

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Cartas científicas

### Hidrocefalia aguda como forma de presentación de aspergilosis diseminada

#### *Acute hydrocephalus as a presentation form of disseminated aspergilosis*

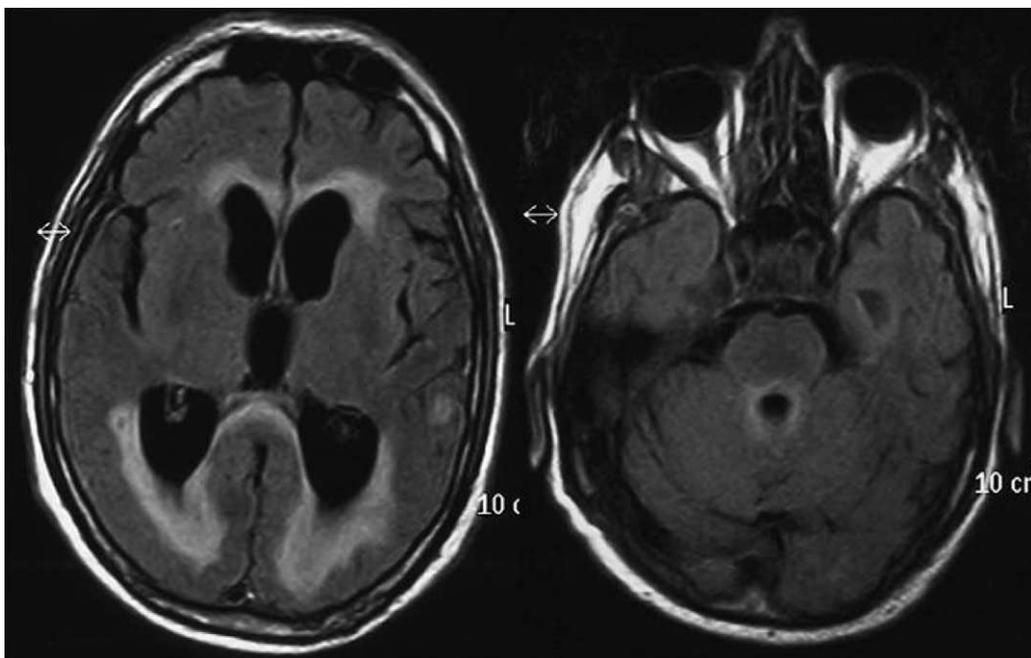
Sr. Editor:

La aspergilosis es una micosis característica de inmunodeprimidos, como pacientes con neutropenia, trasplante o tratados con esteroides e inmunosupresores<sup>1</sup>. La aspergilosis pulmonar, sinusal y diseminada son las formas clínicas más frecuentes, y sin embargo la meningoencefalitis es una manifestación excepcional<sup>2</sup>. Se presenta un caso de aspergilosis diseminada por *Aspergillus fumigatus* con afectación pulmonar y cerebral, complicada con hidrocefalia aguda, y se revisan las principales características clínicas de esta entidad.

Se trata de un varón de 64 años con antecedente de colitis ulcerosa, tratado durante el último mes con prednisona (40 mg/día) por recidiva. Ingresó por abdomen agudo secundario a vólvulo de sigma que precisó colectomía subtotal con ileostomía. En el postoperatorio inmediato presentó fiebre e infiltrados pulmonares bilaterales compatibles con neumonía. El cultivo del aspirado traqueal fue negativo y recibió tratamiento con meropenem y ciprofloxacino con buena respuesta clínica y mejoría radiológica. Una semana más tarde desarrolló clínica neurológica subaguda de instauración progresiva (parestesias en miembro inferior izquierdo, paresia de miembro inferior derecho y dificultad para la marcha). En la exploración destacaba nistagmo horizonte-rotatorio, diplopía vertical, disimetría talón-rodilla y ataxia, sugestivos de afectación de tronco encefálico, con posterior aparición de fiebre (38 °C), disminución del nivel de conciencia y oftalmoparesia. En la analítica destacaba leucocitosis (leucocitos  $11,8 \times 10^9/l$ ) y proteína C reactiva elevada (129 mg/l). En la tomografía computarizada (TC) craneal existía hidrocefalia tetraventricular con reabsorción transependimaria y en la TC torácica infiltrados nodulares cavitados bilaterales. Se colocó derivación ventricular externa, obteniéndose líquido cefalorraquídeo (LCR) con baja presión y estudio citoquímico normal (leucocitos 0, glucosa 92 mg/dl, proteínas 10 mg/dl). Se inició terapia empírica con vancomicina, meropenem y ampicilina, con leve mejoría del nivel de conciencia, persistiendo la fiebre y los déficits neurológicos focales. Se realizó broncoscopia, que mostró placas blanquecinas a nivel bronquial sugestivas de infección fúngica. Ante la sospecha de aspergilosis diseminada se inició terapia con voriconazol (4 mg/kg/12 h) y caspofungina (50 mg/día). La situación clínica y neurológica se estabilizó en los días siguientes, con remisión de la fiebre y mejoría del nivel de conciencia. La resonancia magnética (RM) craneal mostró múltiples defectos de difusión sugestivos de lesiones isquémicas en lóbulos temporales, frontal derecho, cápsula interna, cerebelo y tronco, así como hidrocefalia tetraventricular con realce endependimario de cuarto ventrículo y flujo

conservado en acueducto de Silvio (fig. 1). La RM medular mostró un área de infarto subagudo a nivel dorsal (fig. 2). La biopsia bronquial y el lavado broncoalveolar se procesaron para cultivo de aerobios, aislándose *Aspergillus fumigatus* en agar sangre y agar chocolate, así como en el cultivo de hongos (en medios de Sabouraud con cloranfenicol y Sabouraud con cloranfenicol y acitidiona), tanto a 30 como a 37 °C de incubación. Para su identificación se realizó un subcultivo en agar dextrosa/patata y tinción con azul de lactofenol. En el lavado broncoalveolar se realizó una observación directa con blanco de calcoflúor, donde se observaron hifas tabicadas, siendo también positivo el antígeno galactomanano con un valor de 8,0. En la biopsia bronquial solo se observó un proceso inflamatorio agudo sin evidencia de infiltración fúngica. Tras una semana de terapia antifúngica se efectuó revisión quirúrgica del drenaje externo para evaluar la colocación de una derivación definitiva de LCR. El procedimiento se complicó con deterioro de conciencia secundario a hemorragia ventricular que precisó intubación y ventilación mecánica, falleciendo el paciente a los 16 días de terapia antifúngica a causa de una neumonía nosocomial. Los cultivos seriados de LCR obtenidos a través de la derivación externa fueron reiteradamente negativos, así como el antígeno galactomanano en suero y LCR. La reacción en cadena de la polimerasa frente a *Aspergillus fumigatus* fue positiva en el LCR procesado a las 2 semanas de tratamiento antifúngico. No se realizó estudio necropsico.

El caso presentado ilustra las manifestaciones clínicas de la aspergilosis diseminada en el paciente inmunodeprimido, que cursó con afectación pulmonar (neumonía necrotizante, confirmada por cultivo y antígeno galactomanano positivo en muestras respiratorias) y de sistema nervioso central (cerebral y medular, confirmada por técnicas de imagen y amplificación de ADN en LCR). En los pacientes inmunodeprimidos con aspergilosis, la forma diseminada o cerebral representa aproximadamente un 10%<sup>3</sup> y se caracteriza por su elevada mortalidad<sup>1,4</sup>. Cuando afecta al sistema nervioso central, la presentación clínica es muy variable, en forma de meningitis, ventriculitis, aracnoiditis espinal, granulomas y abscesos cerebrales, que de forma ocasional puede complicarse a largo plazo con hidrocefalia<sup>2</sup>. La hidrocefalia aguda como complicación de una aspergilosis cerebral es, sin embargo, una situación muy infrecuente. La nula reacción inflamatoria del LCR, así como los hallazgos de TC y RM (afectación de plexos coroideos sin clara causa obstructiva), sugieren afectación inflamatoria fúngica limitada al epéndimo. La presencia de lesiones isquémicas compatibles con microinfartos y émbolos sépticos cerebrales y espinales sugiere una diseminación hematogena de origen pulmonar. El diagnóstico de la aspergilosis cerebral es habitualmente complicado, puesto que los cultivos de LCR suelen ser negativos y la biopsia leptomeníngea no suele ser concluyente, por la dificultad para identificar hifas sobre la trama vascular del plexo coroideo. Las técnicas moleculares para detectar ADN fúngico en LCR han obtenido resultados prometedores<sup>5</sup>. En el caso presentado, tanto los cultivos como el antígeno de LCR fueron negativos y solo la amplificación de



**Figura 1.** RM cerebral en secuencia FLAIR que muestra hidrocefalia tetraventricular con realce epidimario de cuarto ventrículo y flujo conservado en acueducto de Silvio.

ADN permitió confirmar la infección leptomeníngea, pudiendo considerarse estas técnicas como complementarias en el diagnóstico de la aspergilosis cerebral. Para el manejo de la hidrocefalia asociada a aspergilosis cerebral se han usado técnicas de derivación transitoria o definitiva (ventriculostomía y derivación ventriculo-peritoneal), pero al tratarse de casos aislados no se ha podido

establecer la estrategia más apropiada. En nuestra opinión, y de acuerdo con la experiencia previa<sup>4</sup>, no existe contraindicación para colocar drenaje ventricular permanente, como es práctica habitual en la hidrocefalia secundaria a criptococosis<sup>6</sup>. Aunque en las distintas guías terapéuticas no existe una recomendación uniforme de tratamiento combinado de la aspergilosis invasiva<sup>7,8</sup> su uso debe



**Figura 2.** RM de columna cervical y dorsal en secuencia T2 que muestran infarto medular subagudo a nivel D7.

considerase en ciertas situaciones como infección del sistema nervioso, neumonía con insuficiencia respiratoria, afectación extensa o cavitada, infección diseminada con sepsis grave e inmunosupresión severa no corregible. Estas recomendaciones de terapia combinada se basan en estudios no aleatorizados que han obtenido respuesta favorable hasta en el 50% de los casos<sup>9</sup>. A pesar de esta estrategia, nuestro paciente falleció tras una complicación quirúrgica, confirmando el mal pronóstico general de la aspergilosis cerebral, que está también condicionado por la inmunodeficiencia subyacente y la precocidad con que se inicie el tratamiento.

En conclusión, la aspergilosis cerebral debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la patología neurológica del paciente inmunodeprimido, especialmente si existe afectación pulmonar asociada. La hidrocefalia aguda arreactiva puede ser su expresión inicial, que debe sospecharse en presencia de microinfartos o plexitis coroidea. Las técnicas moleculares pueden ser de gran utilidad en casos seleccionados.

### Bibliografía

- Buchheid D, Hummel M, Diehl S, Hehlmann R. Fatal cerebral involvement in systemic aspergillosis: a rare complication of steroid-treated autoimmune bicytopenia. *Eur J Haematol.* 2004;72:375–6.
- Moling O, Lass-Floerl C, Verweij PE, Porte M, Boiron P, Prugger M, et al. Case Reports. Chronic and acute Aspergillus meningitis. *Mycoses.* 2002;45:504–11.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32:358–66.
- Casey AT, Wilkins P, Uttley D. Aspergillosis infection in neurosurgical practice. *Br J Neurosurg.* 1994;8:31–9.
- Hummel M, Spiess B, Kentouche K, Niggemann S, Böhm C, Reuter S, et al. Detection of Aspergillus DNA in cerebrospinal fluid from patients with cerebral aspergillosis by a nested PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3989–93.
- Park MK, Hoshenthal DR, Bennett JE. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting. *Clin Infect Dis.* 1999;28:629–33.
- Mensa J, Cámara R, Carreras E, Cuenca-Estrella M, García-Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Treatment of fungal infections in patients with hematologic neoplasia. *Med Clin (Barc).* 2009;132:507–21.
- Gubler C, Wildi SM, Imhof A, Schneemann M, Müllhaupt B. Disseminated invasive aspergillosis with cerebral involvement successfully treated with caspofungin and voriconazole. *Infection.* 2007;35:364–6.
- Ruiz-Camps I. Combination therapy for invasive aspergillosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29 Suppl 2:38–42.

Ismael Said Criado<sup>a,\*</sup>, Elia Gómez G. de la Pedrosa<sup>b</sup>, Alicia de Felipe Mimbres<sup>c</sup> y Vicente Pintado García<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismael.said@gmail.com (I. Said Criado).

doi:10.1016/j.eimc.2012.02.009

### La aspergilosis cerebral en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

#### *Cerebral aspergillosis in an human immunodeficiency virus infected patient*

Mujer de 36 años de origen marroquí, sin antecedentes de interés, que ingresó por cefalea intensa y progresiva de 3 meses de evolución, náuseas, fotofobia y sensación febril. La exploración

sistémica y neurológica no mostró alteraciones. En las pruebas realizadas destacaba PCR 3 mg/dl, con hemograma, iones y función hepática y renal normales. En la TC craneal con contraste se apreciaron 2 lesiones encefálicas (temporal y cerebelosa izquierdas) con captación de contraste nodular y edema intenso. En la RM se observaron múltiples lesiones en todo el encéfalo, de las que la mayor era la temporal izquierda, con captación de contraste, edema y efecto masa (fig. 1). La serología VIH fue positiva por ELISA y confirmada por Western blot, y el recuento de linfocitos CD4 fue de 17/mm<sup>3</sup>.

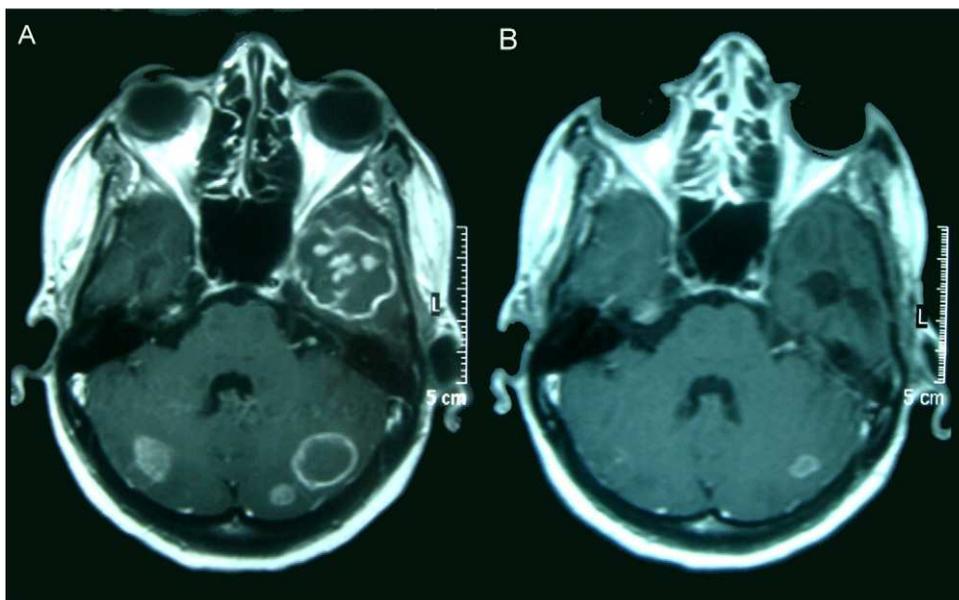


Figura 1. RM (T1 con contraste) en el momento de la presentación del cuadro de aspergilosis cerebral (A) y tras 16 meses de tratamiento antifúngico y antirretroviral (B).