



Criptococosis diseminada en una paciente portadora de trasplante renal

L. Fernández Rodríguez, R. Amann, E. Verde, M. Ortega y F. Anaya

Servicio de Nefrología . Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid (España).

RESUMEN

La incidencia de criptococosis en el trasplante renal oscila entre 0,4-5,8% según las distintas series y conlleva una alta mortalidad. La meningoencefalitis constituye su principal manifestación clínica, generalmente en forma subaguda. En pacientes portadores de trasplante renal, la criptococosis diseminada aparece como la forma de presentación más frecuente en las diferentes series publicadas.

Presentamos el caso de una paciente mujer portadora de trasplante renal que ingresa en nuestro servicio por un cuadro de alteración del nivel de conciencia, cefalea y temblor de 1 mes de evolución. Mediante el estudio microbiológico del líquido cefalorraquídeo fue diagnosticada de meningoencefalitis por criptococo, por lo que se inició tratamiento con anfotericina B liposomal y 5-flucitosina.

Durante su evolución desarrolló hipertensión intracraneal refractaria a tratamiento que precisó realización de derivación lumboperitoneal.

La infección por criptococo debe valorarse como causa de meningoencefalitis en pacientes portadores de trasplante renal. El diagnóstico y tratamiento precoz en estos casos son prioritarios debido a la elevada mortalidad de esta patología.

Palabras clave: **Criptococosis, trasplante renal, hipertensión intracraneal.**

DISSEMINATED CRYPTOCOCCOSIS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

SUMMARY

The incidence of cryptococosis ranges from 0.4-5.8% in renal transplant. Meningitis is the principal clinical manifestation, frequently with a subacute course. In renal transplantation recipients, disseminated cryptococcosis appears as the more frequent presentation.

We report a case of a 32 years old woman renal transplant recipient who presents altered mental status, headache and tremor during the month before her assessment to our hospital. Microbiological study was performed in cerebrospinal fluid and cryptococcus was isolated. She was treated with amphotericin B and 5 flucytosine.

She developed refractory increased intracranial pressure and a lumboperitoneal derivation was necessary.

Recibido: 12-XII-2003.
En versión definitiva: 24-II-2004.
Aceptado: 8-III-2004.

Correspondencia: Dra. Loreto Fernández Rodríguez
Servicio de Nefrología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid

Cryptococcosis must be considered as cause of meningitis in patients with renal transplant. The early diagnosis and treatment are fundamental due to high mortality of this pathology.

Key words: **Cryptococcosis, renal transplant, elevated intracranial pressure.**

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por hongos en los pacientes portadores de trasplante renal apenas suponen un 5% del total, asociándose sin embargo a una elevada mortalidad¹. Entre ellas la infección por *Cryptococcus neoformans* es la tercera en frecuencia, después de las producidas por *Candida* y *Aspergillus*². La incidencia de criptococosis en el trasplante renal oscila entre el 0,4 y el 5,8% según las series³⁻⁵. A diferencia de otras infecciones oportunistas, la infección por *C. neoformans* se desarrolla habitualmente en etapas avanzadas del trasplante, probablemente por tratarse de primoinfecciones más que reactivaciones, como sucede con otros gérmenes¹. La meningoencefalitis constituye la principal manifestación clínica de la infección por *C. neoformans*, siendo ésta especialmente difícil de diagnosticar por el carácter subagudo del cuadro. En pacientes trasplantados renales la criptococosis diseminada no es infrecuente, incluso siendo la forma de presentación clínica más constatada en amplias series². Como se mencionó, la mortalidad de esta entidad es muy elevada, a pesar de tratamientos como la anfotericina, 5-fluorocitosina y el fluconazol, en gran parte condicionada por la dificultad en el diagnóstico.

Presentamos a continuación el caso de una paciente trasplantada renal diagnosticada de una criptococosis diseminada en el quinto año postrasplante.

CASO CLÍNICO

Mujer de 32 años, portadora de primer trasplante renal de donante cadáver durante 54 meses con insuficiencia renal del injerto secundaria a glomerulonefritis menagial Ig M recidivante en tratamiento inmunosupresor con prednisona, ciclosporina y micofenolato. La paciente ingresa en nuestro Servicio por disminución del nivel de conciencia, cefalea, alteraciones de la marcha y temblor de reposo de 1 mes de evolución.

Como antecedentes personales destacan IRC secundaria a glomerulonefritis mesangial IgM en tratamiento con hemodiálisis periódicas hasta que recibió primer trasplante renal de donante cadáver. Desarrolló síndrome nefrótico precoz postrasplante inmediato, realizándose biopsia que demostró glomerulonefritis mesangial, con depósito de IgM. Recibió tratamiento

con inmunoadsorción, con disminución de la proteinuria y mejoría de la función renal.

En el ingreso actual, la paciente presentaba fluctuaciones del nivel de conciencia sin otros datos de focalidad neurológica. Refería además cefalea subaguda holocraneal en los 2 meses previos al ingreso. A la exploración únicamente destacaba una exaltación generalizada de ROT sin signos de irritación meníngea y lesiones en fase de cicatrización en MMII de 1 cm de diámetro.

Se solicitó valoración por el servicio de Neurología realizándose TC craneal, cuyo resultado fue normal. Ante la progresión de la sintomatología se realizó punción lumbar a las 24 horas, evidenciándose una presión de apertura de 47 cm de H₂O con un recuento de 10 leucocitos/mm³ (80% mononucleares), glucosa 24 mg/dl y proteínas 33 mg/dl. El análisis microbiológico en fresco del LCR mostró ausencia de tinción en el Gram, observándose en el estudio de tinta china levaduras compatibles con criptococo, por lo que ante el diagnóstico de sospecha de meningitis por criptococo se inició tratamiento con anfotericina B liposomal trasladándose a la paciente a la UCI. Se descartaron otras causas de meningoencefalitis infecciosa. El diagnóstico se confirmó con la determinación de antígeno de criptococo en LCR, que fue positivo con un título de 1/2.048, demostrándose asimismo la positividad del antígeno en sangre (título superior 1/32.000) y el cultivo del hongo en LCR y en las lesiones de MMII, catalogándose el cuadro como una criptococosis diseminada. Se realizó funduscopia que mostraba papiledema bilateral, no observándose en RMN signos de hipertensión intracraneal ni otras alteraciones de interés (figs. 1 y 2).

Tras 48 horas de estancia en UCI, se trasladó nuevamente a nuestro Servicio dada la estabilidad clínica y se asoció al tratamiento con anfotericina, 5 fluorocitosina.

A pesar de que se realizaron punciones lumbares evacuadoras sucesivas, no existió mejoría de los signos de hipertensión intracraneal y en fondo de ojo apareció hemorragia vítrea de ojo izquierdo junto con edema de papila bilateral, por lo que se decidió colocación de drenaje lumbar a los 23 días, manteniéndose durante 12. Debido a la existencia de hipertensión intracraneal refractaria a tratamiento se procedió a la realización de una derivación lumboperitoneal, desa-



Fig. 1.—Corte sagital de RNM craneal con morfología, topografía y señal de los elementos anatómicos dentro de los límites normales.

pareciendo signos clínicos de hipertensión intracraneal con estabilización clínica de la paciente.

Se mantuvo tratamiento con 5-Fluocitosina durante 2 semanas y con anfotericina B durante 3 semanas, siendo sustituido por fluconazol posteriormente.

Los cultivos de LCR se negativizaron tras inicio de tratamiento con disminución significativa y progresiva de la titulación del antígeno del criptococo en LCR (1/64).

En cuanto a la inmunosupresión, se suspendió el micofenolato al momento del diagnóstico y se mantuvo tratamiento con prednisona y ciclosporina en monoterapia a dosis bajas (100 ng/ml).

Por lo que se refiere a la función renal, permaneció estable con cifras de Creatinina plasmática 3-3,4 mg/dl con aclaramiento de Cr 20-30 ml/min y proteinuria 4 g/día. Finalmente la paciente fue dada de alta en buena situación clínica en tratamiento de consolidación antifúngico con fluconazol.

DISCUSIÓN

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo saprofito de distribución mundial. La criptococosis constituye una infección frecuente en los pacientes con SIDA, estimándose que casi el 60% de los casos de criptococosis en enfermos sin SIDA tiene lugar en trasplantados⁶. A pesar de ello sigue constituyendo una entidad infrecuente entre los portadores de trasplante renal. Su incidencia varía entre el 0,4 y el 5,8%^{2-5,7}. En nuestra experiencia con más de 900 trasplantes realizados en los últimos 27 años el caso descrito constituye el primero de criptococosis en un trasplantado renal. Más frecuente parece esta patología en el trasplante de

otros órganos, especialmente en el cardíaco⁸, en probable relación con una mayor inmunosupresión. Los esteroides se han asociado desde hace años con un incremento en el riesgo de infección por *C. neoformans*^{3,4,9}. Respecto a otros fármacos inmunosupresores existe menos concordancia. La ciclosporina, el tacrolimus y el sirolimus han demostrado *in vitro* y en modelos animales cierta actividad protectora contra el criptococo¹⁰. Sin embargo, la traducción clínica de este hecho parece escasa, dado que su actividad inmunosupresora es muy superior a la antifúngica, y así se puede demostrar, tal como describimos en nuestro caso, infecciones por criptococo en pacientes tratados con estos fármacos⁹.

Los pacientes con insuficiencia renal presentan una incapacidad para desarrollar una respuesta inmune anticriptocócica mediada por linfocitos Th-1, lo que permitiría explicar la mayor frecuencia de criptococos diseminada en los trasplantados renales y su rápida progresión, a diferencia de formas más localizadas en trasplantados de otros órganos². Asimismo parece existir un cierto tropismo por el injerto, con un elevado porcentaje de neumonía procriptococo en trasplantados de pulmón, e incluso alguna evidencia histiológica de invasión renal, con disfunción del injerto, en trasplantados renales¹¹. En nuestro caso la paciente presentó pequeñas variaciones de la función renal que fueron relacionadas con toxicidad farmacológica, sin que se evidenciara un papel directo del germen. El deterioro de la función renal es precisamente uno de los factores que en diversos estudios se ha puesto en relación con la mortalidad de los pacientes infectados por criptococo⁶. El diagnóstico precoz es determinante en el pronóstico, al permitir la rápida instauración del tratamiento antifúngico, siendo precisa una elevada sospecha clínica. A diferencia de otras infecciones

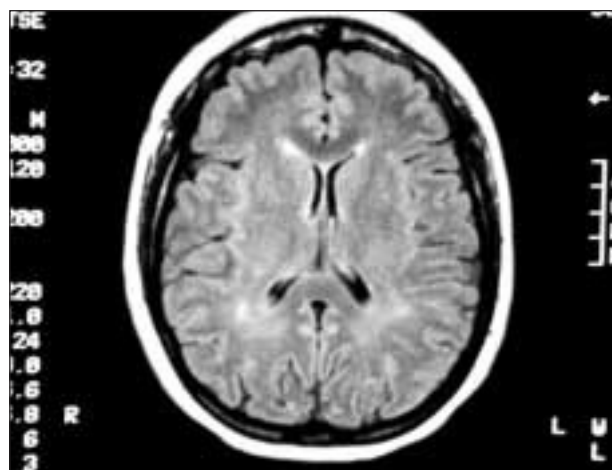


Fig. 2.—Corte transversal de RNM craneal, donde no se observan datos morfológicos de hidrocefalia.

oportunistas, la criptococosis se desarrolla en etapas avanzadas del trasplante. En el caso descrito anteriormente la infección por *C. neoformans* tuvo lugar en el quinto año postrasplante, algo semejante a lo descrito en otras series. En el estudio de Vílchez y cols.² el inicio del cuadro tuvo lugar como media a los 48 meses, con un paciente que incluso presentó esta enfermedad en el decimoséptimo año de evolución del trasplante renal, datos estos que sugieren nos encontramos frente a primoinfecciones y no frente a reactivaciones.

La principal dificultad del diagnóstico radica en el carácter subagudo del cuadro clínico y la inespecificidad de los síntomas. Este germen tiene un elevado tropismo por el sistema nervioso central, dando lugar a un cuadro de meningoencefalitis. Asimismo es frecuente que los estudios de imagen realizados, tanto TC como RMN, presenten escasas alteraciones, lo cual puede ser indicativo de la limitada inflamación determinada por los agentes inmunosupresores¹. En nuestro caso los principales síntomas y signos evidenciados en la paciente fueron la cefalea y las fluctuaciones del nivel de conciencia, con estudios de imagen normales. La paciente refería cefalea de semanas de evolución, controlable con analgésicos habituales, y únicamente la aparición de alteraciones de conciencia la hicieron acudir a nuestro Centro. Probablemente la propia ingesta de analgésicos enmascaró la aparición de fiebre, obligando a incluir en el diagnóstico diferencial no sólo etiologías infecciosas, como la encefalitis herpética o la infección por *Listeria monocytogenes*, sino también etiologías no infecciosas, como la existencia de patología vascular o neurotoxicidad farmacológica. En la revisión de Wu⁸, la alteración del nivel de conciencia, náuseas, fiebre y cefalea fueron los signos y síntomas más frecuentes, evidenciándose meningismo únicamente en el 14% de los pacientes. Datos semejantes han sido recogidos por otros autores, como Husain⁵ o Pappas⁶, que describieron la cefalea como el síntoma más frecuente, presente en el 62 y 73% de los pacientes, respectivamente. En la actualidad la determinación del antígeno del criptococo en LCR, así como en sangre, permite un rápido diagnóstico, con una sensibilidad superior a la del cultivo^{2,5}. Asimismo la titulación de éste nos va a permitir el seguimiento evolutivo, demostrándose una caída gradual de los títulos de antígeno de forma paralela a la resolución del cuadro clínico, tal y como evidenciamos en el caso descrito.

Una de las características de la meningoencefalitis por *C. neoformans* es la posibilidad de desarrollar un síndrome de hipertensión intracraneal, sin evidencia de hidrocefalia obstructiva. El mecanismo por el cual se produce la elevación de la presión intracraneal se relaciona con el incremento en la producción de LCR por el desarrollo de una aracnoiditis, así como la difi-

cultad de drenaje por el acúmulo de agregados polisacáridos del criptococo. La existencia de una elevada presión intracraneal se ha relacionado en pacientes con SIDA con una invasión fúngica masiva y una escasa inmunidad del huésped¹². Habitualmente serán necesarias punciones evacuadoras diarias para drenar pequeñas cantidades de LCR, y en ocasiones, tal y como sucedió con nuestra paciente, la realización de una derivación permanente, ventrículo o lumboperitoneal, para la resolución de la hipertensión intracraneal.

La anfotericina B y la 5-fluorocitosina constituyen el tratamiento estándar de la criptococosis desde que en 1979 se publicara el ya clásico trabajo de Bennet, demostrando la eficacia de esta combinación¹³. El tiempo ha demostrado la eficacia de esta terapia, utilizándose más recientemente preparaciones liposomales de anfotericina B de menor nefrotoxicidad, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, tal y como se realizó el caso descrito. Tras un período de 2 semanas de tratamiento debe establecerse una terapia de consolidación durante 3 a 6 meses con fluconazol oral¹⁴. Asimismo, debido a la relación existente entre la inmunosupresión y el desarrollo de la enfermedad, consideramos debe reducirse la terapia inmunosupresora, tal y como también han recomendado otros autores², especialmente teniendo en cuenta su elevada mortalidad, que incluso en algunas series supera el 70%⁸.

En conclusión, la infección por *C. neoformans* debe ser considerada como una causa infrecuente pero real en nuestro medio de meningoencefalitis, cuyo diagnóstico, en base a una alta sospecha clínica y la determinación del antígeno del criptococo, debe realizarse con precocidad para establecer una terapia antifúngica eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 338: 1741-1751, 1998.
2. Vílchez RA, Fung J, Kusne S: Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplant* 2: 575-580, 2002.
3. Gallis HA, Berman RA, Cate TR, Hamilton JD, Gunnells JC, Stickel DL: Fungal infection following renal transplantation. *Arch Intern Med* 135: 1163-1171, 1975.
4. John GY, Mathew M, Snehalata, Anandi V, Date A, Jacob CB, Shastry JC: Cryptococcosis in renal allograft recipients. *Transplantation* 58: 855-856, 1994.
5. Husain S, Wagener MM, Singh N: Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 7: 375-381, 2001.
6. Pappas PG, Perfect J, Cloud GA y cols.: Cryptococcosis in human immunodeficiency virus negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 33: 690-699, 2001.
7. Lezaic V, Radivojevic D, Blagojevic-Lazic R, Djukanovic L: Infection of central nervous system after kidney transplantation. *Transplant Infectious Dis* 4: 167-168, 2002.

CRIOCOCCOSIS DISEMINADA EN TRASPLANTE RENAL

8. Wu G, Vílchez RA, Eidelman B, Fung J, Kormos R, Kusne S: Cryptococcal meningitis: an analysis among 5521 consecutive organ transplant recipients. *Transplant Infectious Disease* 4: 183-188, 2002.
9. Shaariah W, Morad Z, Suleiman AB: Cryptococcosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 24: 1898-1899, 1992.
10. Cruz MC, Del Poeta M, Wang P, Wenger R, Zenke G, Quesniaux VFJ: Immunosuppressive and nonimmunosuppressive cyclosporine analogs are toxic to the opportunistic fungal pathogen *Cryptococcus neoformans* via cyclophilin-dependent inhibition of calcineurin. *Antimicrob Agent Chemother* 44: 143-149, 2000.
11. Hill-Edgar AA, Nasr SH, Borczuk AC, D'Agati VD, Radhakrishnan J, Markowitz GS: A rare infectious cause of renal allograft dysfunction. *Am J Kidney Dis* 40: 1103-1109, 2002.
12. Graybill JR, Sobel J, Saag M, Van der Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes W: Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 30: 47-54, 2000.
13. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, Leonard J, Fields BT, Bradshaw M, Haywood H, McGee ZA, Cate TR, Cobbs CG, Warner JF, Alling DW: A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 301: 126-131, 1979.
14. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE: Practice Guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 30: 710-718, 2000.