

# Criptococosis pulmonar en el paciente inmunocompetente

## Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent patient

ÁNGELA PATRICIA MARRIAGA A., MD.<sup>(1)</sup>; RAFAEL CONDE CAMACHO, MD.<sup>(2)</sup>; MAURICIO DURÁN S., MD.<sup>(2)</sup>; ÁNGELA GIRALDO M., MD.<sup>(3)</sup>; JACQUELINE MUGNIER, MD.<sup>(4)</sup>; HUGO HERRERA, MD.<sup>(4)</sup>

### Resumen

La infección por criptococo generalmente se diagnostica en individuos con algún grado de inmunosupresión que presentan compromiso del sistema nervioso central. Sin embargo, este germen tiene la capacidad de infectar también hospederos inmunocompetentes. En este artículo se describe el caso de una paciente sin antecedentes patológicos que desarrolló criptococosis pulmonar, y se realiza una breve revisión de la epidemiología, presentación clínica, hallazgos radiológicos, diagnóstico y tratamiento de esta patología que es infrecuente o quizás, subdiagnosticada.

**Palabras clave:** criptococo, criptococosis pulmonar, inmunocompetencia, nódulos pulmonares.

### Abstract

Cryptococcal infection is generally diagnosed in individuals with some degree of immunosuppression who present with central nervous system involvement. However, this germ is also capable of infecting immunocompetent hosts. This article describes the case of a previously healthy female patient who developed pulmonary cryptococcosis, and carries out a brief review of the epidemiology, clinical presentation, radiological findings, diagnosis and treatment of this uncommon (or maybe underdiagnosed) condition.

**Keywords:** cryptococcus, pulmonary cryptococcosis, immunocompetence, pulmonary nodules.

### Introducción

Dentro de las enfermedades micóticas pulmonares, la criptococosis es reconocida en la actualidad como una entidad emergente en pacientes inmunocompetentes. Esto ha despertado el interés de muchos investigadores respecto a datos epidemiológicos como la distribución geográfica del criptococo y sus nichos ecológicos, así como el estudio de las características moleculares del germen, mecanismos de resistencia y factores de virulencia, y especialmente, el enfoque clínico basado en los síntomas y hallazgos radiológicos.

La orientación de este artículo está dirigida al abordaje y diagnóstico de la criptococosis pulmonar en el paciente inmunocompetente, con base en la presentación de un caso de una paciente previamente sana en quien se confirmó esta condición.

### Caso

Paciente de género femenino, de 36 años de edad, con cuadro de nueve meses de evolución, conformado por dolor de intensidad progresiva en región posterior de hemitórax izquierdo, asociado a tos seca y episodios ocasionales

<sup>(1)</sup>Residente de Medicina Interna, Universidad del Norte. Barranquilla.

<sup>(2)</sup>Neumólogo, Fundación Neumológica Colombiana, Santa Fe de Bogotá.

<sup>(3)</sup>Fellow de Neumología, Universidad de la Sabana. Fundación Neumológica Colombiana, Santa Fe de Bogotá.

<sup>(4)</sup>Patóloga, Fundación Santa Fe de Bogotá. Correspondencia: Rafael Conde Camacho. Correo electrónico: rafaelconde72@gmail.com

Recibido: 10/01/14, Aprobado 20/02/14.

de diaforesis nocturna. No presentaba picos febriles, pérdida de peso o expectoración.

En el cuarto mes de evolución presentó intensificación del dolor torácico y la tos, momento en el cual fue hospitalizada con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y recibió manejo con antibióticoterapia durante una semana. Tuvo mejoría parcial al finalizar el tratamiento; sin embargo no hubo desaparición completa de los síntomas y cinco meses después, éstos se agudizaron y se asociaron a disnea de esfuerzos moderados, motivo por el cual consultó nuevamente.

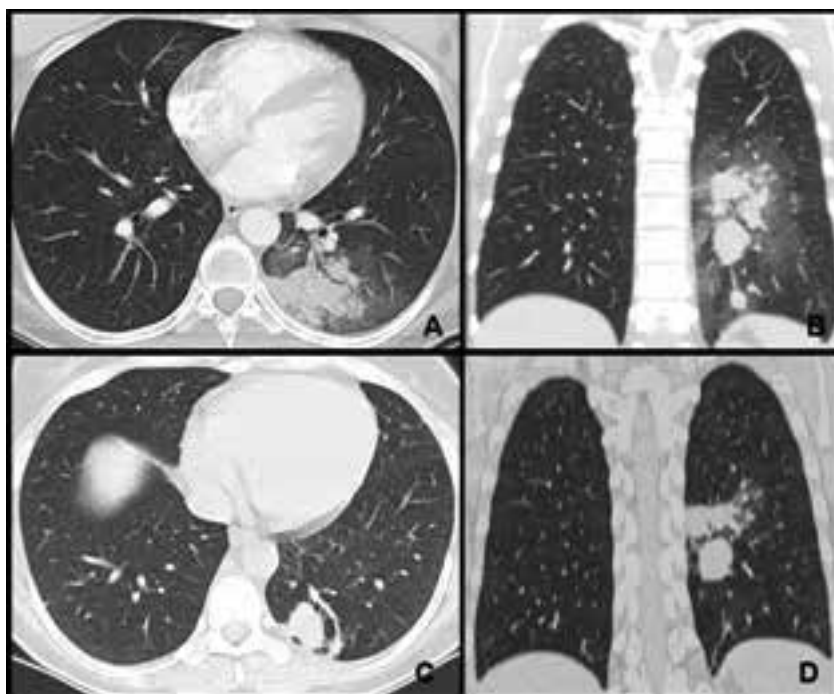
No presentaba antecedentes patológicos, alérgicos, familiares o farmacológicos de importancia. Había laborado anteriormente como fisioterapeuta, siendo su último contacto con sintomáticos respiratorios hacía más de diez años. Tuvo un embarazo en el año previo, con estudios prenatales normales (incluyendo VIH). No se documentó presencia de animales en su domicilio ni en su lugar de trabajo.

Al examen físico se encontraba con signos vitales dentro de parámetros normales, afebril, con ruidos respiratorios disminuidos en base pulmonar izquierda sin sobreagregados.

Aportó imágenes de tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) que fueron tomadas en su hospitalización previa y dos meses después, en las cuales era evidente la presencia de una consolidación en lóbulo inferior izquierdo que resolvía parcialmente en el seguimiento imaginológico (figura 1).

Se le realizó una nueva TACAR en el momento de ingreso, en la que se observó cavitación en el lugar de antigua consolidación y nuevos infiltrados en vidrio esmerilado (figura 2).

Se realizó un cuadro hemático y pruebas de función renal con resultados normales, más PPD positiva en 10 mm. Se le realizó fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar el cual fue de predominio neutrofilico (Neutrófilos: 85%), con resultados de BK y KOH negativos.



**Figura 1.** Panel **A** y **B**: Tomografía de tórax de alta resolución realizada en agosto de 2013; corte coronal y sagital respectivamente. Panel **C** y **D**: Control realizado en octubre de 2013; corte coronal y sagital.

Dada la cronicidad y las características de los síntomas, la no resolución posterior a antibiótico-terapia de hospitalización previa, los hallazgos radiológicos y el resultado positivo de PPD, se planteó como primera posibilidad infección pulmonar por *M. tuberculosis*, y por tanto se inició tetraconjugado, en espera de resultados de cultivos definitivos para *M. tuberculosis* y hongos.

Después de tres semanas de tratamiento tetraconjugado, con adherencia adecuada al mismo, los mismos síntomas persistían. Se revisaron los cultivos realizados en la hospitalización anterior, los cuales fueron negativos para hongos y *M. tuberculosis* del ingreso anterior. La TACAR control mostró la persistencia del nódulo pulmonar en el lóbulo inferior izquierdo sin variaciones respecto a la escanografía previa; sin embargo había disminución de los infiltrados parenquimatosos que se habían evidenciado anteriormente (figura 3).

Se reevaluó el caso y se solicitaron estudios en búsqueda de etiología micótica vs. enfermedad autoinmune con compromiso limitado a pulmón.

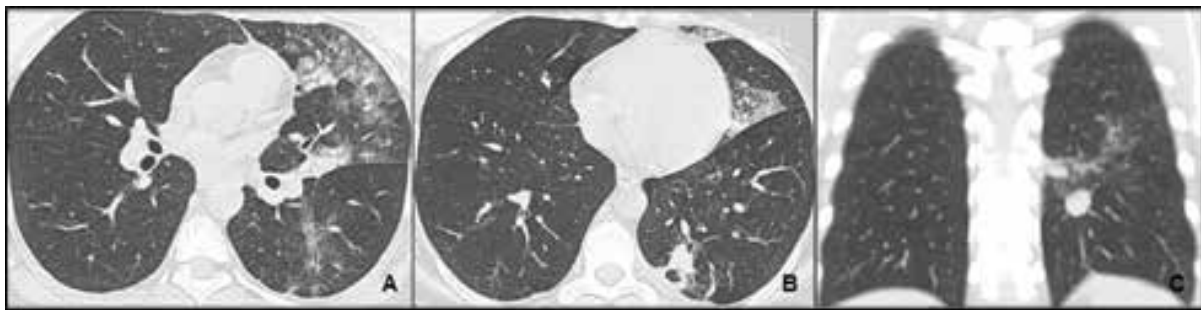
Se le realizó perfil inmunológico: ENAS, ANAS, P-ANCA, C-ANCA y complemento, con resultados normales. Se hizo nueva fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar, con reporte de KOH y BK negativos, y biopsia transbronquial sin hallazgos relevantes.

En vista de lo anterior se solicitó biopsia pulmonar por toracoscopia, cuyas muestras fueron enviadas a estudio histopatológico. Se reportaron granulomas con extensa necrosis, así como células gigantes con múltiples estructuras de aspecto vacuolado en su interior, las cuales teñían con la coloración Grocott y Mucicarmina (figura 4).

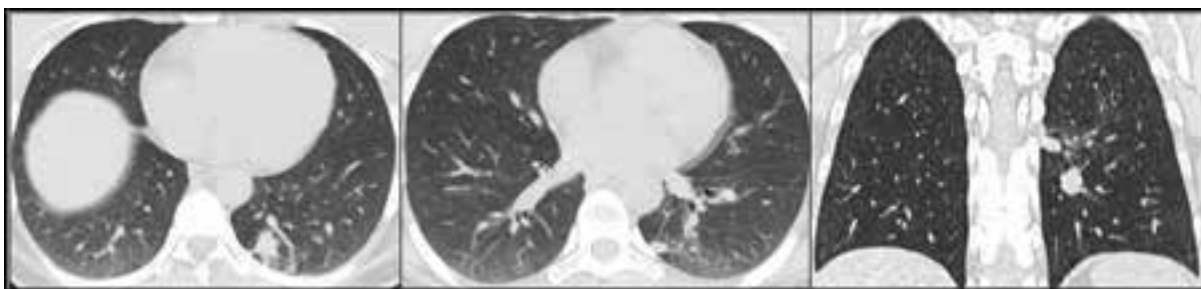
Se concluyó que se trataba de un caso de criptococosis pulmonar, y se inició tratamiento con fluconazol 400 mg vía oral diarios.

### Discusión

La criptococosis es una infección causada por una levadura encapsulada, que es adquirida por vía respiratoria al ser inhalada en forma de



**Figura 2.** Control radiológico realizado en enero de 2014.



**Figura 3.** TACAR realizado después de tres semanas de tratamiento tetraconjugado.

espora; tiene predilección por infectar el sistema nervioso central, en especial en pacientes inmunosuprimidos.

Su prevalencia ha aumentado progresivamente en los últimos años en asociación con los casos de VIH, los trasplantes y los tratamientos inmunosupresores por múltiples condiciones (1).

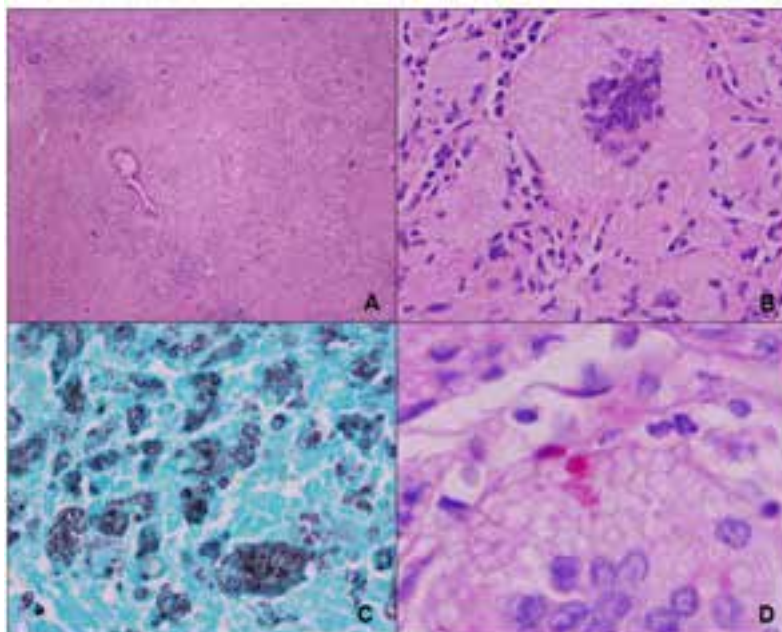
No obstante, en realidad este microorganismo tiene el potencial de infectar también a inmunocompetentes. Se estima que la criptococosis pulmonar aislada en inmunocompetentes corresponde aproximadamente al 10-30% de los casos de criptococosis (2).

Se han descrito 37 especies de criptococo, de las cuales dos son patógenas en humanos: *C. neoformans* y *C. gattii*. Estas no son transmisibles de persona a persona, se adquieren del ambiente (3, 4). La primera se encuentra principalmente en el guano de palomas, y se clasifica en dos variantes: *grubii* y *neoformans*. La segunda se ha encontrado

en árboles tropicales y subtropicales, tales como el Eucalipto y el Almendro. Ambos se reproducen sexual o asexualmente; a su vez, la reproducción sexual puede ocurrir entre sexos opuestos ( $\alpha$ - $\alpha$ ) o unisexualmente ( $\alpha$ - $\alpha$ ) (5).

Aunque el *C. neoformans* es la especie que se encuentra con mayor frecuencia en inmunocompetentes e inmunosuprimidos, la particularidad del *C. gattii* es que su prevalencia aumenta en la población inmunocompetente (6).

El Grupo colombiano para el estudio de la criptococosis documentó en dos estudios observacionales la epidemiología de esta entidad en el país (7, 8). Se aplicó una encuesta nacional en dos períodos, 1997-2005 y 2006-2010. La mayoría de los casos (más del 90%) fueron neurocriptococosis, seguidos por criptococosis pulmonar para un total de 43 casos notificados en 14 años; es de anotar que de éstos, no se reportó cuántos eran pacientes con SIDA, o tenían antecedente de malignidad o de consumo de corticoides.



**Figura 4.** Panel A: Biopsia transbronquial con aumento 4x, donde se observa pérdida de la arquitectura alveolar por infiltrado inflamatorio con presencia de células gigantes. Panel B: Aumento 40x. Se observan células gigantes e infiltrado con linfocitos e histiocitos, así como vacuolas en el citoplasma de las células gigantes que indicaron la presencia de esporas. Panel C: Aumento 40x. Coloración Grocott en la que se resalta la cápsula de las esporas. Panel D: Aumento 40x. Se observa la tinción con Mucicarmina que confirma la presencia del criptococo.



La incidencia promedio anual de criptococosis fue similar en ambos períodos: en la población general fue de 2,4 casos por cada millón de habitantes, mientras en los pacientes con SIDA de 3,0 a 3,3 casos por cada mil individuos. El *C. neoformans* fue la especie más frecuente en pacientes con SIDA o sin éste, no obstante, hubo más casos de *C. gattii* en la población sin SIDA.

Por fuera de Colombia se han presentado brotes en lugares como la Isla de Vancouver, considerado el segundo lugar con mayor incidencia de *C. gattii* en el mundo (después del norte de Australia), y con la mayor mortalidad (9). Este se identificó incluso en nichos diferentes al árbol de Eucalipto (10), lo cual sugiere cambios fenotípicos que podrían aumentar la virulencia del germen. La hipótesis derivada de estas observaciones consiste en que la reproducción entre las formas sexuales del germen y la interacción de este con factores de flora y fauna local, ha producido genotipos hipervirulentos con capacidad de infectar individuos sin alteraciones inmunitarias (11). Al igual que el fluconazol, se ha propuesto que la acción antifúngica de los pesticidas induce la regulación positiva de genes involucrados en la vía del ergosterol y genes relacionados con el metabolismo y la virulencia del Criptococo (12).

En cuanto a los factores del huésped, los estudios van dirigidos a la determinación de la funcionalidad de elementos inmunitarios que podrían ser deficientes en estos individuos aparentemente inmunocompetentes. Entre de los mecanismos implicados se ha descrito la disminución en la respuesta de los linfocitos TH1 ante la estimulación de la IL-12, reflejado en niveles bajos de IFN- $\gamma$  en comparación con los de la población sana (13).

Respecto al cuadro clínico de la criptococosis pulmonar en inmunocompetentes, a diferencia de los pacientes con VIH, se caracteriza por mayor frecuencia de síntomas respiratorios. Mientras sólo un 2% pacientes con VIH tienen síntomas respiratorios por criptococosis, de 35% hasta 77% de inmunocompetentes infectados por criptococo desarrollan algún grado de síntoma respiratorio (1), generalmente inespecífico. Los más comunes son tos seca,

expectoración, disnea y dolor torácico. Con menor frecuencia presentan pérdida de peso, sudoración nocturna, hemoptisis e incluso falla respiratoria (14). En 2012, se publicaron las características de 76 pacientes inmunocompetentes con diagnóstico histopatológico de criptococosis sin enfermedad pulmonar preexistente en el Hospital de la Universidad Médica de Guangzhou, China. Estos pacientes fueron diagnosticados en el período de 1995 a 2010, con un promedio de edad de 42.5 años, en su mayoría de sexo masculino (75%). El síntoma predominante fue la tos (62%), seguida de expectoración (38%). En menor proporción se registraron fiebre, dolor torácico y disnea (20-22%). El síntoma menos frecuente fue la emaciación (13%). Los pacientes asintomáticos correspondieron al 24% de los casos (15).

Los nódulos son el hallazgo radiológico más reportado en pacientes inmunocompetentes. Estos pueden ser múltiples, únicos, cavitados, irregulares o de contorno regular (16), y en su distribución confluentes o difusos (17). Según algunos autores, estos hallazgos se presentan con igual frecuencia en pulmón derecho, pulmón izquierdo o en ambos; al parecer existe una tendencia a la ubicación en la periferia y en los lóbulos inferiores (16). También pueden encontrarse consolidaciones, infiltrados reticulares, vidrio esmerilado y adenopatías mediastinales o hiliares (18, 19). Existen múltiples reportes de pacientes inmunocompetentes con masas pulmonares, que realmente eran criptococomas por *C. gattii* (20-22). Otros hallazgos menos frecuentes son la presencia de derrame pleural, cavitación y lesiones endobronquiales. Posterior al tratamiento de la criptococosis pulmonar, puede haber aparición de bronquiectasias, áreas de fibrosis, y nuevamente cavitación (23).

Dada la presentación clínica y los hallazgos inespecíficos de la criptococosis pulmonar, su detección recae sobre la alta sospecha diagnóstica y puede constituir un reto para el clínico.

En el análisis de una pequeña serie de casos (1), se encontró que la criptococosis pulmonar del inmunocompetente puede ser el diagnóstico diferencial en los siguientes contextos:

1. Pacientes con nódulo pulmonar acompañado de adenopatía hilar.
2. Nódulos cavitados.
3. Cuadro de neumonía adquirida en la comunidad con falla terapéutica.
4. Masas pulmonares asintomáticas, detectadas como hallazgo incidental.

El diagnóstico de criptococosis pulmonar en el paciente inmunocompetente no es común, y en muchos centros no hay disponibilidad para realizar estudios histopatológicos. La biopsia pulmonar transbronquial o hecha por toracoscopia, es llamativa por la presencia de inflamación granulomatosa no necrotizante, células gigantes multinucleadas y áreas de inflamación crónica; sin embargo, también pueden observarse granulomas necrotizantes. Las tinciones de hematoxilina-eosina, PAS y Grocott, demuestran la presencia de la levadura, y otras tinciones tales como la Mucicarmina de Mayer y la Fontana Masson resaltan la cápsula o la membrana del criptococo (útil en levaduras sin cápsula), respectivamente. En un estudio en pacientes con criptococosis pulmonar sin VIH, realizado en Shanghai, la detección del criptococo fue mayor con el PAS, seguido por Grocott y por último por Mucicarmina; no obstante la mayor detección se hizo con la aplicación de microscopía electrónica de transmisión, por lo cual el grupo recomienda la combinación de estos métodos para lograr un diagnóstico preciso (25).

En la microscopía se puede visualizar el germen con el uso de tinta china, azul de metileno, el azul toluidina o tinción Wright (26). También se pueden emplear otros métodos que son rápidos, como la técnica de aglutinación con partículas de látex y el EIA.

El criptococo puede ser cultivado en medios estándar a 30-35°C de temperatura y en condiciones aeróbicas, con la desventaja de que se puede esperar hasta cuatro semanas para descartar su crecimiento, y adicionalmente, éste puede inhibirse por la coexistencia o contaminación con *Candida*. En este último caso, es útil el uso de medios como el Sabouraud, el agar niger y agar de inositol con

cloranfenicol, con los que, a diferencia de la *Candida*, las colonias de criptococo se observan de color marrón por su habilidad de metabolizar el ácido cafeico a melanina (26).

Técnicas más avanzadas, como las moleculares (PCR) y los medios especiales de cultivo, en este caso, el agar D-prolina y el agar CBG (canavanina-glicina-azul de bromotimol), son los métodos para identificar la especie de criptococo (27).

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la criptococosis pulmonar en inmunocompetentes, en realidad son extrapoladas de pacientes inmunocomprometidos. Las guías IDSA 2010 (28) indican que el compromiso leve a moderado puede ser tratado con fluconazol 400 mg VO día, durante seis a doce meses; en caso de compromiso pulmonar severo, la recomendación es aplicar el tratamiento para la neurocriptococosis. Las alternativas de tratamiento son itraconazol oral 200 mg dos veces al día, voriconazol oral 200 mg dos veces al día y posaconazol oral 400 mg dos veces al día.

El tratamiento de criptococomas múltiples o de gran tamaño causados por *C. gattii* amerita un abordaje más agresivo. Por tanto en estos casos se recomienda manejo con anfotericina B + flucitosina por 4 a 6 semanas, seguido de fluconazol por 6 a 18 meses.

En conclusión, la criptococosis pulmonar es una enfermedad que no sólo afecta a la población inmunosuprimida, y cuya presentación es inespecífica. Sin embargo, la integración de hallazgos clínicos y radiológicos pueden orientar hacia su diagnóstico. En la paciente del caso se destaca la cronicidad de la sintomatología, acompañada de hallazgos radiológicos variables, pasando por consolidación, vidrio esmerilado y cavitación, sin resolución con antibioticoterapia ni con el tratamiento tetraconjugado indicado en el contexto de los síntomas y antecedentes exposicionales. En el proceso diagnóstico, conviene recordar la inclusión de las herramientas adecuadas para detectar la etiología micótica, teniendo en cuenta que el paciente inmunocompetente no está exento de ser infectado por este germen aparentemente oportunista.

## Bibliografía

- Husto SM, Mody, CH. Cryptococcosis: An Emerging Respiratory Mycosis. *Clin Chest Med.* 2009;30:253-64.
- Alves JW, Ribeiro K, Pires F, Ferreira M, Chagas T, Schneider A, et al. How could pulmonary cryptococcosis in immunocompetents be suspected? Report of 6 cases. *Respiratory Medicine Extra.* 2006;2(2):58-63.
- Gugnani HC, Mitchell TG, Litvintseva AP, et al. Isolation of *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* from the flowers and bark of eucalyptus trees in India. *Med Mycol.* 2005;43(6):565-9.
- Escandón P, Quintero E, Granados D, Huérfano S, Ruiz A, Castañeda E. Isolation of *Cryptococcus gattii* serotype B from detritus of eucalyptus trees in Colombia. *Biomédica* 2005;25(3):390-7.
- Bui T, Lin X, Malik R, Heitman J, Carter D. Isolates of *Cryptococcus neoformans* from infected animals reveal genetic exchange in unisexual, alpha mating type populations. *Eukaryot Cell.* 2008;7(10):1771-80.
- Shu Shun Li, Mody CH. Cryptococcus. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7(3):186-96.
- Lizarazo J, Linares M, Bedout C, Restrepo A, Agudelo C, Castañeda E. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica* 2007; 27(1):94-109.
- Escandón P, Bedout C, Lizarazo J, Agudelo C, Tobón A, Bello S, et al. Criptococosis en Colombia: resultados de la encuesta nacional, 2006-2010. *Biomédica* 2012;32(3):389-98.
- Hoang LM, Maguire JA, Doyle P, Fyfe M, Roscoe DL. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J Med Microbiol* 2004;53(9):935-40.
- Kidd SE, Bach PJ, Hingston AO, Mak S, Chow Y, MacDougall L, Kronstad JW, Bartlett KH. *Cryptococcus gattii* dispersal mechanisms, British Columbia, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):51-7.
- Del Poeta M, Casadeval A. Ten Challenges on *Cryptococcus* and *Cryptococcosis*. *Mycopathologia.* 2012;173:303-10.
- Florio AR, Ferrari S, De Carolis E, Torelli R, Fadda G, Sanguinetti M, et al. Genome-wide expression profiling of the response to short-term exposure to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* serotype A. *BMC Microbiol.* 2011;11(1):97.
- Wang JL, Li SY, Luo YF, Zhai YP, Wei, XQ, et al. Changes of Th1/Th2 cytokines in immunocompetent patients with pulmonary cryptococcosis. *Genetics and molecular research: GMR.* 2013;12(4):5733-42.
- Yu JQ, Tang KJ, Xu BL, Xie CM, Light RW. Pulmonary cryptococcosis in non AIDS patients. *Braz J Infect Dis.* 2016;16(6) 531-9.
- Ye F, Xie JX, Zeng QS, Chen GQ, Zhong SQ, Zhong NS. Retrospective analysis of 76 immunocompetent patients with primary pulmonary cryptococcosis. *Lung.* 2012;190(3) :339-46.
- Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Kohno T, Motoi N, Yoshimura K. Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Resp Med* 2006;100:80-12.
- Qu Y, Liu G, Ghimire P, Liao M, Shi H, Yang G, Xu L, Wang G. Primary pulmonary cryptococcosis: Evaluation of CT characteristics in 26 immunocompetent chinese patients. *Act Radiol.* 2012;53(6):668-74.
- Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT Findings in immunocompetent patients. *Radiol.* 2005;236:326-31.
- Wong M, Loong F, Khong PL, Kwong YL, Leung A. Mediastinal cryptococcosis masquerading as therapy-refractory lymphoma. *Ann of Hematology* May. 2011;90(5):601-2.
- Pisarevsky A, Larriera A, Cean P, Petrucci E. Criptococoma pulmonar con invasión torácica en un varón inmunocompetente. *Medicina.* 2010;70:166-8.
- Kebede T, Reda N. Pulmonary cryptococcoma mimicking pulmonary malignancy in an immunocompetent adult: A case report. *Ethiopian Med J* 2012;50(3):275-8.
- Gazzoni F, Severo LC, Marchiroi E, Irion K, Guimaraes M, Godoy Myrna, et al. Fungal diseases mimicking primary lung cancer: radiologic-pathologic correlation. *Mycoses.* 2013;57(4):197-208.
- Suwatanapongched T, Sangsatra W, Boonsarngsuk V, Watharananan SP, Incharoen P. Clinic and radiologic manifestations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients and their outcomes after treatment. *Diagn Interv Radiol.* 2013;19(6):438-46.
- Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous lung disease, an approach to the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:667-90.
- Zeng Y, Wu X, Yi X, Luo B, Zhu M, Rui W, et al. Clinicopathologic and ultrastructural study of non-HIV-related primary pulmonary cryptococcosis in China: report of 43 cases. *Ultrastruct Pathol* 2011;35(1):19-25.
- Viviani M, Tortorano AM. Cryptococcus. In: Anaissie EJ, Mc Ginnins MR, Pfaller M. *Clinical Mycology, Second Edition.* Elsevier Inc., 2009. p. 231-249.
- Klein KR, Hall L, Deml SM, Rysavy JM, Wohlfiel SL, Wengenack NL. Identification of *Cryptococcus gattii* by use of L-canavanine glycine bromothymol blue medium and DNA sequencing. *J Clin Microbiol.* 2009;47(11):3669-72.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.* *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):291-322.