

Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en un Paciente con Lupus Eritematoso Sistémico Tratado con Rituximab y Micofenolato Mofetilo

Sebastián Andrés Muñoz,¹ José Benso,² Maximiliano Ramos,² Lorenzo Marovelli,¹ Marta Giani,³ Alberto Allievi.⁴

¹Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica División "A", ²Médicos Residentes del Servicio de Clínica Médica., ³Jefa de Unidad del Servicio de Clínica Médica División "A", ⁴Ex Jefe de Servicio de Clínica Médica División "A"

Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Presentamos un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) tratado previamente con Rituximab y Micofenolato Mofetilo que desarrolló una criptococosis meníngea. Los pacientes con LES presentan múltiples defectos en su sistema inmune (SI) que, sumados a los producidos por los tratamientos inmunosupresores, predisponen a infecciones, entre ellas, a las causadas por gérmenes oportunistas. La meningitis por *Cryptococcus neoformans* es una rara y severa complicación en estos pacientes. Rituximab produce una serie de cambios en el SI actuando sobre los linfocitos B, mientras que micofenolato actúa tanto sobre las células T como B. Las alteraciones inmunológicas presentes en nuestro paciente serían producto de la sumatoria de efectos de ambas drogas que explicarían la infección por *Cryptococcus neoformans*.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, Rituximab, Criptococosis meníngea.

Meningoencephalitis due to *Cryptococcus neoformans* in Systemic Lupus Erythematosus Patient Treated with Rituximab and Mycophenolate Mofetil

Summary

We presented a systemic lupus erythematosus (SLE) patient previously treated with rituximab and mycophenolate who developed cryptococcal meningitis. SLE patients have multiple defects in the immunity system in addition to the additive effects of immunosuppressive treatments,

which predispose to opportunistic infections. Cryptococcal meningitis is a rare and severe complication in SLE patients. Rituximab produces a series of changes in the immune system by acting on B cells, while mycophenolate produces its actions by acting on T and B cells. The immunology system defects in our patient could be done because the additive effects of two drugs that could explain the *Cryptococcus neoformans* infection.

Key words: Lupus Erythematosus Systemic, Rituximab, Meningitis cryptococcal.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una excesiva producción de autoanticuerpos, formación de inmunocomplejos y daño tisular mediado inmunológicamente. En los pacientes con LES se ha observado una importante y compleja serie de anormalidades en la homeostasis del sistema inmune, las cuales, por un lado, son críticas en el desarrollo de la enfermedad y en el posterior daño de los diferentes órganos y, por otro lado, los hace propensos a padecer infecciones habituales y oportunistas. Múltiples son los mecanismos aberrantes, sean genéticos o defectos intrínsecos inmunológicos, entre ellos, deficiencias de ciertos componentes del complemento y/o de sus receptores, alteraciones en la porción Fc de las inmunoglobulinas, así como defectos en el componente celular.⁽¹⁾ A esto se suma el hecho que estos pacientes en su mayoría son sometidos a diversos tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores que los hacen susceptibles a los diferentes microorganismos. Un tercer factor a considerar es la mayor vulnerabilidad a las infecciones que padecen durante los periodos de mayor actividad de la enfermedad lúpica.⁽²⁾

Correspondencia: Dr. Sebastián A. Muñoz.
Cervino 3356, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Código Postal: 1425
E-mail: sebastianamunoz@gmail.com

Las infecciones son consideradas la primera o segunda causa de mortalidad en estos pacientes, siendo responsables del 20%-55% del total de las muertes en LES.⁽³⁾ El compromiso infeccioso del sistema nervioso central (SNC) en LES es raro, constituyendo aproximadamente el 3% de todas las infecciones.^(4,5) Existe poca información en la literatura sobre el compromiso infeccioso del SNC en LES, y menos aún de la afección por las diferentes especies de *Cryptococcus*.

La meningoencefalitis por *Cryptococcus* es poco común en pacientes con LES, siendo su presentación clínica insidiosa y su diagnóstico muchas veces tardío, lo cual conlleva una elevada morbi-mortalidad a pesar de su adecuado tratamiento.⁽⁶⁻⁸⁾

Rituxumab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20; su utilización en diferentes enfermedades autoinmunes ha tenido como propósito la depleción celular B debido a su rol preponderante en las diferentes patologías. A diferencia de otros biológicos utilizados en Reumatología, la incidencia de infecciones asociadas con su uso no mostró ser relevante según los estudios clínicos, siendo frecuentemente no graves y causadas predominantemente por gérmenes no oportunistas.⁽⁹⁾ A pesar de esto, recientes comunicaciones alertaron sobre el compromiso del sistema nervioso central por el virus JC y el uso de esta droga.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Hasta ahora, sólo un caso de criptococosis meníngea en un paciente con linfoma tratado con rituximab ha sido publicado en la literatura.⁽¹³⁾ Poco se conoce del rol de este fármaco como posible partícipe en este tipo de infecciones y cuáles son las alteraciones inmunológicas que predisponen a la invasión por micosis oportunistas.

Micofenolato mofetilo actúa inhibiendo la proliferación de las células T como B consecuencia del bloqueo de la enzima inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), principalmente la isoforma II. Es ampliamente utilizado en trasplantes y, desde hace varios años, en enfermedades autoinmunes, demostrando buenos resultados terapéuticos. Su uso no está exento de complicaciones infecciosas, tanto por gérmenes no oportunistas como oportunistas. Las primeras son las más frecuentes, y de las oportunistas las de mayor relevancia son las producidas por Citomegalovirus y en trasplantados, el virus BK. Las infecciones micóticas, aunque menos frecuentes, también han sido asociadas a su uso.

El propósito del estudio es presentar el primer caso de meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en un paciente con LES tratado con rituximab y micofenolato mofetilo y describir las diferentes alteraciones inmunes producto de su uso combinado.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 20 años de edad, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que ingresó por presentar fiebre y cefalea de una semana de evolución.

Antecedentes de LES de siete años de evolución con nefritis lúpica proliferativa difusa, motivo por el cual recibió ciclofosfamida (20 gramos) y azatioprina con remisión completa. En enero de 2009 presentó un nuevo brote de su enfermedad (poliartritis, serositis y anemia severa), recibiendo rituxumab 375 mg/m² de superficie corporal en cuatro dosis (800 mg cada una), con mejoría clínica. Cinco meses después, y con CD19 de 0% en sangre periférica, comenzó con proteinuria en rango nefrótico, iniciando tratamiento con micofenolato mofetilo. Tratamiento actual, meprednisona 40 mg por día, hidroxiclороquina 400 mg por día y micofenolato mofetilo 2 gramos por día.

Al ingreso presentaba cefalea pulsátil olocraneana de intensidad 10/10 junto a registros febriles diarios. El examen físico mostró herpes labial como único hallazgo, siendo normal el examen neurológico. Laboratorio: anemia moderada, glóbulos blancos 7.700 mm³, plaquetas 338.000 mm³, VSG: 55 mm/h, hipocomplementemia, IgG: 843 mg/dl, IgM: 26 mg/dl, IgA: 11 mg/dl, sedimento orina con microhematuria y proteinuria de 24 hs 2,4 g. Se realizó punción lumbar, que informó cristal de roca, presión de apertura 15 cm/H₂O, 4 células por mm³ mononucleares, hipoglucoorraquia e hiperproteinorraquia. Tinta china positiva y antigenorraquia 1/100. Cultivo positivo para *Cryptococcus neoformans*. Elisa HIV negativo. PCR en LCR para Varicela-Zóster, Epstein-Barr y Citomegalovirus negativos. La determinación de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica mostró ausencia de linfocitos B CD20+, importante reducción de linfocitos T CD4+ con gran incremento del porcentaje de CD8+ con marcadores de actividad incrementados. La relación CD4/CD8 estaba francamente disminuida (Tabla 1).

TABLA 1.
POBLACIONES LINFOCITARIAS Y VALORES DE INMUNOGLOBULINAS

	22/04/10	05/05/10	15/06/10
IgG (mg/dl)	843	657	
IgM (mg/dl)	26	20	
IgA (mg/dl)	11	72	
CD3 (%)		95	90
CD3/DR (%)		76	22
CD4 (%)		4	10
CD8 (%)		89	79
CD19 (%)		0	0
CD16/56 (%)		2	6

Comenzó tratamiento con anfotericina B liposomal y se suspendió micofenolato, evolucionando inicialmente en forma tórpida producto de la hipertensión endocraneana y desarrollo posterior de hiponatremia. Transcurridos siete días de su internación, presentó en dicho contexto cuadro confusional y marcado trastorno de la memoria reciente que llevaron a la realización de una resonancia magnética nuclear (Figura 1). Posteriormente su cuadro fue mejorando, recibiendo en total cuatro semanas de anfotericina, rotándose luego a fluconazol 800 mg por día por buena evolución. El control clínico dos meses luego de su extirpación demostró una continua mejoría neurológica.

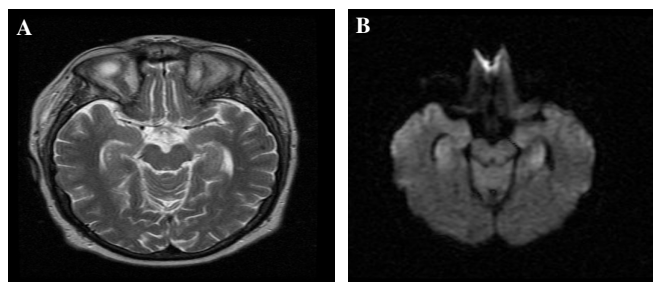


Figura 1.
Imagen A: RMN secuencia T2. Se observan lesiones hiperintensas bilaterales en las regiones mesiales de ambos lóbulos temporales.
Imagen B: RMN difusión. Se observa restricción bilateral de la difusión en las regiones mesiales de ambos lóbulos temporales.

DISCUSIÓN

Presentamos el primer caso de un paciente con criptococosis meníngea y LES que ha recibido rituximab y micofenolato debido a la refractariedad de su enfermedad a los tratamientos convencionales.

La criptococosis es una infección adquirida por la inhalación de partículas aerosolizadas, que puede ser asintomática o producir patología respiratoria en pacientes inmunocompetentes. En el huésped inmunosuprimido (componente celular) el hongo suele diseminarse por vía hematogénea y comprometer particularmente las meninges, siendo fatal en la mayoría de los casos sin el tratamiento adecuado.⁽¹⁴⁾ El neurotrofismo y la virulencia están relacionados con la actividad de la enzima “laccasa” y la capacidad de metabolizar ciertos neurotransmisores a melanina. Esta última es utilizada por el hongo para protegerse del sistema inmune y de los antifúngicos.⁽¹⁵⁾ Las manifestaciones clínicas son muchas veces inespecíficas, y frecuentemente son adjudicadas a las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, retrasando el diagnóstico.

Las alteraciones inmunológicas en los pacientes con LES son varias y complejas. Éstas se encuentran tanto en

el sistema inmune innato como en el adquirido y tanto en el componente celular como en el humoral. A esto se suma el efecto de los fármacos inmunosupresores, que como los esteroides suprimen la inmunidad mediada por células, ejerciendo un efecto directo sobre los linfocitos, disminuyendo la funcionalidad y el número de las células T. Además inhiben el reclutamiento de los neutrófilos y monocitos-macrófagos al sitio de inflamación y deprimen la acción bactericida de los mismos.⁽¹⁶⁾ Micofenolato Mofetilo (pro-droga del ácido micofenólico) es un potente inhibidor reversible, no competitivo y selectivo de la enzima inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa. Esto produce una depleción de nucleótidos de guanosina y deoxiguanosina en los linfocitos T y B, inhibiendo su proliferación y producción de inmunoglobulinas. Otros efectos son suprimir la maduración de las células dendríticas, con lo cual disminuye la capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T y la de inducir la apoptosis de los linfocitos T previamente activados por antígenos.⁽¹⁷⁾

Conociendo el rol preponderante que la inmunidad celular tiene frente a la infección por *Cryptococcus*, sería suficiente la explicación anteriormente expuesta para adjudicar a nuestro paciente la susceptibilidad a la infección micótica. Más allá de esto, son varias las interrogantes del caso respecto al potencial efecto deletéreo de rituximab en el sistema inmune, y cómo explicar la contribución a tal infección teniendo en cuenta que esta droga tiene como principal blanco terapéutico a la célula B.

Actualmente es bien conocido que el linfocito B, más allá de su rol como productor de anticuerpos, ejerce una compleja serie de acciones sobre el sistema inmune, que incluyen la producción de citoquinas, la habilidad de participar como célula presentadora de antígenos y la de célula con capacidad reguladora de la respuesta inmune a través de la producción de IL-10 y TGF- β (Tabla 2). Es decir, que el linfocito B puede activar diversas células del sistema inmune, incluyendo linfocitos T, a través de la secreción de citoquinas y de la expresión moléculas coestimuladoras.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Sfrikakis *et al.*⁽²¹⁾ demostraron que en pacientes con Nefritis Lúpica el tratamiento con rituximab no sólo producía depleción celular B, sino que la remisión clínica de la afección renal estaba asociada con la disminución de la activación de los linfocitos T helper, evidenciada por la disminución de la expresión de la molécula coestimuladora CD40 ligando y de marcadores de activación T como CD69 y HLA-DR. Este fenómeno sugería un rol adicional de los linfocitos B independientemente de la producción de anticuerpos. Recientemente Piccio *et al.*⁽²²⁾ han demostrado en pacientes con esclerosis múltiple tratados con rituximab un descenso inesperado de linfocitos T en líquido cefalorraquídeo y, en menor cuantía, en

sangre periférica. La explicación de dicho fenómeno, por un lado, la atribuyeron a la disminución de quimioatracantes (CXCL13 y CCL19) y, por otro lado, a la depleción celular B y su capacidad de funcionar como célula presentadora de antígenos. Parecería, entonces, que el efecto de rituximab no sólo sería producto de cambios cuantitativos en los linfocitos B, sino de modificaciones en la estructura y función del sistema inmune que involucran mediadores solubles y diversas células (incluyendo linfocitos T) como consecuencia indirecta de la depleción celular B.⁽²³⁾

Nuestro paciente había recibido rituximab 375 mg/m² superficie corporal por cuatro dosis un año antes de la complicación infecciosa, logrando una depleción de células B completa y sostenida, y estaba recibiendo dosis medias de esteroides (aprox. 0,5 mg/kg) y micofenolato mofetilo 2 g/día. En la internación pudimos observar alteraciones de la inmunidad tanto en el componente humoral como el celular, expresadas por la hipogammaglobulinemia (IgM y IgA disminuidas e IgG en el límite de valores normales) y los resultados obtenidos mediante la determinación de las subpoblaciones linfocitarias. Nos resulta difícil atribuir a un solo fármaco la responsabilidad del cuadro, pero no podemos desprestigiar el efecto aditivo de rituximab en el defecto inmunológico que el paciente presentaba, no pudiendo descartar su contribución a la infección.

Una segunda interrogante sería ¿por qué la depleción de células fue tan profunda y prolongada? En este punto debiéramos considerar puntualmente el mecanismo de acción mediante el cual rituximab elimina las células B (Tabla 3) y de éstos detenernos en la citotoxicidad mediada por células. Rituximab se une a CD20 en la superficie del linfocito B, siendo luego reconocido por los macrófagos, monocitos y células NK a través del receptor para la porción Fc de las inmunoglobulinas, para posteriormente lisar las células B. Este evento tiene gran relevancia y últimamente se ha hecho hincapié en el estudio de los diferentes polimorfismos de los receptores, sobre todo del FcγIIIa, FcγIIa y FcγIIb, hipotetizando la estrecha relación entre efectividad clínica y ciertos polimorfismos.

In vitro e *in vivo* se ha demostrado que los polimorfismos del receptor FcγIIIa sobre los macrófagos y NK determinan diferentes afinidades por las inmunoglobulinas y, por ende, diferentes efectos biológicos.⁽²⁴⁾ La afinidad del receptor por la IgG varía de mayor a menor en el siguiente orden: VV, VF y por último FF. Estudios clínicos revelaron las diferencias en el efecto del tratamiento con rituximab y los polimorfismos del receptor FcγIIIa. Zhang *et al.*⁽²⁵⁾ recientemente evaluaron la eficacia del tratamiento con rituximab en pacientes con linfomas difusos de células B y el polimorfismo del receptor FcγIIIa.

El autor encontró que los polimorfismos VV y VF fueron más sensibles al tratamiento inicial con rituximab que los portadores del polimorfismo FF.

A pesar de que faltan estudios para poder extraer conclusiones certeras, creemos que el mayor conocimiento de los diversos polimorfismos de los receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas podría aclarar estas interrogantes y seleccionar probablemente aquellos pacientes portadores de polimorfismos que determinen mejor eficacia clínica.

**TABLA 2.
FUNCIONES DE LOS LINFOCITOS B EN LA INMUNIDAD**

Función Linfocito B	Efecto
Producción de Anticuerpos	Neutralización Opsonización Lisis
Presentación Antigénica	Activación Linfocitos T
Producción de Citoquinas	IL-2, INF-γ, TNF-α (fenotipo Th-1/inflamación) IL-6, TGF-β (fenotipo Th-17/inflamación)
Regulación	IL-10 balance Th1/Th2 TGF-β apoptosis linfocitos T efectores Anticuerpos regulatorios Reclutamiento de linfocitos T reguladores

**TABLA 3.
MECANISMOS DE ACCIÓN DE RITUXIMAB**

Mecanismo involucrado	Efecto
Citotoxicidad celular mediada por anticuerpo	Activación de macrófagos y NK, lisis celular
Citotoxicidad mediada por complemento	Activación del complemento, formación del complejo lítico de membranas, lisis
Otro	Apoptosis celular B

CONCLUSIONES

La terapia combinada en nuestro paciente causó profundos cambios en la inmunidad humoral y celular, favoreciendo la invasión meníngea por criptococo.

Investigaciones recientes han aportado nuevos conocimientos en cuanto al rol de la célula B en el sistema

inmune y el lugar central que ocupan en las enfermedades autoinmunes. Además, hoy se sabe con claridad que la eliminación de linfocitos B con rituximab causa modificaciones también en las células T.

Por último, investigaciones futuras contribuirán a un mejor entendimiento sobre la relevancia de los polimorfismos del receptor para la porción Fc de las inmunoglobulinas y la eficacia clínica de rituximab.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Juarez M, Misischia R, Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:163-184.
2. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Rheumatol* 1991; 18: 1180-1184.
3. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16:281-291.
4. Gladman DD, Hussain F, Ibanez D, et al. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11:234-9.
5. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yanez P, et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus* 2001; 10:505-10.
6. Hung JJ, Ou L-S, Lee W-I, et al. Central Nervous System infections in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2005; 32:40-43.
7. Chen HS, Tsai WP, Leu HS, et al. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology* 2007; 46:539-544.
8. Baizabal-Carvallo JF, Delgado-Marquez G, Estañol B, et al. Clinical Characteristic and Outcomes of the Meningitides in Systemic Lupus Erythematosus. *Eur Neurol* 2009; 61:143-148.
9. Mola EM, Balsa A. Infectious Complications of Biologic Agents. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35:183-199.
10. Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2008; 88(4):443-7.
11. Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(11):3225-8.
12. Paues J, Vrethem M. Fatal progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab. *J Clin Virol* 2010; 48(4):291-3.
13. Sanchez-Ojanguren J, Isern-Segura I, Chico-Chumillas C, et al. Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en mujer tratada con rituximab. *Med Clin (Barc)* 2009; 133(4):156-158.
14. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16:837-874.
15. Casadevall A, Rosas AL, Nosanchuk JD. Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Curr Opin Microbiol* 2000; 3:354-358.
16. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RE, et al. A mechanism for the anti-inflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and intracellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:9991-9995.
17. Furst DE. Leflunomide, mycophenolic acid and matrix metalloproteinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(suppl 2):14-18.
18. Lipsky PE. Systemic Lupus Erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol* 2001; 2:764-766.
19. Mizoguchi A, Bhan AK. A case for regulatory B cells. *J Immunol* 2006; 176:705-710.
20. Youinou P, Jamin C, Pers JO, et al. B lymphocytes are required for development and treatment of autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1050:19-33.
21. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. Remission of Proliferative Lupus Nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):501-513.
22. Piccio L, Naismith RT, Trinkaus K, et al. Changes in B and T lymphocytes and chemokines with rituximab treatment in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2010; 67(6):707-714.
23. Cooper N, Arnold DM. The effect of Rituximab on humoral and cell mediated immunity and infection in the treatment of autoimmune disease. *Br J Haematol* 2010; 149:3-13.
24. Ansell SM, Witzig TE, Kurtin PJ, et al. Phase 1 study of interleukin-12 in combination with rituximab in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99:67-74.
25. Zhang W, Wang X, Duan M, et al. Fcγ receptor IIIA polymorphisms and efficacy of rituximab therapy on Chinese diffuse large B-cell lymphoma. *Chin Med J* 2010; 123(23):198-202.