Importancia de las imágenes y el diagnóstico etiológico en el paciente inmunocomprometido con afección del sistema nervioso central. Tercera parte

Teresa Bidart H., Marcela Zubieta A. y Marcela Ferrés G.

Importance of images and etiological diagnosis in immunocompromised patients with central nervous system involvement. Third part

A twenty four year-old male patient with a history of morbid obesity and acute lymphocytic leukemia diagnosed in 2003, underwent an autologous bone marrow transplantation the same year. He had two relapses of leukemia on 2003 and 2007. On January 2009, he underwent a double cord bone marrow transplantation with myeloablative conditioning and craniocervical radiotherapy. The patient received prophylaxis with aciclovir, cotrimoxazole and fluconazole. The latter was changed afterwards to posaconazole. On day 16 post-transplantation, fever and meningeal signs appeared. The cerebrospinal fluid exam revealed pleocytosis with polymorphonuclear predominance. Empirical therapy was started with meropenem. Due to neurological impairment, at day 33, a brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed, showing multiple hypodense supra and infratentorial nodules with peripheral edema. Biopsy, universal PCR for fungi and a new cerebrospinal fluid analysis were performed and amphotericin B was added showing a favorable response. He was discharged with itraconazole, as the universal PCR of brain tissue revealed *Penicillium* spp. This is the third report presented in this journal that stresses the importance of early neuroimaging, especially MRI to certify the involvement of the central nervous system in immunocompromised patients.

Key words: Immunocompromised, central nervous system infections, neuroimaging.

Palabras clave: Pacientes inmunocomprometidos, infecciones del sistema nervioso central, compromiso del sistema nervioso central, neuroimágenes.

Hospital Exequiel González Cortés, Santiago, Chile (MZA).

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago Escuela de Medicina (MFG).

Clínica Santa María, Santiago, Chile (TBH).

Sociedad Chilena de Infectología.

Comité de Infecciones en Pacientes Inmunocomprometidos (MZA, MFG, TBH).

Recibido: 28 de febrero de 2011

Aceptado: 7 de marzo de 2011

Correspondencia a:

Marcela Ferrés Garrido
mferrés@med.puc.cl

Caso clínico

Se trata de un paciente de 24 años, de sexo masculino, portador de obesidad mórbida, a quien se le diagnosticó una leucemia linfática aguda en 2003, siendo sometido a trasplante (Tx) de precursores hematopoyéticos y recayendo ese mismo año. En junio de 2007 presentó una segunda recaída, por lo que se decidió efectuar un nuevo Tx, con doble cordón en enero de 2009, para lo cual recibió acondicionamiento mieloablativo, radioterapia cráneo-espinal y profilaxis con aciclovir, cotrimoxazol y fluconazol, seguido de posaconazol. Durante este periodo presentó una bacteriemia por *Staphylococcus* coagulasa negativa tratada con vancomicina. El día nueve post Tx, mientras cursaba con neutropenia profunda, presentó fiebre hasta 38,7 °C, tos e insuficiencia respiratoria. Se le practicó una angiotomografía de tórax que evidenció una atelectasia en la base pulmonar izquierda.

Se inició tratamiento empírico con ceftazidima, amikacina y vancomicina. Los hemocultivos resultaron

negativos pero el cultivo del lavado broncoalveolar resultó positivo para *Candida glabrata* sensible a fluconazol. El día 16 post Tx, aún cursando con neutropenia profunda, presentó fiebre de 38,5 °C, cefalea intensa holocránea, alucinaciones y signos de irritación meníngea. Se le practicó TAC de cerebro que resultó normal y una punción lumbar en cuyo LCR destacaba una proteinorraquia de 70,6 mg/dL, glucorraquia de 38,6 mg/dL y 50 leucocitos/mm³ con 70% de polimorfonucleares. El cultivo resultó negativo y la RPC para virus herpes simplex y enterovirus también. El electroencefalograma mostró una marcada disfunción lenta e irregular generalizada. Adicionalmente se le realizó TAC de cavidades paranasales que demostró una sinusitis maxilar y esfenoidal, con cultivo tomado por naso-fibroscopia negativo, y en la TAC de tórax una persistencia de la atelectasia de la base pulmonar izquierda.

Se agregó meropenem y mantuvo la terapia con vancomicina; sin embargo, evolucionó con cefalea, apareció una hemiparesia derecha y compromiso fluctuante de conciencia el que se acentuó el día 33 por lo cual se

Figura 1. Resonancia magnética de cerebro que muestra múltiples nódulos supra e infratentoriales con edema periférico.

practicó una RM de cerebro que evidenció múltiples nódulos hipodensos, supra e infratentoriales, con edema periférico (Figura 1).

Pregunta: Si Ud. fuera el médico tratante ¿cuál sería su conducta en este momento?

¿Optaría sólo por repetir la punción lumbar y cambiar la terapia antimicrobiana, o realizaría una biopsia cerebral para documentar una etiología infecciosa o tumoral?

Respuesta: La primera opción representa una actitud conservadora que no considera la multiplicidad de agentes infecciosos que pueden afectar a pacientes con este grado de inmunosupresión. El objetivo en este momento es establecer la causa del compromiso neurológico progresivo, que puede obedecer a una etiología infecciosa,

un fenómeno inmunológico como una vasculitis o a un proceso tumoral. Por esta razón, parece adecuado, junto con un nuevo análisis del LCR y el cambio de terapia antimicrobiana, planificar una biopsia cerebral que permita la mejor aproximación etiológica del compromiso del SNC.

Evolución: En este momento se ajustó y amplió el esquema anti infeccioso, considerando etiologías fúngicas y parasitarias, a anfotericina B deoxicolato, sulfadiazina, pirimetamina, vancomicina y meropenem. Al día siguiente se le realizó una biopsia cerebral a cielo abierto solicitándose tinciones y cultivos para bacterias, hongos y micobacterias, además de RPC para hongos, *Toxoplasma gondii*, virus herpes simplex, virus de Epstein Barr, y virus varicela zoster. El recuento absoluto de neutrófilos se elevó a $2.220/\text{mm}^3$.

El estudio histopatológico demostró focos de hemorragia y necrosis de la sustancia gris sin observar presencia de elementos virales, bacterianos, fúngicos ni parasitarios. Luego de iniciar la anfotericina B se observó una rápida mejoría, tanto del estado general como neurológica, remitiendo el compromiso de conciencia y la hemiparesia derecha. La RM de control mostró disminución del tamaño y número de las lesiones parenquimatosas cerebrales (Figura 2). El resultado de la RPC universal para hongos fue positivo para *Penicillium* sp.

El paciente recibió 2 gramos de anfotericina B deoxicolato, un mes de meropenem y se dio de alta con itraconazol oral.

Diagnósticos:

- Leucemia linfoblástica aguda.
- Trasplante doble cordón de rescate.
- Infección fúngica invasora cerebral probable ¿por *Penicillium* sp?.
- Obesidad.

Figura 2. Resonancia magnética de cerebro luego del tratamiento con anfotericina B donde se observa la remisión de las lesiones parenquimatosas.

Diagnóstico diferencial de infecciones del sistema nervioso central en pacientes inmunosuprimidos

El SNC de los pacientes inmunosuprimidos es susceptible a contraer infecciones por múltiples agentes; sin embargo, con el uso de nuevos antifúngicos y el tratamiento profiláctico de infecciones virales, bacterianas y parasitarias, las infecciones del SNC son una causa minoritaria de las complicaciones neurológicas de receptores de Tx siendo más frecuente en la actualidad¹ la toxicidad por fármacos.

Las causas más comunes de infección del SNC en este escenario son *Aspergillus fumigatus*, *Listeria monocytogenes* y *Cryptococcus neoformans*^{2,3}.

La aspergilosis del SNC es la complicación más letal provocada por el género *Aspergillus*; generalmente es consecuencia de la diseminación hematogena desde un foco pulmonar o extensión directa desde los senos paranasales³.

La criptococosis en receptores de Tx se manifiesta por una enfermedad diseminada o meningoencefalitis. Un 33% de los pacientes con criptococosis diseminada tiene lesiones en el parénquima cerebral que son más evidentes en la RM⁴.

La infección por virus de la Familia *Herpesviridae* es frecuente; entre estos, el virus herpes simplex es el más diagnosticado, aunque su incidencia ha declinado debido a la profilaxis con aciclovir^{1,3}. Entre los virus emergentes, se han descrito encefalitis por virus del Nilo Oeste en receptores de trasplante, adquirido por picadura de mosquitos infectados o por transfusión de hemoderivados u órganos trasplantados⁵. Asimismo, se ha informado de casos de encefalitis aguda necrosante, secundaria a infección por virus influenza humana A (H1N1)⁶.

La reactivación de toxoplasmosis ocurre en alrededor de 2 al 6% en Tx de precursores hematopoyéticos. Generalmente se manifiesta como infección del SNC aunque también como infección diseminada. En el compromiso del SNC por *T. gondii* la RM es más sensible y puede detectar múltiples lesiones no evidentes en la TAC, pero el refuerzo y edema perilesional característicos de esta afección pueden estar disminuidos o ausentes en relación al grado de inmunosupresión^{7,8}.

Las infecciones por micobacterias ocurren en 1 a 3% de los receptores de Tx alógeno de precursores hematopoyéticos. La incidencia en receptores de Tx de órganos sólidos es variable. La mayoría es diagnosticada en el primer año, observándose una mayor frecuencia en Tx pulmonar donde se han diagnosticado formas extra-pulmonares, incluida la meníngea, en 14,3%, según Torre-Cisneros y cols⁹.

En suma, en el caso presentado, a pesar de usarse numerosas herramientas diagnósticas, el diagnóstico fue una infección fúngica invasora probable, causada

presuntamente por *Penicillium* sp. La interpretación del resultado de la RPC fúngica fue difícil ya que pudo representar una contaminación y no el agente causal. Por otra parte, la participación de *C. glabrata* en la complicación neurológica no queda clara, ya que sólo se aisló en lavado bronco-alveolar y el paciente estaba recibiendo profilaxis con posaconazol. La biopsia cerebral no fue concluyente, probablemente por el uso de profilaxis y terapia empírica prolongada. Posiblemente la RM debió efectuarse en forma más temprana, de modo de haber anticipado una terapia antifúngica, ya que lo objetivo finalmente fue la respuesta favorable a anfotericina B.

Debemos recalcar como corolario que las infecciones del SNC en los pacientes inmunosuprimidos son una emergencia médica y se debe iniciar terapia empírica mientras se completa el estudio. La evaluación debe ser guiada por el grado de inmunosupresión, el tipo de Tx, el tiempo transcurrido desde el procedimiento, el estado serológico del donante y del receptor, y los síntomas sistémicos concomitantes. Son de gran importancia los cultivos, los estudios de biología molecular y en especial los hallazgos de las neuro-imágenes, particularmente la RM, debido a su mayor rendimiento. Si no se logra aclarar la etiología con métodos no invasores, se debe realizar biopsia cerebral a la brevedad.

Resumen

Paciente de 24 años, sexo masculino, con antecedente de obesidad mórbida que debutó con una leucemia linfática aguda (LLA) en el año 2003. Se le efectuó trasplante (Tx) de precursores hematopoyéticos, autólogo, recayendo el mismo año. En el año 2007 presentó una segunda recaída por lo que se le sometió a Tx doble de cordón como rescate en enero de 2009, con acondicionamiento mieloablativo y radioterapia cráneo-espinal recibiendo profilaxis con aciclovir, cotrimoxazol y fluconazol, el que fuera cambiado posteriormente a posaconazol. El día 16 post trasplante presentó fiebre y signos meníngeos, con LCR que revelaba una pleocitosis de predominio polimorfonuclear. Se inició terapia empírica con meropenem. Debido al deterioro neurológico, en el día 33, se le efectuó una resonancia magnética cerebral (RM) donde se evidenciaron múltiples nódulos hipodensos supra e infratentoriales con edema periférico. Se le realizó biopsia cerebral, cultivos, reacción de polimerasa en cadena (RPC) para hongos, nuevo estudio de LCR completo y se agregó anfotericina B deoxicolato presentando una respuesta favorable. Finalizada la terapia con anfotericina B se dio de alta con itraconazol ya que la RPC de tejido cerebral reveló *Penicillium* sp. Este es el tercer caso presentado en esta revista en los que enfatizamos la importancia de las neuroimágenes, en especial la RM, realizadas en forma precoz para certificar el compromiso del SNC en pacientes inmunocomprometidos.

Referencias

- 1.- Battle M, Oriol A, Ribera J M, Lozano M, Ferrá C, Sancho J M, et al. Complicaciones neurológicas después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Estudio de 14 pacientes. *Medicina Clínica* 2005; 125 (18): 697-9.
- 2.- Rovira M, Carreras E, Sierra J, Lozano M, Ferrá C, Sancho J M, et al. Infecciones en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Medicine* 1998; 7 (82): 3837-43.
- 3.- Zunt JR. Central nervous system infection during immunosuppression. *Neurol Clin* 2002; 20 (1): 1-22.
- 4.- Singh N, Dromer F, Perfect J R, Lortholary O. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. Current state of the science. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (10): 1321-7. Review
- 5.- Hong D S, Jacobson K L, Raad I I, de Lima M, Anderlini P, Fuller G N, et al. West Nile encephalitis in 2 hematopoietic stem cell transplant recipients: Case series and literature review. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (8): 1044-9.
- 6.- Martin A, Reade E P. Acute necrotizing encephalopathy progressing to brain death in a pediatric patient with novel influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis* 2010;50(8): e50 -2.
- 7.- Martino R, Cordonier C. Toxoplasmosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31 (7): 617-8.
- 8.- Weenink J J, Weenink A G, Geerlings S E, van Gool T, Bemelman F J. Severe cerebral toxoplasma infection cannot be excluded by a normal CT scan. *Neth J Med* 2009; 67 (4): 150-2.
- 9.- Torre Cisneros J, Doblas A, Aguado J M, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid organ transplant: Incidence risk factors and clinical characteristics in the RESITRA cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (9): 1657-65.