

Pleuritis por *Cryptococcus neoformans* en paciente inmunocompetente



Cryptococcus neoformans pleuritis in an immunocompetent patient

Estimado Director:

El género *Cryptococcus* incluye diferentes especies de hongos levaduriformes capsulados de los que solo *C. neoformans* se considera patógeno humano, su cápsula polisacárida le confiere virulencia protegiendo al hongo de la fagocitosis y acción del complemento. Dentro de esta especie, según los componentes de la cápsula, se han descrito 4 serotipos, A, B, C y D. Los serotipos A y D se identifican como *C. neoformans* var. *neoformans* y los antígenos B y C como *C. neoformans* var. *gattii*. Existen diferencias entre las 2 variedades tanto desde el punto de vista patogénico como de distribución geográfica. Mientras *C. neoformans* var. *neoformans* es de distribución mundial y se asocia con infección en los pacientes inmunodeprimidos, *C. neoformans* var. *gattii* se ha descrito en infecciones de pacientes inmunocompetentes y su distribución está más restringida a países tropicales y subtropicales¹.

C. neoformans var. *neoformans* puede afectar a cualquier individuo, si bien es más frecuente en pacientes con algún factor predisponente (infección por VIH, consumo de fármacos inmunosupresores, conectivopatías, cirrosis, etc.)².

A pesar de que las heces de paloma son la fuente más importante de infección, estos animales no padecen la enfermedad. En el hombre se adquiere por vía respiratoria y no se ha demostrado transmisión de persona a persona. Mientras que las vías respiratorias suelen ser la puerta de entrada, la afectación pulmonar se diagnostica en contadas ocasiones, siendo la afectación neurológica la más frecuente. Las lesiones pulmonares ocasionadas por el criptococo son muy variadas: nódulos, masas, infiltrados intersticiales, consolidación alveolar o linfadenopatías^{3,4}. El derrame pleural, bien sea aislado o asociado a enfermedad pulmonar es una manifestación infrecuente²⁻⁶.

Describimos un caso de pleuritis por *C. neoformans* en un paciente inmunocompetente.

Varón de 78 años con antecedentes de enfermedad renal crónica estadio 3a, fibrilación auricular permanente, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, hepatopatía alcohólica y síndrome de *overlap* (EPOC + SAHS) en tratamiento con CPAP. Consultó en nuestro centro por clínica de 4-5 días de evolución de dolor pleurítico derecho de inicio brusco, acompañado de aumento de disnea habitual, tos con expectoración mucosa y febrícula vespertina. En la exploración física presentaba buen estado general, tensión arterial 139/68 mmHg, frecuencia cardíaca 83 lpm, temperatura axilar de 37,5 °C, SatO₂ basal del 95%. Presentaba adenopatías axilares derechas móviles, sin adenopatías palpables en otros territorios. La auscultación cardíaca era arrítmica, y en la auscultación pulmonar el murmullo vesicular estaba disminuido en base derecha con roncus bilaterales; resto de la exploración física, sin interés.

En la analítica sanguínea destacaba una discreta anemia y una elevación de marcadores inflamatorios. En la radiografía de tórax se apreciaba un derrame pleural derecho.

Se realizó una toracocentesis diagnóstica, y se obtuvo líquido con características bioquímicas de exudado: pH 7,45, glucosa 121 mg/dl, proteína 4,1 g/dl, ADA 24,7 U/l, hematíes 25.200 μ l, células nucleadas 3.100 μ l (polimorfonucleares 39%, linfocitos 23%, macrófagos 38% y células mesoteliales reactivas). Se envió una muestra de líquido pleural para cultivo, recogiendo asimismo cultivo de esputo y hemocultivos.

Se intensificó el tratamiento diurético con furosemida y se inició cobertura antibiótica empírica con ceftriaxona. En el 4.º día del

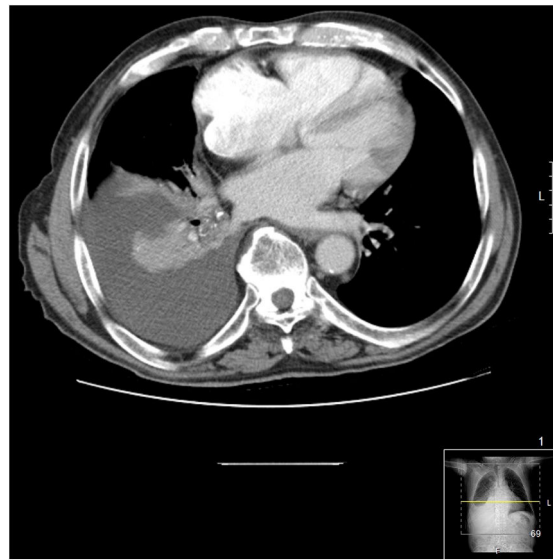


Figura 1. TC en la que se observa derrame pleural derecho con pérdida de volumen asociada.

ingreso el paciente se encontraba afebril, con balance hídrico negativo y mejoría del dolor pleurítico y disnea. En este contexto se recibe información del laboratorio de microbiología de aislamiento de levaduras en el líquido pleural, por lo que se realizó una nueva toracocentesis. Se recogieron nuevamente hemocultivos, se realizó un fondo de ojo (sin alteraciones) y serología de VIH (negativa), y se inició tratamiento con fluconazol.

Se realizó una TC torácica en la que se observó derrame pleural derecho libre de 5 cm de espesor, que provocaba atelectasia pasiva del lóbulo inferior derecho (fig. 1), sin otras alteraciones.

Los hemocultivos y el cultivo de esputo fueron negativos. La levadura se identificó como *C. neoformans* por 2 métodos microbiológicos distintos. Mediante el sistema VITEK[®] 2 (Biomerieux, Marcy l'Etoile, Francia) y por espectrometría de masas con el sistema MALDI-TOF (Bruker). La levadura se aisló igualmente en el segundo cultivo de líquido pleural. Se solicitó la detección del antígeno de criptococo en suero que fue negativo.

Se modificó el tratamiento a voriconazol 200 mg/cada 12 h y se realizó una toracocentesis evacuadora, con posterior resolución del derrame. Se completó tratamiento durante un mes de forma ambulatoria. En revisión posterior en consultas externas tras finalización del tratamiento antifúngico el paciente se encontraba en situación basal.

La pleuritis por *C. neoformans* es una entidad poco frecuente, que ocurre principalmente en pacientes inmunodeprimidos. En una revisión reciente² en la que se incluyen 25 casos de derrame pleural por criptococo observan que 20 de los 25 pacientes presentaban algún tipo de inmunosupresión; entre los factores predisponentes más frecuentes se encontraba la infección por VIH (7 casos), el trasplante de órgano sólido (5 casos) o las neoplasias (4 casos). En una revisión previa⁶ de 30 casos, se documentó una enfermedad subyacente en 17 casos, mientras que en 10 no existía ningún factor predisponente. En esta cohorte se observó que la mayor parte de los pacientes presentan derrame pleural por criptococo en el contexto de una criptococosis diseminada, siendo la infección localizada únicamente a nivel torácico más frecuente en pacientes inmunocompetentes⁶. Nuestro paciente, si bien tiene un diagnóstico previo de hepatopatía alcohólica, no presentaba datos clínicos, analíticos o de imagen sugestivos de enfermedad hepática avanzada, que como hemos mencionado es uno de los factores habitualmente asociados a esta infección.

La pleuritis por criptococo se puede encontrar, por tanto, de forma aislada, asociado a consolidación neumónica o no, o en el contexto de una criptococosis diseminada. Para el diagnóstico de derrame pleural por criptococo, se precisa aislar el microorganismo en cultivo de líquido pleural o biopsia pleural⁴. En caso de enfermedad criptocócica diseminada podría ser de ayuda la detección del antígeno criptocócico en sangre. Nuestro paciente presentaba un derrame por *C. neoformans* aislado, sin consolidación pulmonar (descartada en la TC) ni diseminación a otros órganos (lo que podría justificar que el antígeno criptocócico en suero fuese negativo). Si bien en el caso que aquí presentamos se aísla criptococo en 2 cultivos de líquido pleural, en ocasiones los cultivos pueden resultar negativos dado la pequeña cantidad de inóculo presente en el líquido pleural^{3,5}. En caso de resultar negativo el cultivo, podría ser de ayuda el antígeno criptocócico en líquido pleural (no realizado en nuestro caso), dado que el derrame no es más una respuesta inflamatoria al antígeno criptocócico⁵.

El mecanismo de entrada de la infección al espacio pleural suele ser por vía pulmonar, aunque también podría acceder vía hematológica. Creemos más probable en nuestro caso la primera vía, y especulamos con la posible participación de la CPAP en la génesis de la misma⁷. En este sentido recogimos cultivos de las tubuladuras y líquido de humidificación, que fueron negativas, aunque se recogieron al 6.º día del ingreso, con cambio del líquido, por lo cual no se pudo confirmar esta hipótesis.

Como conclusión, la pleuritis por criptococo es una entidad poco frecuente que puede aparecer en sujetos inmunocompetentes, por lo que debería tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del derrame pleural en este tipo de pacientes. Ante la sospecha de que la fuente de infección en nuestro paciente pudiese haber sido la CPAP, sería preciso insistir a los usuarios de este tipo de dispositivos sobre la importancia de su adecuada utilización y desinfección, por las graves consecuencias que pueden derivarse de su empleo incorrecto.

Bibliografía

1. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:727–34.
2. Swan CD, Gottlieb T. *Cryptococcus neoformans* empyema in a patient receiving ibrutinib for diffuse large B-cell lymphoma and a review of the literature. *BMJ Case Rep*. 2018;2018, pii: bcr-2018-224786.
3. Chen M, Wang X, Yu X, Dai C, Chen D, Yu C, et al. Pleural effusion as the initial clinical presentation in disseminated cryptococcosis and fungaemia: An unusual manifestation and a literature review. *BMC Infect Dis*. 2015;15:385.
4. Izumikawa K, Zhao Y, Motoshima K, Takazono T, Saijo T, Kurihara S, et al. A case of pulmonary cryptococcosis followed by pleuritis in an apparently immunocompetent patient during fluconazole treatment. *Med Mycol*. 2008;46:595–9.
5. Wee ACR, Seet JE, Venkatalacham J, Tan SK. Cryptococcal pleural infection in a recurrent pleural effusion: A case report. *Respirol Case Rep*. 2018;6:e00294.
6. Young EJ, Hirsh DD, Fainstein V, Williams TW. Pleural effusions due to *Cryptococcus neoformans*: A review of the literature and report of two cases with cryptococcal antigen determinations. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121:743–7.
7. Chin CJ, George C, Lannigan R, Rotenberg BW. Association of CPAP bacterial colonization with chronic rhinosinusitis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:747–50.

Ana Rodríguez-Álvarez^{a,*}, Álvaro Fernández-Rial^a,
Antía Pérez-López^a y Julia Pita^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^b Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana.rodriguez.alvarez@sergas.es
(A. Rodríguez-Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.07.008>

0300-2896/ © 2019 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEPAR.

P.TYR1381X: Are We Facing a New Mutation of CFTR in a Patient With Severe Cystic Fibrosis?



P.TYR1381X: ¿Nos enfrentamos a una nueva mutación de CFTR en un paciente con fibrosis quística grave?

Dear Editor,

Cystic fibrosis (CF) is the most frequent genetic disorder in the Caucasian race produced by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene disturbance. This gene, located on the long arm of chromosome 7, was first discovered by Andersen in 1938, although it was not until 1989 when it was identified as causing CF. This disease is transmitted in an autosomal recessive Mendelian inheritance pattern. Although it can be expressed phenotypically in different ways, it affects the exocrine epithelial cells of the respiratory system, the pancreas, the bile ducts, the sweat glands and the genitourinary system.¹

In Spain, a decrease in the incidence of CF after the implantation of neonatal screening is recognized. However, the prevalence has increased^{2,3} in relation to the greater survival of these patients due to the improvement in the quality of care and the new therapeutic strategies making a disease that was initially considered pediatric^{4,5} become chronic.

The allelic heterogeneity of CFTR gene was described in the 1990s⁶ and it has recently been shown that the complexity of the mutation spectrum is greater than previously known.⁷

Alonso et al. managed to identify in Spain a total of 121 mutations of the CFTR gene, which represents 96% of the 1,954 Spanish alleles studied. Twelve of them presented frequencies higher than 1%, the most frequent being p.Phe508del (also known as F508del). Those that have a frequency lower than 0.5% are considered rare mutations⁷. To date, there is a global registry of CFTR mutations in the CF Mutation Database (CFTR1)⁸ and in the Clinical and Functional Translation of CFTR database (CFTR2) with constant updating,⁹ although some very rare and of uncertain clinical significance mutations continue to emerge. The identification of these gene disturbances and the phenotypic characterization of these patients allow us to know better the functional importance of the CFTR gene. Because of this, homozygous patients are required for these specific mutations, in which all the phenotypic expression can be attributed to that specific genetic alteration although unfortunately they are not usually prevalent.

We present the case of a 19-year-old Caucasian male homozygous for the p.Tyr1381X mutation (legacy name: Y1381X; DNAC: c.4143C>A). It is a mutation of synthesis defect (type I) whose functional alteration resulting is the absence of protein synthesis and characterized by the substitution of the amino acid tyrosine at position 1381 of CFTR by a termination codon.

He was diagnosed with CF at 15 months old after admission for recurrent infections, diarrhoea and weight loss. The analysis of sweat test revealed that the concentration of chloride was 141 and 145 mEq/L. The first genetic analysis performed on him after diagnosis was negative but it was used a basic panel of mutations.