

# PRESENTACIÓN DE CASOS

CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO QUIRÚRGICAS

## Criptococosis en pacientes con trasplante renal

Lic. Ileana Paneque Rodríguez,<sup>1</sup> Dr. Julio Valdivia,<sup>2</sup> Téc. Aily Aguiar Agramante,<sup>3</sup> Téc. Idania Castillo Castillo,<sup>3</sup> Dra. Margot Martínez Arroyo<sup>4</sup> y Dr. Ernesto Delgado Almora<sup>5</sup>

### RESUMEN

Se presentó el caso de un paciente con trasplante renal, de 64 años, trabajador de una granja avícola, que sufrió una meningoencefalitis a los 6 meses de recibir tratamiento inmunosupresor. El diagnóstico rápido se realizó a partir de una muestra de líquido cefalorraquídeo mediante el empleo de partículas de látex para la detección de antígeno de *Cryptococcus* spp. Después se confirmó con el cultivo de la muestra clínica empleando agar-Sabouraud-cloranfenicol; la identificación bioquímica se realizó con el sistema API 20C AUX. Inmediatamente se inició el tratamiento con anfotericina B, con posterior cambio a fluconazol hasta negativizar los exámenes microbiológicos. Pasados 5 meses presentó una recaída, y se reinició el tratamiento específico. Se le dio seguimiento por consulta y presentó una evolución favorable hasta 2 años después del trasplante de órgano.

**Palabras clave:** Criptococosis en trasplante renal, *Cryptococcus neoformans*, meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*.

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución mundial, producida por un hongo levaduriforme encapsulado denominado *Cryptococcus neoformans*.<sup>1</sup> La baja frecuencia de infección sintomática, en contraste con la elevada tasa de exposición a *C. neoformans*, sugiere que el sistema inmune protege al hospedero contra la enfermedad.<sup>1,2</sup>

En pacientes inmunodeprimidos o con alguna enfermedad de base, este microorganismo no es eliminado por los mecanismos de defensa apropiados cuando penetra en las vías respiratorias, sino que progresa hasta el desarrollo de la infección.<sup>3</sup> Los trasplantes de

órganos constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades oportunistas.<sup>4</sup>

La infección se adquiere por inhalación de células viables del hongo, que pueden estar presentes en las heces de las palomas y otras aves, y que son transportadas por el aire. Las partículas infectantes se depositan en los pulmones,<sup>5</sup> y al no ser eliminadas por los mecanismos defensivos del hospedero, pueden multiplicarse y circular por vía hematogena hasta el sistema nervioso central (SNC),<sup>5</sup> que resulta la localización más frecuente y produce cuadros de meningitis o meningoencefalitis.

<sup>1</sup> Licenciada en Microbiología. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ). Ciudad de La Habana.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Asistente de Medicina Interna. CIMEQ.

<sup>3</sup> Técnica en Microbiología. CIMEQ.

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Inmunología. CIMEQ.

<sup>5</sup> Especialista de I Grado en Nefrología. CIMEQ.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 64 años de edad, 64,5 kg de peso, con trasplante renal. En el mes de marzo de 2004, después de 6 meses de realizado el trasplante, con una evolución satisfactoria y función renal estable, acude al cuerpo de guardia del hospital CIMEQ con una cefalea intensa de aproximadamente 15 d de duración, presentaba vómitos, anorexia, excitación psicomotora y desorientación. Se ingresó para posterior investigación.

El paciente con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) que evoluciona posteriormente a insuficiencia renal preterminal, sin tratamiento dialítico recibió trasplante de órgano con éxito. Más tarde, a los 6 meses, recibiendo aún tratamiento inmunosupresor con micofenolato de mofetil, más ciclosporina y prednisona, decide reiniciar la actividad laboral en una granja avícola.

Se comenzaron los estudios complementarios con el objetivo de descartar cualquier anomalía relacionada con el cuadro encefalopático presentado por el paciente. Estos incluían resonancia magnética nuclear (RMN) y examen ocular, ambos negativos. La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, informó ausencia de lesiones craneoencefálicas y en el electroencefalograma se obtuvieron trazos desorganizados. Ante la presencia de este cuadro se le indicó la punción lumbar para estudiar el LCR.

El estudio citoquímico del LCR arrojó: Pandy no reactivo, glicemia: 2,65 mmol/L (valores normales 50-85 mmol/L), linfocitos: 50 mm<sup>3</sup> (valores normales 0-5 mm<sup>3</sup>). Le fue practicado un estudio serológico con el empleo de un látex específico para *Cryptococcus* spp, suministrado por el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK), el cual resultó positivo y permitió diagnosticar lo antes posible la meningoencefalitis causada por este microorganismo.

La confirmación se realizó mediante la observación directa del LCR, en busca de células levadu-riformes encapsuladas, mediante una preparación con tinta china como tinción negativa<sup>6</sup> y posterior cultivo de la muestra en agar-Sabouraud-cloranfenicol a 30 °C, de 7-10 d. La identificación bioquímica a partir del cultivo puro se llevó a cabo con el método API 20C AUX (Catalogue Analytique: API 20C AUX,

3<sup>ra</sup> ed. Biomerriex; 1997), y quedó como *Cryptococcus neoformans*.

En correspondencia con los resultados obtenidos se indicó tratamiento con anfotericina B a dosis de 50 mg/d durante 15 d y después por causa de la nefrotoxicidad del medicamento y para evitar daños renales se cambió a fluconazol oral a dosis de 100 mg/d durante 2,5 meses. Se le dio seguimiento por consulta, para la evaluación de la respuesta al tratamiento, mediante la disminución del título inicial de antígeno circulante (1/264-1/528), detectado con el látex específico de *Cryptococcus* spp.

Teniendo en cuenta la respuesta favorable y evolución del paciente, se decidió suspender el tratamiento, lo que trajo como consecuencia que presentara una recaída de la enfermedad a los 5 meses de suspendido. Los síntomas reiniciaron por lo que fueron repetidos los estudios microbiológicos del LCR, que corroboraron el diagnóstico inicial de la meningoencefalitis por *C. neoformans*. El tratamiento se reinicia con anfotericina B a dosis de 50 mg/d por 10 d, y posterior sustitución por fluconazol a dosis de 100 mg/d, el cual se sostiene como mantenimiento, presentando una evolución satisfactoria hasta pasados 24 meses de haber recibido el trasplante.

## COMENTARIOS

La criptococosis poseía mundialmente una presentación esporádica, pero en las dos últimas décadas se viene produciendo, un aumento de la incidencia como infección oportunista relacionada con el SIDA. Hoy día se considera como la meningitis fúngica más frecuente en pacientes con SIDA.<sup>6</sup>

En España, las meningitis por *Cryptococcus* representan 2 % de las enfermedades definitivas de SIDA.<sup>6</sup> Un estudio realizado en Cuba, en varios centros asistenciales en el período comprendido entre 1986 y 1996, mostró que del total de pacientes con *Cryptococcus neoformans*, 56 % correspondía a pacientes con SIDA, 16 % a pacientes con trasplantes renales y el resto con otras enfermedades de base no precisadas; 74 % de estos aislamientos se realizaron a partir de 1990, relacionados con el desarrollo de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana en Cuba.<sup>7</sup>

En Cuba, hasta 1997, existían pocos casos de criptococosis infantil, sin embargo, entre 1998 y 1999 se detectaron 8 casos pediátricos que presentaban compromiso con la inmunidad celular, en los cuales se descartó la presencia de VIH/SIDA. Todos fueron diagnosticados como meningoencefalitis criptococósicas.<sup>8</sup>

La criptococosis del SNC es una micosis de desarrollo subagudo o crónico que afecta a pacientes inmunodeprimidos. La manifestación clínica principal es la meningitis, frecuentemente con evolución subaguda.<sup>4,9</sup> En los pacientes con trasplantes renales la criptococosis diseminada aparece como la presentación más frecuente,<sup>10</sup> según la experiencia reportada en la bibliografía internacional por otros grupos de trabajo, la incidencia media de este microorganismo oportunista se encuentra entre 0,4-5,8 % en receptores de trasplante renal.<sup>4,10</sup>

La criptococosis se considera la infección fúngica más común (6 %) en pacientes con trasplante de órgano sólido después de candidiasis (68 %), y aspergillosis (23 %). Ocurre exclusivamente en el período postrasplante, posterior a los 6 meses de iniciado el tratamiento inmunosupresor.<sup>11</sup>

Cuando se compararon estos resultados con los obtenidos por el grupo de trasplante del CIMEQ se encontró, que de todos los receptores de órgano sólido, este caso es el primero en presentar una infección oportunista causada por *Cryptococcus neoformans*, lo que representa 0,44 % de los 227 pacientes con trasplantes renales realizados hasta la fecha en el centro.

Luego de la recuperación del paciente, este se reincorporó a sus labores habituales en la granja avícola. Como el principal reservorio de este microorganismo son las deyecciones de las aves,<sup>5,8</sup> es de suponer que el contacto directo con estas haya sido la posible fuente de infección en este caso.

La mortalidad causada por la criptococosis del SNC es elevada,<sup>12,13</sup> aspecto fundamental a tener en cuenta para realizar un diagnóstico rápido de la enfermedad e instaurar tratamiento lo antes posible. En este caso los signos y síntomas clínicos desarrollados por el paciente fueron inespecíficos, no obstante, la disponibilidad de métodos rápidos y de alta especificidad para realizar el diagnóstico

microbiológico fueron imprescindibles para el inicio de un tratamiento eficaz y una rápida recuperación del paciente.

Las micosis oportunistas son una causa importante de morbilidad-mortalidad entre los pacientes con inmunosupresión relacionada con el trasplante de órgano sólido. Las infecciones son particularmente severas en el desarrollo de los primeros meses postrasplante; porque es una consecuencia inevitable de la inmunosupresión.<sup>10,11</sup> De ahí la importancia que reviste la higiene y el cuidado de estos pacientes, así como la vigilancia permanente por parte del equipo médico y profesional de la salud, que garantice la conducta a seguir y asegure de igual manera el éxito del implante con una mejor calidad de vida.

### Cryptococcosis in renal transplant recipients

#### SUMMARY

This article presented the case of a 64 years-old renal transplant recipient, who was a poultry farm worker and had suffered meningoencephalitis six months after receiving immunosuppressive therapy. Rapid diagnosis was based on a cerebrospinal fluid sample analyzed with latex particles for *Cryptococcus* spp antigen detection. Culture of the clinical sample in agar-Sabouraud-chloramphenicol medium confirmed the initial diagnosis whereas biochemical identification was made with the API 20C AUX system. Amphotericin B treatment was immediately applied to the patient and later fluconazole until microbiological tests yielded negative results. After 5 months, the patient relapsed and restarted the specific treatment. He was followed up on outpatient service and two year after the organ transplantation, his recovery was favourable.

**Key words:** Cryptococcosis in renal transplant; *Cryptococcus neoformans*, meningoencephalitis caused by *Cryptococcus neoformans*.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández CM. *Cryptococcus neoformans* En: Microbiología y Parasitología Médica. Llop A, Valdés-Dapena M, Zuazo JL. Ciudad de La Habana:Ed. ECIMED; 2000. p. 517-21.
2. Warren NG, Hazen KC. *Candida*, *Cryptococcus* and others yeasts of medical importance. En: Manual of Clinical Microbiology. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. 7<sup>th</sup> ed; Washington DC; 1999. p. 1184-99.
3. Moreno D, Mármol A, Gómez H, Gámez AM. Criptococosis cutánea aislada en una trasplantada renal. Rev Nefrol 1999;19:477-8.
4. Moreno A, Benito N. Infecciones por bacterias y hongos en el trasplante renal. En: Infecciones en pacientes

- transplantados. 2<sup>a</sup> ed. Madrid:Elsevier España, S.A.; 2004. p. 354-7.
5. Fernández O, Fernández C, Ariosa MC, Fernández J. Caracterización de un grupo de pacientes con Criptococosis del Sistema Nervioso Central. *Rev Neurol* 2003;36: 316-21.
  6. Aliaga L. Complicaciones neurológicas y oftalmológicas en: Atlas básico de la infección por VIH/SIDA manifestaciones clínicas en adultos. Madrid:Ed. Merck Sharp y Dohme de España, S.A., 2000:30-3.
  7. Fernández CM, Martínez G, Illnait MT, Perurena M, González M. Identificación de *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* en aislamientos clínicos cubanos. *Rev Cubana Med Trop* 1998;50:167-9.
  8. Álvarez I, Velázquez JC, Ponce J, Gaya JA. Criptococosis infantil: Presentación de 3 casos. *Rev Cubana Ped* 2001;73:55-9.
  9. Benítez A, Pérez J. 1 000 trasplantes renales en Sevilla: El triunfo de una gran cadena de solidaridad. En: Actualizaciones en trasplantes 2003. Sevilla:Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío; 2003. p. 205-10.
  10. Fernández Rodríguez L, Amann R, Verde E, Ortega M, Anaya F. Disseminated cryptococosis in renal transplant recipient. *Transplantation* 2003;75(9):1544-51.
  11. Alexander J, Limaye AP, Ko CW, Bronner MP, Kowdley KV. Association of hepatic iron overload with invasive fungal infection in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2006;12:1799-804.
  12. Rerolle JP, Szelag JC, Diaconita M, Paraf F, Aldigier JC, Le Meur Y. Intracranialgranuloma and skull osteolysis: complication of a primary cutaneous cryptococosis in a kidney transplant recipient. *J Nephrol* 2005;18:521-8.
  13. Husain S, Wagner M, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ trasplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. *Rev Emerg Infect Dis* 2001;7(3):375-81.
- Recibido: 18 de julio de 2006. Aprobado: 20 de marzo de 2006.  
Lic. *Ileana Paneque Rodríguez*. Calle 2<sup>a</sup> Edif. 62 apto 1 e/ C y E, Alturas de Vía Blanca, Guanabacoa. Ciudad de La Habana.  
Teléf.: 974216. Correo electrónico: ipaneque@cimeq.sld.cu