

Criptococcosis diseminada y síndrome de reconstitución inmune: presentación de un caso

Autores:

Dra. Kathia Luciani *

Dra. Mayra Wong **

Dr. Edgar Sagel **

Licda. Ana Mercedes Samudio ***

Recibido para publicación: 5 de octubre 2011

Aceptado para publicación: 5 de noviembre 2011

Resumen

La criptococcosis es una enfermedad oportunista definitoria de sida con baja incidencia en población pediátrica y de elevada morbi-mortalidad. Presentamos el caso de un adolescente con diagnóstico reciente de sida con criptococcosis diseminada como parte de un síndrome de reconstitución inmune a la séptima semana de inicio de terapia antirretroviral, quien recibió manejo de forma exitosa en anfotericina B en monoterapia y sin complicaciones a un año de seguimiento.

Palabras claves: *Cryptococcus neoformans*, sida, síndrome de reconstitución inmune, criptococcosis diseminada

Abstract

Cryptococcosis is an AIDS-defining opportunistic disease with low incidence in the pediatric population associated with high morbidity and mortality. We report the case of a teenager newly diagnosed with AIDS with disseminated cryptococcosis as part of an immune reconstitution syndrome in the seventh week of initiation of antiretroviral therapy, who received monotherapy with amphotericin B without complications to a year follow-up.

Key words: *Cryptococcus neoformans*, AIDS, immune reconstitution syndrome, disseminated cryptococcosis .

* Infectóloga Pediatra Hospital de Especialidades Pediátricas Caja de Seguro Social. Panamá, Correo electrónico: kathialuciani@yahoo.com.

** Pediatra Hospital de Especialidades Pediátricas Caja de Seguro Social. Panamá

*** Tecnóloga Médica Hospital de Especialidades Pediátricas Caja de Seguro Social. Panamá

Introducción

La criptococosis es una enfermedad invasora de distribución mundial que se asocia a elevada morbi-mortalidad. Se presenta en huéspedes inmunocompetente pero su incidencia es mayor en pacientes inmunosuprimidos, particularmente VIH positivos con inmunosupresión severa. A pesar de los esfuerzos mundiales por detener la pandemia de VIH/sida y de que por primera vez desde el inicio de la pandemia la OMS indica que se empieza a observar una tendencia a la contención de la misma, se reportan 7000 casos nuevos por año. El uso ampliado de la terapia antirretroviral (TARV) ha disminuido la incidencia de criptococosis en países en desarrollo, sin embargo, la morbi-mortalidad es elevada en países de bajos ingresos con escaso acceso a TARV y al tratamiento de infecciones oportunistas. En niños la incidencia de criptococosis es baja con escasas publicaciones en la literatura mundial.

Caso Clínico

Paciente masculino de 12 años de edad quien es admitido al Hospital de Especialidades Pediátricas el 2 septiembre de 2010 con cuadro de fiebre de 7 días de evolución, asociado a tos, evacuaciones diarreicas sin moco ni sangre y dolor abdominal. Antecedentes Patológicos. Diagnóstico de sida pediátrico, por transmisión perinatal, en el mes de julio de 2010, con inicio de terapia antirretroviral (zidovudina, lamivudina y lopinavir/ritonavir) 7 semanas antes de su reingreso.

Con viral basal de 26900 copias/mm³ y valor absoluto de CD4 de 29 cel/mm³. Al momento del diagnóstico con enfermedades oportunistas definitorias de sida: neumonía intersticial por Pjiroveci y candidiasis esofágica. En profilaxis con Trimetropin/sulfametoxazole e itraconazole.

Examen Físico

Peso de 21 kg, Temperatura de 39 oC grados, frecuencia cardíaca de 100 cpm, frecuencia respiratoria de 20 cpm, presión arterial 100/60.

Decaído, febril, mucosa oral sin lesiones, cuello sin adenopatías, ruidos cardíacos rítmicos sin soplos, pulmones con crepitantes finos bilaterales, abdomen sin visceromegalias, con examen neurológico normal. Es ingresado con sospecha de neumonía bacteriana y se indica manejo empírico con cefotaxime y trimetoprin-sulfametoxazole.

A su ingreso con biometría hemática con leucocitos 4300, neutrófilos 49%, linfocitos 12%, hemoglobina 8.7g/dl, y plaquetas 390,000. Radiografía de Tórax sin infiltrados. Carga viral indetectable (< 40 copias /mm³) y CD4 104 cel/mm³.

Evolución

Al quinto día de hospitalización persiste febril, por lo que se realiza aspirado de médula ósea para mielocultivo por hongos y micobacterias. Ese mismo día se reporta hemocultivo de sangre periférica con crecimiento de *Cryptococcus neoformans*, al tiempo que en el frotis de médula ósea se observan estructuras compatibles con hongos.

Se realizó tomografía cerebral sin hallazgos de hidrocefalia, edema ni lesiones parenquimatosas y se procedió a realizar punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo de aspecto claro, con 14 leucocitos/mm³, 0 eritrocitos/mm³, glucosa 28mg/dl y proteínas en 42mg/dl. Frotis con tinta china positivo (Figura 1), frotis gram negativo.

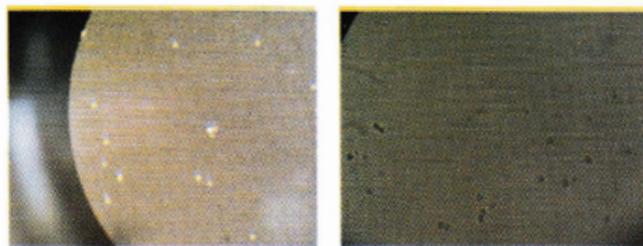


Fig.1 a y b. *Cryptococcus neoformans* en frotis de tinta china. El cultivo de líquido cefalorraquídeo y el mielocultivo con crecimiento de *C. neoformans*.

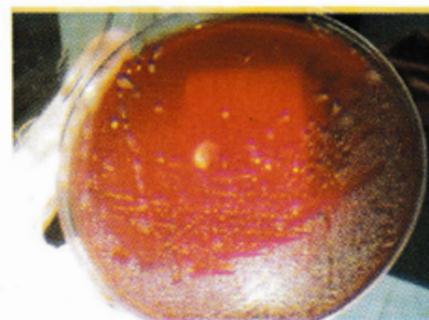


Fig.2. Mielocultivo con crecimiento de *Cryptococcus neoformans*.

Fue manejado con Anfotericina B deoxicolato por 14 días, con descenso de la curva térmica a las 48 horas de iniciada la terapia antifúngica, sin complicaciones neurológicas y sin necesidad de realizar punciones lumbares terapéuticas. En el control a los 14 días de terapia de inducción se indica análisis de LCR con frotis y cultivo negativos por hongos indicándose terapia de mantenimiento con fluconazole oral.

Al año de seguimiento el paciente con buena evolución clínica sin recaídas, con CD4 en 198 cel/mm³ aún recibiendo profilaxis con fluconazole oral.

Discusión

La criptococcosis es una enfermedad oportunista y definitoria de sida. Ocurre en pacientes con otras formas de inmunosupresión y se han descrito casos en huéspedes inmunocompetentes. La mortalidad asociada a meningitis es de 10-30%.¹

El *Cryptococcus* es un saprófito ambiental. Existen dos variedades y cinco serotipos. La mayor parte de los aislamientos son serotipo A. El *Cryptococcus neoformans* se encuentra en los suelos contaminados con heces de aves, particularmente palomas, causando infecciones en el huésped inmunosuprimido. A diferencia, el *Cryptococcus gattii* se encuentra de forma más frecuente en regiones tropicales, asociados a varias especies de eucaliptos y causa infecciones predominantemente en huéspedes inmunocompetentes.

La infección es adquirida por la inhalación de basidiosporas. La infección pulmonar es frecuentemente asintomática y autolimitada. Dependiendo de factores propios del huésped, tamaño del inoculo y probablemente, factores de virulencia (de acuerdo a la especie y variedad infectante), se produce la diseminación a sitios extrapulmonares. Se describe infección latente en la forma de granulomas a nivel pulmonar y se considera que la reactivación es la principal forma de infección en pacientes VIH positivos.

La incidencia de criptococosis previa al inicio de la pandemia de VIH/sida en Estados Unidos de América era de un caso por millón de habitantes/año. En los ochenta, se diagnosticaba criptococosis en el 5-10% de los pacientes con sida en Europa, Australia y Estados Unidos. Con el inicio de la TARV la incidencia disminuyó de 66 casos por 1000 en 1993 a 7 casos por 1000 en el año 2000 en Estados Unidos de América, de forma similar ha sido reportado en otros países desarrollados.^{1,2} Un estudio realizado en Colombia en los años 1997 a 2005, reportó una incidencia promedio de 2,4 por millón de habitantes en la población general, y en pacientes con VIH de 3 casos por 1000, en este estudio también se observó una disminución de la incidencia con el advenimiento de TARV.³ África y el sureste asiático son las regiones del mundo con mayor incidencia y mortalidad relacionada a la enfermedad.¹

El estudio de Joshi y col. evaluó la epidemiología de la enfermedad en niños hospitalizados en 42 hospitales de la unión americana, reportando 63 casos en el período de 2003 a 2008, el 63.5% tenían una condición médica preexistente, 21% era inmunocompetente, y 16% estaban infectados con VIH.⁴ La infección meníngea representó el 38% de los casos.

Presentación clínica

El *Cryptococcus* puede invadir cualquier órgano, con predilección por el pulmón y el Sistema nervioso central (SNC). A nivel pulmonar la infección suele ser asintomática o producir neumonías severas. La manifestación más frecuente es la meningoencefalitis, y siempre debe incluirse en el diagnóstico diferencial de meningitis crónica o subagudas. Los pacientes pueden presentar cefalea, fiebre, malestar general, alteración del estado mental. Los signos clínicos suelen estar ausentes, pero pueden incluir meningismo, papiledema, parálisis de pares craneales, déficit neurológico.^{3,5} En el estudio de Abadi sólo el 10% de los niños afectados presentaban rigidez de nuca, convulsiones o signos focales e inclusive se sugiere que la ausencia de déficit neurológico es una característica que ayuda a diferenciar entre la meningitis por criptococo y otras infecciones del SNC.⁶ Sin embargo, el estudio de Gumbo en niños africanos, el 23% de los sujetos afectados presentó déficit neurológico, el 38% presentó convulsiones, el 69%, rigidez de nuca y la presentación fue aguda.⁷ Los autores sugieren que las cepas que circulan en África pudiesen ser más virulentas.

Diagnóstico

En el diagnóstico son de utilidad estudios de imágenes, estudios microbiológicos e histológicos. En pacientes VIH positivos la carga de microorganismos es tan elevada que los frotis son usualmente positivos (70-90%) y los test antigénicos tienen alta sensibilidad y especificidad. En cambio en pacientes no infectados por VIH y aparentemente inmunocompetentes los cultivos, frotis y pruebas antigénicas pueden ser negativos, por lo que se recomienda enviar mayores volúmenes de líquido cefalorraquídeo (LCR) o punciones lumbares repetitivas para poder excluir el diagnóstico.^{1,8} Se recomienda siempre realizar un estudio de imágenes en aquellos casos sospechosos previo a la realización de la punción lumbar.

El conteo de leucocitos en LCR suele ser bajo o normal, en cambio en sujetos seronegativos el conteo es elevado con predominio de linfocitos. Las proteínas suelen estar elevadas y la glucosa puede estar descendida o normal.

El aislamiento puede realizarse en sangre, LCR, aspirado de médula ósea, lavado broncoalveolar, orina, líquido peritoneal, etc. Las pruebas de detección antigénica por técnicas de inmunoensayo tienen una sensibilidad mayor del 90% y títulos mayores de 1:4 son muy específicos. Títulos mayores de 1:1024 se correlacionan con mal pronóstico. Los títulos disminuyen con el tratamiento pero no son de utilidad en la evaluación de la respuesta al mismo. Se ha documentado antigenemia asintomática en pacientes con VIH avanzado y usualmente precede al inicio de síntomas, asociándose a mayor mortalidad en pacientes que inician TARV así como al desarrollo del síndrome de reconstitución inmune. El manejo de estos pacientes es controvertido, pero la recomendación es iniciar terapia anticipada.⁹

No existen imágenes patognomónicas en pulmón ni en el cerebro. Pueden evidenciarse nódulos únicos o múltiples o bien infiltrados alveolares o intersticiales en la radiografía de tórax. La tomografía cerebral puede ser normal o revelar edema, hidrocefalia, nódulos únicos o múltiples. De forma general la resonancia magnética tiene mayor sensibilidad comparada con la tomografía en detectar lesiones en el parénquima, meninges, ganglios basales.

Tratamiento

Debido a la baja incidencia de infección por Criptococo en niños VIH positivos aún en la era pre TARV, las recomendaciones de manejo se extrapolan de estudios en adultos. El tratamiento debe incluir las fases de inducción, consolidación y mantenimiento. Se recomienda terapia combinada con anfotericina y flucitosina por 2 semanas (inducción) seguida de fluconazole por un mínimo de 8 semanas (consolidación).¹⁰ Existe evidencia de que la erradicación es más rápida en sujetos que reciben terapia combinada de anfotericina B y flucitosina comparado con aquellos que reciben sólo anfotericina, anfotericina más fluconazol o triple terapia antifúngica.^{11,12} De forma similar la erradicación del germen es más rápida con el uso de anfotericina B liposomal vs anfotericina B.¹³

En pacientes que no toleran la flucitosina puede utilizarse anfotericina en monoterapia. La combinación de fluconazol y flucitosina es una alternativa en sujetos que no toleran la anfotericina B. El fluconazol en monoterapia ha demostrado utilidad en pacientes adultos, y en muchos países de bajos ingresos es la terapia de elección, sin embargo, se asocia a mayor riesgo de muerte temprana, esterilización de LCR más lenta, y resistencia.^{14,15}

Un estudio reciente en adultos VIH positivos con meningitis por criptococo demostró que dosis altas de fluconazol (1200mg/día) resultó segura y más efectiva que dosis más bajas (800mg/día).¹⁶ La flucitosina no debe utilizarse en monoterapia por el rápido desarrollo de resistencia. La terapia de consolidación puede iniciarse después de 2 semanas de inducción, mejoría clínica y evidencia de esterilización del LCR. Se recomienda terapia de consolidación con fluconazol por un mínimo de 8 semanas y continuar posteriormente con terapia de mantenimiento. Puede considerarse suspender la terapia de mantenimiento si se cumplen los siguientes criterios: mínimo de 6 meses en terapia de mantenimiento, paciente mayor de 6 años asintomático, en TARV, con CD4 > 200 cel/mm³ por al menos 6 meses. Se deberá reiniciar en el caso de disminución de CD4 < 200 cel/mm³.¹⁰

El control de la elevación de la presión arterial es de suma importancia en el manejo de la meningitis por criptococo y requiriéndose punciones lumbares repetidas. La acetazolamida está contraindicada.

La pregunta de cuándo iniciar TARV al hacer un diagnóstico de VIH asociado a infección por criptococo aún no tienen una respuesta clara. Si bien el inicio temprano de TARV se asocia al Síndrome de Reconstitución Inmune (IRIS) en pacientes con fungemia y CD4 bajos, los riesgos de mortalidad temprana son más elevados en los casos en que se opta por iniciar de forma tardía los antiretrovirales.¹⁷ El tiempo óptimo no está definido pero se recomienda iniciar TARV después de 2-4 semanas del inicio de los antifúngicos. Por otro lado, se ha descrito IRIS asociados a criptococcosis en pacientes seropositivos después del inicio de TARV, que puede presentarse tan temprano como 1 a 2 meses del inicio de TARV como después de los 10 meses de inicio. En estos casos se recomienda continuar TARV, mantener o intensificar la terapia antifúngica y de ser necesario manejo con un curso corto de esteroides.¹⁷

El síndrome de reconstitución inmune tiene dos tipos de presentación: paradójico y enmascarado. El enmascarado es una infección que aparece con la reconstitución inmunológica después del inicio de TARV en pacientes que no tenían síntomas ni signos clínicos de infección previos. El paradójico es la recurrencia sintomática de una infección que había sido exitosamente tratada. Los estudios de IRIS en población pediátrica son escasos, en el estudio en Tailandia se encontró una incidencia del 19% (32/153), 3 casos de IRIS por criptococo, todos estos pacientes habían sido previamente diagnosticados y se encontraban en fase de mantenimiento.¹⁸

En un estudio en Perú se encontró un 20% de incidencia de IRIS (n=91), ninguno de los casos presentó infección por criptococo. El paciente que aquí presentamos corresponde a un adolescente con diagnóstico reciente de infección por VIH avanzada de adquisición perinatal con diagnóstico de criptococcosis diseminada a las siete semanas de inicio de TARV (IRIS enmascarado), con buena respuesta clínica al tratamiento con Anfotericina B en monoterapia, sin recaídas en su seguimiento a un año del diagnóstico.

Referencias

1. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull.* 2004;72:99-118.
2. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of cryptococcosis: report from Italy. *Med Mycol.* 2002;40(5):507-17.
3. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castaneda E. [Results of nine years of the clinical and epidemiological survey on cryptococcosis in Colombia, 1997-2005]. *Biomedica.* 2007;27(1):94-109.
4. Joshi NS, Fisher BT, Prasad PA, Zaoutis TE. Epidemiology of cryptococcal infection in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(12):e91-5.
5. McCarthy KM, Morgan J, Wannemuehler KA, Mirza SA, Gould SM, Mhlongo N, et al. Population-based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naive South African province with a high HIV seroprevalence. *AIDS.* 2006;20(17):2199-206.
6. Abadi J, Nachman S, Kressel AB, Pirofski L. Cryptococcosis in children with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1999;28(2):309-13.
7. Gumbo T, Kadzirange G, Mielke J, Gangaidzo IT, Hakim JG. *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in African children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(1):54-6.
8. Berlin L, Pincus JH. Cryptococcal meningitis. False-negative antigen test results and cultures in nonimmunosuppressed patients. *Arch Neurol.* 1989;46(12):1312-6.
9. 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.
10. Center of Disease Control and Prevention Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children *MMWR.* 2009; 58: No. RR-11.
11. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9423):1764-7.
12. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, Lortholary O. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the Crypto A/D study. *PLoS Med.* 2007; 4(2):e21.
13. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS.* 1997;11(12):1463-71.
14. Bicanic I, Harrison I, Niepieklo A, Uyakopu N, Meintjes G. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(8):1069-73.
15. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naive or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis.* 2007;45(1):76-80.
16. Longley N, Muzoora C, Taseera K, Mwesigye J, Rwebembera J, Chakera A, et al. Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda. *Clin Infect Dis.* 2008;47(12):1556-61.
17. Jarvis JN, Dromer F, Harrison TS, Lortholary O. Managing cryptococcosis in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(6):596-603.
18. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(1):53-8.