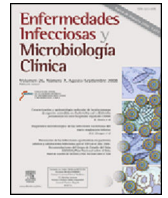




# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Cartas científicas

### Peritonitis por *Cryptococcus neoformans* en el paciente cirrótico



#### *Cryptococcus neoformans* peritonitis in the cirrhotic patient

La criptococosis afecta principalmente a personas con alteraciones de la inmunidad celular, sobre todo pacientes con el VIH en estadios avanzados. En los últimos años se ha incrementado la frecuencia en pacientes inmunodeprimidos no VIH, destacando en pacientes cirróticos, donde la peritonitis constituye la forma clínica más frecuente<sup>1</sup>.

#### Caso clínico

Varón de 55 años, diagnosticado 5 años antes de hepatopatía crónica en estadio cirrótico de probable origen mixto autoinmune vs. esteatosis hepática no alcohólica. A finales de 2016, es catalogado con índice pronóstico MELD 19, considerándose por tanto para valoración pretrasplante. En los últimos meses recibió tratamiento con prednisona 30 mg/24 h, azatioprina 50 mg/24 h, furosemida, espironolactona, ácido ursodesoxicólico, colestiramina y omeprazol.

Dos meses después, ingresa en nuestro hospital. Las pruebas complementarias mostraron: hemoglobina 11 g/dl, leucocitos 9.450 mm<sup>3</sup>, plaquetas 163.000 mm<sup>3</sup>, tiempo de protrombina 44%, PCR 19 mg/l, glucosa 95 mg/dl, creatinina 1,2 mg/dl, filtrado glomerular 68 ml/min, bilirrubina total 19,6 mg/dl (directa 15,9 mg/dl), GOT 76 U/l, GPT 98 U/l, FA 105 U/l, GGT 62 U/l. La ecografía y la TAC de abdomen evidenciaron hepatopatía crónica con signos de hipertensión portal, ascitis moderada y litiasis renales bilaterales. El estudio del líquido ascítico mostró: glucosa 15 mg/dl, proteínas totales 1,82 g/dl y LDH 728 U/l, leucocitos 3.440 mm<sup>3</sup> (85% PMN) y hematías 2.640 mm<sup>3</sup>.

Al cuarto día, inició cuadro febril, dolorimiento abdominal, hipotensión, taquicardia, taquipnea, oligoanuria y mala perfusión distal. Tras extraer hemocultivo, urocultivo y líquido ascítico, iniciamos tratamiento empírico con meropenem y traslado a unidad de cuidados intensivos.

El paciente evolucionó a *shock* refractario y fracaso multiorgánico, falleciendo 24 h después. En los resultados microbiológicos recibidos posteriormente se detectó en hemocultivo y líquido ascítico *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) variedad *grubii*, estableciéndose un diagnóstico final de *shock* séptico secundario a peritonitis espontánea por *C. neoformans* con fungemia secundaria en paciente cirrótico e inmunodeprimido.

#### Discusión

La criptococosis es una micosis sistémica producida por un hongo levaduriforme capsulado perteneciente al género *Cryptococcus*. La infección se adquiere fundamentalmente por inhalación de levaduras presentes en la naturaleza. Cuando el hongo llega a

los alvéolos pulmonares se produce una respuesta inmune que en condiciones normales es suficiente para controlar la infección, sin embargo en pacientes inmunocomprometidos la infección puede diseminarse por vía hematogena y migrar hacia diferentes tejidos<sup>2</sup>.

En pacientes inmunodeprimidos no VIH, las infecciones por *C. neoformans* eran excepcionales, pero debido al desarrollo de trasplantes de órganos y tejidos<sup>3</sup> y al aumento de población que recibe inmunosupresores<sup>4</sup> se ha visto un aumento de su frecuencia, destacando en pacientes cirróticos<sup>5,6</sup>.

En la peritonitis por *C. neoformans* en el paciente cirrótico se piensa que la fuente de infección se encuentra en el tracto gastrointestinal, llegando por vía linfo-hematogena desde focos silentes pulmonares, siendo un sobrecrecimiento fúngico por presión antibiótica o una translocación al líquido ascítico por sangrado a nivel del tubo digestivo las vías de inoculación del hongo<sup>7</sup>.

Hasta en el 40% de los pacientes con hepatopatía crónica, el diagnóstico se produce después del fallecimiento. Estos pacientes se caracterizan por presentar un índice pronóstico MELD más elevado, mayor tasa de criptocemia, ventilación mecánica, *shock* séptico y mayor probabilidad de test antigénicos positivos<sup>8</sup>. Este perfil se asemeja bastante al de nuestro paciente.

El diagnóstico es principalmente microbiológico. La tinción con tinta china tiñe toda la preparación excepto la cápsula permitiendo un diagnóstico de presunción. El cultivo requiere al menos 3–4 días de incubación y establece el diagnóstico definitivo, sin embargo técnicas como MALDI-TOF pueden disminuir este tiempo<sup>9</sup>. La detección del antígeno capsular es una técnica de alta sensibilidad y especificidad; sin embargo, se han descrito falsos positivos debido a la presencia de factor reumatoide y en suero de pacientes con bacteriemias o neoplasias. Otra alternativa válida serían las técnicas moleculares cuando las convencionales no son efectivas.

El tratamiento recomendado para criptococosis diseminada en paciente con VIH consiste en anfotericina B asociado a flucitosina (al menos 2 semanas), seguido de fluconazol, hasta completar 10 semanas. En pacientes con disfunción renal, como nuestro caso, anfotericina B desoxicolato puede desencadenar nefrotoxicidad, siendo más seguro emplear fórmulas lipídicas<sup>10</sup>.

Este caso, nos debe hacer pensar que ante un paciente cirrótico con peritonitis espontánea refractaria a tratamiento antibiótico empírico, cultivo bacteriano negativo y recuento alto de hematías en líquido ascítico, debemos considerar la posibilidad de infección por *Cryptococcus*.

#### Bibliografía

- Singh N, Husain S, De Vera M, Gayowski T, Cacciarelli TV. *Cryptococcus neoformans* Infection in Patients With Cirrhosis. Including Liver Transplant Candidates. *Medicine* (Baltimore). 2004;83:188–92.
- Amaral DM, Rocha RC, Carneiro LE, Vasconcelos DM, Abreu MA. Disseminated cryptococcosis manifested as a single tumor in an immunocompetent patient, similar to the cutaneous primary forms. *An Bras Dermatol*. 2016;91:29–31.
- Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:375–81.

4. La Hoz RM, Pappas PG. Cryptococcal infections: Changing epidemiology and implications for therapy. *Drugs.* 2013;73:495–504.
5. Hwang SY, Yu SJ, Lee JH, Kim JS, Yoon JW, Kim YJ, et al. Spontaneous fungal peritonitis: A severe complication in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:259–64.
6. Saif MW, Raj M. Cryptococcal Peritonitis Complicating Hepatic Failure: Case Report and Review of the Literature. *J Appl Res.* 2006;6:43–50.
7. Im H, Chae JD, Yoo M, Lee SY, Song EJ, Sung SA, et al. First case of continuous ambulatory peritoneal dialysis-related peritonitis caused by *Cryptococcus arboriformis*. *Ann Lab Med.* 2014;34:328–31.
8. Albert-Braun S, Venema F, Bausch J, Hunfeld KP, Schäfer V. *Cryptococcus neoformans* peritonitis in a patient with alcoholic cirrhosis: Case report and review of the literature. *Infection.* 2005;33:282–8.
9. Tarumoto N, Sakai J, Kodana M, Kawamura T, Ohno H, Maesaki S. Identification of Disseminated Cryptococcosis Using MALDI-TOF MS and Clinical Evaluation. *Med Mycol J.* 2016;57:E41–6.
10. 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;50:291–322.

Gabriel Sena Corrales<sup>a,\*</sup>, María Isabel Perez Medina<sup>b</sup>, Clara Costo Muriel<sup>b</sup> y Jose María Reguera Iglesias<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Fundación de Investigación Biomédica de Málaga (FIMABIS), Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Regional de Málaga Carlos Haya, Málaga, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Málaga Carlos Haya, Málaga, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gabrisena7@gmail.com](mailto:gabrisena7@gmail.com) (G. Sena Corrales).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.011>

0213-005X/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

## Sofosbuvir plus daclatasvir as an alternative for patients on haemodialysis with genotype 2 hepatitis C virus infection



### *Sofosbuvir más daclatasvir como alternativa en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C genotipo 2 en hemodiálisis*

Dear Editor,

Treatment of hemodialyzed patients with HCV infection is challenging and data on safety and effectiveness of the new direct-acting antivirals (DAAs) are scarce and concentrated in genotypes 1 and 4.<sup>1,2</sup> For patients with genotype-2-HCV (gen2-HCV) infection and estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 mL/min, current guidelines recommend pegylated interferon- $\alpha$  (PEG-IFN) and dose-adjusted ribavirin when treatment has been elected before kidney transplantation.<sup>2</sup> Preferred regimens for gen2-HCV-infection without renal impairment are sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), daclatasvir (DCV)+sofosbuvir (SOF) and SOF + ribavirin.<sup>3,4</sup> Although SOF is restricted to patients with eGFR  $\geq$  30 mL/min, real world data in patients with lower eGFR show a good effectiveness rate with increased side effects.<sup>5</sup> SOF toxicity may be driven by accumulation of GS-331007, a metabolite eliminated renally and partially extracted by hemodialysis. Recently, growing evidence of the safety and effectiveness of SOF in hemodialyzed patients has arisen<sup>1,6</sup> with 100% sustained viral response at 12 weeks (SVR12).

We hereby describe the case of a 50-year-old Moroccan immigrant with chronic kidney disease stage 5 on hemodialysis. On September 2015, he had an acute gen2-HCV-infection. Twelve months later, his HCV viral load was 2,708,805 IU/mL and elastography was 9.1 kPa. IL28B genotype was CT. A 12-weeks course of daily SOF400 mg plus DCV60 mg was started. On hemodialysis days, patient was instructed to take SOF and DCV after the hemodialysis session. SOF/VEL was not available at that time. During HCV treatment he continued taking his chronic medications that included gemfibrozil, omeprazole, nifedipine, calcifediol, sevelamer, cinacalcet, folic acid, calcium acetate/magnesium carbonate and sodium bicarbonate; carvedilol was replaced by doxazosin to avoid bradycardia. The patient was closely monitored with weekly clinical visits, weekly blood cell count, biochemistry (including liver function tests) and electrocardiogram. Therapeutic drug monitoring was not available. He had no side effects besides a grade 2 self-limited episode of vomits 3 days after starting medication. He successfully achieved SVR12.

Best option for gen2-HCV patients in hemodialysis is unknown and DAAs' data come from case reports or small case series. Desnoyer et al. included only one gen2-HCV patient successfully treated with SOF + ribavirin<sup>6</sup>; other studies report no gen2-HCV cases or no extractable data.<sup>5</sup> In our opinion, until more treatment options become available, SOF + DCV could be a good option if treatment is elected before kidney transplantation. This combination may be better tolerated and more effective than PEG-IFN + ribavirin. It is mandatory to monitor them very closely for hepatobiliary and cardiovascular side effects.

#### Financial support

None.

#### Bibliografía

1. Fabrizi F, Martin P, Messa P. New treatment for hepatitis C in chronic kidney disease, dialysis, and transplant. *Kidney Int.* 2016;89:988–94.
2. AASLD-IDS. Unique patient populations: patients with renal impairment. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-renal-impairment> [cited 17.12.16].
3. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med.* 2017;166:637–48.
4. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C; 2017. p. 1–80. Available from: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/06/consenso.pdf> [cited 26.07.17].
5. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36:807–16.
6. Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, Gervais A, Heurgué-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2016;65:40–7.

Jara Llenas-García<sup>a,b,\*</sup>, Sergio Padilla<sup>a,c</sup>, Mar Masiá<sup>a,c</sup>, Félix Gutiérrez<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> *Infectious Diseases Unit, Hospital General Universitario de Elche, Camí de l'Almazara, Elche, Alicante, Spain*

<sup>b</sup> *Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research in the Valencian Region (FISABIO), Valencia, Spain*

<sup>c</sup> *Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain*

\* Corresponding author.

E-mail address: [jarallenas@gmail.com](mailto:jarallenas@gmail.com) (J. Llenas-García).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.012>

0213-005X/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.