



Cryptococcosis en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso: una serie de casos

Jorge Cortés^{1,2}, Alejandro Kral^{1,2} y Gonzalo Wilson^{1,2}

¹Universidad de Valparaíso,
Valparaíso, Chile
²Hospital Carlos Van Buren,
Valparaíso, Chile.

Recibido: 13 de noviembre de

2017

Aceptado: 5 de julio de 2018

Correspondencia a:
Alejandro Kral Bravo

Cryptococcosis in Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso: a clinical serie

Background: Cryptococcosis is a severe opportunistic mycotic infection, caused mainly by *Cryptococcus neoformans*. It can present as meningitis, pneumonia or cryptococccemia. **Aim:** To characterize patients with *Cryptococcus* infection between January 1^o, 2013 and June 30, 2016, in Hospital Carlos van Buren, Valparaíso, Chile. **Methods:** We identified retrospectively those cultures with *Cryptococcus* sp. growth, and then obtained their clinical files which were analyzed by two independent reviewers. **Results:** We were able to obtain data from 13 of 15 patients who presented with *Cryptococcus neoformans* infection. Out of all, 11 (84.6%) were males, with a median age of 35 years old. 11 (84.6%) were HIV positive, 1 (7.7%) had chronic lymphocytic leukemia, and 1 (7.7%) referred alcohol abuse. Out of the 15 episodes, 9 (60%) had meningeal infection; 5 (33.3%) were cryptococccemia without meningeal involvement and 1 (6.6%) presented as a pulmonary infection. Eight patients were deceased at one year follow up. **Conclusions:** *Cryptococcus* sp. infection must be suspected in patients with cellular immunodeficiencies. Meningeal involvement is the most frequent form of clinical presentation. It still has a high mortality rate.

Key words: *Cryptococcus neoformans*; cryptococccus; meningitis; AIDS.

Palabras clave: *Cryptococcus neoformans*; criptococcosis; meningitis; SIDA.

Introducción

La criptococcosis es una infección micótica oportunista grave, tanto en hospederos immunocompetentes como immunocomprometidos, con mayor preponderancia en este último grupo. La enfermedad se produce por inhalación de levaduras o esporas, pudiendo acceder al cerebro u otros órganos¹. Su principal agente etiológico es *Cryptococcus neoformans*, levadura encapsulada que puede ser encontrada libremente en el ambiente^{2,3}. Se describe también el serotipo *gatti*, siendo prevalente éste en climas tropicales o subtropicales.

Afecta mayormente a pacientes con immunocompromiso, en especial de tipo celular. Si bien puede afectar a pacientes con neoplasias hematológicas o tumores sólidos, cirróticos, pacientes con enfermedades autoinmunes y usuarios de corticosteroides; su principal grupo afectado son los pacientes con infección por VIH^{4,5}.

La prevalencia de la criptococcosis en pacientes infectados por VIH se estima en 2 a 10% en los Estados Unidos de América y Europa oriental^{6,7}. A nivel mundial, se describe que un millón de meningitis por *Cryptococcus* spp. ocurren anualmente, resultando en aproximadamente 625.000 muertes al año en pacientes infectados con VIH⁸. En Argentina se describe una serie con incidencia en pacientes con VIH de hasta 6,8%. En este mismo estudio, en un seguimiento en un hospital de

Buenos Aires durante 12 años, ocurrieron 253 casos de criptococcosis en 213 pacientes, destacando que 92% de ellos eran infectados por VIH (+)⁹. Es la principal causa de meningo-encefalitis de causa fúngica, a pesar que puede presentarse como fungemia, neumonía, lesiones óseas, piel y tejidos blandos¹⁰.

Dentro del grupo de las infecciones fúngicas invasoras, *C. neoformans* representa hasta 10% de los agentes etiológicos identificados en nuestro país, correspondiendo todas las cepas aisladas a pacientes con infección por VIH, con cuadro clínico de meningitis o criptococcosis diseminada¹¹. En un estudio que incluyó a 51 pacientes con enfermedad fúngica invasora, pertenecientes a cinco hospitales de la región de Valparaíso, sólo un paciente presentó infección por *C. neoformans*, en un período de cinco años de seguimiento¹².

Debido al creciente aumento de la población en riesgo, y la alta mortalidad asociada a la infección sintomática por *Cryptococcus* spp., múltiples estudios han buscado identificar posibles factores de riesgo y pronósticos de esta enfermedad, principalmente enfocados en la afectación meníngea por esta levadura. Internacionalmente, se ha descrito que factores asociados a mayor mortalidad a tres meses son: edad > 55 años, estadía prolongada en Unidad de Cuidados Intensivos, daño pulmonar crónico, presencia de criptococccemia, alteración del estado mental y elevada presión de apertura en el líquido cefalorraquídeo⁸.



En nuestro país no existen publicaciones que permitan conocer las características de los pacientes que desarrollan infección por este agente, ni tampoco sobre su pronóstico a mediano y largo plazo, por lo que surge el interés en identificar y caracterizar a los pacientes que desarrollan infección por este agente, en nuestra realidad local.

El objetivo del siguiente estudio fue caracterizar a los pacientes que presentaron infección por *Cryptococcus* spp. en el Hospital Carlos Van Buren (HCVB) de Valparaíso.

Pacientes y Métodos

Mediante el Software Kern-Mic Microbiology se identificaron los cultivos con desarrollo de *Cryptococcus* spp. en el laboratorio de microbiología del HCVB, entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de junio de 2016, que corresponden a la fecha en las cuales se inicia el uso de este programa de registro en el laboratorio, y la fecha en la cual se termina la recolección de los datos. A partir de esta información se obtuvo las fichas clínicas de los pacientes, las que fueron analizadas por dos revisores independientes, registrando la información en una base de datos generada en software Microsoft Excel. Se generaron medidas de resumen utilizando el Software Stata 14.0.

El diagnóstico definitivo de criptococosis se realizó en base a la positividad de los cultivos para cualquier especie del género *Cryptococcus*, realizado a partir de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre, orina, lavado bronquio-alveolar (LBA) o líquido pleural. No se utilizó la tinción de tinta china como método diagnóstico para la inclusión de pacientes en el estudio.

Se clasificaron los casos como meningitis criptococólica si presentaban cultivos de LCR positivos; criptococosis diseminada si presentaban hemocultivos con desarrollo de *Cryptococcus* spp.; y criptococosis pulmonar si la presencia del hongo se encontraba en una muestra de LBA. Todos los pacientes se manejaron hospitalizados.

Se registraron la edad, sexo, y co-morbilidades de los pacientes, además de las características citológicas, bioquímicas y tinción con tinta china del líquido cefalorraquídeo en caso de infección meníngea (junto al recuento de leucocitos, proteínas, glucosa y lactato). La mortalidad o sobrevida de los pacientes se determinó en base a los registros clínicos de los controles ambulatorios al año del episodio infeccioso, y en base a la información obtenida de los certificados de defunción en el registro civil.

Resultados

Durante el período de estudio, 16 pacientes presentaron cultivos con desarrollo de *Cryptococcus* spp. Se logró obtener información de sus respectivas fichas

clínicas en 13 de ellos, de los cuales dos pacientes habían presentado dos infecciones por este microorganismo, obteniendo un total de 15 casos de infección por *Cryptococcus* spp.

Respecto a las características basales de los pacientes, (Tabla 1), de los 13 pacientes incluidos, 2 (15,4%) eran de sexo femenino y 11 (84,6%) de sexo masculino. La mediana de edad al momento de la infección fue de 35 años (RIQ: 33-43).

Del total de pacientes, 11 (84,6%) tenían serología positiva para VIH y uno (7,7%) presentaba una leucemia linfática crónica (LLC) y otro (7,7%) tenía etilismo crónico como patología de base. De los 11 pacientes con infección por VIH, en seis pacientes se hizo el diagnóstico de síndrome retroviral en conjunto con la infección criptococólica, y cinco pacientes tenían un diagnóstico previo de infección por VIH, con abandono de su terapia anti-retroviral. La mediana de LT CD4 fue de 10 céls/mm³ al momento de la infección (RIQ 9 - 41); con una mediana de carga viral de 8.955 copias ARN/mm³ (RIQ 4100-116.642).

De los 15 casos, nueve (60%) presentaron infección meníngea, cinco (33,3%) presentaron criptococosis diseminada, y uno (6,6%) presentó infección pulmonar. En todos los casos la cepa correspondió a *C. neoformans*.

Se registraron nueve casos de meningitis con cultivo de LCR positivo, de los cuales siete (77,7%) presentaron examen de tinta china positivo. En el análisis citoquímico del LCR, (Tabla 2), la mediana de leucocitos fue de 15 céls/mm³ (RIQ 5-55); la mediana de proteinorraquia fue de 60 mg/dl (RIQ 40-105); la mediana de glucorraquia de 18 mg/dl (RIQ 8-34); y una mediana de lactato de 33 mg/dl (RIQ: 25-38).

En 12 pacientes (80%) se utilizó anfotericina B deoxicolato asociado a fluconazol; un paciente (6,6%) recibió monoterapia con fluconazol; en uno (6,6%) se desconoce el tratamiento efectuado por haber sido trasladado a otro centro asistencial; y un último caso falleció antes de iniciar tratamiento. La terapia bi-asociada endovenosa con anfotericina B deoxicolato más fluconazol se utilizó por un rango de 12 a 18 días, con posterior cambio a terapia oral con fluconazol por un período de 8 a 24 semanas.

En sólo nueve pacientes se pudo documentar cultivos de control del LCR, de los cuales seis (66,6%) presentaban negativización.

La mediana de días de hospitalización fue de 33 días (RIQ 28-50). En 14 (93,3%) casos, el lugar de hospitalización fue el servicio de medicina de mediana complejidad, y sólo uno (7,1%) requirió hospitalización en unidad de cuidados intermedios.

De los 13 pacientes evaluados, ocho (53,3%) se encontraban fallecidos al año de haber presentado la infección, seis de ellos tenían infección por VIH, uno padecía de LLC, y el último tenía antecedente de consumo perjudicial



de alcohol. El paciente con antecedente de LLC presentó una criptococosis diseminada, mientras que el paciente con antecedente de etilismo crónico se presentó con compromiso meníngeo.

Discusión

Este grupo de pacientes, predominantemente de sexo masculino, eran de edad media, inmunocomprometidos, principalmente co-infectados con VIH, con bajo recuento de LT CD4 y alta carga viral, presentándose clínicamente con afectación meníngea.

Más de la mitad de los pacientes con infección por virus VIH, debutó con una infección por *Cryptococcus neoformans*, lo que pone en evidencia que aún deben realizarse mayores esfuerzos para lograr un diagnóstico en etapas más tempranas de la enfermedad.

A pesar del creciente reporte de casos de infección en pacientes inmunocompetentes en países del hemisferio norte, en nuestra serie de casos la infección sólo afectó a pacientes con algún grado de inmunocompromiso. La especie *neoformans* fue la única identificada; no se identificaron especies distintas a la *neoformans*, las que han sido descritas en pacientes sin deterioro de su sistema inmune, y con prevalencia en países tropicales y subtropicales.

En concordancia con lo descrito en la literatura científica, la inmunosupresión celular dada por la infección por el VIH, sería el principal factor de riesgo para esta infección micótica. Sin embargo, en esta serie también encontramos dos pacientes con otras causas de inmunosupresión, como son el etilismo crónico y las patologías hemato-oncológicas. Esto concuerda con otras series de casos, como las publicadas por Fica y cols., quienes describen infección por *Cryptococcus* spp. en pacientes con cirrosis hepática y en pacientes con trasplante renal y uso crónico de corticoesteroides¹³. En Sudamérica, existe una serie publicada por Da Silva y cols., de 40 casos de criptococosis durante dos años de seguimiento en un centro de Medicina Tropical. El 70% correspondía a pacientes de sexo masculino, la mediana de edad fue de 28 años, 73% tenían infección por VIH y en 92% los cultivos de LCR fueron positivos, lo que se concuerda con los hallazgos de nuestra serie local en HCVB¹⁴.

Clásicamente, en los pacientes con infección por VIH se describe que la meningitis criptococólica se produce en aquellos que presentan recuentos de LT CD4 < 100 céls/mm³, siendo en nuestra serie la mediana de LT CD4 de los pacientes coinfecados con VIH, muy por debajo de este valor. En este mismo sentido, existen reportes latinoamericanos con mayor frecuencia en pacientes con VIH con recuentos de LT CD4 < 100 céls/mm³, menores de 40 años, con una mortalidad variable según las series,

entre 31 y 75%, siendo el consumo de alcohol y valores de LDH > 400 U/L, factores de riesgo de mortalidad¹⁵.

En el análisis de las características citoquímicas del LCR, las alteraciones observadas son más bien inespecíficas, sin un claro patrón que pudiese orientar al agente etiológico de la infección, a pesar que en la literatura médica clásicamente se describe una celularidad aumentada con predominio de monocitos, proteínas normales o elevadas y glucorraquia baja o normal⁷, lo que se correlaciona con los hallazgos observados en nuestro estudio.

La sobrevida a los 12 meses observada en nuestro grupo de pacientes, es ligeramente mayor a la descrita en la gran cohorte italiana de más de 4.000 pacientes con infección por VIH y coinfección por *Cryptococcus*, serie en la que se reporta una sobrevida de 32% a 12 meses plazo⁵.

El estudio se encuentra limitado en cuanto a sólo ser representativo de una realidad local con un pequeño número de casos, por lo que no es necesariamente un reflejo de la realidad nacional. En este sentido, mientras no existan mayores reportes de casos de criptococosis, será difícil el establecer características generales de los pacientes en los cuales debamos sospechar esta infección.

Conclusiones

En nuestro medio, la infección por *C. neoformans* sigue siendo una infección que debe ser sospechada en pacientes con antecedentes de inmunocompromiso, principalmente co-infección por VIH con bajo recuento de LT CD4, y debe ser siempre activamente investigada en este tipo de pacientes solicitando los métodos diagnósticos correspondientes.

Resumen

Introducción: La criptococcosis es una infección micótica oportunista grave, *Cryptococcus neoformans* es la principal especie de importancia médica, pudiendo manifestarse como meningitis, neumonía o criptococcosis. **Objetivo:** Caracterizar a los pacientes con infección por *Cryptococcus* sp. entre el 01/01/13 y 30/06/16, en el HCVB. **Materiales y Métodos:** Se identificaron los cultivos con desarrollo de *Cryptococcus* sp. y a partir de éstos se obtuvo los registros de los pacientes, los que fueron analizados por dos revisores independientes.

Resultados: Se recopiló la información de 13 pacientes, que presentaron 15 casos de infección por *C. neoformans*. De los 13 pacientes, 11 (84,6%) eran de sexo masculino, con una mediana de edad de 35 años. 11 pacientes (84,6%) padecían infección por VIH, uno (7,7%) tenía el antecedente de leucemia linfática crónica, y uno (7,7%)



de etilismo crónico. De los 15 casos, nueve (60%) presentaron infección meníngea; cinco (33,3%) presentaron criptococemia sin compromiso del LCR; y uno (6,6%) presentó infección pulmonar. De los 13 pacientes, ocho (53,3%) se encontraban fallecidos al año de seguimiento.

Conclusiones: La infección por *Cryptococcus* sp. es una patología que debe ser sospechada en pacientes con inmunodeficiencia de predominio celular. La infección meníngea fue la forma más frecuente de presentación. Persiste presentando una elevada mortalidad.

Referencias bibliográficas

- 1.- Moreira T A, Ferreira M S, Ribas R M, Borges A S. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39: 255-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822006000300005>.
- 2.- Chrissy M, Floyd L. Is development of a vaccine against *Cryptococcus neoformans* feasible? *PLoS Pathog* 2015; 11: 6. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004843>.
- 3.- Ye F, Xie J X, Zeng Q S, Chen G Q, Zhong S Q, Zhong N S. Retrospective analysis of 76 immunocompetent patients with primary pulmonary cryptococcosis. *Lung* 2012; 190: 339-46. doi: 10.1007/s00408-011-9362-8.
- 4.- Pappas P, Perfect J, Cloud G, Larsen R, Pankey G, Lancaster D, et al. Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (5):690-9. DOI: 10.1086/322597.
- 5.- Chuang Y M, Ho Y C, Chang H T, Yu C J, Yang P C, Hsueh P R. Disseminated cryptococcosis in HIV-uninfected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 307-10. DOI: 10.1007/s10096-007-0430-1.
- 6.- Antinoti S, Galimberti L, Magni C, Casella A, Vago L, Mainini F, et al. *Cryptococcus neoformans* infection in a cohort of Italian AIDS patients: natural history, early prognostic parameters, and autopsy findings. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 711-7.
- 7.- Powderly W. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2: 352-7.
- 8.- Chen Ch, Sy H, Lin L, Yen H, Wang S, Chen W, et al. Epidemiological characterization and prognostic factors in patients with confirmed cerebral cryptococcosis in central Taiwan. *J Venom Anim Toxins Includ Trop Dis* 2015; 21: 12. doi: 10.1186/s40409-015-0012-0.
- 9.- Bava A, Robles A, Negroni R, Arechavala A, Bianchi M. Estudio de algunos aspectos epidemiológicos de 253 casos de criptococosis. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 111-4.
- 10.- Lin X. *Cryptococcus neoformans*: Morphogenesis, infection and evolution. *Infect Genet Evol*. 2009; 9: 401-16. doi: 10.1016/j.meegid.2009.01.013.
- 11.- Silva V, Díaz M C, Febré N. Chilean Invasive Fungal Infections Group. Invasive fungal infections in Chile: a multicenter study of fungal prevalence and susceptibility during a 1-year period. *Med Mycol* 2004; 42 (4): 333-9.
- 12.- Cruz Ch, Piontelli L. Enfermedad fúngica invasora en pacientes de cinco hospitales de la Región de Valparaíso, Chile. 2004 a 2009. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (2): 123-9. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000200004>.
- 13.- Fica A, Soto A, Dabanch J, Pinilla J, Porte L. Criptococosis en pacientes inmunosuprimidos sin infección por VIH/SIDA: un nuevo problema clínico en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32 (1): 73-9. doi: 10.4067/S0716-10182015000200015.
- 14.- Da Silva B, Freire A, Bentes A, Sampaio I, Santos L, Dos Santos M, et al. Characterization of clinical isolates of the *Cryptococcus neoformans* - *Cryptococcus gatti* species complex from de Amazonas State in Brazil. *Rev Iberoam Micol* 2012; 29 (1): 40-3. doi: 10.1016/j.riam.2011.05.003
- 15.- Sifuentes Osornio J, Corzo-León D, Ponce de León A. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6: 23-34. DOI: 10.1007/s12281-011-0081-7.