

FACULTAD DE MEDICINA

**Respuesta inmune paradójica  
en Meningitis Criptocócica en  
paciente inmunocompetente**

**Paradoxical Immune Response in  
Cryptococcal Meningitis in a  
immunocompetent patient**

IGNACIO SALDAÑA INDA

Tutorizado por:  
JOSE LUIS CAPABLO LIESA

31 de mayo de 2018



**Universidad**  
Zaragoza

*"Quien con monstruos lucha cuide de  
convertirse a su vez en monstruo.  
Cuando miras largo tiempo a un abismo  
el abismo también mira dentro de ti."*

FRIEDRICH NIETZSCHE

*"Se debe tener cuidado al elegir  
a los enemigos porque uno termina  
pareciéndose a ellos."*

JORGE LUIS BORGES

## Resumen

La meningitis criptocócica en pacientes no-VIH sigue siendo una entidad rara e inusual con una alta tasa de mortalidad y complicaciones y sobre la cual hay una importante falta de datos para guiar el diagnóstico o tratamiento. El PIIRS, o SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA POST-INFECCIOSA, es una entidad descrita por primera vez en 2015 que se considera es el causante de la aparición de complicaciones una vez se ha alcanzado el control microbiológico.

Se presenta el caso clínico de una paciente inmunocompetente de 27 años de edad que tras la curación un proceso infeccioso cerebral por *Criptococo Neoformans* inicia un marcado deterioro clínico. Se plantea la hipótesis diagnóstica de PIIRS y es tratada empíricamente con Corticoides, observando una buena respuesta a los mismos. En el presente trabajo se han medido los niveles en LCR de IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-13, TNF- $\alpha$  e IL-10 en las muestras de la paciente y de dos controles a modo de comparativa, para por una parte tener una confirmación bioquímica del diagnóstico clínico de PIIRS, y por otra intentar dilucidar si existe algún patrón característico que coincida con la bibliografía disponible de dicho síndrome y que pudiera ayudar a reconocerlo en la práctica clínica. Se discutirán los resultados, su ajuste a lo esperado y la literatura más reciente en relación a este síndrome, así como sus posibilidades terapéuticas.

**Palabras clave**— PIIRS, Criptococo, Respuesta inmune paradójica, Corticosteroides, inmunocompetente

## Abstract

Cryptococcal Meningitis in non-HIV patients is an uncommon condition with significant death and complication rates. Currently there is a severe lack of data to guide us in the diagnosis and treatment of this entity. Morbidity after microbiological control of cryptococcal meningitis is often related to a CRYPTOCOCCAL POST-INFECTIOUS INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (PIIRS), a new syndrome first described in 2015.

In this study we present the case of a immunocompetent 27-years-old female, who after suffering a cryptococcal infection of the central nervous system presents a sudden and steep clinical deterioration. A PIIRS diagnosis is proposed and empirically treated with corticosteroids, showing a good response to them. We determined IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-13, TNF- $\alpha$  and IL-10 levels in Cerebrospinal fluid samples from the patient and two other controls. Our aim was to obtain biochemical confirmation of our clinical diagnosis, and to discern whether a particular inflammatory profile, that would assist us in the diagnosis of this condition, could be detected. We will discuss our findings, and provide a brief critical review of the literature pertaining to the diagnostic and treatment of this syndrome.

**Key words**— PIIRS, Cryptococcus, Paradoxical Immune Response, Corticosteroids, immunocompetent

# Índice

	Página
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Material y métodos</b>	<b>1</b>
2.1. Caso clínico . . . . .	1
2.2. Características del estudio . . . . .	2
2.3. Obtención de muestras . . . . .	3
2.4. Métodos analíticos . . . . .	3
<b>3. Resultados</b>	<b>3</b>
<b>4. Discusión</b>	<b>4</b>
4.1. Epidemiología . . . . .	5
4.2. Síndrome de restitución inmune en VIH . . . . .	6
4.3. Meningitis criptocócica en pacientes previamente sanos y PIIRs . . . . .	7
4.4. Tratamiento . . . . .	8
<b>5. Conclusiones</b>	<b>9</b>

## 1. Introducción

La criptococosis o Enfermedad de Busse-Buschke es una infección fúngica provocada por los hongos del genero *Cryptococcus*. De comportamiento oportunista, aparece sobre todo en situaciones de inmunodepresión, en especial en pacientes VIH positivos en estadios avanzados de la enfermedad, así como en estados de inmunosupresión iatrogénica. Sin embargo, también se han descrito casos en sujetos previamente sanos

Se presenta el caso clínico de una paciente joven sin inmunodepresión aparente que tras un proceso infeccioso cerebral por Criptococo inicia un marcado deterioro clínico. Se plantea la hipótesis diagnóstica de SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA POST-INFECCIOSA (PIIRs ) y es tratada empíricamente con corticoides, observando una buena respuesta a los mismos.

En este trabajo se repasará el proceso que ha llevado al diagnóstico de esta entidad, se analizarán los datos bioquímicos del líquido cefalorraquídeo (LCR) de la paciente comparándolos con 2 controles y se discutirán los resultados encontrados, así como su ajuste a lo esperado según la bibliografía. El PIIRs es una entidad novedosa y rara, de la cual no se dispone todavía de mucha evidencia. Por estas razones creemos es de especial interés documentar este caso, y en la medida de lo posible, intentar ver que significado pueden tener sus marcadores bioquímicos; y si nos podrían ser de ayuda para diagnosticar este síndrome.

## 2. Material y métodos

### 2.1. Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 27 año de edad natural de Rumania. La paciente es VIH-, con niveles de CD4 y CD8 normales y no presentaba ninguna patología previa. En diciembre de 2016 ingresó a cargo de Neurología para estudio de Cefaleas de 2 semanas de evolución. En el TAC cerebral se observó una lesión ocupante de espacio difusa (LOE). En enero de 2017 se realizó biopsia cerebral y de forma concomitante la paciente ingresó en UCI por disminución del nivel de conciencia e hidrocefalia obstructiva, requiriendo implantación de derivación ventricular externa y posterior colocación de derivación ventriculo-peritoneal. En los análisis microbiológicos se aisló

*C. neoformans* en sangre y LCR y la biopsia cerebral mostró estructuras fúngicas compatibles con criptococoma, iniciándose el tratamiento con Anfotericina liposomal y Fluocitosina.

En marzo la paciente es finalmente trasladada al Servicio de Rehabilitación pero inició un cuadro febril dando positivo en el cultivo de orina para *Enterococcus faecalis* y *Enterobacter*. Tras un largo periodo con infecciones de repetición asociadas a la derivación, llegando incluso a su retirada y reimplantación, a final de Mayo se consiguió cierta estabilización clínica, remitió la fiebre y hemocultivos y cultivo de hongos en LCR negativos. Se planteó traslado otra vez al Servicio de Rehabilitación.

En este contexto tras algo más de una semana sin fiebre y sin tratamiento antibiótico se observó súbitamente un deterioro neurológico importante, sin causa metabólica aparente. A la exploración se objetiva importante descenso del nivel de conciencia (Glasgow 4-1-1), midriasis bilateral y apatía. No dirige la mirada ni obedece órdenes, y el reflejo de amenaza está abolido. Moviliza ambos brazos simétricamente ante el dolor, si bien no moviliza las piernas. Reflejos indiferentes, sin clonias. No hay rigidez de nuca ni signos meníngeos. El LCR es estéril en la última punción. En el TC realizado de urgencia se observó un aumento del edema cerebral sin aumento del tamaño de los ventrículos.

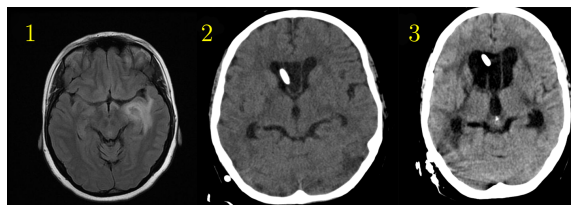


Figura 2: Evolución de las pruebas de imagen en la paciente. (1)RM al diagnóstico de la LOE.(2)TC con contraste al diagnóstico de PIIRs.(3)Tras el tratamiento con corticoides. Se observa descenso del edema cerebral

El Servicio de Neurocirugía descartó la disfunción valvular, el LCR era estéril, y no había enfermedad general ni infecciosa. Dado el síndrome clínico, la negatividad del diagnóstico etiológico y los antecedentes de infección criptocócica resuelta, se planteó la hipótesis de un PIIRs y se inició tratamiento empírico con corticoides a dosis de Dexametasona 16 mg/día. Desde ese momento se inició una rápida mejoría que devolvió a la paciente a su situación basal. Se inició la retirada del tratamiento corticoideo al final del primer mes de

Syndrome	CSF cytokine/chemokine response pattern	Host damage evidence
Cryptococcal meningoenkephalitis	HIV <sup>+</sup> patients: low IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ HIV <sup>-</sup> patients: high IFN- $\gamma$ , IL-6, and IL-10 but not TNF- $\alpha$ , IL-4, or IL-13	CSF sCD14 and sCD163, and histopathology CSF NFL
Pneumococcal meningitis	High IFN- $\gamma$ and IL-2, complement components (e.g., C5)	CSF MMP-9, microglial NO and apoptosis-inducing factor
Tuberculous meningitis	High IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-13, VEGF	CSF cathelicidin LL-37
Cerebral malaria	Ang2, IL-8, IL-1RA, but not IFN- $\gamma$	Microvascular obstruction and endothelial cell activation
HIV <sup>+</sup> immune reconstitution inflammatory syndrome <i>Cryptococcus</i>	High IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, G-CSF, VEGF, CCL11	Intermediate monocyte radical oxygen species
Tuberculous	High IFN- $\gamma$ , CXCL10, IL12p40, IL-6, IL-17A	CSF MMP-2 and MMP-9, neutrophil-released S100A8/A9 (calprotectin) inducing apoptosis

Figura 1: Fuente *Panackal et al.*<sup>3</sup> Perfil inflamatorio esperado en LCR en distintos síndromes

su inicio, pero la paciente empeoró. A lo largo de los siguientes ocho meses se retira el corticoide a ritmo de 1 mg / mes, y en ocasiones teniendo que volver a subir la dosis por empeoramiento clínico. Finalmente en Febrero de 2018 se consigue retirar de forma definitiva el tratamiento. En todos los empeoramientos que se producen a lo largo de esta retirada, los estudios diagnósticos fueron negativos, y la mejora solo se produjo al subir 1 mg la dosis previa de dexametasona, que se retiró en cada ocasión unos días más tarde.

El PIIRs es un nuevo síndrome propuesto por primera vez en 2015 que se define como una «evolución clínica pobre en pacientes previamente sanos y aparentemente inmunocompetentes con una meningo-encefalitis criptocócica, tras al menos 1 mes de terapia antifúngica con anfotericina y cultivos de LCR estériles». <sup>1</sup> Todavía no disponemos de tasas de mortalidad exactas referidas al PIIRs, si bien en una serie de pacientes previamente sanos con afectación del SNC por criptococo en EEUU<sup>3</sup> se reportaron hasta un 30% de fallecimientos. No obstante, se debe tener en cuenta que se trata de pacientes que ya habían sobrevivido a la meningitis y que el PIIRs suma su propia mortalidad a la de la meningitis que es de otro 30%. Las mortalidades descritas en la literatura pueden justificarse por una mezcla de los dos efectos: la mortalidad inicial por la propia meningitis, más la mortalidad por PIIRs, no segregada por no ser conocida en la literatura hasta el 2015.

Revisando bibliografía se encuentra un artículo<sup>2</sup> en el cual se realizó un estudio prospectivo con pacientes previamente sanos con criptococosis cerebral. La clínica que se relata se asemeja a la descrita previamente en la paciente presentada en este trabajo, esto es, sujetos aparentemente inmuno-

competentes que presenta un deterioro del estado de conciencia a pesar del tratamiento antifúngico, con cultivos negativos en LCR para criptococo. Además muchos de los pacientes requirieron de la implantación de una derivación ventriculoperitoneal para aliviar la hipertensión intracraneal (HIC). El análisis de LCR mostró una importante respuesta inflamatoria con indicios de una polarización a una respuesta de tipo Th1. Citoquinas proinflamatorias como el IFN- $\gamma$  o la IL-6 estaban elevados, mientras que había una falta relativa de citoquinas más propias de respuesta Th2 como IL-4 o IL-13. Además, en el estudio histopatológico se vio que los macrófagos presentes en el tejido cerebral tenían una pobre capacidad de fagocitar las células fúngicas y que la mayoría presentaban un perfil de activación M2. Esto era concordante con los niveles elevados de IL-10 y bajos de TNF- $\alpha$  observados en LCR. Además, parece que la producción de IL-10 por parte de macrófagos M2 activados ha sido relacionada con enfermedades donde existe una pobre eliminación del patógeno, como ocurre en la Lepra.<sup>4</sup>

## 2.2. Características del estudio

El objetivo de este estudio fue medir los niveles de IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-13 e IL-10 en el LCR de la paciente y de 2 controles a modo de comparativa, para por una parte tener una confirmación bioquímica del diagnóstico clínico de PIIRs y por otra, intentar dilucidar si existe algún patrón característico que coincida con la bibliografía disponible sobre dicho síndrome y que pueda ayudar a su identificación en la práctica clínica.

### 2.3. Obtención de muestras

Se realizó entre agosto de 2017 y mayo de 2018 en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Todos los LCR se recogieron en tubos estándar y fueron congelados en menos de una hora a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Tras la punción se aconsejaba a todos los pacientes evitar maniobras de Valsalva durante al menos tres días.

### 2.4. Métodos analíticos

Se midieron los niveles de IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-13 y TNF- $\alpha$  en el LCR de la paciente y los dos controles. Se empleó el método de EIA<sup>a</sup> para la determinación de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . IL-6 e IL-10 se determinaron mediante técnicas de ECLIA<sup>b</sup> y ELISA<sup>c</sup> respectivamente.

## 3. Resultados

Analitos		Paciente	Control 1	Control 2
Hematies		0	400*	0
Células nucleadas		15	2	1
Proteínas	mg/dL	0.34	0.38	0.43
Lactato	mmol/L	-	20.01	14.90
Glucosa	mEq/mL	0.52	0.84	0.62

Cuadro 1: Bioquímica del LCR de la paciente y los controles.  
\*Punción traumática

Analitos		Paciente	Control 1	Control 2
IL-6	UI/mL	39.79	20.16	4.69
IFN- $\gamma$	pg/mL	0.06	0.61	0.50
IL-10	pg/mL	50	5.39	-
TNF- $\alpha$	pg/mL	0.19	0.23	0.26
IL-13	pg/mL	Indetectable	Indetectable	Indetectable

Cuadro 2: Análisis LCR de nuestra paciente y dos controles

En el Cuadro 1 y Cuadro 2 se presentan respectivamente los resultados del análisis bioquímico y de citoquinas de las tres muestras extraídas. Los dos controles se eligieron de entre las extracciones realizadas en el servicio, de modo que sirvieran de comparativa respecto a nuestro caso estudio. Para el primer control (Control 1/Control INF) se seleccionó un paciente con enfermedad infecciosa del Sistema Nervioso Central. Meningitis Viral. El

<sup>a</sup> *Enzyme immunoassay*

<sup>b</sup> Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, de la casa Roche®

<sup>c</sup> *Enzyme-linked immunosorbent assay*

segundo control (Control 2/Control ND) se buscó un control sano. Se seleccionó la muestra de una paciente en estudio por posible enfermedad de Alzheimer, sin otra patología asociada. Se corroboró en la bibliografía y en la historia clínica que no existiese ninguna alteración que modificase el perfil inflamatorio en LCR. En las Figuras 3, 4, 5 y 6 se presenta las concentraciones de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 e IL-10.

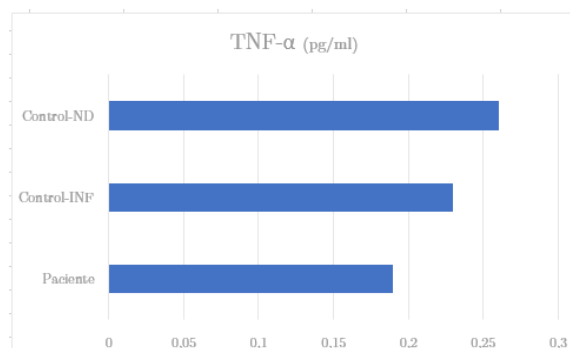


Figura 3: Valores de TNF- $\alpha$  en LCR

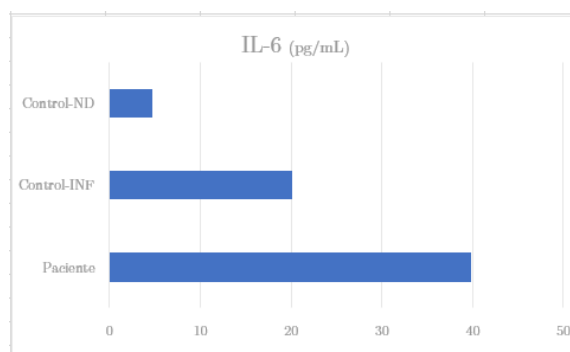


Figura 4: Valores de IL-6 en LCR

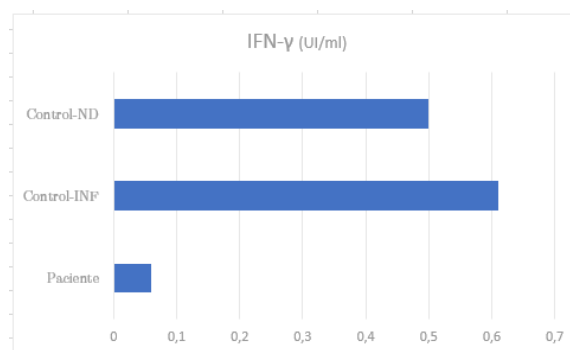


Figura 5: Valores de IFN- $\gamma$  en LCR

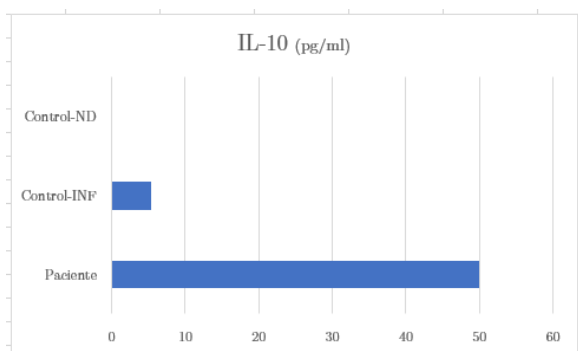


Figura 6: Valores de IL-10 en LCR

Los resultados del análisis muestran una importante elevación de los niveles de IL-6 e IL-10, y un descenso del TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . Las concentraciones de IL-13 fue indetectables en las tres muestras. Por problemas técnicos IL-10 no pudo ser determinada en LCR del Control 2, si bien los niveles en sangre entraban dentro de la normalidad (0.05 pg/ml<sup>d</sup>), y esperábamos encontrar alteraciones en LCR al tratarse una paciente sin patología asociada.

## 4. Discusión

Este trabajo se ha planteado como investigación y revisión de caso único debido a su singularidad y gravedad. Por una parte nos encontramos ante una entidad extremadamente inusual con un curso clínico fatídico como es el PIIRs. Por otra parte, en la actualidad no se dispone de datos para la toma de decisiones para su diagnóstico y tratamiento. La oportunidad de haber tratado este caso nos puede permitir obtener datos sobre posibles marcadores útiles para el diagnóstico de esta entidad así como para el manejo terapéutico de este tipo de paciente.

El PIIRs continúa siendo una entidad con muchas incógnitas que constituye una complicación evolutiva sorprendente y muy poco conocida de pacientes con un cuadro previo de infección criptocócica. Se desconoce cuál es su desencadenante exacto y por qué se presenta con tanta virulencia. En la paciente presentada en este trabajo el grave edema cerebral comprometió su pronóstico vital. En nuestro caso el diagnóstico de PIIRs fue una hipótesis diagnóstica tratada a ciegas por no tener

marcadores ni experiencia previa, en una situación de urgencia por el rápido y grave deterioro de la paciente. Fue además un aprendizaje de ensayo y error, en especial en la secuencia de desescalado terapéutico. Sin embargo, estamos satisfechos con el desenlace puesto que la evolución ha sido hacia la curación pese a las complicaciones.

Como observamos en la Figura 3 y la Tabla 2 nuestros datos no son del todo concordantes con el perfil detallado en la literatura. Observamos un marcado aumento de la IL-6 e IL-10 con un descenso del TNF- $\alpha$ , lo cual sí parece concordar. Sin embargo observamos niveles reducidos IFN- $\gamma$  cuando lo esperable era todo lo contrario. El resto de análisis medidos, así como la clínica y evolución sí parecen concordar con nuestro diagnóstico de PIIRs lo que nos lleva a teorizar que estos niveles inesperadamente bajos podrían deberse a otras causas. Una hipótesis es que la elevación de IL-6 e IFN- $\gamma$  no sea sincrónica, y que el momento de la extracción haya sido demasiado pronto o demasiado tarde. Otra posibilidad es que el tratamiento previo con corticoides en la paciente haya influido sobre los niveles del mismo, pues se ha visto que los corticoides pueden actuar sobre el IFN- $\gamma$  en su mecanismo antiinflamatorio. Y por último, un síndrome de Autoanticuerpos anti-IFN- $\gamma$ <sup>e</sup> explicaría tanto el descenso de este en nuestros análisis, como la susceptibilidad de la paciente a la infección criptocócica.

En relación con nuestra paciente siguen sin estar claros los factores que le hicieron susceptible de sufrir una meningitis criptocócica. Era una persona previamente sana, VIH- con niveles de CD4 y CD8 dentro de la normalidad, y que en el exhaustivo estudio tras su ingreso solo se encontró una ligera inmunodeficiencia de tipo IgG, pero que no tendría relación con la enfermedad<sup>f</sup> y deberíamos considerarla una mera coincidencia. En cuanto a la puerta de entrada, lo más probable es que fuesen tierras contaminadas por excrementos de paloma, como veremos más adelante en la epidemiología. La paciente residía en una población rural y guardaba animales en su propiedad.

A continuación se ofrece un breve resumen de la bibliografía y una discusión en relación al caso expuesto

<sup>d</sup>Intervalo de referencia: 0-4

<sup>e</sup>Ver tabla de factores predisponentes a MC en pacientes VIH-. Cuadro 3

<sup>f</sup>La infección criptocócica se predispone por trastornos en la inmunidad celular, no en la humoral



#### 4.1. Epidemiología

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Síndromes</b></li> <li>· LINFOPENIA IDIOPÁTICA CD4+</li> <li>· PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR CON AUTOANTICUERPOS ANTIGM-CSF<sup>a</sup></li> <li>· AUTOANTICUERPOS ANTI-IFN<math>\gamma</math></li> <li>• <b>Enfermedades monogénicas</b></li> <li>· INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS POR MUTACIONES GATA2</li> <li>· ENFERMEDADES CRÓNICAS GRANULOMATOSAS</li> <li>· SÍNDROME DE JOB<sup>b</sup></li> <li>· SÍNDROME HIPER-IGM</li> <li>• <b>Comorbilidades</b></li> <li>· SARCOIDOSIS, ENFERMEDADES AUTOINMUNES, TRATAMIENTO ESTEROIDEO</li> <li>· ENFERMEDADES HEPÁTICAS</li> <li>· ACONDICIONAMIENTO EN TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO</li> </ul> <p><sup>a</sup>Factor estimulante colonias granulocito-macrófago  <sup>b</sup>Ambiente llamado Síndrome Hiper-IgE</p>
--

Cuadro 3: Factores predisponentes MC en pacientes no-VIH<sup>4</sup>

La criptococosis es una enfermedad causada por dos hongos del género *Cryptococcus*. Ambos se encuentran en el ambiente, y pasan al ser humano por inhalación. De entre sus 30 especies, son dos las responsables de la mayoría de infecciones en humanos: *C. neoformans* y *C. gattii*. *C. neoformans* se localiza generalmente en ambientes húmedos y sombreados, generalmente tierras contaminadas por heces de palomas. *C. Gattii* por su parte se encuentra en la corteza de los árboles, especialmente eucaliptos y pinos.

En 2009 un estudio del Centro de Control y Prevención de Enfermedades estimó la incidencia de la Meningitis criptocócica en hasta un millón de casos al año con hasta 600 000 fallecimientos anuales, de los cuales 500 000 se producirían solamente en África subsahariana<sup>4</sup>. Es tal su importancia que se estima que el Criptococo es el principal agente causal de meningitis en adultos en zonas con alta prevalencia de VIH, superando a la meningitis bacteriana. Afortunadamente, en Europa y Norte

América la incidencia de criptococosis vinculada con SIDA ha descendido dramáticamente desde la introducción de terapias antiretrovirales de gran actividad (TARGA) efectivas.

Sin embargo todavía quedan muchas zonas, especialmente en África y Asia, con una alta prevalencia de la enfermedad, ya sea por un acceso complicado al TARGA, o por mala adherencia al mismo.

Como hemos comentado el criptococo se comporta como un germen oportunista, y por lo general no genera enfermedad en sujetos sanos. Tradicionalmente se ha relacionado con pacientes VIH+, en especial aquellos con cifras de linfocitos T CD4+ < 200 cel/ $\mu$ L. El uso de tratamiento antifúngico profiláctico como prevención primaria del Criptococo no está recomendado debido a su coste, sus efectos adversos, y que no ha podido demostrar aumento de la supervivencia global<sup>5</sup>. La Organización Mundial de la Salud que recomienda un screening serológico de antígenos criptocócicos en aquellos pacientes asintomáticos con cifras de CD4 < 100 cel/ $\mu$ L que no hayan iniciado tratamiento TAR y que residan en áreas donde la prevalencia de antigenemia criptocócica sea superior al 3%.<sup>6</sup>

Por otra parte, aunque su incidencia palidezca respecta a la de MC asociada a VIH, encontramos el grupo de pacientes con meningitis criptocócica pero VIH-. Son pacientes en situación de inmunodeficiencia por defectos en la inmunidad celular, generalmente receptores de trasplantes, neoplasias hematológicas o tratamientos con glucocorticoides de larga duración. La meningitis criptocócica en pacientes previamente sanos es *a priori* inusual pero con una incidencia estimada de 100 000 individuos al año. Se han descrito casos por *C. neoformans* en pacientes sanos en el sudeste asiático<sup>7</sup> o por *C. gattii* en Australia y Norte América<sup>8</sup>. En una serie de casos de pacientes estadounidenses no-VIH afectados de criptococo se encontró que hasta un 30 % estaban sanos previamente a la infección.<sup>9</sup>

Con estos datos la hipótesis con la que se trabaja es que estos pacientes aparentemente sanos realmente no lo sean, y que detrás se esconda una inmunodeficiencia primaria o enfermedad autoinmune subclínica que no hayamos sabido o podido identificar. En el Cuadro 1 se ofrece una lista de inmunodeficiencias que se han asociado con la meningitis criptocócica. De ellas, la más relevante por frecuencia es la *Linfopenia Idiopática CD4+* (ICL). Un metanálisis reciente encontró infección por Criptococo en hasta el 27% pacientes

con ICL.<sup>10</sup>

## 4.2. Síndrome de restitución inmune en VIH

Antes de tratar el tema del SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA POST-INFECCIOSA (PIIRs) puede resultar interesante repasar otros síndromes clínicamente similares y que nos pueden recordar al PIIRs, aún si bien como veremos más adelante diferirán en su fisiopatología. Llamamos SÍNDROME INFLAMATORIO DE RESTITUCIÓN INMUNE, o IRIS por sus siglas en inglés<sup>g</sup>, a «la inflamación que causa un empeoramiento paradójico de infecciones preexistentes o desenmascara infecciones subclínicas como consecuencia de la mejora de la respuesta inmune ligada al inicio de la terapia antirretroviral en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana».<sup>11</sup> Se trata de pacientes que entre 2 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento antirretroviral comienzan con un empeoramiento clínico paradójico a pesar de una evolución favorable de los marcadores bioquímicos de infección o que no presentaban previamente síntomas de enfermedad. Entre los factores de riesgo para desarrollar un cIRIS<sup>h</sup> se incluyen fuerte estado de inmunodepresión inicial (Linfocitos CD4+ < 50 cel/ $\mu$ l), leucopenia en LCR, niveles bajos de IFN- $\gamma$  (Lo cual nos indica una respuesta pobre Th1 por parte de los Linfocitos CD4+) y una carga fúngica elevada de inicio. Su incidencia calculada oscila entre el 15 a 30% de personas VIH+ infectadas con *Cryptococo*.<sup>3</sup>

Echemos un ojo a la inmunología de los mecanismos de defensa. En un paciente VIH+ que aún no ha recibido terapia anti-retroviral lo que tendremos por definición es un defecto cuanti-cualitativo de las células T. Hay una pobre expresión de marcadores de respuesta inflamatoria como IFN- $\gamma$  o TNF- $\alpha$ , lo que indica un desacoplamiento entre las respuestas inmune innatas y adaptativas. El resultado es un sistema inmune incapaz de controlar la infección, con una pobre respuesta inflamatoria y donde los macrófagos no activados incluso podrían jugar un papel en la patogenia de la enfermedad, ayudando al hongo a penetrar en el sistema nervioso y a escapar del sistema inmune. Además los pobres resultados que arroja el tratamiento adyuvante con Corticoesteroides en pacientes que todavía no han recibido TAR<sup>12</sup> apunta al

que el daño viene principalmente dado por el patogeneidad del hongo, y que la respuesta inmune del huésped juega por ahora un papel menor. Algunas investigaciones<sup>13</sup> también plantean que el propio ambiente linfopénico previo al TAR parece influir en las células CD4 que quedan, haciéndolas más reactiva una vez aumente su población.

¿Qué ocurre pues en el IRIS? Tras el terapia con TAR un sistema inmune aletargado empieza a despertar y a recuperarse. Entra en contacto entonces con los antígenos del patógeno, hasta ahora no controlado, y se produce una rápida expansión y activación de los linfocitos CD4+ Th1 con activación de macrófagos y citoquinas inflamatorias, prominentemente IFN- $\gamma$  e IL-6.

En resumen, un sistema inmune en recuperación es confrontado a una gran carga antigénica, lo que lleva a una desmesurada activación de linfocitos CD4 y de macrófagos (respuesta sincrónica Th1-M1) lo que acaba provocando un daño inflamatorio. El mecanismo exacto del daño tisular no está claro, pero se postula que se puede deber a la acción combinada del edema cerebral provocado por la respuesta inmune aberrante, el propio efecto neurotóxico de los macrófagos o que el ambiente inflamatorio altere la homeostasis de las neuronas circundantes. Lo anteriormente descrito parece concordar con un estudio del 2015<sup>14</sup> en el que se estudió la mortalidad y riesgo de desarrollar un IRIS comparando distintos perfiles de citoquinas en LCR. En dicho artículo se encontró como con un perfil previo al TARGA pobre en IFN- $\gamma$ , pero alto en citoquinas como MCP-1 o MIP-1 $\alpha$ , se asociaba con mayor mortalidad y probabilidad de desarrollar un IRIS, así como una respuesta inmune excesiva de tipo Th1.

Por otra parte cabe reseñar brevemente que el IRIS no es un fenómeno exclusivo de la infección criptocócica, sino que se da también en otras patologías como la Tuberculosis. Tanto en el cIRIS como en el TBC-IRIS encontraremos en el LCR una elevación de las citoquinas de tipo Th1 como el IFN- $\gamma$ . Exclusivo del TBC-IRIS es la presencia de infiltración neutrofílica<sup>15</sup>. Además niveles previos elevados de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  con neutrofilia se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar TBC-IRIS; frente a la linfopenia y bajas concentraciones de IFN- $\gamma$  que nos servían de predictores en el cIRIS. Respecto al tratamiento, se han utili-

<sup>g</sup> Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

<sup>h</sup> Cryptococcal Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

zado empíricamente corticoesteroides con buenos resultados. No obstante, la bibliografía disponible al respecto es limitada.

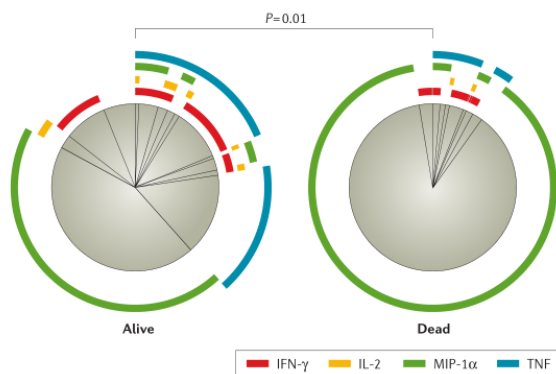


Figura 7: Fuente *Peter R. Williamson, et al*<sup>4</sup>  
Representación gráfica del perfil de citoquinas en sujetos VIH+ con Meningitis criptocócica. En los pacientes vivos a las 2 semanas se describe mayor concentración de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  al inicio, mientras que en los fallecidos a las 2 semanas de la infección se observaba una mayor proporción de de MIP-1 $\alpha$

#### 4.3. Meningitis criptocócica en pacientes previamente sanos y PIIRs

Veamos ahora qué ocurre en aquellos pacientes no infectados por el VIH. Antes de empezar es importante diferenciar entre dos grupos de pacientes. Por una parte tenemos los pacientes con una patología ya conocida que nos pueda explicar esa inmunodeficiencia. Es aquel grupo formado por pacientes con síndrome de Cushing, tratamiento corticoideo de larga duración, acondicionamiento para trasplante, tratamiento quimioterápico antineoplásico... Y por otra parte pacientes previamente sanos, aparentemente inmunocompetentes y sin ninguna patología que *a priori* nos explique el porqué de la enfermedad.

Estudios previos centraban el manejo de estos pacientes en el control microbiológico, buscando disminuir rápidamente la carga<sup>1</sup> en el cultivo de LCR. Se partía de la base que la clínica venía dada por la patogenicidad del germen y se intentaba potenciar el sistema inmune para controlar al mismo. Siguiendo este razonamiento se proponían ajustes a la baja del tratamiento inmunosupresor o

se recomendaban terapias con IFN- $\gamma$  en pacientes no-VIH refractarios al tratamiento

Sin embargo, se ha visto como disminuciones en la medicación inmunosupresora con el objetivo de potenciar el sistema inmune frecuentemente se asociaba con un síndrome inflamatorio similar al IRIS<sup>16</sup>. Es decir, en individuos previamente sanos en los que no ocurre un IRIS, nos encontrábamos sin embargo con una respuesta inmune desproporcionada. Esto supone un cambio de paradigma en el abordaje de estas enfermedades, y más concretamente en el caso de pacientes no VIH. Si analizamos los mecanismos patológicos de la enfermedad desde un punto de vista inmunológico nos damos cuenta que no es el germen el responsable de este deterioro paradójico. Es decir, no es el mal control microbiológico de la enfermedad lo que produciría el edema y mala evolución, sino que irónicamente es la propia respuesta inmune del organismo la culpable. Se propuso pues por primera vez en 2015 este nuevo síndrome al que llamamos PIIRs<sup>i</sup>, y viene dado por una «evolución clínica pobre con un estado mental deteriorado en pacientes previamente sanos y aparentemente inmunocompetentes con una meningo-encefalitis criptocócica, tras al menos 1 mes de terapia antifúngica con anfotericina y cultivos de LCR estériles».

La siguiente pregunta será ver quién es el responsable de esta inflamación. Al igual que en los casos VIH+, las células dendríticas producen una activación de los linfocitos T, con una importante respuesta inflamatoria evidenciada por la elevación de citoquinas inflamatorias IFN- $\gamma$  e IL-6. Sin embargo, a diferencia que el IRIS en el PIIRs lo que encontramos es una ineficiente activación de los macrófagos, lo cual acarrea inflamación mantenida y persistencia de antígenos fúngicos en el tejido. Es decir, en los pacientes VIH-, los linfocitos T funcionan correctamente y sin embargo hay una disociación Macrófago-Linfocito T en la que los macrófagos no son «correctamente activados» sino que permanecen en un estado alternativo menos eficaz en el control de la infección<sup>4</sup>. En el VIH, por el contrario, lo que ocurría inicialmente era que el defecto en la inmunidad celular impedía a los macrófagos ser activados correctamente (desacoplamiento respuesta innata y adaptativa), esto condicionaba a los linfocitos restantes y los hacía más patógenos. Posteriormente, tras el TARGA ya sí se producía la interacción linfocitos-macrófago y

<sup>i</sup>También llamado cPIIRs: *cryptococcal Post-infectious inflammatory response syndrome*

se desataba la ya descrita y desproporcionada respuesta inflamatoria.

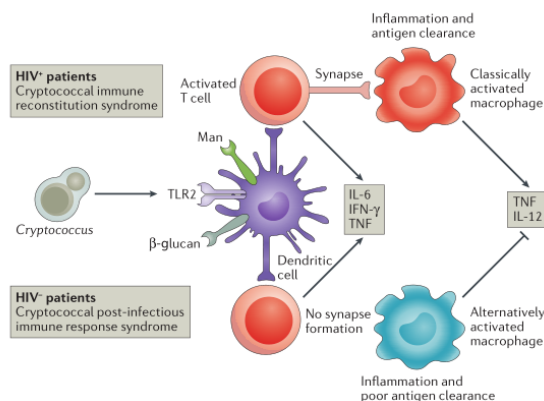


Figura 8: Fuente *Peter R. Williamson, et al*<sup>4</sup>

Esquema comparando el daño inflamatorio en sujetos VIH+ y VIH- con meningitis criptocócica. En pacientes VIH- previamente sanos observamos un deterioro clínico paradójico pese a una terapia antifúngica exitosa, que nos recuerda al IRIS.

En esta línea se ha visto como algunos sujetos previamente sanos y aparentemente inmunocompetentes realmente no eran tal, sino que se escondía un defecto en la señalización de los macrófagos, detectándose anticuerpos antiGM-CSF pero con función conservada de las células T.<sup>3</sup>

Al mismo tiempo y independientemente de que se detecten o no dichos anticuerpos, un estudio histopatológico encontró que los macrófagos presentes en el tejido cerebral de una serie de pacientes tenían una pobre capacidad de fagocitar las células fúngicas y que la mayoría pertenecían al subtipo M2. Esto era concordante con los niveles elevados de IL-10 y bajos de TNF- $\alpha$  observados en LCR. Además parece que la producción de IL-10 por parte de macrófagos M2 ha sido relacionada con enfermedades donde existe una pobre eliminación del patógeno o antígeno, como ocurre en la Lepra.<sup>4</sup>

#### 4.4. Tratamiento

A la hora de plantear el tratamiento debemos tener claro que actualmente la meningitis criptocócica en individuos previamente sanos tiene una elevada mortalidad y tasa de complicaciones. Una serie de pacientes en China<sup>7</sup> observó hasta un 29% de mortalidad (por cualquier causa) al año del diagnóstico. Otro aspecto para tener en cuenta es que el PIIRs habitualmente acaba manifestándose como Hipertensión Intracraneal o Hidrocefalia (con

más frecuencia que en el cIRIS). La hipertensión se asocia con un empeoramiento de los síntomas como cefaleas, náuseas, diplopia o alteraciones de la conciencia. Punciones lumbares terapéuticas para drenar líquido constituyen una estrategia válida para el control de la HIC. La implantación de Shunt también es una opción válida, si bien normalmente no es necesario en pacientes VIH+. En el grupo no-VIH sin embargo se ha descrito una mayor necesidad de válvula<sup>17</sup>, a causa de la mayor frecuencia de hidrocefalia y al presentar una respuesta inmune más robusta.

Solo ha sido recientemente gracias a un mayor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados, y la descripción propiamente dicha del PIIRs, que se ha empezado a desarrollar estrategias terapéuticas específicas y a intentar «manipular» la respuesta inmune en beneficio del paciente. En la actualidad el tratamiento se fundamenta en buscar un balance óptimo entre las defensas contra el germen y el propio daño ocasionado por el sistema inmune. Para ello es básico identificar ante que tipo de paciente nos encontramos (VIH o no-VIH) y como es su respuesta inmune en ese momento. Esto es, preguntarnos si deberíamos reforzar la respuesta inmune, o por el contrario, controlarla, pues es esta la causante del deterioro clínico del paciente.

Antes de hablar de tratamiento del PIIRs es interesante abordar primero el tratamiento del cIRIS. Como se ha explicado, una respuesta de tipo Th1 es fundamental para el control de la enfermedad en estos pacientes. Se ha observado como el uso adyuvante de Corticoides al inicio del diagnóstico se relaciona con un aumento de complicaciones, una mayor mortalidad y un pobre control del patógeno<sup>12</sup>. Otra vía en estudio es el uso de IFN- $\gamma$  en pacientes refractarios al tratamiento antifúngico. Al menos dos ensayos clínicos han mostrado cómo el tratamiento con IFN- $\gamma$ -1b puede ayudar a un mejor control inicial de la infección, especialmente en aquellos con niveles bajos de IFN- $\gamma$  previos al TAR. No obstante, son necesarios más estudios sobre sus indicaciones y riesgos, pues se ha visto que también podría precipitar la aparición de un cIRIS y su uso está desaconsejado en el PIIRs. En cuanto al grupo de pacientes no VIH, especialmente en el grupo de pacientes en tratamiento inmunosupresor post-transplante, la recomendación hasta ahora era reducir la dosis del inmunosupresor buscando potenciar la respuesta inmune frente a los patógenos. Sin embargo, se ha

visto que aumentar la respuesta inmune en pacientes con una infección del Sistema Nervioso Central podría no ser beneficioso sino todo lo contrario. A tenor de las últimas publicaciones, a un mejor entendimiento de los mecanismos de la enfermedad y a la experiencia clínica, ahora se proponen los Corticoides como un tratamiento eficaz en el control de la inflamación y alivio de los síntomas en el PIIRs.

En uno de los primeros artículos<sup>2</sup> sobre el PIIRs describen el caso clínico de dos pacientes similares al nuestro. El primero de ellos se trata de un varón de mediana edad, previamente sano y sin patología previa de interés. Al igual que nuestra paciente presentó un deterioro del estado mental a pesar de terapia antifúngica exitosa y cultivos estériles. En el transcurso del cuadro fue necesaria la implantación de un shunt ventricular. Como la clínica no mejoraba a los dos meses se decidió hacer un ensayo con IFN- $\gamma$ 1b (siguiendo la recomendación disponible en el Harrison y la experiencia previa con pacientes VIH+), sin embargo 10 días después el paciente se encontraba hipersomnoliento y con un descenso significativo del nivel de conciencia. Se decide entonces suspender el interferón e iniciar tratamiento empírico con Corticoides, describiendo una mejoría paulatina de los síntomas neurológicos.

El segundo caso se trata también de una paciente previamente sana y sin patología reseñable. Tras el tratamiento erradicador se inicia igualmente tratamiento empírico con corticoides mostrando respuesta progresiva a los mismo. Lo más reseñable del caso, es cómo al igual que en el nuestro, cada vez que se intentaba suspender o reducir la pauta de corticoides, la paciente se deterioraba clínicamente.

En el verano de 2017 se publicaron los primeros resultados de un estudio<sup>18</sup> sobre la utilidad de tratamiento corticoesteroideo en pacientes con PIIRs y que habían requerido de un Shunt para el control de la presión intracraneal. La inducción se hizo con dosis altas IV de metilprednisolona, dexametasona o prednisona oral, el mantenimiento con 20mg/día de prednisona durante 1-27 meses (mediana de 8 meses). Los resultados arrojados resultan esperanzadores; al mes del inicio del tratamiento más de la mitad de pacientes mostraban mejoría objetiva de los síntomas neurológicos. Y los corticoides fueron bien tolerados y no provocaron una recaída de la infección.

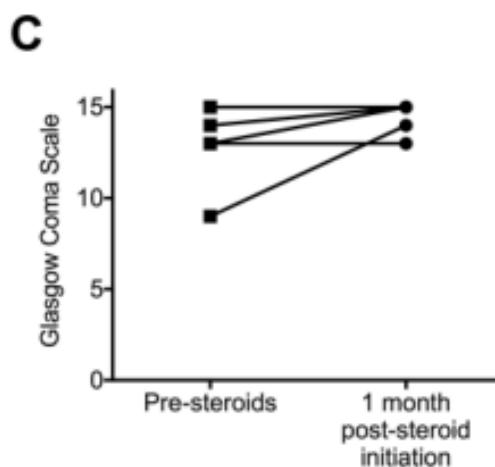


Figura 9: Fuente *Mehta GU, Panackal AA, Murali R, et al.*<sup>18</sup>

Evolución neurológica medida en la Escala de Coma Glasgow de los 8 pacientes con meningitis criptocócica, al inicio y al mes de iniciar tratamiento corticoideo.

## 5. Conclusiones

La meningitis criptocócica en pacientes VIH- sigue siendo una entidad rara e inusual, con una alta tasa de mortalidad y complicaciones y sobre la cual hay una importante falta de datos para guiar el diagnóstico o tratamiento. En la actualidad se considera que el PIIRs es el causante de la aparición de complicaciones una vez se ha alcanzado el control microbiológico.<sup>18</sup>

Somos conscientes de las debilidades de nuestro trabajo. Por una parte se trata de un único caso lo que limita la generalización y solidez de las conclusiones. Por otra, los análisis usados son de difícil acceso y algunos de ellos con identificación precaria en el LCR. Además, debido a la escasa muestra y limitaciones ya descritas, solo podemos realizar una descripción de los valores encontrados. No obstante, los resultados obtenidos nos resultan satisfactorios, pues si bien no coinciden completamente con lo esperado, la clínica, evolución y parte de las citoquinas analizadas sí que parecen confirmar nuestro diagnóstico clínico de PIIRs. Todo ello, unido a la revisión de la bibliografía disponible nos permiten afirmar que en nuestro caso se tomaron las medidas acertadas en cuanto al tratamiento y diagnóstico de la enfermedad. Por otra parte, basándonos en nuestra experiencia y la evidencia disponible creemos podría ser de utilidad

la realización precoz de un panel de citoquinas en LCR en pacientes VIH- con meningitis criptocócica, una vez esta se considere curada y el LCR quede estéril. En función de los resultados se plantearía iniciar tratamiento con corticoides, bien de forma preventiva, bien ante los primeros síntomas de edema cerebral.

En cuanto al tratamiento, la revisión de la bibliografía disponible pone de manifiesto tres aspectos fundamentales. Primero, las derivaciones ventriculo-peritoneales constituyen una estrategia útil. Segundo, intentar aplicar las estrategias usadas en pacientes VIH+ puede ser un error y acarrear graves consecuencias. Y por último, es necesario un cambio de perspectiva y replantearse el papel del sistema inmune en la enfermedad. Debemos entender el cuadro como un equilibrio dinámico de fuerzas entre el germen y la respuesta inmune del cuerpo contra este. De este modo resulta fundamental identificar en cada paciente a que situación nos enfrentamos y actuar en conse-

cuencia. Es así que el uso de corticoides, *a priori* desaconsejado por la evidencia clínica previa, paradójicamente va a resultar de gran ayuda en el pronóstico funcional y en el control de las secuelas neurológicas en pacientes con PIIRs .

Nos encontramos ante un nuevo campo de estudio de gran interés. Son necesarias más investigaciones que acaben de definir un perfil analítico de citoquinas que nos ayude en el diagnóstico y toma de decisiones. Además poco a poco deberíamos aspirar a poder reconocer los distintos síndromes y enfermedades que predisponen al cuadro, de cara a un mejor reconocimiento y prevención del mismo. Y por último, en concordancia con nuestra experiencia y las publicaciones más recientes, los Glucocorticoides se postulan como un tratamiento eficaz en el control del PIIRs . No obstante siguen siendo necesarios más trabajos que ayuden a determinar los regímenes adecuados de tratamiento e incluso la utilización de otras alternativas inmunomoduladoras.

## Referencias bibliográficas

1. Williamson, PR. Post-infectious inflammatory response syndrome (PIIRS): Dissociation of T-cell-macrophage signaling in previously healthy individuals with cryptococcal fungal meningoen- cephalitis. *Macrophage* 2016.
2. Panackal, AA, Wuest, SC, Lin, YC y col. Paradoxical Immune Responses in Non-HIV Crypto- coccal Meningitis. *PLOS Pathogens* 2015;11:1-27.
3. Panackal, AA, Williamson, KC, Beek, D van de, Boulware, DR y Williamson, PR. Fighting the Monster: Applying the Host Damage Framework to Human Central Nervous System Infections. *mBio* 2016;7:e01906-15.
4. Williamson, PR, Jarvis, JN, Panackal, AA y col. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immu- nology, diagnosis and therapy. *Nature Reviews Neurology* 2016;13:13-24.
5. Perfect, J, Dismukes, W, Dromer, F y col. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010;50:291-322.
6. Rapid Advice: Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children. World Health Organization Guidelines. 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299520/>.
7. Zhu, LP, Wu, JQ, Xu, B, Ou, XT, Zhang, QQ y Weng, XH. Cryptococcal meningitis in non-HIV- infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997–2007. *Medical Mycology* 2010;48:570-579.
8. Phillips, P, Galanis, E, MacDougall, L y col. Longitudinal Clinical Findings and Outcome among *Cryptococcus gattii* Patients in British Columbia. *Clinical Infectious Diseases* 2015.
9. Pappas, PG, Perfect, JR, Cloud, GA y col. Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus– Negative Patients in the Era of Effective Azole Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:690-699.
10. Esmadi, M, Steinmann, W y Ahmad, D. Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: Spectrum of op- portunistic infections, malignancies, and autoimmune diseases. *Avicenna Journal of Medicine* 2013;3:37.
11. Hidron, A y Gonzalez, A. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y afecciones fungicas. *Infectio* 2012;16:51-58.
12. Beardsley, J, Wolbers, M, Kibengo, FM y col. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *New England Journal of Medicine* 2016;374:542-554.
13. Chang, CC, Lim, A, Omarjee, S y col. Cryptococcosis-IRIS is Associated With Lower Cryptococcus- specific IFN-gamma Responses Before Antiretroviral Therapy but Not Higher T-Cell Responses During Therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:898-906.
14. Jarvis, JN, Meintjes, G, Bicanic, T y col. Cerebrospinal Fluid Cytokine Profiles Predict Risk of Early Mortality and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Associated Crypto- coccal Meningitis. *PLOS Pathogens* 2015;11. Ed. por Alspaugh, JA:e1004754.
15. Marais, S, Meintjes, G, Pepper, DJ y col. Frequency, Severity, and Prediction of Tubercu- lous Meningitis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 2012;56:450-460.
16. Sun, HY, Alexander, BD, Huprikar, S y col. Predictors of Immune Reconstitution Syndrome in Organ Transplant Recipients With Cryptococcosis: Implications for the Management of Immu- nosuppression. *Clinical Infectious Diseases* 2014;60:36-44.
17. Pappas, PG. *Cryptococcal Infections in Non-Hiv-Infected Patients*. 2013.
18. Mehta, GU, Panackal, AA, Murayi, R, Bennett, JE, Williamson, PR y Chittiboina, P. Cortico- steroids for shunted previously healthy patients with non-HIV cryptococcal meningoen- cephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2018;89:219-220.