

Linfadenitis y meningitis por *Cryptococcus neoformans* en un paciente con sida

Lymphadenitis and meningitis by *Cryptococcus neoformans* in a patient with AIDS

JAIRO LIZARAZO, YENI PEÑA, ÓSCAR CHAVES, IRMA RAMÍREZ • CÚCUTA
SANDRA HUÉRFANO, ELIZABETH CASTAÑEDA • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

La inmunosupresión que acompaña a los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) los hace vulnerables al desarrollo de criptococosis meníngea. Pocas veces, sin embargo, se ha descrito linfadenitis por *Cryptococcus neoformans* en estos pacientes. Se presenta un paciente VIH positivo a quien se le detectó tempranamente criptococosis de las meninges y de un ganglio linfático supraclavicular izquierdo. El tratamiento secuencial con anfotericina B y fluconazol permitió una buena respuesta clínica. En la criptococosis la linfadenitis también puede ser el resultado de una reconstitución inmunológica después del tratamiento con terapia antirretroviral de alta efectividad (HAART). Debido a la diversa etiología de la linfadenopatía en pacientes VIH positivos, es necesario hacer estudios diagnósticos histopatológicos y microbiológicos para instaurar un tratamiento específico y oportuno (*Acta Med Colomb 2004; 29: 44-47*)

Palabras clave: linfadenitis, meningitis, *Cryptococcus neoformans*, criptococosis, VIH, sida.

Abstract

Immunosuppression in HIV patients makes them vulnerable to meningeal cryptococcosis. Rarely, though, has lymphadenitis by *Cryptococcus neoformans* been described in these patients. The present case refers to an HIV positive patient with early diagnosis of meningeal cryptococcosis and a left supraclavicular lymph node. Sequential treatment with amphotericin B and fluconazole resulted in a good clinical response. In cryptococcosis, lymphadenitis can also appear as the outcome of immunological reconstitution after treatment with highly active antiretroviral therapy (HAART). Due to the diverse etiology of lymphadenitis in HIV positive patients it is necessary to carry out histopathological and microbiological diagnostic studies to allow a timely and specific treatment. (*Acta Med Colomb 2004; 29: 44-47*)

Key words; lymphadenitis, meningitis, *Cryptococcus neoformans*, cryptococcosis, HIV, AIDS.

Dr. Jairo Lizarazo: Médico Neurólogo, Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta, Profesor de la Facultad de Salud, Universidad Pamplona, Norte de Santander; Lic. Yeni Peña: Licenciada en Enfermería, Coordinadora de Área de la Unidad de Epidemiología, Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta; Dra. Irma Ramírez: Médica Patóloga, Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta; Dr. Oscar Chaves: Médico Infectólogo, Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta, Profesor de la Facultad de Salud, Universidad de Pamplona, Norte de Santander; Sandra Huérfano, Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C.; Elizabeth Castañeda PhD, Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C.
Correspondencia: Dr. Jairo Lizarazo, calle 13 No. 1E-44 consultorio 404B, Cúcuta, Norte de Santander (Colombia), e-mail: jflizar@col1.telecom.com.co
Recibido: 09/07/03. Aceptado: 23/01/04.

Descripción del caso

Se trata de un hombre de 33 años de edad, residente en Cúcuta, de ocupación comerciante a quien en diciembre de 2002 le fue diagnosticada infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Como parte del estudio de detección temprana de criptococosis e histoplasmosis en pacientes con VIH (1), se obtuvo muestra de suero para determinar la presencia de antígeno capsular de *C. neoformans*. La prueba del látex fue informada como reactiva a una dilución de 1:8. Se procedió a la búsqueda del paciente, el cual una vez contactado, refirió haber presentado en las

últimas dos semanas fiebre ocasional acompañada de cefalea. Se hospitalizó para confirmar la criptococosis. Como antecedentes importantes refirió una hepatitis viral a los 13 años. El paciente es heterosexual con pareja estable, seropositiva para VIH, y una hija de dos años, seronegativa.

El examen físico de ingreso (enero/03) mostró un paciente en buenas condiciones nutricionales con peso de 70 kg, tensión arterial 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca 78x', frecuencia respiratoria 18x' temperatura axilar de 37°C. Se palpó una pequeña adenopatía supraclavicular izquierda, aproximadamente de 1 cm de diámetro, móvil, no dolorosa.

La auscultación cardiopulmonar fue normal. El abdomen estaba blando y no se palpaban masas ni megalias. El examen neurológico reveló un paciente alerta, orientado globalmente, diestro, con lenguaje normal, ansioso y sin déficit cognoscitivo. No había rigidez nucal ni signos meníngeos. Las pupilas eran de 3 mm, reactivas a la luz, fondo de ojo normal y los demás pares craneanos no mostraron alteraciones. El sistema motor, la sensibilidad y la marcha eran normales. Los reflejos miotáticos estaban simétricos y normales. Había control de esfínteres.

Los exámenes paraclínicos se muestran en la Tabla 1.

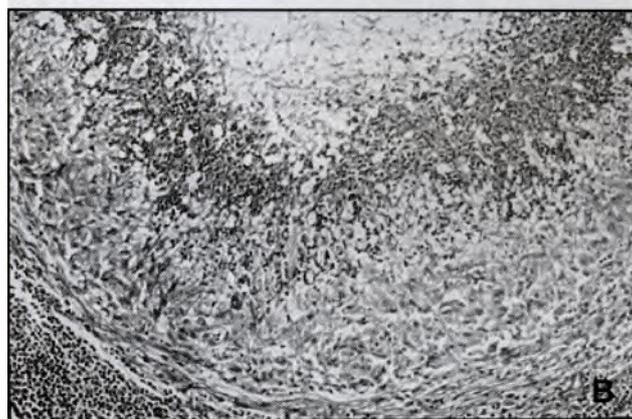
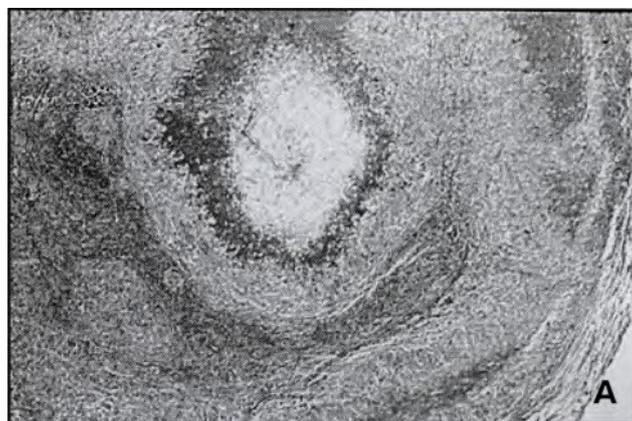
La biopsia del ganglio linfático supraclavicular izquierdo reportó notoria depleción linfoide y reemplazo por granulomas de células grandes epitelioides y macrófagos vacuolados con amplias zonas de necrosis fibrinoide y de coagulación, con presencia de abundantes levaduras con cápsulas gruesas (Figuras 1 a 4). Los hallazgos descritos corresponden a una linfadenitis granulomatosa por *C. neoformans*.

El paciente recibió anfotericina B durante dos semanas para una dosis total de 625 mg (promedio 0,6 mg/kg/día), con buena tolerancia. Durante la hospitalización presentó, inicialmente, un trastorno de ansiedad que cedió con el uso de alprazolam.

Tabla 1 Resultados de los exámenes paraclínicos.

Cuadro hemático:	Hematocrito 40% Hemoglobina 14g/dl Leucocitos 5.000/dl Neutrófilos 3.100 (52%) Linfocitos 1.900 (38%) Plaquetas 217.000/dl
Glicemia:	96 mg/dl
Creatinina:	0,89 mg/dl
Proteína C reactiva:	<6.0
Aminotransferasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica	normales
Parcial de orina:	normal
VDRL:	no reactivo
Tomografía de cráneo simple:	leves cambios atrofícos corticales
Radiografía del tórax:	normal
Linfocitos T (células/μl):	CD3 2.400, CD4 228, CD8 1988 Relación CD4/CD8: 0,11
Carga viral:	28.876 copias/ml
Líquido cefalorraquídeo	amarillo claro, ligeramente turbio Presión de apertura 196 mm H ₂ O Células 20 xmm ³ Linfocitos 20 x mm ³ (100%) Glucosa 51 mg/dl Proteínas 40,8 mg/dl Tinción de Gram negativa Tinción de tinta china: positiva para blastoconidias capsuladas Látex para criptococo reactivo Cultivo: <i>Cryptococcus neoformans</i> variedad grubii, serotipo A

Fue dado de alta por mejoría y se continuó con fluconazol 400 mg diarios durante ocho semanas, al cabo de las cuales, se disminuyó la dosis a 200 mg diarios. El último control se hizo en mayo/03, cuando el paciente se encontraba trabajando, estaba asintomático y su examen físico era normal. Desde su egreso recibe terapia antirretroviral con efavirenz, zidovudina y lamivudina.



Figuras 1a. y b. Ganglio linfático. Nótese la depleción linfoide y las amplias zonas de necrosis fibrinoide y de coagulación (Hematoxilina-Eosina 4x y 16x).

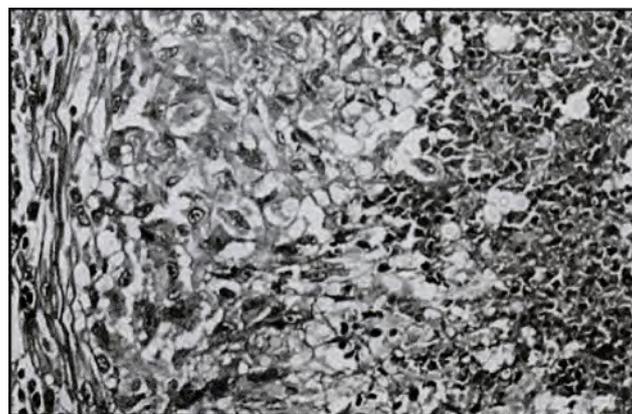


Figura 2. Ganglio linfático. Reemplazo del tejido linfoide por granulomas de células grandes epitelioides y macrófagos vacuolados. Abundantes levaduras con gruesas cápsulas mucoides (Hematoxilina-Eosina 40x).

El estudio inmunológico y de viremia realizados en marzo/03, dos meses después de estar recibiendo HAART, se muestra en la Tabla 1.

Discusión

En pacientes VIH positivos severamente inmunodeprimidos con recuentos de células CD4 muy bajos (usualmente <100/ml), la afección por *C. neoformans* suele producir una meningitis (2). La linfadenitis criptocócica de los

ganglios cervicales, axilares y mediastinales se ha informado raramente en pacientes VIH positivos que no han recibido HAART (3-5).

Un estudio de la etiología de la linfadenopatía extrainguinal de pacientes con sida señaló que la tuberculosis era la principal causa (3). Estos pacientes tenían, en promedio, un recuento de células CD4 de 44/ml y la mayoría presentaba infecciones y malignidades que definen al sida.

La citología realizada mediante aspiración del ganglio con aguja fina, ha mostrado un rendimiento diagnóstico del 92%, encontrándose las siguientes etiologías: micobacteriana (*Mycobacterium tuberculosis* y complejo *Mycobacterium avium*) 54%, VIH 26%, histoplasmosis 5%, criptococosis 2,5% y linfoma no Hodgking de alto grado 2,5% (4).

En linfadenopatía aislada observada en radiografías del tórax de pacientes infectados por el VIH, la etiología micobacteriana fue la principal (83%) y la criptococosis sólo fue responsable del 5% de los casos (5).

La linfadenopatía por *C. neoformans* también se presenta en los pacientes con sida como un síndrome de reconstitución inmunológica (6-9). Se trata de pacientes que han venido recibiendo HAART, usualmente por varios meses, y en quienes el estado inmunológico ha mejorado, evidenciado por una disminución de la carga viral y un aumento en el número de las células CD4. Algunos de los pacientes descritos habían tenido previamente una infección por *C. neoformans*, recibían profilaxis secundaria con fluconazol y sus valores de antigenemia eran bajos. El estudio histopatológico de los ganglios de estos pacientes mostraba, además de los cambios inflamatorios, la presencia de las blastoconidias capsuladas; sin embargo, los cultivos fueron negativos y los pacientes mejoraron con la continuación del tratamiento antirretroviral y la profilaxis con fluconazol. Algunos tuvieron una respuesta dramática con el uso de antiinflamatorios (7).

Se ha sugerido que la HAART, a pesar de haber modificado la historia natural de las infecciones oportunistas en pacientes con sida, no ha cambiado las manifestaciones clínicas de la criptococosis, la que puede, sin embargo, presentar localizaciones inusuales aún en pacientes que reciben profilaxis secundaria, que tienen antigenemias bajas y recuentos de células CD4 superiores a 100/ml (8).

En los pacientes con sida, el síndrome de reconstitución inmunológica es el resultado de una respuesta inflamatoria exagerada frente a un patógeno oportunista. Esta respuesta es similar a la descrita en pacientes tuberculosos antes del sida, en quienes el tratamiento empeoraba los síntomas y signos de la tuberculosis, a pesar de cultivos negativos y de mejoría del estado inmunológico. En pacientes con VIH estos síndromes se han descrito como respuesta a la tuberculosis, a la infección por el complejo *Mycobacterium avium*, por citomegalovirus y *C. neoformans* (9).

Debido a que la linfadenopatía en los pacientes con VIH tiene causas variables y también a que el número de casos de infección por VIH y de sida están en aumento en Colom-

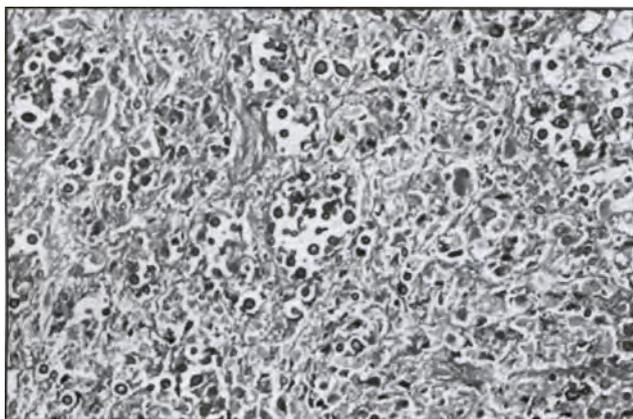
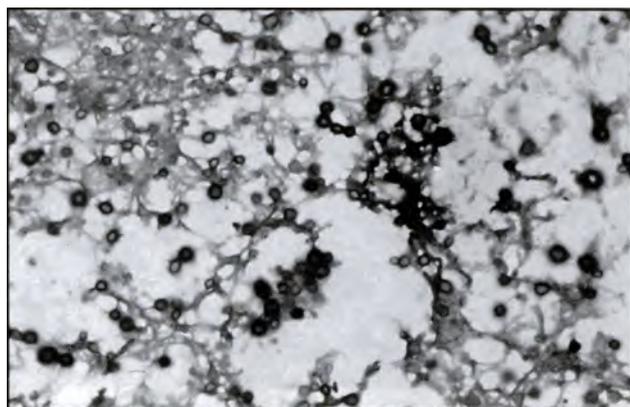
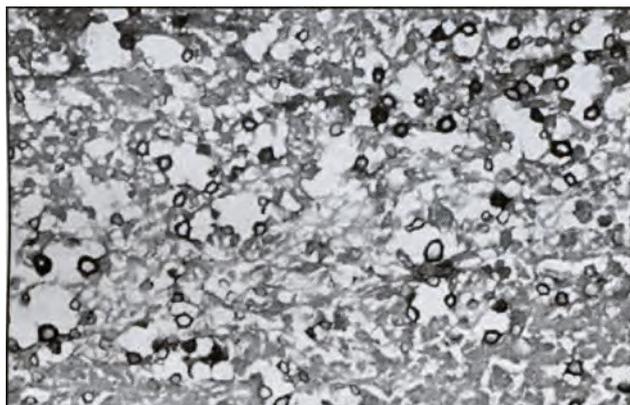


Figura 3. Ganglio linfático. Granulomas de células epitelioides y macrófagos vacuolados y numerosas levaduras capsuladas que captan la coloración especial (H-E PAS 40x).



Figuras 4 a. y b. Ganglio linfático. Abundantes levaduras gemantes (A-Blue 50xy AB-PAS 50x).

bia (10), es de esperar que se presenten más pacientes con esta patología, especialmente en las etapas tempranas de la infección por el VIH. Es esencial que se realicen estudios diagnósticos histopatológicos y microbiológicos para llegar a un tratamiento apropiado y oportuno.

Agradecimientos

Al Dr. Gerzain Rodríguez, del Instituto Nacional de Salud, Bogotá DC, por el procesamiento y análisis de la patología. A la Lic. María Claudia Rodríguez, del Laboratorio Clínico del Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta, por su gran colaboración. A la Dra. Angela Restrepo, de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) de Medellín por la revisión crítica del manuscrito.

Referencias

1. Lizarazo J, Peña Y, Chaves O, Omaña R, Huérfano S, Castañeda E. Diagnóstico temprano de criptococosis e histoplasmosis en pacientes con VIH/sida, informe preliminar. *Inf Quinc Epidemiol Nal* 2002;7:453-8.
2. Lizarazo J, Restrepo A, Castañeda E et al. Criptococosis in Colombia: an interinstitutional study. En: 5th International Conference on *Cryptococcus* and Cryptococcosis. ISHAM. Adelaide, Australia, 2002.
3. Hung CC, Chen MY, Chen CL, Chen YC, Chuang CY. Etiology of lymphadenopathy in patients with AIDS Taiwan. *J Forms Med Assoc* 1996;95:119-25.
4. Chew JG. Fine needle aspiration cytology of lymph nodes in HIV-infected individuals. *Acta Cytol* 2000;44:960-6.
5. Haramati LB, Choi Y, Widrow CA, Austin JH. Isolated lymphadenopathy on chest radiographs of HIV-infected patients. *Clin Radiol* 1996;51:345-9.
6. Ginsburg C, Aaron L, Lesueur A, Salmon-Ceron D. Lymph node cryptococcosis in an AIDS patient on long-term fluconazole: relapse or cure? (carta al editor). *Presse Med* 1997;26:1049.
7. Blanche P, Gombert B, Ginsburg C, Passeron A, Stubei I, Rigolet A, Salmon D, Sicard D. HIV combination therapy: immune restitution causing cryptococcal lymphadenitis dramatically improved by anti-inflammatory therapy. *Scand J Infect Dis* 1998;30:615-6.
8. Lanzafam e M, Trevenzoli M, Carretta G, Lazzarini L, Vento S, Concia E. Mediastinal lymphadenitis due to cryptococcal infection in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy. *Chest* 1999;116:848-9.
9. Jenny-Avita I ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;35:e 128-33.
10. UNAIDS/WHO. Epidemiological fact sheet on HIV/AIDS and sexually transmitted infections, 2002 update, Colombia, [consultado 2003 mar 27] Disponible en: <http://www.unaids.org>.