

Caso clínico: Meningoencefalitis por *Candida krusei*

(Case report: Meningoencephalitis caused by *Candida krusei*)

Alexánder Expósito Lara^{(1)*}, Larisa Durán Gil⁽²⁾

(1) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(2) Instituto Cardiocentro Pediátrico William Soler, La Habana, Cuba, 10800, www.cardiows.sld.cu

*Correspondencia: Dr. Alexánder Expósito Lara, Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur 1 ½, EC060155 Riobamba, Ecuador, correo electrónico: expositolaralexander@yahoo.com, teléfono: +593 998 753 813

Artículo recibido el 15.10.2017, aceptado el 17.11.2017

RESUMEN

Los procesos infecciosos del sistema nervioso presentan una elevada morbilidad y mortalidad, debido a esto es necesario un diagnóstico certero y rápido por parte del equipo médico de urgencia. En este trabajo se reporta el caso de un paciente tratado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Andino de la ciudad de Riobamba de Ecuador. Se trata de un paciente de 46 años de edad que presenta un síndrome convulsivo de etiología infecciosa que se interpreta como una meningoencefalitis. El resultado del cultivo de líquido cefalorraquídeo señala como agente etiológico una especie de *Candida* poco frecuente: *Candida krusei*. Desde su ingreso el paciente necesitó ventilación mecánica invasiva y se le administró tratamiento antibiótico y antiviral hasta ir descartando etiologías bacterianas, virales o parasitarias. Al quinto día se aislaron más de 35 000 Unidades Formadoras de Colonias de *Candida krusei*, por lo que se indicó tratamiento antimicótico con Voriconazol. Se realizaron estudios de imagen, lo que incluyó tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) que mostraron edema cerebral en corteza temporal excluyéndose procesos expansivos. Paciente se retira del ventilador mecánico y es dado de alta de la UCI con afasia sensitiva y hemiparesia izquierda. Durante su estancia en la sala de medicina interna el paciente se somete a rehabilitación con evolución favorable.

Palabras clave: Meningoencefalitis, Síndrome convulsivo, *Candida krusei*, Afasia sensitiva, Voriconazol

ABSTRACT

Infectious processes of the nervous system produce high morbidity and mortality and because of this, it is necessary an accurate and opportune diagnosis. In this paper we report the case of a patient treated in the Intensive Care Unit (ICU) of the Hospital Andino of the city of Riobamba of Ecuador. It consist of a 46 years old patient that presents a seizure syndrome of infectious etiology that is interpreted as meningoencephalitis. Results of cerebrospinal fluid culture shows the presence of a rare specie of *Candida*: *Candida krusei*. From the first day of hospitalization the patient needed invasive mechanical ventilation, antimicrobial and antiviral treatment while a bacterial, viral or parasitic etiology was identified. On the 5th day more than 35 000 Colony Forming Units of *Candida krusei* were isolated, therefore an antifungal treatment with Voriconazole was indicated. Imaging studies were carried out including, Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI), which showed cerebral edema in the temporal cortex and that expansive processes were excluded. The patient is removed from the mechanical ventilator and was discharged form the ICU presenting sensory aphasia and left hemiparesis. During his stay in the internal medicine unit of the hospital, the patient underwent rehabilitation and showed a favorable evolution.

Keywords: Meningoencephalitis, Convulsive syndrome, *Candida krusei*, Sensitive aphasia, Voriconazole

1. Introducción

El diagnóstico oportuno y eficaz de las infecciones del sistema nervioso central (SNC) siempre ha constituido un reto para los médicos de urgencias, debido a diferentes presentaciones de

las meningoencefalitis y sus diferentes etiologías infecciosas. Los patógenos varían según el foco infeccioso secundario, la ubicación geográfica del paciente, el estado de inmunidad, la vacunación, la edad, entre otros aspectos (1).

La meningoencefalitis (ME) continua siendo una causa de morbilidad y mortalidad importante en la actualidad, se reportaron en el 2004, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente 350 000 muertes por dicha patología, con una incidencia aproximada de 700 000 casos a nivel mundial (2).

Las infecciones del SNC pueden clasificarse según la forma de presentación en ME agudas y subagudas, según la localización del foco infeccioso (abscesos, empiema subdural, mielitis-absceso epidural) y según el agente causante en bacterias, víricas, micóticas, parasitarias y por infecciones por toxinas bacterianas.

Dentro de las etiologías, encontramos con menor frecuencia las infecciones por hongos, las que suelen ser difíciles de diagnosticar si no se tienen presente en el diagnóstico diferencial. Habitualmente ocurren en sujetos inmunodeprimidos, pero algunos como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitis* pueden afectar a sujetos sanos. Las micosis más frecuentes del SNC son secundarias a *C. neoformans* y *C. albicans*, y le continúan *Coccidioides*, *Aspergillus* y *Cigomicetos* (3).

Específicamente, *Candida krusei* es una levadura perteneciente al género *Candida*. Las células mayores son cilíndricas, de hasta 25 mm de largo. Las colonias separadas exceden con frecuencia los 5 mm de diámetro sobre malta-glucosa a 25°C.

Es un patógeno nosocomial que principalmente afecta a pacientes inmunodeprimidos y a aquellos con neoplasias hematológicas. Tiene una resistencia natural a fluconazol, un agente antimicótico estándar. Se encuentra con mayor frecuencia en pacientes que han tenido exposición previa al fluconazol, aunque hay pruebas contradictorias acerca de si el fluconazol debe ser utilizado con fines profilácticos. La infección por *C. krusei* es una fungemia rara (4).

Este trabajo tiene como objetivo exponer la información científica y la experiencia de los autores en el manejo de este caso clínico, alimentado el contenido con publicaciones de otros autores.

En este artículo se utilizó como fuente de información la historia clínica del paciente, previo consentimiento informado del familiar por el estado neurológico del paciente; se procesaron los datos bajo un método analítico y sintético conformando la estructura de presentación de casos. Se adjuntó en la discusión el contenido bibliográfico relacionado con el tema, la información se recabo de diferentes artículos publicados en revistas de alto impacto.

2. Información del paciente

Paciente masculino, mestizo de 46 años de edad que trabaja como chofer de buses interprovinciales ingresa la UCI del Hospital Andino de la ciudad de Riobamba de Ecuador. El paciente no refiere sin antecedentes patológicos de interés, con historia actual de su enfermedad que refleja cefalea holocraneana de mediana intensidad con alteraciones conductuales de irritabilidad de 15 días de evolución, cuadro que se intensificó en los últimos tres días con intensa cefalea frontal que se irradiaba hacia la región occipital que aliviaba ligeramente con analgésicos orales, acompañada de vómitos, en número de cuatro por día, biliosos, fiebre referida no constatada por termómetro, malestar general y decaimiento. El día de su ingreso el paciente debutó con convulsiones tónico clónicas generalizadas que cedieron con medidas anticonvulsivantes en emergencia, situación clínica que empeora con la toma de consciencia y que lleva a permeabilizar la vía aérea a través de intubación orotraqueal.

Antecedentes quirúrgicos: no referidos

Antecedentes familiares: no referidos.

Alergias a medicamentos: no referidos.

Ocupación: chofer profesional de buses interprovinciales.

3. Examen físico

Se recibió paciente con el siguiente examen físico (datos positivos):

- Mucosas secas normocoloreadas
- Aparato cardiovascular: apoyado con norepinefrina a dosis de 0,2 mcg/kg/min, tensión ar-

terial 110/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 98 latidos por minuto

- Aparato respiratorio: intubado con tubo diámetro 7.5 mm, saturando 95% con fracción inspiratoria de oxígeno 45%, secreciones respiratorias blanquecinas, murmullo vesicular de base derecha pulmonar, disminuido con presencia de crepitantes
- SNC: paciente bajo sedación y analgesia, RASS -4, pupilas isocóricas hiporeactivas a la luz, rigidez nuchal, no toma motoras de las extremidades, respuesta al estímulo doloroso presente en las cuatro extremidades, Escala de Glasgow = 7 puntos
- Aparato Renal: oligoanuria, orina concentrada escasa en bolsa colectora

4. Evaluación diagnóstica

Frente a este paciente planteamos en primer lugar un síndrome convulsivo de etiología infecciosa por la presencia de cefalea, vómitos, fiebre, convulsiones y alteraciones conductuales, nosológicamente a descartar una meningoencefalitis bacteriana vs. viral, la cual lleva al paciente a un deterioro de la conciencia y a intubación orotraqueal posterior con sedoanalgesia asociada, que conjuntamente con el grado de deshidratación presente, conduce a hipotensión arterial que ameritó apoyo de volumen y aminos. Dicho estado de hipoperfusión y deshidratación se expresó por la presencia de oligoanuria. En este paciente también se planteó la posibilidad de neumonía aspirativa por los datos encontrados al examen físico.

Se realizó la estabilización del paciente desde el punto de vista del medio interno y cardiorespiratorio a la llegada a la UCI, acoplándose a ventilador Evita en Modo Presión control. Se descartó a través de la clínica y TAC la presencia de síndrome de hipertensión endocraneana, lo que permitió la realización de punción lumbar para descartar etiología bacteriana, viral, micóticas, tuberculosa.

4.1 Diagnóstico diferencial

4.1.2 Encefalitis por Virus Herpes Simple (VHS)

Sus manifestaciones son fiebre y cefalea, gene-

ralmente con crisis convulsivas, alteración del nivel de conciencia y del comportamiento, cuadro confusional o signos focales (9, 10). La prueba de neuroimagen más sensible es la RM cerebral y muestra hiperseñal en T2 en los lóbulos temporal y/o frontal. En nuestro paciente se tuvo en consideración y se inició tratamiento antiviral descartándose con los marcadores realizados. Existen otras variedades de virus como *Citomegalovirus*, *Enterovirus*, *Herpes Zoster*, etc que entraron en la discusión de nuestro caso.

4.1.3 Toxoplasmosis

La toxoplasmosis cerebral es una infección oportunista y este caso clínico con la sintomatología epiléptica, cefalea, fiebre se incluyó en los posibles diagnóstico descartándose posteriormente.

4.1.4 Meningoencefalitis Micóticas

Existen diferentes micosis sistémicas (*H. capsulatum*, *Aspergillus*, *C. neoformans*, *Candida*) que producen infección en el SNC sin embargo, se deben sospechar en paciente inmunodeprimidos, que es la población más susceptible y son responsables de ME. subagudas y crónicas. En nuestro paciente no se detectaron causas aparentes de inmunosupresión referidas por lo que no se trató con antimicótico desde su recepción en UCI, sin embargo el germen aislado en nuestro caso fue una especie de *Candida*.

Se conoce que dentro de todas las especies de *Candida*, las *C. albicans* son las que con más frecuencia afectan al SNC (11). Aunque ha habido un incremento en las infecciones causadas por *Candida tropicalis* (12, 13) y *Candida parapsilosis* (13, 14), la *C. albicans* suele cursar con encefalitis por múltiples microabscesos intraparenquimatosos secundarios a vasculitis. Debe sospecharse siempre que simultáneamente exista candidiasis cutánea y oftálmica.

5. Intervención terapéutica

El tratamiento empírico impuesto, posterior al proceder, se basó en la asociación de meropenem más vancomicina, aciclovir y dexametasona cubriendo las posibles etiología más frecuentes (bacterianas y virales) y teniendo en cuenta la sintomatología subaguda, la epidemiología de haber visitado lugares de la costa del Ecuador

donde son frecuentes otras enfermedades virales causantes de meningoencefalitis.

Previa a la administración de la terapéutica antiviral y antibiótica se tomaron muestras para la realización de hemocultivos, biometría, función renal, hepática, tiempos de coagulación y paquetas, gasometría e ionograma, procalcitonina, punción lumbar (citoquímico, Gram, KOH, Tinta china, cultivo y antibiograma), cultivos de secreción traqueal, HIV, VDRL, IGM e IGM dengue, herpes simple, chikungunya, STORCH. En espera de los resultados de laboratorio, se manejó en UCI el estado hemodinámico, lográndose retirar progresivamente en 72 horas, el apoyo de vasoactivos con recuperación de la función renal. Teniendo en cuenta que la imagen de la TAC indicaba ligero edema cerebral en región temporal bilateral, se decide descartar otros procesos expansivos (abscesos, hidrocefalias, neoplasias etc) con el uso de RM cerebral, donde se emite el mismo diagnóstico de edema cerebral en dichas áreas bitemporales sin otros hallazgos. Este estudio permitió más seguridad para el destete ventilatorio futuro.

6. Seguimiento y resultados

6.1. Ingreso en UCI

Hb 16.8, Htc 50.3, Plaquetas 227000, Leucocitos 15700, Neutrófilos 93.8%, Tp 16, TTP 32 seg, INR 1.32, Glucosa 134 mg/dl, Creatinina 2.4 mg/dl, K 3.89, Na 155, Ca 8, Cl 117.8, TGO 53.9, TGP 75, Fosfatasa Alcalina 92.2, LDH 1029, Triglicéridos 152.1, Colesterol 176, BT 1.1, BD 0.47, BI 0.63, Proteínas Totales 7.2, Albúmina 3.2 g/dl, Amilasa 621, Lipasa 81.7, Aglutinaciones febriles somático negativo, flagelar h negativo, paratífico a-b negativo, proteus ox 19 negativo.

6.2. A las 72 horas

Hb 13.9, Htc 42.1, Plaquetas 163000, Leucocitos 9590, N 94.3, Tp 15, TTP 38 seg, INR 1.26, Glucosa 175, Creatinina 1.24, 176 BT 0.34, BD 0.15, BI 0.19, TGO 36.8, TGP 70, Electrolitos K 4.29, Na 154, Ca 8.4.

Dengue IGM +, IGG negativo, Chikungunya IgM e IgG negativo, VIH no reactivo, VDRL no reactivo, STORCH negativo.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): cocos Gram posi-

tivo 0-1 x campo, células epiteliales 0-1, leucocitos 50 x campo, bacterias 0-1 x campo, glucosa 112, proteínas 91.7, BAAR negativo.

Secreción traqueal: células epiteliales 6-8 x campo, leucocitos 25-30 x campo, bacterias 10-15 x campo, eritrocitos 40-50 x campo, levaduras negativo, KOH negativos, Gram: bacilos Gram negativos 6-8 x campo, cocos Gram positivo 3-4 x campo.

6.3. A las 96 horas

Microbiológico de LCR: cultivo sin desarrollo de bacterias en 72 horas, se aísla *Candida krusei* con 35000 UFC/ml. Resistente a fluconazol, flucitazina. Sensible a caspofungina y voriconazol.

Secreción Traqueal: cultivo germen 1: *Estafilococo epidermidis* 80000 UFC/ml, sensible a vancomicina, germen 2: *Candida krusei* con 35000 UFC/ml, resistente a fluconazol, flucitazina, sensible a caspofungina y voriconazol.

Hemocultivo (vía central) sin desarrollo de bacterias en 7 días.

Hemocultivo (femoral) sin desarrollo de bacterias en 7 días.

TAC simple de tórax: ligero infiltrado inflamatorio en las bases, mínimo derrame pleural bilateral.

TAC simple de cráneo: imágenes sugestivas de enfermedad cerebro vascular isquémica en etapa subaguda, signos de ligero edema cerebral.

RM Cerebral: edema en la corteza temporal bilateral, no se descarta evento isquémico agudo.

Se fue dirigiendo la terapéutica según se obtenían los resultados de laboratorio, a las 72 horas se retiró la Vancomicina por tener una tinción Gram negativa, y se confirmó con los cultivos negativos de LCR, hemocultivos y de secreción traqueal, que aunque aislaron *Estafilococo epidermidis*, asumimos que constituyó una contaminación, no obstante se encontraba con meropenem justificando el resultado del Gram en secreciones traqueal. Posteriormente con la negativización de los resultados de las inmunoglobulinas antivirales y al evidenciar la presencia

de *Candida krusei* en dos focos, el respiratorio y en el SNC, se decidió suspender el antiviral, y cubrir con fluconazol a pesar de la resistencia en el cultivo hasta obtener a las 72 horas el voriconazol, antimicótico específico.

Frente a un paciente con síndrome meníngeo de etiología infecciosa, el médico se enfrenta a un reto mayor para descartar las posibles etiologías, siendo la de origen micótico menos frecuente y menos pensada.

7. Discusión

Realizando un diagnóstico diferencial en nuestro paciente donde la sintomatología subaguda puede deberse a ME bacteriana modificada por antibióticos, de etiología tuberculosa, viral y sobretodo micótica en pacientes de riesgo, se hizo necesario descartar todas estas etiologías a través del estudio del LCR y pruebas de laboratorios anteriormente comentadas.

Las ME bacterianas se caracterizaron por la clásica clínica de fiebre, rigidez de nuca y alteraciones del estado de consciencia aunque varios estudios indican que solo el 44% de los casos presenta dicha sintomatología (5). Las características del LCR, la tinción de Gram, BAAR, nos brinda una orientación diagnóstica. Debemos tener presente que una terapéutica antibiótica mal impuesta, puede modificar el curso clínico de la enfermedad y dificultar la interpretación clínica.

La ME subaguda por excelencia está causada por micobacterias y se considera como una urgencia neurológica, pues el retraso tanto en su sospecha diagnóstica como en el inicio de su tratamiento conlleva una elevada morbi-mortalidad (6).

Aproximadamente el 1% de los casos que padecen tuberculosis se complica con meningitis tuberculosa, tuberculomas, afectación mielorrádica (mal o enfermedad de Pott). La presentación clínica de meningitis es la de mayor mortalidad de las distintas presentaciones de tuberculosis (6, 7,8).

El líquido cefalorraquídeo muestra una presión aumentada aunque puede ser normal, pleocitosis de predominio mononuclear, hiperproteino-

rraquia y glucosa disminuida. En un 10-20% de casos, los valores de glucosa y/o proteínas pueden ser normal. Si el LCR se obtiene tempranamente, puede observarse predominio polimorfonuclear o eosinofílico (8).

La *Candida krusei* es bien conocido como un patógeno fúngico para pacientes con neoplasias hematológicas y para receptores de trasplantes. Utilizando la base de datos ARTEMIS Antifungal Surveillance Program (15), los autores revisaron un registro de aislamiento por colonias de *Candida*, donde se aislaron porcentajes muy bajos de colonias de *C. krusei* para valorar la susceptibilidad invitro frente al Voriconazol. Los datos respecto a América Latina reflejaron que de 19 079 colonias de *Candida*, cerca del 1 % constituye colonias de *C. krusei* y de estas colonias. En Ecuador, en 13 (0,5%) de 2009 muestras se aislaron islotes de *C. krusei* (15), como se puede observar la incidencia es significativamente baja.

Sin embargo en artículos revisados desde la década del 90, se reporta un aumento en la incidencia de esta micosis en pacientes ingresados en salas de hematología, con estadísticas que sugieren que ha incrementado desde un 5% hasta un 10% (16), por lo que tenemos que tener presente en esta era de antibióticos, su uso indiscriminado y las inmunosupresiones transitorias pueden ser los factores de riesgos que predisponen a una invasión micótica en pacientes graves.

8. Conclusiones

- Las meningoencefalitis micóticas siempre deben ser consideradas e incluidas en las posibilidades diagnósticas.
- Una etiología debido a *Candida krusei* se describe en muchos trabajos según la bibliografía revisada, por lo que debemos tenerla presente conjuntamente con la resistencia al fluconazol que posee.

Agradecimiento

Queremos enviar un cálido agradecimiento a todas las autoridades, que nos brindaron un espacio para poder brindar nuestra información científica.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflictos de intereses en la realización de este trabajo.

Referencias

1. Riddell J, Shuman EK. Epidemiology of central nervous system infection. *Neuroimag Clin N Am.* 2012; 22:543-56.
2. Mathers C, Boerma T, Ma Fat D. The global burden of disease: 2004 update. Switzerland: World Health Organization; 2008.
3. Ashok V, Marylow V, Solbring. Infections of the Nervous System. En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J eds. *Neurology in Clinical Practice.* Londres: Elsevier 2004: 1455-1495.
4. Maiken C, Guillermo G, Cornelia L, Alicia G, Juan-Luis R, Manuel C, David. P. Susceptibility testing of *Candida* species to echinocandins: comparison of EUCAST EDEF 7.1, CLSI M27-A3, Etest, disk diffusion and agar-dilution using RPMI and Isosensitest medium. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: 426-439.
5. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1849-1859.
6. Allan H. Roper and Robert H. Brown. Infections of the nervous system (Bacterial, Fungal, Spirochetal, Parasitic) and Sarcoidosis. En: Allan H. Roper and Robert H. Brown eds. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* Mc Graw-Hill 2005: 592-630.
7. Cechini D, Ambrosini J, Brezzo C, Corti M, Rybko A, Pérez M et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome. *AIDS* 2007; 21: 373-374.
8. Peter D, Johan S. Tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1719-1720.
9. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; 323: 242-250.
10. Gluckman SJ, Dinubile MJ. Acute viral infections of the central nervous system. En: *Emergent and Urgent Neurology,* Weiner, WJ (Ed), Lippincott, Philadelphia 1992.
11. Bodey G. P. 1984. Candidiasis in cancer patients. *J. Am. Med. Assoc.* 77:13-19. 2.
12. Bodey, G. P., V. Fainstein, I. Garcia, B. Rosenbaum, and Y. Wong. 1983. Effect of broad spectrum cephalosporins on patients microbial flora. *J. Infect. Dis.* 148:892-897.
13. Horn, R., B. Wong, T. W. Kiehn, and D. Armstrong. 1985. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev. Infect. Dis.* 7:646-655.
14. Pfaller M. A., Diekema D, Colombo A.L, Kibbler C, Peng K, Gibbs D.L, Newell V.A, and the Global Antifungal Surveillance Group. 2006. *Candida rugosa*, an emerging pathogen with resistance to azoles: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program. *J. Clin. Microbiol.* 44:3578-3582.
15. Bodey gp, Hanna H.A. Mardani M. Girgawy E, Whimbey E, Hachem R, Raad I .2000. *Candida krusei* fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients. 2000 Sep 25; 160(17):2659-64.