



Fungemia por *Cryptococcus neoformans* en un paciente pediátrico con Linfoma Linfoblástico de Células T. Reporte de caso

Fungemia by *Cryptococcus neoformans* in a child with T-Cell Lymphoblastic Lymphoma. Review and case report

Jennia Joanna Acebo Arcentales¹, Katherine Estefanía Mariño Brito², Johana Elizabeth Salgado Apunte²

RESUMEN

Introducción: *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) es una levadura encapsulada oportunista que causa infecciones principalmente en pacientes inmunocomprometidos, pero es infrecuente en niños. **Caso:** Paciente pediátrico con linfoma linfoblástico de células T que desarrolla fungemia por *C. neoformans* de origen cutáneo. **Evolución:** El paciente evolucionó favorablemente, permaneció en cuidado intensivo pediátrico (UCIP) 18 días y fue dado de alta del hospital a los 30 días en buen estado general. **Conclusión:** La criptococosis es una enfermedad poco común, que requiere ciertos factores asociados para su instauración como uso de corticoesteroides, inmunodeficiencia, quimioterapia, trasplante, etc. Está asociado a una morbilidad y mortalidad importante por lo que debemos considerarlo en pacientes como el nuestro con una enfermedad hemato-oncológica de base e inmunosupresión.

Palabras clave: *Cryptococcus neoformans*, fungemia, Linfoma Linfoblástico de Células T, cáncer, inmunosupresión.

ABSTRACT

Introduction: *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) is an opportunistic encapsulated yeast that causes infections primarily in immunocompromised patients but, is rare in children. **Case:** Pediatric patient with T-cell lymphoblastic lymphoma who developed fungemia due to *C. neoformans* with cutaneous origin. **Evolution:**

1. Hospital Oncológico SOLCA Núcleo de Quito; Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador.
2. Hospital Oncológico SOLCA Núcleo de Quito; Quito, Ecuador.

Jennia Joanna Acebo Arcentales  <https://orcid.org/0000-0002-3446-9558>
Katherine Estefanía Mariño Brito  <https://orcid.org/0000-0002-7637-7539>
Johana Elizabeth Salgado Apunte  <https://orcid.org/0000-0002-0040-2451>

Correspondencia: Av. Eloy Alfaro 5394 / joanna.acebo@solcaquito.org.ec

The patient evolved favorably, he remained in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) for 18 days and was discharged from the hospital 30 days later in adequate general condition. **Conclusion:** Cryptococcosis is a rare disease that requires certain associated factors for its establishment, such as the use of corticosteroids, immunodeficiency, chemotherapy, transplantation, etc. It is associated with significant morbidity and mortality, which is why we must consider it in patients like ours with underlying hemato-oncological disease and immunosuppression.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*, sepsis, fungemia, T-Cell Lymphoblastic Lymphoma, cancer, immunosuppression, neutropenia.

Introducción

Cryptococcus neoformans es una levadura encapsulada, no micelial, que habita el suelo, plantas, madera en descomposición y excrementos de aves¹⁻³. Es el agente causal de una enfermedad micótica distribuida a nivel mundial, conocida por afectar a individuos inmunocomprometidos y, con menor frecuencia a inmunocompetentes^(2,3). El grupo etario más afectado es entre 30 y 60 años, inusual en niños. La tasa de mortalidad asociada es muy alta; depende de varios factores como, enfermedad de base, zona geográfica, zona de infección y tratamiento^{4,5}.

La patogenicidad de *C. neoformans* se determina por su capacidad de proliferación a 37°C, la formación de cápsula polisacárida que le permite evadir la fagocitosis e inhibir la liberación de citoquinas inducidas en el proceso; facilitándole la replicación intracelular⁵. También interfiere en la presentación de antígenos, limita la producción de óxido nítrico (NO) y bloquea la opsonización por parte de la vía alterna del complemento y de los anticuerpos anti criptocócicos. Además, la cápsula posee carga negativa que repele a las células levaduriformes de las células efectoras del hospedador^{5,6}.

La producción de melanina, a través del catabolismo de catecolaminas (dopamina, adrenalina, etc.) mediante la enzima fenol oxidasa presente en su membrana, protege a la levadura en el SNC, lo que explica su neurotropismo. La mielinización y la producción de manitol también le confieren resistencia frente al estrés oxidativo, las temperaturas extremas, la reducción del hierro y la acción de péptidos antimicrobianos⁴⁻⁶.

En cuanto a la interacción de *C. neoformans* con el sistema inmunológico del huésped, la inmunidad innata es la clave⁷. En la primera línea de defensa están las barreras superficiales como piel, mucosa nasal y también se ha demostrado que el suero y la saliva humana tienen actividad anticriptocócica⁸. En la segunda línea, están los representantes principales, el sistema del complemento (vía clásica, lectina y alternativa) y las células efectoras fagocíticas^{7,8}. Las 3 vías previamente mencionadas, aumentan la eficacia de la respuesta humoral y aportan opsoninas y factores quimiotáxicos para la fagocitosis y el reclutamiento de células inflamatorias^{8,9}. Los macrófagos y las células dendríticas fagocitan a las levaduras (formando un fagosoma) y liberan citoquinas para atraer neutrófilos, monocitos y linfocitos NK; actúan como células presentadoras de antígenos e inducen la diferenciación y la proliferación de los linfocitos T y B específicos para *C. neoformans*^{6,10,11}. La respuesta humoral no confiere protección, pero logra opsonizarlo y potenciar la citotoxicidad celular^{10,11}. Por lo tanto, cuando existe una alteración de alguno de estos mecanismos de defensa, la infección tiene mayor probabilidad de diseminarse.

Caso Clínico

Paciente masculino de 11 años de edad, diagnosticado en septiembre del 2018 con linfoma linfoblástico de células T y masa mediastinal, en tratamiento con quimioterapia (protocolo TOTAL XV del Hospital St. Jude) en su semana 105 de mantenimiento. Acudió a consulta por lesión en el dedo

pulgar derecho tipo paroniquia, por lo que recibió terapia con cefalosporina de primera generación y su evolución fue estable por dos días.

Al sexto día de tratamiento, regresa al hospital y solicita atención en el servicio de

Emergencia porque presentaba fiebre y dolor en el dedo. Informó que se había extraído la mayor parte de la uña con material inadecuado y sin medidas asépticas (Ver Figura 1).

Figura 1. Evolución de lesión en dedo pulgar derecho tipo paroniquia.



Nota. Día: a) Primero, b) Quinto, c) Séptimo y d) Cuarenta y cuatro (6 semanas de tratamiento antifúngico).

Se le tomaron signos vitales y muestras de sangre, que evidenciaron fiebre y neutropenia con datos de bajo riesgo para bacteriemia y se decide su ingreso a hospitalización. Los resultados de laboratorio obtenidos a su ingreso se indican en la Tabla 1.

Tabla 1. Informe de laboratorio

Examen	Resultado (Día 1)	Resultado (Día 5)	Resultado (Día 7)	Unidad	Valor de referencia
GB	0,12	0,27	0,19	103/mm ³	4,50 - 11,30
VAN	33,4	81,5	73,7	%	55,0 - 65,0
Hb	9,0	7,0	10,2	g/dL	13,0 - 15,0
Plq	89	43	23	103/mm ³	150,00 - 450,00
VSG	63	61	61	mm/h	0 - 10
PCR qt	191,59	145,31	335,18	mg/L	0,00 - 10,00
PCT	1,13	2,53	44,16	ng/mL	0,00 - 0,50
Crea	0,52	0,23	0,36	mg/dL	0,70 - 1,40
TGO/ASAT	30,2	130,5	205,3	U/L	10,0 - 50,0
TGP/ALAT	70,5	123,9	157,9	U/L	10,0 - 50,0
BT	2,95	2,65	3,23	mg/dL	0,10 - 1,20
BD	0,88	2,35	3,13	mg/dL	0,00 - 0,30

Nota: Siglas (GB: Glóbulos blancos, VAN: Valor Absoluto de Neutrófilos, Hb: Hemoglobina, Plq: Plaquetas, VSG: Velocidad de Sedimentación Globular, PCR qt: Proteína C reactiva cuantitativo, PCT: Procalcitonina, Crea: Creatinina, TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica, BT: Bilirrubina Total, BD: Bilirrubina Directa).

El abordaje de su fiebre y neutropenia requirió toma de hemocultivos de vía periférica y puerto subcutáneo, y antibioticoterapia con ceftazidima, amikacina y clindamicina. A las 48 horas de su ingreso se recibió un reporte preliminar de los hemocultivos; indicaban la observación de levaduras en la tinción GRAM. Inmediatamente se inició terapia con fluconazol y se tomaron nuevos hemocultivos de control.

Al quinto día, el paciente presentó deterioro que coincidió con cuadro clínico de fungemia. Se registró hipotensión y los exámenes de laboratorio resultaron alterados (*Ver Tabla 1*). La puntuación según la Escala de Valoración de Alerta Temprana (EVAT) fue 6 y se dispuso su ingreso a cuidado intensivo pediátrico (UCIP) necesitando uso de inotrópico y se inició la administración de anfotericina B deoxicolato por 14 días.

Se realizaron nuevos exámenes de laboratorio e imagen. Se halló neumonía basal derecha, fondo de ojo sin siembras micóticas, no se encontraron alteraciones en el ecocardiograma ni en el ultrasonido abdominal y los cultivos de sangre, médula ósea y Líquido Cefalorraquídeo (LCR) resultaron negativos.

En el séptimo día (segundo en UCIP), el paciente presentó insuficiencia respiratoria

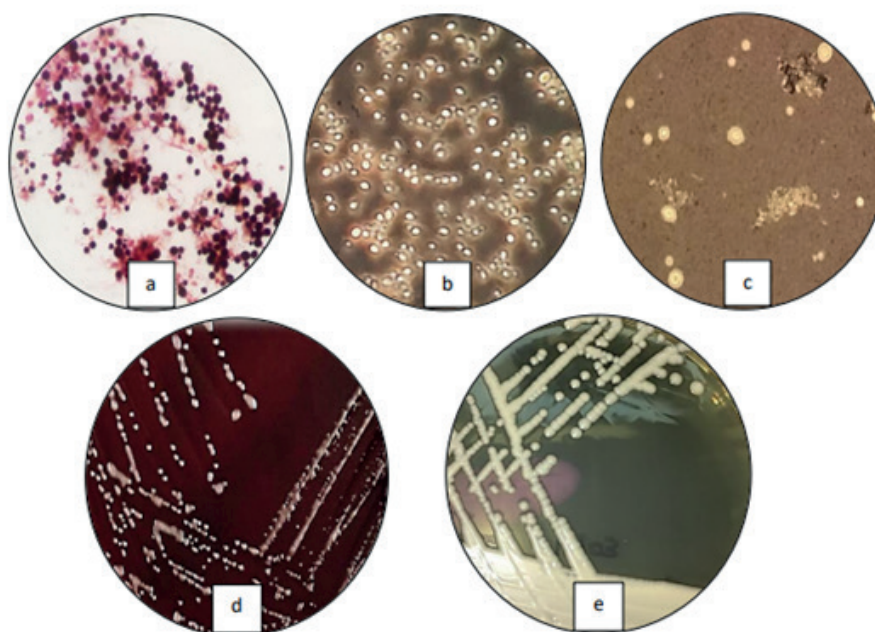
que requirió el uso de ventilación mecánica invasiva y se evidenció falla multiorgánica (cardiovascular, respiratoria y hepática) (*Ver Tabla 1*). La condición clínica del paciente era crítica con alto riesgo de deterioro y mortalidad. No obstante, desde el séptimo día de su ingreso a UCIP, los hemocultivos resultaron negativos y luego de ocho días de recibir apoyo ventilatorio se logró reducir gradualmente su uso.

Finalmente, el paciente empezó a evolucionar favorablemente, permaneció en UCIP 18 días y fue dado de alta del hospital a los 30 días en buen estado general, con las indicaciones de mantener la administración de fluconazol oral hasta finalizar su tratamiento oncológico de mantenimiento (146 semanas) y acudir periódicamente a controles por los servicios de oncología e infectología pediátrica.

Evaluación diagnóstica

- 1) Incubación de botellas de hemocultivo pediátrico en equipo BACT ALERT 3D: positivas a partir de las 56,7 horas.
- 2) Microscopía: Tinción GRAM, KOH (Hidróxido de Potasio) y Tinta China (*Ver Figura 2 a-c*).
- 3) Cultivo: se sembró la muestra en agar sangre de cordero al 5% y en agar Sabouraud con Cloranfenicol. (*Ver Figura 2 d-e*).

Figura 2. Microscopía



Nota: a) Tinción GRAM: abundantes estructuras levaduriformes (1000x), b) KOH: blastoconidios en fase de gemación (400x) y c) Tinta china: levaduras con pared refringente y fina cápsula (400x). Cultivo: d) Agar sangre de cordero al 5%: a las 48 horas se desarrollaron colonias blancas - amarillentas, lisas y brillantes, con apariencia mucosa que se escurre por el agar. e) Agar Sabouraud con Cloranfenicol: inicialmente las colonias se observaron igual que en agar sangre, y a partir del quinto día, se mantuvieron blancas, pero se volvieron cremosas y redondas

4) Identificación y antifungigrama: se procesaron las colonias en el equipo VITEK-2 Compact con las tarjetas YST-ID y AST-YS08 (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Identificación y antibiograma

Microorganismo identificado: <i>Cryptococcus neoformans</i>		
Antifúngico	CMI (µg/mL)	Interpretación
Fluconazol	<= 1	Sensible
Flucitosina	2	Sensible
Anfotericina B	<= 0,25	Sensible

Resultados

Cryptococcus sp. es una levadura encapsulada oportunista que causa infecciones principalmente en pacientes inmunocomprometidos, pero es poco frecuente en niños. E igualmente, una infección por inoculación cutánea, es extraordinaria, ya que la principal vía de entrada del microorganismo al cuerpo humano es por inhalación de levaduras desecadas (90% de los casos)^{4,5,12}, y puede diseminarse a cualquier tejido u órgano, pero su tropismo es por el sistema nervioso central (SNC); solamente en el 10% de los afectados, se propaga al tejido sanguíneo¹². Por lo tanto, los datos publicados, son limitados.

En el 2014, Lizarazo et al.¹³ publica un estudio observacional descriptivo de Criptococosis en niños colombianos en un periodo de 17 años (n=1578), y describe que la prevalencia de población pediátrica es del 2,6%, con una edad media de 8,4 años

y predominancia del sexo masculino con 58,5%. La presentación clínica más frecuente fue Neurocriptococosis (87,8%) seguida de infección diseminada (12,2%). Cabe recalcar que, de los cinco pacientes con enfermedad diseminada, dos tuvieron origen cutáneo.

Grimshaw et al.¹⁴, en su revisión retrospectiva de la criptococosis pediátrica australiana en un lapso de 10 años en una amplia red pediátrica, obtuvo 22 casos con una media de edad de 13,5 años, de los cuales, el 82% presentó infección del SNC y 61% de los niños fallecieron. En el mismo año, Noguchi et al. en Japón, reporta una revisión que va desde 1968 hasta 2018 con 65 pacientes y una edad media de 59,8 años, e indica que las manifestaciones cutáneas en una criptococosis diseminada representan entre el 5 y el 15% de todos los casos totales y, solo el 22% tenían afectación cutánea con antecedentes de trauma. Nuestro paciente, quien tuvo un antecedente traumático, nunca desarrolló compromiso del SNC y se recuperó adecuadamente sin ninguna secuela.

Conclusiones

La criptococosis es una enfermedad poco común, que requiere ciertos factores asociados para su instauración como uso de corticoesteroides, inmunodeficiencia, quimioterapia, trasplante, etc. Está asociado a una morbilidad y mortalidad importante por lo que debemos considerarlo en pacientes como el nuestro con una enfermedad hemato-oncológica de base e inmunosupresión.

Consideraciones éticas

En el presente reporte de caso se contó con el consentimiento informado del paciente firmado por el representante legal. Facilitando así la realización del mismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. **Bonifaz A. Micología Médica Básica.** México, D.F.: McGraw Hill; 2012.
2. **Arenas R. Micología Médica Ilustrada.** Quinta. México, D.F.: McGraw Hill; 2014.
3. **Murray P, Rosenthal K, Pfaller M.** Medical Microbiology. Eight. Canada: Elsevier; 2016.
4. **Maziarz EK, Perfect J.** Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(1):179-206.
5. **Srikanta D, Santiago-Tirado FH, Doering TL.** *Cryptococcus neoformans*: Historical curiosity to modern pathogen. Yeast. 2014;31(2):47-60.
6. **Casadevall A, Coelho C, Alanio A.** Mechanisms of *Cryptococcus neoformans*-mediated host damage. Front Immunol. 2018;9(APR):1-8.
7. **Voelz K, May RC.** Cryptococcal interactions with the host immune system. Eukaryot Cell. 2010;9(6):835-46.
8. **Rohatgi S, Pirofski L anne.** Host immunity to *Cryptococcus neoformans* Soma. Physiol Behav. 2017;176(3):139-48.
9. **Gibson JF, Johnston SA.** Immunity to *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* during cryptococcosis. Fungal Genet Biol. 2015;78:76-86.
10. **Mukaremera L, Nielsen K.** Adaptive immunity to *cryptococcus neoformans* infections. J Fungi. 2017;3(4):1-20.
11. **Elsegeiny W, Marr KA, Williamson PR.** Immunology of cryptococcal infections: Developing a rational approach to patient therapy. Front Immunol. 2018;9(APR).
12. **Velagapudi R, Hsueh YP, Geunes-Boyer S, Wright JR, Heitman J.** Spores as infectious propagules of *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun. 2009;77(10):4345-55.
13. **Lizarazo J, Escandón P, Agudelo CI, Castañeda E.** Cryptococcosis in Colombian children and literature review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109(6):797-804.
14. **Grimshaw A, Palasanthiran P, Huynh J, Marais B, Chen S, McMullan B.** Cryptococcal infections in children: Retrospective study and review from Australia. Future Microbiol. 2019;14(18):1531-44.
15. **Noguchi H, Matsumoto T, Kimura U, Hiruma M, Kusuhara M, Ihn H.** Cutaneous cryptococcosis. Med Mycol J. 2019;60(4):101-7.

Para referenciar aplique esta cita:

Acebo Arcentales J, Mariño Brito KE, Salgado Apunte JE. Fungemia por *Cryptococcus neoformans* en un paciente pediátrico con Linfoma Linfoblástico de Células T. Reporte de caso. REV-SEP [Internet]. 26 de agosto de 2024; 25(2):70-75. Disponible en: <https://rev-sep.ec/index.php/johs/article/view/253>