

CRIPTOCOCOSIS GENERALIZADA ASOCIADA A LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA

Por *Amado González Mendoza** y
*Salvador López Patiño***

INTRODUCCION

LA CRIPTOCOCOSIS, micosis profunda grave producida por *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin, se consideraba un padecimiento prácticamente desconocido en nuestro medio hace poco más de 20 años (González Mendoza et al., 1959). En el momento actual, la enfermedad ha sido reconocida ampliamente y de hecho existen casos publicados en México al respecto; sin embargo, probablemente su frecuencia es mayor que la que refleja la literatura nacional. Se conoce que el hongo existe en México puesto que ha sido aislado en varias ocasiones de suelos de diversas partes de la República, en estudios orientados a conocer la microrflora en relación con la Agricultura (Trujillo-González, 1974). A pesar de esto, los casos publicados en la literatura mexicana son escasos y en una publicación reciente en relación con las micosis pulmonares, Mayorga (1974) insinúa que la criptococosis en México probablemente sea más frecuente que lo que reflejan las publicaciones nacionales. De lo antes mencionado, surge la necesidad de comunicar a la literatura los nuevos casos del padecimiento. En este trabajo se presenta un caso de criptococosis generalizada, asociado a una neoplasia maligna de origen hematológico.

CASO CLINICO

En junio de 1973 fue recibida una mujer de 55 años en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional, originaria de la Ciudad de México en donde siempre radicó. Tenía antecedentes de dolor dorsal de 18 meses de evolución, acompañado de ataque al estado general y pérdida de 16 kilos de peso en los últimos meses. En la exploración física mostró temperatura de 38.5°C y hepatomegalia a 6-5-5 cm del borde costal. En los glúteos, muslos y rodillas

* División de Patología, Departamento de Investigación Científica, Centro Médico Nacional, I.M.S.S. México, D. F.

** Departamento de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional, I.M.S.S., México, D. F.

se observaron nódulos café rojizos de 3 cm de diámetro, renitentes, poco dolorosos, ulcerados en el muslo izquierdo, con secreción filante amarillo blanquecina, de 30 días de evolución.

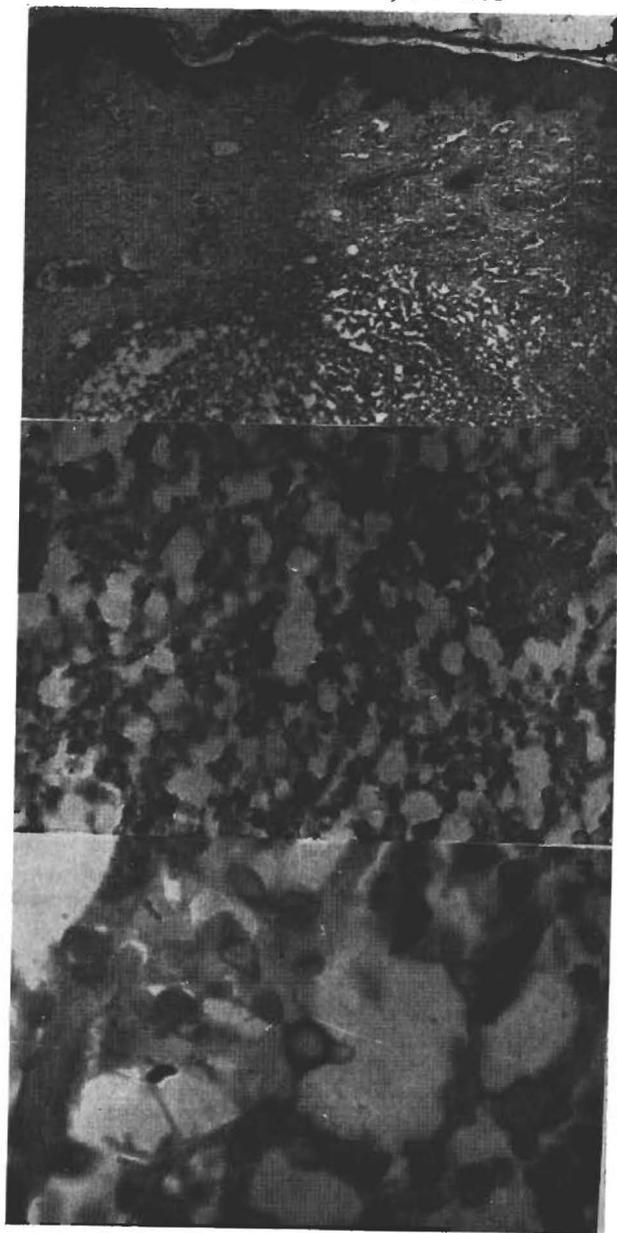
Los estudios de laboratorio reportaron Hb de 9.6 g, leucocitos de 9,200 y plaquetas de 1,700 000 por mm³, antiestreptolisinas 500 U; general de orina, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático normales; se le diagnosticó probable leucemia granulocítica crónica e infiltración neoplásica en piel de origen a determinar. Fue tratada con Busulfán y medidas generales. Una radiografía de tórax mostró signos bronquíticos crónicos. Presentó hipalbuminemia de 2 g y globulinas de 4.8 g; la detección de plasmodio y Mantoux fueron negativas; el urocultivo desarrolló *Escherichia coli* y el hemocultivo *Staphylococcus aureus* coagulasa positiva. Se le practicó debridación de abscesos de extremidades, con cultivo de la secreción que desarrolló *Streptococcus viridans*. La médula ósea fue sugestiva de mielofibrosis y probable micosis sistémica; se cultivó *Candida albicans* de expectoración y orina.

Un día antes de su muerte presentó confusión mental, afasia y hemiplejía derecha, se le diagnosticó hemorragia parenquimatosa de hemisferio izquierdo o absceso cerebral; el estudio de L C R reportó hipoglucorraquia de 10 mg, hiperproteinemia de 156 mg, 86% de polimorfonucleares, 14% de monocitos y escasos eritrocitos. En esas condiciones falleció en julio de 1973.

En el estudio de autopsia, los nódulos de la piel se localizaron en el pubis, muslo izquierdo y rodilla derecha; algunos del muslo estaban ulcerados e infectados. En la cavidad craneana no se encontró hemorragia subaracnoidea y el encéfalo en los cortes coronales no mostró alteraciones macroscópicas. Los ganglios peritraqueobronquiales estaban aumentados de volumen y de consistencia y al corte su superficie era granular, de color café negruzco. En los pulmones se encontró pérdida del dibujo alveolar y aumento de la consistencia en las bases. El bazo y el hígado estaban ligeramente crecidos y de mayor consistencia. Los riñones y las suprarrenales no mostraron alteraciones de importancia.

El examen histológico de los órganos reveló una leucemia granulocítica crónica con infiltración al encéfalo y a los ganglios linfáticos peritraqueobronquiales.

Durante la autopsia se practicó cultivo en medio de Sabouraud del material purulento que drenaba de los nódulos de piel previamente descritos. El resultado de dicho cultivo mostró una levadura con las características coloniales de *Cryptococcus neoformans*. En el examen en fresco entre lámina y laminita con tinta china se pudieron demostrar levaduras unigermantes con una gran cápsula. Dichas levaduras fueron sembradas en el medio de urea de Christensen, en el cual se produjo la hidrólisis al cabo de 48 horas. Fueron sembradas también en diversos carbohidratos sin que se obtuviera fermentación de los mismos; en el medio de Sabouraud crecían a 37°C. Finalmente, una suspensión del cultivo puro en solución salina, se inoculó por vía intraperitoneal a tres ratones, los cuales fueron sacrificados al cabo de 8 días. En la necropsia de los animales se pudieron demostrar levaduras con la morfología



Figs. 1-3. *Cryptococcus neoformans*. Fig. 1. Piel de una de las lesiones nodulares del muslo. Obsérvese en la dermis profunda la presencia de numerosas levaduras capsuladas, con escasa reacción inflamatoria. Tinción HE. x 50. Fig. 2. Detalle de la figura 1. Se aprecian las levaduras que dejan un espacio claro alrededor de la pared, indicando la cápsula. Nótese

característica de *Cryptococcus neoformans* en preparaciones hechas en tinta china con el exudado peritoneal, y en el examen histológico se encontraron lesiones típicas de la enfermedad en el peritoneo y los pulmones.

Por otra parte, en el estudio histológico de los fragmentos tomados de los nódulos de piel en la autopsia de la paciente, se demostró también la presencia de levaduras unigemantes con las características del microorganismo. (Figs. 1, 2, 3).

Los diagnósticos anatómicos finales fueron: leucemia granulocítica crónica con infiltración a los órganos previamente referidos y criptococosis generalizada que afectó pulmones, riñones y ganglios linfáticos peritraqueobranquiales con abscesos subcutáneos en pubis, muslo y rodillas. No hubo lesiones meningoencefálicas.

COMENTARIO

La primera mención que se tiene en México de la criptococosis fue dada por González Ochoa (1955), quien refirió haber observado dos casos en una publicación general sobre las enfermedades por hongos en México. Sin embargo, el primer caso documentado en la literatura mexicana en el que se contó con una demostración necrótica del padecimiento fue publicado por González-Mendoza *et al.* (1959). A partir de entonces empezaron a aparecer comunicaciones en la literatura como es la de Vérut (1960), relacionada con un caso de criptococosis mucocutánea y posteriormente reportes aislados en la literatura que han sido recopilados en el trabajo de Carrada Bravo *et al.* (1971). Estos últimos autores además de presentar un caso visto por ellos, realizaron una encuesta epidemiológica en relación con el habitat del microorganismo, logrando su aislamiento a partir del guano de palomas (*Columba livia*) en el sitio de trabajo del paciente por ellos descrito. En el mismo trabajo, Carrada Bravo y cols. lograron recopilar 25 casos de criptococosis observados en México, con localización meningoencefálica, pulmonar o diseminada. El diagnóstico fue establecido por estudio histopatológico o por cultivo a partir de líquido cefalorraquídeo y de los tejidos. En dicho trabajo se anota también que 11 de los 25 casos, se encontraban asociados a una enfermedad o situación de las que clásicamente han sido descritas como propiciadoras del padecimiento (lupus eritematoso sistémico tratado con corticoesteroides, enfermedad de Hodgkin, linfoma linfocítico, leucemia, tuberculosis, etc.)

En el caso motivo de esta publicación, la enfermedad no fue diagnosticada en vida de la paciente, a pesar de presentar manifestaciones clínicas de la misma. Por otra parte, concurrían en ella las situaciones ideales para la instalación del padecimiento; leucemia granulocítica crónica tratada con drogas citotóxicas (Busulfán). Como es bien sabido (González-Mendoza, 1970) tanto el padecimiento en sí, como el tratamiento administrado, producen estados de inmunodeficiencia que propician la enfermedad por hongos oportunistas. La criptococosis, micosis profunda primaria grave, es mucho más frecuente en situaciones de oportunismo como las que acabamos de relatar (Utz, 1962).

En el presente trabajo además de comunicar un hallazgo más de criptococosis a la literatura nacional, queremos hacer énfasis sobre la necesidad que tiene el médico y el personal paramédico que se ocupa del estudio de estos enfermos, de conocer la prevalencia de la criptococosis en nuestro país. Probablemente estudios más cuidadosos en sujetos con neoplasias malignas de origen hematológico, o aquéllos sometidos a tratamiento por corticoesteroides durante largo tiempo, que presentan infecciones asociadas de etiología poco precisa, permitan revelar con qué frecuencia las micosis por oportunistas (candidiasis, aspergilosis, criptococosis, zygomycosis, etc.) prevalecen en nuestro medio.

LITERATURA CITADA

- Carrada Bravo, T., M. del Campo Pérez, M. A. Albarrán Portilla y J. Carrillo Farga, 1971. Estudio epidemiológico del *Cryptococcus neoformans* en México. *Rev. Inv. Sal. Pub.* (Méx.) 31: 92-105.
- González-Mendoza, A., 1970. Opportunistic Mycoses. *Proc. Inter. Symposium Mycosis, PAHO*, Washington, pp. 39-44.
- González-Mendoza, A., E. Fuentes y R. Pérez Tamayo, 1959. Criptococosis generalizada. *Pre. Med. Mex.* 24: 373-378.
- González Ochoa, A., 1955. Las enfermedades por hongos en México. *Rev. Inst. Salub. Enferm. Trop.* (Méx.) 15: 133-147.
- Mayorga, R., 1974. Algunas consideraciones sobre las micosis pulmonares en México. *Patología* 12: 63-78.
- Trujillo-González, A., 1974. Comunicación personal.
- Utz, J. P., 1962. The spectrum of opportunistic fungus infection. *Lab. Invest.* 11: 1018-1025.
- Vérut, D., 1960. Criptococosis cutáneo-mucosa. *Mem. 1er. Congreso Mex. Dermatología*, México, pp. 296-301.

RESUMEN

Se presenta un caso de criptococosis generalizada, asociada a leucemia granulocítica crónica. Se discuten algunos aspectos de esta asociación y se revisan algunos conceptos en relación con la frecuencia de la micosis en México. Se insiste en que ésta debe ser más frecuente que lo que refleja la literatura nacional.

SUMMARY

A case of generalized cryptococcosis associated to chronic granulocytic leukemia is presented. Some comments are made related to this association. A brief review of the paucity of cryptococcosis in Mexican literature and emphasis in the importance of looking for at this mycosis, is also discussed.