

Derrame pleural como única manifestación de criptococosis en un paciente con sida

J.C. García García, A. Balóira Villar*, L. Anibarro García, J.C. Rodríguez García, J.M. de Lis Muñoz y J.L. Otero Portela

Servicio de Medicina Interna y * Sección de Neumología. Hospital Montecelo. Pontevedra.

La criptococosis es una enfermedad habitualmente observada en pacientes inmunocomprometidos incluido el sida. En general afecta primordialmente al aparato respiratorio y al sistema nervioso central. Presentamos un raro caso de afectación pleural sin evidencia de otro tipo de localización. La revisión de la literatura sólo permite hallar otros 3 casos de similares características. Se discuten las diferentes manifestaciones clínicas de la criptococosis haciendo especial hincapié en las manifestaciones sobre el árbol respiratorio.

Arch Bronconeumol 1994; 30:166-169

La criptococosis pulmonar es una enfermedad que ha cobrado mayor relevancia a partir de la generalización del uso de tratamientos inmunosupresores y posteriormente con la llegada del sida. Aunque la vía de entrada del germen es el aparato respiratorio, el mayor problema clínico suele plantearlo la afectación del sistema nervioso central. En pacientes con sida, la incidencia de criptococosis oscila entre el 6 y el 11 %. La coexistencia de afectación pleural es baja, y prácticamente siempre aparece asociada a alteraciones radiológicas pulmonares. Se presenta el caso de un paciente en el que sólo se pudo demostrar criptococosis pleural sin que hubiera ninguna evidencia de enfermedad pulmonar.

Caso clínico

Varón de 73 años, marinero jubilado. Entre sus antecedentes destacaban diversas intervenciones quirúrgicas (apendicectomía, prostatectomía, hernia de hiato, litiasis renal), hipertensión arterial en tratamiento con captopril y hepatopatía crónica de probable origen etílico. Era promiscuo heterosexual y había padecido sífilis secundaria varios años antes.

Correspondencia: Dr. A. Balóira Villar.
San Pedro Alcántara, 1, 3.º G. 36003 Pontevedra.

Recibido el 21-6-93; aceptado para su publicación el 6-7-93.

Pleural effusion as the only manifestation of cryptococcosis in a patient with AIDS

Cryptococcosis is often seen in immunodeficient patients, including those with AIDS. It usually affects mainly the respiratory tract and central nervous system. We present a rare case of pleural involvement with no sign of disease at other sites. A review of the literature yields only three other similar cases. We discuss the diverse clinical manifestations of cryptococcosis, particularly those found in the respiratory tract.

Acudió al hospital por cervicalgia, inestabilidad en la marcha y parestesias en miembro superior izquierdo de un mes de evolución. A su ingreso estaba afebril con buen estado general. No había adenopatías periféricas. Se observaban áreas de vitiligo y placas seborreicas en la cara, el cuello y el pubis así como pediculosis en región pectoral. La auscultación cardiopulmonar sólo revelaba hipoventilación en ambas bases. En el abdomen se palpaba hepatosplenomegalia. En el examen neurológico destacaba disminución de la fuerza en área cubital de miembro superior izquierdo y adiadococinesia. Existían alteraciones de la sensibilidad propioceptiva y térmica en miembro inferior izquierdo. La marcha era atáxica. De toda la analítica realizada, sólo destacaban leucopenia y trombopenia moderadas. En la TC craneal se observó una lesión hipodensa parietooccipital derecha compatible con un infarto isquémico.

A las 48 horas de su ingreso presentó fiebre sin foco infeccioso claro. Se realizaron hemocultivos que fueron negativos. En los 3 días siguientes desarrolló de forma progresiva disnea apreciándose en la auscultación pulmonar hipoventilación severa en el hemitórax izquierdo. Una radiografía de tórax evidenció la existencia de derrame pleural en ese lado de cuantía moderada (figs. 1 y 2). La punción del mismo dio salida a un líquido de aspecto seroso cuya bioquímica mostraba los siguientes valores: glucosa, 112 mg/dl; proteínas, 4,8 g/dl; LDH, 280 U. El Gram, cultivo y tinción de Ziehl-Neelsen fueron negativos. Había un predominio linfocitario (92 %) en la citología. Se realizó una toracoscopia y se obtuvieron varias biopsias de pleura parietal y visceral, y en todas ellas se observó inflamación granulomatosa difusa no necrosante con abundantes células gigantes

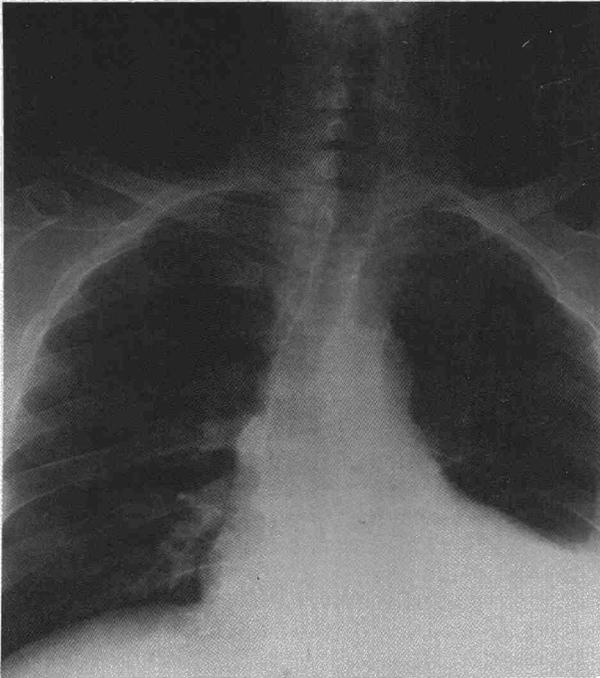
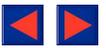


Fig. 1. Radiografía de tórax donde se observa derrame pleural izquierdo de moderada cuantía sin alteraciones parenquimatosas pulmonares.

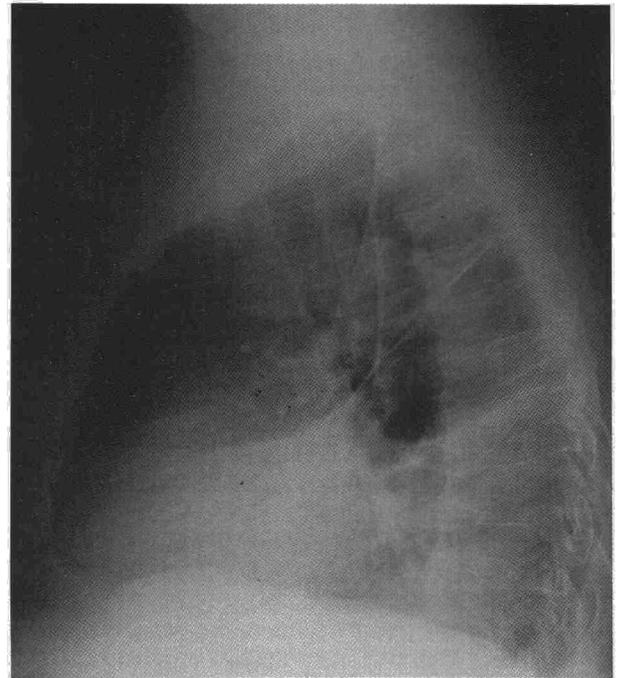


Fig. 2. Radiografía lateral de tórax donde se observa el derrame pleural izquierdo.

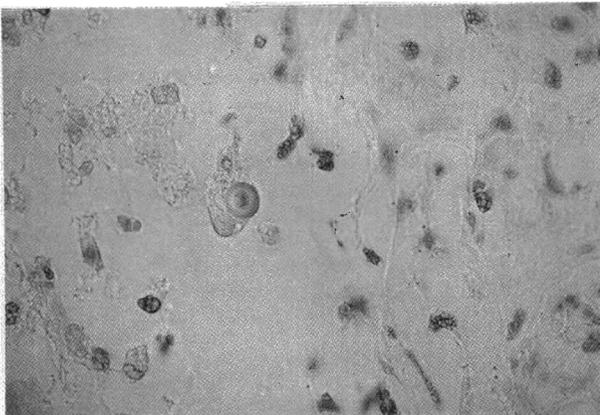


Fig. 3. Biopsia pleural que muestra el *C. neoformans* teñido con mucicarmín.

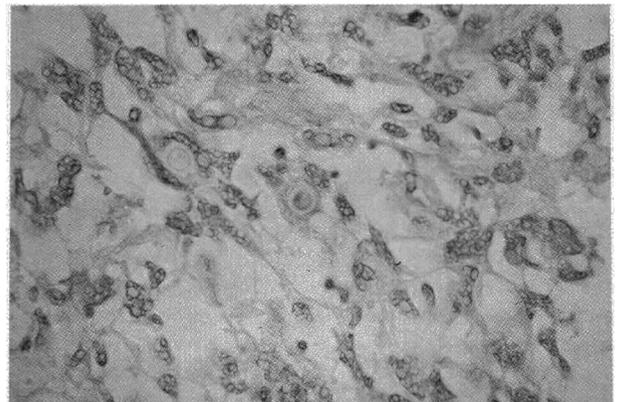


Fig. 4. Tinción con azul Alcían que muestra el *C. neoformans* en la biopsia pleural.

tipo Langhans en cuyo citoplasma existían levaduras esféricas algunas con cápsula de polisacáridos que se teñía con mucicarmín y azul Alcían (figs. 3 y 4), todo ello diagnóstico de *Cryptococcus neoformans*.

Tras este diagnóstico se inició tratamiento con amfotericina B y se pidió serología para el virus de inmunodeficiencia humana, que resultó positiva tanto por técnica de ELISA como por Western blot.

La situación clínica del paciente se mantenía estable salvo por el desarrollo de cefalea intensa. A lo largo de los 15 días siguientes se produjo un deterioro progresivo del nivel de conciencia. La analítica realizada demostró disfunción renal y hepática junto a anemia severa, lo que obligó a suspender la amfotericina B substituyéndola por itraconazol. Una nueva TC craneal evidenció dos imágenes redondeadas, una en la región occipital derecha y otra en la parietal izquierda con

efecto masa y captación de contraste en anillo, cuya primera posibilidad era toxoplasmosis cerebral. Se practicó una punción lumbar que dio salida a un líquido claro con 11 leucocitos, el 100 % linfocitos. La bioquímica mostraba los siguientes datos: glucosa, 119 mg/dl; proteínas, 60 mg/dl; LDH < 100 U/dl. El cultivo, tinción de Ziehl y cultivo de Lowenstein fueron negativos. El antígeno criptocócico tanto en suero como en LCR fueron inferiores a 1/2. Dada la progresión de la sintomatología neurológica y lo altamente sugestivo de las lesiones intracraneales se añadió al tratamiento sulfadiazina y pirimetamina, y se observó una mejoría lentamente progresiva, por lo que fue dado de alta a las 4 semanas. En ese momento, una radiografía de tórax evidenció derrame pleural izquierdo de mínima cuantía.

El paciente falleció 2 semanas después en su domicilio sin poder precisar la causa.



Discusión

C. neoformans es un hongo levaduriforme saprofítico ubicuo en cuanto a su distribución. Es encapsulado y se reproduce por gemación. Existen 4 serotipos denominados A, B, C y D. El A, D y A/D se clasifican como variedad *neoformans* y suponen más del 90 % de los aislamientos clínicos en EE.UU.^{1,2}. Las formas B, C, B/C se clasifican como variedad *gatti* y es aislada muy infrecuentemente en pacientes con sida³. La vía habitual por la que el hongo accede al organismo es la inhalatoria. Existe una elevada resistencia primaria a la infección, y es más importante como factor predisponente la alteración de la inmunidad celular que la propia virulencia del germen. En pacientes inmunocompetentes la infección primaria suele ser pulmonar habitualmente subclínica, por lo que antes de la aparición del sida era un diagnóstico poco frecuente, en general asociado a tratamientos inmunosupresores y enfermedades linfoproliferativas⁴.

La incidencia de criptococosis en pacientes con sida en diversas series estadounidenses oscila entre el 6 y el 11,6 %⁵⁻⁸. En nuestro país, las cifras recogidas varían entre el 1,4 y el 6 %⁹⁻¹¹. Aunque la vía de entrada es el aparato respiratorio, el principal problema clínico viene dado por la afectación del sistema nervioso central, que el germen alcanza a partir del torrente sanguíneo. El 80 % de los pacientes se inician con manifestaciones neurológicas siguiendo un amplio espectro que va desde prácticamente asintomáticos hasta cuadros abigarrados de meningitis y encefalomielititis. Es poco frecuente la existencia de signos de focalidad neurológica^{5,8,12,13}. En las más amplias series publicadas en nuestro país no se encontró ningún caso de criptococomas en la TC craneal^{10,11}.

El pulmón es un órgano con una frecuencia de afectación clínica muy inferior al SNC, y se han publicado cifras muy variables que oscilan en torno al 30 % del total de criptococosis^{5,13-16}. Considerando globalmente la etiología de las infecciones pulmonares en pacientes con sida, *C. neoformans* representa alrededor del 2 % del total¹⁷. En cuanto a los patrones radiológicos, las formas más frecuentes de presentación son: a) infiltrados intersticiales uni o bilaterales; b) infiltrados focales que progresan en extensión; c) nódulos con o sin cavitación; d) patrón reticulonodular miliar, y e) adenopatías intratorácicas^{16,18-21}. El derrame pleural es una manifestación radiológica poco frecuente que aparece asociada generalmente a la afectación pulmonar. Analizando en conjunto varias series de criptococosis pulmonar en pacientes con sida, de un total de 32 casos sólo seis presentaban derrame pleural^{8,14,16,18}. La existencia de este como única manifestación radiológica de enfermedad por *C. neoformans* es excepcional. Una revisión de los casos publicados en la literatura inglesa en la época anterior al sida contabilizó un total de 30 derrames pleurales, siendo éste la única alteración en 14²². En el año 1987 se refiere el primer paciente infectado por el VIH con pleuritis criptocócica sin afectación pulmonar²³. Hasta la fecha, tan sólo tenemos constancia de otros 2 ca-

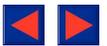
sos de similares características, ambos fuera de nuestro país^{24,25}. En nuestro paciente se probó la etiología de la enfermedad pleural mediante la identificación del *C. neoformans* en las muestras de biopsia obtenidas por toracoscopia, al igual que sucedió en el caso francés²⁵. En cuanto al cuadro neurológico de nuestro paciente y la imagen de la TC, aunque más indicativos de toxoplasmosis, no son en absoluto diagnósticos, y puede presentarse el *C. neoformans* como lesión ocupante de espacio con o sin captación de contraste en anillo hasta en un 10 % de los casos^{8,26}. Por otro lado, la concomitancia de toxoplasmosis y criptococosis es un hecho frecuente^{27,28}. Existen en nuestro caso dos datos en contra de afectación cerebral por el *C. neoformans*: a) la negatividad del antígeno criptocócico tanto en suero como en LCR, y b) la buena evolución del cuadro tras la instauración del tratamiento antitoxoplasma que no se había producido con amfotericina B. Aunque no se realizó broncoscopia debido a la mala situación general del paciente, probablemente habría podido demostrar criptococos en el aspirado bronquial, pues el acceso del germen a la pleura lógicamente se realiza a partir del pulmón.

El tratamiento de elección para la criptococosis con afectación del SNC es amfotericina B con o sin 5-fluorocitosina. En estudios comparados de estos dos fármacos con fluconazol, parece existir mejor tasa de respuesta con la primera asociación. Por otro lado, algunos trabajos ponen en duda la necesidad de añadir 5-fluorocitosina^{7,8,12}.

En resumen, se presenta un raro caso de criptococosis con afectación exclusivamente pleural probada por biopsia en un paciente con sida. No existe ningún caso similar publicado en nuestro país, y es muy reducido el número de ellos encontrados en toda la literatura revisada.

BIBLIOGRAFÍA

- Rinaldi MG, Drutz DJ, Howell A, Sande MA, Wofsy CB, Hadley WK. Serotypes of *Cryptococcus neoformans* in patients with AIDS (letter). *J Infect Dis* 1986; 153:642.
- Schimizu RY, Howard DH, Clancy MN. The variety of *Cryptococcus neoformans* in patients with AIDS (letter). *J Infect Dis* 1986; 154:1.042.
- St-Germain G, Noel G, Kwon Chung KJ. Disseminated cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* variety *gatii* in canadian patient with AIDS (letter). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7:587-588.
- Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editores. *Principles and Practice of Infectious Diseases* (3.^a ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1990; 1.981-1.989.
- Zuger A, Louie E, Holzman RS, Simberkoff MS, Rahal JJ. Cryptococcal disease in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med* 1986; 104:234-240.
- Eng RH, Bishburg E, Smith SM, Kapila R. Cryptococcal infections in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Med* 1986; 81:19-23.
- Clark RA, Greer D, Atkinson W, Valainis GT, Hyslop N. Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Rev Infect Dis* 1990; 12:768-777.
- Chuck SL, Sande ML. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321:794-799.



9. Mallolas J, Latorre X, Gatell JM, Miró JM, Francés A, Mariscal D, Soriano E. Análisis clínico de los 145 primeros casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Clin (Barc)* 1988; 91:721-724.
10. Castro A, Ocaña I, Gasser I et al. Estudio de 16 casos de infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA. *Enf Infect Microbiol Clin* 1991; 9:90-94.
11. Pedrol E, Mallolas J, González Clemente JM et al. Criptococosis: Presentación de 26 casos. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 361-365.
12. Kovacs JA, Kovacs A, Polis M et al. Cryptococcosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103:533-538.
13. Cameron ML, Bartlett JA, Gallis HA, Waskin HA. Manifestation of pulmonary cryptococcosis in patients with the Acquired Immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13:64-67.
14. Chechani V, Kamholz S. Pulmonary manifestations of disseminated cryptococcosis in patients with AIDS. *Chest* 1990; 98:1.060-1.066.
15. Chechani W, Allam A, Powell S, Kamholz S. Diverse presentations of pulmonary cryptococcosis in AIDS (abstract). *Am Rev Resp Dis* 1989; 139 (parte 2); A150.
16. Wasser L, Talavera W. Pulmonary cryptococcosis in AIDS. *Chest* 1987; 92:692-695.
17. Hopewell PC, Luce JM. Pulmonary involvement in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Chest* 1985; 87:104-112.
18. Suster B, Akerman M, Orenstein M, Wax MR. Pulmonary manifestations of AIDS: Review of 106 episodes. *Radiology* 1986; 161:87-93.
19. Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, Gallis HA, Halvorsen RA, Putman ChE. Thoracic cryptococcosis: Immunologic competence and radiologic appearance. *AJR* 1984; 142:893-896.
20. Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (parte 1): 1.356-1.372; (parte 2): 1.582-1.598.
21. Hollerman JJ, Bernstein MA, Beute GH. Thoracic manifestations of AIDS. *AFP* 1987; 35: 109-118.
22. Young EJ, Hirsh DD, Fainstein V, Williams TW. Pleural effusions due to *Cryptococcus neoformans*: Review of the literature and report of two cases with cryptococcal antigen determinations. *Am Rev Respir Dis* 1990; 121:743-747.
23. Newman TG, Soni A, Acaron S, Huang CT. Pleural cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1987; 91:459-461.
24. Katz AS, Niesenbaum L, Mass B. Pleural effusion as the initial manifestation of disseminated cryptococcosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1989; 96:440-441.
25. Bayle JY, Ducros B, Bejui-Thivolet F, Perol M, Guerin JC. A predominant manifestation of pleural cryptococcosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Mal Respir* 1991; 8: 583-586.
26. Levy RM, Bredesen DE. Central Nervous System dysfunction in AIDS. *J AIDS* 1988; 1:41-64.
27. Bahls F, Sumi SM. Cryptococcal Meningitis and Cerebral Toxoplasmosis in a patient with AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:328-330.
28. Lucht F, Jaubert J, Huppert J, Sung RTM, Lepetit JC, Rousset H. Cryptococcal Meningitis and Cerebral Toxoplasmosis in patient with AIDS (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:116.