

Cérébellite à cryptocoque chez une transplantée rénale

Cryptococcus cerebellitis in a kidney transplant patient

S. EL BADAOUI^{1*}, H. SERGHINI¹, S. ZAHID¹, N. CHKAIRI MTIOUI¹, B. RAMDANI¹, SS. EL KHAYAT¹, G. MEDKOURI¹, M. ZAMD¹, M. GHARBI BENGHANEM¹, M. SOUSSI²

* soukielbadaoui@gmail.com

¹ Service de Néphrologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca. Maroc

² Service de Parasitologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca. Maroc

Résumé

La cryptococcose est une mycose à caractère opportuniste, survenant le plus souvent sur des terrains d'immunodépression notamment après transplantation rénale, suite à l'utilisation des nouveaux agents immunosuppresseurs qui permettent de diminuer l'incidence des rejets et d'améliorer la survie des greffons, mais entraînent souvent des infections opportunistes. Nous décrivons le cas d'une patiente de 28 ans, greffée rénale depuis huit ans à partir d'une donneuse vivante apparentée, sa mère, dont les antigènes des leucocytes humains (HLA) sont semi-identiques, en rejet humoral chronique depuis deux ans, qui présentait un syndrome d'hypertension intracrânienne dans un contexte fébrile. Le scanner cérébral était normal, la ponction lombaire retrouvait une méningite lymphocytaire. Un traitement par le valganciclovir et les anti-bacillaires a été prescrit. Devant l'aggravation de son état neurologique, la ponction lombaire refaite a objectivé la présence de l'antigène cryptococcique avec un titrage à 1/20. L'IRM a montré l'aspect d'une atteinte cérébelleuse bilatérale, faisant évoquer une cérébellite à cryptocoque. La thérapeutique adoptée était l'amphotéricine B à raison de 0,3 mg/kg/j pendant 15 jours, puis relais par le fluconazole 400 mg par jour pendant 48 heures, puis 200 mg un jour sur deux pendant 16 mois, avec une bonne évolution sur le plan clinique, biologique et radiologique. La cryptococcose est une complication rare après la transplantation rénale mais ses conséquences peuvent être redoutables, d'où l'intérêt de la mise en place d'une stratégie de diagnostic et de prise en charge précoces.

Mots-clés: Cryptococcose ; transplantation rénale ; infection opportuniste ; immunosuppresseurs



Abstract

Cryptococcosis is an opportunistic mycosis, most often occurring after the use of immunosuppression, especially after renal transplantation. In fact, the use of new immunosuppressive agents which reduce the incidence of rejection and improve the survival of grafts, often lead to opportunistic infections. We describe herein the case of a 28 year old renal transplant recipient for eight years, from her semi-identical human leukocyte antigen mother, that has been presenting chronic humoral rejection for two years. The patient installed an intracranial hypertension syndrome in a feverish context. Initial etiological assessment with normal cerebral scanner and lumbar puncture found lymphocytic meningitis. Treatment with valganciclovir was started, as well as the introduction of anti-bacillaries. Faced with the worsening of her neurological state, the lumbar puncture was redone, objectifying the presence of the cryptococcal antigen with a titration at 1/20 in addition to magnetic resonance imaging showing bilateral cerebellar damage, evoking cryptococcal cerebellite. The adopted therapy was amphotericin B at a rate of 0.3 mg/kg/day for 15 days, then relayed with fluconazole 400 mg/day for 48 hours then 200 mg every other day for 16 months with a good progress on the clinical, biological and radiological levels. Cryptococcosis is a rare complication after kidney transplantation but its consequences can be deleterious. Hence, the interest of setting up a screening strategy as well as early management in order to prevent this severe complication.

Keywords: Cryptococcosis; kidney transplant; opportunistic infection; immunosuppressive therapy

Observation

Nous rapportons le cas de Mme A.R, âgée de 28 ans, greffée rénale depuis huit ans à partir d'une donneuse vivante apparentée, sa mère, dont les antigènes des leucocytes humains (HLA) sont semi-identiques. La néphropathie initiale est une néphronophtise. Elle avait présenté six ans après la transplantation, une aggravation de la fonction rénale. La biopsie du greffon a objectivé un rejet humoral chronique actif avec des fractions du complément C4d positifs. Sur le plan thérapeutique, la patiente a reçu trois bolus de méthylprednisolone, avec un changement du traitement immunosuppresseur de la ciclosporine par le tacrolimus avec un TO à 6,7 ng/ml.

La patiente s'est présentée initialement dans un tableau digestif, fait de vomissements et de diarrhées évoluant dans un contexte fébrile, suivis de l'apparition, quelques jours plus tard, d'un syndrome d'hypertension

intracrânienne, fait de céphalées résistantes aux traitements antalgiques, de vomissements en jet et d'une diplopie transitoire avec un œdème papillaire stade 3 au fond de l'œil.

Alors que le scanner cérébral était normal et que la ponction lombaire montrait une méningite lymphocytaire, une IRM cérébrale a objectivé la présence de plages en hyper-signal T2 et FLAIR, avec un signal intermédiaire en diffusion sans restriction, concluant à une atteinte cérébelleuse bilatérale pouvant être en rapport avec une cérébellite infectieuse (Figure 1).

La PCR cytomégalovirus et BK virus étaient négatives. Devant la méningite lymphocytaire et la cérébellite, une méningite virale herpétique a été évoquée, et un traitement par du valganciclovir a été instauré mais sans amélioration.

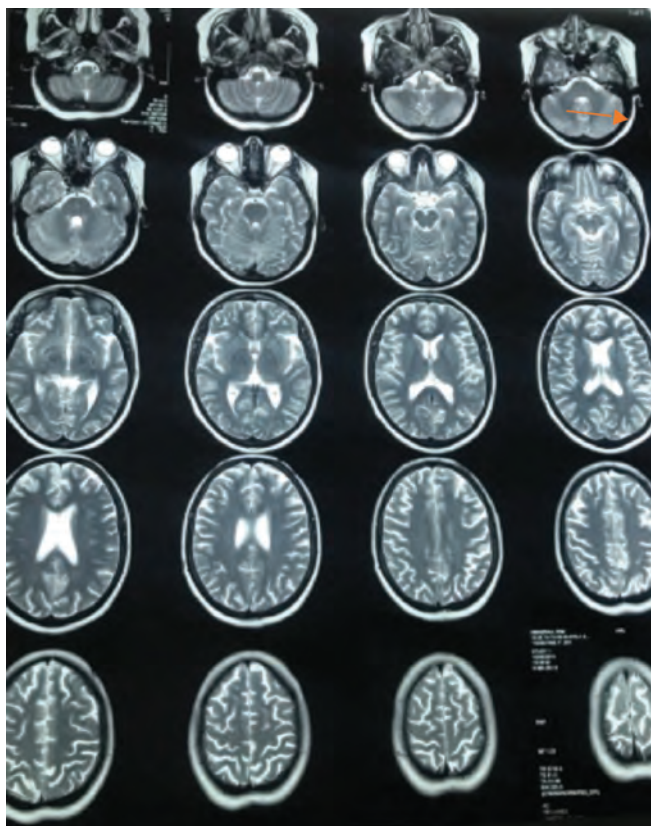


Figure 1 : IRM cérébrale de la patiente à l'admission dans le service

Flèche : hypersignal T2

Devant la persistance de l'hypertension intracrânienne fébrile et le contexte d'endémie de la tuberculose au Maroc, un traitement anti-bacillaire a été introduit selon le protocole 2RHZE/7RH (deux mois de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol relayés par sept mois de rifampicine et isoniazide).

L'évolution était marquée par l'aggravation du tableau neurologique, avec l'apparition d'un syndrome confusionnel associé à un état d'agitation et des crises convulsives généralisées, raison pour laquelle une deuxième ponction lombaire a été indiquée objectivant la persistance de la méningite lymphocytaire (une cellularité à 420 éléments/mm³ à prédominance lymphocytaire, une protéinorachie à 0,72 g/l et une glycorachie à 0,87 g/l avec une glycémie concomitante 0,79 g/l), sans germe à la culture. Une PCR multiplex, qui est un test permettant de mettre en évidence plusieurs micro-organismes responsables d'infections neuro-méningées, a été réalisée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), et était négative.

Une deuxième IRM a été réalisée objectivant la persistance des hyper-signaux FLAIR en plage au niveau des hémisphères cérébelleux plus marqués du côté gauche.

Après une discussion avec les neurologues, une troisième ponction lombaire a été réalisée, pour un double intérêt diagnostique et thérapeutique, afin de baisser la pression intracrânienne, révélant à l'étude mycologique, la présence des antigènes cryptococciques avec un titrage de 1/20 permettant de faire le diagnostic d'une cérébellite à cryptocoque. A la reprise de l'interrogatoire, on a retrouvé la notion d'exposition aux déjections de pigeons chez elle.

Sur le plan thérapeutique, la patiente a été mise sous amphotéricine B à une dose de 0,3 mg/kg/j adaptée à sa fonction rénale pour un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à 22 ml/min/1,73m² (créatinine plasmatique à 27 mg/l) pendant 15 jours (soit 16,5 mg/j pour un poids de 55 kg), avec relais par du fluconazole 400 mg par jour pendant 48 h puis 200 mg un jour sur deux pour une durée totale de traitement de 16 mois. Le traitement immunosuppresseur a également été adapté en remplaçant le tacrolimus par la ciclosporine à raison de 3 mg/kg/j pour une cible T0 entre 60 et 100 ng/ml.

Sur le plan néphrologique, une dégradation de la fonction rénale a été notée au décours de cette complication, avec une augmentation de la créatinine plasmatique passée de 27 à 38 mg/l soit un DFGe à 15 ml/min/1,73m² à la fin du traitement par amphotéricine B.

L'évolution a été marquée par une nette amélioration de son état neurologique, avec une régression de l'œdème papillaire et une disparition de l'hypertension intracrânienne. Une IRM a été réalisée après 12 mois de traitement objectivant des lésions cérébelleuses d'allure séquellaire (Figure 2). Une ponction lombaire a également été réalisée après 16 mois de traitement revenue normale.

Concernant la fonction rénale, la patiente a gardé un nadir de créatinine à 29 mg/l au cours du traitement soit un DFGe à 20 ml /min/1,73m².

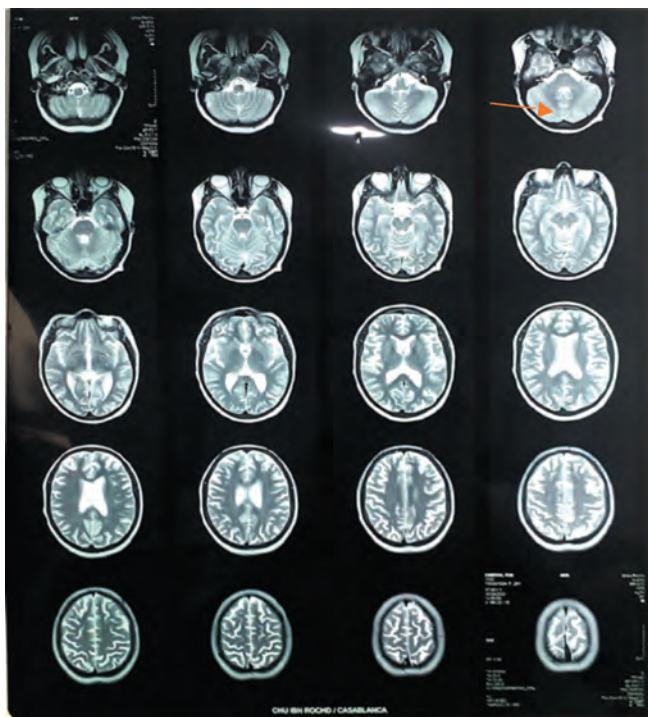


Figure 2 : IRM de contrôle après 12 mois de traitement

Flèche : Lésions cérébelleuses séquellaires

Discussion

La cryptococcose est une mycose opportuniste grave, pouvant être transmise par le greffon ou acquise après la transplantation rénale.

Elle est due à un champignon ubiquitaire, *Cryptococcus neoformans*, dont la voie de pénétration dans l'organisme est respiratoire, le plus souvent à partir d'inhalation de spores de cryptocoques contenues dans les déjections d'oiseaux. La dissémination se fait à partir du poumon vers le sang et vers de nombreux organes périphériques, principalement le système nerveux central.

Entre un tiers et la moitié des patients atteints de cryptococcose développent une forme disséminée ou une atteinte cérébro-méningée [1].

La cryptococcose neuro-méningée peut être évoquée devant des signes d'hypertension intracrânienne, des céphalées, une photophobie, des troubles de comportements à type d'agitation, confusion et dépression ainsi que des troubles de la vision [1].

Toute suspicion de cryptococcose impose la réalisation d'un bilan exhaustif comprenant une ponction lombaire, un examen cyto bactériologique des urines, une radiographie du thorax, un lavage broncho-alvéolaire avec ou sans biopsie pour déterminer l'extension [2].

Le diagnostic positif repose sur la recherche de l'antigène cryptococcique dans le LCR mais également dans le sérum. Ce test est considéré plus sensible et plus spécifique que la culture qui peut être réalisée dans le sang, le LCR, les urines et le lavage broncho-alvéolaire, et permet l'identification des levures encapsulées de *cryptococcus neoformans* [2].

La cryptococcose est la troisième infection fongique invasive la plus fréquente (après la candidose invasive et l'aspergillose) chez le transplanté rénal, et son incidence est d'environ 8 % [3] avec un délai d'apparition entre 16 et 21 mois en moyenne après la transplantation rénale [4].

Sa survenue suggère la réactivation du champignon à l'état latent [5, 6]. Aussi, il est rapporté dans la littérature des cas de cryptococcose transmise par le greffon [7, 8].

La cryptococcose peut survenir plus tardivement lors d'une primo-infection en cas d'exposition [4], ce qui est le cas de notre observation.

Les inhibiteurs de la calcineurine sont les principaux médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale, toutefois leur usage n'apparaît pas comme un facteur significatif pour la survenue d'infection à cryptocoque [9].

Par ailleurs, l'usage de corticostéroïdes ou des immunoglobulines anti-thymocytes serait associé à une augmentation du risque de l'infection à cryptocoque [10, 11].

Le pronostic est conditionné par l'atteinte du système nerveux central. La recherche de l'antigène cryptococcique est utile dans le sérum, mais la ponction lombaire est l'examen principal du diagnostic.

La mortalité en cas d'infection fongique à cryptocoque du système nerveux central est de l'ordre de 49 % [9]. Le traitement d'urgence repose sur l'amphotéricine B liposomale à la dose de 3 mg à 4 mg/kg/j et la flucytosine à la dose de 100 mg/kg/j, en l'absence

d'une insuffisance rénale, pendant deux semaines. Un traitement prolongé et à doses décroissantes par fluconazole (400 mg, puis 200 mg/jour) est ensuite nécessaire pour une durée de 6 à 16 mois. La diminution du traitement immunosuppresseur est de rigueur dans les formes graves [12, 13] mais peut exposer au rejet du greffon, d'où l'intérêt de sa réduction progressive.

Un traitement prophylactique par un antifongique n'est pas recommandé chez le transplanté rénal. Cependant, il est nécessaire de mettre en place des mesures d'hygiène principalement par l'éviction des déjections d'animaux.

Conclusion

La cryptococcose est une complication rare mais grave. Sa survenue peut impacter la morbi-mortalité des transplantés rénaux, mais ses conséquences peuvent être évitables en présence d'une stratégie de diagnostic et d'une prise en charge précoces après la transplantation rénale. En cas de méningite lymphocytaire chez un transplanté rénal, le diagnostic de cryptococcose doit être évoqué et confirmé par la recherche de l'antigène cryptococcique dans le LCR.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- 1- Singh N, Forrest G. AST infectious diseases community of practice. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(Suppl4):S192-8.
- 2- Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):710-8.
- 3- Pappas PG, Kaufmann C, Alexander B et al. Prospective surveillance of invasive fungal infections (IFIs) among organ transplant recipients (OTRs) in the U.S 2001-2006. 47th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Review of transnet. 2007;M-1195:17-20.
- 4- Singh N, Alexander BD, Lortholary O et al. Cryptococcus neoformans in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis*. 2007;195(5):756-64.
- 5- Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F. Epidemiological evidence for dormant Cryptococcus neoformans infection. *J Clin Microbiol*. 1999;37(10):3204-9.

6- Haugen RK, Baker RD. The pulmonary lesions in cryptococcosis with special reference to subpleural nodules. *Am J ClinPathol*. 1954;24(12):1381-90.

7- Beyt BE JR, Waltman SR. Cryptococcal endophthalmitis after corneal transplantation. *N Engl J Med*. 1978;298(15):825-6.

8- Ooi BS, Chen BTM, Cheng HL et al. Survival of a patient transplanted with a kidney infected with Cryptococcus neoformans. *Transplantation*. 1971;11(4):428-9.

9- Husain C, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3):375-81.

10- Baddley JW, Perfect JR, Oster RA et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(10):937-43.

11- Silveira EP, Husain S, Kwak EJ et al. Cryptococcosis in liver and kidney transplant recipients receiving anti-thymocyte globulin or alemtuzumab. *Transplant Infect Dis*. 2007;9(1):22-7.

12- Lantermier F, Chandesris MO, Poire S et al. Cellulitis revealing a cryptococcus is related immune reconstitution inflammatory syndrome in a renal allograft recipient. *Am J Transplant*. 2007;7(12):2826-8.

13- Singh N, Lortholary O, Alexander BD et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with Cryptococcus neoformans infections in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):1756-61.