



Caso clínico

Problemas clínicos en micología médica: problema número 46

Clinical problems in medical mycology: Problem number 46

Ricardo Negroni*, Alicia Arechavala, Gabriela Santiso y Pablo Bonvehí

Centro de Estudios Micológicos, Buenos Aires, Argentina

ABSTRACT

A 49 year old-man, without known previous diseases, who suffered an acute lung infection, is presented. He was a smoker and belonged to a high socioeconomic class. He suddenly presented high fever, dry cough and legs' pain. Thorax X-ray and CT scan showed two excavated pneumonic infiltrates in the lower part of the right lung. He was treated with antibacterial antibiotics without clinical response. A transparietal fine needle lung biopsy was performed and the histopathology and cytological studies revealed an epithelioid granuloma with capsulated yeasts. *Cryptococcus neoformans* antigenemia was positive 1/128, and brain MR, as well as CSF studies, allowed to rule out a central nervous system compromise. The patient was successfully treated with itraconazole by oral route at a daily dose of 400 mg during 6 months. Post-treatment thorax CT scan showed a thin walled lung cavity as a sequela.

© 2012 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Paciente G.D.L. de 49 años de edad, sexo masculino. Sin antecedentes de enfermedades previas, vive en la zona norte de la ciudad de Buenos Aires, en vivienda urbana, con sanitarios completos. De nivel socioeconómico alto, es fumador de 10 cigarrillos diarios y bebedor moderado de bebidas alcohólicas. Refirió que el 2 de noviembre de 2011, después de realizar ejercicio físico (partido de tenis) notó un cansancio extremo, acompañado de dolor de piernas, tos no productiva y fiebre de 39 °C. Se le suministraron analgésicos sin mejoría del cuadro clínico. Se le efectuó un primer estudio radiográfico de tórax, después del cual le informaron que tenía bronquitis y recibió amoxicilina-clavulánico durante una semana. Ante la ausencia de mejoría clínica consultó a un neumólogo que indicó nuevos estudios radiológicos y levofloxacina (750 mg/día) durante una semana. En la nueva radiografía de tórax se observó un infiltrado heterogéneo de 4 cm de diámetro en la base del pulmón derecho y otro de similar aspecto, más pequeño, en la zona parahiliar del mismo lado. Ante la falta de respuesta clínica al tratamiento antibiótico, el neumólogo indicó la realización de una biopsia transparietal con aguja fina para estudio histopatológico y citológico y solicitó una tomografía computarizada de alta resolución del tórax. En este estudio tomográfico se observó la existencia de una neumonía organizada en la zona posterolaterobasal del lóbulo inferior del pulmón derecho de 4 cm de diámetro, con una zona central excavada pequeña y sin contenido intracavitario. En la región parahiliar del mismo lóbulo pulmonar se observó otro infiltrado neumónico de iguales características y de 2 cm de diámetro. Otros hallazgos patológicos de este estudio fueron un enfisema centrolobulillar con predominio en los lóbulos superiores, signos

de enfisema paraseptal, neumotórax parcial en la cara anterior del lóbulo inferior del pulmón derecho, tractos fibrosos pleuroparenquimatosos secuelares en ambos vértices pulmonares, pequeñas adenomegalias parahiliares derechas y subcarinales, y mínimas calcificaciones ateromatosas en la aorta torácica (figs. 1 y 2). El estudio de la biopsia pulmonar transparietal acusó la presencia de un granuloma epitelioides, con elementos levaduriformes intracelulares y extracelulares. Estos elementos fueron también observados en el estudio citológico (fig. 3). A la vista de estos hallazgos, el médico neumólogo derivó al paciente al Centro de Estudios Micológicos.

Examen físico

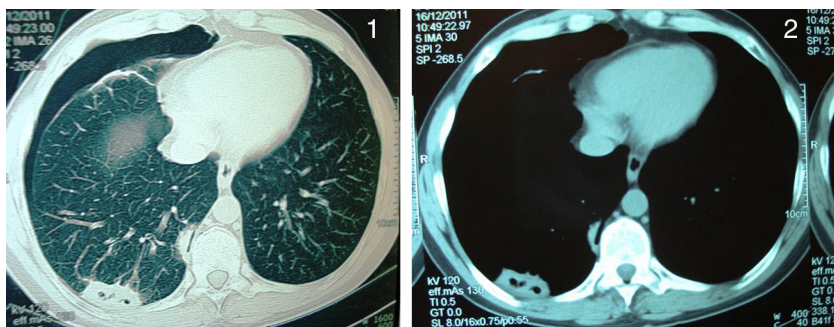
Paciente en buen estado general, decúbito activo indiferente, 1,85 m de altura, 90 kg de peso, lúcido y colaborador. Frecuencia cardíaca 85 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 18 respiraciones por minuto, presión arterial 120–80 mmHg. Temperatura axilar 38,5 °C. Pese a que continuaba con tos seca, el examen semiológico de tórax no presentó anomalías. El resto del examen físico no mostró datos patológicos.

Exámenes complementarios de laboratorio

Hematías $4,6 \times 10^6/\mu\text{l}$, hematocrito 41%, leucocitos 11.000/ μl (neutrófilos 66%, eosinófilos 3%, basófilos 2%, linfocitos 20% y monocitos 9%). Eritrosedimentación 30 mm en la primera hora, glucemia 128 mg/dl, uremia 35 mg/dl, creatininemia 1,2 mg/dl, colesterololemia 189 mg/dl, triglicéridos 60 mg/dl, bilirrubina total 0,50 mg/dl, bilirrubina directa 0,2 mg/dl, GPT 21 U/l, GOT 25 U/l, fosfatasa alcalina 65 U/l, sodio en sangre 140 mEq/l, potasio 4,5 mEq/l y cloro 101 mEq/l. Proteína C reactiva 7,5 $\mu\text{g/ml}$. Orina pH 6, densidad

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricardonegroni@intramed.net (R. Negroni).



Figuras 1 y 2. Imágenes de la tomografía computarizada de tórax del paciente antes del tratamiento.

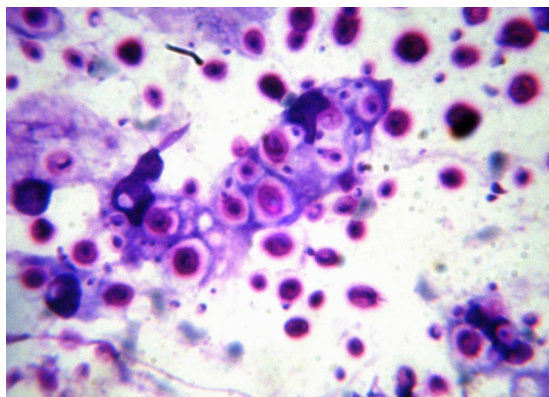


Figura 3. Estudio citológico de la biopsia pulmonar, teñido con colorante de Wright, $\times 1000$.

1.020, química y sedimento urinario normales. Electrocardiograma: ritmo sinusal con trazado normal.

Se solicitó una resonancia magnética nuclear de encéfalo, que no reveló hallazgos patológicos. Se le efectuó una punción lumbar para estudiar el LCR y este presentó proteínas 0,32 g/l, glucosa 60 mg/dl y células 1/ μ l (100% linfocitos). Se efectuaron pruebas para la búsqueda de antígenos fúngicos y anticuerpos contra hongos patógenos, en suero y LCR, se realizó el estudio micológico de este último fluido y se solicitaron nuevas tinciones de la biopsia pulmonar.

En base a los resultados aportados por estas pruebas se decidió instaurar un tratamiento por vía oral durante 6 meses. Finalizado el mismo, el paciente estaba asintomático, afebril, sin tos, la eritrosedimentación era de 2 mm en la primera hora, la proteína C reactiva descendió a 0,5 μ g/ml, el recuento de leucocitos totales bajó a 5.900/ μ l y las lesiones pulmonares mejoraron significativamente, si bien dejaron secuelas cavitarias en los 2 infiltrados

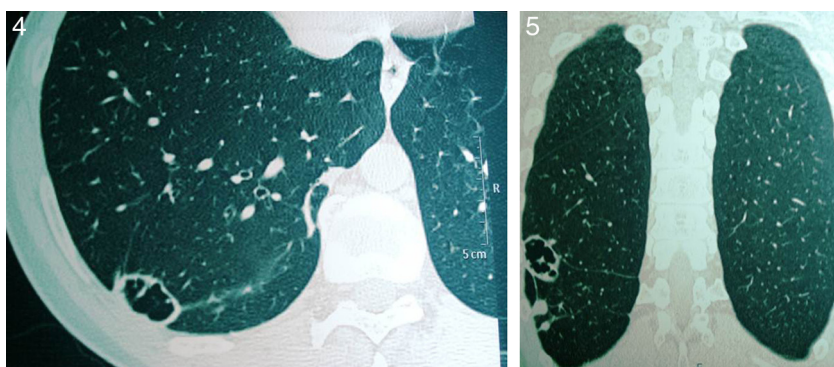
neumónicos (figs. 4 y 5). Hacia el final del tratamiento presentó un episodio agudo de hipopotasemia, con astenia extrema, dolores musculares y precordialgia. Este fue controlado con la administración intravenosa de potasio y no se volvió a repetir.

Preguntas

1. De acuerdo con el aspecto microscópico del estudio citológico de la biopsia pulmonar, ¿qué micosis considera Ud. más probable?
2. ¿Por qué razón se solicitaron estudios por imágenes del encéfalo y estudios físico-químicos, citológicos y micológicos de LCR en un paciente sin síntomas ni signos neurológicos?
3. ¿Qué forma clínica de esta micosis presentó el paciente?
4. ¿Cómo explica la presentación de esta infección fúngica en un huésped aparentemente inmunocompetente?
5. ¿Qué pruebas para la valoración de antígenos y anticuerpos fúngicos se pidieron y qué tinción especial se habrá solicitado en los cortes histopatológicos?
6. ¿Cuál habrá sido el tratamiento oral indicado y las dosis empleadas? ¿Por qué razón no se prescribió anfotericina B? ¿Cuál supone Ud. que fue la causa del episodio agudo de hipopotasemia?

Respuestas

1. Los elementos levaduriformes que se visualizan en la microfotografía del estudio citológico, teñido con el colorante Wright, son esféricos u ovales, de 8 a 12 μ m de diámetro, presentan un solo brote, que se une a la célula madre por un pedículo estrecho, la pared celular es de doble contorno y posee un halo claro alrededor de estas estructuras. Estas características morfológicas hicieron pensar en levaduras del género *Cryptococcus*. *Blastomyces dermatitidis* produce levaduras de iguales dimensiones, pero no suele presentar un halo claro alrededor y la célula madre se une al blastoconidio por un pedículo ancho con un



Figuras 4 y 5. Imágenes de la tomografía computarizada de tórax después del tratamiento. Obsérvense las secuelas cavitarias.

septo transversal. *Histoplasma capsulatum* presenta levaduras más pequeñas, ovals, sin halo y con una tinción polar característica. Por lo tanto, desde un primer momento se buscó confirmar el diagnóstico de criptococosis. El paciente no tenía expectoración espontánea y presentaba un neumotórax secundario a la punción-biopsia, por este motivo se recurrió a técnicas indirectas de diagnóstico, mediante la detección de anticuerpos y antígenos fúngicos. También se solicitó la realización de nuevos cortes histológicos con tinciones especiales para *Cryptococcus* spp.⁷.

2. Estos estudios fueron pedidos para descartar un compromiso asintomático del sistema nervioso central, hecho frecuente en la criptococosis. Estos mostraron que el enfermo no presentaba alteraciones del LCR, la resonancia magnética nuclear no mostró hallazgos patológicos y el examen micológico del LCR, así como la determinación de antigenorraquia fueron negativos⁶.
3. Los estudios realizados a este enfermo llevaron al diagnóstico de una criptococosis pulmonar sin diseminación a otros órganos.
4. La criptococosis pulmonar puede presentarse en huéspedes inmunocompetentes. De hecho, esta forma clínica ha sido la más común en infecciones por *Cryptococcus gattii* en las epidemias de la última década^{4,5}. En este caso, al no haber aislado el microorganismo en los cultivos, no podemos afirmar que se trate de una infección pulmonar por *Cryptococcus gattii*, pero este hongo es endémico en la República Argentina¹. También en las epidemias recientes se destacó la importancia de las enfermedades pulmonares previas como factor predisponente⁵. Este enfermo presentaba un enfisema pulmonar moderado, asintomático, y signos de fibrosis residual de una afección pulmonar anterior. También presentó una ligera hiperglucemia y sería necesario estudiar su posible diabetes.
5. Se efectuaron pruebas de inmunodifusión y contrainmunolectroforesis con histoplasmina, cuyos resultados fueron negativos. Se realizó también una titulación de antígeno capsular de *Cryptococcus neoformans* en suero mediante prueba de aglutinación

de látex con anticuerpos policlonales de conejo (IMMY, Immunomycologics Inc., Norman Ok, EE. UU.), cuyo resultado fue positivo, con un título de 1/128. Finalizado el tratamiento, esta prueba fue positiva solo con suero puro.

La tinción especial solicitada fue mucicarmín de Mayer, que fue positiva; se observó la cápsula en color rojo, con el típico aspecto estrellado producido por la retracción de la cápsula con el formol. También podría haberse usado el Alcian blue.

6. Se recetó itraconazol a razón de 600 mg/día, los 3 primeros días de tratamiento, y luego se continuó con 400 mg/día, divididos en 2 dosis, después del almuerzo y cena, durante 6 meses. Se prefirió el itraconazol al fluconazol por la mayor eficacia del primero en las lesiones pulmonares² y la ausencia de compromiso neurológico. No se consideró el uso de la anfotericina B porque el paciente estaba en buen estado general y se prefirió un tratamiento oral y ambulatorio. Aunque la causa de la hipopotasemia está aún en estudio, es probable que se trate de un efecto colateral poco frecuente del itraconazol.³

Bibliografía

1. Bava AJ, Negroni R. Primer caso autóctono argentino de criptococosis por *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. Rev Iberoam Micol. 1990;7:39-41.
2. Graybill JR, Sobel JD, Saag MS, van der Horst C, Powderly WG, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis. 2000;30:47-54.
3. Gubbins PO, Anaissie EJ. Antifungal therapy. En: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores. Clinical Mycology. 2nd ed Churchill Livingstone-Elsevier; 2009. p. 161-95.
4. Huston SM, Mody CH. Cryptococcosis: An emerging respiratory mycosis. Clin Chest Med. 2009;30:253-6.
5. MacDougall L, Fyfe M, Romney M, Starr M, Galanis E. Risk factors for *Cryptococcus gattii* infection, British Columbia, Canada. Emerg Infect Dis. 2011;17:193-9.
6. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2002;16:837-74.
7. Salfelder K, de Liscano TR, Sauerteig E. Cryptococcosis. En: Atlas of fungal pathology. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers; 1990. p. 60-72.