

# Criptococosis cutánea: una revisión

## Cutaneous Cryptococcosis: A Review

Adriana Barbosa-Zamora<sup>1</sup>, Perla de la Herrán-Millán<sup>2</sup> y Alejandro Bonifaz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

<sup>2</sup> Adscrito, Unidad de Dermatología, Hospital General Naval de Alta Especialidad

<sup>3</sup> Departamento de Micología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

### RESUMEN

La criptococosis cutánea es una micosis ocasionada por las levaduras capsuladas *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. Debido a su inicio se divide en dos tipos: primaria y secundaria. La primera afecta sobre todo a personas con inmunocompetencia, y la segunda a pacientes con algún tipo de inmunosupresión, como VIH-SIDA y personas con algún trasplante. Ambas tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas. El diagnóstico se realiza mediante el aislamiento de la levadura y a través de diversas técnicas, entre ellas el uso de tinta china, histopatología, cultivo y pruebas serológicas para identificar el antígeno capsular. El tratamiento se divide en tres estadios: inducción, consolidación y mantenimiento. El estándar de oro es la combinación de anfotericina B más 5-fluorocitosina.

**PALABRAS CLAVE:** criptococosis cutánea, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, SIDA, trasplante, anfotericina B.

### Introducción

La criptococosis es una enfermedad infecciosa de distribución mundial, con manifestaciones clínicas variadas, causada por dos levaduras capsuladas del género *Cryptococcus*: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*.<sup>1,2</sup> Se estima que en todo el mundo un millón de casos de criptococosis al año se asocian a VIH-SIDA.<sup>3</sup>

### Historia

Sanfelice, en Italia en 1894, aisló del jugo de durazno una levadura capsulada que denominó *Saccharomyces neoformans*; de forma coincidente, los primeros reportes de la enfermedad fueron cutáneos: ese mismo año en Alemania, Busse y Bushke describieron el primer caso en hu-

### ABSTRACT

Cutaneous cryptococcosis is a fungal infection caused by the encapsulated yeasts; *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. It can be classified in primary, causing most infections in immunocompetent patients and disseminated in immunocompromised mainly AIDS and post transplant patients. The clinical manifestations are very polymorphic. For diagnosis, it is necessary the isolation of *Cryptococcus sp.* in India ink, biopsy, dextrose agar culture and serologic tests targeting capsular antigens. Therapeutic management is divided in three stages: induction, consolidation and maintenance. Gold standard is Amphotericin B plus 5-fluorocytosine.

**KEYWORDS:** cutaneous cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, AIDS, transplant, amphotericin B.

manos con lesiones de tipo pseudosarcomatosas y óseas en la tibia de una mujer, aislaron el mismo hongo y clasificaron el agente etiológico como *Saccharomyces hominis*.<sup>2,4</sup> En 1896 Ferdinand Curtis, en Francia, comunicó un caso similar al aislar el microorganismo tras drenar un absceso inguinal que produjo lesiones en los pulmones, el bazo y los riñones al ser inoculado en animales de experimentación. Años más tarde el nombre de esta levadura cambió a *Torula histolytica* y *Torula neoformans*, por lo que esta enfermedad durante mucho tiempo se denominó torulosis, hasta que se reclasificó con el nombre actual de *Cryptococcus neoformans*.<sup>1,2,5-10</sup>

A lo largo de la historia la criptococosis ha tenido tres brotes principales. En 1978 Kauffman y Blumer marcaron

### CORRESPONDENCIA

Adriana Barbosa Zamora ■ dra.adrianabarza@gmail.com  
Dr. Balmis 148, col. Doctores; CP 06726, Ciudad de México

el primer brote como “despertar del gigante de la micología”. La frecuencia de la criptococosis se elevó en una población de pacientes inmunosuprimidos, como consecuencia de tratamientos médicos avanzados para enfermedades graves, hallazgo centinela de la fragilidad de los enfermos inmunosuprimidos y nuestra falta de precisión en la manipulación del sistema inmunológico. El segundo brote importante se produjo a mediados de la década de 1980 con la pandemia de VIH-SIDA (actualmente definido por los Centers for Disease Control and Prevention, 2014,<sup>11</sup> como una cuenta de CD4 menor a 200 células/microlitro o la presencia de enfermedades oportunistas descritas, independientemente del recuento celular, por ejemplo, criptococosis extrapulmonar). El tercer brote se dio alrededor del año 2000 en el noroeste del Pacífico como resultado de infecciones por *C. gattii*, desafiando la comprensión de nuevas cepas recombinantes y de las posibles influencias del clima sobre el cambio de la ecología de hongos.<sup>12</sup>

### Epidemiología

La criptococosis humana es una micosis de distribución mundial, que afecta principalmente a enfermos inmunocomprometidos de forma oportunita y a pacientes inmunocompetentes como una entidad primaria.<sup>13</sup> A lo largo de las últimas dos décadas, la criptococosis ha sido la segunda infección micótica más reportada en personas con VIH/SIDA,<sup>14</sup> y la tercera infección micótica invasiva más común en pacientes que se someten a trasplante de órgano sólido. La incidencia en pacientes postransplantados se calcula en 2.8%, se estima que la afectación en la piel ocurre en 17.8% de todos los casos, se asocia con infección sistémica en 69% y cutánea primaria en 31%. Habitualmente se presenta en un promedio de 16 a 21 meses después del trasplante.<sup>15</sup>

Algunos estudios reportan que la incidencia de criptococosis en pacientes que no tienen VIH/SIDA es de aproximadamente 0.2-0.8% por 100 000, dependiendo del área geográfica.<sup>16</sup> Por lo regular la criptococosis es más frecuente en las mujeres en una relación aproximada de 2:1; en grupos de alto riesgo, como los pacientes con SIDA, predomina en el género masculino en una proporción de hasta 4:1. La enfermedad se presenta entre la tercera y quinta décadas de la vida, aunque hay reportes desde recién nacidos hasta ancianos.<sup>13,17</sup> Además del VIH/SIDA y el trasplante de órgano sólido, otros factores de riesgo para adquirir la enfermedad son el uso de esteroides en dosis altas, enfermedades como lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus, linfocitopenia CD4 idiopática, neoplasias hematológicas, así como el uso de algunos anticuerpos monoclonales.<sup>16,18,19</sup>

Estudios recientes han demostrado algunas asociaciones: se encontró que los individuos inmunocompetentes con criptococosis tienen más probabilidad de presentar defectos en lecitina ligada a manosa o ser homocigoto para el alelo 2321 del Fcγ del receptor 2BB.<sup>6</sup>

### Etiología

#### *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*

Las levaduras de *Cryptococcus* son capsuladas, clasificadas dentro del Phylum (división) Basidiomycota, familia Filobasidiaceae, género *Filobasidiella*.<sup>2,7</sup> *Cryptococcus* posee más de 30 especies, de las cuales dos son de importancia clínica para el ser humano: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*, agentes etiológicos de la criptococosis, clasificados en tres variedades, cinco serotipos capsulares y ocho genotipos moleculares, los cuales tienen diferentes características ecológicas, epidemiológicas, bioquímicas y moleculares.<sup>1,3,7,20</sup> La clasificación de los serotipos se basa en la reacción de aglutinación directa del antígeno polisacárido capsular. Los serotipos A y D y el híbrido diploide AD se denominan *C. neoformans*; los serotipos B y C se clasifican como *C. gattii*. El serotipo A se ha llamado *C. neoformans* var. *grubii* y el serotipo D se denomina *C. neoformans* var. *neoformans*, debido a diferencias de la estructura capsular. El análisis del ADN y la secuencia genómica completa se han comparado entre estos dos serotipos, por lo que se puede llegar a considerarse a *C. neoformans* var. *neoformans* y *C. neoformans* var. *grubii* como especies separadas.<sup>20,21</sup> Recientemente se han propuesto cambios taxonómicos basado en estudios moleculares que reclasifican en nuevas divisiones a estas especies: *C. neoformans* var. *grubii* (serotipo A) con tres genotipos (VNI, VNII, VNB); *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D o VNIV); y otras cinco especies crípticas, *C. gattii*, *C. bacillisporus*, *C. deuterogattii* y *C. decagattii* (serotipos B/C o VGI-IV).<sup>6,7,16</sup>

Aproximadamente 95% de las infecciones criptococicas son causadas por *C. neoformans* (serotipo A, var. *grubbi*) y el 5% restante por *C. neoformans* (serotipo D) o *C. gattii* (serotipos B/C).<sup>16,21</sup>

*C. neoformans* var. *grubbi* se encuentra en todo el mundo, *C. neoformans* var. *neoformans* principalmente en países europeos y *C. gattii* de forma histórica se ha restringido a regiones tropicales y subtropicales, como sureste de California, Hawaii, Brasil, Australia, el sureste de Asia y Centroamérica; de forma más reciente se ha identificado en climas templados como Vancouver y la región noreste del pacífico de Estados Unidos y Europa.<sup>6,7,9,16,21,22</sup>

Con respecto a la distribución geográfica en México, *C. gattii* genotipo VG, fue encontrado en pacientes que

viven en climas secos y semiáridos, y no en zonas tropicales y subtropicales como se encuentra descrito en el resto del mundo. Los resultados de este estudio demuestran que la mayoría de los casos de criptococosis en pacientes mexicanos son causados por los genotipos VNI y VNII. La presencia de los genotipos VNIV y VGII en México se consideran de distribución restringida.<sup>23</sup>

*C. neoformans* var. *neoformans* serotipo A es un hongo patógeno reconocido como oportunista, aceptado inicialmente como uno de los principales agentes que afecta a pacientes inmunocomprometidos, en especial aquellos con infección por VIH/SIDA;<sup>17,21</sup> mientras que *C. gattii* serotipo B recientemente se reconoció como patógeno primario en individuos inmunocompetentes y en algunos animales.<sup>22,24</sup>

#### Hábitat y fuentes de infección

*C. neoformans* var. *neoformans* y *grubii* (serotipos A y D) son ubicuos en la naturaleza y se han aislado de diversas fuentes como: suelo, raíces de vegetales, frutas, madera (detritus) y leche, aunque esto no ha llegado a constituir una fuente de infección para el humano, debido a que el proceso de pasteurización es suficiente para la eliminación del mismo, ya que no sobrevive a más de 45 °C.<sup>1</sup> Uno de los hábitats más importantes y frecuentes de esta levadura (*C. neoformans* var. *grubii*) es el guano de algunas aves, como palomas, pichones y gallinas.<sup>3,5,7</sup>

Por lo que es frecuente su aislamiento en gallineros y palomares, las cuales se convierten en reservorios o vectores indirectos que mantienen el microorganismo pero no adquieren la enfermedad. Esto se ha atribuido, entre otras cosas, al estado inmune y a su temperatura corporal (40-42 °C) en la cual *C. neoformans* se puede reproducir, pero es poco virulento; provoca una infección asintomática en el intestino, por lo que el guano sale infestado del hongo y se puede mantener en el ambiente, en especial si éste es húmedo. El guano de las aves es alcalino y tiene una gran cantidad de productos nitrogenados que mantienen viable al microorganismo hasta por varios meses.<sup>1,2,21</sup>

Por otra parte, se ha determinado que el principal hábitat de *C. gattii* son los eucaliptos, en especial en el detritus de hojas, madera y semillas, los cuales juegan un papel importante en su ciclo de vida, pudiendo mantenerse durante mucho tiempo en fase de latencia. En especial se ha aislado en las variedades *Eucalyptus calmadulensis* y *Eucalyptus tereticornis*, entre otros, y también de almendros como *Terminalia catappa*,<sup>3,25</sup> además de algunas otras especies de árboles en regiones del mundo donde los eucaliptos no son endémicos, por ejemplo, en Colombia se ha aislado de nuevas especies de árboles como *Ficus soatensis* y *Pinus radiata*,<sup>3</sup> mientras que en Vancouver, Canadá, incluso es

más frecuente aislarlo de otros árboles como robles, pinos y cedros, que de árboles importados, como los eucaliptos. La degradación de productos arborícolas se debe a la la-casa, enzima muy frecuente en este hongo. En los koalas que dependen por completo de este tipo de árboles, se ha reportado la enfermedad de forma natural, dicha situación apoya la importancia de este nicho ecológico; también se ha aislado en diversos animales domésticos y salvajes que habitan este tipo de bosques.<sup>25,26</sup>

#### Ciclo de vida de *Cryptococcus* spp.

El ciclo de vida de *C. neoformans* y *C. gattii* está compuesto por un estado asexuado (anamórfico) y sexuado (teleomórfico). El estado teleomórfico de *C. neoformans* corresponde a *Filobasidiella neoformans*, mientras que para *C. gattii* se llama *Filobasidiella bacillispora*.<sup>1,16</sup>

*Cryptococcus neoformans* y *C. gattii* existen de manera predominante como formas haploides vegetativas con reproducción asexual por gemación, pero además son heterotálicas, característica que les permite poseer un sistema sexuado bipolar con los tipos sexuales a y  $\alpha$ . El locus del tipo sexual MAT es la región del genoma fúngico que regula el ciclo sexual, y el cual es diferente entre células opuestas. El cruce entre estas células puede ocurrir si se juntan tipos sexuales opuestos e incluso similares.

En respuesta a la limitación de nutrientes, en cada una de las especies las células de tipos sexuales opuestos se aparean para formar el estado teleomórfico filamentoso.

El locus MAT en *C. neoformans/C. gattii* mide aproximadamente 100 kb y codifica más de 20 genes esenciales, incluidos aquellos que establecen la identidad del tipo celular, los involucrados en la producción de feromonas (Mfa y Mf $\alpha$ ), sensibilidad, componentes de la cascada MAPcinasa, así como algunos otros que no parecen tener función sexual alguna.

Las células MATA se alargan notablemente para formar grandes células que pueden fusionarse con los tubos de conjugación de las células MAT $\alpha$ , el núcleo de esta última se divide y migra hacia el tubo de conjugación. De forma simultánea, el núcleo MATA se divide y la célula respectiva inicia la formación de hifas. Los núcleos a partir de ambos tipos sexuales migran dentro de la hifa: ahora es dicariótica. Un basidio se forma sobre la punta de la hifa y subsecuentemente la cariogamia y la meiosis ocurren dentro del basidio. Los cuatro núcleos resultantes repiten mitosis posmeiótica generando cuatro cadenas largas de esporas.

La fructificación monocariótica, fenómeno en el que exclusivamente se suscita la fusión nuclear, involucra cepas del mismo tipo sexual que producen basidios con

basidiosporas viables, aunque a una frecuencia más baja que en una crusa regular MATA × MATA.

Asimismo se han encontrado aislados diploides o aneuploides, como los serotipos híbridos AD, BD o AB, los cuales generalmente poseen ambos *loci* del tipo sexual, lo que indica que son resultado del apareamiento entre aislados de tipos sexuales opuestos, seguido de una meiosis dañada debido a las incompatibilidades genómicas.<sup>7,8,16,27</sup>

## Patogenia

### Factores de virulencia de *Cryptococcus* spp.

*C. neoformans* es un patógeno intracelular facultativo. Tiene una singular y sofisticada estrategia de parasitosis intracelular que implica citotoxicidad de macrófagos, replicación intracelular, la acumulación de vesículas en el citoplasma que contienen polisacáridos y permeabilización de la membrana fagolisosomal.<sup>28</sup> La capacidad de este organismo para sobrevivir en macrófagos probablemente contribuye a su propensión a provocar infecciones crónicas latentes.<sup>1</sup> Estudios experimentales de *C. neoformans* en los que se provoca infección en ratas puede resultar en una infección persistente de por vida, con el organismo contenido en granulomas.<sup>26</sup>

*C. neoformans* (ambas variedades) y *C. gattii* tienen una serie de factores de virulencia, y entre los tres más importantes se encuentran: una cápsula antifagocítica compuesta 90% por glucoronoxilomananos, 8% por galactoxilomanano y 2% por manoproteínas, producción de melanina (*in vivo*) que lo protege del estrés oxidativo, habilidad de crecer a 37 °C. Diversas enzimas: ureasa, lacasa, fosfolipasas, proteasas y superóxido dismutasa, así como la capacidad de adaptación o conexión celular (*switching*).<sup>2,4,6,8,9,20,29,30</sup>

También es de suma importancia la participación del ion (Fe<sup>2+</sup>), debido a que influye de manera directa en dos de los factores de virulencia (cápsula y melanina) actuando como sideróforo.<sup>23,31,32</sup> Las levaduras tienen mecanismos sofisticados para escapar del ambiente intracelular modificando la permeabilidad de la membrana del fagosoma y por exocitosis no lítica (vomocitosis), permitiendo la transferencia de la levadura célula-célula sin dañar los macrófagos del hospedero.<sup>16</sup> *Cryptococcus gattii* y *C. neoformans* producen hidrólisis de urea en cuatro horas, no asimilan nitrato de potasio ni lactosa, ni fermentan carbohidratos y utilizan inositol y creatinina. *C. gattii* se conoce por su habilidad para asimilar D prolina, glicina y triptófano como único recurso de nitrógeno, así como por su crecimiento en concanavalina, glicina y bromotimol.<sup>9,33</sup>

Recientemente se han descrito otros mecanismos patogénicos de la criptococosis, uno de ellos es el tamaño

celular y la morfología que pueden adquirir dentro del hospedero. Se reconoce la célula titan, descrita con un tamaño mayor de 12 micras de diámetro, excluyendo la cápsula, poliploide (contiene múltiples juegos de cromosomas homólogos) que tiene cápsulas reticuladas y paredes celulares engrosadas. Estudios recientes muestran que estas células tienen niveles elevados de quitina, este polisacárido se reconoce por quitinasas, que inducen un decremento en la respuesta inmune adaptativa. La poliploidía favorece la adaptación genética al estrés ambiental, aumentando su supervivencia dentro del hospedero. Además de este tipo de células, menos comúnmente se encuentran células pequeñas, también llamadas células gota o microcélulas de 2-4 mM de tamaño, con pared engrosada que parecieran adaptadas para crecer en macrófagos, al parecer metabólicamente inactivas y que quizás juegan un rol en el estado de latencia de la enfermedad.<sup>6</sup>

### Mecanismos fisiopatogénicos de la infección cutánea primaria por *Cryptococcus neoformans*

La vía de entrada casi siempre es respiratoria a través de propágulos, dependiendo del tamaño, las basidiosporas o las levaduras deshidratadas son depositadas en los alveolos. En algunas circunstancias las levaduras pueden permanecer en un estado de latencia en los ganglios linfáticos o en un foco pulmonar en un individuo asintomático, y posteriormente diseminarse si la inmunidad celular local se suprime. También existen reportes de casos cutáneos primarios que se inician por la inoculación a través de una solución de continuidad. *C. neoformans* también ingresa por vía oral, pero la mayoría de las veces la lisozima salival y el pH ácido del estómago lo inactivan.<sup>1,26,34</sup>

Las levaduras de *C. neoformans* pueden penetrar por vía cutánea, dando una criptococosis cutánea primaria, que se inicia por la formación de un complejo primario similar al de la esporotricosis.<sup>20,35</sup>

De forma inicial, la infección involucra inflamación granulomatosa, causada por linfocitos T helper (Th1) y algunas citocinas como TNF alfa, IFN gamma, e IL-2.

Las primeras manifestaciones dependen del inóculo, estado inmune del huésped y la virulencia de la cepa. La inmunidad celular es la más importante para la defensa contra *C. neoformans* y *gattii*.<sup>26</sup>

## Manifestaciones clínicas

La infección cutánea es la tercera manifestación clínica de la enfermedad, sólo precedida de la forma meníngea y pulmonar. El serotipo D de la levadura es el que más se ha asociado a infecciones en piel, sin embargo también

**Tabla 1.** Factores predisponentes de criptococosis

- Infección por VIH
- Corticosteroides ( $>20$  mg de prednisona/día)
- Transplante de órgano sólido
- Malignidades hematológicas (enfermedad de Hodgkin, linfomas, leucemia linfocítica crónica)
- Linfopenia de células T CD4
- Enfermedades del tejido conectivo o enfermedades inmunológicas (sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome hiper IgM o hiper IgE)
- Anticuerpos monoclonales (etarnecept, infliximab, alemtuzumab)
- Diabetes mellitus
- Enfermedad pulmonar crónica o cáncer de pulmón
- Falla renal o diálisis peritoneal
- Cirrosis
- Embarazo

se han reportado otros serotipos.<sup>3,9</sup> Por su inicio se divide en dos tipos: primario y secundario.

#### *Cryptococosis cutánea primaria*

La criptococosis cutánea primaria (CCP) se define como la infección que inicia a partir de la inoculación directa, está limitada únicamente a la piel y sólo en casos excepcionales puede ser foco de diseminación. En general se presenta en pacientes inmucompetentes, pero también hay reportes en inmunosuprimidos<sup>4,36-41</sup>

Los pacientes con CCP normalmente son de edad avanzada, provenientes de áreas rurales, con actividades fuera de su domicilio, sin antecedentes patológicos, pero con traumatismo previo (inoculación directa).<sup>39,40,42</sup>

La mayoría de los casos de CCP se han descrito en Europa, Japón y Sudamérica. En la encuesta nacional realizada por el grupo de estudio francés de criptococosis, se identificaron 28 casos de CCP de 1 974 con criptococosis, en el periodo comprendido de 1985 a 2000. El 50% era inmunocompetente y sólo 11% tenía VIH.<sup>43</sup>

La CCP inicia como un complejo primario similar al de la esporotricosis con linfangitis y adenopatías, este chancre puede involucionar o desarrollarse como un tubérculo, nódulo, goma o absceso en el sitio de inoculación, estas lesiones pueden cubrirse de costra y también adquirir la característica de placa verrugosa.<sup>3,9,40,44,45</sup> Las lesiones tienden a ser solitarias y confinadas a áreas expuestas. Las variedades más comunes son: celulitis, úlceras y panadizo. En 80% de los pacientes la manifestación clínica se presentó en un tiempo menor a ocho meses después de la inoculación.<sup>38,39,46</sup>

Los factores de riesgo más importantes son diabetes

mellitus, transplante de órgano, deficiencia de inmunidad de células T, el uso de esteroides en dosis altas e inmunosupresores.<sup>19,37-47</sup> Por lo que es de suma importancia contemplar este diagnóstico en pacientes que cuentan con dichas características y que se presentan con cuadros clínicos de celulitis que no tienen respuesta favorable al tratamiento antibiótico. Recientemente se han descrito casos de pacientes nefrópatas con úlceras en las extremidades inferiores,<sup>48</sup> la mortalidad reportada en esta variedad se considera elevada con y sin tratamiento, se cree que ocurre dentro de las dos semanas en que se realiza el diagnóstico.<sup>47-49,50</sup> Hay otras presentaciones que simulan pioderma gangrenoso con múltiples úlceras cribiformes, tanto en extremidades superiores como inferiores.<sup>44</sup> En la literatura también existe un caso con úlceras en la cara, en el cual la sospecha clínica principal fue carcinoma basocelular,<sup>51</sup> así como reportes de pacientes con transplante donde la variedad clínica fue de paniculitis localizada en extremidades inferiores.<sup>52</sup> Otro caso de interés es el de una mujer de 48 años previamente sana, la cual fue traumatizada y arrastrada por un tsunami en Tailandia, presentó múltiples contusiones en todo el cuerpo y fracturas costales, abrasiones en la cara anterior de los muslos las cuales empeoraban a pesar de antibioticoterapia de amplio espectro, de las cuales se aisló *Cryptococcus sp.* Hasta ahora sólo se habían reportado casos de *Apophysomyces elegans*, *A. trapeziformis*, *Fusarium solani* y *Cladophialophora bantiana* en personas sobrevivientes a tsunamis y tornados.<sup>42,53</sup>

Los diagnósticos diferenciales dependen de la variedad clínica y se muestran en las tablas 2 y 3.

#### *Cryptococosis cutánea secundaria*

Las manifestaciones cutáneas pueden ser el primer dato clínico en infecciones diseminadas, éstas ocurren en 5% y están asociadas a meningitis criptococósica y, con mayor frecuencia, con transplante hepático.<sup>39</sup> La CCS secundaria es una entidad clínica que se presenta en entre 10 y 15% a partir de la diseminación hematogena o linfática de criptococosis pulmonar y/o meníngea. Se ha documentado en 6% en pacientes con SIDA; nosotros la observamos en aproximadamente 10%<sup>2</sup> y entre 10 y 15% asociada a sarcoidosis, transplante de órgano o tratamiento con esteroides en dosis elevadas.<sup>34,45,46,54</sup>

La topografía clínica habitual es la cara, el cuello y las extremidades, siempre diseminada. Las características morfológicas de las lesiones varían; en general se presentan lesiones pápulo-acneiformes, muy similares a las lesiones de molusco contagioso, algunas de ellas pueden ulcerarse en el centro, también las podemos encontrar como nódulos (más comunes en pacientes con dosis ele-

Tabla 2. Características de CCP

CRİPTOCOCOSIS CUTÁNEA PRIMARIA	TOPOGRAFÍA CLÍNICA MÁS FRECUENTE	FACTORES PREDISPONENTES	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES
Complejo primario similar a esporotricosis con linfangitis y adenopatías en sitio de trauma Áreas expuestas Tubérculo, nódulo, goma, absceso, vesículas <sup>29,39,43,44</sup>	Sitio de inoculación o implantación (zonas expuestas)	Actividad fuera del domicilio	Esporotricosis, sarcoma de Kaposi, tuberculosis cutánea, herpes simple, infección de tejidos blandos
Pueden cubrirse de costra o característica verrugosa			Cromoblastomicosis, carcinoma epidermoide, tuberculosis verrugosa
Úlceras <sup>37,38,45,47</sup> Tipo pioderma gangrenoso <sup>43</sup>	Extremidades Cara <sup>50</sup> Extremidades superiores e inferiores	Nefrópatas	CBC Pioderma gangrenoso, celulitis
Paniculitis <sup>51</sup>	Extremidades inferiores	Pacientes con transplante	Otros tipos de paniculitis
Celulitis <sup>37,38,45</sup>	Extremidades inferiores	Nefrópatas	Celulitis bacterianas
Contusiones y exulceraciones por tsunami <sup>41,52</sup>	Áreas de trauma	Pacientes que estuvieron en tsunami y tornados	Mucormicosis cutánea primaria

Tabla 3. Características de CCS

CRİPTOCOCOSIS CUTÁNEA SECUNDARIA <sup>43,53-55</sup>	TOPOGRAFÍA CLÍNICA MÁS FRECUENTE	FACTORES PREDISPONENTES	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES
Lesiones pápulo-acneiformes, algunas ulceradas en el centro. Tipo molusco contagioso <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nódulos</li> <li>• Nódulos subcutáneos con actividad osteolítica</li> <li>• Abscesos</li> <li>• Úlceras</li> <li>• Placas verrugosas</li> </ul>	• Cabeza, cuello y extremidades • Extremidades inferiores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VIH-SIDA (Fase C-3)</li> <li>• Manifestaciones del sistema nervioso central</li> <li>• Altas dosis de esteroides</li> <li>• Neoplasias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molusco contagioso, histoplasmosis, coccidioidomicosis, sarcoma de Kaposi</li> <li>• Metástasis óseas</li> <li>• Cromoblastomicosis, carcinoma epidermoide, tuberculosis verrugosa, leishmaniasis</li> </ul>
Púpura palpable	Extremidades		Vasculitis
Linfadenitis cervical <sup>56,57</sup>	Cuello		Tuberculosis, adenopatía benigna reactiva, linfomas

vadas de esteroides, figura 1), abscesos, úlceras, e incluso formando placas con costras melicérico-sanguíneas o es posible que tengan aspecto de vasculitis con púrpura palpable.<sup>44,54-56</sup> De manera excepcional se ha identificado como múltiples masas subcutáneas con actividad osteolítica, las cuales fueron confundidas con metástasis en pacientes con enfermedades malignas y como linfadenitis cervical.<sup>57,58</sup>

Béogo y colaboradores<sup>59</sup> reportaron el caso de un paciente con VIH-SIDA y meningitis por *Cryptococcus sp.*, en el cual la manifestación clínica inicial fue una úlcera fa-

cial crónica, concluyeron que se debe sospechar este diagnóstico así como la diseminación de esta enfermedad en pacientes con VIH-SIDA (figura 2). Es muy importante para la sospecha diagnóstica la asociación con la afectación del sistema nervioso central, éste se manifiesta como cefalea, fiebre, alteraciones neurológicas y signos de meningitis.<sup>58-62</sup>

El diagnóstico diferencial se presenta en las tablas 2 y 3.

#### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se realiza mediante el aislamiento de *Cryptococcus sp.* en la muestra clínica, o a través de la detección



Figura 1. CCS Lesión nodular en paciente con LES y esteroides.



Figura 2. CCS lesión papular asociado a meningitis y SIDA.



Figura 3. Levaduras capsuladas en tinta china (40x).

de la levadura mediante tinta china (india, figura 3) de las muestras.<sup>16</sup>

Los exámenes directos y tinciones son de poca utilidad porque mediante esta técnica no se hace evidente la cápsula debido a que es altamente hidrofílica y tiene similar índice de refracción. Llega a confundirse fácilmente con las levaduras de *Candida sp.* y otros hongos levaduriformes.

El método más rápido para el diagnóstico de meningitis criptococósica es la microscopía directa, utilizando la tinta china para evidenciar las levaduras capsuladas. Se puede visualizar como una levadura globular, de 5-20  $\mu\text{m}$  de diámetro. La sensibilidad de la tinta china en líquido cefalorraquídeo depende de la carga fúngica y se reporta entre 30 y 50% en pacientes no VIH-SIDA y en 80% en enfermos con VIH-SIDA. Se generan falsos positivos con polimorfonucleares y micelas lipídicas. No es raro encontrar cepas anacapsulares; se requiere de aislamiento e identificación mediante pruebas bioquímicas y fisiológicas.<sup>2,4,16</sup>

*Cryptococcus sp.* se puede cultivar de muestras como líquido cefalorraquídeo, esputo y biopsia de piel (figura 4). En pacientes con meningitis criptococósica y VIH-SIDA el líquido cefalorraquídeo y hemocultivos son positivos en 90 y 70%, respectivamente.<sup>14</sup> Los medios de cultivo más útiles son Sabouraud dextrosa agar, extracto de levadura, BHI agar; nunca debe sembrarse en Sabouraud dextrosa con antibióticos (micobiótico o mycosel) porque la cicloheximida (actidione) inhibe a *C. neoformans*.<sup>2,6,61</sup> El desarrollo se obtiene de 48 a 72 horas en condiciones aeróbicas a 30-35 °C. Sin embargo, deben mantenerse en incubación hasta por cuatro semanas, especialmente en aquellos pacientes que reciben tratamiento antifúngico.<sup>9,16</sup> Las colonias son limitadas, mucoides, convexas, de color blanco-amarillento. Un medio de cultivo selec-



Figura 4. Cultivo de *C. neoformans*. A) Sabouraud dextrosa agar y B) alpiste negro agar.

tivo para *C. neoformans* es el de Staib, que contiene dihidroxi-fenilalanina (DOPA), metabolito contenido también por las semillas de “niger” o “alpiste negro”; en ambos medios el microorganismo genera colonias con pigmentos café (marrón) debido a que transforma el ácido cafeínico en un compuesto polimérico de estructura química similar a la melanina.<sup>2,61</sup> *Cryptococcus gattii* tiene una forma más elíptica y globosa.<sup>2,62</sup> En el frotis se observa el cuerpo de la levadura y el halo de la cápsula, utilizándose para el extendido tinta china (india) o nigrosina, fucsina básica (de Ziehl-Neelsen) y tinta china, mucicarmín de Mayer, papanicolaou y el hierro coloidal.

Para la determinación histopatológica la biopsia (figura 5) puede tomarse del pulmón, médula ósea, del cerebro, de la piel donde es útil en casos cutáneos<sup>2,63</sup> y presenta una reacción inflamatoria crónica constituida por abundantes células gigantes, linfocitos y eosinófilos. Las levaduras se distinguen con facilidad con tinciones de hematoxilina y eosina, PAS o mucicarmín de Mayer.<sup>2,63,64</sup>

La prueba inmunológica más útil para el diagnóstico es la determinación del antígeno criptococósico en suero o líquido cefalorraquídeo (sensibilidad 93 y 100%, y especificidad 93 y 98%, ambas respectivamente), por aglutinación de partículas de látex revestidas por anticuerpos anticápsula (DACAD).<sup>12,20</sup> Los resultados falsos positivos normalmente tienen títulos iniciales recíprocos de ocho o menos, mientras que los falsos negativos pueden deberse a efecto prozona debido a la cantidad elevada del título de antígenos que pueden sobrepasar la dilución. Otras causas son una carga fúngica baja, como en estadios crónicos o en etapas muy tempranas. Las pruebas semicuantitativas ofrecen ventajas sobre otros métodos, incluidos resultados dentro de 15 minutos, poca infraestructura de

laboratorio, son estables a temperatura ambiente y de bajo costo.<sup>16</sup>

El uso de intradermorreacción (IDR) y antígenos capsulares no tienen valor diagnóstico ni epidemiológico. Hoy en día es importante la utilización de técnicas de PCR para la confirmación de algunos casos, así como tipificación de las variedades, su sensibilidad es mayor a 95 por ciento.<sup>2,64</sup>

### Tratamiento

El arsenal antifúngico para el tratamiento de criptococosis está limitado al uso solo o combinado de tres medicamentos: anfotericina B liposomal, 5-fluorocitosina y fluconazol.<sup>12</sup>

La mayoría de pacientes con criptococosis pueden agruparse en tres categorías generales: los enfermos con VIH-SIDA, aquellos transplantados con terapia de inmunosupresión y, finalmente, los no VIH, no transplantados, y sin inmunosupresión.<sup>62</sup>

El tratamiento de meningitis se divide en tres fases: inicial con dos semanas de inducción con anfotericina B, seguido de terapia de consolidación de ocho semanas y terapia de mantenimiento con fluconazol durante seis a 12 meses o hasta la recuperación de la inmunidad, esta parte del tratamiento es variable (25). La combinación de anfotericina B y 5-fluorocitosina han demostrado superioridad en la eficacia y se considera el estándar de oro como tratamiento para meningitis criptococósica. Aunque se reporta que muchas cepas fácilmente adquieren resistencia a 5-fluorocitosina.<sup>12,49,61,63</sup>

Debido a que esta revisión está enfocada a criptococosis cutánea, se consideró importante mencionar los tratamientos que involucran el sistema nervioso central y pulmonar, debido que la CCS siempre está acompañada de manifestaciones a nivel de otros órganos, y dependiendo del afectado, se sugiere un tratamiento específico. Las dosis sugeridas por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para pacientes con VIH y meningitis son:<sup>64</sup>

- *Fase de inducción*

1. Anfotericina B desoxicícolato 0.7 a 1 mg/kg/día<sup>3,61</sup> más 5-fluorocitosina 100 mg/kg/día durante dos semanas (evidencia A-I).
2. Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día o anfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg/día (menos efectos colaterales renales) más 5-fluorocitosina 100 mg/kg/día durante dos semanas (evidencia B-II)<sup>2,65</sup>
3. Anfotericina B desoxicícolato 0.7 a 1 mg/kg/día, o anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día, o anfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg/día durante 4-6 semanas, para pacientes intolerantes a 5-fluorocitosina.

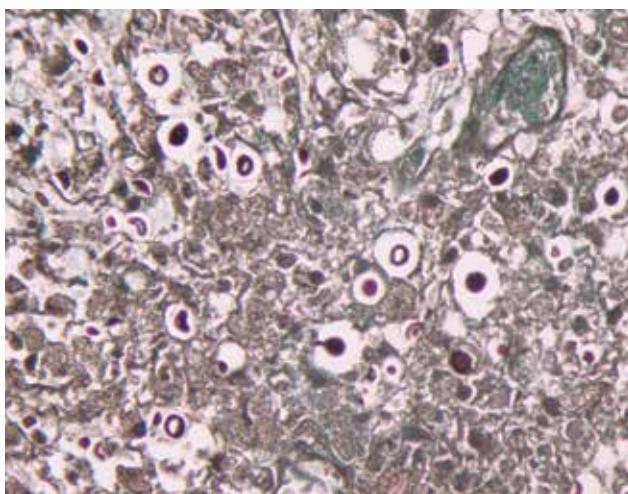


Figura 5. Biopsia de ganglio con múltiples levaduras capsuladas (Grocott, 40x).

4. Otras alternativas: anfotericina B desoxicolato más fluconazol (B-I), fluconazol más 5-fluorocitosina (B-II), fluconazol (B-II), itraconazol (C-II).
- *Fase consolidación*
  1. Fluconazol 400 mg/día durante ocho semanas (A-I).
- *Fase de mantenimiento*
  1. Fluconazol 200 mg/día mínimo un año (A-I).
- *Alternativas para mantenimiento*
  1. Itraconazol 400 mg/día mínimo un año (C-I).
  2. Anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg por semana, mínimo un año (C-I).<sup>56</sup>

Dosis sugeridas por la IDSA para pacientes con meningitis criptococósica y trasplantados.<sup>64</sup>

- *Fase de inducción*
  1. Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día o anfotericina B complejo lipídico 5mg/kg/día (menos efectos colaterales renales) más 5-fluorocitosina 100 mg/kg/día durante dos semanas (evidencia B-III).
- *Alternativas*
  1. Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día o anfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg/día durante 4-6 semanas (evidencia B-III).
  2. Anfotericina B desoxicolato 0.7 mg/kg/día durante 4-6 semanas (evidencia B-III).
- *Fase de consolidación*
  1. Fluconazol 400-800 mg/día durante ocho semanas (B-II).
- *Fase de mantenimiento*
  1. Fluconazol 200-400 mg/día durante seis meses a un año (B-III).

Dosis sugeridas por la IDSA para pacientes con meningitis criptococósica, no VIH y no transplantados.<sup>64</sup>

- *Fase de inducción*
  1. Anfotericina B desoxicolato 0.7 a 1 mg/kg/día más 5-fluorocitosina 100 mg/kg/día mínimo cuatro semanas (B-II).
  2. Anfotericina B desoxicolato 0.7 a 1 mg/kg/día mínimo seis semanas (B-II).
  3. Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día o anfotericina B complejo lipídico 5mg/kg/día de ser posible con 5-fluorocitosina 100 mg/kg/día mínimo cuatro semanas.
  4. Anfotericina B desoxicolato 0.7 mg/kg/día más 5-fluorocitosina 100 mg/kg/día durante dos semanas (B-II).

- *Fase de consolidación*

1. Fluconazol 400-800 mg/día durante ocho semanas (B-II).

- *Fase de mantenimiento*

1. Fluconazol 200 mg/día durante seis meses a un año (B-III).

En pacientes inmunocompetentes y con inmunocompromiso con criptococosis pulmonar leve a moderada, se recomienda fluconazol 400 mg/día durante seis a 12 meses (B-III). En aquellos con criptococosis pulmonar severa o con criptococcemia sin afección meníngea ni pulmonar, se recomienda el mismo tratamiento que para meningitis, con duración de 12 meses (B-III). Finalmente, en pacientes en quienes se ha descartado la infección del sistema nervioso central, que no tienen fungemia, sin factores de riesgo para inmunosupresión y que sólo tienen un sitio localizado de infección, el tratamiento sugerido es fluconazol 400 mg/día durante seis a 12 meses (B-III).<sup>37</sup>

En estudios recientes se ha comprobado que el itraconazol es tan efectivo como el fluconazol en terapia de mantenimiento a largo plazo, una vez que se ha dado de inicio anfotericina B sola o combinada.<sup>2,4</sup> Los derivados azólicos como voriconazol y posaconazol han comprobado tener buena acción *in vitro*; con el primero hay reportes de su uso en dosis de 7 mg/kg/día.<sup>65</sup>

Los esteroides que representan un factor de riesgo para la criptococosis diseminada, pueden ser de utilidad controlando el exceso de inflamación en el tratamiento de pacientes inmunocompetentes por *C. gattii*.<sup>12</sup>

En su estudio, Du y colaboradores<sup>36</sup> reportaron el tratamiento utilizado en CCP en pacientes inmunocompetentes: fluconazol en dosis de 200-800 mg/día durante un rango entre dos semanas a seis meses con curación de 80% de los casos. El Itraconazol con dosis de 100-400 mg/día con una duración de tres a seis meses. Considerando el pronóstico en este tipo de pacientes como bueno, con una curación de 95.2%, sin diseminación de la infección.

El fluconazol como monoterapia en la variedad cutánea se debe de utilizar de 800-1200 mg al día, vía oral durante 10 a 12 semanas. El tiempo de terapia es fluconazol 200 mg al día, de tres a seis meses de duración. Existe el reporte de complementar con escisión quirúrgica la lesión delimitada.<sup>38</sup>

El genoma criptococósico muestra una plasticidad y capacidad impresionante para la microevolución, inducida por el estrés. Un ejemplo de esto es la resistencia a fármacos mediante la formación de células aneuploides que involucran el duplicado de genes que regulan las bombas de eflujo de los azoles.<sup>12</sup>

Aunque la resistencia ambiental es rara, la adquirida se ha documentado para las tres clases de antifúngicos utilizados contra *Cryptococcus spp*. La resistencia a los polienos por *C. neoformans* se debe a mutaciones en la síntesis de esteroles, con una posterior alteración en el sitio diana de la anfotericina B, para 5-fluorocitosina, múltiples mutaciones individuales en diferentes puntos a lo largo de vías celulares. El mecanismo de resistencia contra fluconazol son subpoblaciones resistentes intrínsecamente con una sobreexpresión de ERGII (que codifica la enzima diana del fluconazol, lanosterol 14 a-demetilasa) o que han mejorado eflujo del medicamento mediante su transportador codificado por CNAFRI.<sup>6,7,62,66</sup>

Dada la alta incidencia y mortalidad de esta enfermedad, así como el alcance limitado a los medicamentos, es urgente la necesidad de desarrollar nuevas opciones terapéuticas. Un blanco obvio es la pared celular, un componente de ella el glicosilfosfatidilinositol es inhibido por la molécula experimental E1210, la cual tiene actividad *in vitro* para *Cryptococcus spp*. y se encuentra en desarrollo. También se encuentra VT-1129, un inhibidor de la síntesis de ergosterol, disponible para administración oral, que tiene buena penetración en el sistema nervioso central y es fungicida en modelos de ratones con criptococosis, bloquea la actividad de CYP51, una enzima indispensable para producir ergosterol. Asimismo, en estudios de fase I se encuentra T-2307, un fungicida inyectable que tiene como objetivo la membrana de la mitocondria fúngica.<sup>7</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chayakulkeeree M y Perfect JR. Cryptococcosis, *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 507-44.
2. Bonifaz A. Criptococosis, en *Micología médica básica*, 4<sup>a</sup> ed, México 2012; pp. 347-65.
3. Gullo FP, Rossi SA, Sardi J de C et al. Cryptococcosis: epidemiology, fungal resistance, and new alternatives for treatment, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 1377-91.
4. Moretti ML, Resende MR, Lazera MS et al. Guidelines in cryptococcosis-2008, *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 524-44.
5. Padilla MC, Alonzo L, Novales J et al. Criptococosis cutánea diseminada. Presentación de un caso, *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004; 13: 17-20.
6. May RC, Stone NR, Wiesner DL et al. *Cryptococcus*: from environmental saprophyte to global pathogen, *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 106-17.
7. Kwon-Chung KJ, Fraser JA, Doering TL et al. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the etiologic agents of cryptococcosis, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4: a019760.
8. Srikanta D, Santiago-Tirado FH y Doering TL. *Cryptococcus neoformans*: historical curiosity to modern pathogen, *Yeast* 2014; 31: 47-60.
9. Negroni R. Cryptococcosis, *Clin Dermatol* 2012; 30: 599-609.
10. Arenas R. Criptococosis, en *Micología médica Ilustrada*, 5<sup>a</sup> ed, México 2014; 261-9.
11. Centers for Disease Control and Prevention, Revised surveillance case definition for HIV infection United States, 2014, *MMWR Recomm Rep* 2014; 63: 1-10.
12. Perfect JR. Cryptococcosis: a model for the understanding of infectious diseases, *J Clin Invest* 2014; 124: 1893-5.
13. Lin X y Heitman J. The biology of the *Cryptococcus neoformans* species complex, *Annu Rev Microbiol* 2006; 60: 69-105.
14. Morán MA, González GV, Espinoza JP et al. Criptococosis cerebral: análisis de 29 casos en 23 años de autopsias en el Hospital General de México, *Rev Lat Patol* 2008; 46: 222-7.
15. Biancheri D, Kanitakis J, Bienvenu AL et al. Cutaneous cryptococcosis in solid organ transplant recipients. Epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic features, *Eur J Dermatol* 2012; 22: 651-7.
16. Maziarz EK y Perfect JR. Cryptococcosis, *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 179-206.
17. Moreira TA, Ferreira MS, Ribas RM y Borges AS. Cryptococcosis: clinical epidemiological laboratorial study and fungi varieties in 96 patients, *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39: 255-8.
18. Sharma D, Singh N, Kaushal S y Jain S. Isolated cutaneous cryptococcosis in clinically unsuspected idiopathic CD4 lymphocytopenia, *J Cytol* 2014; 31: 230-2.
19. Liu Y, Qunpeng H, Shutian X y Honglang X. Fatal primary cutaneous cryptococcosis: case report and review of published literature, *Ir J Med Sci* 2105; doi: 10.1007/s11845-015-1346-x.
20. Syme RM, Bruno TF, Kozel TR y Mody CH. The capsule of *Cryptococcus neoformans* reduces T-lymphocyte proliferation by reducing phagocytosis, which can be restored with anticapsular antibody, *Infect Immun* 1999; 67: 4620-7.
21. Lin X, Patel S, Litvintseva AP et al. Diploids in the *Cryptococcus neoformans* serotype A population homozygous for the alpha mating type originate via unisexual mating, *PLoS Pathog* 2009; 5: 1-18.
22. Duncan C, Schwantje H, Stephen C et al. *Cryptococcus gattii* in wildlife of Vancouver Island, British Columbia, Canada, *J Wildl Dis* 2006; 42: 175-8.
23. Olivares LR, Martínez KM, Cruz RM et al. Genotyping of Mexican *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* isolates by PCR-fingerprinting, *Med Mycol* 2009; 47: 713-21.
24. Aye C, Henderson A, Yu H y Norton R. Cryptococcosis. The impact of delay to diagnosis, *Clin Microbiol Infect* 2016; doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.022.
25. Escandón P, Quintero E, Granados D et al. Isolation of *Cryptococcus gattii* serotype B from detritus of Eucalyptus trees in Colombia, *Biomedica* 2005; 25: 390-7.
26. Hoang LM, Maguire JA, Doyle P et al. *Cryptococcus neoformans* infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997-2002): epidemiology, microbiology and histopathology, *J Med Microbiol* 2004; 53: 935-40.
27. Castaño-Olivares LR. Complejo *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii*, en Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R y Hernández-Hernández F. *Actualidades en micología médica*, México, UNAM 2008; pp. 263-8.
28. Steenbergen JN y Casadevall A. The origin and maintenance of virulence for the human pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*, *Microbes Infect* 2003; 5: 667-75.
29. Guerrero A, Jain N, Goldman DL y Fries BC. Phenotypic switching in *Cryptococcus neoformans*, *Microbiology* 2006; 152: 3-9.
30. Casadevall A, Steenbergen JN y Nosanchuk JD. Ready made virulence and dual use virulence factors in pathogenic environmental fungi the *Cryptococcus neoformans* paradigm, *Curr Opin Microbiol* 2003; 6: 332-7.
31. Robertson EJ y Casadevall A. Antibody-mediated immobilization of *Cryptococcus neoformans* promotes biofilm formation, *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 2528-33.
32. Jung WH y Kronstad JW. Iron and fungal pathogenesis: a case study with *Cryptococcus neoformans*, *Cell Microbiol* 2008; 10: 277-84.
33. Pal P, Ray S, Patra SK y Mukherjee D. Disseminated cryptococcosis in an apparently immunocompetent patient presenting with primary intraventricular haemorrhage, *BMJ Case Rep* 2015; doi: 10.1136/bcr-2015-210250.

34. Núñez M, Peacock JE Jr y Chin R Jr. Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent host. Therapy with oral fluconazole: a report of four cases and a review of the literature, *Chest* 2000; 118: 527-534.
35. Rodríguez LF, Amann R, Verde E et al. Criptococcosis diseminada en una paciente portadora de trasplante renal, *Nefrol* 2005; 25: 73-7.
36. Du L, Yang Y, Gu K et al. Systemic review of published reports on primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent patients, *Mycopathologia* 2015; 180: 19-25.
37. Wang J, Bartelt L, Yu D et al. Primary cutaneous cryptococcosis treated with debridement and fluconazole monotherapy in an immunosuppressed patient: a case report and review of the literature, *Case Rep Infect Dis* 2015; 2015: 131356.
38. McKinney JL, Cerio D, Loghmanee C et al. Surgical management of primary cutaneous cryptococcosis after failed medical management, *J Hand Microsurg* 2015; 7: 116-8.
39. Leao CA, Ferreira-Paim K, Andrade-Silva L et al. Primary cutaneous cryptococcosis caused by *Cryptococcus gattii* in a immunocompetent host, *Med Mycol* 2011; 49: 352-5.
40. Nascimento E, Bonifácio da Silva ME, Martínez R y Von Zeska Kress MR. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent patient due to *Cryptococcus gattii* molecular type vgi in Brazil: a case report and review of literature, *Mycoses* 2014; 57: 442-7.
41. Lacaz Cda S, Heins-Vaccari EM, Hernández-Arriagada GL et al. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotype b, in an immunocompetent patient, *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2002; 44: 225-8.
42. Leechawengwongs M, Milindankura S, Sahirapongsasuti K et al. Primary cutaneous cryptococcosis caused by *Cryptococcus gattii* vgi in a tsunami survivor from Thailand, *Med Mycol Case Rep* 2014; 6: 31-3.
43. Neuville S, Dromer F, Morin O et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity, *Clin Infect Dis* 2003; 36: 337-47.
44. Severo LC, Zardo IB y Londero AT. Cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gatti*, *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 200-1.
45. Jackson NA y Herring DB. Primary capsule-deficient cutaneous cryptococcosis in a sporotrichoid pattern in an immunocompetent host, *Cutis* 2015; 96: E26-9.
46. Murad A y Murphy A. Primary cutaneous *Cryptococcus neoformans* serotype D presenting as painful ulcer and nodules on elbow of an immunocompetent patient, *Ir J Med Sci* 2014; 183: 691-2.
47. Christianson J, Engber W y Andes D. Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts, *Med Mycol* 2003; 41: 177-88.
48. Ni W, Huang Q y Cui J. Disseminated cryptococcosis initially presenting as cellulitis in a patient suffering from nephrotic syndrome, *BMC Nephrol* 2013; 22: 14-20.
49. Valente ES, Lazzarin MC, Koech BL et al. Disseminated cryptococcosis presenting as cutaneous cellulitis in an adolescent with systemic lupus erythematosus, *Infec Dis Rep* 2015; 3: 5743.
50. Hall JC, Brewer JH, Crouch TT et al. Cryptococcal cellulitis with multiple sites of involvement, *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 329-32.
51. Atarguine H, Hocar O, Abbad F y Rais H. Cutaneous cryptococcosis mimicking basal cell carcinoma and revealing systemic involvement in acquired immunodeficiency, *J Mycol Med* 2015; 25: 163-8.
52. Kothiwala SK, Prajapat M y Kuldeep CM. Cryptococcal panniculitis in a renal transplant recipient: case report and review of literature, *J Dermatol Case Rep* 2015; 9: 76-80.
53. Echaiz JF, Burnham CA y Bailey TC. A case of apophysomyces trapeziformis necrotizing soft tissue infection, *Int J Infect Dis* 2013; 17: 1240-2.
54. Fernández-Flores A, Saeb-Lima M y Arenas-Guzmán R. Morphological findings of deep cutaneous fungal infections, *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 531-3.
55. Taneja J, Bhargava A, Loomba P et al. Cryptococcal granulomas in an immunocompromised HIV-negative patient, *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51: 553-5.
56. Dinato SL, Dinato MM, Nakanishi CP et al. Disseminated cutaneous cryptococcosis in a patient with AIDS, *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2006; 48: 353-8.
57. Pan B, Chen M, Jia H et al. Multiple subcutaneous abscesses: a rare presentation of cutaneous cryptococcosis, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 118-9.
58. Lazzara M y Joshi A. Disseminated cryptococcosis involving the head and neck, *BMI Case Rep* 2014; doi:10.1136/bcr-2013-202306.
59. Béogo R, Andonaba JB, Bamba S et al. Cryptococcosis: a potential aetiology of facial ulceration, *J Mical Med* 2014; 24: 185-8.
60. Pappalardo MC y Melhem MS. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease, *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2003; 45: 299-305.
61. Gazzoni AF, Severo CB, Salles EF y Severo LC. Histopathology, serology and cultures in the diagnosis of cryptococcosis, *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2009; 51: 255-9.
62. Coelho C y Casadevall A. Cryptococcal therapies and drug targets: the old, the new and the promising, *Cell Microbiol* 2016; 18: 792-9.
63. Liu PY, Yang Y y Shi ZY. Cryptococcal liver abscess: a case report of successful treatment with amphotericin-B and literature review, *Jpn J Infect Dis* 2009; 62: 59-60.
64. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America, *Clin Infect Dis* 2010; 50: 291-322.
65. Thompson GR, Wiederhold NP, Fothergill AW et al. Antifungal susceptibilities among different serotypes of *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans*, *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 309-11.
66. Perfect JR y Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: what do we know now, *Fungal Genet Biol* 2015; 78: 49-54.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en *DCMQ* y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del **31 de enero de 2017** a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México DF, Tel. 5659-9416, Tel/Fax 5575-5171.

**Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.**

## Cuestionario

### Cryptococosis cutánea: una revisión

1. Las dos especies más frecuentes de *Cryptococcus* son:
  - a) *C. neoformans* y *C. albidus*
  - b) *C. neoformans* y *C. gattii*
  - c) *C. gattii* y *C. uniguttulatus*
  - d) *C. gattii* y *C. albidus*
2. Es el principal vector de la criptococosis es:
  - a) Gatos
  - b) Palomas
  - c) Perros
  - d) Reptiles
3. La principal vía de entrada de *Cryptococcus neoformans* es:
  - a) Respiratoria
  - b) Cutánea (por inoculación)
  - c) Oral
  - d) Ninguna de las anteriores
4. En general, la manifestación cutánea de criptococosis es por:
  - a) Inoculación directa
  - b) Diseminación de cuadro meníngeo
  - c) Diseminación pulmonar
  - d) Diseminación hepática
5. El principal factor predisponente de criptococosis es:
  - a) Neutropenia (leucemias)
  - b) Transplantes (inmunosupresión)
  - c) Esteroides sistémicos
  - d) VIH-SIDA
6. Son lesiones cutáneas de criptococosis:
  - a) Lesiones tipo popular (moluscoide)
  - b) Úlceras
  - c) Nódulos
  - d) Todas las anteriores
7. Para el diagnóstico de laboratorio de criptococosis se debe hacer:
  - a) Examen directo con tinta china
  - b) Examen directo con KOH
  - c) Tinción de tricrómico de Massón
  - d) Tinción de ácido alcohol resistencia
8. La composición capsular de *C. neoformans* es:
  - a) Ramnomanano
  - b) Glicoronoxilomanano
  - c) Glucano
  - d) Xilomanano
9. Para hacer diagnóstico de criptococosis cutánea secundaria (meníngea) se deben hacer pruebas inmunológicas:
  - a) Intradermorreacción (criptocoquina)
  - b) Valoración de anticuerpos
  - c) Valoración de antígeno capsular
  - d) Valoración de rosetas
10. Un tratamiento de criptococosis cutánea primaria localizada es:
  - a) Anfotericina b
  - b) Fluconazol
  - c) Caspofungina
  - d) Terbinafina