
CRIOCOCCOSIS E HISTOPLASMOSIS DISEMINADAS Y SIMULTÁNEAS COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE SIDA

Marcelo Corti^{1,2}, Analía Boschi¹, María F. Villafañe^{1,2}, Fernando Messina³, Ricardo Negroni³, Alicia Arechavala³ y Osvaldo Franze⁴

RESUMEN

La histoplasmosis y la criptococosis son dos de las enfermedades fúngicas de mayor prevalencia en pacientes con enfermedad HIV/SIDA avanzada y recuentos de linfocitos T CD4 + menores de 100 cel/uL. Ambas continúan siendo una importante causa de mortalidad y morbilidad en aquellos sujetos que no reciben tratamiento antirretroviral. La reactivación simultánea de ambos patógenos es una eventualidad infrecuente, que ha sido pocas veces publicada en la literatura médica y afecta especialmente a pacientes con marcado deterioro de la inmunidad mediada por células. Se presenta un paciente con reactivación simultánea de la infección por *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum* en el contexto de enfermedad HIV/SIDA avanzada y se efectúa una revisión de la literatura sobre el tema.

PALABRAS CLAVE: Histoplasmosis; criptococosis; sida; *Histoplasma capsulatum*; *Cryptococcus neoformans*.

ABSTRACT

Disseminated and simultaneous histoplasmosis and cryptococosis as a first clinical manifestation of AIDS

Histoplasmosis and cryptococosis are two of the most frequent fungal opportunistic infections in patients with advanced HIV/AIDS disease and CD4 T-cell counts below 100 cell/ μ L. Also, these mycoses are an important cause of morbimortality in those patients without antiretroviral therapy. Simultaneous reactivation of disseminated infections due to *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* have rarely been described in the literature, involving especially those

-
- 1 División B HIV-Sida, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.
 - 2 Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
 - 3 Unidad Micología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.
 - 4 Servicio de Neurocirugía, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

Dirección para correspondencia: Marcelo Corti, Puán 381, 2^a piso C1406CQG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. E-mail: marcelocorti@fibertel.com.ar

Recibido para publicación en: 29/5/2014. Revisto en: 17/10/2014. Aceptado en: 22/10/2014.

patients with severe impairment of cellular immunity. Here we present a patient with advanced HIV/AIDS disease who developed a simultaneous reactivation of disseminated infections due to *H. capsulatum* and *C. neoformans* infections and we review the previously reported cases published in the medical literature.

KEY WORDS: Histoplasmosis; Cryptococcosis; AIDS; *Histoplasma capsulatum*; *Cryptococcus neoformans*.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones oportunistas son una causa importante y frecuente de morbimortalidad en pacientes con sida, especialmente en aquellos individuos que no reciben terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), los que desconocen su condición de infectados por el retrovirus o aquellos que no tienen buena adherencia a la TARGA (4). En algunos casos representan la primera manifestación de la inmunodeficiencia que permite sospechar el diagnóstico de infección por el retrovirus.

Se presenta un paciente que desarrolló una reactivación simultánea de la infección por *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum* como primera manifestación de sida.

CASO CLINICO

Paciente varón de 22 años de edad, oriundo de Paraguay, con infección por HIV de reciente diagnóstico. Consultó por cefalea holocraneana de instalación progresiva, de intensidad 10/10, asociada a vómitos y disminución de la agudeza visual bilateral, de 20 días de evolución. Dicha sintomatología se acompañaba, además, de pérdida de peso no cuantificada, astenia, adinamia, hiporexia y registros febriles intermitentes. Al examen físico el paciente se encontraba en regular estado general, con marcada palidez de piel y mucosas, rigidez de nuca y visión borrosa bilateral. No presentaba signos de foco motor. Se palpaba hepatoesplenomegalia y un conglomerado ganglionar laterocervical izquierdo, con adenopatías móviles, duroelásticas, no adheridas a planos profundos. En el examen dermatológico presentaba escasas pápulas y lesiones acneiformes en el dorso.

A su ingreso se realizó tomografía computarizada (TC) de cerebro que descartó la presencia de lesiones ocupantes de espacio. El examen de fondo de ojo mostró papilas sin bordes definidos compatibles con edema. Se realizó punción lumbar obteniéndose líquido cefalorraquídeo (LCR) claro con proteinorraquia de 0,28 g/L, glucorraquia 51 g/L y 4 células/uL (100% mononucleares). La presión de apertura fue de 45 cm de H₂O. La preparación con tinta china del sedimento del LCR mostró levaduras capsuladas compatibles con *Cryptococcus* sp.

Los resultados de los exámenes de laboratorio al ingreso fueron: Hto 29%, Hb 9,6 g/L, GB 2700/mm³, plaquetas 87.000/mm³, concentración de protrombina 68%, urea 16 mg%, creatinina 0,9 mg%, TGO 20 UI/L, TGP 27 UI/L. recuento de

linfocitos T CD4 +: 21 cél/μL (8%), carga viral plasmática para HIV: 23.238 copias por mL (\log_{10} 4,37) y Ag RK39: negativo. La antigenorraquia para *Cryptococcus* fue positiva con título > 1/1.000 y la antigenemia dio resultado positivo > 1/10.000. El cultivo del LCR desarrolló *Cryptococcus neoformans*. La serología mediante la técnica de inmunodifusión y contrainmunolectroforesis para *H. capsulatum* fue negativa tanto en suero como en el LCR.

La radiografía de tórax mostró infiltrado excavado en vértice de pulmón derecho.

Con diagnóstico inicial de criptococosis diseminada con compromiso meningoencefálico inició tratamiento combinado con anfotericina B liposomal a la dosis de 5 mg/kg/día, fluconazol a la dosis de 800 mg/día, ambas por vía intravenosa y punciones lumbares evacuadoras diarias como tratamiento de la hipertensión endocraneana.

Una TC de tórax, abdomen y pelvis mostró opacidad segmentaria en vértice de pulmón derecho, de aspecto sólido, con áreas de cavitación, esplenomegalia homogénea y adenomegalias retroperitoneales intercavaoárticas y lateroárticas.

Se realizó fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar; el cultivo del material obtenido mostró desarrollo de *Cryptococcus neoformans*.

También se obtuvo aislamiento de *Cryptococcus neoformans* en hemocultivos por técnica de centrifugación lisis y en el examen de escarificación de las lesiones de piel. La biopsia de las lesiones cutáneas con las tinciones de PAS y Grocott no mostraron levaduras compatibles con histoplasma.

Debido al empeoramiento de los valores hematimétricos, con pancitopenia grave, se efectuó punción biopsia de médula ósea que mostró infiltración por levaduras compatibles con *Cryptococcus*. Ante la sospecha de otras comorbilidades como linfomas, u otras infecciones oportunistas se realizó la exéresis de adenomegalia cervical, cuyo examen microscópico evidenció reemplazo de la histoarquitectura ganglionar por levaduras. El cultivo del material de la biopsia permitió el aislamiento e identificación de *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*.

El paciente evolucionó favorablemente desde el punto de vista microbiológico con descenso de los valores de antigenemia y antigenorraquia y negativización del cultivo del LCR al mes de tratamiento. Sin embargo, persistió con signos de hipertensión endocraneana, refractaria al tratamiento con punciones lumbares evacuadoras frecuentes, lo que motivó la colocación de una válvula de derivación ventrículo peritoneal, que permitió obtener la normalización de los valores de la presión de apertura del LCR y la desaparición de la signosintomatología del sistema nervioso central.

Inició TARGA a la sexta semana de tratamiento con buena adherencia y tolerabilidad. En la actualidad el paciente se encuentra en buena condición clínica, recibe tratamiento antirretroviral, profilaxis secundaria con fluconazol a la dosis de 400 mg diarios y profilaxis primaria con cotrimoxazol, un comprimido de doble dosis tres veces por semana.

DISCUSION

Histoplasma capsulatum y *Cryptococcus neoformans* existen en la naturaleza, especialmente en suelos contaminados con excretas de aves y murciélagos para *H. capsulatum* y palomas para *C. neoformans*.

En la mayoría de los casos la primoinfección por ambos patógenos se adquiere por vía inhalatoria a partir de aerosoles contaminados con formas infectantes; en general la infección permanece latente y puede reactivarse en individuos con fallas de los mecanismos de la inmunidad, especialmente la mediada por células (11).

La criptococosis es una micosis sistémica causada por hongos levaduriformes del complejo *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii*. Presenta dos variedades clínico-epidemiológicas bien diferenciadas; la más frecuente se comporta como una enfermedad oportunista potencialmente mortal, cosmopolita, que afecta a pacientes con inmunodeficiencias graves, en especial la asociada a la infección por HIV. Es producida por *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* y más del 90% de los casos se describen en pacientes con sida. La segunda variante, producida por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* se limita geográficamente a áreas tropicales y subtropicales con algunos focos endemoepidémicos en Brasil, Australia, Canadá y África. Produce enfermedad grave en hospederos inmunocompetentes en los cuales, el 70% de los casos de criptococosis corresponden a la variedad *gattii* y el 30% restante a la variedad *neoformans* (2, 3).

La reactivación de la infección por estos patógenos es muy frecuente, especialmente en pacientes con sida, en los que ambas se incluyen como enfermedades marcadoras del síndrome (1). Sin embargo, la reactivación simultánea de las infecciones por estos microorganismos ha sido publicada en la literatura en forma aislada; desde Enero de 1970 a Diciembre de 2012 sólo se habían publicado 6 casos, la mayoría (5 de 6 casos) en pacientes con sida y recuentos de linfocitos T CD4+ de < de 100 células/μL, como en el caso que se describe (1, 8, 10, 13, 15, 17) (Tabla 1). En todos los casos publicados, los hemocultivos mostraron desarrollo de *C. neoformans*, igual que en el caso que se describe. Dos de estos seis pacientes fallecieron como consecuencia de ambas infecciones.

Los exámenes micológicos resultaron fundamentales para confirmar ambos diagnósticos. En este caso el examen directo con tinta china y el cultivo permitió efectuar el diagnóstico inicial de meningoencefalitis por *C. neoformans*, que luego se modificó por el de enfermedad diseminada por el hallazgo del agente en los hemocultivos, la biopsia de ganglio, el lavado broncoalveolar, la escarificación de las lesiones de piel y la médula ósea. En cambio, el compromiso de la piel, muy frecuente como forma de presentación de la histoplasmosis asociada al sida, no fue observado en este caso (el citodiagnóstico no permitió visualizar en este caso elementos compatibles con *H. capsulatum*). El diagnóstico de histoplasmosis se obtuvo a partir de la biopsia de ganglio donde se observaron levaduras de

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con sida y criptococosis e histoplasmosis simultáneas

Referencia	Edad	Sexo	Comorbilidad	CD4+	Aislamientos	Tratamiento	Evolución
Swaminathan y col. (17)	46	Várón	HIV/sida	4 cél/µL	LBA, sangre, M. ósea: <i>H. capsulatum</i> y <i>C. neoformans</i>	AMB desoxicolato	Óbito
Myers y col. (13)	27	Várón	HIV/sida	19 cél/µL	Piel, LBA, LCR, esputo y sangre: <i>C. neoformans</i> Piel, LBA, esputo: <i>H. capsulatum</i>	Fluconazol + 5 FC	Vive
Ferry y col. (8)	23	Mujer	HIV/sida	12 cél/µL	LBA, esputo, sangre, M. ósea y LCR: <i>C. neoformans</i> Colon (biopsia): <i>H. capsulatum</i>	AMB desoxicolato AMB liposomal Fluconazol	Vive
Ramírez-Ortiz y col. (15)	76	Várón	Corticoterapia		LBA, sangre y piel: <i>C. neoformans</i> . LBA: <i>H. capsulatum</i>	AMB desoxicolato	Vive
Holmes y col. (10)	38	Várón	HIV/sida	20 cél/µL	LBA y sangre: <i>C. neoformans</i> LBA: <i>H. capsulatum</i>	AMB desoxicolato	Óbito
Aronis y col. (1)	20	Mujer	HIV/sida	20 cél/µL	Sangre: <i>C. neoformans</i> Ganglio (biopsia): <i>H. capsulatum</i>	AMB + 5 FC Fluconazol	Vive
Caso actual	22	Várón	HIV/sida	21 cél/µL	LCR, LBA, Ganglio (biopsia), sangre, piel y M. ósea: <i>C. neoformans</i> Ganglio (biopsia): <i>H. capsulatum</i>	AMB desoxicolato + Fluconazol AMB liposomal	Vive

AMB: Anfotericina B, LBA: lavado broncoalveolar, LCR: líquido cefalorraquídeo

Histoplasma capsulatum y *Cryptococcus neoformans* en el examen microscópico directo y desarrollo de ambos microorganismos en los cultivos de la misma.

Las lesiones cutáneas debidas tanto a *C. neoformans* como a *H. capsulatum* son inespecíficas e indistinguibles semiológicamente y resultan de la diseminación hemática de las levaduras a punto de partida de un foco primario pulmonar. La lesión inicial se presenta como una pápula indolora con tendencia al reblandecimiento central y que, con posterioridad, tiende a ulcerarse en el centro, adquiriendo un aspecto de lesión ulcerocostrosa, acneiforme o moluscoide (12, 14).

Otro aspecto saliente del cuadro clínico que presentó el paciente que se describe fue la pancitopenia asociada a hepatoesplenomegalia y fiebre. Si bien estas manifestaciones clínicas se observan con frecuencia en la histoplasmosis asociada al sida, también pueden ser la expresión de otras complicaciones como linfomas, leishmaniasis visceral, tuberculosis, infecciones por CMV, micobacteriosis diseminadas y la propia criptococosis, como en el caso que se describe (16).

Finalmente, el compromiso del sistema nervioso central bajo la forma de una meningoencefalitis difusa es muy característico de la criptococosis asociada al sida y sólo raramente ha sido descrito en la histoplasmosis (5). En este sentido, otro aspecto destacable del paciente, que es subrayado en esta presentación, es el manejo de la hipertensión endocraneana. Esta es la complicación más grave de la criptococosis asociada al sida, es producida por una elevada carga fúngica en el LCR y genera elevada mortalidad. Diversos estudios comprobaron que una elevada presión de apertura basal se relaciona con títulos elevados de antigenorraquia, mayor tiempo de detección de levaduras en el LCR, cefalea no controlable y compromiso neurológico grave asociado con la isquemia consecutiva a la hipertensión endocraneana, como pudimos apreciar en este paciente (6). En enfermos en los que no se logra controlar la hipertensión endocraneana con punciones lumbares repetidas debe considerarse la colocación de un dispositivo de derivación del LCR, habitualmente una válvula ventrículo-peritoneal, como fue necesario en el caso descrito. La persistencia de una presión de apertura elevada en pacientes con tratamiento antifúngico óptimo, es un importante factor predictivo de mortalidad y de secuelas neurológicas definitivas. En estos pacientes debe evaluarse la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal en forma temprana para evitar un mayor deterioro neurológico (6, 7, 9).

El inicio de la TARGA en pacientes con sida y criptococosis ha sido motivo de debate durante los últimos años debido al elevado riesgo de estos pacientes de desarrollar formas graves de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). En la actualidad, existe evidencia que permite sugerir que el mejor momento para instalar la TARGA sería luego de cinco semanas del diagnóstico y tratamiento de la criptococosis. Esta conducta terapéutica se asoció con una mejoría significativa de la supervivencia de los pacientes en comparación con el inicio dentro de las dos primeras semanas, en especial, en aquellos pacientes con una escasa respuesta inflamatoria celular en el LCR (2).

En conclusión, en pacientes con enfermedad VIH/SIDA avanzada, la reactivación simultánea de 2 o más patógenos oportunistas no es un evento infrecuente. El caso que se presenta subraya la necesidad de tener una alta sospecha clínica y no invalidar la posibilidad de otras enfermedades, aún cuando ya hubiera un diagnóstico confirmado. Para esto es fundamental procurar contar con los medios y procedimientos adecuados para el diagnóstico microbiológico temprano y un posterior tratamiento etiológico.

REFERENCIAS

1. Aronis ML, Pires dos Santos R, Zurbarán Goldani L. Disseminated *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* co-infection in patients with AIDS. *Mycopathologia* 172: 233-236, 2011.
2. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, Taseera K, Nabeta HW, Schutz C, Williams DA, Rajashingam R, Rhein J, Thienemann F, Lo MW, Nielsen K, Bergemann TL, Kambugu A, Manabe YC, Janoff EN, Bohjanen PR, Meintjes G, for the COAT Trial Team. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 370: 2487-2498, 2014.
3. Canessa JC, Cabrera D, Eskenazi J, Salmavides F. Associated factors for in-hospital mortality in patients with meningeal cryptococcosis and HIV infection at a local hospital in Lima, Peru. *World J AIDS* 1: 8-14, 2001.
4. CDC: Revision of case definition at acquired immunodeficiency syndrome for national reporting in the United States. *MMWR* 34: 373-375, 1985.
5. Corti M, Villafañe MF, Negroni R, Arechavala A, Maiolo E. Magnetic resonance imaging finding in AIDS patients with central nervous system cryptococcosis. *Rev Iberoam Micol* 25: 211-214, 2008.
6. Corti M, Priarone M, Negroni R, Gilardi L, Castrolo J, Arechavala AI, Messina F, Franze O. Ventriculoperitoneal shunts for treating increased intracranial pressure in cryptococcal meningitis with or without ventriculomegaly. *Rev Soc Bras Med Trop* 47: 524-527, 2014.
7. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, Stevens DA. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency. *Am J Med* 91: 267-272, 1991.
8. Ferry T, Ponceau B, Gaultier JB, Piens MA, Biron B, Picot S, Chidiac C, Peyramond D. Disseminated cryptococcosis and histoplasmosis co-infection in a HIV-infected woman in France. *J Infect* 51: e173-76, 2005.
9. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 30: 47-54, 2000.
10. Holmes GP, Noble RC. Three fungal infections in an AIDS patient. *JKy Med Assoc* 84: 225-226, 1986.
11. Johnson PC, Khardori N, Najjar AF, Butt F, Mansell PWA, Sarosi GA. Progressive disseminated histoplasmosis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Med* 85: 152-158, 1988.
12. Metta HA, Corti ME, Negroni R, Helou S, Arechavala A, Soto I, Villafañe, MF, Muzzio E, Castello T, Esquivel P, Trione N. Criptococosis diseminada en pacientes con SIDA. Análisis clínico, microbiológico e inmunológico de 51 pacientes. *Rev Argent Microbiol* 34: 117-123, 2002.
13. Myers SA, Kamino H. Cutaneous cryptococcosis and histoplasmosis co-infection in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 34: 898-900, 1996.
14. Negroni R. Criptococosis. *Clinics Dermatology* 30: 599-609, 2012.
15. Ramirez-Ortiz R, Rodriguez J, Soto Z, Rivas M, Rodriguez-Cintrón W. Synchronous pulmonary cryptococcosis and histoplasmosis. *South Med J* 90: 729-732, 1997.
16. Rodriguez-Cerdeira C, Arenas R, Moreno-Coutiño G, Vásquez E, Fernández R, Chang P. Systemic fungal infections in patients with human immunodeficiency virus. *Actas Dermosifilogr* 2012 Oct 26. pii: S0001-7310(12)00417-6. doi: 10.1016/j.ad.2012.06.017.
17. Swaminathan S, Imrit K, Green J, Das K. Concomitant disseminated histoplasmosis and cryptococcosis in a person with AIDS. *AIDS Read* 16: 602-606, 2006.