

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Diagnóstico a primera vista

## Varón con infección VIH, fiebre y nódulos pulmonares bilaterales tras tratamiento antirretroviral de alta eficacia

### HIV infecte male with fever and bilateral pulmonary nodules after Highly Active Antiretroviral Treatment

Francisco J. Rodríguez-Gómez<sup>a,\*</sup>, José A. González<sup>a</sup>, David Chinchón<sup>b</sup> y Emilio Pujol<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

#### Caso clínico

Varón de 43 años nacido en España con infección VIH conocida desde 1992 adquirida vía parenteral e infección crónica por VHC. En estadio C desde 1994 en que presentó TBC ganglionar que fue tratada correctamente. Fue seguido en otro centro entre 1997 y 2003 siendo el nadir de CD4 de 170 cel/ $\mu$ l en febrero de 1998. Realizó tres líneas de tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) basadas en 3TC-d4T-IDV-NFV. En revisión en nuestro centro desde 2003 fecha en la que realizaba tratamiento con 300 mg de lamivudina/24 h/v.o., estavudina 40 mg/12 h/v.o. y nevirapina 200 mg/12 h/v.o., siendo el recuento de CD4 en ese momento de 490 cel/ $\mu$ l y la carga viral plasmática (CVP) de 1,69 log<sub>10</sub> copias/ml. En diciembre de 2005 se sustituye la estavudina por 245 mg de tenofovir/24 h/v.o. ante la presencia de lipoatrofia y en marzo de 2006 se suspende el tratamiento antirretroviral ante la sospecha de hepatotoxicidad por nevirapina. Una analítica realizada 4 semanas después muestra normalización de las transaminasas siendo la situación inmunoviológica de 449 CD4 cel/ $\mu$ l y la CVP de 5,68 log<sub>10</sub> copias/ml. El paciente abandona el seguimiento permaneciendo sin tratamiento antirretroviral durante 14 meses. Acude en mayo de 2007 a consultas refiriendo episodios repetidos de muguet con buena respuesta a nistatina v.o. y pérdida de 5 kg de peso. Se inicia TARGA basado en 300 mg de tenofovir coformulado con 200 mg de emtricitabina/v.o. cada 24 horas y fosamprenavir 400 mg/12 h/v.o. potenciado con ritonavir 100 mg/12 h/v.o. Acude a urgencias 3 semanas después de iniciado el TARGA por fiebre de 5 días de evolución, sudoración y tos escasamente productiva. A su llegada a urgencias, TA 130/80 mmHg, temperatura 39,2 ° C, saturación de oxígeno (aire ambiente) del 95%. Buen estado general. Eupneico. Lipoatrofia facial y crepitantes en ambos campos pulmonares, siendo el resto de la exploración física normal. Se realizó hemograma y estudio de coagulación que resultaron

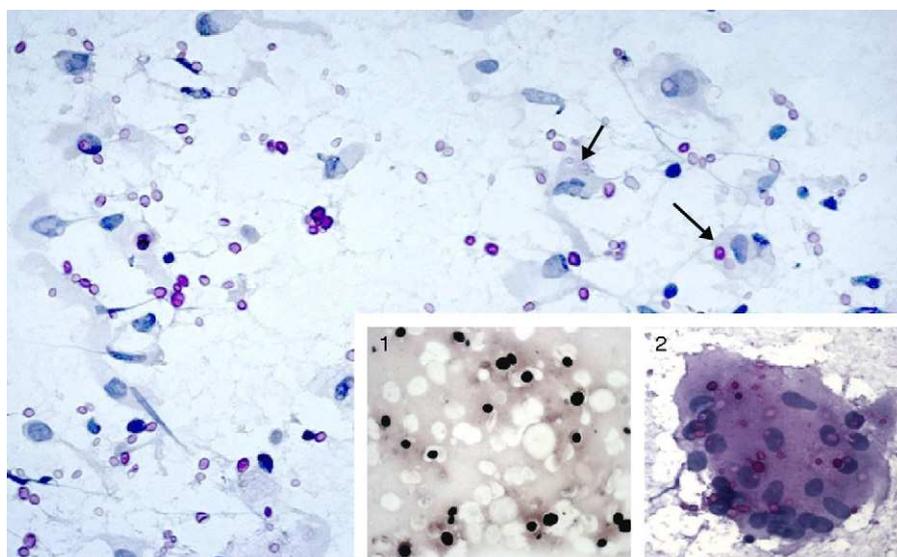


**Figura 1.** Rx de tórax: infiltrado alveolar parcheado en ambos campos pulmonares, alguno de ellos de morfología nodular. TAC de tórax c/c: opacidades nodulares bilaterales peribroncovasculares y perilinfática sin cavitación con infiltrados alveolares pseudonodulares con broncograma y tendencia a la confluencia en regiones declives de ambos lóbulos inferiores.

normales y bioquímica con ALT 77 U/l, AST 88 U/l, GGT 128 U/l, LDH 363 U/l, siendo la urea, creatinina e iones normales. La situación inmunoviológica fue de 356 CD4 cel/ $\mu$ l y CVP 2,82 log<sub>10</sub>. La Rx de tórax mostró infiltrados pseudonodulares bilaterales (fig. 1). El diagnóstico diferencial de pacientes VIH con lesiones pulmonares nodulares de causa infecciosa se establece según exista o no cavitación en ellas y el recuento de CD4 (mayor o menor de 200 CD4 diagnóstico cel/ $\mu$ l), lo que implicaría incluir o no etiologías como Legionella, Nocardia o Rhodococcus. Independientemente del recuento de CD4 habría que considerar infecciones oportunistas por hongos y micobacterias, las neoplasias pulmonares (linfoma, carcinoma broncogénico o sarcoma de Kaposi) o la endocarditis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: med007369@hotmail.com (F.J. Rodríguez-Gómez).



**Figura 2.** PAAF de pulmón. MO (magnificación original) 640×. Tinción de PAS. Abundantes estructuras de tamaño variable (4-15 µm), centro retráctil y coloración rosada, generalmente sueltas y ocasionalmente en el interior de macrófagos (flechas). 1: Tinción de Gomori-Grocott, tinción a base de metenamina de plata. Se observa un halo claro alrededor de los microorganismos. MO 640×. 2: Célula multinucleada gigante con abundantes criptococos en su interior. Tinción de PAS. MO 640×.

derecha. Se decidió ingreso hospitalario solicitándose hemocultivos convencionales y para micobacterias, baciloscopia y cultivo de esputo, antígeno criptocócico sérico, ecocardiografía, TAC de tórax y fibrobroncoscopia.

### Evolución

Se inició tratamiento antitérmico con desaparición de la fiebre a las 72 horas. El resultado de los hemocultivos extraídos en urgencias fue negativo. La proteína C reactiva fue de 3 mg/dl y la VSG de 39 mm/hora. La ecocardiografía no evidenció imágenes sugestivas de endocarditis derecha. Se realizó TAC de tórax (fig. 1) con opacidades nodulares múltiples e infiltrados alveolares pseudonodulares. La fibrobroncoscopia resultó normal siendo el cultivo convencional, de micobacterias y hongos en muestras del lavado broncoalveolar (BAL) y broncoaspirado (BAS), negativo. La inmunofluorescencia directa para *Pneumocystis jirovecii* en el BAL fue negativa. No se observaron gérmenes ni se evidenciaron células neoplásicas en la citología de muestras de cepillado bronquial, BAS o BAL. Se realizó antígeno criptocócico en sangre positivo con un título de 1/256. El estudio de líquido cefalorraquídeo mostró 4 leucocitos/mm<sup>3</sup>, 67 mg/dl de proteínas, 59 mg/dl de glucosa, siendo la tinta china, el cultivo y el antígeno criptocócico negativos. Se realizó punción aspirado con aguja fina (PAAF) de uno de los nódulos basales izquierdos, cuyo cultivo en medio aerobio, anaerobio y micobacterias resultó negativo, observándose levaduras que fueron enviadas al Servicio de Micología del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Madrid) para su identificación. El estudio anatomopatológico, incluyendo tinciones de PAS y Grocott, demostró macrófagos (mono y multinucleados) con un componente menor de linfocitos y neutrófilos y gran cantidad de esporas elípticas sin hifas intra y extracitoplasmáticas (fig. 2). Durante dos semanas realizó tratamiento con anfotericina B (7 mg/Kg/día/i.v.) y flucitosisina (100 µg/Kg/día/v.o.), seguidos de seis semanas de fluconazol 400 mg/día/v.o. La levadura aislada, mediante métodos convencionales no genotípicos, fue *C. neoformans* var *grubii* (serotipo A). Se mantuvo el TARGA en todo momento no requiriendo esteroides. Completó un año con 200 mg/día/v.o. de fluconazol. En radiografía y TAC torácico (fig. 3) al año de seguimiento se evidenciaba la reducción manifiesta del número y tamaño de los nódulos pulmonares. Los CD4 eran de 492 cel/µl y la CVP 1,69 log<sub>10</sub> copias/ml. Tres años

después se encontraba asintomático siendo el recuento de CD4 de 903 cel/ml y la CVP < 1,3 log<sub>10</sub> copias/ml.

### Comentario

La criptocosis es una enfermedad infecciosa causada por levaduras encapsuladas pertenecientes al género *Cryptococcus* spp. siendo las especies *C. neoformans* y *C. gatti* los principales patógenos humanos. *C. neoformans* es un hongo cosmopolita que se aísla en el suelo contaminado con excrementos de palomas y otras aves, mientras que *C. gatti* se aísla en áreas tropicales y subtropicales relacionándose con eucaliptos y alcornoques. *C. neoformans* no suele causar infecciones en personas inmunocompetentes a diferencia de *C. gatti*. *C. neoformans* variedad *grubii* causa la gran mayoría de la criptocosis relacionada con el sida<sup>1,2</sup>. La población susceptible está constituida por pacientes inmunodeprimidos, siendo el factor de riesgo más importante para su adquisición la infección por el



**Figura 3.** Rx y TAC de tórax c/c a los 12 meses de iniciado el tratamiento antifúngico: opacidades nodulares periféricas, de distribución peribroncovascular de predominio en lóbulos inferiores donde confluyen en lesión nodular de 3,5 cm. No presentan cavitación.

virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1<sup>1</sup>. Otros factores de riesgo conocidos son: trasplante de órganos sólidos, enfermedades onco-hematológicas, enfermedades del tejido conectivo, disminución idiopática de linfocitos CD4, cirrosis hepática, diabetes y el tratamiento con esteroides o anticuerpos monoclonales (etanercept, infliximab, alemtuzumab)<sup>2</sup>. La prevalencia de la criptococosis en pacientes con sida al comienzo de la epidemia fue del 2-10% en Europa Occidental y Estados Unidos<sup>1</sup>. Tras la introducción del TARGA y en aquellos países con acceso al mismo, se produce un dramático descenso en su incidencia. La infección se adquiere tras inhalar levaduras pobremente encapsuladas (< 3 µm) de la naturaleza, que se depositan en los alvéolos pulmonares<sup>3</sup>. Una vez que el hongo penetra en el huésped susceptible puede causar infección latente o enfermedad aguda, dependiendo de tres factores patogénicos: situación inmune del huésped, virulencia de la cepa, o tamaño del inóculo<sup>2,4</sup>. Los órganos afectados con más frecuencia son el sistema nervioso central y el tracto respiratorio, siendo menos común la afectación de la piel, próstata, ojos, hueso, tracto urinario y sangre<sup>2</sup>. Las manifestaciones clínicas, radiológicas e histológicas de la criptococosis pulmonar varían en función del estado inmune del paciente<sup>1,4-6</sup>. En pacientes inmunocompetentes la infección aguda puede ser asintomática en hasta un tercio de los casos, o bien presentar síntomas inespecíficos como fiebre, dolor torácico, tos con expectoración mucosa o pérdida de peso<sup>2</sup>. No suele diseminarse, siendo los cultivos en sangre, orina y LCR, así como el antígeno criptocócico (sérico y en LCR) negativos<sup>4</sup>. La manifestación radiológica más frecuente consiste en nódulos pulmonares únicos o múltiples bien delimitados, infiltrados simulando masas, adenopatías (hiliares y mediastínicas), ocasionalmente derrame pleural y raramente cavitación<sup>4</sup>. Entre los hallazgos histológicos destaca la formación de granulomas junto con infiltrados de monocitos y células gigantes multinucleadas acompañadas de abundantes hifas<sup>4-6</sup>. Por otro lado, los pacientes VIH con inmunodepresión severa (antes del TARGA) presentaban en su mayoría síntomas como fiebre (81%) y tos (63%), disnea (50%), pérdida de peso (47%), cefalea (41%), y ocasionalmente dolor pleurítico y hemoptisis<sup>4</sup>. La diseminación del germen a sangre o meninges era la norma en más del 90% de los pacientes<sup>2</sup>, condicionando tanto la clínica como un pésimo pronóstico<sup>7</sup>. En la radiología de tórax se observaban con más frecuencia infiltrados intersticiales (focales o difusos), y adenopatías, siendo infrecuentes los infiltrados nodulares y alveolares así como las masas y el derrame pleural<sup>6,7</sup>. Los hallazgos histológicos se caracterizan por una escasa respuesta inflamatoria con abundantes hifas en el parénquima pulmonar<sup>4-6</sup>. La restauración

del sistema inmune en pacientes VIH inducida por el TARGA puede acompañarse de una respuesta inflamatoria exagerada y empeoramiento de las manifestaciones clínicas de infecciones oportunistas, conocido como síndrome de reconstitución inmunológica (SIR)<sup>8</sup>. Se distinguen dos tipos de SIR conocidos como SIR «paradójico» y SIR «desenmascarado». El primero se define como el deterioro clínico de la infección oportunista conocida y diagnosticada tras una respuesta inicial de esta al tratamiento antimicrobiano. El SIR «desenmascarado» consiste en la presentación acelerada de la infección oportunista, que se encontraba latente, durmiente o subclínica cuando comenzó el TARGA<sup>9</sup>. La manifestación clínica más frecuente del SIR asociado a la criptococosis es la afectación neuromeningea, seguida de la ganglionar, pulmonar y cutaneomucosa<sup>10</sup>.

La infección latente por *C. neoformans* en el tejido linfático pulmonar puede reactivarse tras un periodo prolongado (con una fisiopatología similar a la tuberculosis) ocasionando enfermedad<sup>5</sup>, con formas clínicas atípicas como el caso que aquí presentamos. En todo paciente gravemente inmunodeprimido hay que considerar la aparición de un SRI ante la presentación de cuadros clínicos coincidiendo con la elevación de linfocitos CD4 y la caída de la viremia plasmática.

## Bibliografía

1. Viviani MA, Tortorano AM. Cryptococcus. En: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editores. *Clinical Mycology*. Nueva York: Churchill Livingstone; 2009. p. 231–49.
2. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:507–44.
3. Mazuelos EM, García AI. Aspectos microbiológicos de la criptococosis en la era post-TARGA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:40–5.
4. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:515–48.
5. Jarvis JN, Harrison TS. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29:141–50.
6. Shirley RM, Baddley JW. Cryptococcal lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:254–60.
7. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, Chouaid C, Rozenbaum W, Meynard JL, et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1995;21:628–33.
8. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:395–401.
9. Lawn SD, Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:415–30.
10. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, Lawn SD, Elliott JH, Manabe YC, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:791–802.