MENINGOENCEFALITIS CRIPTOCÓCICA EN PACIENTE CON CIRROSIS

Nuria de Béjar Riquelme

R4, HMM

CASO CLÍNICO

- Motivo de consulta: Mujer de 59 años que consulta por vómitos y deterioro del nivel de consciencia
- Antecedentes Personales: No alergias a fármacos

✓ FRCV: Diabetes mellitus tipo 2. No hábitos tóxicos

✓ DG: Cirrosis hepática etanólica estadio Child B con pancitopenia secundaria. Encefalopatía hepática GI. Colelitiasis con pancreatitis aguda secundaria (2004)

✓ Otros: Encefalopatía etanólica (2011). Encefalopatía vascular de pequeño vaso.

✓ Epidemiológicos: Vive en medio rural. Tiene gallinas, gatos y perros.

- Tratamiento crónico: Espironolactona 100mg c/24 h, Seguril 40mg c/12 h, Insulina glargina y lixisenatida 20mg c/24h, Boi-K® 2-1-2.
- Situación basal: necesita ayuda para las actividades diarias, vive con una cuidadora.

ENFERMEDAD ACTUAL

- Paciente que inicia con cefalea intensa, holocraneal, acompañada de sonofobia y fotofobia. Además comenta fiebre (hasta 38°C) y vómitos, por lo que 2 días después consulta a Urgencias.
- A su llegada presentaba fiebre (se extrajeron hemocultivos, urocultivo), durante la estancia permaneció estable y no se logró evidenciar foco de los síntomas a pesar de la analítica básica y Rx de tórax, por lo que se da alta con tratamiento analgésico (paracetamol y metamizol) y antibioterapia (azitromicina).
- Al día siguiente, la paciente persiste con los síntomas y además se asocia con mareo rotatorio, inestabilidad de la marcha, desorientación y disartria, por lo que re-consulta y se ingresa en planta.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Signos vitales: Ta 36.3°C, TA 94/54 mmHg, FC 69/minuto, FR 20/minuto, SatO2 100%, respirando aire ambiente. Peso 78 kg.
- Abd: signos de hepatopatía crónica (telangectasias, hepatomegalia) sin ascitis.
- NRL: somnolienta, disartria leve y marcha difícil de valorar por inestabilidad.

Resto de la exploración física sin alteraciones relevantes

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS URG

- Hemograma: plaquetopenia (Hb 11.6 g/dL, leuc 5.1x103/uL, neut 89.8 %, linf 2.8 %, plaq 28.0x103/ml)
- BQ: Gluc 175.0 mg/dL, creatinina 0.53 mg/dL, Na 132.0 mEq/L, K 3.9 mEq/L, ALT 21.0 U/L, Amilasa: 50,
- Análisis básico de orina: sedimento de orina normal con nitritos negativos
- Coagulación: Actividad de protrombina: 45.0%, INR: 1.64, TTPA 1.31
- Urocultivos y hemocultivos extraídos durante pico febril (19/02): pendientes.
- Exudado nasofaríngeo (19/02): negativo.
- TC de cráneo (21/02): Signos de atrofia con aumento de tamaño surcos y cisternas, llamativo para la edad de la paciente, sin claro predominio lobar. Sin signos de patología intracraneal aguda. Atrofia parenquimatosa.
- Rx de tórax (21/02): Sin evidencia de consolidaciones pulmonares.
- Rx de abdomen (21/02): No se aprecian signos sugestivos de obstrucción intestinal.

DIAGNÓSTICO INICIAL

- PROBABLE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA GRADO II EN PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA CHILD B

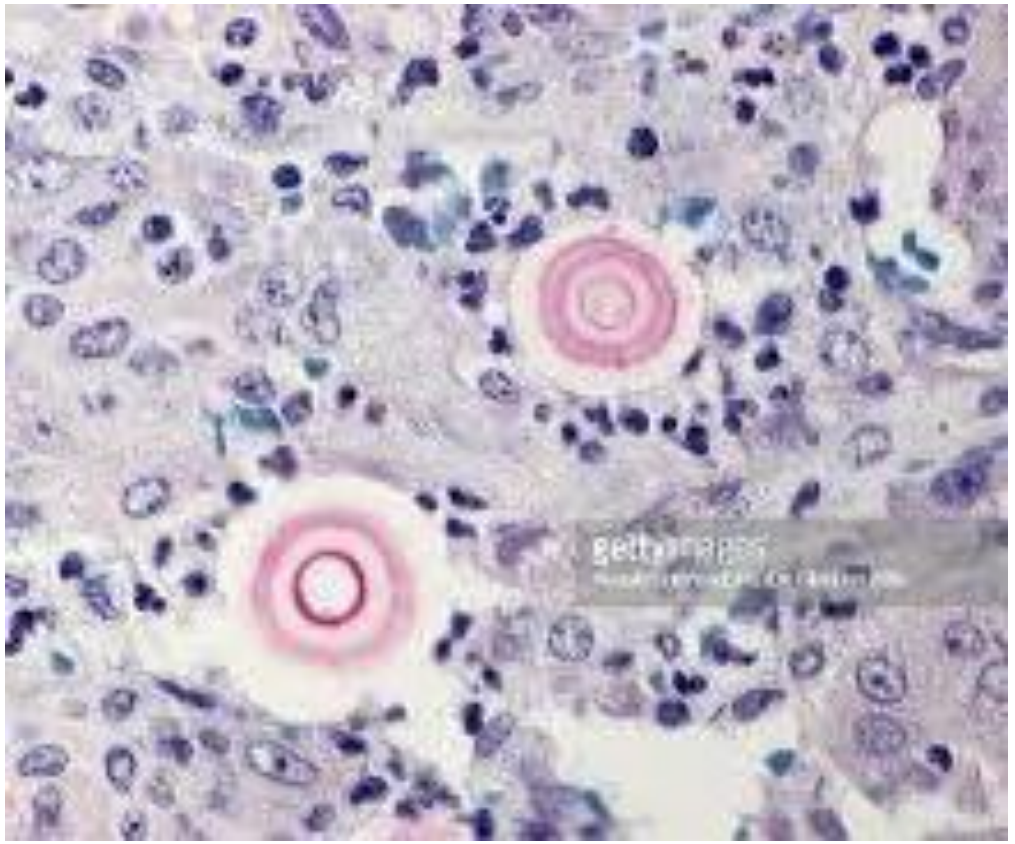
La paciente se ingresa en el servicio de Digestivo, manteniéndose estable con persistencia solo de la cefalea y el mareo.

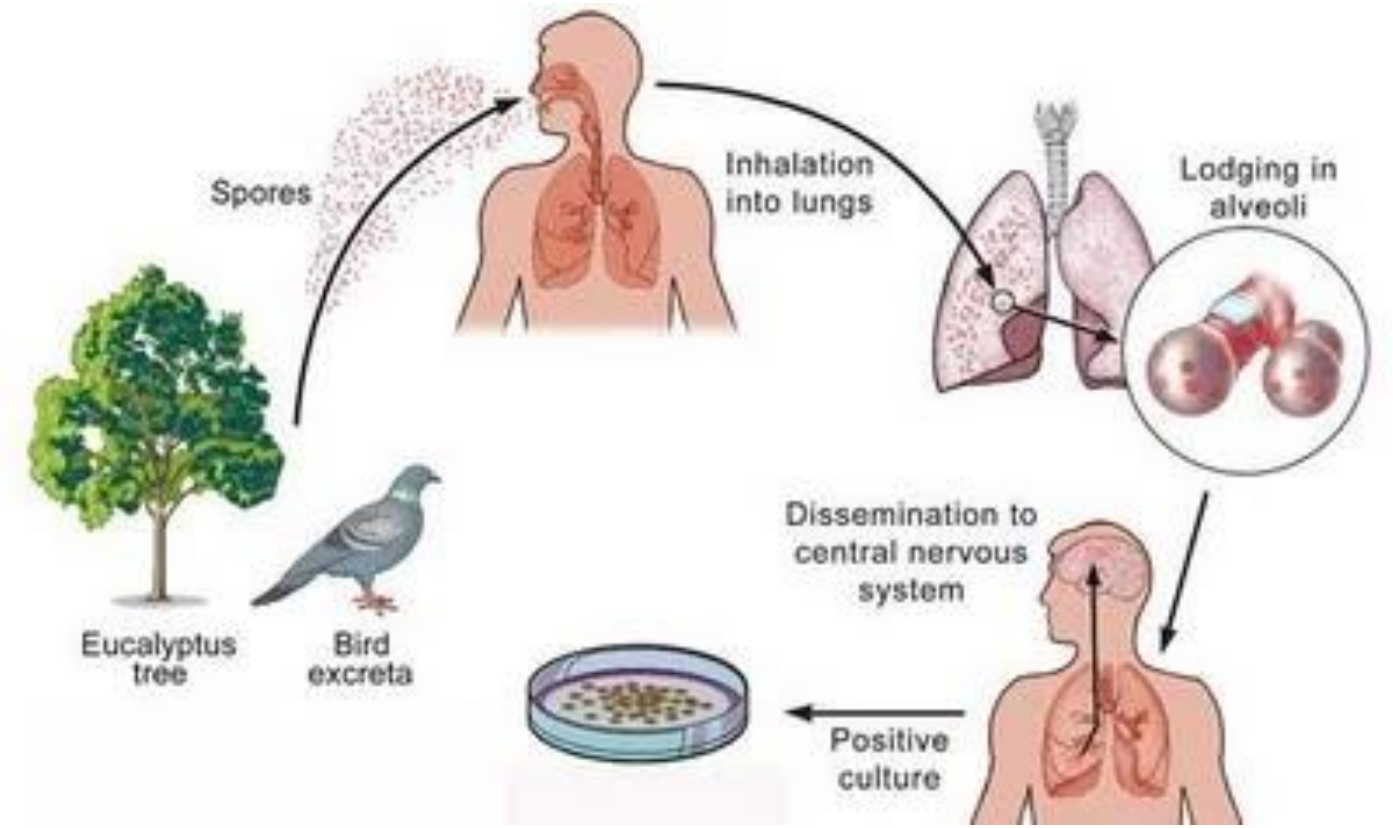
Se recibe resultado de Microbiología: Hemocultivos (20 y 22/02): se aísla *Cryptococcus neoformans* sensible a Anfotericina B (CMI 0.5) y Fluconazol (CMI 8).

Ante estos resultados se cambia el cargo a MI - Enfermedades Infecciosas (26/02).

CRIPTOCOCOSIS

- Enf micótica oportunista grave causada por *Cryptococcus neoformans* (levaduriforme y encapsulado)
- CN var *Neoformas* (inmunocomprometidos), heces de aves, especialmente palomas y gallinas, y en asociación con vegetación en descomposición.
- CN var *Gattii* (inmunocompetentes, zonas tropicales y subtropicales).
- Cápsula: propiedades antifagocíticas y es un determinante de virulencia importante.
- De acuerdo al órgano afectado la enfermedad puede ser pulmonar, cerebral, cutánea, ósea o diseminada.




Spores
Inhalation into lungs
Lodging in alveoli
Eucalyptus tree
Bird excreta
Dissemination to central nervous system
Positive culture

PATOGENIA

EPIDEMIOLOGÍA

La gran mayoría de los pacientes con criptococosis están inmunocomprometidos debido a una de las siguientes condiciones:

- SIDA
- Tratamiento prolongado con glucocorticoides
- Trasplante de órganos
- Malignidad
- Hepatotapías
- Sarcoidosis

CRIPTOCOCO Y CIRROSIS

- Esta enf se han asociado principalmente con individuos inmunocomprometidos, 80-90% con VIH. Cada vez más, se informan infecciones criptocócicas en pacientes cirróticos que son VIH negativos

✓ Alteración de la inmunidad mediada por células

✓ Disfunción fagocítica

✓ Disminución de anticuerpos e inmunoglobulinas y

✓ Deficiencia del complemento.

La criptococosis asociada a la cirrosis a menudo tiene altas tasas de fungemia y mortalidad

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

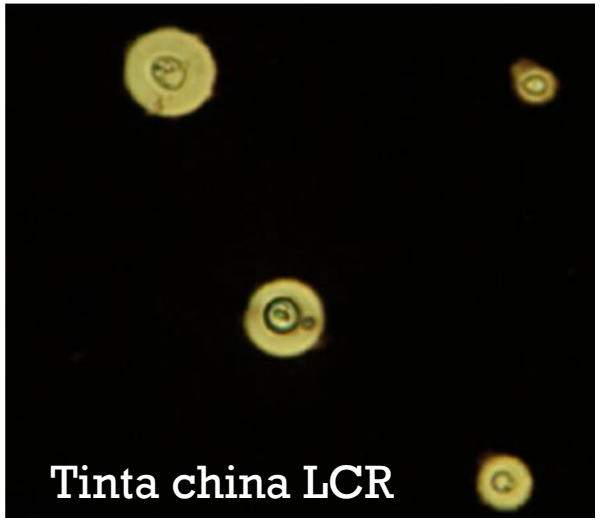
- Es variable (síntomas durante meses o pocos días)
- Signos y síntomas de meningoencefalitis subaguda

Dos a cuatro semanas

DIAGNÓSTICO

La punción lumbar con medición de la presión de apertura y la evaluación del LCR con tinta china y/o antígeno criptocócico deberían sugerir el diagnóstico en la mayoría de los casos

- La presión de apertura es elevada (> 200 mmH20)
- El examen del LCR con tinta china muestra formas de levadura encapsuladas
- Los recuentos de células del LCR, predominando las células mononucleares
- Con frecuencia se observan bajos niveles de glucosa y niveles elevados de proteína.



Tinta china LCR

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de meningoencefalitis criptocócica se establece cultivando el organismo a partir del LCR.

Cultivo de Cryptococcus neoformans en agar Sabouraud.

DIAGNÓSTICO

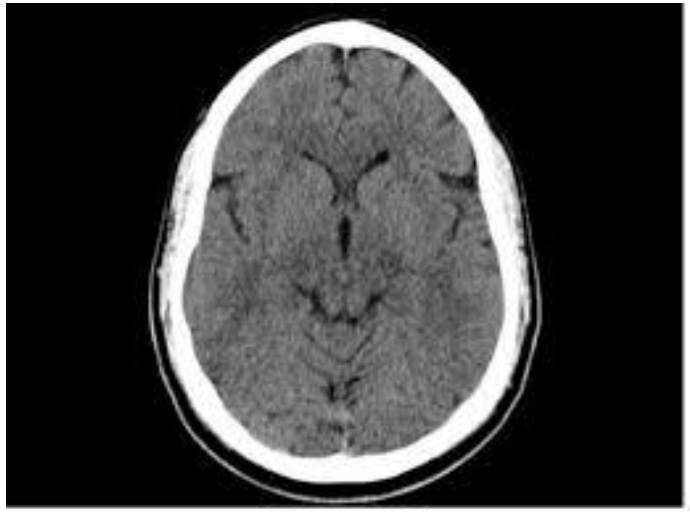
- Antígeno criptocócico en LCR: es un complemento importante del cultivo de LCR para establecer el diagnóstico.

Una prueba de antígeno positiva sugiere la presencia de una infección criptocócica antes de que estén los resultados de los cultivos.

La prueba de antígeno es muy sensible y específica en el LCR.

La altura del título de antígeno generalmente se correlaciona con la carga de organismos, aunque la medición en serie de los títulos de antígeno no es un indicador confiable de la respuesta a la terapia.

DIAGNÓSTICO



TC de cráneo

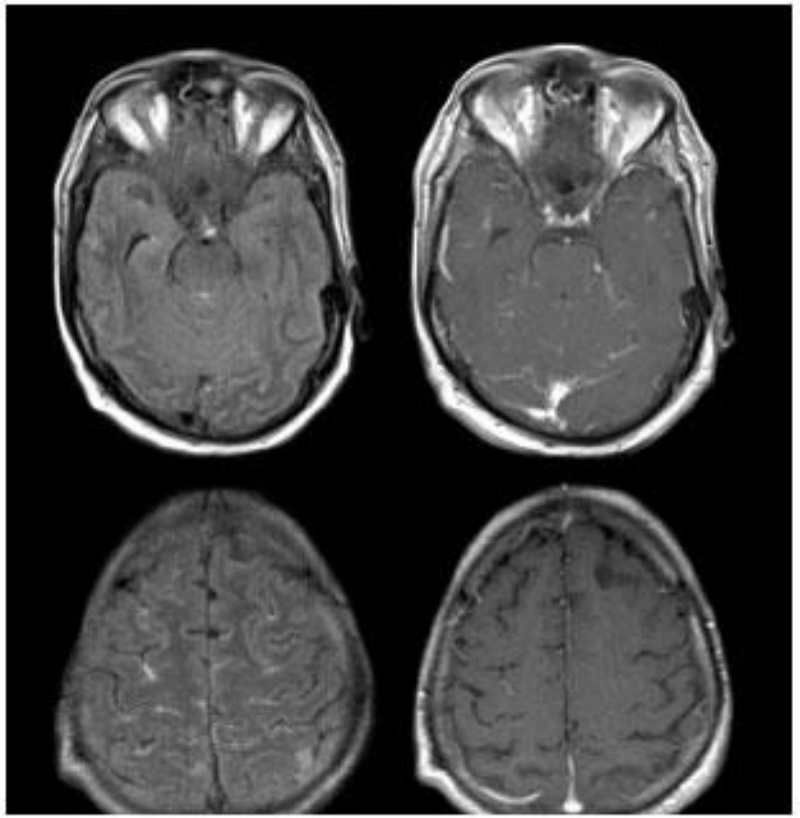


Figura 7. Secuencias T2 FLAIR (a y b) y T1 gadolinio (c y d). Aumento de intensidad de señal del espacio subaracnoídeo en secuencia FLAIR asociado a realce leptomeníngeo, en paciente VIH con cuadro de meningismo progresivo. Se confirmó una meningitis secundaria a criptococo.

RMN cerebral

DIAGNÓSTICO FINAL EN NUESTRO PACIENTE

- LCR (27/03) Presión apertura 260 mmH20 Leucocitos 55 cel/uL Hematies 1/uL Proteínas 49.9 mg/dl Glucosa 11mg/dl ADA 15
- Serología: Ac VIH negativo. Ag Cryptoccocus en sangre y LCR positivo (en LCR titulo 1/16784)
- Cultivo habitual y hongos LCR (28/02): se aisla *Cryptococcus neoformans*

→ se confirma la sospecha de meningoencefalitis criptocócica

TRATAMIENTO

- Terapia antimicótica. Fases:
  - ✓Inducción
  - ✓Consolidación
  - ✓Mantenimiento

- Control de la presión intracraneal.

- Reducción de la terapia inmunosupresora.

TRATAMIENTO

FASE INDUCCIÓN: 2 semanas, pudiendo extenderse a 4-6 semanas.

- Régimen preferido: Formulación lipídica de Anfotericina B + Flucitosina

✓Anfotericina B liposomal (3 a 4 mg/kg /día IV) o complejo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg /día IV).

✓Flucitosina 100 mg/kg/día VO en 4 dosis divididas (ajuste por función renal).

TRATAMIENTO

FASE INDUCCIÓN: 2 semanas, pudiendo extenderse a 4-6 semanas.

- Regímenes alternativos:
  - ✓Anfotericina B + fluconazol 800 mg/día VO (12 mg/kg).
  - ✓Anfotericina B desoxicolato 0.7 mg/kg/día IV→Vigilar función renal.
  - ✓Fluconazol 800-1200 mg/día VO) + Flucitosina 100 mg/kg/día VO en 4 dosis divididas)→Vigilar función hepática.
  - ✓Fluconazol 800-1200 mg/día VO.

TRATAMIENTO

- **FASE CONSOLIDACIÓN: 8 semanas**

Fluconazol 400-800 mg/día VO (6 a 12 mg/kg).

- **FASE MANTENIMIENTO: 6-12 meses**

Fluconazol 200-400 mg/día VO (3 mg/kg).

→ Terapia de consolidación y mantenimiento: ↓tasa de recaída.

TRATAMIENTO

- **MONITORIZACIÓN DE LA TOXICIDAD:**

- **Anfotericina B:** las formulaciones lipídicas son menos tóxicas (nefrotoxicidad). Control diario de hemograma y bioquímica (considerar cambio si Crs>3 mg/dl).
- **Fluocitosina (5-FC):** monitorizar niveles plasmáticos (valle>25 mg/L y picos<100 mg/L). La mielotoxicidad es dosis-dependiente. Hemograma 2-3 v/semana (reducción plaquetas o neutrófilos: suspender o reducir 5-FC).
- **Fluconazol:** generalmente bien tolerado. Monitorizar aminotransferasas en terapia a largo plazo. El riesgo de hepatotoxicidad aumenta con dosis altas (> 800 mg al día).

TRATAMIENTO

- **CONTROL DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL:** Debe medirse en el momento de la punción lumbar inicial.

✓Presión ≥ 25 cm de LCR + síntomas durante la terapia de inducción→ drenaje LCR para reducirla un 50%(si es extremadamente alta) o una presión normal (≤20cm).

✓Repetir drenaje lumbar terapéutico a diario cuando síntomas clínicos y elevaciones persistentes ≥25 cm de LCR hasta que se estabilice durante> 2 días.

✓Si punciones lumbares repetidas→ drenajes lumbares percutáneos temporales o ventriculostomía.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN EN NUESTRO PACIENTE

- Inicio de tratamiento de inducción con **Anfotericina B liposomal 300 mg iv (3.8 mg/kg) y fluconazol 800 mg/día vo** el 27/02.
- Se realizan **punciones lumbares periódicas** para valorar hipertensión intracraneal, con transfusión de plaquetas.

- **Evolución tórpida**, mejora la cefalea y los vómitos pero continua con inestabilidad para la bipedestación y para la marcha.
- Complicaciones: Pancitopenia (Hb 9.7 g/dL, VCM 91.9, leuc 2.93, neut 84.2 %, linf 4.7 %, plaq 28.0x10^3/ml), Insuficiencia renal aguda (creat 1,6) y edematización generalizada, añadiendo albumina IV y diuréticos al tratamiento. Hipopotasemia, requeriendo suplementos de potasio.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Ecografía abdominal (2/03): Hígado cirrótico con HTP. Colelitiasis múltiple.

- RMN cerebral (6/03) Conclusión: Hiperintensidad giriforme parcheada a nivel de todos los lóbulos cerebrales, que sugieren estar en relación con afectación inflamatoria a nivel de leptomeninges y/o cortical superficial, dado el contexto clínico de la paciente, así como la leve afectación cerebelosa. Encefalopatía vascular de pequeño vaso grado I. Afectación de núcleos pálidos probablemente secundaria a depósito de manganeso, en relación con la cirrosis hepática e hipertensión portal que presenta la paciente. Atrofia parenquimatosa generalizada.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- LCR (2 y 8/03): líquido claro y transparente, con presión de apertura elevada, sin leucocitosis significativa, consumo de glucosa, sin aumento proteínas.

- Microbiología:

✓Hemocultivos (5,8 y 9/03): negativos

✓Cultivo habitual y hongos LCR (2 y 8/03): *Cryptococcus neoformans*

→ Se solicita Flucitosina para asociar a Anfotericina B liposomal (12/03)

¿QUÉ PRONOSTICO TIENE NUESTRO PACIENTE?

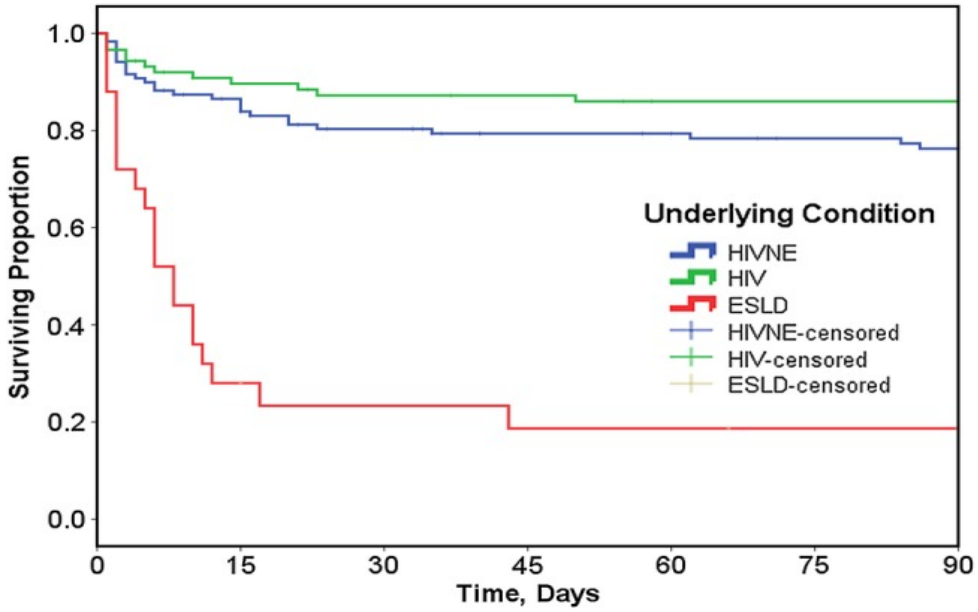
Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

End-Stage Liver Disease Is a Strong Predictor of Early Mortality in Cryptococcosis

Andrej Spec,[1] Krunal Raval,[2] and William G. Powderly[1]

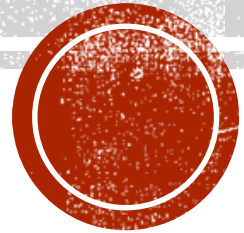
[1]Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, and [2]Department of Medicine, St. Lukes Hospital, St. Louis, Missouri



- 232 pacientes, 10% con ESLD
- Año 2002-2014

Los pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal (ESLD) tuvieron la **supervivencia más baja** que los pacientes con VIH y los pacientes VIH negativos sin ESLD (HIVNE) , expresada más dramáticamente en los primeros 15 días de la infección.

APORTE DEL FARMACÉUTICO

- Asesoramiento farmacoterapéutico en la fase de inducción.
- Monitorización de la toxicidad farmacológica.
- Gestión de medicamentos en situaciones especiales (Flucitosina).

GRACIAS