

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.
Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez".
Laboratorio Central de Líquido cefalorraquídeo (LABCEL).

Neuroinmunología de la meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*. Presentación de un caso

Neuroimmunology of meningoencephalitis by *Cryptococcus neoformans*. A case report

Bárbara Padilla-Docal^I, vonne M. Iglesias-González^{II} y Alberto Juan Dorta-Contreras^{III}

^ILicenciada en Biología. Máster en enfermedades infecciosas. Profesora e Investigadora Auxiliar. quinckeme@infomed.sld.cu

^{II}Médico especialista en Laboratorio Clínico. Profesora Asistente e Investigadora Agregada. imiglesias@infomed.sld.cu

^{III} Doctor en Ciencias de la Salud. Licenciado en Bioquímica. Profesor e Investigador Titular. adorta@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la meningitis/meningoencefalitis criptocócica es una forma infrecuente de infección del sistema nervioso central, producida por *Cryptococcus neoformans*.

Objetivo: mostrar la respuesta neuroinmunológica, a través del reibergrama, en un paciente con meningoencefalitis crónica por *Cryptococcus neoformans*.

Presentación del caso: se cuantificaron los niveles de IgA, IgM, IgG y albúmina en suero y líquido cefalorraquídeo a partir de las cinco punciones lumbares que se le realizó a la paciente y se confeccionó el reibergrama correspondiente. Se comprobó la ocurrencia de síntesis intratecal de, por lo menos, dos clases de inmunoglobulinas mayores, se observó un porcentaje mayor de síntesis intratecal de IgG. No existió disfunción de la barrera sangre/líquido cefalorraquídeo.

Conclusiones: el estudio neuroinmunológico del líquido cefalorraquídeo indica la cronicidad de la entidad. La síntesis intratecal de inmunoglobulinas y el estado de la barrera sangre/líquido cefalorraquídeo constituyen elementos claves en el diagnóstico de la neuroinflamación.

Palabras clave: *Cryptococcus neoformans*, neuroinmunología, reibergrama, meningoencefalitis crónica.

ABSTRACT

Introduction: Meningitis/meningoencephalitis is a non-frequent central nervous system infection produced by *Cryptococcus neoformans*.

Objective: To show the neuroimmunological response using reibergram in a patient with chronic meningoencephalitis due to *Cryptococcus neoformans*.

Case presentation: Serum and cerebrospinal fluid IgA, IgM, IgG and albumin levels were quantified in a patient suffering from the disease by means of five lumbar punctures during her evolution; the results were plotted in their corresponding reibergram. Syntheses of at least two intrathecal major immunoglobulin were confirmed. A percent bigger of IgG intrathecal synthesis was observed. There is no blood-brain barrier dysfunction.

Conclusion: Intrathecal immunoglobulin synthesis and blood-brain barrier situation constitute key element in the neuro-inflammation diagnosis.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*, Neuroimmunology, reibergram, chronic meningoencephalitis.

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una infección sistémica fúngica que con frecuencia afecta a los adultos, especialmente a aquellos que presentan alteración en la inmunidad celular; sin embargo, en la literatura se han descrito menos de mil casos de esta enfermedad en niños.¹ La meningitis/meningoencefalitis criptocócica es una forma infrecuente de infección del sistema nervioso central (SNC), producida por *Cryptococcus neoformans*. El 11,9% de las meningoencefalitis por *Cryptococcus* se debe a esta especie y 14% de las meningoencefalitis crónicas y recurrentes,² no obstante, se estima un subregistro de casos admitidos en centros no equipados para establecer un diagnóstico más allá de la tinción directa con tinta china (ausencia de cultivos, antigenemia, antigenorraquia).³ El agente etiológico es un hongo levaduriforme, encapsulado y de distribución mundial, aislado con frecuencia en las deyecciones de los cerdos, aves y en el suelo.⁴

La criptococosis es una micosis sistémica aguda, subaguda o crónica, inicialmente pulmonar causada principalmente por *Cryptococcus neoformans* única forma patógena (vars. *neoformans* y *grubii*) y *Cryptococcus gattii*. En el humano puede producir un cuadro que varía desde la infección asintomática hasta la meningitis o la funguemia con invasión de otros parénquimas.⁴ La puerta de entrada es casi siempre la respiratoria tras la inhalación del germen en aerosol; se disemina desde el pulmón hacia otros sitios.⁴ El 50%, aproximadamente de los pacientes con infección severa por *Cryptococcus neoformans*, tiene algún trastorno subyacente de la inmunidad celular que los hace más susceptibles a esta. Se ha apreciado una estrecha relación entre *C. neoformans* en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y *C. gattii* en pacientes no SIDA.^{2,3}

En Cuba, aunque es baja su frecuencia, cada vez existe mayor incidencia de meningitis/meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*, ya sea por el grado de sospecha diagnóstica o por la supervivencia de los pacientes con alteraciones de la inmunidad celular.⁴

La meningoencefalitis crónica es de difícil diagnóstico debido a los síntomas inespecíficos que pueden presentar los pacientes. Aunque en la literatura se plantea que esta forma de meningitis está relacionada con el virus de inmunodeficiencia humana, existen evidencias de un número creciente de reportes de esta particular infección en individuos no inmunocomprometidos con factores predisponentes.^{5,6}

El reibergrama o gráfica de las razones de Reiber son diagramas que analizan de manera integrada la función de la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo (LCR) y la síntesis intratecal de proteínas para contribuir en el diagnóstico de enfermedades del SNC.⁷

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es mostrar la respuesta neuroinmunológica, a través del reibergrama, en un paciente con meningoencefalitis crónica por *Cryptococcus neoformans*.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 17 años de edad, con antecedentes de meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* de aproximadamente un año de evolución. Durante este período (2013-2014) ha sido hospitalizada en varias ocasiones en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana.

Al momento del ingreso, se constató fiebre de 40°C, con toma del estado general, cefalea y vómitos. En el examen neurológico se constató hipertensión endocraneana y ausencia de signos meníngeos. En el fondo de ojo se evidenció la presencia de papiledema.

El estudio citoquímico del LCR evidenció un líquido de aspecto claro opalescente, no viscoso y presión elevada, con un aumento marcado de la celularidad a predominio de polimorfonucleares, con Pandy positivo y glucorraquia disminuida.

El estudio microbiológico del LCR, que incluyó tinción con tinta china, el cultivo en medio Sabouraud y el Cripto-Latex, resultaron positivos. Se le realizó estudio de detección de anticuerpos anti-VIH el cual resultó negativo.

Los niveles en suero y LCR de IgA, IgG e IgM fueron cuantificados por la técnica de inmunodifusión radial simple, utilizando placas NOR y LC Partigen, respectivamente (Siemens, Marburg, Alemania). La razón albúmina (QAIB=Albúmina LCR/ Albúmina suero) fue usada para evaluar la integridad de la barrera sangre-LCR, utilizando los protocolos descritos.⁸

Es de interés destacar que a la paciente se le realizaron cinco punciones lumbares (PL) en cada uno de los ingresos. La presencia de síntesis intratecal de IgM, IgG e IgA

y la funcionalidad de la barrera sangre-LCR se demostró usando los reibergramas correspondientes.⁹

Los métodos seguidos en este estudio cumplieron las normas del Comité de

Ética Médica de la institución en que se atendió a la paciente.

El reibergrama de las inmunoglobulinas mayores con meningoencefalitis criptocócica se observa en la figura.

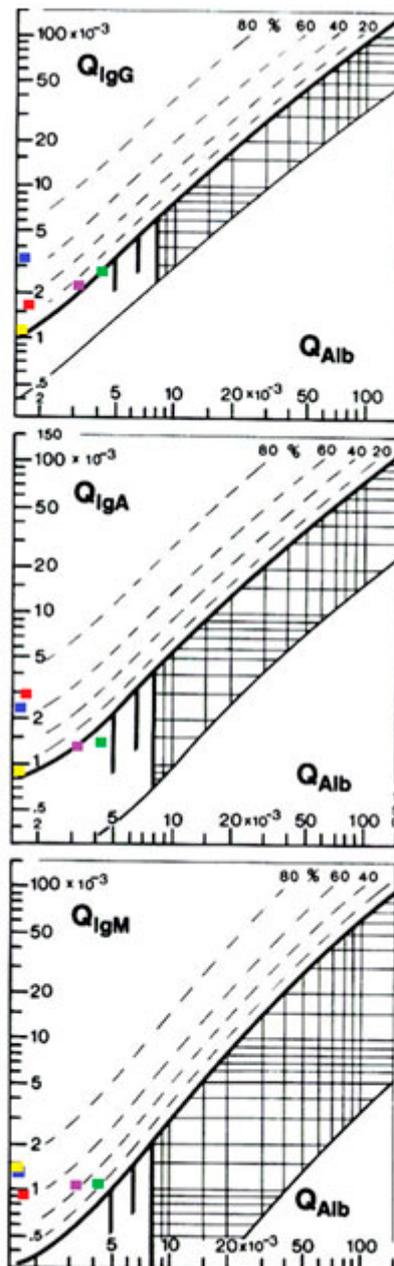


Figura. Reibergrama de las clases mayores de inmunoglobulinas en la meningoencefalitis criptocócica

El reibergrama está basado en la demostración de relaciones no lineales entre la Q_{Alb} (Q_{Alb} =Albúmina LCR/ Albúmina suero) y el cociente de la concentración LCR-suero de

la IgG, IgA, IgM (QIgG, QIgA, QIgM), para determinar si existe disfunción de la barrera sangre-LCR y síntesis intratecal de estas proteínas. Cuando el punto correspondiente de cada punción se encuentra por encima de la línea hiperbólica más intensa significa síntesis intratecal de inmunoglobulinas. Esta línea hiperbólica indica el límite entre la fracción derivada de la sangre y la fracción derivada del cerebro. La razón albúmina (QA1b), usada para evaluar la integridad de la barrera sangre-LCR, estuvo por debajo de 5, lo cual indica que de acuerdo con la edad no hay disfunción de la barrera sangre/LCR. Los porcentos de síntesis intratecal fueron representados por los cuadrados, siguiendo una escala de colores para identificar las PL en el tiempo. Así, el color rojo representa la primera PL; el verde, la segunda; azul para la tercera; amarillo para la cuarta y morado para la quinta.

En los reibergramas, cuando el punto correspondiente de un paciente se encuentra por encima de la línea hiperbólica más intensa significa síntesis intratecal de inmunoglobulinas. (Figura). Esta línea hiperbólica indica el límite entre la fracción derivada de la sangre y la fracción derivada del cerebro.¹⁰

En el reibergrama se evidencia síntesis intratecal de, por lo menos, dos de las tres clases de inmunoglobulinas mayores a partir de las cinco PL realizadas. Se observó además que en las cinco PL hubo síntesis intratecal de IgG con un porcentaje mayor de síntesis de esta inmunoglobulina en relación con la IgM e IgA respectivamente.

Otro dato de interés es que no existió disfunción de la barrera sangre-LCR a partir de la cuantificación de albúmina en ambos líquidos biológicos, tanto suero como LCR, en todas las PL realizadas. (Figura).

El tratamiento fue con anfotericina B 1.0 mg/kg/d + fluocitosina 100 mg/kg/d por 2 semanas, seguidos de fluconazol 400 mg/día por 10 semanas. El tratamiento de consolidación fue con fluconazol durante 12 meses.

El seguimiento evolutivo se concentró en la determinación de los porcentos de síntesis intratecal de las inmunoglobulinas mayores, a partir de las punciones lumbares realizadas. La hipótesis sería que, el descenso de la fracción intratecal de la inmunoglobulina específica, así como del resto de las fracciones, hablaría a favor de la efectividad de la terapéutica empleada.

La paciente mejoró sus manifestaciones clínicas. Se efectuaron determinaciones de la función renal y hemática de forma periódica durante esta terapia. Aunque la paciente fue egresada asintomática, se indicaron chequeos periódicos, por las recidivas presentadas.

DISCUSIÓN

La meningitis crónica se define como un síndrome de inflamación meníngea que persiste por más de 4 semanas. Habitualmente, los pacientes con este síndrome se presentan con una meningoencefalitis subaguda o crónica, o una combinación de los síntomas de ambas. Las causas de la meningitis crónica pueden ser también infecciosas, dentro de las cuales se incluyen: *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Angiostrongylus cantonensis*¹¹ y *Cryptococcus neoformans*, como el caso que se reporta.

Se plantea que la edad replicativa del hongo patógeno *Cryptococcus neoformans* persiste durante la meningoencefalitis crónica y esta edad constituye una característica natural que contribuye a la virulencia del mismo.⁴

La adquisición de la infección por *Cryptococcus neoformans* suele ser respiratoria, la forma de presentación más frecuente es la afección del SNC como es la meningoencefalitis aguda, subaguda o crónica, como es en este caso. También puede presentarse como un criptococoma.¹²

La baja frecuencia de criptococosis en niños no puede ser explicada por la carencia de exposición; de hecho, un estudio previo mostró que la mayoría de los niños mayores de 2 años presentan evidencias serológicas de *Cryptococcus neoformans*.¹²

El diagnóstico de confirmación de la meningoencefalitis criptocócica se basa en los hallazgos del LCR, la tinción con tinta china y el cultivo en medio de Sabouraud.¹² El LCR suele mostrar presión elevada, descenso de la glucosa, elevación de las proteínas y conteo celular entre 40 y 400 células con predominio de polimorfonucleares¹³ como se observa en el caso.

Un LCR normal no excluye el diagnóstico y en caso de infección comprobada es un factor de mal pronóstico.⁴

La tinción con tinta china es un método barato y rápido que proporciona un diagnóstico de presunción, siendo positiva en 50 % de los casos¹² y que fue demostrada en la paciente.

La respuesta inmune humoral específica sistémica se puede evaluar por diferentes técnicas. No obstante, a nivel del SNC es más difícil su evaluación; sin embargo, el reibergrama es una metodología consistente en una fórmula y gráfica que permite conocer la situación de la barrera sangre-LCR y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas u otras proteínas.¹⁴

La síntesis intratecal de inmunoglobulinas durante una variedad de enfermedades del SNC, principalmente enfermedades inflamatorias, es originada por infiltraciones perivasculares de los linfocitos B localmente maduros, los cuales pueden estar asociados a enfermedades del SNC. La relación de la fracción intratecal de una o más clases de inmunoglobulinas o el predominio de alguna de ellas, ha creado un patrón típico de síntesis intratecal en algunas enfermedades neurológicas producidas por bacterias, virus, parásitos u otros.¹⁵

En nuestro estudio neuroinmunológico se evidenció síntesis intratecal de dos de las tres clases de inmunoglobulinas mayores. Por otro lado, se observó un porcentaje mayor de síntesis intratecal de IgG, la cual estuvo presente en las cinco PL realizadas a la paciente. No existió disfunción de la barrera sangre/LCR.

Estudios neuroinmunológicos previos realizados en otras entidades de curso crónico, como la neurotuberculosis muestran un predominio de síntesis intratecal de IgA dominante y típico si se acompaña de elevados niveles de lactato y de pleocitosis del LCR.¹⁵

Otros reportes sobre la neuroinmunología en enfermedades infecciosas de curso crónico como la angiostrongylosis, plantea la no disfunción de la barrera sangre-LCR, con síntesis intratecal de dos clases de inmunoglobulinas mayores y con un porcentaje de síntesis de IgG mayor al resto de las inmunoglobulinas,¹⁵ tal como ocurrió en el caso que se presenta.

CONCLUSIONES

El estudio neuroinmunológico del LCR indica la cronicidad de esta entidad y puede contribuir a un seguimiento adecuado y al tratamiento oportuno. Resulta esencial determinar la ocurrencia de síntesis intratecal de inmunoglobulinas y el estado de la barrera sangre-LCR, los cuales constituyen elementos claves para el diagnóstico de la neuroinflamación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Meiring ST, Quan VC, Cohen C, Dawood H, Karstaedt AS, McCarthy KM, Whitelaw AC, Govender NP. A comparison of cases of paediatric-onset and adult-onset cryptococcosis detected through population-based surveillance,2005-2007. AIDS. 2012; 26: 2307-14.
- 2.Sarkis RA, Mays M, Isada C, Ahmed. MMRI findings in cryptococcal meningitis of the non-HIV population. Neurologist. 2015; 19 (2):40-5.
- 3.Peter G, Pappas MD. Cryptococcal Infections in Non-Hiv-Infected Patients Trans Am Clin Climatol Assoc. 2013; 124: 61-79.
- 4.Galindo PortuondoES, León Blasco AM, PérezRP, Ramírez Cancio O, Morell Artola AE. Meningoencefalitis causada por *Cryptococcus neoformans*: presentación de un caso. Rev Cubana Neurol Neurocir. 2014; 4(2):148-52.
- 5.Chirag P, Ramila R, Nima H, Ward M, Jayamalathy Mannar M. Chronic meningitis: a diagnostic challenge highlighted in a case of cryptococcal meningoencephalitis in an apparently immunocompetent older woman. BMJ Case Rep. 2011; 20 (11):1-3.
- 6.Padilla-Docal B, Wainshtok-Tomás D, Martínez-Larrarte J, Rivero-Arias E, Herrera-Wainshtok A, Callol-Barroso J, Dorta-Contreras A. Respuesta neuroinmunológica en la encefalitis asociada al virus del dengue. VacciMonitor [revista en Internet]. 2015 Dec 7; 22(3): [aprox. 4 p.]. [Citado 2016 Jul 22]. Disponible en: <http://vaccimonitor.finlay.edu.cu/index.php/vaccimonitor/article/view/39>
- 7.Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. J Neurol Sci. 2001; 184:101-22.
- 8.Storch-Hagenlocher B, Reiber H, Wildemann B, Otto M. Cerebrospinal Fluid Analysis. En: Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, editors. Laboratory Diagnosis in Neurology. Stuttgart: George Thieme Verlag; 2010, p. 30-69.
- 9.Dorta-Contreras AJ. Pattern of intrathecal immunoglobulin synthesis in pediatric patients with infectious meningoencephalitis. Biotecnol Apl. 2006; 4:382-6.
- 10.Dorta-Contreras AJ, Reiber H. Teoría de la difusión molecular/flujo del líquido cefalorraquídeo. Rev Neurol. 2004; 39: 564-9.
- 11.Joshi NS, Fisher BT, Prasad PA, Zaoutis TE. Epidemiology of cryptococcal infection in hospitalized children. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29: 91-5.

12. Sivasangeetha K, Harish BN, Sujatha S, Parija SC, Dutta TK. Cryptococcal meningoencephalitis diagnosed by blood culture. *Indian J Med Microbiol.* 2007; 25(3):282-4.
13. Lin TY, Yeh KM, Lin JC, Wang NC, Peng MY, Chang FY. Cryptococcal disease in patients with or without human immunodeficiency virus: clinical presentation and monitoring of serum cryptococcal antigen titers. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009; 42(3):220-6.
14. Dorta-Contreras AJ. Respuesta poliespecífica en el sistema nervioso central: uso del índice de anticuerpo. *Rev Neurol.* 2000; 31:1070-3.
15. Padilla-Docal B, Iglesias-González I, Bu-Coifíu-Fanego R, Socarrás-Hernández CA, Dorta-Contreras AJ. Review: Intrathecal activation as a typical immune response within the central nervous system in angiostrongyliasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2013; 88(2): 230-5.

Recibido: 8 de abril de 2016.

Aprobado: 2 de septiembre de 2016.