

Neumonía cavitada por *Cryptococcus neoformans* en un paciente con sida

Marcelo Corti^{1,2}, Norberto Trione¹, Karin Semorile¹, Omar Palmieri², Ricardo Negróni³ y Alicia Arechavala³

¹División de VIH/SIDA, ²Cátedra de Enfermedades Infecciosas (UBA), ³Laboratorio de Micología, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Resumen

La criptococosis pulmonar es una infección fúngica poco frecuente, cuyo hallazgo es más común en pacientes con sida o en los inmunodeprimidos por trasplantes. A pesar de que en estos pacientes las formas diseminadas de la enfermedad provocan con frecuencia síntomas respiratorios, el diagnóstico de la afectación pulmonar en la criptococosis es siempre dificultoso.

La presentación clínica suele ser más aguda y grave en los pacientes VIH positivos que en los portadores de otras inmunodeficiencias, probablemente en relación con el mayor grado de inmunodepresión. Los infiltrados difusos y las adenomegalias hiliares y mediastinales son los hallazgos radiológicos más comunes en la criptococosis pulmonar asociada con el sida. Las lesiones cavitadas son una forma rara de presentación que incluye sólo del 10% al 15% de todos los casos.

Se presenta un paciente con sida que desarrolló una neumonía cavitada como única manifestación clínica demostrable de la criptococosis.

Palabras clave

Cryptococcus neoformans, Neumonía cavitada, VIH, Sida

Cavitary pneumonia in an AIDS patient with cryptococcosis

Summary

Pulmonary cryptococcosis is an unusual fungal infection that is most often found in AIDS or in organ transplant recipients. Although in immunocompromised patients, cryptococcal infection often causes pulmonary infections, the diagnosis of lung involvement is generally difficult. The presentation of pulmonary cryptococcosis in HIV-infected patients appears to be more acute and severe than in other immunocompromised patients, probably related with the severe immunosuppression. Diffuse infiltrates, mediastinal and hilar lymph nodes enlargement are the most common radiological findings in AIDS-associated pulmonary cryptococcosis. Cavitation is a rare form of and includes only 10% to 15% of all cases. Only a few case reports or studies with small number of patients of pulmonary cryptococcosis have been published over the past two decades.

We report a case of an AIDS patient who developed cavitary pneumonia as the only clinical expression of cryptococcosis.

Key words

Cryptococcus neoformans, Cavitated pneumonia, HIV, Aids

La criptococosis diseminada ha sido la segunda infección fúngica potencialmente fatal, después de la neumocistosis, en los pacientes con sida. Actualmente en nuestra institución, ha superado en frecuencia a la neumocistosis y presenta una tasa de mortalidad de aproximadamente el 30% en las primeras cuatro semanas de internación. La forma de presentación habitual es la neurológica,

bajo la forma clínica de una meningoencefalitis difusa; las formas pulmonares aisladas se diagnostican con poca frecuencia en estos pacientes [2].

Se presenta el caso de un paciente con sida que desarrolló una neumonía cavitada por *Cryptococcus neoformans* como única manifestación clínica de la infección fúngica.

Caso clínico

Paciente de 30 años, procedente de la ciudad de Pergamino, provincia de Buenos Aires, que es ingresado en nuestro hospital a mediados del año 2006 por presentar fiebre, astenia, tos productiva, disnea progresiva y sudoración nocturna. Heterosexual, niega consumo de alcohol y drogas ilícitas, conoce su condición de VIH positivo desde hace 7 años. En enero de 2006 se le diagnostica candidiasis esofágica. Recibió diversos esquemas de terapia anti-retroviral de gran actividad (TARGA) con mala adherencia y consecuentes fracasos terapéuticos.

Dirección para correspondencia:

Dr. Marcelo Corti
División de HIV/SIDA
Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz
Puán 381, 2° C, 1406 CQG
Buenos Aires, Argentina
Tel: +54 1144323762
E-mail: marcelocorti@fibertel.com.ar

Aceptado para publicación el 15 de octubre de 2007

©2008 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 €

En el examen físico de ingreso se encuentra febril (38,5 °C), delgado, con pérdida de 7 kg de peso, lúcido, reactivo, sin signos meníngeos ni de compromiso neurológico. La semiología respiratoria reveló respiración sopla en el hemitórax derecho. El resto del examen clínico no evidenció otras alteraciones. El hemograma mostró los siguientes valores: hematocrito 31%; hemoglobina 9,8 g%; glóbulos blancos 2.100/mm³ con 50% de polinucleares y 523.000 plaquetas/mm³. La radiografía de tórax presentó una imagen cavitada en el lóbulo superior derecho y otra de similares características en la región subclavicular izquierda (Figura 1, flechas). Una tomografía computarizada de tórax confirmó la existencia de ambas cavidades: una de 5 cm de diámetro, anteroposterior, localizada en el segmento posterior del lóbulo superior del pulmón derecho, y otra de 1,5 cm en el lóbulo superior, segmento apicoposterior del pulmón izquierdo (Figura 2). Los exámenes microscópicos directos y los cultivos del esputo y los hemocultivos para bacterias comunes y bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) resultaron negativos; la citología seriada de la expectoración también fue negativa. Los hemocultivos para hongos por la técnica de lisis-centrifugación no evidenciaron desarrollo de microorganismos. El análisis físico-químico y citológico del líquido cefalorra-



Figura 1. Radiografía de tórax: imagen cavitada en lóbulo superior derecho y otra de similares características en región subclavicular izquierda (flechas).



Figura 2. Tomografía computarizada de tórax: cavidad de 5 cm de diámetro anteroposterior, localizada en el segmento posterior del lóbulo superior del pulmón derecho (flecha).

quídeo no mostró alteraciones de significación. El examen directo y el cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR) tampoco mostraron la existencia de patógenos.

El examen parasitológico seriado de heces y la serología para hidatidosis fueron negativos. El ecocardiograma resultó normal. El recuento de linfocitos T CD4+ fue de 73 células/μl (9%) y la carga viral de 297.857 copias/ml log₁₀ 5,4 (bDNA). Se practicó fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar que demostró que el árbol bronquial no tenía lesiones endoluminales. El cultivo del material obtenido por este método, al igual que el cultivo del esputo, dio lugar al desarrollo de *Cryptococcus neoformans*. La antigenemia para *Cryptococcus* fue positiva en título de 1/10, en tanto que la antigenorraquia fue negativa. La serología para *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* por la técnica de inmunodifusión en gel de agar resultó negativa. No se realizaron pruebas de sensibilidad a antifúngicos de la cepa aislada.

Se inició TARGA, profilaxis primaria con trimetoprima-sulfametoxazol (una tableta de doble dosis 3 veces por semana) más fluconazol a la dosis de 800 mg/día hasta que se recibieron los cultivos de LCR negativos. En ese momento se suspendió el fluconazol y se comenzó con itraconazol a la dosis de 200 mg dos veces al día, con excelente respuesta clínica y reducción del tamaño de las lesiones pulmonares en los estudios tomográficos de control.

Discusión

La criptococosis es una micosis sistémica causada por un hongo levaduriforme, *C. neoformans*. El sida es, en la actualidad, el principal factor de riesgo y se comprueba en el 80-90% de los casos [1]. En Argentina, su incidencia es mayor que en Estados Unidos y Europa, y supera el 10% de los casos de sida [9]. Se presenta habitualmente como una complicación en pacientes con enfermedad avanzada debida al VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ de menos de 200 células/μl. En los pacientes con sida, esta infección fúngica se presenta bajo tres síndromes clínicos: el infeccioso general, el neurológico y el respiratorio. El 10% de los casos sólo tiene el primero de ellos, y el diagnóstico se confirma con los hemocultivos. Los restantes tienen manifestaciones neurológicas que ayudan a sospechar la enfermedad, pero el 45% de una serie de enfermos estudiados en nuestro hospital presentaron signos y síntomas respiratorios que, en la mayoría de los casos, fueron atribuidos a otros patógenos [10].

De esta manera, las manifestaciones clínicas y radiológicas de la criptococosis pulmonar en pacientes VIH positivos son inespecíficas, lo que dificulta y retarda el diagnóstico [10]. Por esta razón, la frecuencia de la afectación respiratoria en la criptococosis asociada con el sida es muy variable, y oscila entre el 4% y el 50% [12,21]. Esta marcada diferencia puede deberse, al menos en parte, a la coexistencia de otros patógenos pulmonares muy frecuentes en estos pacientes, como *Pneumocystis jiroveci* (ex *carinii*, responsable de neumonía), el bacilo de la tuberculosis y otras bacterias responsables de neumonías.

Desde el punto de vista clínico, distintas series señalan que los síntomas más comunes son la fiebre, la tos productiva y la disnea [6,7,10].

Desde el punto de vista radiológico la expresión más frecuente en los pacientes VIH positivos son los infiltrados intersticiales mal definidos que semejan la neumonía por *P. jiroveci* [10,17]. Otras manifestaciones radiológicas menos comunes incluyen infiltrados alveolares, consolidación lobular, nódulos únicos o múltiples, masas mediastinales, neumotórax y derrame pleural [2,16,21]. La

cavitación de las lesiones pulmonares es infrecuente (del 10% al 15% de los pacientes) y sólo se han descrito algunos casos aislados, como el que se presenta [3,5,8,14,20].

El diagnóstico de criptococosis pulmonar se basa en una serie de elementos clínicos y de laboratorio que incluyen evidencia histológica de infección por *C. neoformans* (en biopsia obtenida por fibrobroncoscopia o resección quirúrgica), o hallazgos radiológicos compatibles con cultivo positivo en lavado broncoalveolar, sangre o líquido cefalorraquídeo [22]. Debido a la dificultad para efectuar biopsias por toracotomía en los pacientes graves, y el escaso valor diagnóstico de la punción-biopsia pulmonar con aguja fina en los infiltrados difusos, la observación histopatológica de la invasión fúngica del parénquima pulmonar se dificulta [9]. Por esta razón, distintos autores han tratado de establecer la utilidad de los estudios micológicos de las secreciones broncopulmonares. De todas ellas, el material obtenido por lavado broncoalveolar parece ser el más apto para el estudio [13], tal como ocurrió en el paciente que se presenta.

Helou y colaboradores encontraron un alto porcentaje de aislamiento de *C. neoformans* de muestras del aparato respiratorio (19/22 casos) [10]. Otros especímenes como el líquido pleural y las biopsias transbronquiales también tienen un elevado valor diagnóstico [7].

El diagnóstico diferencial de las formas cavitadas de neumonía por *C. neoformans* en los pacientes con VIH/sida incluye otras infecciones fúngicas como las debidas a *P. jiroveci*, *Histoplasma capsulatum* y *Aspergillus*, la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, en especial por *Mycobacterium kansasii* y las neumonías bacterianas por *Rhodococcus equi*, *Nocardia asteroides* y otras bacterias comunes que, en estos pacientes, pueden evolucionar hacia la formación de abscesos y cavitación (*Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*). Rodríguez Arrondo y colaboradores analizaron de manera retrospectiva 78 casos de neumonías cavitadas en pacientes con infección por VIH [19]. Las lesiones fueron múltiples en 40 casos y los autores llegaron al diagnóstico microbiológico en 69 (88,5%) de los episodios. *Mycobacterium tuberculosis* fue el agente causal identificado con mayor frecuencia, seguido de *P. jiroveci* y *P. aeruginosa*. En esta amplia serie, *C. neoformans* solo fue aislado en dos pacientes. Igual que ocurre en otras infecciones oportunistas que comprometen otros aparatos o sistemas, en las neumonías cavitadas de los pacientes con sida puede identificarse más de un agente causal. En este sentido, hemos comprobado la coexistencia de criptococosis con histoplasmosis, neumocistosis y tuberculosis. Entre las condiciones no infectológicas que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de las cavitaciones pulmonares se citan los linfomas, el sarcoma de Kaposi y el carcinoma broncogénico [5,9,18,19].

En un estudio que comparó las características clínicas y radiológicas de la criptococosis pulmonar en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos, Chang y colaboradores señalan que la cavitación de las lesiones fue más frecuente entre los sujetos inmunocomprometidos [4]. Además, en esta serie, los niveles de antigenemia para *Cryptococcus* fueron más elevados en los pacientes inmunocomprometidos con títulos superiores a 1:256, y tuvieron correlación con la progresión de las lesiones radiológicas y la respuesta a la terapia.

Los derivados azólicos son la terapéutica de elección para las formas extrameníngicas de la criptococosis. Diferentes estudios señalan que tanto el itraconazol como, en este caso, el fluconazol, se asocian con respuestas favorables en la mayoría de los pacientes [11,15]. Las pruebas de sensibilidad a antifúngicos de las cepas de *C. neoformans* son solo realizadas ante los fracasos terapéuticos, dado que habitualmente son susceptibles a la anfotericina B y al fluconazol. El cambio del fluconazol por el itraconazol fue decidido una vez que se descartó la afectación del sistema nervioso central. Este último azol alcanza una concentración mayor en los pulmones que la lograda por el fluconazol, y *C. neoformans* suele ser muy sensible in vitro a itraconazol. Las recomendaciones internacionales colocan al fluconazol como fármaco de elección debido a que, con frecuencia, las infecciones pulmonares por *C. neoformans* se acompañan de compromiso neurológico. En Argentina no se comercializa la 5-fluorocitosina, por lo que no resultó una opción terapéutica posible.

En conclusión, el diagnóstico diferencial de las lesiones pulmonares cavitadas en los pacientes con sida incluye un gran número de enfermedades; el aspecto radiológico de la criptococosis pulmonar, así como las manifestaciones clínicas, suelen ser inespecíficas, lo que dificulta su reconocimiento. El aislamiento y la identificación de *C. neoformans* en secreciones respiratorias puede ser la primera y, a veces, única evidencia de la enfermedad, como en el caso que se presenta. El hallazgo de otros patógenos no debe invalidar la importancia de la búsqueda de este microorganismo.

Bibliografía

1. Anderson DJ, Schmidt C, Goodman J, Pomeroy C. Cryptococcal disease presenting as cellulitis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 666-672.
2. Cameron ML, Barlett JA, Gallis HA, Waskin HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 64-67.
3. Cechani V, Kamholz SL. Pulmonary manifestations of disseminated cryptococcosis in patients with AIDS. *Chest* 1990; 98: 1060-1066.
4. Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Lee SC, Huang KL, Tung HJ, Chen CY. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest* 2006; 129: 333-340.
5. Chong S, Soo Lee K, Yi CA, Chung MJ, Kim TS, Han J. Pulmonary fungal infection: Imaging findings in immunocompetent and immunocompromised patients. *Eur J Radiol* 2006; 59: 371-383.
6. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1989; 321: 794-799.
7. Clark RA, Greer D, Atkinson W, Valainis GT, Hyslop N. Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 768-777.
8. Coker RJ, Bell D, Peters BS, Murphy SM. Cavitating pulmonary cryptococcosis developing in an HIV antibody patient despite prior treatment with fluconazol. *Genitourin Med* 1992; 68: 42-44.
9. Gallant JE, Ko AH. Cavitary pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 671-682.
10. Helou S, Robles AM, Arechavala A, Bianchi M, Negroni R. Criptococosis respiratoria en pacientes VIH positivos. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 126-129.
11. Hostetler JS, Denning DW, Stevens DA. US experience with itraconazole in *Aspergillus*, *Cryptococcus* and *Histoplasma* infections in the immunocompromised host. *Chemotherapy* 1992; 38: 12-22.
12. Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, Wright WC, Gill VJ, Tuazon CU, Gelman EP, Lane HC, Longfield R, Overturf G, Macher AM, Fauci AS, Parillo JE, Bennett JE, Masur H. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103: 533-538.
13. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, Chouaid C, Rozenbaum W, Meynard JL, Poirot JL, Frottier J, Mayaud C. Pulmonary cryptococcosis: Localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 628-633.
14. Miller WT Jr, Edelman JM, Miller WT. Cryptococcal pulmonary infections in patients with AIDS: radiographic appearance. *Radiology* 1990; 175: 725-728.
15. Nelson MR, Fisher M, Cartledge J, Rogers T, Gazzard BG. The role of azoles in the treatment and prophylaxis of cryptococcal disease in HIV infection. *AIDS* 1994; 8: 651-664.
16. Newman TG, Soni A, Acaron S, Huang CT. Pleural cryptococcosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Chest* 1987; 91: 459-461.
17. Patz EF Jr, Goodman PC. Pulmonary cryptococcosis. *J Thoracic Imaging* 1992; 7: 51-55.
18. Pomar V, Carrera G, Paredes R, Domingo P. Disseminated cryptococcosis resembling miliary tuberculosis in an HIV-1-infected patient. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 189.
19. Rodríguez Arrondo F, von Wichmann MA, Arribalzaga J, Iribarren JA, Garmendia G, Idígoras P. Pulmonary cavitation lesions in patients infected with the human immunodeficiency virus: an analysis of a series of 78 cases. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 726-730.
20. Torre D, Martegani R, Speranza F, Zeroli C, Fiori GP. Pulmonary cryptococcosis presenting as pneumothorax in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1524-1525.
21. Wasser L, Talavera W. Pulmonary cryptococcosis in AIDS. *Chest* 1987; 92: 692-698.
22. Yang CJ, Hwang JJ, Wang TH, Cheng MS, Kang WY, Chen TC, Huang MS. Clinical and radiographic presentations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients. *Scan J Infect Dis* 2006; 38: 788-793.