

## REPORTE DE CASO

# Criptococosis: una causa de insuficiencia adrenal. Reporte de caso y revisión de la literatura

JUAN DAVID SALCEDO<sup>1</sup>, CRISTHIAN ANDREY VERA<sup>2</sup>, LUIS FERNANDO JARAMILLO<sup>3</sup>

## Resumen

La criptococosis es una infección micótica sistémica causada por la levadura encapsulada del género *Cryptococcus*. Se adquiere por inhalación de partículas infecciosas (basidiosporas) que ocasionan una infección primaria pulmonar (usualmente asintomática). Puede diseminarse a cualquier órgano, habitualmente en pacientes inmunosuprimidos, y producir variedad de manifestaciones clínicas, entre estas insuficiencia adrenal. La forma diseminada tiene predilección del sistema nervioso central y causa meningoencefalitis, un proceso fatal sin tratamiento. El artículo presenta el caso de un hombre de 61 años de edad, VIH negativo, con insuficiencia adrenal como consecuencia de criptococosis diseminada.

**Palabras clave:** criptococosis, micosis, insuficiencia adrenal.

**Title: Cryptococcosis: A Cause of Adrenal Insufficiency. A Case Report and Literature Review**

- 
1. Médico interno, Departamento de Patología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
  2. Médico residente de primer año de Patología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
  3. Médico patólogo, Hospital Universitario San Ignacio. MSc. Profesor asociado, Departamento de Patología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 02/06/2015

Revisado: 03/06/2015

Aceptado: 03/06/2015

Juan David Salcedo *et al.* Criptococosis: una causa de insuficiencia adrenal. Reporte de caso y revisión de la literatura

## Abstract

Cryptococcosis is a systemic fungal infection caused by the *Cryptococcus* encapsulated yeast. It is acquired through inhalation of contagious particles (basidiospores), causing a primary pulmonary infection (frequently asymptomatic). Then, it may disseminate to any organ, usually in immunosuppressed patients, with a wide variety of clinical manifestations, including adrenal insufficiency. Disseminated cryptococcosis preferentially affects the CNS, causing meningoencephalitis, a lethal process if untreated. We present a case of a 61-year-old HIV negative male with adrenal insufficiency caused by disseminated cryptococcosis.

**Key words:** cryptococcosis, mycoses, adrenal insufficiency.

## Introducción

La criptococosis es una infección micótica sistémica causada por la levadura encapsulada del género *Cryptococcus*, en el cual existen dos especies patógenas, cinco serotipos capsulares y ocho genotipos moleculares: especie *C. neoformans* (serotipos A, D y AD; así como genotipos VNI, VNII, VNIII y VNIV) y especie *C. gatti* (serotipos B y C; genotipos VGI, VGII, VGIII y VGIV) [1-6]. Tanto el *C. neoformans* como el *C. gatti* pertenecen al filo Basidiomycota, por su reproducción sexuada con formación de basidiosporas, específicamente al género *Filobasidiella* [3-5]. El *C. neoformans* tiene una distribución geográfica universal: se encuentra en el suelo contaminado por heces de palomas [7-9]. Afecta principalmente a pacientes inmunoafectados [3]. El *C. gatti* es más

prevalente en áreas tropicales y subtropicales de Australia, África, Asia, sur de California y Suramérica. Está asociado al hábitat de los árboles del género *Eucalyptus*. Su infección es menos frecuente que por *C. neoformans*, pues usualmente afecta a pacientes inmunocompetentes [3].

La criptococosis se consideraba una enfermedad poco frecuente antes de la aparición de la epidemia del VIH, en 1981, pues se reportaba una incidencia anual de 0,8 casos por millón de habitantes [2]. Actualmente, sin embargo, alrededor del 90% de los casos mundiales de criptococosis están asociados con infección por VIH [1,3], con una prevalencia en pacientes con sida del 2,9% al 13,3% [2].

La infección en humanos ocurre por la inhalación de blastoconidias del criptococo [3-5,7]. Dentro de los factores de virulencia se resalta su capacidad de crecer a una temperatura corporal de 37°C, una cápsula de polisacáridos que inhibe la fagocitosis (glucuronoxilomannan y glucuronoxylomanogalactan), y la producción de melanina a partir de catecolaminas, lo cual podría explicar su neurotropismo [3-5]. Produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas, inicialmente como una infección pulmonar asintomática que puede diseminarse y afectar cualquier órgano, con predilección del sistema nervioso central (usualmente en pacientes VIH positivos) [3].

La criptococosis diseminada puede afectar la glándula suprarrenal y ser una causa infecciosa de insuficiencia adrenal [10]. Inicialmente descrita en 1855 por Thomas Addison, la insuficiencia adrenal es un trastorno potencialmente fatal [10]. Se clasifica, según su etiología, en insuficiencia primaria (trastorno intrínseco de la corteza adrenal), secundaria (trastorno de la hipófisis que disminuye la secreción de corticotropina) o terciaria (trastorno hipotalámico que inhibe la secreción de la hormona liberadora de corticotropina o arginina vasopresina) [10,11].

La insuficiencia primaria tiene una prevalencia en Europa de 93-144 casos por millón de habitantes y puede ocurrir a cualquier edad, principalmente en mujeres entre los 30 y los 50 años [10]. Hasta la primera mitad del siglo XX, la adrenalitis por tuberculosis era la causa más frecuente. Hoy en día, sin embargo, la adrenalitis autoinmune es la etiología más común en países desarrollados, pues se han detectado anticuerpos contra la enzima 21-hidroxilasa en el 85% de los casos. Además de la tuberculosis, otras causas de adrenalitis infecciosa incluyen: infección por VIH-1, sífilis, tripanosomiasis africana (*Trypanosoma brucei*) e infecciones micóticas oportunistas (histoplasmosis, criptococosis o coccidioidomicosis) [10,11]. Otras causas de insuficiencia adrenal primaria son las metástasis (tumores primarios de pulmón, estómago, seno y

colon), el linfoma primario adrenal, la amiloidosis, la hemocromatosis, la hemorragia adrenal bilateral —asociada con sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) o al síndrome antifosfolípido— y la producida por medicamentos —ketoconazol, fluconazol, fenobarbital, heparina, warfarina, entre otros— [10,11]. La etiología genética por déficit de la 21-hidroxilasa es la causa más común en niños [10].

La insuficiencia adrenal secundaria es más común que la primaria, con una prevalencia de 150-280 casos por millón de habitantes. Ocurre en trastornos como tumores, irradiación o cirugías de la hipófisis, así como en procesos infecciosos o infiltrativos (tuberculosis, hemocromatosis, sarcoidosis, histiocitosis X o granulomatosis de Wegener) [11]. La causa más común de insuficiencia adrenal terciaria es la administración exógena crónica de glucocorticoides que suprime la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de corticotropina, aunque también se asocia con trauma, cirugía o irradiación hipotalámica, y con algunos medicamentos (mifepristona, clorpromacina o imipramina) [10].

En este artículo se presenta el caso de un hombre de 61 años de edad, VIH negativo, con un cuadro clínico de insuficiencia adrenal, en quien inicialmente se sospechó tuberculosis miliar contra una neoplasia, debido a una insuficiencia tanto pulmonar como adrenal.

Finalmente, el diagnóstico patológico determinó criptococosis diseminada.

### Presentación del caso

El caso corresponde a un hombre de 61 años de edad, quien consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de cuatro meses de evolución consistente en dolor abdominal difuso de predominio en hemiabdomen izquierdo, tipo cólico, no irradiado, de intensidad severa en el momento de su consulta. Como síntomas asociados presentaba astenia, adinamia, pérdida de 11 kilogramos de peso, vómito y deposiciones líquidas sin moco ni sangre. No había historia de fiebre o síntomas neurológicos. Como antecedentes refería tabaquismo de un paquete/año durante los últimos 50 años, y consumo de licor hasta la embriaguez durante los últimos 35 años. No tenía historia de enfermedades, alergias o procedimientos quirúrgicos previos, ni consumía ningún medicamento. En la revisión por sistemas, el paciente presentaba desde hacía cuatro meses tos seca asociada con dolor torácico bilateral.

En el examen físico se encontró un paciente en regular estado general, somnoliento, caquético, afebril, hipotenso y taquicárdico, con una frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno al aire ambiente normales. En la inspección general, se evidenció una leve hiperpigmentación cutánea con predominio en mucosa oral. Presentaba ruidos cardia-

cos normales, con una disminución global de ruidos respiratorios. El abdomen presentaba ruidos intestinales positivos, no presentaba dolor a la palpación ni signos de irritación peritoneal. En el examen neurológico presentaba hipoprosexia y bradilalia, sin signos de focalización.

En los exámenes de laboratorio se encontró hipoglucemia de 72 mg/dl, hiponatremia de 102 mEq/l, hiperpotasemia de 5,5 mEq/l, hipoalbuminemia de 3,2 g/dl, con elevación de azoados de Cr 1,15 y nitrógeno ureico sanguíneo de 25,5 respecto al control previo (Cr 0,97 y nitrógeno ureico sanguíneo 23). El hemograma mostraba hemoglobina de 13,7 g/dl sin presencia de leucocitosis ni neutrofilia. Las pruebas de función hepática se encontraban dentro de los límites normales. La radiografía de tórax mostró un patrón micronodular diseminado de manera difusa bibasal. La tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis mostró aumento del tamaño de las glándulas suprarrenales de 22 mm, de probable origen metastásico, con diagnóstico diferencial de una enfermedad granulomatosa crónica.

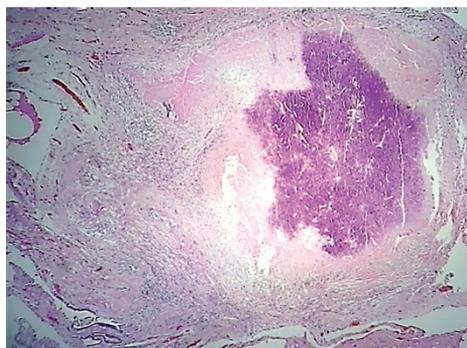
Se consideró un paciente con síndrome constitucional en estudio, con sospecha de tuberculosis miliar vs. neoplasia, dada la presencia tanto de insuficiencia pulmonar como adrenal, y como segundo diagnóstico una sospecha de insuficiencia adrenal primaria

en crisis adrenal, dados los hallazgos clínicos y de laboratorio. El paciente fue trasladado a la unidad de cuidado intensivo, por la presencia de choque con hipotensión, taquicardia y oliguria refractarias a resucitación con líquidos endovenosos, y se inició suplencia con corticoide endovenoso. El resultado del cortisol en el plasma fue de 4,68 µg/dl, reportado como normal. Sin embargo, la toma de muestra se realizó en horas de la tarde, debido a la necesidad de iniciar tratamiento con corticoide de forma inmediata (si bien, para una adecuada interpretación, esta prueba de laboratorio debe realizarse a las 8:00 de la mañana).

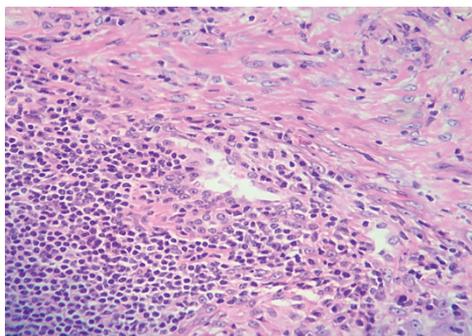
Durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos, los hemocultivos y los estudios de función tiroidea fueron normales. Se realizó una tomografía computarizada de tórax que mostró un extenso enfisema centrolobulillar con patrón micronodular de opacidad en vidrio esmerilado, que hacía sospechar una enfermedad metastásica y una patología infecciosa agregada. Se inició tratamiento antituberculoso empírico por alta sospecha de tuberculosis miliar. Cuando el paciente presentó estabilidad hemodinámica, fue trasladado a piso para continuar su manejo intrahospitalario. La fibrobroncoscopia y el lavado broncoalveolar (BAAL) fueron negativos para malignidad, con coloraciones de ácido peryódico de Schiff (PAS), plata, Ziehl-Neelsen y PCR para *M. tu-*

*berculosis* negativas. Posteriormente, el paciente fue llevado a cirugía para toma de biopsia en cuña pulmonar, sin complicaciones.

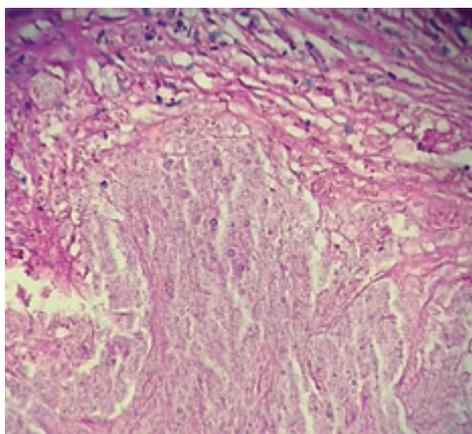
En el estudio de patología se encontró pérdida de la arquitectura pulmonar con presencia de abundantes granulomas, con necrosis central y células gigantes multinucleadas sin evidencia de malignidad (figura 1), asociado con una densa fibrosis intersticial, panalización subpleural con infiltrado de predominio linfocitario (figura 2). En las coloraciones de histoquímica para PAS (figura 3) y plata (figura 4) se observaron estructuras levaduriformes con realce de su cápsula sugestivas de criptococo. La tinción de Ziehl-Neelsen para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) fue negativa (figura 5). Se consideró un diagnóstico de neumonía intersticial usual sobre un proceso granulomatoso crónico infeccioso micótico, sugestivo de criptococosis pulmonar.



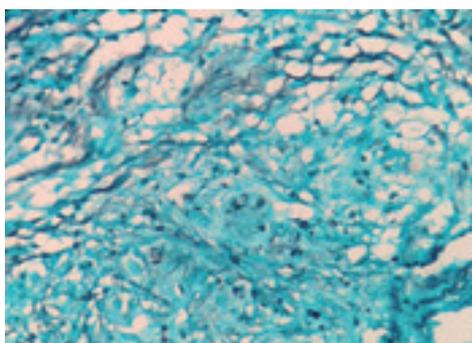
**Figura 1.** Presencia de granulomas, con necrosis central y células gigantes multinucleadas. Hematoxilina eosina, 10X



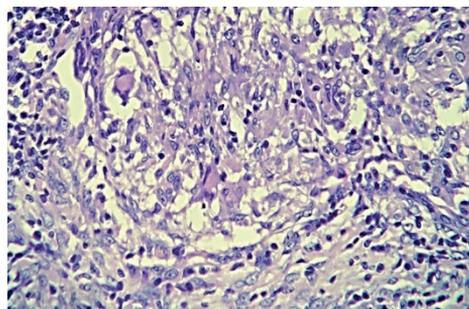
**Figura 2.** Infiltrado de predominio linfohistiocitario. Hematoxilina eosina, 40X



**Figura 3.** Coloración de PAS, 40X: presencia de estructuras levaduriformes con realce de su pared sugestivas de criptococo (flechas)



**Figura 4.** Coloración de plata, 40X: presencia de estructuras levaduriformes con realce de su pared sugestivas de criptococo (flechas)



**Figura 5.** Tinción de Ziehl-Neelsen modificado, 40X. Negativa para BAAR

Se inició manejo antifúngico con anfotericina B más flucitosina con un diagnóstico definitivo de criptococosis diseminada con insuficiencia pulmonar y adrenal. El reporte de PCR para *M. tuberculosis* en el tejido pulmonar fue negativo, por lo cual se suspendió el tratamiento antituberculoso. Se realizaron estudios para descartar inmunosupresión asociada, con reporte de VIH negativo y recuentos normales de CD4. Los estudios de líquido cefalorraquídeo fueron negativos para PCR de *M. tuberculosis*, con coloraciones Gram, antígeno de criptococo, tinta china, hidróxido de potasio y Ziehl-Neelsen negativas, por lo que se descartó criptococosis meníngea. El paciente presentó mejoría clínica tras dos semanas de manejo antifúngico, y fue dado de alta.

## Discusión

### *Criptococosis*

La criptococosis diseminada se relaciona con defectos en la inmunidad celular

mediada por células T, como: sida, inmunosupresión asociada con trasplante de órgano sólido, neoplasias hematolinfoides (enfermedad de Hodgkin, linfomas, leucemia linfocítica crónica), corticoterapia a altas dosis ( $\geq 20$  mg diarios de prednisona), diabetes mellitus, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), síndromes de hiperinmunoglobulina IgM e IgE y linfopenia CD4 no asociada a VIH [1,3,7-9]. Sin embargo, la forma diseminada de esta patología también puede presentarse en individuos inmunocompetentes [2,3].

La criptococosis diseminada puede afectar cualquier órgano, con afectación pulmonar de los sistemas nervioso, cutáneo, ocular, genitourinario y adrenal, entre otros, y hacer parte de las causas infecciosas de la insuficiencia adrenal.

La afectación pulmonar varía desde una infección asintomática en el 30% de pacientes inmunocompetentes hasta una neumonía potencialmente fatal (usualmente en inmunosuprimidos). Puede presentarse con fiebre, tos productiva, dolor torácico, pérdida de peso e, incluso, falla respiratoria aguda [1]. El hallazgo más común en la tomografía computarizada son los nódulos pulmonares múltiples, pequeños y bien definidos (criptococoma) [3,7] en asociación con el signo del halo [8]. Otras manifestaciones incluyen áreas de consolidación segmentaria o lobar, patrón

reticulonodular [8], linfadenopatía, derrame pleural y cavitación [7].

Por lo regular, la afectación del sistema nervioso central ocurre en pacientes VIH positivos con un recuento de CD4  $< 100/\mu\text{l}$ , que se manifiesta como un cuadro de meningoencefalitis aguda o subaguda, o como un proceso pseudotumoral con efecto de masa (criptococoma). Se manifiesta con fiebre, cefalea, vómito, alteración del estado de conciencia, fotofobia, convulsiones, rigidez nuchal y oftalmoplejia [2,3]. La punción lumbar muestra una gran presión de apertura, con un líquido cefalorraquídeo claro e incoloro, pleocitosis linfocítica, hiperproteíorraquia e hipoglucoorraquia [3]. La afectación ocular ocurre en el 45% de pacientes con compromiso del sistema nervioso central [1], con papiledema, alteraciones visuales y parálisis del nervio abducens [3].

La afectación cutánea es infrecuente y se considera un hallazgo centinela en los casos de criptococosis diseminada. Ocurre en el 6% de pacientes con sida [2,3], y frecuentemente inicia como una pápula indolora que se ulcera en el centro, similar al molusco contagioso, aunque puede manifestarse con cualquier tipo de lesión cutánea [1-3]. El daño genitourinario afecta la próstata y se presenta de forma asintomática. También existen reportes de criptococemia, peritonitis, afectación ósea (lesiones osteolíticas) y artritis por criptococo [1-3].

### ***Insuficiencia adrenal***

La afectación por criptococo de la glándula suprarrenal se manifiesta como insuficiencia adrenal, que es parte de las causas infecciosas no tuberculosas de la adrenalitis. Las principales manifestaciones clínicas de insuficiencia adrenal incluyen: cansancio, anorexia, pérdida de peso, mareo, hipotensión ortostática, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, mialgias, artralgias, mareo, hiponatremia, hipoglucemia, anemia normocítica, linfocitosis y eosinofilia [10,11].

En la insuficiencia primaria existen hallazgos únicos que ayudan a diferenciarla de causas centrales, como la hiperpotasemia —pues en las causas primarias existe déficit tanto de glucocorticoide como de aldosterona— [10,11] y la hiperpigmentación cutánea —el decrecimiento de glucocorticoide en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que disminuye el mecanismo de retroalimentación negativa e incrementa la producción del polipéptido proopiomelanocortina (POMC), un precursor tanto de la corticotropina como de la hormona estimulante de melanocitos— [10]. La insuficiencia adrenal secundaria, por el contrario, se asocia con hallazgos de hipopituitarismo como hipotiroidismo, amenorrea, disminución de vello axilar y púbico, hipogonadismo, déficit de crecimiento/pubertad tardía o diabetes insípida [10].

### ***Diagnóstico***

Para el diagnóstico de criptococosis pueden utilizarse diferentes muestras de fluido o tejidos, como líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, nodos linfáticos, piel, pulmón o médula ósea [1,3]. Siempre deben tomarse hemocultivos y realizar punción lumbar para descartar afectación meníngea [2,3]. Pueden utilizarse los siguientes métodos:

- a) Visualización microscópica directa en líquido cefalorraquídeo o BAAL: se utiliza tinción de tinta china o microscopía de contraste de fases, siendo positivo en el 50% de los casos de criptococosis meníngea [1-3].
- b) Serología: la aglutinación látex de antígeno capsular en el líquido cefalorraquídeo tiene una sensibilidad de más del 90% y una alta especificidad [2,3]. En el suero pueden ocurrir falsos positivos en la presencia de factor reumatoideo y su aplicación no se ha estudiado completamente [1,3].
- c) Cultivo: el aislamiento en cultivo del criptococo en agar Sabouraud se produce a temperatura de 37 °C tras 3 a 4 días de incubación. Este microorganismo hidroliza la urea, produce melanina a partir de catecolaminas y no fermenta carbohidratos, por lo cual no asimilan lactosa [1-3].
- d) Histopatología: ante la sospecha de criptococosis pulmonar siempre

debe realizarse biopsia, ya que el BAAL no permite un diagnóstico definitivo [3]. Pueden utilizarse distintos tipos de tejido para las coloraciones histológicas, incluyendo: pulmón, cerebro, médula ósea, entre otros [1]. En la hematoxilina y la eosina se evidencian estructuras esféricas entre 5 y 12  $\mu\text{m}$ , pálidas, con doble pared, rodeadas de una amplia cápsula sin realce. Las tinciones de plata y PAS tiñen la pared celular del criptococo de color negro y magenta, respectivamente. Por el contrario, las tinciones Mucicarmin y Alcian Blue tiñen la cápsula de color rojo y azul, respectivamente [1,3].

Los cambios histológicos varían de acuerdo con el tipo de paciente: en pacientes inmunocompetentes, la criptococosis produce (a excepción del cerebro) una reacción inflamatoria importante con formación de granulomas no caseificantes con células gigantes y un infiltrado linfocitario periférico. En pacientes inmunosuprimidos, por el contrario, se evidencia una pobre reacción inflamatoria sin granulomas con mayor cantidad de levaduras, con formación de pseudoquistes tipo jalea rellenos de levaduras [3]. En el sistema nervioso central, tanto de inmunocompetentes como de inmunosuprimidos, se evidencian levaduras encapsuladas que le otorgan un aspecto gelatinoso al espacio subaracnoideo y penetran el pa-

rénquima cerebral a través de los espacios de Virchow-Robin [3].

## Conclusiones

En esta oportunidad se presentó el caso de un paciente VIH negativo con insuficiencia adrenal por criptococosis. Si bien la adrenalitis autoinmune es la causa más frecuente de insuficiencia adrenal primaria, seguida de la adrenalitis tuberculosa, dentro del diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta las micosis sistémicas, especialmente en países tropicales donde existe una alta prevalencia de estas patologías.

## Referencias

1. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(3):507-44, v-vi.
2. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16(4):837-74, v-vi.
3. Negroni R. Cryptococcosis. *Clin Dermatol.* 2012;30(6):599-609.
4. Srikanta D, Santiago-tirado FH, Doering TL. *Cryptococcus neoformans*: historical curiosity to modern pathogen. *Yeast.* 2014;31(2):47-60.
5. Bovers M, Hagen F, Boekhout T. Diversity of the *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* species complex. *Rev Iberoam Micol.* 2008;25(1):S4-12.
6. Kwon-chung KJ, Varma A. Do major species concepts support one, two or more species within *Cryptococcus neoformans*? *FEMS Yeast Res.* 2006;6(4):574-87.

7. Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. *Radiology*. 2005;236(1):326-31.
8. Zinck SE, Leung AN, Frost M, Berry GJ, Müller NL. Pulmonary cryptococcosis: CT and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(3):330-4.
9. Wu B, Liu H, Huang J, Zhang W, Zhang T. Pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Clin Invest Med*. 2009;32(1):E70-7.
10. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014;383(9935):2152-67.
11. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996;335(16):1206-12.

---

**Correspondencia**

Juan David Salcedo

[juan-salcedo@javeriana.edu.co](mailto:juan-salcedo@javeriana.edu.co)

---