

# Criptococosis y tuberculosis: coinfección en paciente inmunosuprimido

## *Cryptococcosis and Tuberculosis: Co-infection in an Immunosuppressed Patient*

**Autores:** Guzmán Cyntia<sup>1</sup>, Godoy Mariela<sup>1</sup>, Yusti Gabriel<sup>1</sup>, Idoyaga Pablo<sup>1</sup>, González Alejandra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Neumonología. Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas. El Palomar. Provincia de Buenos Aires. Argentina

### Introducción

La coinfección pulmonar por *Cryptococcus neoformans* y *Mycobacterium tuberculosis* es poco frecuente en pacientes inmunosuprimidos. El primer reporte de infección concomitante entre tuberculosis y criptococosis fue descrito en el año 1966<sup>1</sup>.

La criptococosis es la infección causada por un hongo del género *Cryptococcus neoformans*, que se divide en variedad gatti y neoformans. Existe evidencia de que la variedad neoformans está asociada a enfermedades debilitantes (enfermedad de Hodgkin, leucemias, linfomas, sarcoidosis, diabetes mellitus), inmunosupresión inducida por drogas (esteroides y citostáticos) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida<sup>2</sup>.

Los sitios anatómicos más afectados son el pulmón y el sistema nervioso central. Luego de la inhalación del hongo (asociado a deyecciones de aves), el mismo se anida en los sitios blanco con o sin diseminación hematogena posterior<sup>3</sup>.

La tuberculosis es una enfermedad proteiforme. Las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden ser atípicas en pacientes inmunocomprometidos. Por lo tanto, su diagnóstico puede resultar incierto aún en áreas con alta prevalencia de infección<sup>4</sup>.

Presentamos un paciente con diagnóstico de linfoma en tratamiento citostático que desarrolla infección pulmonar concomitante por *Cryptococcus neoformans* y *Mycobacterium tuberculosis*.

### Caso clínico

Paciente masculino de 49 años de edad, oriundo de Bolivia, con antecedentes de tabaquismo y linfoma difuso de células grandes B de amígdala (estadio IB) por el cual recibió tratamiento quimioterápico con R-DA-EPOCH (rituximab, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina) por 6 ciclos con posterior pérdida del seguimiento.

Consulta a nuestro hospital (dos meses posteriores a la quimioterapia) por mal estado general, odinofagia e intolerancia a la vía oral de 72 horas de evolución. Niega fiebre o equivalentes. Al examen físico se destaca masa amigdalina derecha (sitio de origen y diagnóstico inicial del linfoma), por lo cual, se interpreta como recaída de enfermedad de base en contexto de abandono del tratamiento.

Se realiza tomografía de macizo cráneo facial y tórax: Formación densa heterogénea en el sector posterior de la lengua sobre el margen derecho, que oblitera la luz de la orofaringe a dicho nivel. Múltiples ganglios latero cervicales bilaterales. Infiltrado alveolar en lóbulo medio (segmento lateral) asociado a imagen cavitada de pared gruesa (Figura 1).

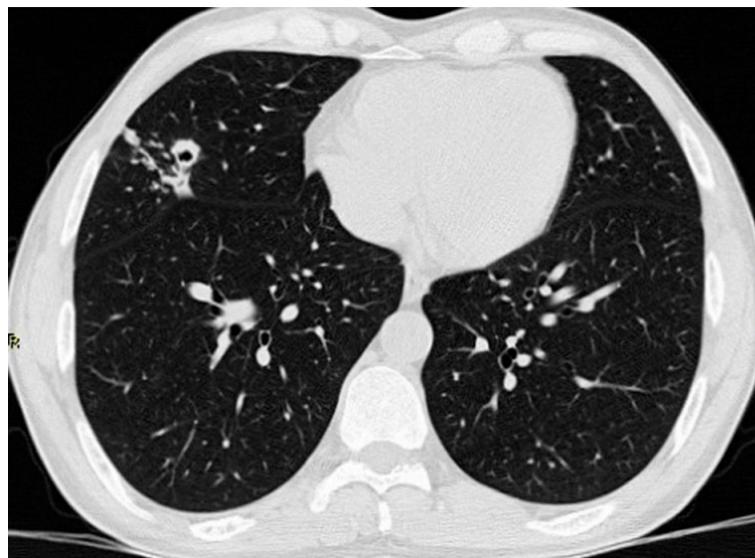


Fig. 1

Se efectúa fibrobroncoscopia observándose en hipofaringe tumor en línea media de 20 x 30 mm que obstruye la vía aérea e impide la visualización de la glotis. Se decide traqueotomía de urgencia. A las 72 horas se repite broncoscopia ingresando por traqueostoma con toma de lavado broncoalveolar en lóbulo medio.

El informe microbiológico reporta aislamiento de *Cryptococcus neoformans* y *Mycobacterium tuberculosis* en el cultivo. La antigenemia para criptococo fue negativa. Recibió tratamiento con anfotericina B y tuberculostáticos con buena tolerancia y evolución favorable.

## Discusión

La criptococosis pulmonar aislada corresponde aproximadamente al 10-30% de los casos y es más frecuente en individuos inmunocomprometidos<sup>5</sup>. La información se ha centrado en la población con HIV y poco se describe de la enfermedad en pacientes inmunocomprometidos por otras causas.

La criptococosis pulmonar puede imitar tanto clínica como radiológicamente a la tuberculosis pulmonar, por lo cual, se debe tener presente la posibilidad de coinfección. En países de alta prevalencia de tuberculosis, el inicio empírico del tratamiento tuberculostático puede llevar a la demora en el diagnóstico de criptococosis, repercutiendo negativamente en el pronóstico del paciente<sup>6</sup>.

Los pacientes con linfoma tienen un alto riesgo de infección por una alteración en la respuesta inmune relacionada a la enfermedad y secundariamente, una depleción de células T por los agentes citostáticos utilizados en el tratamiento. Por tal motivo, se requiere la realización de screening para tuberculosis latente en estos pacientes<sup>7</sup>.

En Argentina la prevalencia de tuberculosis en pacientes con linfoma es del 1.2%, muy superior a la prevalencia en la población general<sup>8</sup>.

La alteración de la inmunidad celular es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de enfermedades granulomatosas como la Tuberculosis y la Criptococosis. Varios estudios han demostrado que la

infección por tuberculosis causa alteración en dicha inmunidad, resultando en un factor predisponente para el desarrollo de criptococosis. Por otro lado, la criptococosis inhibe la producción del factor de necrosis tumoral alfa predisponiendo a la reactivación o infección tuberculosa<sup>9,10</sup>.

El método diagnóstico de certeza en la criptococosis pulmonar es el microbiológico con el examen directo y el cultivo del lavado broncoalveolar. Dentro de las desventajas de la técnica descripta se encuentra la necesidad de una amplia experiencia en la visualización y la demora en el crecimiento del germen en los medios de cultivo habituales<sup>11</sup>.

Diversas técnicas de detección antigénica han sido descriptas para su utilización en fluidos corporales (líquido cefalorraquídeo, sangre, lavado broncoalveolar, líquido pleural). La detección del antígeno capsular de criptococo en sangre es útil en el diagnóstico de enfermedad diseminada. Por otro lado, su utilización en lavado bronquial ha demostrado sensibilidad moderada (44 al 80%) con alta especificidad (cerca al 99%)<sup>11</sup>.

Técnicas de biología molecular como la PCR (reacción en cadena de polimerasa) presentan una alta concordancia (mayor al 80%) con la observación microscópica directa. Para muestras negativas a los métodos convencionales se ha reportado una sensibilidad del 57% y una especificidad del 97%, definiendo su rol de utilidad en pacientes con alta sospecha y estudios habituales negativos<sup>12</sup>.

## Conclusión

En los pacientes inmunocomprometidos no HIV, las infecciones pulmonares son de difícil diagnóstico debido a que las manifestaciones clínicas y radiológicas son atípicas. Se requiere un alto índice de sospecha y estudios invasivos para realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Chomicki J. Coexistence of pulmonary tuberculosis with pulmonary and meningeal cryptococcosis. Report of a case. *Dis Chest*. 1966; 50: 214-6.
2. Bittencourt AL, Londero AT. Tropical Mycotic Diseases. In: Doerr W, Seifert G (eds) *Tropical pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1995, pp 707-98.
3. Kwon-Chung KJ, Fraser JA, Doering TL, et al. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus Gatti*, the etiologic agents of cryptococcosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014; 4: a019760
4. Melero M, Gennaro O, Domínguez C, et al. Tuberculosis en pacientes con linfomas. *Medicina (B. Aires)*. 1992; 52: 291-5.
5. Vilchez RA, Linden P, Lacomis J, Costello P, Fung J, Kusne S. Acute respiratory failure associated with pulmonary Cryptococcosis in non AIDS patients. *Chest* 2001; 119: 1865-9.
6. Maquera-Afaray J, Olazabal-Chambilla DY, Larico-Calla G, et al. Criptococosis pulmonar enmascarada por tuberculosis miliar. Coinfección pulmonar e implicancias diagnósticas y terapéuticas en pacientes con VIH. *Acta Med Peru*. 2016; 33: 313-6
7. Ganzel C, Silverman B, Chemtob D, et al. The risk of tuberculosis in cancer patients is greatest in lymphoma and myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm: a large population-based cohort study. *Leuk Lymphoma*. 2018; 6: 1-6.
8. Roncoroni AJ, Barcat JA, Quadrelli SA. Hodgkin's disease of medistino-pulmonary onset associated with tuberculosis of unusual presentation. *Medicina* 1994; 54: 646-50.
9. Kakeya H, Izumikawa K, Yamada K, et al. Three cases of concurrent infection with *Mycobacterium tuberculosis* and *Cryptococcus neoformans*. *Intern Med*. 2014; 53: 1685-92.
10. Huang CT, Tsai YJ, Fan JY, et al. Cryptococcosis and tuberculosis co-infection at a university hospital in Taiwan, 1993-2006. *Infection*. 2010; 38: 373-9.
11. Senghor Y, Guitard J, Angoulvant A, Hennequin C. Cryptococcal antigen detection in broncho-alveolar lavage fluid. *Med Mycol*. 2018; 56: 774-7.
12. Lass-Flörl C, Mutschlechner W, Aigner M, et al. Utility of PCR in Diagnosis of Invasive Fungal Infections: Real-Life Data from a Multicenter Study. *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 863-8.