

CRIOCOCCOSIS PULMONAR EN PACIENTE NO HIV

ALEJANDRO AVILÉS-SALAS^{1,5}, MANUEL ALEJANDRO GONZALEZ-ADAME¹, IRENE GONZÁLEZ- NAVA¹,
CAROLINA PÉREZ-JIMÉNEZ², OSCAR ARRIETA^{3,4}

¹Departamento de Patología, ²Departamento de Infectología, ³Departamento de Oncología Torácica,
⁴Dirección General, Instituto Nacional de Cancerología, México, ⁵Facultad de Medicina, Universidad Nacional
Autónoma de México, México

Dirección postal: Alejandro Avilés-Salas, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando 22, Sección XVI, Tlalpan 14080 Ciudad de México, México

E-mail: alejandroaviles2001@yahoo.com

Recibido: 18-VI-2025

Aceptado: 22-X-2025

Resumen

La criptococosis es una enfermedad oportunista y condicional. Los pulmones y el sistema nervioso central son los órganos más comúnmente afectados por *Cryptococcus*. La mayoría de los pacientes con criptococosis pulmonar son inmunocomprometidos, tales como síndrome de inmunodeficiencia adquirida, inmunosupresión por fármacos y neoplasias hematológicas. Presentamos el caso de un hombre inmunocompetente de 46 años de edad con diabetes mellitus, que presentó tos, dolor torácico y pérdida de peso. La tomografía de tórax mostró nódulo pulmonar de 8.5 cm, de eje mayor en el lóbulo superior derecho. Se tomó biopsia guiada por tomografía para establecer el diagnóstico. En el estudio de patología se observaron estructuras redondas con gemación asimétrica con las tinciones de PAS con diastasa, metenammina de plata de Grocott y mucicarmín, morfológicamente consistentes con *Cryptococcus sp*. El antígeno sérico de criptococo fue positivo. Una vez confirmado el diagnóstico de criptococosis pulmonar, el paciente se medicó con fluconazol 400 mg/día vía oral por 6 meses. La respuesta al tratamiento fue categorizada con resolución parcial y se decidió realizar lobectomía superior derecha. La criptococosis pulmonar en pacientes no HIV es una enfermedad relativamente común y en algunos casos difícil de diferenciar de cáncer de pulmón.

Palabras clave: criptococosis, criptococosis pulmonar, pacientes no HIV

Abstract

Pulmonary cryptococcosis in a non-HIV patient

Cryptococcosis is an opportunistic and conditional disease. The lungs and central nervous system are common organs invaded by *Cryptococcus*. Most patients with pulmonary cryptococcosis are immunocompromised, such as acquired immune deficiency syndrome, subjects with immunosuppressive drugs and hematological malignancies. We present an immunocompetent 46-year-old man with diabetes mellitus, who had cough, chest pain and weight loss. Computed tomography of thorax demonstrated a pulmonary nodule in the right upper lobe, measuring 8.5 cm. To confirm the diagnosis, the patient underwent CT-guided biopsy of the nodule. Pathology revealed round structures with asymmetric budding on Periodic acid-Schiff-diastase, Grocott methenamine silver and mucicarmine stains, morphologically compatible with *Cryptococcus sp*. Serum cryptococcal antigen was positive. Once the diagnosis of isolated pulmonary cryptococcosis was confirmed, the patient was treated with oral fluconazole 400 mg daily for 6 months. The treatment response was categorized as partial resolution, and the patient underwent a right upper lobectomy. Pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients is a relatively common, and in some of them is difficult to differentiate from lung cancer.

Key words: cryptococcosis, pulmonary cryptococcosis, non-HIV patients

La criptococosis es una infección micótica oportunista que afecta tanto pacientes inmunosuprimidos como inmunocompetentes, con un millón de casos anuales alrededor del mundo^{1,2}. La criptococosis pulmonar (CP) es una entidad clínica rara que puede presentarse como nódulos pulmonares, neumonía o incluso como síndrome de dificultad respiratoria aguda. La vía de infección es mediante la inhalación de esporas de *Cryptococcus* del medio ambiente, específicamente de los nidos o las heces de las palomas y de la corteza del árbol *Eucalyptus camaldulensis*³.

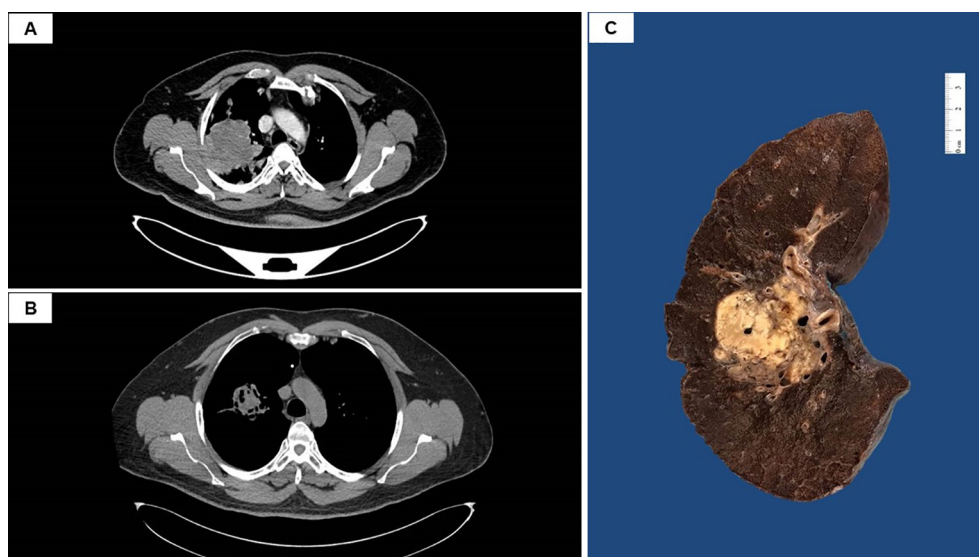
Cuando ocurre la inoculación por *Cryptococcus* de un hospedero inmunocompetente, frecuentemente debuta como afección pulmonar aislada con síntomas clínicos mínimos. Cuando es sintomática, puede incluir dolor torácico pleurítico, tos, disnea, escalofríos y pérdida de peso. Los nódulos pulmonares son una característica radiológica común e indistinguible de cáncer de pulmón, tuberculosis pulmonar, neumonía de etiología bacteriana y otras micosis pulmonares⁴.

Caso clínico

Hombre de 46 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con glibenclamida. Inició con tos, dolor

en hemitórax derecho y pérdida de 11 kg en un mes. El paciente fue evaluado por un médico que instauró tratamiento para neumonía, sin obtener respuesta favorable. Ante la persistencia del cuadro, fue remitido a nuestra institución con la presunción diagnóstica de cáncer de pulmón. Se realizó PET-TC que mostró lesión pulmonar en el segmento apical del lóbulo superior derecho de bordes espiculados y densidad heterogénea, que midió 8.5 x 8.2 x 7.1 cm (Fig. 1A). Se realizaron estudios de laboratorio con los siguientes resultados relevantes: Hb 13.9 mg/dL, leucocitos $11.7 \times 10^9/L$, plaquetas $311 \times 10^9/L$, glucosa 119 mg/dL; así como serología para HIV, Hepatitis B y Hepatitis C, estas últimas negativas. Se tomó biopsia con aguja de corte de la lesión pulmonar que mostró extensas necrosis; así como estructuras ovoides con cápsula, sugerentes de *Cryptococcus sp.* Se realizaron tinciones especiales (PAS, Grocott y mucicarmín) las cuales resultaron positivas. El antígeno sérico de *Cryptococcus* fue positivo, lo que corroboró el diagnóstico de CP. Se inició tratamiento con fluconazol 400 mg/día vía oral, con control por imagen cada 2 meses. A los 6 meses, la TAC de tórax mostró disminución de la lesión del 50% (Fig. 1B), y se decidió continuar el tratamiento con fluconazol. El paciente se mantuvo en seguimiento durante un año sin otra sintomatología; sin embargo, dado que la lesión mostró cavitación, se decidió la resección quirúrgica. Se recibió producto de lobectomía superior derecha que midió 16 x 10 x 5.3 cm. Al corte se

Figura 1 | PET-TC de tórax muestra nódulo pulmonar único de 8.5 cm de eje mayor de bordes espiculados, densidad heterogénea, localizado en el segmento apical del lóbulo superior derecho (A). TAC de tórax mostró disminución del tamaño de la lesión, aproximadamente 50%, posterior al tratamiento médico con fluconazol (B). Producto de lobectomía superior derecha, en la superficie de corte se observa nódulo de 4 cm de eje mayor, tiene bordes irregulares y aspecto necrótico (C).



identificó lesión cavitada de bordes mal definidos con zonas de necrosis que midió 4 x 4 x 3 cm (Fig. 1C). El estudio microscópico confirmó el diagnóstico previamente informado en la biopsia (Fig. 2).

En su última consulta se encontraba asintomático, y la TAC de tórax reveló parénquima pulmonar adecuadamente neumatizado, con remisión completa del proceso infeccioso.

El paciente dio su consentimiento por escrito para la publicación de este caso.

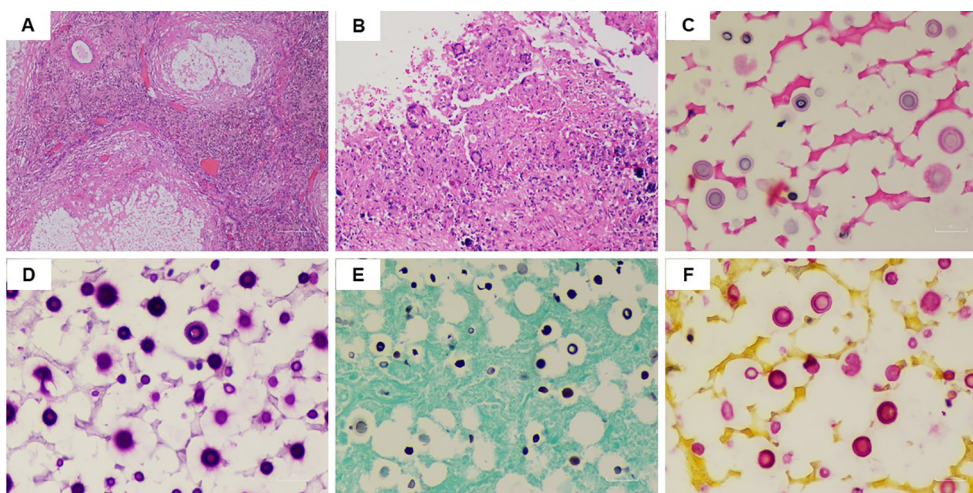
Discusión

La criptococosis es una infección micótica importante que usualmente afecta pacientes con HIV/SIDA, post-trasplantados; así como pacientes con cáncer, enfermedades autoinmunes, neoplasias hematológicas, diabetes y cirrosis hepática^{5,6}. En los últimos años la incidencia de criptococosis en individuos inmunocompetentes ha aumentado, especialmente en países como Japón y China⁷. La vía de entrada es mediante la inhalación de esporas de *Cryptococcus* que se encuentran en la corteza de algunos árboles³, motivo por el cual algunos pacientes tienen como factor de riesgo haber trabajado con madera. El presente caso no tenía este tipo de exposición laboral, representando su único factor de riesgo el ser un paciente diabético.

Los dos organismos causales más comunes de enfermedad en humanos son *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. La mayoría de las infecciones por *C. neoformans* se desarrollan en pacientes inmunocomprometidos y están asociadas con mayor mortalidad; en tanto, las infecciones por *C. gattii* son más prevalentes en individuos sanos. La infección ocurre cuando un individuo inhala esporas que se encuentran en el medio ambiente, lo que dispara una respuesta inflamatoria granulomatosa. Las levaduras son capaces de invadir el torrente sanguíneo y diseminarse a otros órganos^{8,9}.

Wu y col. informaron las características clínico-patológicas de 37 pacientes HIV negativos con CP; 22 fueron hombres y la edad promedio fue de 51.9 años. Aproximadamente el 65% de los pacientes presentaron síntomas; los más comunes fueron: tos, dolor torácico y fiebre. El aspecto radiológico fue similar al de otras afecciones como tuberculosis y cáncer. Un dato relevante es que a su ingreso 35 pacientes (94.6%) habían sido erróneamente diagnosticados¹⁰. En el caso que informamos, dado el aumento de la cavitación a pesar del tratamiento, se consideró la posibilidad diagnóstica de un proceso neoplásico asociado.

Figura 2 | Parénquima pulmonar sustituido por extensa necrosis con formación de granulomas (A) (Hematoxilina-eosina, 100X). En la periferia se observan numerosos histiocitos epitelioides; así como ocasionales células gigantes multinucleadas (B) (Hematoxilina-eosina, 400X), alternando con esporas de *Cryptococcus sp.* rodeadas por un espacio claro (C) (Hematoxilina-eosina, 400X), teñidas con las tinciones de PAS (D) (400X), Grocott (E) (400X) y mucicarmin (F) (400X).



El diagnóstico de CP se establece basado en el antígeno sérico del *Cryptococcus*, cultivo, estudios de imagen y el estudio histopatológico. El antígeno sérico del *Cryptococcus* es altamente sensible, incluso puede detectarse antes del inicio de los síntomas^{2,5}; sin embargo, rara vez es positivo en pacientes que no tienen enfermedad diseminada¹¹. Por otro lado, el cultivo tiene baja sensibilidad con resultados falsos positivos en pacientes colonizados¹². Por lo anterior, el estudio histopatológico continúa siendo un método diagnóstico relevante para establecer el diagnóstico de CP. A pesar de que la apariencia morfológica de las levaduras puede ser similar a otras especies, el porcentaje de detección de *Cryptococcus* con tinciones de PAS, Grocott es del 100% y para el mucicarmín del 87%¹³.

Las imágenes muestran usualmente nódulos pulmonares no cavitados, no calcificados, bien circunscritos, únicos o múltiples, comúnmente subpleurales y su tamaño varía de 0.5 cm a 4 cm de eje mayor. En pacientes inmunocomprometidos, la CP tiende a presentarse como opacidades alveolares y/o intersticiales; sin embargo, se

pueden llegar a observar granulomas, lesiones cavitadas y neumonía organizada¹⁴.

Una vez confirmado el diagnóstico, los pacientes con CP leve a moderada son tratados con fluconazol 400 mg/día vía oral por 6 a 12 meses, con el objetivo de desaparecer los síntomas y prevenir la diseminación al sistema nervioso central. El tratamiento de criptococosis grave, diseminada o meníngea/cerebral tiene una fase de inducción con anfotericina B y flucitosina por dos semanas. El tratamiento de consolidación con fluconazol es recomendado por al menos 8 semanas, posteriormente, los pacientes permanecen en mantenimiento con dosis bajas de fluconazol que puede ser suspendida al año si la cuenta de CD4 en pacientes HIV es > 100 células/mL y los títulos del antígeno de *Cryptococcus* son <1:512. En algunos casos, la cirugía puede ser una opción para aquellos pacientes con mala respuesta al tratamiento o que tengan evidencia radiográfica de enfermedad^{3,15}, como el caso presentado.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Pappas PG. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013; 124:61-79.
2. Tan S, Nasr G, Harding C. Lung masses as a presenting sign of disseminated *Cryptococcus*. *Cureus* 2021;13: e15185.
3. Dbaihou J, Levine DL. A rare case of isolated pulmonary cryptococcoma in an immunocompromised host. *Cureus* 2020;12: e7748.
4. Deng H, Zhang J, Li J, Wang D, Pan L, Xue X. Clinical features and radiological characteristics of pulmonary cryptococcosis. *J Int Med Res* 2018; 46: 2687-95.
5. Wang L, Shi Y, Ding Y, Wang Q, Su X. Pulmonary cryptococcosis: a retrospective analysis of 65 cases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zh* 2014; 37:764-8.
6. Lin C, Yang TY, Chan MC, Hsu KH, Huang YH, Tseng JS. Comprehensive analysis and risk identification of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients. *J Fungi (Basel)* 2021; 7: 657.
7. Xie X, Xu B, Yu C, et al. Clinical analysis of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in south China. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:3114-9.
8. Alanio A, Desnos-Ollivier M, Dromer F. Dynamics of *Cryptococcus neoformans*-macrophage interactions reveal that fungal background influences outcome during cryptococcal meningoencephalitis in humans. *mBio* 2011; 2: e00158-11.
9. Teodoro VL, Gullo FP, Sardi Jde C, Torres EM, Fusco-Almeida AM, Mendes-Giannini MJ. Environmental isolation, biochemical identification, and antifungal drug susceptibility of *Cryptococcus* species. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46:759-64.
10. Wu HH, Chen YX, Fang SY. Clinicopathological features of isolated pulmonary cryptococcosis in HIV-negative patients. *J Int Med Res* 2020; 48:300060520927877.
11. Borjian Boroujeni Z, Shamsaei S, Yarahmadi M, et al. Distribution of invasive fungal infections: molecular epidemiology, etiology, clinical conditions, diagnosis and risk factors: a 3-year experience with 490 patients under intensive care. *Microb Pathog* 2021; 152:104616.
12. Zhang D, Li X, Zhang J, Wu J, Sun X. Characteristics

- of invasive pulmonary fungal diseases diagnosed by pathological examination. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2021; 28:5944518.
13. Xu LY, Liu DL, Yu YH, Wang TZ, Liu DM, Lai GX. Pulmonary cryptococcosis: analysis of 38 cases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2011; 34:653-6.
 14. Chen F, Liu YB, Fu BJ, Lv FJ, Chu ZG. Clinical and computed tomography (CT) characteristics of pulmonary nodules caused by cryptococcal infection. *Infect Drug Resist* 2021; 14:4227-35.
 15. Lu Y, Ding M, Huang J, et al. Clinical characteristics and image features of pulmonary cryptococcosis: a retrospective analysis of 50 cases in a Chinese hospital. *BMC Pulm Med* 2020; 22:137.