



Caso clínico

Problemas clínicos en Micología Médica: problema número 57

Clinical problems in Medical Mycology: Problem number 57



Gabriela Santiso^a, Fernando Messina^a, Matías Gastón Pérez^b, Daniela Masini^b, Mercedes Romero^a, Emanuel Marin^a y Alicia Arechavala^{a,*}

^a Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina

^b Unidad 11, División B, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina

ABSTRACT

A 48-year-old man with no relevant medical history went to a general acute hospital seeking medical attention. He had fever, cough, and chest pain. A chest X-ray revealed pleural effusion, which prompted a puncture and a subsequent culture of the sample; antibiotic treatment was prescribed. Despite the treatment, the man remained febrile, and a new clinical examination suggested a probable onychomycosis of all 20 nails. A rapid HIV test was carried out. The culture from the pleural puncture showed yeast growth identified as *Cryptococcus* sp., revealing a disseminated disease with central nervous involvement, thus leading to an early diagnosis with a better prognosis.

© 2025 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Paciente de género masculino y 48 años de edad. Nació y vive en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, trabaja en la construcción y refiere no haber realizado viajes, ni dentro ni fuera del país. Como antecedentes patológicos expone que fue fumador de 15 cigarrillos al día entre los 15 y los 40 años de edad. Dos días antes de la consulta comenzó con fiebre, tos no productiva y dolor en hemitórax derecho. Con estos síntomas se presentó en el servicio de guardia de un hospital general de agudos. Allí le realizaron una radiografía frontal simple de tórax (fig. 1A) y le prescribieron amoxicilina con ácido clavulánico (1 g/12 h). Seis días más tarde volvió a consultar por continuar la fiebre, esta vez al servicio de guardia del Hospital de Infecciosas FJ Muñiz, donde se le solicitó una nueva radiografía (fig. 1B), se le realizó una punción pleural para llevar a cabo un examen fisicoquímico y bacteriológico. Tras dicho procedimiento el enfermo continuó con el mismo tratamiento antibiótico en su domicilio, con la indicación de realizar reposo y consultar nuevamente en el caso de experimentar falta de aire o tener fiebre que no cediera con antipiréticos. Cinco días más tarde el enfermo volvió al servicio de guardia refiriendo astenia, adinamia, pérdida de peso y equivalentes febriles en días alternos.

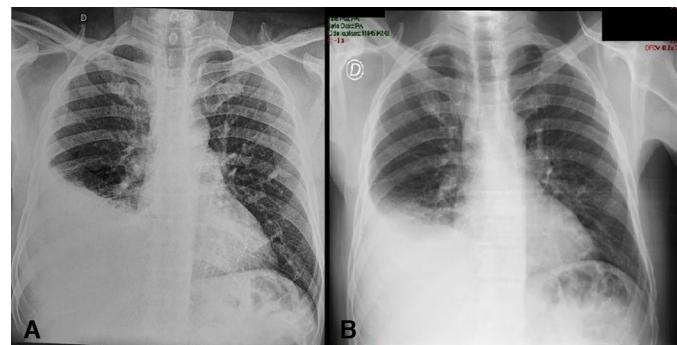


Figura 1. A y B) Radiografías de tórax frontal que evidencian radioopacidad en la base del pulmón derecho, compatible con derrame pleural. En la figura B se observa una ligera disminución de la radioopacidad, aunque persiste el derrame pleural.

Examen físico

El paciente se encontraba lúcido, orientado en tiempo y espacio, sin foco motor ni meníngeo. La piel y las mucosas estaban normocoloreadas y sin otras alteraciones. Se observaron lesiones compatibles con onicomicosis en manos y pies (fig. 2). El estado del paciente era eupneico, afebril, con buena mecánica ventilatoria y murmullo vesicular conservado. El abdomen estaba blando, era depresible, indoloro y no se palpaban visceromegalias. La tensión arterial fue 110-80 mmHg y la frecuencia cardíaca 102 lpm, con ritmo regular. Además de hemograma, glucemia, uremia, crea-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aliarecha@hotmail.com (A. Arechavala).



Figura 2. Onicomicosis distal subungueal en las 10 uñas de los pies, distrofia ungueal total en todas las uñas de las manos y lesión proximal profunda en el índice derecho.

tininemia y hepatograma, se solicitó prueba rápida para VIH por el estado del paciente, que en este caso resultó reactiva.

Resultados de los análisis clínicos

La analítica de sangre arrojó los siguientes valores: hematócrito: 30%, recuento de glóbulos rojos: $4,63 \times 10^6/\mu\text{l}$, hemoglobina: 12,4 g/dl, recuento de plaquetas: $274 \times 10^3/\mu\text{l}$, recuento de leucocitos: $4,7 \times 10^3/\mu\text{l}$, glucosa: 102 mg/dl, urea: 23 mg/dl, creatinina: 0,79 mg/dl, transaminasa glutámico-oxalacética: 18 UI/l y transaminasa glutámico-pirúvica: 18 UI/l.

En el examen fisicoquímico y citológico del líquido de punción pleural se observó un líquido de aspecto opalescente, color rojizo, que tras el centrifugado presentaba un color amarillo límpido con botón hemático. Los valores químicos fueron los siguientes: glucosa: 100 mg/dl, proteínas: 5,20 g/dl, albumina: 1,85 g/dl, y LDH: 273 UI/ml. El recuento celular fue de 2.800 cél/ μl (polimorfonucleares: 40% y mononucleares: 60%).

En el estudio bacteriológico del líquido pleural, la tinción de Gram mostró leucocitos en cantidad regular; no se observaron bacterias. En el cultivo en agar chocolate se desarrollaron colonias de *Cryptococcus*. El aislamiento fue derivado a la unidad micología, donde se identificó fenotípica (producción de fenol-oxidasa, ureasa y desarrollo en medios glicina-canavanina-azul de bromofenol y Salkin) y genéticamente como *Cryptococcus neoformans* genotipo VNI.

Ante estos hallazgos se internó al paciente y se realizó TAC de cerebro y de tórax. Además, se solicitó la detección de antígeno polisacárido capsular de *Cryptococcus* en suero por *lateral flow assay* (LFA), hemocultivo por lisis centrifugación y punción lumbar para realizar exámenes fisicoquímico y micológico.

Al analizar los resultados de los estudios solicitados se decidió realizar tratamiento con anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día y fluconazol 1.200 mg/día.

Preguntas

1. ¿En qué signo-sintomatología se basó la sospecha para solicitar la prueba del VIH?
2. ¿Cuál es el patrón radiológico pulmonar más frecuente en la criptococosis? ¿Es frecuente el derrame pleural en esta enfermedad? ¿Puede el microorganismo causante ser considerado un contaminante?
3. ¿Cuáles son las indicaciones de realizar antigenemia para *Cryptococcus* por LFA?
4. ¿Está indicada la punción lumbar? Si su respuesta es afirmativa, ¿en qué pacientes se debe realizar?
5. ¿Cuáles son los tratamientos actuales de la criptococosis? ¿Por qué se prescribió el tratamiento mencionado?
6. ¿Cómo se realiza la identificación molecular de las especies del género *Cryptococcus*? ¿Se debe adecuar el tratamiento cuando se conoce el genotipo?
7. ¿Cuáles son los factores considerados de mal pronóstico en esta micosis?

Respuestas

1. El paciente presentaba lesiones ungueales en ambos pies y manos compatibles con onicomicosis. Esta presunción se confirmó por el estudio micológico en el que se observó la presencia de hifas de dermatofitos en el examen directo con KOH del 40% y el desarrollo de *Trichophyton rubrum* en los cultivos.

Los enfermos inmunocompetentes que padecen onicomicosis por dermatofitos suelen presentar afección de uno o ambos pies y una sola mano¹⁴. Cuando el enfermo se presenta con compromiso ungueal en los 4 miembros debemos descartar inmunocompromiso. Además, la uña del dedo índice de la mano derecha presentaba una lesión de tipo leuconiquia proximal profunda (fig. 2), que se observa más frecuentemente en pacientes inmunocomprometidos¹³. Esta es una de las presentaciones que obliga a realizar la prueba del VIH.

2. La criptococosis pulmonar puede presentar distintos patrones radiológicos. En enfermos con el VIH suele observarse intersitiopatía y/o nódulos pulmonares uni o bilaterales¹¹. En los enfermos inmunocompetentes que padecen criptococosis pulmonar por *Cryptococcus gattii* suelen aparecer consolidaciones o masas que, frecuentemente, generan la sospecha de neoplasia pulmonar¹⁵. El derrame pleural es poco frecuente en esta enfermedad⁶, pero cuando se presenta se suele observar en personas inmunocomprometidas, aunque también ha sido descrito en algunos casos de enfermos inmunocompetentes¹⁷. Cuando especies de *Cryptococcus* son aisladas de un material estéril como es el líquido pleural deben considerarse patógenos primarios, siempre y cuando se identifique el complejo *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*.

3. La antigenemia para *Cryptococcus* por LFA se utiliza como prueba de tamizaje en enfermos con recuento de linfocitos CD4⁺ menor a 200 cél/ μl previo al inicio del tratamiento antirretroviral, para evitar los recuentos debidos a la reconstitución inmunológica en pacientes asintomáticos^{8,9}. En los centros que no cuenten con dicha determinación debe indicarse profilaxis primaria con fluconazol 200 mg/día si los linfocitos T CD4⁺ son inferiores a 100 cél/ μl . Esta determinación es de gran utilidad en enfermos que son ingresados por fiebre o síndrome de impregnación con sospecha de enfermedad oportunista¹². En los casos con antígeno positivo en suero por LFA (CrAg LFA) se debe realizar examen semiológico de la piel, evaluación pulmonar mediante imágenes de tórax y eventual toma de muestra de material respiratorio, punción lumbar para examen micológico y realización de hemocultivos¹². Se recomienda tratamiento anticipado con

- fluconazol 800 mg/día en aquellos enfermos con CrAg LFA positivo en los cuales se descarta el compromiso del sistema nervioso central.
4. Debe descartarse el compromiso meníngeo mediante examen micológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) a todos los pacientes VIH positivos con diagnóstico de criptococosis pulmonar o extrapulmonar. Varios estudios demuestran que enfermos sin síntomas neurológicos pueden padecer una meningitis por *Cryptococcus*^{7,12,16}.
 5. Desde hace más de 10 años se utilizan tratamientos combinados para la terapia de inducción en la criptococosis meníngea. El objetivo primario es lograr la esterilización del LCR lo antes posible. Los dos tratamientos más recomendados son la anfotericina B liposomal (AMB-L) 10 mg/kg en una única dosis, junto al fluconazol 1.200 mg/día, más flucitosina 100 mg/kg/día durante 14 días, para después continuar con fluconazol 800 mg/día/durante 8 semanas; finalmente, se sigue con profilaxis secundaria⁸. En los países que no cuentan con flucitosina se recomienda AMB-L 3–4 mg/kg/día en forma continua junto a fluconazol 1.200 mg/día en la inducción⁸. En la nueva guía global³ se recomiendan las dos alternativas mencionadas, pero se destaca que cada centro debe adecuar sus tratamientos al tipo de paciente.

En este enfermo se prescribió un tratamiento combinado, porque si bien en el examen directo en fresco con el agregado de tinta china en el LCR no se observaron levaduras capsuladas, sí se detectó antígeno de *Cryptococcus* por LFA en LCR. De esta forma se confirmó que el paciente, pese a no tener ningún síntoma de meningitis, la estaba padeciendo.

6. La identificación molecular del complejo de especies *C. neoformans/C. gattii* puede realizarse mediante varias metodologías, entre ellas polimorfismo en la longitud de fragmentos de restricción (RFLP), polimorfismo en la longitud de fragmentos amplificados (AFLP), tipificación de secuencias multilocus (MLST), PCR fingerprinting, tipificación de microsatélites y secuenciación del genoma⁵. En este estudio se empleó la técnica PCR-RFLP para el gen *URA5*^{1,2}. Los productos de la PCR se sometieron a digestión enzimática doble con las enzimas Sau96I y Hhal, y los fragmentos resultantes se separaron por electroforesis en gel de agarosa. Los patrones obtenidos se compararon con cepas de referencia: CBS10085 (VNI), CBS10084 (VNII), CBS10080 (VNIII), CBS10079 (VNIV), CBS10078 (VGI), CBS10082 (VGII), CBS10081 (VGIII) y CBS10101 (VGIV).

Aunque la identificación molecular de las distintas especies del complejo *C. neoformans/C. gattii* no influye en la selección del tratamiento actual, es esencial para entender la epidemiología, patogenicidad, y resistencia antifúngica de estas infecciones, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Actualmente los puntos de corte epidemiológicos establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para la sensibilidad frente a los antifúngicos solo abarcan el genotipo VNI.

En un futuro cercano, conocer la diversidad genética y molecular dentro del complejo permitirá diferenciar cepas con virulencia y adaptación específicas, lo que facilitará el desarrollo de terapias dirigidas y mejorar el control de brotes.

Además, se sabe que la identificación de especies y genotipos geográficamente distribuidos permite anticipar y manejar el riesgo de infecciones según las características regionales y poblacionales.

7. Los principales factores de mal pronóstico en la criptococosis son la hipertensión endocraneana, la hiperglucemia, el deterioro del sensorio, la alta carga fúngica en LCR, el bajo recuento celular (<5 cél./μl) en el LCR, la hipoglucorraquia persistente, la presencia de otras enfermedades oportunistas en forma concomitante y el bajo recuento de linfocitos T CD4^{+1,2,4,8,10}.

Bibliografía

1. Arechavala A, Negroni R, Messina F, Romero M, Marín E, Depardo R, et al. Cryptococcosis in an infectious diseases hospital of Buenos Aires, Argentina. Revision of 2041 cases: Diagnosis, clinical features and therapeutics. Rev Iberoam Micol. 2018;35:1–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2017.04.003>.
2. Castañeda A, Castañeda E, Meyer W, Latin American/Spanish Cryptococcal Study Group. Molecular epidemiology of Latin American/Spanish *Cryptococcus neoformans* isolates as part of a global epidemiology survey. Emerg Infect Dis. 2003;9:189–95.
3. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, Chayakulkeeree M, Sorrell T, Warris A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: An initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. Lancet Infect Dis. 2024;24:e495–512, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00731-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00731-4). Erratum in: Lancet Infect Dis. 2024;24:e485.
4. Corti M, Piarone M, Negroni R, Gilardi L, Castrelo J, Arechavala AI, et al. Ventriculoperitoneal shunts for treating increased intracranial pressure in cryptococcal meningitis with or without ventriculomegaly. Rev Soc Bras Med Trop. 2014;47:524–7, <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0176-2013>.
5. Firacave C, Meyer W, Castañeda E. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* species complexes in Latin America: A map of molecular types, genotypic diversity and antifungal susceptibility as reported by the Latin American Cryptococcal Study Group. Jof. 2021;7:282, <http://dx.doi.org/10.3390/jof7040282>.
6. Georgakopoulou VE, Damaskos C, Sklapani P, Trakas N, Gkoufa A. Pleural involvement in cryptococcal infection. World J Clin Cases. 2022;10:5510–4, <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v10.i16.5510>.
7. Greene G, Lawrence DS, Jordan A, Chiller T, Jarvis JN. Cryptococcal meningitis: A review of cryptococcal antigen screening programs in Africa. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021;19:233–44, <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1785871>.
8. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018 [consultado 19 Ago 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531449/>
9. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2022.
10. Messina FA, Negroni R, Maiolo EI, Arechavala A, Villaña MF, Santiso G, et al. Cryptococcal meningitis in patients with diabetes and AIDS. Enferm Infect Microbiol Clin. 2014;32:643–6.
11. Messina F, Romero M, Marín E, Benchettit A, Arechavala A, Depardo R, et al. Características clínicas, métodos diagnósticos y evolución de la criptococosis extrameningea en personas viviendo con VIH. Actualizaciones en sida e infec-tología. 2022;30, <http://dx.doi.org/10.52226/revista.v30i109.134>.
12. Messina F, Santiso G, Arechavala A, Romero M, Depardo R, Marín E. Preemptive therapy in cryptococcosis adjusted for outcomes. J Fungi. 2023;9:631, <http://dx.doi.org/10.3390/jof9060631>.
13. Moreno-Coutiño G, Arenas R, Reyes-Terán G. Clinical presentation of onychomycosis in HIV/AIDS: A review of 280 mexican cases. Indian J Dermatol. 2011;56:120–1, <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.77577>.
14. Negroni R, Arechavala A. Lecciones de clínica micológica. 2.^a ed. Editorial Ascune; 2019 [consultado 12 Jul 2024]. Disponible en: <http://www.editorialascune.com/ebook-detalle/4-lecciones-de-clinica-micologica>
15. Negroni R, Lloveras S, Arechavala A, Maiolo E, Bianchi M, Santiso G, et al. Clinical problems in medical mycology: Problem number 43 [Article in Spanish]. Rev Iberoam Micol. 2012;29:178–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2011.07.002>.
16. Prabhu S, Harwell JL, Kumarasamy N. Advanced HIV: Diagnosis, treatment, and prevention. Lancet HIV. 2019;6:e540–51, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30189-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30189-4).
17. Wu H-H, Chen Y-X, Fang S-Y. Pleural effusion in an immunocompetent host with cryptococcal pneumonia: A case report. World J Clin Cases. 2020;8:1295–300, <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v8.i17.1295>.