



Criptococosis pulmonar en una paciente con artritis reumatoide en la era COVID: reporte de caso

Pulmonary cryptococcosis in a patient with rheumatoid arthritis in the COVID era: a case report

Mayra Valderrama-Saldaña^{1,a}, Carmen Ortiz-Santillán^{1,a}, Mario J. Agramonte^{2,b}, Gustavo R. Liendo^{3,b}, José Somocurcio-Peralta^{4,c}

¹ Servicio de Neumología, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

² Servicio de Infectología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

³ Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

⁴ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

^a Segunda especialidad en Neumología – bachiller en Medicina

^b Médico cirujano – bachiller en Medicina

^c Segunda especialidad en Anatomía Patológica

Correspondencia

Mayra Valderrama Saldaña
maurevs@hotmail.com

Recibido: 18/06/2024

Arbitrado por pares

Aprobado: 16/10/2024

Citar como: Valderrama-Saldaña M, Ortiz-Santillán C, Agramonte MJ, Liendo GR, Somocurcio-Peralta J. Criptococosis pulmonar en una paciente con artritis reumatoide en la era COVID: reporte de caso. *Acta Med Peru.* 2024;41(4):286-91. doi: 10.35663/amp.2024.414.3058.

Este es un artículo Open Access publicado bajo la licencia Creative Commons

Atribución 4.0 Internacional. (CC-BY 4.0)



RESUMEN

La criptococosis pulmonar (CP) afecta principalmente, aunque no exclusivamente, a personas inmunosuprimidas. La clínica es variable y el diagnóstico un reto, siendo los principales diagnósticos diferenciales la tuberculosis y el cáncer. Debido al neurotropismo de este microorganismo, el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) es obligatorio. El tratamiento depende de la severidad y extensión de la enfermedad, así como el estado inmune del paciente. Presentamos el caso de una paciente de 74 años con artritis reumatoide en tratamiento con prednisona, leflunomida y metotrexato que, posterior al diagnóstico de COVID-19 leve, 6 meses antes de su ingreso, cursó con dolor torácico, tos productiva y disnea progresiva. La tomografía de tórax mostró consolidaciones pulmonares múltiples bilaterales. El estudio histológico del tejido obtenido mediante biopsia percutánea transtorácica fue compatible con criptococosis. La tinción de tinta china y el antígeno criptocócico (CrAg) fueron negativos en líquido cefalorraquídeo, mientras el CrAg sérico fue positivo. Se inició fluconazol vía oral con respuesta favorable.

Palabras clave: Criptococosis; Pulmón; Criptococosis; Enfermedades pulmonares fúngicas (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Pulmonary cryptococcosis (PC) primarily affects immunosuppressed individuals, though not exclusively. The clinical presentation is variable, and reaching a diagnosis is challenging, tuberculosis and cancer being the main differential diagnoses. Due to the neurotropism of this microorganism, cerebrospinal fluid (CSF) analysis is mandatory. Treatment depends on the severity and extent of the disease, as well as the patient's immune status. We present the case of a 74-year-old patient with rheumatoid arthritis, who was being treated with prednisone, leflunomide, and methotrexate. Following a mild COVID-19 diagnosis six months prior to admission, she developed chest pain, productive cough, and progressive dyspnea. A chest CT scan revealed multiple bilateral pulmonary consolidation foci. Histological examination of tissue obtained via transthoracic percutaneous biopsy was consistent with cryptococcosis. India ink stain and cryptococcal antigen (CrAg) tests were negative in cerebrospinal fluid, while the serum CrAg was positive. Oral fluconazole was initiated, and the patient had a favorable response.

Keywords: Cryptococcosis; Lung, Cryptococcosis; Fungal lung diseases (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una enfermedad infecciosa causada por las especies del complejo *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*). Se estima que el primero es el responsable en el 95% de los casos [1]. La incidencia es mayor entre la tercera y sexta década de vida, y los factores de riesgo son el tratamiento antibiótico amplio y prolongado, la corticoterapia, los estados de inmunosupresión y la infección por el virus del SARS Cov2 [2,3]. La expresión clínica y severidad del cuadro dependen fundamentalmente del estado de inmunidad del huésped [2-4]. El compromiso puede ser localizado, como la criptococosis pulmonar aislada, la cual comprende entre el 10 a 30% de los casos [5]. Esta puede presentarse como nódulos, masas, consolidaciones, efusión pleural, y cavitaciones, así como también con compromiso endobronquial [6,7].

Suele ser asintomática en la mitad de los casos; sin embargo, pueden presentarse tos no productiva (34,4%), disnea (30%), hemoptisis (24%) [8], dolor torácico (10,4%) y fiebre (23%), asociados o no a síntomas generales como sudoración nocturna, malestar general y baja de peso [8]. En pacientes inmunosuprimidos estos síntomas pueden ser más severos e incluso asociarse con insuficiencia respiratoria aguda [8].

El diagnóstico es un reto, debiendo tomarse en cuenta los hallazgos radiológicos, histológicos, séricos y moleculares, así como el estudio del LCR. El tratamiento y su duración deben ser individualizado en función de la extensión y estado de inmunosupresión, e incluye el uso de anfotericina B intravenosa, 5-flucitosina, fluconazol e incluso resección quirúrgica [8]. El pronóstico es sombrío, con una mortalidad entre 17-37% [2]. Es importante plantear diferenciales como cáncer y tuberculosis, especialmente en pacientes inmunocompetentes, ya que el 44% de estos pacientes suelen ser diagnosticados con estas patologías [4,6,9].

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 74 años con artritis reumatoide de 23 años de evolución, en tratamiento con prednisona 5 mg/día, leflunomida 400 mg/día y metotrexate en pauta combinada [7-10]; seis meses antes del ingreso fue diagnosticada de COVID-19 leve mediante prueba antigénica. Tras el diagnóstico presentó dolor torácico, tos con expectoración y disnea de esfuerzo progresiva que alcanzó el grado 3 según la escala de disnea modificada del British Medical Research Council (mMRC), por lo cual ingresó al servicio de emergencia de nuestra Institución.

El examen físico preferencial de ingreso no reveló alteraciones significativas además de una saturación de oxígeno (SatO₂) mediante pulsioximetría de 95-96%. La tomografía de tórax sin contraste mostró engrosamiento pleural de aspecto nodular en lóbulo superior izquierdo y múltiples consolidaciones de 42 x 23 mm y 12 x 4 mm en segmento apical de lóbulo superior derecho y otra de 24 x 13 mm, asociadas a efusión pleural bilateral leve con atelectasia pasiva, engrosamiento intersticial bilateral y pleural (Figuras 1 y 2).

El perfil bioquímico, hepático y el hemograma se encontraron dentro de parámetros normales, así como la procalcitonina: 0,114 ng/mL. El estudio microbiológico de esputo fue negativo para gérmenes comunes, hongos y *Mycobacterium tuberculosis*. En la exploración broncoscópica no se evidenció lesión endobronquial, y el aspirado y cepillado bronquial fueron negativos para microorganismos patógenos y células malignas; sin embargo, el estudio de la muestra obtenida mediante biopsia transbronquial (BTB) informó parénquima pulmonar peribronquial con presencia de numerosas células vacuoladas con aspecto histiocitario.

Ante la posibilidad de patología neoplásica, se realizó una biopsia percutánea transtorácica con aguja Trucut, en la cual se identificaron estructuras compatibles con *Cryptococcus* sp. (Figura 3). El estudio de extensión mediante tomografía no reveló afección extrapulmonar. El líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido

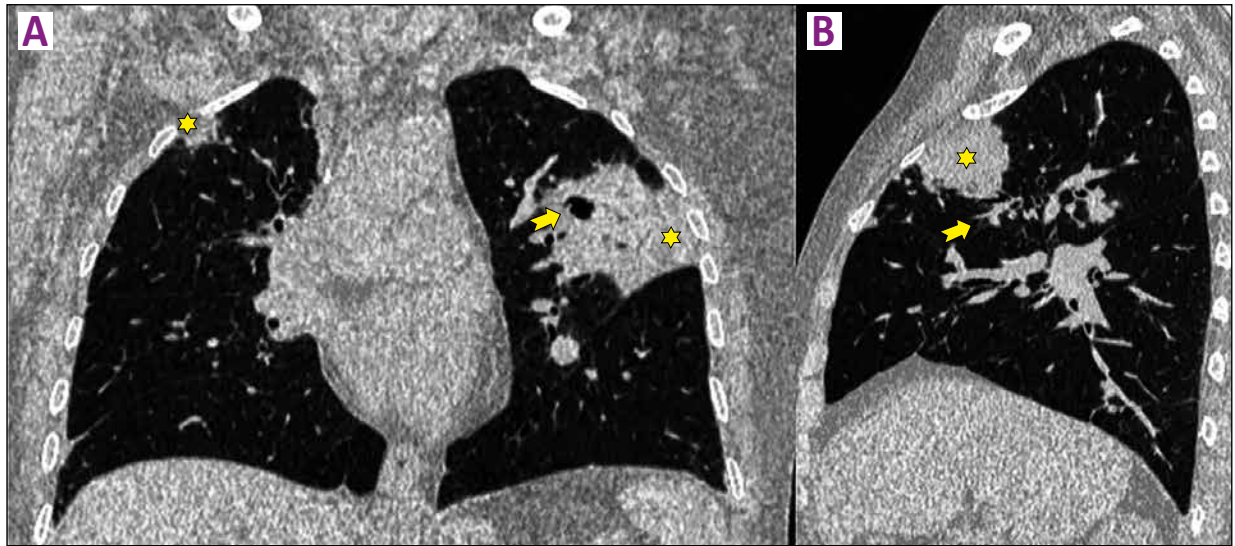


Figura 1. Tomografía de tórax, vistas coronal (A) y sagital (B). Consolidaciones subpleurales en ambos lóbulos superiores (estrellas), la mayor en el lóbulo superior izquierdo con pequeña cavitación y bronquiectasias asociadas (flechas).

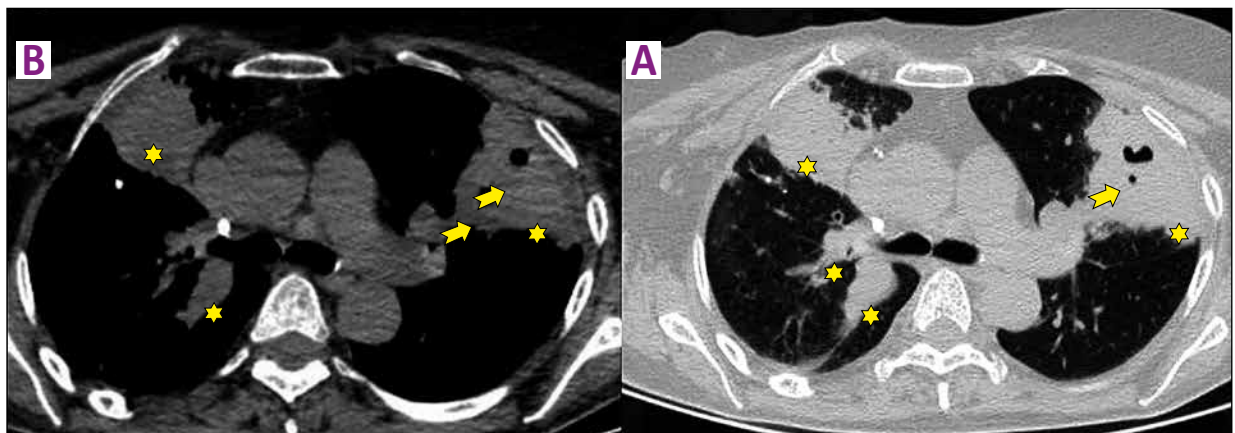


Figura 2. Tomografía de tórax, vista axial en ventanas mediastinal (A) y parenquimal (B). Consolidaciones subpleurales bilaterales (estrellas) con pequeñas cavitaciones en el lado izquierdo (flechas).

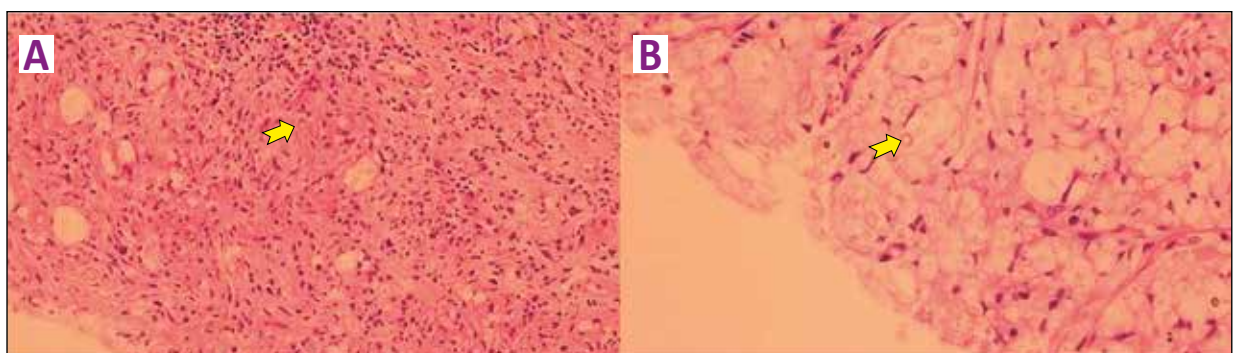


Figura 3. Biopsia percutánea transtorácica donde se observan estructuras compatibles con *Cryptococcus* sp. (A) Microfotografía con Hematoxilina-Eosina 10x. Tejido fibroinflamatorio crónico organizado con componente histiocitario y aislados elementos levaduriformes de *Criptococo* sp. (flecha). (B) Microfotografía con Hematoxilina-Eosina 40X. Mayor magnificación evidencia espacios microquísticos con macrófagos y abundantes estructuras levaduriformes refondeadas traslúcidas de gemación única (*Criptococo* sp.) (flecha).

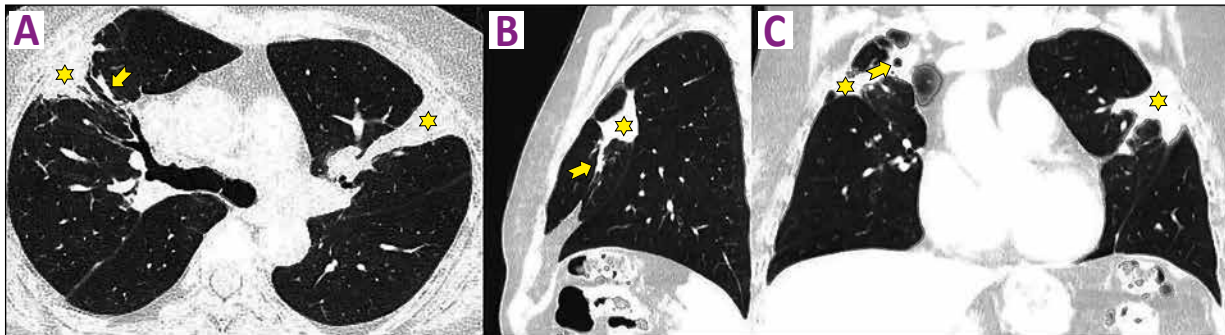


Figura 4. Tomografía de tórax, vista axial (A), sagital (B) y coronal (C). Disminución del tamaño de las consolidaciones y desarrollo de cambios cicatriciales tras 12 meses de tratamiento.

fue en cristal de roca, con una presión de apertura menor de 8 cmH₂O, y con un recuento celular igual a cero; proteínas 22 mg/dL (VR: 15-40); glucosa: 55 mg/dL (VR: 45-80) y con criptolátex y tinta china negativos. Lactato en LCR: 1,50 mmol/L (VR: 0,500-1,600) y criptolátex sérico positivo por inmunocromatografía.

Se suspendió el tratamiento reumatológico de base y se inició un tratamiento con fluconazol (800 mg VO/24 h) con manejo ambulatorio; se evidenció buena tolerancia, mejoría clínica y resolución casi total de las lesiones tras 12 meses de tratamiento (Figura 4), por lo cual se decidió suspender el fluconazol y se indicó seguimiento ambulatorio con tomografía torácica de control a los 6 meses

DISCUSIÓN

El *Cryptococcus* spp. puede clasificarse en numerosos géneros que pertenecen tanto al complejo *C. neoformans* o complejo *C. gattii* [4,10]; este hongo patógeno tiene distribución mundial y puede encontrarse en vegetales y árboles en descomposición, e históricamente se ha relacionado con las excretas de palomas. Se postula que dichas aves consumen vegetales en mal estado, albergando la levadura como saprófito en su tracto gastrointestinal. Al respecto, Timmermann *et al.* tras estudiar las heces de palomas de diferentes lugares públicos de Lima, Perú, durante el periodo 2015-2016, determinó que el 5,16% (16/310) de las muestras fueron positivas para *Cryptococcus* [11].

El principal mecanismo de infección es la inhalación de estructuras infecciosas (levaduras o basidiosporas) y posterior depósito en alvéolos pulmonares. Una vez en el tejido, los macrófagos pulmonares intervienen y gatillan la respuesta inmune vía linfocitos T-Helper y consecuente liberación de citoquinas con formación de granulomas que contienen levaduras dentro de los macrófagos [1,12]. Algunos estudios han demostrado que *Cryptococcus* puede presentar un crecimiento dentro de los macrófagos, los cuales actuarían como reservorios, protegiéndolos de la respuesta inmune y propiciando una infección latente. Asimismo, estas levaduras pueden replicarse e incluso ser transmitidas a las siguientes generaciones celulares, expresando un comportamiento proliferativo con efecto de masa [13].

Esta infección crónica suele ser localizada, sin embargo, ante compromiso del sistema inmune, puede tener lugar la reactivación y diseminación hematológica a distintos órganos, siendo los más afectados los pulmones y el sistema nervioso central [4], este último sobre todo en aquellos pacientes con linfopenia CD4+ por debajo de 100 cel/uL [1]. Otros lugares menos comunes son la piel, articulaciones, próstata y ojos [13]. El cáncer es uno de los principales diferenciales, y por lo general el estudio histológico es el punto de partida para el diagnóstico [14].

Macroscópicamente la criptococosis pulmonar (CP) puede presentarse como nódulos parenquimatosos únicos o múltiples, por lo general subpleurales con o sin cavitación, la cual puede estar presente entre el 11 al 34,6% [6] (C). Bajo el microscopio, las tinciones de metenamina plata (GMS) de Grocott-Gomori, ácido peryódico de Schiff (PAS) y hematoxilina-eosina (H&E) pueden evidenciar levaduras encapsuladas en el centro de los nódulos. La diferenciación de otras levaduras puede realizarse mediante la ausencia de pseudohifas y a través de tinciones especiales como mucicarmín o tinciones de Fontana-Masson [8].

Otros estudios, como el cultivo de una biopsia o muestra lavado bronquiolo alveolar (BAL) revelan levaduras con muy poca frecuencia. En casos puntuales, se pueden realizar estudios de susceptibilidad [15]. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) tienen una sensibilidad de 84% para la identificación, mientras que los ensayos de reacción en cadena de polimerasa (PCR) alcanzan una sensibilidad y especificidad de 96 y 100%, respectivamente, para la identificación de *C. neoformans* y *C. gattii* [7] con una concordancia mayor del 80% con el examen directo y una sensibilidad y especificidad del 57 y 97%, respectivamente, en muestras negativas [5].

Clásicamente y para efectos terapéuticos, se suele distinguir entre compromiso leve a moderado (en ausencia de infiltrados pulmonares difusos y la falta de diseminación a otros sitios anatómicos) y grave (en múltiples criptococomas pulmonares, infiltrados pulmonares difusos y/o diseminación a otros sitios, incluido el SNC) [8,16]. Los casos graves deben ser tratados como meningitis criptocócica, con una primera fase de inducción con anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg por día intravenosa) más flucitosina (100 mg/kg cada día por vía oral en cuatro dosis divididas) durante 2 a 4 semanas, seguida de una fase de consolidación (fluconazol

oral) durante un mínimo de un año. Para el tratamiento de la criptococosis pulmonar en pacientes inmunocompetentes y casos leves, está recomendado el manejo con fluconazol (400 mg/24 h) durante 6 a 12 meses. El itraconazol, el voriconazol y el posaconazol también están recomendados como alternativas si el fluconazol no está disponible o está contraindicado, pudiendo prolongarse el tratamiento en casos de *C. gatti* considerándose incluso la resección quirúrgica. No existen pautas específicas para las lesiones endobronquiales criptocócicas [8].

Aunque se han reportado casos de resolución espontánea, el tratamiento es imperativo, dada la elevada mortalidad (17-37%) que conlleva la progresión de esta enfermedad, especialmente en casos de compromiso neurológico. Lamentablemente las tasas de éxito, a pesar de un tratamiento óptimo, alcanzan apenas el 70%, lo cual ensombrece el pronóstico, pudiendo presentarse recaídas en el 50 - 90% de casos [2], por ello, y a pesar de no estar estandarizado, se recomienda un seguimiento estrecho tras el término del tratamiento. La duración del tratamiento está sujeta a criterio clínico y, tanto la positividad del CrAg ni la persistencia de lesiones pulmonares deben ser usados para orientar la prolongación de este [8], ya que el primero puede persistir positivo incluso un año tras el término del tratamiento.

Nuestra paciente, a pesar del contexto reumatológico de base, presentó manifestaciones clínicas compatibles con un cuadro leve a moderado de enfermedad que no se correlacionaron con el extenso compromiso pulmonar. La elección inicial del esquema se basó en el cuadro clínico y la positividad del CrAg sérico, planteándose un tratamiento de inducción, consolidación y mantenimiento similar a neurocriptococosis [17,18]. Lamentablemente, la no disponibilidad de anfotericina liposomal en nuestra institución y, debido a la toxicidad elevada documentada con el uso de anfotericina deoxicolato, se optó por suspender el tratamiento reumatológico e iniciar fluconazol 800 mg/día vía oral, manteniendo controles ambulatorios mensuales [17]. Se comprobó la buena tolerancia y adherencia al tratamiento, evidenciándose mejoría clínica y radiológica a partir del tercer mes, con resolución marcada de las lesiones pulmonares tras 12 meses de tratamiento, siendo dada de alta tras 18 meses de tratamiento, la paciente continúa asintomática en controles por consultorio externo.

El presente caso resalta por el inicio de los síntomas tras el diagnóstico de COVID-19, lo cual podría estar relacionado con el incremento de los casos de mucormicosis asociada a COVID (CAM, por sus siglas en inglés). En un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en India entre septiembre y diciembre de 2020, se encontró que de 287 pacientes con mucormicosis, 187 (65,2%) tenían CAM (COVID-19 associated mucormycosis), estableciéndose un probable incremento de la predisposición para infecciones micóticas oportunistas como mucormicosis y criptococosis tras la infección de SARS CoV 2, especialmente un mes después del diagnóstico [2]. Se ha postulado que la interacción de ambos patógenos condiciona desregulación de citoquinas y mayor deterioro de la inmunidad [3,19], especialmente en el primer mes del diagnóstico, como en el presente caso.

Concluimos que la CP es una micosis oportunista no exclusiva de pacientes inmunosuprimidos y que puede presentar una clínica variada en función del tipo de compromiso que presente, siendo imperativo en nuestro medio plantear diferenciales con tuberculosis y neoplasias malignas. El diagnóstico es difícil, y debe siempre incluir el estudio de LCR, especialmente mediante la detección del CrAg. El esquema terapéutico y su duración debe individualizarse, así como el seguimiento posterior al término de este debido a las elevadas tasas de recurrencia reportadas. El presente caso se destaca por la presentación clínica leve, a pesar del compromiso pulmonar extenso, así como el inicio de los síntomas tras el diagnóstico de COVID-19.

Aspectos éticos

El presente trabajo ha seguido los lineamientos éticos; asimismo, se obtuvieron los consentimientos médicos y autorizaciones institucionales pertinentes.

Contribuciones de autoría: Todos los autores participaron en el proceso diagnóstico y manejo terapéutico y a la elaboración del presente manuscrito

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento: La presente investigación fue realizada con medios propios.

ORCID

Mayra Valderrama-Saldaña: <https://orcid.org/0000-0002-3670-7767>

Carmen Ortiz – Santillán: <https://orcid.org/0009-0008-6501-9833>

Mario J Agramonte: <https://orcid.org/0000-0003-1023-0689>

Gustavo R Liendo: <https://orcid.org/0000-0001-5485-5141>

José Somocurcio- Peralta: <https://orcid.org/0000-0002-5198-4113>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(1):179-206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006.
2. Durán QNC, Caro LJ, Gómez RJE, Pérez CRO, Zúñiga CIR. COVID-19: un factor de riesgo para mucormicosis y criptococosis. Reporte de caso. *Enf Infec Microbiol.* 2022;42(3):142-145.
3. Nair AV, Ramanathan S, Sanghavi P, Manchikanti V, Satheesh S, Al-Heidous M, et al. Espectro de coinfecciones pulmonares fúngicas oportunistas en COVID-19: lo que el radiólogo debe saber. *Radiologia.* 2022;64(6):533-541. doi: 10.1016/j.rx.2022.06.006.
4. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(2):493-514. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.012.
5. Mazzei JA. COVID -19: una nueva enfermedad respiratoria y una posible amenaza mundial. *Rev Am Med Respir.* 2020;20(1).

6. Dai Q, Wang Y, Ying Q, Ye Q. Cryptococcosis with pulmonary cavitation in an immunocompetent child: a case report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):162. doi: 10.1186/s12879-024-09061-1.
7. Wang DX, Zhang Q, Wen QT, Ding GX, Wang YG, Du FX, *et al.* Comparison of CT findings and histopathological characteristics of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised patients. *Scientific Reports.* 2022;12(1):5712. doi: 10.1038/s41598-022-09794-6.
8. Howard-Jones AR, Sparks R, Pham D, Halliday C, Beardsley J, Chen SC. Pulmonary Cryptococcosis. *J Fungi (Basel).* 2022;8(11):1156. doi: 10.3390/jof8111156.
9. Kohno S, Kakeya H, Izumikawa K, Miyazaki T, Yamamoto Y, Yanagihara K, *et al.* Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan. *J Infect Chemother.* 2015;21(1):23-30. doi: 10.1016/j.jiac.2014.08.025.
10. Yamamura D, Xu J. Update on Pulmonary Cryptococcosis. *Mycopathologia.* 2021;186(5):717-728. doi: 10.1007/s11046-021-00575-9.
11. Timmermann FR, Morales-Cauti S, Villacaqui AE. *Cryptococcus neoformans* in faeces of feral and homing pigeons (*Columba livia*) in Lima, Peru. *Rev Investig Vet Perú.* 2020;31 (3):e18732. doi: 10.15381/rivep.v31i3.18732.
12. Juárez-Campos CE, Hinojosa-Curiel S, Baeza-Casillas JA, Reyes-Gómez U, López-Cruz G, Reyes-Hernández KL, *et al.* Micosis pulmonar: cuándo sospecharla. *Salud Jalisco* 2023;10(3):173-178. doi: 10.35366/113308.
13. Kassaza K, Wasswa F, Nielsen K, Bazira J. *Cryptococcus neoformans* Genotypic Diversity and Disease Outcome among HIV Patients in Africa. *J Fungi (Basel).* 2022;8(7):734. doi: 10.3390/jof8070734.
14. Xin Z, Li B, Xue W, Lin W, Zhao Q, Zhang X. Pulmonary cryptococcosis mimicking lung cancer: 3 case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022;94:106973. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.106973.
15. Poli S, Sciorio F, Piacentini G, Pietrobelli A, Pecoraro L, Pieropan S. Acute Respiratory Failure in Autoimmune Rheumatic Diseases: A Review. *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13(10):3008. doi: 10.3390/jcm13103008.
16. Ávila GP, Lourenço MG, Figueiredo EV, Pinheiro LM, Silva HSL da, Almeida EMR de. Diagnóstico de criptococose pulmonar simulando quadro clínico de neoplasia em paciente imunocompetente na Amazônia brasileira: relato de caso. *Braz J Hea Rev.* 2024;7(2):e68337. doi: 10.34119/bjhrv7n2-199.
17. Howard-Jones AR, Sparks R, Pham D, Halliday C, Beardsley J, Chen SC. Pulmonary Cryptococcosis. *J Fungi (Basel).* 2022;8(11):1156. doi: 10.3390/jof8111156.
18. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE, *et al.* Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;58(9):1308-11. doi: 10.1093/cid/ciu094.
19. Chan K-S, Lai C-C, Yu W-L, Chao C-M. COVID-19 Associated with Cryptococcosis: A New Challenge during the Pandemic. *Journal of Fungi.* 2022;8(10):1111. doi: 10.3390/jof8101111.