiology of morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Cryptococcal meningitis is a recognized complication of SLE with high mortality rates in those treated with immunosuppressive agents. We describe a patient with cryptococcal meningitis and SLE. This case suggests that intrinsic immunological abnormality related to SLE predisposed to opportunistic infections. **Clinical case:** A 25 years old woman was admitted because of Pelvic Inflammatory Disease. She had ascitis and abdominal pain and neurological examination was normal. **Laboratory findings** showed mild anemia, leukocytes: 6350/mm³. Total lymphocytes: 508/mm³ (CD4 +: 75 cel/mm³). Erythrocyte sedimentation rate (ESR): 40mm/h, Coombs test (+). Abdominal CT scan showed ascites and pleural bilateral effusion. Two days after her admission, VDRL test was positive (1/64). Lumbar puncture was done and the r cerebrospinal fluid showed: normal glucose and protein level with normal cells. Fungi elements were found and *Cryptococcus neoformans* were identified. She received Anfotericin B treatment. HIV and TPHA test were negative. Antinuclear and anti-ds-DNA were positive in high levels and low levels of complement were found. Methylprednisolone pulses were s administered intravenously for three days. Cerebrospinal fluid was normal after 10 weeks of antifungal treatment.

Key words: cryptococcal meningitis, SLE, opportunistic mycosis in SLE

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad en la que se produce una lesión tisular por depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos de carácter patógeno. Puede debutar dañando a cualquier órgano o tejido, entre ellos al Sistema Nervioso Central (SNC), pero esto ocurre, generalmente, cuando se observa actividad del LES en otros órganos¹. Las infecciones son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad, en estos pacientes que pueden ser atribuidas a múltiples disturbios en los componentes que constituyen el sistema inmune tales como el complemento, las células fagocíticas y las células T, en combinación con los efectos de la terapia inmunosupresora, (esteroides y ciclofosfamida) que representan el mayor factor de riesgo extrínseco que favorece a la infección^{2,3,4}. Aunque la mayoría de las infecciones descritas son secundarias a bacterias, también se debe reconocer la importancia de infecciones virales, tuberculosis y otros gérmenes oportunistas, entre ellos los hongos^{1,2,3}. Entre las infecciones fúngicas, la afección del sistema nervioso central por criptococo es una a tener en cuenta y predomina en pacientes con terapia inmunosupresora^{3,4,5}.

A continuación describimos el caso de una paciente femenina que presentó una meningitis por *Cryptococcus neoformans* como forma de presentación del LES. Según nuestro conocimiento dicha complicación ha sido reportada en muy escasas oportunidades⁶.

Caso Clínico

Mujer de 25 años de edad, procedente de Las Arrias Provincia de Córdoba, fue admitida en el Hospital Rawson en abril del 2008 con diagnóstico de abdomen agudo de origen ginecológico. Ingresó con dolor abdominal en región hipogástrica, punzante, continuo, de dos semanas de evolución, que motivó internación en hospital zonal, donde se realizó diagnóstico presuntivo de enfermedad inflamatoria pelviana y se instauró triple esquema antibiótico con cefalotina, gentamicina y metronidazol. Posterior al alta en dicho nosocomio sin mejoría de los síntomas, presenta vómitos y diarrea acuosa y es derivada a nuestro hospital. En el examen físico en su admisión presentaba murmullo vesicular disminuido a predominio derecho; el abdomen distendido, doloroso a la palpación de mayor intensidad en fosa ilíaca

izquierda e hipogastrio, con peritonismo, acompañada de ascitis. El examen ginecológico reveló cuello uterino cerrado, doloroso a la movilización, anexo izquierdo doloroso y genitorragia escasa proveniente de cavidad. Al examen neurológico sin anormalidades. Los hallazgos de laboratorio inicial revelaron hemoglobina de 10,5 g%, leucocitos 6350/mm³, linfocitos totales: 508/mm³, eritrosedimentación (VSG): 40mm en 1° hora. El sedimento urinario: 40 a 50 hematíes/campo. Prueba de Coombs directa e indirecta positivas +++; subpoblación linfocitaria CD4+ de 75 cel/mm³ y CD8+ de 92 cel/mm³, con una relación CD4/CD8 de 0,81. La radiografía de tórax presentó al perfil una imagen radiopaca homogénea que ocupaba seno costofrénico posterior, compatible con derrame pleural. Ecografía abdominal y tóco-ginecológica reveló importante cantidad de líquido libre pelviano, en flancos, subhepático e infraesplénico. La tomografía computada (TC) de abdomen presentaba importante ascitis, con derrame pleural bilateral. Paracentesis diagnóstica: trasudado. Se recibió el resultado de la prueba Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), + 1/254. Al poseer títulos elevados de la misma y sospechar neurosífilis, se realizó punción lumbar, con líquido cefalorraquídeo (LCR) claro, proteinorraquia de 0.12 g/dl, glucorraquia de 0.55 g/dl para una glucemia de 0,90 g/dl y sin elementos celulares. Al examen se hallaron elementos levaduriformes capsulados a la tinción de tinta china, test antigénico para *cryptococcus* (+); con posterior confirmación de desarrollo de *Cryptococcus neoformans*. Se inició tratamiento con anfotericina B a dosis de 1mg/kg/día. Posteriormente se recibieron los resultados de serologías para virus de la hepatitis B, virus de la Hepatitis C, VIH y test de hemaglutinación indirecta para sífilis (TPHA) no reactivos; el perfil inmunológico con hipocomplementemia (C4: 9mg/dl); anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en títulos de 1/160 con patrón moteado, anticuerpos anti-ADN doble cadena positivos (1/10), y anticuerpos anticardiolípidinas IgM e IgG positivo débil. Se realiza diagnóstico de LES basado en la analítica, poliserositis y la historia de artralgias simétricas en muñecas y manos, y fotosensibilidad cutánea, hallazgos de la anamnesis sistémica. Se practicó biopsia renal encontrándose una glomerulonefritis (GNF) membranosa clase V de la OMS. Se inició tratamiento esteroideo con meprednisona

a dosis de 1 mg/kg. Se llegó a una dosis acumulada de anfotericina B de 350 mg (7 días de tratamiento), luego se rotó a fluconazol endovenoso (por reacción adversa) y luego vía oral hasta completar 10 semanas. Punción lumbar de control a los 10 días de tratamiento sin desarrollo de microorganismos. La paciente presentó buena evolución clínica y de parámetros de laboratorio.

Discusión:

La meningitis criptocócica es una infección oportunista frecuente en pacientes con infección por VIH en estadios avanzados^{2,7}. Pero también ocurre en otros pacientes inmunocomprometidos y en individuos aparentemente inmunocompetentes⁸. Dado que los hallazgos clínicos usualmente son poco específicos y su comienzo insidioso, frecuentemente es confundida con manifestaciones lúpicas del SNC^{8,9}. La meningitis por criptococo es una complicación poco común del LES^{9, 10}. En el 2001, Noel V et al. analizaron factores de riesgo y pronóstico de la infección en pacientes con LES, encontrando que el 82% de los episodios infecciosos fueron de origen bacteriano, principalmente neumonías. Los factores de riesgo para infección fueron: actividad lúpica, compromiso renal, uso de corticosteroides, pulsos de ciclofosfamida y/o plasmaféresis¹¹. Existen varios reportes de casos que describen criptococosis meníngea en pacientes con LES^{9,10,12}. En 1992 Zimmermann et al. describieron dos casos y revisaron 24 casos previos presentados en la literatura, en los cuales todos tenían antecedentes de un tratamiento inmunosupresor agresivo⁹. En 1998 Mok C y col. describieron un caso de un paciente que presentó concomitantemente diagnóstico de LES y criptococosis meníngea. El papel de las anomalías del sistema inmunológico atribuibles al propio LES permanecían inciertas hasta ese momento, ya que todos los casos descritos previamente estaban asociados al uso de inmunosupresores en forma prolongada y agresiva⁶. En el 2006 Ng W.L. y colaboradores presentaron un estudio retrospectivo que incluía 91 pacientes con diagnóstico de LES en etapa temprana. 48 de ellos sufrieron infecciones mayores y 68 menores durante el seguimiento. Un recuento de linfocitos menor a 1000/ml fue un factor de riesgo independiente para infecciones mayores¹³. La linfopenia está bien reconocida como factor predisponente a in-

fecciones, especialmente en pacientes con VIH y con linfocitopenia idiopática CD4. Recuentos de CD4 <200/ml tienen un incremento dramático en la incidencia de infecciones oportunistas. El mecanismo de la linfopenia no está claro, generalmente se desarrolla durante la actividad lúpica y está extremadamente asociado a reactantes fríos, complemento, anticuerpos citotóxicos anti-linfocíticos^{13,14}.

En nuestro caso describimos una paciente que presentó criptococosis meníngea en el momento del diagnóstico de su enfermedad lúpica activa. Se mostró totalmente asintomática y el diagnóstico representó un hallazgo incidental. Al ingreso poseía un gran deterioro de su inmunidad celular hallándose una linfocitopenia (805/ml) y un recuento de CD4 de 75/ml, factores de riesgo claros para la infección meníngea por oportunistas. Más aún el físico químico del LCR estaba dentro de la normalidad, hallazgo comentado por Pedrol E y colaboradores que refleja la mala respuesta inmune de estos pacientes y fue clásicamente asociado a mal pronóstico^{15,16}. Varios son los puntos a resaltar en el análisis de este caso. En primer lugar la sospecha diagnóstica, teniendo en cuenta la evolución oligo o asintomática de la meningitis criptocócica; en segundo lugar, la asociación clara con LES, a expensas de la alteración en varios componentes de la inmunidad y especialmente los linfocitos, aún en pacientes sin tratamiento inmunosupresor previo; y en tercer lugar, el debut en el momento del diagnóstico de LES. Por último las discretas alteraciones bioquímicas del LCR, relacionadas a pacientes con deficiencia en la inmunidad y a un peor pronóstico^{15, 16}.

Recomendamos intensificar el discernimiento clínico para posibilitar el hallazgo de meningitis criptocócica aún con pocas o nulas manifestaciones neurológicas en pacientes lúpicos, sospecharla también en los que no reciben terapia inmunosupresora previa. Enfatizamos en el diagnóstico precoz y la implementación de una terapia anti fúngica efectiva.

Bibliografía

1. Bosnić D, Cerovec M, Anić B, Mayer M, Sentić M, Baresić M, et al: *Cryptococcal meningitis as a diagnostic problem in a patient with SLE: case report. Lijec Vjesn;* 2008, 130(5-6):136-40.

2. Kwok S K, Seo S H, Ju J H, Yoon C H, Park S C, et al: Cryptococcal meningitis presenting with isolated sixth cranial nerve palsy in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci*; 2008, 23: 153-5.
3. Khan M A, Sbar S: Cryptococcal meningitis in steroid-treated systemic lupus erythematosus. *Postgrad. Med. J*; 1975,51:660-662.
4. Chen H S, Tsai W P, Leu H S, Ho H H, Liou L B: Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology*; 2007,46:539-544.
5. Wilson T S, Fleming W A, Robinson F L, Nicholl B: Cryptococcal meningitis associated with steroid therapy. *J. Clin. Pathol*; 1970,23:657-663.
6. Mok C C, Lau C S, Yuen K Y: Cryptococcal meningitis presenting concurrently with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*; 1998, 16(2):169-171.
7. 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.
8. Bicanic T, Harrison T S: Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull*; 2005,72: 99-118.
9. Zimmermann B, Spiegel M, Lally E V: Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*; 1992,22:18-24.
10. Hung J J, Ou L S, Lee W I, Huang J L: Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*; 2005,32: 40-3.
11. Noël V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Génèreau T, André M H, et al: Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*; 2001,60:1141-1144.
12. Liou J, Chiu C, Tseng C, Chi C: Cryptococcal meningitis in pediatric systemic lupus erythematosus. *Mycoses*; 2003,46(3-4):153-6.
13. Ng W L, Chu C M, Wu A K, Cheng V C, Yuen K Y: Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med*; 2006, 99:37-47.
14. Zandman Goddard G, Shoenfeld Y: SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol*; 2003,25:29-40.
15. Pedrol E, Mallolas J, González Clemente J M, Miró, Azón A, Gatell J M, y colaboradores: Criptococosis: presentación de 26 casos. *Med Clin (Barc)*; 1992, 98: 361-365.
16. Ferreira S, Vasconcelos J, Marinho A, Farinha F, Almeida I, et al: CD4 lymphocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port*; 2009,34:200-206.