

# Criptococosis esófago-gastroduodenal: reporte de caso

## Esophageal Gastroduodenal Cryptococcosis: A Case Report

Albis Cecilia Hani, MD,<sup>1</sup> Rómulo Vargas, MD,<sup>2</sup> Alejandro Concha, MD,<sup>2</sup> Valeria Atenea Costa, MD.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Jefe de Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario San Ignacio, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup> Profesor de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario San Ignacio, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup> Residente de Postgrado de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario San Ignacio, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Fecha recibido: 03-02-14  
Fecha aceptado: 21-07-14

### Resumen

Existen pocos pacientes inmunodeprimidos o no, con implicación del tracto gastrointestinal por *Cryptococcus neoformans*, tanto en su manifestación local como enfermedad aislada y diseminada tipo criptococcemia. Reportamos un caso de criptococosis con compromiso esofágico, gástrico y duodenal en un paciente diagnosticado con SIDA C3. Según nuestro conocimiento, y búsqueda en la literatura, ha sido el único caso reportado en Colombia y América Latina.

### Palabras clave

Criptococosis digestiva, *Cryptococcus neoformans*, afectación esófago-gastroduodenal, VIH / SIDA.

### Abstract

There are very few patients, whether they are immunocompromised or not, with their gastrointestinal tracts compromised by *Cryptococcus neoformans*. This is true for both local manifestations as an isolated disease and for the disseminated disease with cryptococcoma. We report a case of cryptococcosis with esophageal, gastric and duodenal compromise in a patient diagnosed with Category 3 AIDS. To our knowledge after a search of the literature, this is the only reported case in Colombia and Latin America.

### Keywords

Digestive Cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, esophageal gastrointestinal involvement, HIV/AIDS.

## REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 40 años, de origen y procedencia de Bogotá, cesante, casado, quien consultó por cuadro de dolor lumbar de características mecánicas no irradiado. Adicionalmente presentaba un mes de evolución con masa a nivel de mesogastrio, dolorosa, con aumento en sus dimensiones de manera progresiva, sensación de distensión abdominal, sin emesis, disfagia o alteraciones en el hábito intestinal.

Dentro de los antecedentes personales: SIDA C3 (CD4 46 - carga viral 44.744 copias) diagnóstico en 2011. Tuberculosis miliar, compromiso de ganglios mesentéri-

cos, peritoneal, pulmonar, coinfección con hepatitis B y perfil virológico desconocido. Sarcoma de Kaposi oral y cutáneo. Úlcera herpética perineal. Infección por CMV. Farmacodependencia (bazuco) y trastorno de personalidad-antisocial, alcoholismo. Fumador activo de 30 paquetes/año. Antecedente quirúrgico de laparotomía por adenopatías abscedadas.

Al examen físico encontramos a un paciente con Fc 88 fr 18 PA 120/80 sat 95% con O<sub>2</sub> por cánula nasal. Mucosas secas. Presentaba máculas violáceas generalizadas en cara, pabellón auricular derecho con infiltración, tórax, abdomen y extremidades (figuras 1 y 2). En pene presentaba lesión en frenillo, violácea, con ulceración superficial en

surco balano prepucial. Abdomen plano blando, presenta masa a nivel de mesogastrio de bordes bien definidos, poco móvil, con dolor a palpación. Extremidades hipotróficas.

Se le realizó una tomografía abdominal contrastada con hallazgos de engrosamiento concéntrico de la pared gástrica, en la región antropilórica, asociado a múltiples adenopatías.

En la tomografía de tórax se observó marcado y profuso engrosamiento de septos inter e intralobulillares, con opacidad en vidrio esmerilado y en esta localización configurando un patrón en adoquín desordenado. Adicionalmente, había múltiples nódulos de contorno ligeramente irregular que se localizaban preferencialmente en la periferia de ambos pulmones. Se observaron ganglios aumentados de tamaño en las estaciones prevascular, ventana aorto pulmonar, subcarinal y axila izquierda. Las estructuras vasculares eran normales.

Se le realizó un hemocultivo y biopsia de medula ósea donde creció *Cryptococcus neoformans*.



**Figura 1.** Lesiones en piel con afectación auricular por sarcoma de Kaposi. Foto previa autorización.

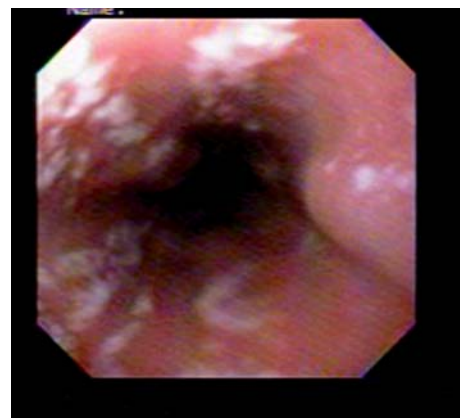
Adicionalmente, se le realizó endoscopia de vías digestivas altas, observándose en el tercio medio y proximal del esófago múltiples lesiones blanquecinas de apariencia algodonosa en el tercio distal (figura 3). Hacia la vertiente izquierda había presencia de una lesión elevada violácea de 1 cm, dura a la toma de biopsia. En el fundus en retroflexión se apreciaban dos lesiones elevadas de 1 y 2 cm respectivamente hacia curvatura mayor y menor con aspecto violáceo, depresión central; en el cuerpo gástrico ausencia de distensión a la insuflación, con pliegues distorsionados

y disminución del calibre de la luz con evidencia hacia la incisura - curvatura menor de una lesión elevada de aproximadamente 3 cm. De esta lesión y de los pliegues se tomaron biopsias. El antro presentaba ausencia de distensión a la insuflación con igual aspecto infiltrado descrito en el cuerpo pero sin lesión exofítica evidente (figuras 4 y 5). El píloro era céntrico de apariencia infiltrada. En el bulbo duodenal se evidenciaron lesiones elevadas múltiples, violáceas de entre 6 y 12 mm con depresión central, que se extendían hasta segunda y tercera porción duodenal (figuras 6, 7 y 8). El diagnóstico endoscópico inicial fue:

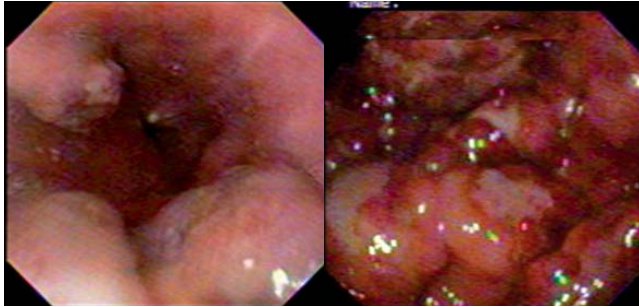
1. Candidiasis esofágica grado II a descartar.
2. Lesión elevada en esófago (¿sarcoma de Kaposi esofágico?).
3. Lesiones de apariencia neoplásica en fondo y subcardial en estudio (sarcoma de Kaposi?)
4. Compromiso gástrico difuso infiltrativo en estudio (¿linitis plástica? - ¿Kaposi gástrico?)
5. Lesiones de apariencia neoplásica en duodeno a estudio (¿sarcoma de Kaposi duodenal?).



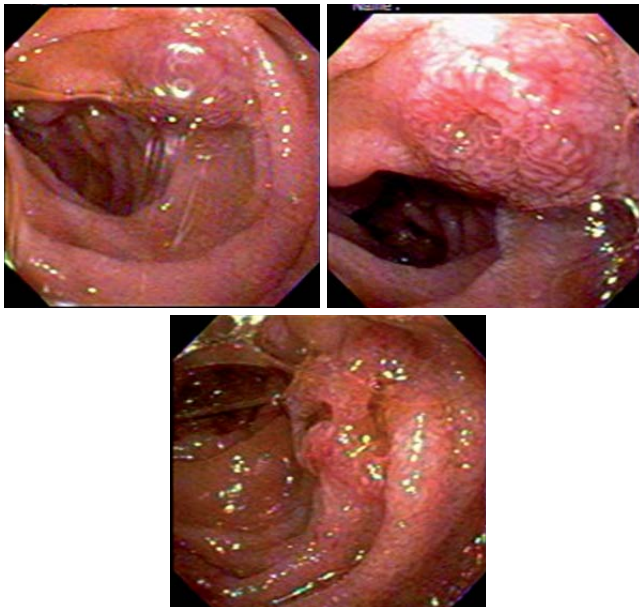
**Figura 2.** Lesiones cutáneas en abdomen anterior con diagnóstico conocido de sarcoma de Kaposi en paciente con SIDA C3. Foto previa autorización.



**Figura 3.** Lesiones esofágicas que impresionaban candidiasis esofágica. Unidad de Gastroenterología. HUSI



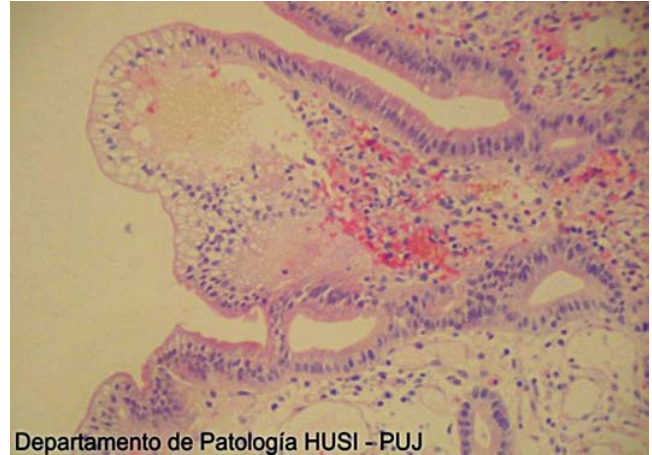
**Figuras 4 y 5.** Lesiones infiltrantes gástricas. Unidad de Gastroenterología. HUSI



**Figuras 6, 7 y 8.** Lesiones duodenales por criptococosis. Unidad de Gastroenterología. HUSI

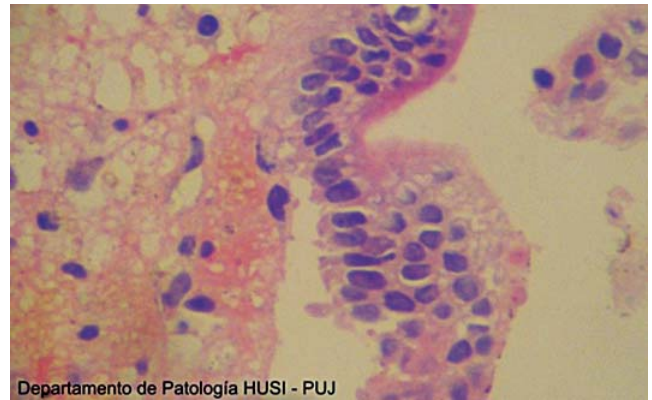
Se realizaron coloraciones de histoquímica especiales para hongos en las biopsias de esófago, estómago y duodeno demostrando formas compatibles con criptococosis (figuras 9, 10, 11, 12 y 13).

Con los hallazgos clínicos, endoscópicos y anatomopatológicos descritos, se hizo el diagnóstico de criptococosis esófago-gastroduodenal. Se inició terapia antifúngica intrahospitalaria con anfotericina B más fluconazol 800 mg día oral durante 2 semanas, seguido de fluconazol oral. El paciente egresó del centro hospitalario con mejoría de la distensión abdominal, y se indicó seguimiento por consulta externa. El paciente no ha acudido a nueva revisión endoscópica hasta el momento de la publicación de este artículo.



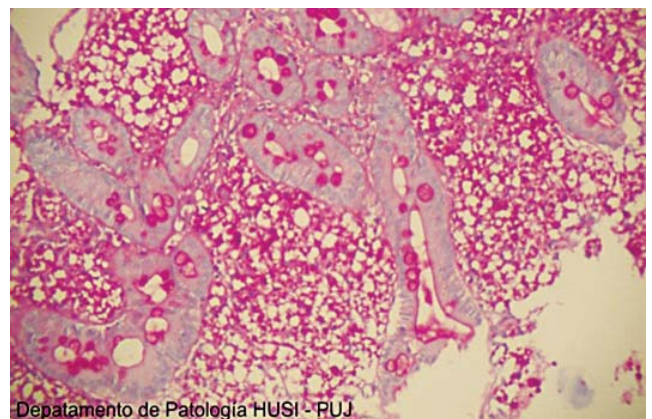
Departamento de Patología HUSI - PUJ

**Figura 9.** Biopsia de la lesión esofágica elevada. Patología del paciente: Infección micótica compatible con criptococosis. H&E 10x. Servicio de Patología. HUSI



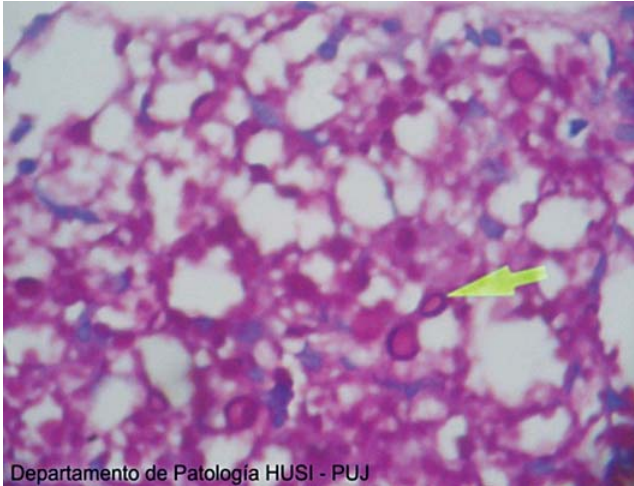
Departamento de Patología HUSI - PUJ

**Figura 10.** Biopsia de la lesión esofágica elevada. Patología del paciente: Infección micótica compatible con criptococosis. Coloración H&E 40x. Servicio de Patología. HUSI



Departamento de Patología HUSI - PUJ

**Figura 11.** Biopsia de la lesión esofágica elevada. Patología del paciente: Infección micótica compatible con criptococosis. PAS 10 x. Servicio de Patología. HUSI



**Figura 12.** Biopsia de la lesión esofágica elevada. Patología del paciente: Infección micótica compatible con criptococosis. PAS 40 x. Servicio de Patología. HUSI

## DISCUSIÓN

Reportamos un caso de infección esofágica, gástrica y duodenal por criptococosis en paciente conocido con diagnóstico de SIDA C3, como hallazgo de criptococosis diseminada.

## NATURALEZA DE LA INFECCIÓN. PREDISPOSICIONES

Hace más de un siglo que el *cryptococcus* fue descrito por primera vez, en 1894, pero solo en los últimos 30 años los investigadores comenzaron a entender este organismo complejo y devastador. Por otra parte, a pesar del trata-

miento actual, los pacientes siguen muriendo de criptococosis en el mundo (1).

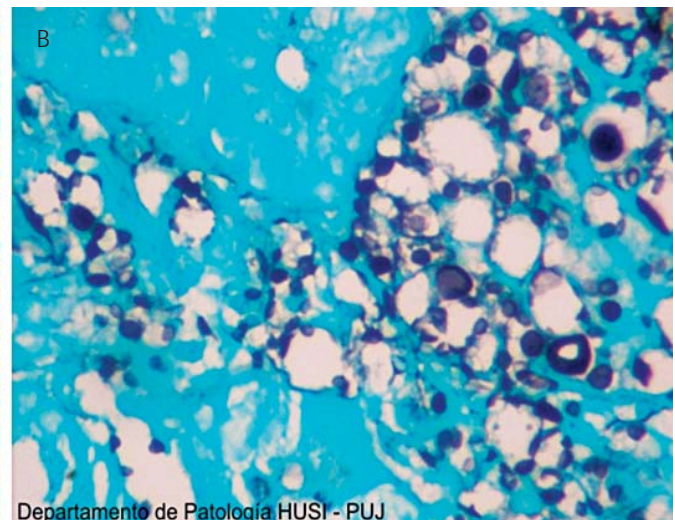
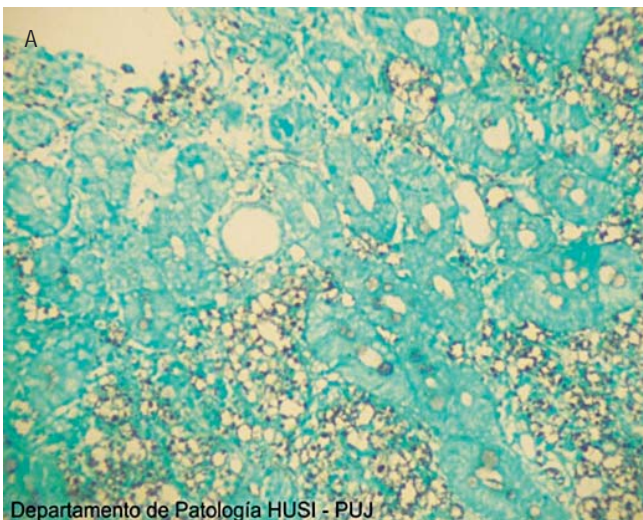
A pesar de que el uso extenso de la terapia antirretroviral ha disminuido la incidencia de criptococosis en países desarrollados, la incidencia y la mortalidad son muy altas en áreas donde los casos de VIH no controlados persisten, y el acceso a terapia antirretroviral es limitado. Está estimado que el número de casos de pacientes con criptococosis y VIH es de aproximadamente un millón de casos anuales a nivel mundial (2).

Se conoce que a pesar del cuidado médico intensivo y la disponibilidad de terapia antirretroviral, la enfermedad tiene altas tasas de mortalidad, por ejemplo, criptococosis meníngea está relacionada con una mortalidad a 3 meses de 20%. La mortalidad está estimada a 100% en el periodo de 2 semanas posterior a la consulta, en pacientes que no reciban terapia antifúngica (2).

El *Cryptococcus neoformans* es un organismo ubicuo que se encuentra una reserva natural en suelos ricos en excrementos de aves. La defensa natural contra este hongo depende principalmente de inmunidad mediada por células, principalmente linfocitos T CD4 juegan un papel central (3).

*Cryptococcus neoformans* ha sido reconocido como un oportunista micótico fatal en los últimos años, principalmente en estados de inmunosupresión. Aunque es un patógeno principalmente del sistema nervioso central, puede infectar a una gran variedad de órganos (4).

Existen condiciones identificadas que predisponen a los pacientes a la infección primaria con o sin propagación diseminada por *cryptococcus neoformans*, como son el síndrome de Cushing, trasplante de órganos, leucemias y linfomas, cirrosis y diabetes (3).



**Figura 13.** Biopsia de la lesión esofágica elevada. Patología del paciente: Infección micótica compatible con criptococosis. A. Plata 10x; B. Plata 40x. Servicio de Patología. HUSI

Es importante resaltar que también se han reportado casos en grupos heterogéneos de pacientes que reciben altas dosis de esteroides, anticuerpos monoclonales como alentuzumab e infliximab y/o otros agentes inmunosupresores (2).

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Los patógenos oportunistas rompen la línea de defensa del huésped, mientras que los patógenos no oportunistas inducen un defecto fundamental en el sistema inmunológico o eluden los mecanismos normales de defensa para infectar a sus huéspedes (1).

El *Cryptococcus neoformans* infecta preferentemente individuos inmunocomprometidos. Las células CD4 y CD8 son necesarias para la eliminación efectiva de *Cryptococcus* en modelos murinos. Esto sugiere que el mismo posee los factores de virulencia para eludir la defensa inicial del sistema inmune. La cápsula de polisacárido es el factor de virulencia de mayor potencia de virulencia del *Cryptococcus neoformans* (1).

La cápsula se une a moléculas del complemento eficientemente. El *Cryptococcus neoformans* también afecta el sistema inmunitario innato a través de la producción de antioxidantes como melanina, superóxido dismutasa y manitol que neutralizan moléculas efectoras específicas del sistema inmune innato. Otros factores de virulencia incluyen fosfolipasa, que funciona a través de la desestabilización de las membranas celulares del huésped, ureasa, que altera el pH y proteinasas que degradan las proteínas del huésped (1).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección ocurre a través de la vía respiratoria, y manifestaciones extrapulmonares ocurren como resultado de la diseminación hematogena. Mientras que el sistema nervioso central es el sitio más comúnmente afectado en criptococosis sintomática, han sido reportados una gran variedad de sitios extraneurológicos, incluyendo varias partes del tracto gastrointestinal (3).

La infección por criptococosis es vista en pacientes con menos de 200 CD4 y se manifiesta con hallazgos pulmonares, en el sistema nervioso central y ocular, siendo los infiltrados pulmonares y la meningoencefalitis los más comunes (4).

*Cryptococcus neoformans* es el agente etiológico más frecuente en meningoencefalitis en pacientes inmunosuprimidos y no inmunosuprimidos. Durante la infección el hongo es observador en forma de levadura y es solo ocasionalmente visto como hifa (formas filamentosas) o pseudohifa (5).

## CRIPTOCOCOSIS GASTROINTESTINAL Y OTRAS PATOLOGÍAS DIGESTIVAS

La criptococosis gastrointestinal ha sido reportada como hallazgo aislado como en enfermedad diseminada. Aunque hay una mayor incidencia de la enfermedad, atribuir la clínica gastrointestinal a la criptococosis es extremadamente inusual (4).

En los pacientes con VIH, usualmente *Cryptosporidium parvum* y CMV son los causantes de úlceras gástricas e inflamación, pero otros microorganismos como toxoplasma Gondii, *Leishmania donovani*, *Treponema pallidum*, complejo micobacterium avium, *Bartonella Henselae* y *Criptococo neoformans* se han visto involucrados (4).

Los pacientes con VIH pueden presentar clínica gastrointestinal asociada a infección por oportunistas caracterizada por náuseas, vómitos, saciedad precoz, anorexia, dolor abdominal y hematemesis. La gastritis por citomegalovirus o el sarcoma gastrointestinal pueden estar asociados a afectación extragástrica (6).

El sarcoma de Kaposi gastrointestinal puede estar asociado con infección por herpes virus tipo 8, y complica la enfermedad cutánea hasta en 50% de los pacientes, principalmente afectando el estómago. La afectación de intestino delgado y colon, ocurre en paciente con inmunodeficiencia muy avanzada. La afectación del intestino delgado usualmente produce distensión, náuseas, dolor cólico, diarrea profusa que puede estar asociada a malabsorción y pérdida de peso (6).

La mayoría de las infecciones oportunistas en VIH ocurren con conteo de CD4 menores de 200. El citomegalovirus es el virus más comúnmente implicado en la afectación del tracto gastrointestinal en estos pacientes. Las infecciones por micobacterias también son frecuentes, y la coinfección se ha visto en más de 40% de los casos. Infecciones por micobacterias se pueden presentar como diarrea y dolor abdominal (7).

Un autor examinó los informes de la autopsia de 24 pacientes diagnosticados con criptococosis pulmonar o diseminada y encontró que un tercio de ellos tenía evidencia de participación gastrointestinal, que afecta, en orden de frecuencia, el colon, esófago, estómago y el intestino delgado. En todos los 8 casos hubo una condición predisponente subyacente de inmunosupresión y en 7 de los 8 hubo participación de varios otros sitios extrapulmonares (8).

## LA AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL POR *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* ES EXTREMADAMENTE RARA

En una serie de 68 pacientes con criptococosis y SIDA como diagnóstico premortem, ninguno tuvo afectación

gastrointestinal. En otra serie mayor de 106 pacientes con SIDA y criptocosis, la enfermedad gastrointestinal no fue reportada en ningún paciente (8).

Documentado por Laguna, et al, más de 90% de los pacientes con VIH experimentan síntomas gastrointestinales durante el curso de su enfermedad. Infecciones oportunistas gastrointestinales son más comunes en esófago y en el intestino, siendo menos comunes en el estómago.

También se ha reportado caso de paciente con peritonitis, que fue llevado a laparotomía exploradora, evidenciando perforación yeyunal, revelando las biopsias criptococosis. Este es un caso con clínica de presentación inusual en paciente VIH positivo (7).

Se ha reportado casos de criptococosis gástrico con herpes esofágico, como presentación inicial en paciente con SIDA (4).

En un paciente africano con SIDA que consultó por hematoquecia, se realizó un diagnóstico de ulceración anal criptocócica (3).

## HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS EN LA CRIPTOCOCOSIS DIGESTIVA Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Las lesiones endoscópicas por criptococosis se han presentado como nódulos, úlceras y placas (7). Igualmente se ha descrito que la mucosa puede tener un aspecto amarillento fino granular (8).

Las lesiones gástricas pueden evidenciarse endoscópicamente como pólipos inflamatorios o erosiones no específicas. Las lesiones duodenales se pueden observar como placas blanquecinas múltiples (8).

El diagnóstico de criptococosis gastrointestinal es difícil por escasez del microorganismo, falta del reconocimiento del hongo en las biopsias, ya que presenta positividad de cadenas de mucina (4).

Los hemocultivos en pacientes con enfermedad diseminada son positivos hasta en 50% de los casos (9).

Hay casos reportados de presentación inicial de criptococosis diseminada, como criptococosis gastroduodenal. El compromiso gastrointestinal por *Cryptococcus neoformans* ha tenido pobres resultados (7).

## TRATAMIENTO

La duración total del tratamiento antifúngico para pacientes con criptococemia o criptococosis con o sin meningocelitis en pacientes inmunosuprimidos con VIH, como es el caso de nuestro paciente, está determinado que son 12 meses. La inducción abarca de 4 a 6 semanas con anfotericina B deoxicolato a dosis de 0,7-1 mg/kg/día endovenoso más flucitosina 100 mg/kg diario oral dividido

en 4 dosis al menos por 2 semanas, seguido por fluconazol a 6 mg/kg día (400 mg/día) por al menos 8 semanas más. Formulaciones lipídicas pueden sustituir la anfotericina B sobre todo en pacientes con disfunción renal o predisposición a esta (2).

Otra opción de inducción es la anfotericina B más fluconazol 800 mg día durante 2 semanas, seguido de fluconazol solo diario 800 mg/día por al menos 8 semanas (2).

Luego sigue la terapia de consolidación que se trata de fluconazol 400 mg/día por 8 semanas y para la terapia de mantenimiento, se debe completar igual o más de un año con fluconazol 200 mg/día o itraconazol 400 mg/día (2).

La terapia antirretroviral se debe iniciar de 2-10 semanas luego de comenzar el tratamiento antifúngico. Es importante considerar suspender los antirretrovirales si el paciente tiene más de 100 células CD4 y carga viral indetectable o muy baja al menos sostenida durante 3 meses. Se debe reconsiderar reiniciar la terapia antirretroviral en pacientes que disminuyen el nivel de 100 CD4 (2).

A menudo, injustamente ignorado como una publicación de menor categoría, el reporte de un caso es un recurso valioso para compartir recursos educativos y de reflexión de nuestros más desafiantes casos. Informes de casos son también una gran introducción para residentes de Gastroenterología al mundo de la publicación académica. Estos casos informan, educan y promueven el debate y son un humilde recordatorio de que las cosas en la medicina no son siempre como parecen y que las enfermedades no leen los libros de texto (10).

En este caso en particular, no se pensó que el paciente pudiese tener afectación digestiva de la infección micótica, debido a su baja incidencia en la práctica clínica, atribuyéndose hallazgos endoscópicos a otras patologías infecciosas vs. neoplásicas.

Consideramos importante reportar este caso, ya que en Colombia no han sido reportados casos de criptococosis esófago-gastrointestinal. En un trabajo de recolección de casos en 9 años en Colombia, se identificaron 891 (95,7%) casos de neurocriptococosis, 27 (2,9%) de formas pulmonares, 5 (0,5%) de lesiones cutáneas, 2 (0,2%) de ganglionares, 2 (0,2%) de úlceras orofaríngeas y un caso (0,1%) de cada una de las siguientes formas clínicas: peritonitis, lesión hepática, celulitis de los miembros inferiores e infección de las vías urinarias, sin reporte de afectación esófago-gastroduodenal (11). Igualmente, según nuestra búsqueda y conocimiento, no hay casos reportados en América Latina.

## Agradecimientos

Servicio de Patología. Hospital Universitario San Ignacio.

## REFERENCIAS

1. Shaunna M. Huston, Christopher H. Mody. Cryptococcosis: An Emerging Respiratory Mycosis. Department of Medical Science, University of Calgary, Alberta, Canada. *Clinics in Chest Medicine* 2009; 30(2): 253-64.
2. Perfect, Jhon et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010. Update by the Infectious Diseases Society of America IDSA. 2010.
3. Chaitowitz, Mark; Marie-Leen Shaw; Mokoena, Taole R. Gastrointestinal cryptococcosis presenting as spontaneous jejunal perforation in a non-immunocompromised Host. *Digestive Diseases and Sciences* 2003; 48: 1196-9.
4. Rupashree Sundara, Lakshmi Raoa. Gastric cryptococcal infection as an initial presentation of AIDS: a rare case report). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2011; 4: 79-80.
5. Xiaorong Lin. *Cryptococcus neoformans*: Morphogenesis, infection, and evolution. Review Article *Infection. Genetics and Evolution* 2009; 9: 401-416.
6. Mandell, Douglas, Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. 2009.
7. Saha S, Agarwal N, Srivastava A, Kumar A. Perforation peritonitis due to gastrointestinal cryptococcosis as an initial presentation in an AIDS patient. *Singapore Med J* 2008; 49(11): e305-7.
8. Naga Chalasani, et al. Endoscopic features of gastroduodenal cryptococcosis in AIDS. *Gastrointestinal Endoscopy* 1997.
9. T Ferry, B Ponceau, JB Gaultier, MA Piens, F Biron, S Picot, C Chidiac, D Peyramond. Disseminated cryptococcosis and histoplasmosis co-infection in a HIV-infected woman. *France Journal of Infection* 2005; 51(3): 173-176.
10. Bhavesh B Shah. "Just write it up" the art of writing a case report in Gastroenterology. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 70(5): 977-979.
11. Lizarazo J, Linares M, et al (Grupo colombiano para el estudio de la criptococosis). Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica* 2007; 27: 94-109.