

Criptococosis pulmonar resistente a anfotericina B aislada en paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana: reporte de caso

Amphotericin B-resistant pulmonary cryptococcosis isolated in a patient with human immunodeficiency virus infection: case report.

Josué Tovar Tirado¹, Oscar Andrés Briceño Ricaurte², Camila Ramírez Bohórquez³, Hugo Alberto Páez Ardila⁴, Sophie Romero Rodríguez⁵.

Resumen

La criptococosis se mantiene como una de las principales infecciones oportunistas en el paciente inmunocomprometido con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Uno de los pilares de su tratamiento es la terapia de inducción con anfotericina B en combinación con flucitosina o fluconazol. La resistencia adquirida de *Cryptococcus neoformans* frente a anfotericina B se considera muy rara, no obstante, su hallazgo es preocupante debido a las limitadas alternativas terapéuticas disponibles. Se presenta el caso de una paciente transexual de 56 años con antecedente de infección por VIH diagnosticada 13 años atrás, los dos últimos años sin terapia HAART. Ingresa por un cuadro de diarrea crónica de seis meses de evolución y pérdida involuntaria de 8 kg de peso en dos meses. Al ingreso, paciente estable hemodinámicamente, sin hallazgos positivos en el examen físico. Paraclínicos sin anemia o leucopenia, conteo de CD4 93 células/mm³ y FilmArray panel gastrointestinal con evidencia de infección por *Cryptosporidium Sp.*, y *Campylobacter Sp.*, por lo que se inició manejo con nitaxozanida y ampicilina sulbactam. Adicionalmente, con sintomatología respiratoria dada por tos no productiva, por lo que se toma TAC de tórax contrastado con hallazgo de lesión nodular con densidad de partes blandas y pequeña cavitación central de aproximadamente 14 x 14.5 mm en lóbulo pulmonar inferior derecho. Dados hallazgos radiológicos, es valorado por el servicio de cirugía de tórax que considera nódulo en lóbulo inferior derecho que se beneficia de lobectomía segmentaria pulmonar por toracoscopia para diagnóstico. Se lleva la paciente a procedimiento y se toma muestra de cuña pulmonar para estudios microbiológicos, los cuales confirman diagnóstico de criptococoma pulmonar, documentándose resistencia a anfotericina B (MIC 1 µg/mL). Se da manejo por 14 días con anfotericina B liposomal 180 mg IV día, fluconazol 400 mg IV cada 12 horas y flucitosina 1500 mg IV cada 6 horas. A los 12 días de terapia de inducción, hay resolución de sintomatología respiratoria y control

¹ Médico interno - Universidad del Rosario, Hospital Simón Bolívar Subred integrada de servicios de salud Norte ESE

² Médico Internista Master en VIH Hospital Simón Bolívar Subred integrada de servicios de salud Norte ESE

³ Médica general - Hospital Simón Bolívar Subred integrada de servicios de salud Norte ESE

⁴ Médico infectólogo Especialista en TB MDR - Hospital Simón Bolívar Subred integrada de servicios de salud Norte ESE

⁵ Médica general - Master en VIH - Hospital Simón Bolívar Subred integrada de servicios de salud Norte ESE

Autor de correspondencia:

Josué Tovar Tirado
Correo electrónico:
josuetovart@hotmail.com

Recibido: 21/09/2022

Aceptado: 20/06/2023

imagenológico con resolución de lesión inicial. Se da egreso con terapia de consolidación con fluconazol 1200 mg día por al menos ocho semanas. A partir de este caso, se concluye que es de extrema importancia la toma de fungigrama en la evaluación diagnóstica de los casos de criptococosis, con el objetivo de guiar la terapia antifúngica, detectar oportunamente resistencias a antifúngicos y evitar un posible fallo terapéutico subsecuente.

Palabras clave: criptococosis; farmacoresistencia (fúngica); anfotericina B; reporte de caso; VIH-Sida.

Abstract

Cryptococcosis remains one of the main opportunistic infections in immunocompromised patients diagnosed with human immunodeficiency virus (HIV) infection. One of the mainstays of its treatment is induction therapy with amphotericin B in combination with flucytosine or fluconazole. Acquired resistance of *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B is considered very rare, however, its finding is of concern due to the limited therapeutic alternatives available. We present the case of a 56-year-old transsexual patient with a history of HIV infection diagnosed 13 years ago, the last two years without HAART therapy. She was admitted for chronic diarrhea of 6 months of evolution and involuntary weight loss of 8 kg in 2 months. On admission, the patient was hemodynamically stable, with no positive findings on physical examination. Paraclinical findings without anemia or leukopenia, CD4 count 93 cells/mm³, and gastrointestinal FilmArray panel with evidence of infection by *Cryptosporidium* Sp, and *Campylobacter* Sp, so management was started with Nitaxozanide and Ampicillin sulbactam. In addition, the patient had respiratory symptoms due to non-productive cough, so a contrasted chest CT scan was performed with the finding of a nodular lesion with soft tissue density and small central cavitation of approximately 14 x 14.5 mm in the right lower pulmonary lobe. Given the radiological findings, the patient was evaluated by the thoracic surgery service who considered that the nodule in the right lower lobe would benefit from segmental pulmonary lobectomy by thoracoscopy for diagnosis. The patient was taken to the procedure and a pulmonary wedge sample was taken for microbiological studies, which confirmed the

diagnosis of pulmonary cryptococcoma, documenting resistance to amphotericin B (MIC 1 µg/mL). Management was given for 14 days with liposomal amphotericin B 180 mg IV per day, Fluconazole 400 mg IV every 12 hours and Flucytosine 1500 mg IV every 6 hours. After 12 days of induction therapy, patient with resolution of respiratory symptoms and imaging control with resolution of the initial lesion. The patient was discharged with consolidation therapy with fluconazole 1200 mg daily for at least 8 weeks. From this case, we conclude that it is extremely important to take fungigram in the diagnostic evaluation of cases of cryptococcosis, in order to guide antifungal therapy, detect antifungal resistance in a timely manner and avoid a possible subsequent therapeutic failure.

Keywords: Cryptococcosis; Drug resistance (fungal); Amphotericin B; Case report; HIV-AIDS

Introducción

La criptococosis corresponde a una patología infecciosa de carácter oportunista, causada por hongos basidiomicetos encapsulados del género *Cryptococcus*, dentro del cual se destaca la especie *Cryptococcus neoformans* como la principal especie patógena para el ser humano (1). Dado su carácter oportunista, se presenta usualmente en pacientes con alguna inmunodeficiencia subyacente, principalmente en casos de sida, tratamiento prolongado con corticoesteroides, pacientes trasplantados o con enfermedades neoplásicas avanzadas (2).

En cuanto a su epidemiología, desde la introducción y expansión de la terapia antirretroviral, la incidencia de la enfermedad criptocócica ha disminuido progresivamente. No obstante, sigue causando aproximadamente el 15 % de la mortalidad relacionada con el VIH en estadio sida globalmente, siendo mayor su impacto en países de bajos y medianos ingresos (3). A nivel de Colombia, la criptococosis mantiene gran relevancia como infección de carácter principalmente oportunista, teniendo una incidencia estimada de 1.1 casos por cada 1.000 personas en población con diagnóstico de VIH (4).

Clínicamente, la infección criptocócica genera afectación principalmente del sistema nervioso

central donde genera un cuadro subagudo de meningoencefalitis con alta mortalidad, primordialmente en pacientes con VIH y conteos de CD4 <100 células/mm³. Adicionalmente, también puede generar afectación a nivel del tracto respiratorio inferior, donde se genera un cuadro clínico variable con diferentes espectros que van desde la colonización asintomática de la vía aérea, hasta la formación de nódulos pulmonares (criptococomas) secundarios al crecimiento del hongo en una cavidad previa, lesiones endobronquiales o neumonía rápidamente progresiva con gravedad y pronóstico variables (2).

El tratamiento de la criptococosis varía de acuerdo a la severidad del cuadro y el estado inmunológico del paciente; para los casos de meningoencefalitis o infección pulmonar severa, la piedra angular del tratamiento es la anfotericina B (desoxicolato o liposomal) en combinación con flucitosina o fluconazol en esquema de inducción por al menos dos semanas (5). La resistencia adquirida de *Cryptococcus neoformans* a la anfotericina B se considera relativamente rara, siendo reportada sobre todo en casos de recaída después de un tratamiento previo (6,7); los mecanismos que confieren esta resistencia son poco entendidos, pero generan gran preocupación debido a las limitadas opciones terapéuticas existentes en la actualidad para la criptococosis (7). A continuación, presentamos el caso de una paciente con un criptococoma pulmonar con una resistencia documentada a anfotericina B.

Reporte de Caso

Se presenta el caso de una paciente femenina transexual de 56 años, con infección por VIH diagnosticada 13 años atrás, los dos últimos años sin terapia HAART, última carga viral conocida <40 copias (dos años antes del ingreso). Consulta por cuadro clínico de seis meses de evolución consistente en pérdida involuntaria de 8 kg de peso en dos meses y diarrea crónica; además, síntomas respiratorios leves dados por tos no productiva, sin otros síntomas asociados.

Al ingreso, paciente estable hemodinámicamente, sin hallazgos positivos en el examen físico. Paraclínicos de ingreso sin anemia o leucopenia, conteo de CD4 93 células/mm³ y FilmArray panel gastrointestinal con evidencia de infección por *Cryptosporidium Sp*, y *Campylobacter Sp*, por lo que se inició manejo con

nitaxozanida y ampicilina sulbactam.

Dado abandono en la terapia antirretroviral, sintomatología respiratoria y pérdida de peso, se toma TAC de tórax contrastado (Figura 1) que muestra hacia la periferia del lóbulo inferior derecho lesión nodular con densidad de partes blandas y pequeña cavitación central de aproximadamente de 14 x 14.5 mm, por lo que se decide toma de estudios considerando posible enfermedad por micobacterias, obteniendo BAAR y genexpert negativos en esputo. Posteriormente la paciente fue valorada por servicio de cirugía de tórax, quienes consideran nódulo en lóbulo inferior derecho que se beneficia de lobectomía segmentaria pulmonar por toracoscopia para diagnóstico. Se lleva paciente a procedimiento y se toma muestra de cuña pulmonar para estudios microbiológicos, los cuales confirman diagnóstico de criptococoma pulmonar, documentándose resistencia a anfotericina B (MIC 1 µg/mL). Se realizaron estudios microbiológicos con tinciones de ZN, PAS, Gomory, PCR para micobacterias TB y no TB, cultivos de gérmenes comunes, micobacterias y hongos. Se informa por parte de laboratorio abundante crecimiento de *Cryptococcus neoformans* en los cultivos, por lo que se inicia terapia de inducción con anfotericina B liposomal 180 mg IV día y fluconazol 400 mg IV cada 12 horas como manejo. Los demás estudios realizados en la patología de pulmón fueron negativos, descartándose sobreinfección bacteriana y tuberculosis pulmonar.

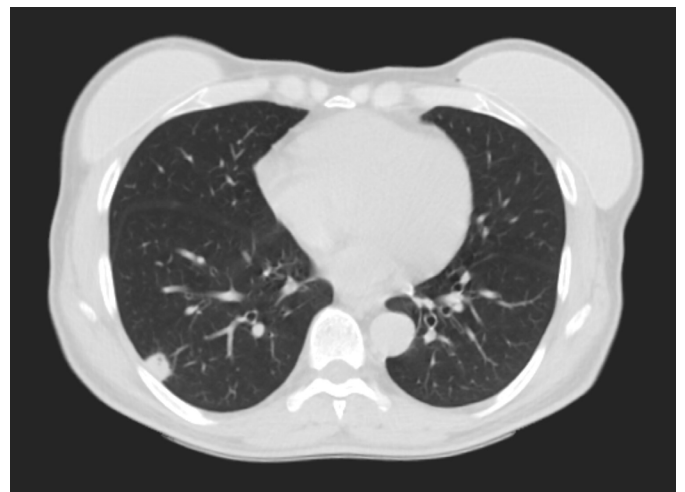


Figura 1. TAC de tórax, ventana pulmonar. Se observa hacia la periferia del lóbulo inferior derecho lesión

nodular con densidad de partes blandas, leve refuerzo heterogéneo con el medio de contraste endovenoso y pequeña cavitación central de aproximadamente de 14 x 14.5 mm (AP x T). Pequeña imagen quística simple hacia la base pulmonar derecha de 10 mm. No se observan signos de enfisema pulmonar ni consolidaciones. No se evidencian otras alteraciones en el parénquima pulmonar o el mediastino.

Ante alto riesgo de infección diseminada y compromiso en el sistema nervioso central por el estado inmunoviológico de la paciente, se realiza punción lumbar, la cual se reportó dentro de normalidad, con reporte de tinta china y antígeno de *Cryptococcus* en líquido cefalorraquídeo negativos, baciloscopias, PCR para *Mycobacterium tuberculosis*, y genexpert en esputo

negativos. Se consideró que no cursaba con infección diseminada sino localizada en pulmón.

Posteriormente, se recibe reporte de microbiología de la cuña pulmonar con presencia de *Cryptococcus neoformans* para el cual no se tienen puntos de corte para antifúngicos definidos por CLSI, por lo tanto no son reportados por el laboratorio. Se evalúa entonces sensibilidad para anfotericina B como antifúngico con reporte de resistencia a la misma (MIC 1 µg/mL) y sensibilidad a flucitosina (MIC 2 µg/mL) (Tabla 1), por lo que se ajusta terapia de inducción adicionando flucitosina 1500 mg IV cada 6 horas y se continuó manejo con fluconazol a dosis altas, logrando adecuada tolerancia y adherencia al manejo, sin generación de efectos adversos.

Tabla 1. Reporte definitivo de biopsia pulmonar el cual confirma *Cryptococcus neoformans* y fungigrama que reporta resistencia a anfotericina B y sensibilidad a flucitosina.

Resultado biopsia de pulmón (22/06/2022)
Tipo de muestra: Nódulo pulmonar inferior derecho
Resultado: Abundante crecimiento de <i>Cryptococcus neoformans</i>
Perfil de Resistencia del crecimiento (<i>C. neoformans</i>)
Flucitosina: MIC 2 µg/mL Interpretación: sensible
Anfotericina B: MIC 1 µg/mL Interpretación: resistente
Comentarios: El microorganismo <i>Cryptococcus neoformans</i> no tiene puntos de corte para antifúngicos definidos por la CLSI. Por otro lado, EUCAST2022 define sus puntos de corte únicamente para Anfotericina B.

A los 12 días de terapia de inducción ajustada frente a resistencia, se realiza control imagenológico con TAC de tórax contrastado, el cual evidencia ausencia de lesiones remanentes posterior a la resección en cuña (Figura 3). Finalmente, la paciente completa 14 días de terapia de inducción, con resolución de la sintomatología de ingreso, por lo que se da egreso con esquema de consolidación con fluconazol 1200 mg día por ocho semanas. Cuatro semanas después, la paciente asiste a cita de control ambulatoria, en la que refiere adherencia al esquema de consolidación, sin presencia de nueva sintomatología respiratoria, continuó manejo de VIH en programa de excelencia extrainstitucional

donde dieron manejo de acuerdo a los protocolos y guías establecidas. No se identificaron dificultades diagnósticas respecto a financiación, acceso a pruebas paraclínicas o barreras culturales en este caso.

Discusión

A nivel clínico, la criptococosis pulmonar suele presentarse con síntomas inespecíficos como tos, disnea, dolor torácico o fiebre. Sin embargo, está descrito que entre el 24-54 % de los casos en pacientes inmunocompetentes son completamente asintomáticos. En contraste, las manifestaciones



Figura 2. TAC de tórax de control 12 días después del inicio de la terapia de inducción (posterior a resección en cuña). No hay conglomerados ganglionares patológicos axilares ni mediastinales. En ambos parénquimas pulmonares no se identifican consolidaciones ni proceso neumónicos en actividad. Atelectasia de espesor laminar a nivel de la base pulmonar derecha, de aspecto cicatricial que puede corresponder no solo al tratamiento sino también relacionada con la biopsia escisional realizada.

clínicas suelen ser más pronunciadas en los casos de pacientes inmunocomprometidos y los cuadros asintomáticos son muy raros (1,8,9). Teniendo esto en cuenta, es posible señalar que el caso reportado aquí es inusual, ya que la paciente no acudió con síntomas respiratorios graves que hicieran pensar inicialmente en un proceso oportunista a nivel pulmonar, no obstante, dada la presencia de tos no productiva cumplía con criterios de sintomático respiratorio en paciente con diagnóstico de VIH, por lo que se realizó TAC de tórax con hallazgos descritos.

Otro aspecto a señalar que hace infrecuente el caso presentado, es el hecho de que no se encontró evidencia de meningoencefalitis criptocócica concomitante a la criptococosis pulmonar, ya que ha sido descrito en la literatura que *C. neoformans* en el paciente con diagnóstico de VIH, presenta predilección por invadir el sistema nervioso central, siendo la meningoencefalitis criptocócica la forma de presentación más frecuente

en el 77-86 % de los casos de criptococosis asociada a VIH (10). Por esta razón, en este caso se decidió realizar una punción lumbar, siguiendo las recomendaciones internacionales que sugieren descartar la presencia de meningitis en pacientes inmunocomprometidos con criptococosis pulmonar ante el alto riesgo de enfermedad diseminada, la cual fue descartada (5).

Respecto a la identificación de *Cryptococcus neoformans* resistente a anfotericina B reportada posteriormente y que es motivo del presente reporte, destacamos que es un hallazgo infrecuente, teniendo en cuenta que estudios de susceptibilidad han mostrado que la mayoría de aislamientos de *C. neoformans* permanecen altamente susceptibles a la anfotericina B (99 % de susceptibilidad a una MIC de <1 g/ml) en un período de 15 años (11). En efecto, la resistencia clínicamente significativa a anfotericina B se considera extremadamente rara, debido principalmente a que este antifúngico actúa contra un componente constitutivo

dentro de la fisiología celular del hongo, el ergosterol (12). El mecanismo explicativo de la resistencia frente a anfotericina B reportada en nuestro caso, no está claro aún en la literatura actual. Pese a esto, estudios en otras especies fúngicas y en un aislamiento de *C. neoformans* resistente, sugieran que mutaciones a nivel de genes involucrados en la biosíntesis de ergosterol, producen una reducción en el contenido celular del mismo, limitando así el blanco terapéutico frente al cual se dirige la anfotericina B (13, 14, 15). Otro estudio mostró que entre los factores que disminuyen la susceptibilidad a anfotericina B en *C. neoformans*, se encuentran la melanina, un mayor tamaño de la cápsula y un ambiente con bajo contenido de nitrógeno (16).

Finalmente, en cuanto al manejo indicado para el caso de la criptococosis pulmonar, los estudios han propuesto desde monoterapia con azoles hasta terapias combinadas de fluconazol, anfotericina B y flucitosina, con las cuales se han visto diferentes impactos en la mortalidad. En este caso particular, ante el reporte de resistencia a la anfotericina B, se decidió adicionar al manejo flucitosina 1500 mg IV cada 6 horas al esquema de inducción, teniendo en cuenta las recomendaciones de la literatura y el efecto sinérgico de este antifúngico en combinación con la anfotericina B (1,17,18). Se obtuvo una adecuada respuesta al manejo sin evidencia de lesiones recidivantes como se apreció en la imagen de control posterior al tratamiento.

Conclusión

En pacientes con infección por VIH la forma más frecuente de presentación de una infección por *Cryptococcus* es el compromiso meníngeo, mucho menos frecuente son las formas localizadas de la enfermedad, en especial en el paciente con inmunosupresión severa; en nuestro caso evaluamos una paciente con inmunosupresión grave y criptococoma pulmonar como manifestación de infección localizada. El pilar del tratamiento se basa en terapias combinadas con anfotericina B, sin embargo, es de extrema importancia realizar fungigrama dado el riesgo de recaída en caso de no dar el antifúngico adecuado.

Conflicto de interés: para la realización de este reporte de caso, nosotros los autores no declaramos conflictos de interés.

Aprobación comité de ética: reporte de caso avalado por comité de ética de la Subred Integrada de Servicios de Salud Norte ESE, a través del acta UI-24-22.

Consentimiento para publicación: se cuenta con consentimiento informado de paciente y consentimiento de institución para publicación del reporte de caso (UMHES Simón Bolívar).

Disponibilidad de los datos: el conjunto de datos correspondiente a la información clínica de la paciente no está disponible públicamente debido a confidencialidad de la información personal, pero está disponible a través del autor de correspondencia.

Contribución de los autores: todos los autores han contribuido con la concepción, diseño del trabajo, obtención, interpretación y análisis de datos, así como la redacción y revisión del documento.

Referencias

1. Yamamura D, Xu J. Update on Pulmonary Cryptococcosis. *Mycopathologia*. 2021;186:717–728. doi: 10.1007/s11046-021-00575-9
2. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):493-514. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.012.
3. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, Denning DW, Loyse A, Boulware DR. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):873-881. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
4. Escandón P, Lizarazo J, Agudelo CI, Castañeda E. Cryptococcosis in Colombia: Compilation and Analysis of Data from Laboratory-Based Surveillance. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(1):32. doi: 10.3390/jof4010032.
5. Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F., Goldman D.L., Graybill J.R., Hamill R.J., Harrison T.S., Larsen R.A., Lortholary O., Nguyen M.H., et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis*. 2010;50:291-322. doi: 10.1086/649858.
6. Perfect J, Cox G. Drug resistance in *Cryptococcus neoformans*. *Drug Resistance Updates*.

- 1999;2(4):259-269. doi: 10.1054/drup.1999.0090.
7. Bermas A, Geddes-McAlister J. Combatting the evolution of antifungal resistance in *Cryptococcus neoformans*. *Mol Microbiol*. 2020;114(5):721-734. doi: 10.1111/mmi.14565.
 8. Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects. *Med Mycol*. 2019;57(2):133-150. doi: 10.1093/mmy/myy086. PMID: 30329097.
 9. 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(2):333-340. doi: 10.1378/chest.129.2.333.
 10. Antinori S. New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. *ISRN AIDS*. 2013;2013:471363. doi: 10.1155/2013/471363.
 11. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ, Doern GV, Diekema DJ. Global trends in the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *J Clin Microbiol*. 2005;43(5):2163-7. doi: 10.1128/JCM.43.5.2163-2167.2005.
 12. Robbins N, Caplan T, Cowen LE. Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. *Annu Rev Microbiol*. 2017;71:753-775. doi: 10.1146/annurev-micro-030117-020345
 13. Kelly SL, Lamb DC, Taylor M, Corran AJ, Baldwin BC, Powderly WG. Resistance to amphotericin B associated with defective sterol delta 8->7 isomerase in a *Cryptococcus neoformans* strain from an AIDS patient. *FEMS Microbiol Lett*. 1994 ;122(1-2):39-42. doi: 10.1111/j.1574-6968.1994.tb07140.x.
 14. Bhattacharya S, Esquivel BD, White TC. Overexpression or Deletion of Ergosterol Biosynthesis Genes Alters Doubling Time, Response to Stress Agents, and Drug Susceptibility in *Saccharomyces cerevisiae*. *mBio*. 2018;9(4):e01291-18. doi: 10.1128/mBio.01291-18.
 15. Sanglard D, Ischer F, Parkinson T, Falconer D, Bille J. *Candida albicans* mutations in the ergosterol biosynthetic pathway and resistance to several antifungal agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(8):2404-2412. doi: 10.1017/S0269-915X(03)00207-6
 16. Momin M, Webb G. The Environmental Effects on Virulence Factors and the Antifungal Susceptibility of *Cryptococcus neoformans*. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6302. doi: 10.3390/ijms22126302.
 17. Schwarz P, Janbon G, Dromer F, Lortholary O, Dannaoui E. Combination of amphotericin B with flucytosine is active in vitro against flucytosine-resistant isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(1):383-5. doi:10.1128/AAC.00446-06.
 18. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, Ford N. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD005647. doi: 10.1002/14651858.CD005647.pub3.