Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v2i2.102

Acceso abierto

Citación
Zambrano D. et al. (2018) **Sepsis por *Cryptococcus neoformans* en paciente VIH positivo.** Revista científica INSPILIP V. (2), Número 2, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia

Dolores Zambrano

Mail:
doloreszambranoc@hotmail.com

Recibido: 23/03/2017
Aceptado: 02/07/2018
Publicado: 10/07/2018

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado permiso para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el reporte. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

Reporte de un caso

Sepsis por *Cryptococcus neoformans* en paciente VIH positivo

Cryptococcus neoformans sepsis in HIV-positive patient

Zambrano-Castro, Dolores[1,2]; **Cepeda-Zambrano**, Hólger[2] **Sánchez-Giler**, Sunny[3]; **Marcillo**, Jenny[4]; **Florencia**, Karin[5]

1. Investigador Junior. Universidad Espíritu Santo, Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Medicina. Guayaquil-Ecuador. **2.** Interno de Medicina, Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos. Guayaquil-Ecuador. **3.** Docente tiempo completo, Universidad Espíritu Santo, Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Medicina. Guayaquil-Ecuador.
4. Jefe de emergencia, Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. Guayaquil-Ecuador. **5.** Médico residente, Medicina Interna, Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos. Guayaquil-Ecuador.

Resumen

La criptococosis es una enfermedad fúngica diseminada típicamente asociada con inmunosupresión y caracterizada por altas tasas de mortalidad. Se ha informado que *Cryptococcus neoformans* se ha aislado de hemocultivos en alrededor del 20 % de los pacientes con criptococosis, y la criptococemia se ha correlacionado con un mal pronóstico. Se describe un caso de sepsis por *Cryptococcus neoformans* en individuo inmunodeprimido con comorbilidades. Se aisló el hongo en hemocultivo, aspirado traqueal y líquido cefalorraquídeo; confirmándose el diagnóstico. Se instaura terapia antifúngica con una mejoría clínica inicial adecuada. No obstante, el paciente presentó un deterioro progresivo; estimándose que la gravedad de la sepsis y la inmunosupresión subyacente probablemente contribuyeron a la mala respuesta al tratamiento antimicótico y a un desenlace fatal.

Palabras clave: *Cryptococcus neoformans*, criptococosis, sepsis, VIH, sida.

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v2i2.45.g50

ABSTRACT

Cryptococcosis is a widespread fungal disease typically associated with immunosuppression and characterized by high mortality rates. It has been reported that *Cryptococcus neoformans* is isolated from blood cultures in about 20% of patients with cryptococcosis, and cryptococcemia has been correlated with a poor prognosis. We describe a case of sepsis due to *Cryptococcus neoformans* in an immunosuppressed individual with comorbidities. The fungus was isolated in blood culture, tracheal aspirate and cerebrospinal fluid; confirming the diagnosis. Antifungal therapy is established with adequate initial clinical improvement. However, the patient presented a progressive deterioration; it is estimated that the severity of the sepsis and the underlying immunosuppression probably contributed to the poor response to antifungal therapy and to a fatal outcome.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*, cryptococcosis, sepsis, HIV, AIDS.

Introducción

La meningitis criptococósica es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en individuos con VIH (virus de inmunodeficiencia humana), representa la causa más común de meningitis en pacientes adultos en países con altas tasas de infección por VIH[1]. Durante el 2009 se reportaron 957.900 casos de meningitis criptococósica en pacientes VIH positivo, con una estimación de 624.700 muertes por año a nivel mundial[2], a pesar de la disponibilidad de tratamiento para la infección. Ecuador, debido a su alta prevalencia de VIH, reporta infecciones oportunistas con frecuencia, siendo la criptococosis la cuarta causa de ingreso hospitalario[3].

El complejo *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* (*C. neoformans/C. gatti*) es el principal agente etiológico de la criptococosis, aunque existen descripciones por infección con *C.*

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v2i2.45.g50

gattii, el cuadro es relativamente raro en la región[4] Se ha reconocido que la exposición pulmonar precede a la infección del Sistema Nervioso Central (SNC)[5] y la posterior diseminación se asocia con una mayor mortalidad [6].

La infección por VIH-sida, trasplante de órganos, lupus eritematoso sistémico (LES), malignidades, sarcoidosis y cirrosis son estados inmunodepresivos que han sido reconocidos como factores que aumentan el riesgo de la diseminación e invasión nerviosa del hongo [4,7–10]. Asimismo, la presencia de fiebre, cefaleas, alteración del estado mental, pérdida de peso, uso de esteroides a altas dosis o evidencia de derrame pleural o infiltrados pulmonares favorecen la diseminación de la infección [4,11]. Otros factores asociados con la infección extrapulmonar incluye género masculino, fungemia, consumo de tabaco, diabetes y etnia hispana[4.]. No obstante, muchos de estos factores no han sido confirmados.

Se presenta un caso clínico de paciente inmunodeprimido que desarrolla un cuadro séptico fatal a partir de infección por *C. neoformans*.

Descripción del caso

Paciente masculino de 29 años de edad, de Guayaquil, con cuadro clínico de 15 días de evolución caracterizado por alza térmica, no cuantificada, acompañado de tos con expectoración amarillenta; más deposiciones líquidas en número de 8 en 24 horas, vómitos (4 cada 24 horas). Hace 3 días presenta disnea de moderados esfuerzos, taquipnea con signos de mala mecánica ventilatoria. Por lo que acude a emergencia. APP: VIH hace 2 meses en tratamiento con ARV hace 18 días (Tenofovir+Entricitabine+Efanvirenz); tuberculosis pulmonar hace 2 meses en tratamiento antifímico (primera fase). Refiere consumo de tabaco y alcohol, niega uso de drogas.

Al examen físico se observa leve apertura ocular, leve comunicación, obedece órdenes sencillas. Glasgow 9/15. Niega cefalea, se

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v2i2.45.g50

evidencia compromiso motor, irritabilidad y malestar general. No presenta adenopatías. PA 110/70, FC 110 lpm, FR 35 rpm, T 38,5°c, Sat O_2. Por lo que se decide su ingreso para investigación y tratamiento. A su ingreso reporta valores de CD4+ 64 y una carga viral indeterminada, no refiere valores previos en el historial clínico. Durante su estancia hospitalaria, se indica terapia de hidratación, control término y manejo de mecánica ventilatoria. El paciente evidencia marcado deterioro de su estado general.

Se realiza TC simple pulmonar, donde se evidencia patrón alveolo intersticial con broncograma aéreo y TC simple cerebral que muestra una zona hiperdensa y atrofia cerebral (figura 1). Por el rápido deterioro, se sospecha de infección micótica, por lo que se decide pancultivar (muestras de sangre, esputo, líquido cefalorraquídeo, hisopado rectal) al paciente e iniciar tratamiento con anfotericina B a 50 mg cada día por 3 días, sin observar mejoría clínica. Se aplica el cuadro básico microbiológico del hospital que incluye físico-químico, tinción de Gram, cultivos en Agar Sabouroud, tinta china. Adicionalmente, se aplicaron baciloscopia y hemocultivos.

Al cuarto día de hospitalización, se confirma el diagnóstico de sepsis por *Cryptococcus neoformans* en hemocultivo, aspirado traqueal y líquido cefalorraquídeo. Por lo que se adiciona fluconazol 1.200 mg/día por dos semanas, luego a dosis de 850 mg/día. Finalmente se instaura esquema a 50 mg por semana.

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v2i2.45.g50

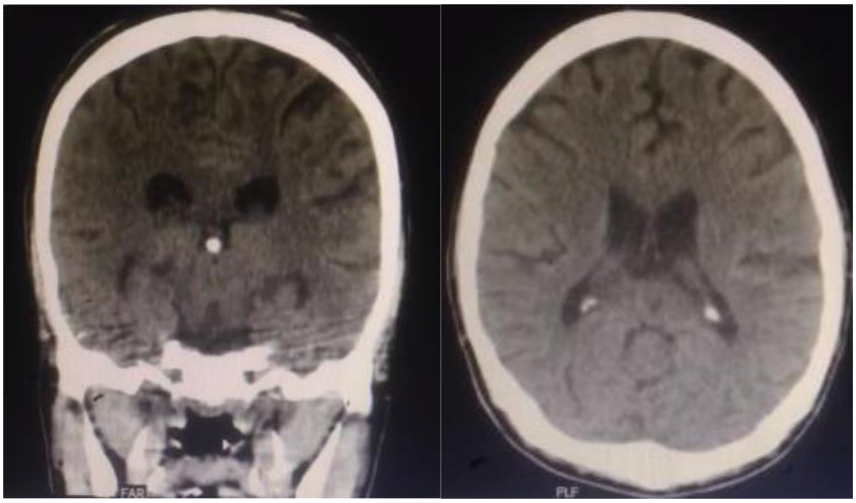

Figura 1. TAC cerebral. Se observa zona hiperdensa más atrofia cerebral.

El día 20 de hospitalización se observa al paciente en mejores condiciones, aunque presenta debilidad del paciente crítico, afebril, y los nuevos estudios microbiológicos indican negatividad para *C. neoformans*. No obstante, desarrolla insuficiencia renal, probablemente asociada a tratamiento antimicótico. El paciente permanece durante 6 semanas en unidad hospitalaria, momento en que presenta un deterioro y regresión progresivos de su estado físico y conciencia. Finalmente, desarrolla un paro cardiorrespiratorio que no responde a medidas de reanimación; por lo que fallece.

Discusión

La criptococosis es una enfermedad fúngica diseminada típicamente asociada con inmunosupresión y caracterizada por altas tasas de mortalidad. Se ha informado el aislamiento de *C. neoformans* en el 20 % de hemocultivos de los pacientes con criptococosis aproximadamente, y la criptococemia se ha correlacionado con un mal pronóstico (12).

Se dispone de datos limitados sobre el impacto de cuadros sépticos por *C. neoformans* en pacientes inmunodeprimidos. Jean et al., encontró que

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v2i2.45.g50

más del 80 % de los pacientes con criptococemia desarrolló cuadros sépticos con una alta mortalidad atribuible a los 30 días (37 %) (13). A su vez, indicó que la relación entre el tratamiento antifúngico temprano (<48 horas después del hemocultivo) y la supervivencia mejorada sugiere que la criptococemia es una forma fulminante de enfermedad criptocócica que requiere diagnóstico temprano y terapia antifúngica rápida [13].

La forma de presentación del cuadro es variada y ocasionalmente se manifiesta con cuadros atípicos [14]; como el caso descrito.

A su vez, la presencia de infecciones concomitantes predispone a evoluciones tórpidas y no deseadas. Las tasas de mortalidad de la infección criptococócica han sido reportadas entre 10 y 48 % en varios estudios; valores que aumentan en individuos con infección diseminada [15].

La manifestación clínica más frecuente es la meningoencefalitis, que es invariablemente mortal sin un tratamiento adecuado. Cefalea, fiebre, náuseas, irritabilidad y confusión son los síntomas comunes. Las manifestaciones raras incluyen prostatitis, endoftalmitis, pericarditis, endocarditis, absceso renal y tenosinovitis [15].

Representando cuadros de difícil evolución por el estado inmunológico del paciente, con un peor pronóstico en aquellos que desarrollan cuadro séptico.

El tratamiento oportuno se asocia a un mejor pronóstico. La anfotericina B es la base del tratamiento para todas las formas de criptococosis. En pacientes con sida, las pautas actuales recomiendan dos semanas iniciales de anfotericina B 0.7-1 mg/kg/día. La adición de flucitosina 100 mg/kg/día puede proporcionar un beneficio adicional [15].

Se presenta un caso de sepsis por *C. neoformans*, que a pesar de tratamiento antifúngico adecuado termina en desenlace fatal. Como se ha detallado previamente, se han identificado diversos factores que influyen en la evolución y pronóstico de la criptococosis. Este paciente tuvo una sepsis criptococócica en contexto de VIH-sida. La

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v2i2.45.g50

gravedad de la sepsis y la inmunosupresión subyacente probablemente contribuyeron a la mala respuesta al tratamiento antimicótico y a un desenlace fatal. Este reporte destaca la necesidad de realizar investigaciones epidemiológicas con más detalle y considerar a *Cryptococcus* spp. como una causas de sepsis en individuos inmunodeprimidos, sobre todo en quienes no se obtienen aislamientos bacterianos.

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v2i2.45.g50

Referencias bibliográficas

1. Makadzange AT, McHugh G. New approaches to the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis. Semin Neurol. 2014;34(1):47-60.

2. Hajiabdolbaghi M, Kalantari S, Jamshidi-Makiani M, Shojaei E, Abbasian L, Rasoulinezhad M, et al. Prevalence of cryptococcal antigen positivity among HIV infected patient with CD4 cell count less than 100 of Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran. Iran J Microbiol. 2017;9(2):119-21.

3. Chiang H, Tettamanti D, Castro G. Tinta china en orina como método de diagnóstico en criptococosis diseminada asociado a VIH/sida. Estudio transversal realizado en el Hospital de Infectología José Rodríguez M. durante el año 2009. Rev Med FCM-UCSG. 2011;16(2):116–123.

4. Henao-Martínez AF, Gross L, Mcnair B, McCollister B, DeSanto K, Montoya JG, et al. Risk factors for Cryptococcal Meningitis-A Single United States Center Experience. Mycopathologia. 2016;181(11-12):807-14.

5. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with Cryptococcosis according to immune status. PloS One. 2013;8(3):e60431.

6. Kronstad JW, Attarian R, Cadieux B, Choi J, D'Souza CA, Griffiths EJ, et al. Expanding fungal pathogenesis: Cryptococcus breaks out of the opportunistic box. Nat Rev Microbiol. 2011;9(3):193-203.

7. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. Semin Arthritis Rheum. 2014;44(3):325-30.

8. Cancelli I, Merlino G, Serafini A, Valente M, Gigli GL. Sarcoidosis as risk factor for cryptococcal meningitis in an apparently immunocompetent patient. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. 2008;29(1):33-5.

9. Lin Y-Y, Shiau S, Fang C-T. Risk Factors for Invasive Cryptococcus neoformans Diseases: A Case-Control Study. Nielsen K, editor. PLoS ONE. 2015;10(3):e0119090.

10. Henao-Martinez AF, Beckham JD. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. Curr Opin Infect Dis. 2015;28(4):300-7.

11. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Larsen RA, Pankey GA, Henderson H, et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2008;27(10):937-43.

12. Bassetti M, Repetto E, Mikulska M, Miglino M, Clavio M, Gobbi M, et al. Cryptococcus neoformans fatal sepsis in a chronic lymphocytic leukemia patient treated with alemtuzumab: case report and review of the literature.

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v2i2.45.g50

J Chemother Florence Italy. 2009;21(2):211-4.

13. Jean S-S, Fang C-T, Shau W-Y, Chen Y-C, Chang S-C, Hsueh P-R, et al. Cryptococcaemia: clinical features and prognostic factors. QJM Mon J Assoc Physicians. 2002;95(8):511-8.

14. Chen M, Wang X, Yu X, Dai C, Chen D, Yu C, et al. Pleural effusion as the initial clinical presentation in disseminated cryptococcosis and fungaemia: an unusual manifestation and a literature review. BMC Infect Dis. 2015;15:385.

15. Satish S, Rajesh R, Shashikala S, Kurian G, Unni VN. Cryptococcal sepsis in small vessel vasculitis. Indian J Nephrol. 2010;20(3):159-61.