

CRIPTOCOCOSIS PULMONAR: UNA FORMA DE PRESENTACIÓN ATÍPICA.

Ignacio Grafia Pérez, Anna Aldea Parés, Gemma Martínez Nadal, Alberto Focillas López, Juan Carlos Enrique Ambrosioni Czyrko.

Hospital Clínic de Barcelona.

Nom autor: Ignacio Grafia

Lloc de treball: Hospital Clínic

Data recepció: 08.10.2017

Data acceptació: 07.11.2017

mail: grafia@clinic.cat

Forma de citació: Grafia I, Aldea A, Martínez G, Focillas A, Ambrosini JC. *Criptococosis pulmonar: Una forma de presentació atípica*. ReMUE.c@t 2018;5(1):19-21

CRIPTOCOCOSIS PULMONAR: UNA FORMA DE PRESENTACIÓN ATÍPICA

Motivo de consulta:

Disnea progresiva y fiebre.

Antecedentes personales:

Varón de 57 años, ex consumidor de drogas por vía parenteral (cocaína y heroína), exfumador desde 2016 con dosis acumulada de 80 paquetes-año y ex enol desde 2007.

- HIPERTENSIÓN ARTERIAL en tratamiento farmacológico.

- CIRROSIS HEPÁTICA ENÓLICA. Descompensación ascítica durante ingreso en otro centro (Marzo 2016) por Neumonía, no otras descompensaciones.

- INFECCIÓN POR VIH categoría C3. Diagnosticado en 1985. Inició tratamiento antirretroviral (TARGA) en 1999, ha realizado múltiples esquemas de tratamiento, actualmente: Tenofovir, Emtricitabina y Raltegravir con dudoso cumplimiento terapéutico. Con disociación inmunoviroológica, último control (Mayo 2017): 82 linfocitos T CD4/uL (absolutos), carga viral (cv) <20 copias/mL. Infecciones oportunistas: herpes zóster en 1984, candidiasis cutánea en 1998, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (Febrero 1999).

- NEUMONÍA BILATERAL POR E. COLI (Marzo 2016). Requirió ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y ventilación mecánica invasiva por Insuficiencia Respiratoria Aguda grave secundaria a un Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA).

- CARCINOMA ESCAMOSO INFILTRANTE DE RECTO diagnosticado en Diciembre de 2012. Se realizó intervención quirúrgica, quimioterapia y radioterapia. Libre de enfermedad. Portador de Port-a-cath desde 2012.

- Medicación habitual: TMP/SMX 160mg/800mg cada 24 horas, Amlodipino 5mg dos veces al día, Tenofovir/Emtricitabina 245/200 mg cada 24 horas, Raltegravir 400 mg cada 12 horas.

Enfermedad actual:

Acude a Urgencias por cuadro de disnea de una semana de evolución, de aumento rápidamente progresivo en las últimas horas, acompañado de fiebre termometrada en domicilio de 39,1°C, tos con expectoración mucopurulenta y dolor torácico de características pleuríticas, por lo que inició Levofloxacino indicado por médico de cabecera, sin mejoría.

Exploración física:

A su llegada a Urgencias TA 136/89 mmHg, FC 117 lpm, Tª 35.4°C, FR 24 rpm, SatO₂ 90% con FiO₂ 40%. Glasgow 15. Consciente y orientado sin focalidad neurológica ni signos de irritación meníngea, normoperfundido. Ruidos cardiacos rítmicos sin soplos, sin edemas ni ingurgitación yugular. Pulsos periféricos presentes y simétricos. Taquipneico con aumento del trabajo respiratorio, uso de musculatura accesoria, con estertores húmedos, roncus bilaterales de predominio basal y escasos sibilantes. Abdomen blando no doloroso a la palpación. No se palpan masas ni visceromegalias. Puñopercusión lumbar bilateral negativa.

Pruebas complementarias realizadas en urgencias:

- Gasometría Arterial con FiO₂ 60%: pH 7.32, pCO₂ 42 mmHg, pO₂ 72.6mmHg, Bicarbonato 21.4 mmol/L.
- Analítica sanguínea: PCR 26 mg/dL, Creatinina 1.8 mg/dL (FG 40 ml/min), LDH 629 UI/L, Leucocitos 2800 x10⁹/L (Neutrófilos 94%), Hemoglobina 11.9 mg/dL, Plaquetas 84000 x10⁹/L, T. Protrombina 47%.
- Radiografía de tórax: Índice cardiotorácico <0.5 con infiltrados intersticiales hiliares bilaterales, con patrón hiliofugal.

Diagnóstico diferencial en urgencias:

Ante un paciente con infección por VIH y fiebre debemos realizar un diagnóstico diferencial que incluya etiología infecciosa y no infecciosa (la evolución clínica y la rapidez de instauración de los síntomas no sugieren cuadros de evolución más crónica y de menor frecuencia como el Sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Castleman u otros procesos neoproliferativos). La clínica previa de tos y expectoración, con ausencia de síntomas de otros focos (neurológicos, abdominales, urinarios o cutáneos) nos orientan a una infección de focalidad respiratoria. En este punto nos encontramos ante las posibles etiologías que pueden afectar a pacientes inmunocompetentes (neumonía bacteriana o infección por virus respiratorios) y; puesto que consideramos que nos encontramos ante un paciente con inmunodepresión grave (en el último control conocido, 2 meses antes del episodio actual, tenía <100 linfocitos T CD4/uL), deberíamos descartar también infecciones oportunistas (Tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, infección por *Rhodococcus equi* o por *Cryptococcus neoformans*).

Ante un paciente con <200CD4, dudoso cumplimiento terapéutico profiláctico, elevación de LDH y clínica e imagen compatible cabría pensar como primera opción en neumonía por *P. jirovecii*, no obstante, la instauración suele ser más subaguda. Del mismo modo, en el caso de la tuberculosis, cabría esperar un inicio más larvado y, aunque el patrón radiológico es compatible, no sería el más esperable en este paciente. En cuanto al *R. equi* es una causa muy rara y con un patrón radiológico habitualmente diferente. En el caso de *C. neoformans*, éste suele acompañarse de afectación neurológica que no parecía tener el

paciente a su llegada.

El cuadro de disnea rápidamente progresiva, la exploración física y los hallazgos radiológicos añaden al diagnóstico diferencial un cuadro compatible con edema agudo de pulmón; aunque la ausencia de antecedentes de cardiopatía y el contexto, nos orientan hacia un edema pulmonar de origen no cardiogénico (Síndrome de distrés respiratorio agudo; SDRA).

Evolución clínica y pruebas complementarias fuera de urgencias:

La orientación inicial en Urgencias fue neumonía bilateral en un paciente inmunodeprimido por VIH con últimos linfocitos T CD4 conocidos de 82/uL. Se cursaron hemocultivos, cultivo de esputo, antigenuria para *Pneumococo* y *Legionella* y antígeno de *Cryptococcus* en sangre. Se inició tratamiento empírico con Meropenem y Cotrimoxazol así como su tratamiento antiretroviral habitual. Posteriormente se obtuvo el resultado de Antígeno de *C. neoformans* positivo por lo que se añadió Anfotericina B liposomal y Flucitosina.

Durante las primeras 6 horas en Urgencias presentó un empeoramiento rápidamente progresivo tanto a nivel respiratorio (aumento del trabajo, insuficiencia respiratoria y acidosis respiratoria) como hemodinámico (hipotensión y signos clínicos de hipoperfusión) por lo que se procedió a la intubación orotraqueal con Ventilación Mecánica Invasiva (PEEP 8 y FiO₂ 80%) e inicio de soporte vasoactivo con Noradrenalina. Posteriormente se trasladó a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde se mantuvo el tratamiento iniciado en Urgencias. Los antígenos en orina, hemocultivos y cultivo de esputo fueron negativos. A las 48 horas se realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) con estudios microbiológicos negativos para *P. jirovecii*, baciloscopia para tuberculosis, cultivo de bacterias y hongos, PCR de virus negativas. No obstante, en el estudio anatomopatológico del BAL se observaron pseudohifas propias de hongos levaduriformes. Dada la clínica compatible con antigenemia positiva para *C. neoformans* y la anatomía patológica del BAL, a pesar del cultivo negativo (atribuido al inicio del tratamiento antifúngico 48h antes), se orientó como neumonía por *C. neoformans*. Tras descartar otras infecciones se suspendieron Meropenem y Cotrimoxazol y se

mantuvo Anfotericina B liposomal y Flucitosina. Se completó estudio con TAC craneal que no mostró hallazgos patológicos y punción lumbar con presión de salida del líquido cefalorraquídeo normal, Gram, cultivo y antígeno de *C. neoformans* negativos, descartando así una meningitis por *Criptococco*. Se realizó un TAC torácico que mostró atelectasias laminares con bronquiectasias y engrosamientos peribronquiales difusos sugestivos de proceso infeccioso.

Durante su ingreso en la UCI presentó buena evolución, pudiendo disminuir progresivamente la dosis de Noradrenalina hasta suspender, así como los requerimientos de oxígeno con mejoría de la mecánica ventilatoria y radiológica, siendo extubado a los 10 días, sin incidencias; manteniéndose afebril y sin alteraciones neurológicas, analíticamente con disminución de los reactantes de fase aguda; por lo que se trasladó a una sala convencional a los 12 días de su llegada. Tras completar dos semanas del tratamiento de consolidación con buena evolución clínica, se cambió a terapia de mantenimiento con Fluconazol 400mg al día y fue dado de alta a los 29 días.

Diagnóstico final:

Criptococosis con afectación pulmonar.

Discusión:

La criptococosis es una de las infecciones fúngicas con mayor mortalidad a nivel mundial. La manifestación más frecuente es la meningitis criptocócica presentándose principalmente como infección oportunista en pacientes VIH positivos con $CD4 < 100$ (1).

La afectación pulmonar es menos frecuente, suele presentarse de forma inespecífica pudiendo variar desde una neumonía asintomática hasta el SDRA (1) y con múltiples patrones radiológicos posibles (2). El diagnóstico se obtiene por cultivos del lavado broncoalveolar, esputo o derrame pleural (1) aunque en este caso se asumió el diagnóstico por antigenemia y anatomía patológica del BAL sugestivas pese al cultivo negativo.

En caso de inmunosupresión grave, la afectación pulmonar suele ocurrir acompañada de meningitis y fungemia en contexto de una infección diseminada (3). Por este motivo, ante todo paciente con VIH, inmunodepresión grave y clínica neurológica, pulmonar o fiebre sin foco se

deberá realizar antigenemia para *criptococo*. En caso de resultado positivo se recomienda realizar una punción lumbar con medición de presión intracraneal (PIC) para descartar afectación meníngea y drenar en caso de $PIC > 21$ mmHg (2). Respecto al manejo terapéutico, en la Criptococosis pulmonar leve y ausencia de inmunosupresión severa se recomienda Fluconazol 400 mg al día durante 6-12 meses. Si hay afectación del sistema nervioso central, diseminación o SDRA está indicado: Anfotericina B 0,7-1 mg/kg/día (o liposomal 3-4 mg/kg/día) asociada a Flucitosina 100 mg/kg/día durante dos semanas, seguido de Fluconazol 400mg/día durante 8 semanas. Posteriormente, se deberá mantener Fluconazol 200 mg/día durante 12 meses (se puede parar el tratamiento al cabo de un año en pacientes VIH con TARGA si los $CD4 > 100$ /microL y el antígeno es $< 1:512$). En pacientes con SDRA en contexto de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (IRIS) se pueden añadir corticoides y, en caso de mala respuesta al tratamiento, se puede considerar tratamiento quirúrgico (2).

Bibliografía

1. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14281.
2. Perfect JR, Dismukes W et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID*. 2010;50:291-322.
3. Miller R. HIV-associated respiratory diseases. *Lancet*. 1996;348:307-12.