

# Alteraciones hematológicas en pacientes con criptococosis asociada al sida

## *Hematological alterations in AIDS-associated cryptococcosis*

► Luis Trombetta<sup>1\*</sup>, Marta Bellido<sup>2\*\*</sup>, Dorotea Baiges<sup>2\*\*\*</sup>, Mario Valerga<sup>1\*</sup>, Javier Bava<sup>3\*\*\*\*</sup>

1. Médico
2. Bioquímico
3. Doctor en Medicina

\* Hospital de Infecciosas "Francisco J. Muñiz".

\*\* Hospital de Infecciosas "Francisco J. Muñiz".

\*\*\* Hospital de Infecciosas "Francisco J. Muñiz".

\*\*\*\* Cátedra de Micología. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata.

### Resumen

Fueron evaluadas retrospectivamente las características hematológicas de 44 pacientes con criptococosis y sida, asistidos en la Sala XI del Hospital Muñiz, entre enero de 2000 y diciembre de 2004. En todos ellos fueron tenidos en cuenta los resultados de los estudios hematológicos (recuento de leucocitos, eritrocitos y plaquetas y el hematocrito) y el recuento de linfocitos TCD4+, al momento de la internación. En 33 (84,61%) de 39 pacientes, el recuento de eritrocitos fue  $<4.500.000/\text{mm}^3$  y en 31 (79,49%) la concentración de hemoglobina fue  $<13,6$  g/dL; el hematocrito, cuyo resultado estuvo disponible en 42 (95,45%) pacientes, fue  $<40\%$  en 32 (76,19%). En 13 (30,95%) de 42 recuentos leucocitarios se encontró  $<4.000$  células/ $\text{mm}^3$ , y en 13 (36,11%) de 36 recuentos de plaquetas, se hallaron valores  $<150.000/\text{mm}^3$ . Respecto de los recuentos de linfocitos TCD4+, 34 (97,14%) de 35 pacientes con ese valor disponible tenían  $<200$  células/ $\text{mm}^3$ . Las citopenias fueron las alteraciones más frecuentes entre los pacientes con criptococosis asociada al sida evaluados y su etiología podría ser la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana, por esta micosis y eventualmente por los procesos patológicos que en general coexisten en ellos.

**Palabras clave:** alteraciones hematológicas \* criptococosis asociada al sida \* sida

### Summary

*The hematologic characteristics at the moment of admission of 44 patients treated for cryptococcosis associated with AIDS in the XI Ward of the Muñiz Hospital, from January of 2000 to December of 2004, were retrospectively evaluated. In each case, the results of the hematologic studies and TCD4+ lymphocytes count were taken into account (red cell, leukocytes and platelet counts), at the moment of admission. In 33 (84.61%) out of 39 patients, the erythrocytes count was  $<4.500.000/\text{mm}^3$  and in 31 (79.49%), hemoglobin concentration was  $<13.6$  g/dL; hematocrit, whose result was available in 42 (95.45%) patients, was  $<40\%$  in 32 (76.19%) of them. In 13 (30.95%) of 42 leukocyte counts,  $<4.000$  cells/ $\text{mm}^3$  were observed, and*

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

*in 13 (36.11%) of 36 platelet counts, there were <150.000/mm<sup>3</sup>. Regarding the TCD4+ lymphocyte counts, 34 (97.14%) out of 35 patients with this value available had <200 cells/mm<sup>3</sup>. Cytopenias were the most common alterations found in AIDS-associated cryptococcosis evaluated patients and their etiology could be the HIV disease, due to this mycosis and eventually the coexistent pathologies that are generally observed in them.*

**Keywords:** *hematologic alterations \* AIDS-associated cryptococcosis \* acquired immunodeficiency syndrome*

## Introducción

La criptococosis es la micosis sistémica más frecuente entre los pacientes con sida, con una prevalencia que varía entre 5-25%, según las diferentes regiones geográficas (1). Igualmente, las alteraciones hematológicas, de variada etiología, son extremadamente frecuentes en los pacientes con sida, independientemente de las enfermedades asociadas (2-7).

A pesar de los adelantos en la terapéutica antifúngica en los últimos años, la anfotericina B, sola o asociada a la fluorocitosina, constituye el tratamiento de elección en la criptococosis clásica y asociada al sida (8).

Los efectos adversos de esta droga sobre los eritrocitos se encuentran entre los más frecuentemente observados y en ocasiones obligan a optar por otros esquemas terapéuticos (en general fluconazol) o bien a suspender la administración de la anfotericina B, cuando la misma ya ha sido instituida (9).

El estudio hematológico pone de manifiesto eventuales alteraciones y su resultado constituye una herramienta importante a la hora de evaluar el comienzo de la administración de la anfotericina B o la prosecución de la misma en los pacientes con criptococosis asociada al sida.

El propósito del presente estudio fue determinar las características hematológicas al momento del diagnóstico de la criptococosis, de los pacientes con criptococosis asociada al sida asistidos en la Sala 11 del Hospital Muñiz, entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de diciembre de 2004.

## Materiales y Métodos

Se evaluaron en forma retrospectiva los resultados de los estudios hematológicos, según constaban en las historias clínicas de los pacientes con sida y diagnóstico de egreso de criptococosis, internados en la Sala XI del Hospital Muñiz, entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de diciembre de 2004.

Se tuvieron en cuenta los valores correspondientes al recuento de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y linfocitos TCD4+ (en valor absoluto y relativo) en sangre

venosa periférica, el hematocrito y la concentración de hemoglobina, al momento de la admisión.

Los estudios hematológicos y de linfocitos TCD4+ evaluados fueron realizados en el Laboratorio Central del Hospital de Infecciosas "Francisco J. Muñiz" y se consideraron valores normales aquellos incluidos como tales en la Tabla I.

## Resultados

Los mismos son resumidos en la Tabla I, en la cual se observa que en 39 (88,63%) de los 44 pacientes incluidos en el estudio, en los cuales se contó con los valores del recuento de eritrocitos y la concentración de hemoglobina, la anemia fue la alteración hematológica más frecuente.

En 33 (84,61%) de 39 de los pacientes, el recuento de eritrocitos fue <4.500.000/mm<sup>3</sup> y en 31 (79,49%), la concentración de hemoglobina fue <13,6 g/dL; el hematocrito, cuyo resultado estuvo disponible en 42 (95,45%) pacientes, tuvo un valor <40% en 32 (76,19%) de ellos.

Tal como se observa en la Tabla I, en 13 (30,95%) de 42 recuentos de leucocitos, se encontró <4.000 células/mm<sup>3</sup> y en 13 (36,11%) de 36 recuentos de plaquetas en sangre venosa periférica, se hallaron valores por debajo de 150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

Con respecto a los recuentos de linfocitos TCD4+, 34 (97,14%) de 35 pacientes con ese valor disponible tenían valores <200 células/mm<sup>3</sup>, expresión del profundo deterioro inmunológico celular presente en ellos.

En síntesis, tal como se observa en la Tabla I, más del 50% de los pacientes se encontraba anémico, menos del 30% leucopénico, menos del 40% plaquetopénico y la casi totalidad tenía recuentos de linfocitos TCD4+ por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>.

## Discusión y Conclusiones

La criptococosis es una micosis sistémica que se disemina por vía hemática a todos los tejidos, incluyen-

Tabla I. Resultados de los estudios hematológicos y los recuentos de linfocitos TCD4+ de 44 pacientes con criptococosis asociada al sida internados en la Sala XI del Hospital de Enfermedades Infecciosas "Dr. Francisco J. Muñiz", desde enero de 2000 hasta diciembre de 2004.

Parámetros evaluados	Glóbulos rojos (células/mm <sup>3</sup> )	Hematocrito (%)	Hemoglobina (g/dL)	Glóbulos blancos (células/mm <sup>3</sup> )	Plaquetas (elementos/mm <sup>3</sup> )	Linfocitos TCD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	CD4 (%)
Valores normales (*)	4.000.000 - 6.000.000	36-48	12,3-17,5	3.600-11.000	150.000-400.000	410-1.590	31-60
Pacientes con el dato disponible	39	42	39	42	36	34	30
Mediana de los valores obtenidos	3.880.000	35,3	11,5	5.200	183.000	21,5	3,15
Rango	2.170.000-6.050.000	20,9-53,7	6,90 - 17,40	2,300-15,800	40.000-379.000	2-210	0,2-67
Número y porcentaje de pacientes por debajo del valor normal	20 (51,28%)	23 (54,76%)	27 (69,23%)	11 (26,19%)	13 (36,11%)	34 (100,00%)	30 (100,00%)
Referencias: (*) valores incluidos en los Protocolos del Laboratorio Central del Hospital de Enfermedades Infecciosas "Dr. Francisco J. Muñiz".							

do la médula ósea, que origina con elevada frecuencia un cuadro de meningoencefalitis, en pacientes con sida e inmunodeficiencia severa (10).

La existencia en ellos de trastornos hematológicos es frecuente, debido a la propia actividad del VIH y a las múltiples patologías asociadas, infecciosas y no infecciosas, que lo acompañan (3).

Las citopenias son consideradas las alteraciones hematológicas más frecuentes en la enfermedad producida por el VIH, hecho que coincide con los resultados obtenidos en el presente estudio (4). Entre ellas, la anemia es la citopenia más común y más del 70% de los pacientes con sida sintomáticos presentaron un hematocrito <41% en un trabajo llevado a cabo por Zon *et al.* (3), mientras que en el presente estudio los pacientes con ese valor superaron el 80% de los casos.

El hemograma resulta una herramienta de fundamental importancia, ya que la evidencia de trastornos hematológicos puede acarrear la suspensión de tratamientos o su instalación dirigida a corregir las fallas hematológicas.

Habida cuenta que los pacientes evaluados en el presente estudio poseen todos ellos diagnóstico de criptococosis, y requirieron del empleo de anfotericina B como tratamiento antifúngico, la evaluación del estado hematológico previo al inicio del tratamiento y durante su administración, fue por demás insoslayable. En consecuencia, los efectos deletéreos de la anfotericina B sobre los eritrocitos, en la criptococosis asociada al sida, deben tenerse en cuenta al momento de iniciar el tratamiento.

Sin embargo, a pesar de los valores bajos de hematocrito y hemoglobina que mostraron la casi totalidad de los pacientes, todos ellos recibieron al menos un curso inicial de esta droga como tratamiento de ataque. La continuidad del tratamiento dependió en todos los casos de la progresión de las citopenias estudia-

das, independientemente de los propios resultados del tratamiento antifúngico empleado.

Entre las causas de anemia en estos pacientes se mencionan la infección por el *Parvovirus B19*, la reacción adversa a las drogas empleadas en el tratamiento de las infecciones asociadas al VIH y la púrpura trombocitopénica trombótica. Igualmente se agregan el hipersplenismo, la infiltración tumoral de la médula ósea, la anemia megaloblástica, la anemia autoinmune, la deficiencia de hierro o la anemia por pérdida de sangre y, finalmente, las infecciones oportunistas, entre ellas la criptococosis, así como la condición preexistente o coexistente en el enfermo (4). En el presente estudio, la anemia, expresada como descenso del número de glóbulos rojos, del hematocrito y de la concentración de hemoglobina, fue la citopenia más frecuente.

Evans y Scadden coinciden en que múltiples factores intervienen en la producción de las manifestaciones hematológicas de la infección por VIH y que la infiltración de la médula ósea por tumores o infecciones oportunistas son una causa importante de mielosupresión en ellos (5).

Entre los agentes infecciosos, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium* y *M. tuberculosis* se diseminan por vía sanguínea y se localizan en la médula ósea. *Pneumocystis jirovecii* e *Histoplasma capsulatum*, de frecuente localización pulmonar, pueden también infiltrar la médula ósea, así como el linfoma no Hodgkin, particularmente el de células pequeñas no clivadas, y otros tumores relacionados con el VIH, incluyendo la enfermedad de Hodgkin y el Sarcoma de Kaposi (3).

La etiología de la neutropenia asociada a la infección por el VIH también es multifactorial y los mecanismos propuestos incluyen el efecto del virus sobre las células progenitoras mieloides y la desregulación del medioambiente de la médula ósea (5) (6).

La neutropenia es común en las etapas avanzadas del sida y se correlaciona con el grado de inmunosupresión, alcanzando al 50-70% de los pacientes cuando se profundiza la inmunodeficiencia (5). Estos pacientes, a pesar de cursar una inmunodeficiencia severa, tal como lo demuestran sus recuentos de linfocitos TCD4+ en sangre venosa periférica, presentaron valores <4.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> sólo en el 31% de los casos.

En estos pacientes la trombocitopenia está generalmente asociada a la disminución de la supervivencia de las plaquetas, excepto en aquellos con enfermedad avanzada que presentan una falla en la médula ósea. Las infecciones oportunistas, la esplenomegalia, la fiebre y la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, son causas asociadas a la disminución de la supervivencia de las plaquetas. En el presente trabajo se observó plaquetopenia en el 36,11% de los 36 pacientes con recuentos de plaquetas en sangre venosa periférica disponibles.

Entre las causas comunes de leucopenia y trombocitopenia se encuentran las reacciones adversas a drogas, el hiperesplenismo, la infiltración medular por tumores o infecciones oportunistas y la producción celular disminuida relacionada con el VIH. Para Coyle (4) ambas alteraciones se observan respectivamente en el 70% y 40% de los pacientes, mientras que en el presente estudio, sólo estuvieron presentes en el 26% y 36% de ellos, respectivamente.

Los recuentos de linfocitos TCD4+ de la población evaluada, en su casi totalidad con <200 células/mm<sup>3</sup>, señalan la predisposición de la misma a las alteraciones hematológicas y a la presentación de infecciones oportunistas mayores. La criptococosis se encuentra entre estas últimas y se manifiesta por lo general clínicamente en los pacientes con sida cuando los recuentos de linfocitos TCD4+ son menores a la cantidad antes señalada (8).

El presente estudio coincide con la opinión de otros autores sobre la multicausalidad del origen de las citopenias presentes en pacientes con inmunodeficiencias severas, asociadas al VIH (2-7).

Probablemente, las alteraciones halladas en los pacientes con criptococosis asociada al sida sean producto de la enfermedad provocada por el VIH, de esta micosis y eventualmente de los procesos patológicos que en general coexisten en ellos.

## CORRESPONDENCIA

DR. LUIS TROMBETTA  
Billingham 33. Planta Baja 2 "A"  
1174 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES  
E-mail: lusumar@fibertel.com.ar

## Referencias bibliográficas

1. Fauci A, Clifford Lane H. Enfermedades por el virus de la inmunodeficiencia humana: Sida y procesos relacionados. En: Braunwald E, Hauser S, Fauci A, Longo D, Kasper D, Jameson J, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª edición. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2002. p. 2164-236.
2. Bennett J. Criptococosis. En: Braunwald E, Hauser S, Fauci A, Longo D, Kasper D, Jameson J, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15ª edición. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2002. p. 1384-5.
3. Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immunodeficiency virus (HIV). *Br J Haematol* 1987; 66: 251-6.
4. Coyle TE. Hematologic complications of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin North Am* 1997; 81: 449-70.
5. Evans RH, Scadden DT. Haematological aspects of HIV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13: 215-30.
6. Barragán S. Alteraciones hematológicas en la infección por HIV. En: Benetucci J. *et al.* SIDA y Enfermedades asociadas. 2ª ed. Buenos Aires: Carcos; 2001. p. 419- 41.
7. Sloand D. Hematologic complications of HIV infection. *AIDS Rev* 2005; 7: 187-96.
8. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 837-74.
9. Atkinson AJ Jr, Bennet JE. Amphotericin B pharmacokinetics in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13: 271.
10. Mitchel TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the Era of AIDS-100 Years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 515-48.

Acceptado para su publicación el 22 de agosto de 2008