

Infeción asociada a catéter central por *Cryptococcus laurentii* en niño críticamente enfermo: a propósito de un caso y revisión del tema

Cryptococcus laurentii infection of central catheter in critically ill child: in regards to a case and literature review

Diego Andrés Rodríguez¹, Adriana Patricia Pinilla²

Resumen

La criptococosis es una infección fúngica que afecta de forma predominante a pacientes con compromiso de la inmunidad celular; *Cryptococcus neoformans* es el agente patógeno más frecuente de este género. La infección asociada a los catéteres endovasculares es una entidad muy poco frecuente descrita con *Cryptococcus laurentii* y, en casos excepcionales, con *C. neoformans*. Se presenta el caso de un paciente de tres meses de edad con bronquiolitis aguda por adenovirus que lo llevó a falla respiratoria, requirió manejo inotrópico y desarrolló múltiples complicaciones infecciosas. Se aisló *C. laurentii* en el cultivo de la punta del catéter central, el cual no se logró obtener en los hemocultivos. Recibió tratamiento con anfotericina B con una dosis acumulada de 10 mg/kg y los cultivos de control también fueron negativos. La evolución, desde el punto de vista respiratorio, fue mala con fracaso de la respiración mecánica asistida y muerte.

Palabras clave: *Cryptococcus laurentii*, infecciones por catéter, niños.

Abstract

Cryptococcosis is a fungal infection that predominantly affects patients with compromised cellular immunity. *Cryptococcus neoformans* is the most common pathogen of this class. Endovascular catheter-related infection is a rare entity described for *Cryptococcus laurentii* and, in exceptional cases, for *C. neoformans*. A case of a 3-month-old child with adenovirus acute bronchiolitis which lead to respiratory failure requiring inotropy and developing multiple infectious complications is presented. *Cryptococcus laurentii* was isolated in the culture from the tip of the central catheter, which could not be obtained in blood cultures. He was treated with amphotericin B in a cumulative dose of 10 mg/kg with negative control cultures. From a respiratory point of view, evolution was not good, with a failure from mechanical ventilation and posterior death.

Key words: *Cryptococcus laurentii*, catheter related infections, children.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de tres meses de edad con trisomía 21, producto de un embarazo gemelar con parto prematuro a las 29 semanas, sin antecedentes de respiración mecánica asistida ni infecciones previas.

Ingresó el 31 de enero de 2011 por un cuadro clínico de dos semanas de evolución caracterizado por síntomas respiratorios dados por tos y dificultad para respirar. Se hizo el diagnóstico de bronquiolitis aguda por adenovirus y se inició manejo con agonistas B2; por la seriedad de la

sintomatología, se adicionó prednisolona, 1 mg/kg por día por cinco días.

La evolución fue mala y presentó falla respiratoria a los cinco días de hospitalización, requirió manejo inotrópico y altos parámetros de respiración mecánica asistida. Como complicaciones, presentó neumonía asociada al respirador (*Enterobacter cloacae* y *Haemophilus influenzae*) y bacteriemia asociada a catéter central (*E. cloacae*), para lo cual recibió meropenem por 14 días. El 17 de febrero se recibió el reporte del cultivo de la punta del catéter central subclavio derecho, retirado por la bacteriemia asociada, el cual fue

1 Fundación HOMI, Hospital de la Misericordia, Bogotá, D.C., Colombia

2 Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Recibido: 06/10/2011; Aceptado: 08/02/2012

Correspondencia: Diego Andrés Rodríguez, Carrera 46 N° 123-41, Bogotá, D.C., Colombia. Teléfono: (300) 568-3873 Dirección electrónica: drodriguez_rangel@hotmail.com

positivo para *Cryptococcus laurentii*; los hemocultivos tomados al mismo momento del retiro del catéter fueron negativos luego de cinco días de incubación. Fue valorado por el Servicio de Infectología y se inició manejo con anfotericina B, 1 mg/kg por día, hasta una dosis acumulada de 10 mg/kg. Se tomaron hemocultivos al final del tratamiento, que fueron negativos.

Se hizo rastreo para hongos, y se practicó ecografía abdominal y ecocardiograma, los cuales descartaron focos de infección en estas localizaciones. Presento hipopotasemia como complicación del manejo con la anfotericina B, la cual se manejó y resolvió al terminar el tratamiento. Dadas las múltiples infecciones que presentó, se consideró que se tratara de una probable inmunodeficiencia y se practicaron estudios de inmunidad celular y humoral, que estuvieron dentro de los límites normales. La evolución del paciente no fue adecuada desde el punto de vista respiratorio, con falla de la respiración mecánica asistida. El paciente falleció por complicaciones respiratorias el 2 de marzo del mismo año.

Discusión

La criptococosis es una infección fúngica descrita hace más de un siglo⁽¹⁾ causada por una levadura encapsulada⁽¹⁻⁴⁾ que afecta de forma predominante a los pacientes con compromiso de la inmunidad celular^(1,2). El pulmón y el sistema nervioso central son los sitios anatómicos donde frecuentemente se presenta^(3,5,6). En un estudio colombiano se analizaron 931 casos que se presentaron entre 1997 y 2005; el 95,7 % correspondía a infecciones del sistema nervioso central⁽⁷⁾. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida representa la condición de inmunodepresión clásica para la expresión de la criptococosis, al punto que hace parte de la definición del síndrome y es la infección por hongos más frecuente en este grupo de pacientes^(1,3).

Del género *Cryptococcus*, el agente patógeno más frecuente es *C. neoformans*; en Colombia se ha establecido una incidencia promedio de 2,4 casos por cada millón de habitantes⁽⁷⁾. Los criptococos

que no son *C. neoformans* son tradicionalmente hongos saprofitos y con anterioridad no eran incidentes en humanos, siendo considerados incluso no patógenos^(3,8). En los últimos años, *C. laurentii* y *C. albidus* han empezado a aparecer cada vez con mayor frecuencia⁽⁸⁾, probablemente asociados al aumento de pacientes con compromiso inmunario, derivado de tratamientos inmunosupresores más agresivos y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana⁽⁹⁾. Tradicionalmente, *C. laurentii* era considerado un hongo no patógeno para los humanos; sin embargo, hasta el 2007 se habían reportado en la literatura científica cerca de 20 casos en humanos^(8,10) con sólo unos cuantos en pacientes sin sida⁽¹¹⁾.

Cryptococcus neoformans y *C. laurentii* comparten muchas características biológicas y estructurales⁽¹²⁾; la capacidad hemolítica de *C. laurentii* es una característica propia que aumenta su capacidad patógena y favorece el crecimiento en sangre⁽¹³⁾. A diferencia de lo que ocurre con *C. neoformans*^(14,15), el hábitat de *C. laurentii* no se ha establecido^(9,16) aunque algunos datos indican que es similar al de *C. neoformans* con reservorios ambientales⁽¹⁰⁾. El ser humano puede adquirir infecciones por *C. laurentii* al entrar en contacto o ingerir frutas o productos lácteos contaminados, especialmente con excrementos de palomas, que parece ser el principal reservorio⁽¹⁰⁾; la entrada de *C. laurentii* al organismo, generalmente, ocurre por inhalación, o por vía digestiva o lesiones cutáneas⁽²⁾.

Hasta el momento, hay algunos casos reportados en la literatura científica de fungemia, meningitis, peritonitis, infecciones pulmonares, cutáneas y oftálmicas por *C. laurentii*^(9,17-22). Este hongo se ha aislado con mayor frecuencia de sangre y líquido cefalorraquídeo⁽¹³⁾. La mayoría de las infecciones reportadas por *C. laurentii* corresponden a pacientes críticamente enfermos, con hospitalizaciones prolongadas, dispositivos médicos invasivos, en unidades de cuidados intensivos, que han requerido uso crónico de esteroides y nutrición parenteral^(5,9,17,20,23). El caso reportado por nosotros, si bien no presentó fungemia asociada a la infección del catéter, correspondió a un paciente

negativo para VIH que tenía muchos de los factores de riesgo antes mencionados.

La infección asociada a catéteres endovasculares causada por *C. laurentii* es una entidad muy poco frecuente y, en casos excepcionales, se ha descrito con *C. neoformans* ⁽²⁴⁾. Se ha informado que este último agente forma una biopelícula en las superficies de poliestireno de los dispositivos médicos y accesos vasculares, lo cual lleva a la persistencia de la infección y a la resistencia a los agentes antifúngicos ⁽²⁵⁾.

Para el tratamiento de las infecciones por *C. laurentii* se utiliza la anfotericina B o el fluconazol; cuando se presentan con fungemia y se asocian con dispositivos endovasculares, es obligatorio su retiro ^(16,23). El tiempo de tratamiento no está establecido, ya que no existen protocolos de manejo para este germen ⁽²¹⁾; sin embargo, tradicionalmente se extrapolan las recomendaciones del manejo de *C. neoformans*, de 10 a 14 días de tratamiento, teniendo como guía el resultado positivo de los hemocultivos ⁽¹⁰⁾. La sensibilidad de los criptococos diferentes de *C. neoformans* ante los agentes antifúngicos es alta; en 2006 se publicó un estudio brasileño ⁽²⁶⁾ en el que la sensibilidad para la anfotericina B y el fluconazol era del 100 % y para la 5-fluorocitosina estaba entre el 87 y el 100 % ⁽²⁷⁾. Por el contrario, en 2010 se publicaron datos de menor sensibilidad *in vitro* de *C. laurentii* para el fluconazol, con una sensibilidad de 100 % para la anfotericina B ⁽²⁷⁾. En un estudio publicado en 2011, en el que se determinó la sensibilidad y la resistencia de 38 aislamientos ambientales de *C. laurentii* a los distintos antifúngicos, se encontró resistencia a la anfotericina B en 13,1 % y al voriconazol en 2,65 %, y sensibilidad del 100 % al fluconazol (71 % sensibles y dependiente de la dosis) ⁽¹³⁾. En el presente caso, el medicamento elegido para el tratamiento fue la anfotericina B.

Referencias

- Pappalardo M, Melhem M. Cryptococcosis a review of the brazilian experience for the disease. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2003;45:299-305.
- Hernández N, Pérez R. Aspectos clínicos y microbiológicos en un paciente inmunocompetente con criptococosis del sistema nervioso central. Rev Cub Med Mil. 1999;28:67-72.
- Álvarez I, Velázquez J, Ponce J, Gaya A. Criptococosis infantil: presentación de 3 casos. Rev Cubana Pediatr. 2001;73:55-9.
- Álvarez M, González L. Criptococosis e histoplasmosis en el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. Rev Col Med. 1995;26:61-5.
- Saag M, Graybill R, Larsen R, Pappas P, Perfect J, et al. Poverly W. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis. 2000;30:710-8.
- Rodríguez DA, Delgado JM, Durant A. Criptococosis meningea en pacientes VIH negativo: presentación de un caso y revisión de la literatura. Salud UIS. 2008;40:52-8.
- Lizarazo J, Linares M, De Bedout C, Restrepo A, Agudelo C, Castañeda E. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. Biomédica. 2007;27:94-109.
- Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy LM. Non-neoformans cryptococcal infections: A systematic review. Infection. 2007;35:51-8.
- Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Prachartam R. *Cryptococcus laurentii* fungemia: A case report. J Infect Dis Antimicrob Agents. 2001;18:112-4.
- Furman-Kuklińska K, Naumnik B, Myśliwiec M. Fungaemia due to *Cryptococcus laurentii* as a complication of immunosuppressive therapy – a case report. Advances in Medical Sciences. 2009;54:116-9.
- Krcmery V, Kunova A, Mardiak J. Nosocomial *Cryptococcus laurentii* fungemia in a bone marrow transplant patient after prophylaxis with ketoconazole successfully treated with oral fluconazole. Infection. 1997;25:130.
- Marek D, Miroslav G, Kopecka M. Cytoskeletal structures, ultrastructural characteristics and the capsule of the basidiomycetous yeast *Cryptococcus laurentii*. Antonie van Leeuwenhoek. 2007;92:29-36.
- Ferreira K, Andrade L, Mora DJ, Lages E, Pedrosa A, da Silva PR, et al. Antifungal susceptibility, enzymatic activity, PCR-fingerprinting and ITS sequencing of environmental *Cryptococcus laurentii* isolates from Uberaba, Minas Gerais, Brazil. Mycopathologia. 2011. Fecha de consulta: noviembre de 2011. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/0301-486x/preprint>.
- Vázquez O, Martínez I, Campos T. Criptococosis: historia natural y estado actual del tratamiento. Acta Pediatr Mex. 2005;26:18-28.
- Cabañas J. Micosis y zoonosis: *Cryptococcus* spp. Rev Iberoam Miccol. 2008;25:51-3.
- Johnson L, Suzanne F, Kauhan B, Kauhan C. Fungaemia due to *Cryptococcus laurentii* and a review of non-*neoformans* cryptococcae-mia. Mycoses. 1998;41:277-80.
- Kalamam A, Yesudian P, Thambiah AS. Cutaneous infection by *Cryptococcus laurentii*. Br J Dermatol. 1977;97:221-3.
- Lynch J, Schaberg D, Kissner D, Kauffman C. *Cryptococcus laurentii* lung abscess. Am Rev Respir Dis. 1981;123:135-8.
- Sinnott J, Rodniti J, Emmanuel P, Campos A. *Cryptococcus laurentii* infection complicating peritoneal dialysis. Pediatr Infect Dis J. 1989;8:803-5.
- Averbuch D, Boekhout T, Falk R, Engelhard D, Shapiro M, et al. Fungemia in a cancer patient caused by fluconazole-resistant *Cryptococcus laurentii*. Med Mycol. 2002;40:479-84.
- Shankar E, Kumarasamy N, Bella D, Renuka S, Kownhar H, et al. Pneumonia and pleural effusion due to *Cryptococcus laurentii* in a clinically proven case of AIDS. Can Respir J. 2006;13:275-8.
- García R, García P. Aspectos clínicos y microbiológicos de la peritonitis fúngica en diálisis peritoneal. Nefrología. 2009;29:506-17.
- Cheng MF, Chiou C, Liu YC, Wang HZ, Hsieh KS. *Cryptococcus laurentii* fungemia in a premature neonate. J Clin Microbiol. 2001;39:1608-11.
- Tuon F, Morales H, Penteado-Filho S, da-Silva M, Quadros I, et al. Central venous catheter-related bloodstream infection and *Cryptococcus neoformans*. Braz J Inf Dis. 2009;13:317-8.
- Martínez L, Ibom D, Casadevall A, Fries B. Characterization of phenotypic switching in *Cryptococcus neoformans* biofilms. Mycopathologia. 2008;166:175-80.
- Pedroso RS, Ferreira J, Candido R. *In vitro* susceptibility to antifungal agents of environmental *Cryptococcus* spp. isolated in the city of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101:239-43.
- Bernal L, Gómez A, Castelli M, Mesa A, Zaragoza O, et al. Rodríguez T. Susceptibility profile of clinical isolates of non-*Cryptococcus neoformans*/non-*Cryptococcus gattii* *Cryptococcus* species and literature review. Med Mycol. 2010;48:90-6.