

***Cryptococcus neoformans* en el contenido gástrico de un paciente con SIDA**

S. GARRO¹, A. J. BAVA^{2,3*}

¹Sala 9; ²Sección Parasitología, Hospital de Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Uspallata 2272, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³Cátedra de Micología y Parasitología, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

*Correspondencia. E-mail: javibava@biol.unlp.edu.ar

RESUMEN

Se comunica la observación microscópica y el aislamiento de *Cryptococcus neoformans* de contenido gástrico de un paciente con SIDA, obtenido por aspiración con sonda nasogástrica y enviado para su estudio parasitológico. En el examen en fresco del concentrado del material, llamaron la atención escasas levaduras redondas. El agregado de tinta china reveló la cápsula característica de *C. neoformans*. El cultivo de la muestra en agar extracto de semillas de girasol incubado a 37 °C durante 7 días permitió el aislamiento de colonias pardas de *C. neoformans*. Los hemocultivos para hongos fueron negativos y ante la imposibilidad de obtener LCR, por negativa del paciente, se determinó el antígeno polisacárido capsular de *C. neoformans* en sangre, que fue positivo hasta la dilución 1:100. Luego del hallazgo de *C. neoformans* en el contenido gástrico y del resultado positivo de la antigenemia, el paciente –sospechado inicialmente como portador de diarrea por *Cryptosporidium* sp.–, fue medicado con fluconazol por vía oral, a razón de 800 mg/día, tras negarse a recibir medicación endovenosa. La presente comunicación da cuenta del hallazgo de *C. neoformans* en un material clínico donde su presencia es infrecuente y destaca su valor en el diagnóstico de la criptococosis.

Palabras clave: criptococosis, criptococosis asociada al SIDA, diagnóstico micológico

ABSTRACT

***Cryptococcus neoformans* in the gastric contents of an AIDS patient.** The microscopic observation and isolation of *Cryptococcus neoformans* from the gastric contents of an AIDS patient, obtained by aspiration with a nasogastric catheter and parasitologically studied, is communicated. Because of the limited number of round yeasts visualized by wet mount of the sample concentrate, India ink was added: the typical capsules of *C. neoformans* were then observed. Dark brown colonies of *C. neoformans* were isolated from the clinical sample cultured on sunflower-seed-extract agar, incubated at 37 °C for 7 days. Bloodcultures for fungi were negative; it was impossible to obtain CSF due to the patient's refusal, then the capsular polysaccharide antigen of *C. neoformans* in blood was determined and proved positive to the 1:100 dilution. The patient, who had supposedly been suffering from *Cryptosporidium* sp. diarrhea, after the finding of *C. neoformans* in the gastric sample and the positive result of the antigenemia for this fungus, was treated with oral fluconazol, (800 mg/day), because he did not accept intravenous treatment. This communication emphasizes the finding of *C. neoformans* in a clinical sample where its presence is infrequent and its usefulness for the diagnosis of cryptococcosis is significant.

Key words: cryptococcosis, cryptococcosis associated with AIDS, mycological diagnosis

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución cosmopolita, que afecta preferentemente el sistema nervioso central y provoca cuadros de meningitis o de meningoencefalitis de evolución aguda, subaguda o crónica (10). Sin embargo, su diseminación por vía sanguínea, a partir de la puerta de entrada pulmonar, puede dar lugar a variadas localizaciones (10).

Es la micosis sistémica que se asocia con mayor frecuencia al SIDA y se observa en el 5-30% de los casos, según las diferentes regiones del mundo (3, 10). En estos últimos pacientes, el diagnóstico se establece habitualmente a partir del estudio microscópico del LCR y, en menor medida, a través de hemocultivos, del estudio de aspirados de médula ósea, secreciones respiratorias o

material obtenido por escarificación de eventuales lesiones cutáneas (4). La observación microscópica o el aislamiento por cultivo de *Cryptococcus neoformans* en materiales provenientes del aparato digestivo pueden ser considerados hechos excepcionales (5).

Adicionalmente, la determinación del antígeno polisacárido capsular de *C. neoformans* en diversos fluidos biológicos, principalmente LCR y sangre, constituye una técnica rápida de diagnóstico, con elevadas sensibilidad y especificidad (2).

Se describe a continuación la observación microscópica y el posterior aislamiento de *C. neoformans* en una muestra de contenido gástrico de un paciente con SIDA, lo que orientó hacia el diagnóstico de criptococosis dise-

minada, confirmada luego mediante la determinación en sangre del antígeno capsular de *C. neoformans*.

Se remitió a nuestro laboratorio una muestra de contenido gástrico de un paciente con SIDA que padecía diarrea, obtenida por aspiración con una sonda nasogástrica, específicamente para la búsqueda de *Cryptosporidium* sp.

La muestra fue concentrada por centrifugación en tubos cónicos de plástico con tapa a rosca, a 1500 rpm durante 15 min, y con el concentrado obtenido se realizaron preparaciones en fresco (entre porta y cubreobjetos) y extendidos que fueron fijados por calor. Uno de estos últimos fue coloreado con una modificación de la técnica de Kinyoun para la investigación de quistes de *Cryptosporidium* sp., y resultó negativo para la presencia de elementos ácido resistentes (8).

En el examen en fresco se observaron abundantes levaduras ovaladas de pared fina y con varios brotes –que por su micromorfología fueron interpretadas como *Candida* sp.– junto a otras, presentes en un número mucho menor, de forma redonda, de pared gruesa y con un halo claro a su alrededor.

Debido a esta última característica se resolvió agregar a la preparación una gota de tinta china, lo que permitió observar las típicas cápsulas que caracterizan a *C. neoformans* (3).

El concentrado del material fue posteriormente sembrado en una placa de Petri con agar extracto de semillas de girasol (1) adicionado con 100 µg/ml de cloranfenicol, e incubado en condiciones aeróbicas a 37 °C durante una semana.

Pasado este lapso, se observó el desarrollo de abundantes colonias de color blanco, correspondientes a *Candida albicans* (identificadas como tales por la producción de tubos germinativos), y de escasas colonias de color pardo oscuro, pertenecientes a *C. neoformans* (10). Estas últimas correspondieron microscópicamente a levaduras redondas y fueron además positivas para la prueba de producción de ureasa, cuando se empleó para su determinación el medio de Christensen (3).

Respecto del paciente, varón de 39 años de edad, había sido diagnosticado VIH positivo 7 años antes y fue inicialmente internado en la Sala 10 del Hospital Muñiz con el diagnóstico presuntivo de neumocistosis pulmonar.

Con posterioridad, se aisló de una muestra de esputo *Mycobacterium avium-intracellulare*, motivo por el cual comenzó el tratamiento correspondiente. En ese momento y ante la presencia de diarrea y estudios parasitológicos previos negativos, se procedió a obtener una muestra del contenido gástrico para la investigación de *Cryptosporidium* sp.

Ingresó días más tarde a la Sala 9, tras una intervención quirúrgica por un íleo producido por bridas en el intestino delgado, cursando un estado febril en el postoperatorio.

Estos datos clínicos, sumados al hallazgo previo de *C. neoformans* en el aspirado gástrico, plantearon la ne-

cesidad de realizar una punción lumbar, a pesar de la ausencia de signos y síntomas de afectación del SNC.

Debido a que el paciente se negó a que se le practicara este último procedimiento, se optó entonces por determinar en sangre venosa periférica el antígeno polisacárido capsular de *C. neoformans* (2).

Se empleó para ello la técnica de aglutinación de partículas de látex (IMMY Latex Crypto Antigen System, Norman, OK, USA), que dio resultado positivo hasta la dilución 1:100 (2). Adicionalmente, se realizaron hemocultivos para la búsqueda de hongos, con una modificación de la técnica de lisis-centrifugación, los que fueron negativos (6).

Al negarse el paciente a recibir tratamiento por vía endovenosa, específicamente anfotericina B, tal como está recomendado en estos casos, fue medicado con fluconazol por vía oral, a razón de 800 mg/día (12).

Si bien la presencia de *C. neoformans* en materiales del tubo digestivo es un hallazgo poco común, ha sido comunicada previamente en nuestro hospital en la materia fecal de una paciente con SIDA tratada por neumocistosis pulmonar (5).

En ese caso, los extendidos del concentrado de una muestra única de materia fecal enviada para su estudio parasitológico revelaron gran cantidad de levaduras redondas, identificadas como *C. neoformans* tras comprobarse la presencia de cápsula con el agregado de tinta china (3). Fue la impresión general que las levaduras observadas en las heces provenían de la deglución de secreciones respiratorias, en las que aquellas eran particularmente abundantes (5).

La localización intestinal de la criptococosis ha sido comunicada en pacientes con SIDA (7), y en otros casos asociada a diversas causas favorecedoras, tales como el trasplante de órganos (11). Las lesiones en estos pacientes asientan en la pared intestinal y son producto de la diseminación sanguínea del hongo a partir de su localización pulmonar. En todos ellos, el diagnóstico etiológico es obtenido a partir del reconocimiento de *C. neoformans* en los cortes histopatológicos de la biopsia tomada de las mencionadas lesiones por procedimientos quirúrgicos (7, 11).

La confirmación diagnóstica de la diseminación del cuadro en nuestro paciente no pudo lograrse mediante los hemocultivos o el estudio micológico del LCR, debido a que los primeros fueron negativos y el segundo no pudo realizarse. Sin embargo, fue establecida mediante la determinación del antígeno capsular de *C. neoformans*, que dio positiva y fue la que finalmente decidió el tratamiento del paciente (9).

La presencia de *C. neoformans* en secreciones respiratorias no fue investigada en forma exhaustiva, y los estudios realizados con estos materiales para el diagnóstico de otras infecciones respiratorias no revelaron en ninguna oportunidad, según lo detallado en la historia clínica, la presencia del hongo.

No obstante, es probable que la presencia de *C. neoformans* en el contenido gástrico fuera consecuencia de su existencia en las secreciones respiratorias deglutidas, y que la falta de reconocimiento en éstas se debiera al diagnóstico, en primer término, de *Mycobacterium avium-intracellulare*.

La existencia de hongos en el tubo digestivo está restringida casi exclusivamente a las especies de *Candida* (en especial *C. albicans*), las que suelen ser abundantes en el contenido gástrico de los pacientes con candidiasis bucal o esofágica, como producto de la deglución.

Habitualmente estos microorganismos forman parte minoritaria de la microbiota del tubo digestivo, aunque no es raro encontrarlos en grandes cantidades en pacientes tratados con antibióticos, motivo por el cual su reconocimiento en las muestras fecales, tanto en estudios micológicos como parasitológicos, no suele ser interpretado como relevante desde el punto de vista patológico.

En el caso particular de *C. neoformans*, aislado ocasionalmente de la superficie de frutas, vegetales y de otras fuentes en el medio ambiente, su presencia en el contenido gástrico podría eventualmente interpretarse como una contaminación transitoria (9).

Sin embargo, en el caso aquí descrito, lo excepcional del hallazgo y la pobre condición inmunológica del paciente, favorecedora de la criptococosis, despertaron la sospecha de su relación con la enfermedad, la que fue finalmente confirmada a través de la determinación de la antigenemia.

De lo expuesto, puede sugerirse que la presencia de *C. neoformans* en muestras provenientes del aparato digestivo, donde su reconocimiento es infrecuente y en ocasiones determinado de manera casual, ya sea por microscopía o por cultivos, no debe ser menospreciada por los microbiólogos y clínicos.

Agradecimiento: a la Dra. Marcela Witt, por la revisión del idioma inglés en el resumen.

Bibliografía

1. Bava AJ. Criptococosis en la República Argentina. Rev Argent Micol 1993; 16: 1-41.
2. Bava AJ. El diagnóstico inmunológico de la criptococosis. Rev Argent Infectol 1995; 8: 12-7.
3. Bava AJ. Métodos directos para el diagnóstico de la criptococosis. Rev Argent Infectol 1996; 9: 16-21.
4. Bava AJ, Negroni R, Arechavala A, Robles AM, Bianchi M. Cryptococcosis associated with AIDS in the Muñiz Hospital of Buenos Aires. Mycopathologia 1997; 140: 13-7.
5. Bava AJ, Viola M, Macías J. Presencia de *Cryptococcus neoformans* en materia fecal de una paciente diarreica con SIDA. Prensa Med Argent 2001; 88: 286-9.
6. Bianchi M, Negroni R. Estudio comparativo de dos sistemas de hemocultivo en micosis sistémicas asociadas al SIDA. Rev Argent Micol 1992; 15: 5-10.
7. Chaitowitz M, Shaw ML, Mokoena TR. Gastrointestinal cryptococcosis presenting as spontaneous jejunal perforation in a nonimmunocompromised host. Dig Dis Sci 2003; 48: 1196-9.
8. Hendrickson DA, Krenz HM. Reagents and stains. En: Ballows A, Hausler NJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, editors. Manual of Clinical Microbiology. Washington D.C., ASM Press, 1991, p. 1289-314.
9. Kwon-Chung KJ. Cryptococcosis. En: Kwon-Chung KJ, Bennett JE, editors. Medical Mycology, Philadelphia, Lea & Febiger, 1992, p. 397-446.
10. 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.
11. Molino D, Salvatore De Santo L, Delfino M, Insabato L, Ferraraccio F, et al. Anasarca caused by *Cryptococcus neoformans* after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2003; 22: 478-83.
12. Negroni R, Arechavala AI, Robles AM, Bianchi M, Bava AJ, Helou SH. Revisión clínica y evolución terapéutica de pacientes con criptococosis asociada al SIDA. Rev Iberoam Micol 1995; 12: 12-5.