

Meningoencefalitis por *Candida* en paciente inmunocompetente: Reporte de caso

Candida meningoencephalitis in an immunocompetent patient: Case report

Juan Camilo Cotua Urzola (1), Luis Alfredo Blanco Castiblanco (2), Ruben Mauro Vergara Retamoza (3)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las infecciones por hongos en el sistema nervioso central son cada vez más frecuentes debido al aumento de las poblaciones en riesgo; son principalmente de carácter oportunista y poco comunes en pacientes sin inmunocompromiso.

PRESENTACIÓN DE CASO: Un hombre de 28 años, sin antecedentes médicoquirúrgicos de importancia, consultó al servicio de urgencias por cefalea refractaria, precedida de picos febriles y signos meníngeos, se le hizo punción lumbar con posterior hallazgo microbiológico de *Candida glabrata* en líquido cefalorraquídeo. Se descartó previamente causal de inmunocompromiso incluyendo coinfección por VIH, colagenosis, neoplasias e incluso falta de inmunización durante la infancia.

DISCUSIÓN: Se estiman cerca de 70.000 especies de hongos formalmente descritas, de las cuales 300 podrían mostrar virulencia en los humanos, con múltiples formas de presentación en sistema nervioso central, principalmente meningitis, encefalitis, hidrocefalo, absceso cerebral e ictus, todos condicionados por un factor predisponente u estado inmunológico del hospedero, planteándose incluso algún grado de inmunodeficiencia sobre receptores tipo Toll like, que limiten la unión a PAMPs y posterior progresión de infección.

PALABRAS CLAVE: Meningoencefalitis; Meningitis fúngica; Encefalitis; Candidiasis (DeCS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Fungal infections of the central nervous system are increasingly frequent due to the increase in populations at risk. They are mainly opportunistic, and uncommon in non-immunocompromise patients.

CASE PRESENTATION: A 28-year-old man, without a significant medical and surgical history, consulted the emergency department for refractory headache, accompanied by fever and meningeal signs, a lumbar puncture lead to the subsequent microbiological finding of *Candida glabrata* in cerebrospinal fluid. Immunocompromise was ruled out, including HIV coinfection, collagen, neoplasms and even lack of immunization during childhood.

DISCUSSION: About 70,000 formally described fungal species are estimated, of which 300 could show virulence in humans, with multiple forms of presentation in the central nervous system, mainly meningitis, encephalitis, hydrocephalus, brain abscess and stroke, all conditioned due to a predisposing factor or immune status of the host, even considering some degree of immunodeficiency on Toll like receptors, which limit the binding to PAMPs and subsequent progression of infection at the height of the CNS.

KEYWORDS: Meningoencephalitis; Fungal meningitis; Encephalitis; Candidiasis (MeSH).

(1) Neurólogo clínico, Clínica Salud Social y Neurosabanas, Sincelejo-Sucre. Colombia.

(2) Médico urgencias – UCI, Clínica Salud Social, Sincelejo-Sucre. Colombia.

(3) Médico urgencias, IPS vida Plena, Sincelejo-Sucre. Colombia.

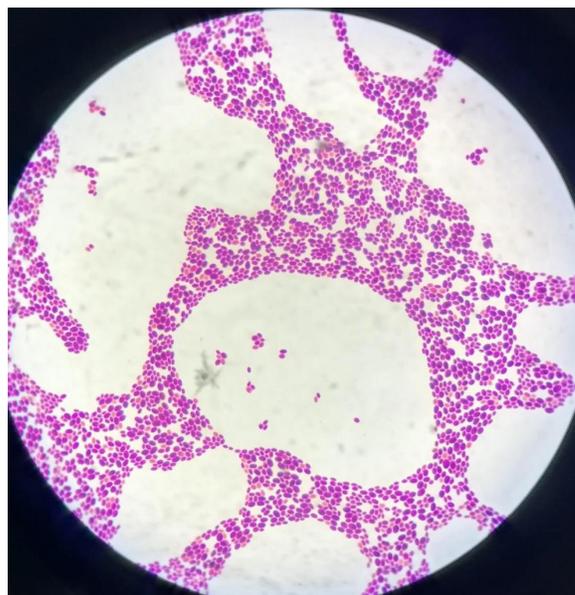
INTRODUCCION

La meningoencefalitis es una condición clínica de presentación variable, que incluye desde formas leves y benignas hasta el compromiso severo del estado de conciencia o la muerte. Su etiología es diversa, y la bacteriana es la de mayor frecuencia. Las infecciones fúngicas del sistema nervioso central, son cada vez más frecuentes debido al aumento de las poblaciones en riesgo (1); son principalmente oportunistas y poco probables en pacientes sin inmunocompromiso (2-5). Algunas condiciones, podrían predisponer al desarrollo de ciertos agentes específicos; la asociación enfermedad/tratamiento y factores genéticos, terapia antibiótica prolongada, neutropenia, terapia con esteroides, trasplante, enfermedad granulomatosa crónica, Deficiencia de Caspasa Reclutadora del Dominio de Proteína 9 (CARD9), neurocirugía, dispositivos contaminados y prematuridad (6).

Presentación del caso

Se presenta el caso de un adulto joven de 28 años, con antecedente único de tiña pedis politratada, de larga data, que consultó por episodios de cefalea bitemporal, pulsátil opresiva, asocia foto y fonofobia, intensidad 8/10, que no mejoró a pesar de administración de múltiples analgésicos, y que modifica con cambios posicionales y maniobras de valsalva. El cuadro se acompañaba de picos febriles no cuantificados, somnolencia, irritabilidad, y malestar general. Ante los signos de alarma sistémicos y sugestivos de hipertensión intracraneana, se realizaron neuroimágenes que no mostraban lesiones; y se hizo punción lumbar para estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el que se encuentra presión de apertura 35 mm/Hg, y un citoquímico con proteínas 778 mg/L, glucosa 56 mg/dl, leucocitos 38 /mm³, 100% mononucleares; no se observaron bacterias, test KOH positivo con presencia de levaduras sueltas ++, levaduras gemadas +, VDRL no reactivo, coloración tinta china positivo, coloración Ziehl Neelsen no se observan BAAR; corroborándose mediante cultivo para hongos (figuras 1 y 2), crecimiento de *Candida glabrata* sensible a equinocandinas y anfotericina B.

Adicionalmente se realizó tamizado para definir causas adquiridas de inmunocompromiso, cultivos de fluidos corporales (hemocultivo y urocultivo), Elisa VIH de V generación, panel inmunológico (antiDNA, ANA, ANCA, complemento C3-C4), imágenes por tomografía computarizada, obteniendo en todas las pruebas evaluadas resultados negativos; simultáneamente se definió junto con servicio de infectología el inicio de anfotericina B Deoxicolato (AmB-



**Figura 1. Tinción de gram en LCR. Se observan levaduras que coloran con la tinción.
Fuente propia del caso.**



**Figura 2. Colonias de *Candida glabrata* en medio de cultivo Sabouraud con gentamicina y cloranfenicol de Biomerieux
Fuente propia del caso.**

D) propuesta para 21 días, tolerando satisfactoriamente esquema terapéutico, con la posterior desaparición de los síntomas y sin recurrencia de eventos.

DISCUSIÓN

Las neuroinfecciones fúngicas, son una condición rara, pero que suelen poner en riesgo la vida del paciente, tienen su principal sustrato en huéspedes inmunocomprometidos (VIH, colagenosis, drogas inmunosupresoras, diabetes, inmunodeficiencias, trastornos oncológicos, etc.), y son infrecuentes en pacientes inmunocompetentes.

El caso presentado refleja ese infrecuente y llamativo contexto de pacientes sin inmunodeficiencias adquiridas pero en los cuales no se descarta una probable inmunodeficiencia parcial primaria, que converja en la deficiencia del dominio de activación/reclutamiento de la caspasa 9, lo cual dificultaría el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs-PRR) y por ende la nula activación de receptores tipo Toll-like, que inicien el proceso opsonización para posterior lisis del agente patógeno.

La deficiencia de CARD9 es un trastorno raro del sistema inmune con patrón de herencia autosómico recesivo, causado por mutaciones en el gen de la familia dominio/reclutamiento de la caspasa 9 -CARD9-; lo cual conduce a una mayor susceptibilidad a ciertas infecciones fúngicas, particularmente la candidiasis y ciertos tipos de dermatofitosis (7).

Adicionalmente la población afectada por la deficiencia de CARD9 no parecen tener un mayor riesgo de infecciones causadas por otros tipos de microorganismos oportunistas

como bacterias, virus o parásitos, pero si demuestran una mayor tendencia a las micosis invasoras (7-8).

La susceptibilidad genética a enfermedades fúngicas en pacientes sanos ha ganado interés en los últimos años (9). En particular, los errores innatos de inmunidad (interleucina-17; IL17F, IL 17RA, IL 17RC, STAT1) y la descrita deficiencia CARD9 en individuos con micosis sin inmunosupresión aparente, y en los cuales se han detectado casos esporádicos de meningitis por *Candida* (10-11).

CONCLUSION

La presentación clínica de las micosis cutáneas en nuestro medio suele ser relativamente frecuente, incluso aquellas refractarias a tratamiento antimicótico (12). En este contexto de variabilidad clínica atípica se incluyen aquellas que sumadas a condiciones como encefalitis por *Candida*, dermatofitosis invasiva y endocrinopatías se correlacionan con errores propios inmunitarios, sobre todo mutaciones para CARD9. Es de importancia recalcar en nuestro caso, que la infecciones fúngicas del sistema nervioso central son infrecuentes en pacientes inmunocompetentes, y el hongo que más se presenta es el criptococo. El microorganismo encontrado en nuestro paciente, *Candida glabrata*, es menos frecuente, y se asocia a algunas condiciones específicas como infecciones nosocomiales, que no estaban presentes en nuestro caso factor asociado, por lo que se insiste en la posibilidad de algún trastorno específico de inmunidad para este tipo de microorganismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Góralaska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection*. 2018;46(4):443-459. DOI: 10.1007/s15010-018-1152-2.
- Murthy JM, Sundaram C. Fungal infections of the central nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1383-401. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00095-X.
- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J Fungi (Basel)*. 2017;3(4). pii: E57. DOI: 10.3390/jof3040057.
- Brumble LM, Reza MB, Dhakal LP, Cruz G, Abu Saleh OM, Heckman MG, et al. Fungal infections of the central nervous system: clinical, radiographic and laboratory manifestations. *J Microbiol Exp*. 2017;5:00167.
- Gavito-Higuera J, Mullins CB, Ramos-Duran L, Olivas Chacon CI, Hakim N, Palacios E. Fungal infections of the central nervous system: a pictorial review. *J Clin Imaging Sci*. 2016;6:24. DOI: 10.4103/2156-7514.184244.
- McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, Kontoyianis DP, Walsh TJ. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med*. 2014;371(2):150-60. DOI: 10.1056/NEJMra1216008.
- Alves de Medeiros AK, Lodewick E, Bogaert DJ, Haerynck F, Van Daele S, et al. Chronic and invasive fungal infections in a family with CARD9 deficiency. *J Clin Immunol*. 2016;36(3):204-9. DOI: 10.1007/s10875-016-0255-8.
- Corvilain E, Casanova JL, Puel A. Inherited CARD9 deficiency: invasive disease caused by ascomycete fungi in previously healthy children and adults. *J Clin Immunol*. 2018;38(6):656-693. DOI: 10.1007/s10875-018-0539-2.
- Vinh DC. Insights into human antifungal immunity from pri-

- mary immunodeficiencies. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(10):780-92. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70217-1.
10. Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, Schäffer AA, Woellner C, Salzer U, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1727-35. DOI: 10.1056/NEJMoa0810719.
11. Dreniak A, Gazendam RP, Tool AT, van Houdt M, Jansen MH, van Hamme JL, et al. Invasive fungal infection and impaired neutrophil killing in human CARD9 deficiency. *Blood.* 2013;121(13):2385-92. DOI: 10.1182/blood-2012-08-450551.
12. Gavino C, Cotter A, Lichtenstein D, Lejtenyi D, Fortin C, Legault C, et al. CARD9 deficiency and spontaneous central nervous system candidiasis: complete clinical remission with GM-CSF therapy. *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):81-4. DOI: 10.1093/cid/ciu215.