

Distintas formas de afección cutánea por *Cryptococcus spp.* en pacientes trasplantados

Cutaneous Clinical Forms of Infections Due to *Cryptococcus spp.* in Transplanted Patients

Ana Clara Torre,¹ Mariana Caviedes,¹ Marina Abed Dickson,¹ Maite Lisa Eliceche,¹ Alicia Kowalczyk¹ y Ricardo Luis Galimberti^{1,2}

¹ Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

² Universidad de Buenos Aires.

Fecha de aceptación: febrero, 2017

RESUMEN

La criptococosis es una micosis oportunista ocasionada por levaduras del género *Cryptococcus*. En aquellas personas que presentan alteración de la inmunidad celular este hongo puede ocasionar enfermedad. En estos pacientes el hongo puede proliferar en el sitio de infección inicial y desde allí afectar cualquier órgano o sistema a través del torrente sanguíneo. Algunos investigadores sostienen que el compromiso cutáneo por criptococosis siempre forma parte de una infección sistémica adquirida por vía inhalatoria, aun en los casos con lesiones únicas o localizadas. Otros autores sostienen la hipótesis de que existen cuadros clínicos con inoculación cutánea y afección exclusiva de la piel. En esta investigación se analiza y compara la evolución de cuatro pacientes trasplantados, discute investigaciones previas, métodos de laboratorio utilizados para realizar el diagnóstico y tratamientos posibles.

PALABRAS CLAVE: *Cryptococcus neoformans*, piel, trasplante.

ABSTRACT

Cryptococcosis is an opportunistic mycosis caused by yeasts of the genus *Cryptococcus*. This fungus can cause disease especially in immunosuppressed patients. The fungus can proliferate at the site of the initial infection and compromise any organ or system through the bloodstream. Some authors have argued that, in cryptococcosis, cutaneous involvement is always part of an inhaled systemic infection, even when lesions are localized. Other authors argue that there are cases with only skin involvement. Our aim is to analyze and to compare the evolution of our four transplanted patients with cryptococcosis, discuss the literature, laboratory methods, and possible treatments.

KEYWORDS: *Cryptococcus neoformans*, skin, transplant.

Introducción

La criptococosis es una micosis oportunista ocasionada por levaduras del género *Cryptococcus*. Este hongo fue descrito por primera vez en 1894, en Italia, por Sanfelice, en el jugo fermentado de los melocotones. Ese mismo año, Busse, y en 1895 Buscke, en Alemania, describieron el primer caso de enfermedad en seres humanos por esta levadura, en pacientes que presentaban lesiones cutáneas y óseas. En 1901, Vuillemin lo clasificó en el género *Cryptococcus* y lo llamó *C. neoformans*. De forma posterior, se observaron y comunicaron múltiples casos de criptococosis y la enfermedad fue recibiendo diversas denominaciones, como enfermedad de Busse-Buscke, blastomicosis europea, torulosis y enfermedad señal.¹

Cryptococcus es una levadura capsulada, no micelial, de 20 a 30 µm de diámetro, de origen exógeno. Existen más de 30 especies distribuidas en la naturaleza, pero dos son las que ocasionan con mayor frecuencia enfermedad en los seres humanos: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gatti*. Hasta ahora este género se clasifica en tres variedades, cinco serotipos y ocho subtipos moleculares. En la actualidad se ha propuesto una nueva división del mismo en ocho especies: *C. neoformans* var. *grubii* (serotipo A, con tres genotipos), *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D), *C. gatti*, *C. bacillisporus*, *C. deuterogatti*, *C. tetragatti* y *C. decagatti*.² El 95% de las infecciones en los seres humanos son causadas por *C. neoformans* var. *grubii*, mientras que el 5% restante son ocasionadas por *C. neoformans* var. *neoformans* y

CORRESPONDENCIA

Dra. Ana Clara Torre ■ ana.torre@hospitalitaliano.org.ar ■ Teléfono: (5411) 49590200
Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

C. gatti. Éstos son hongos saprófitos y habitan en las frutas, la leche, el suelo, las excretas de las aves y murciélagos, vegetales en descomposición y maderas.^{1,2} *C. neoformans* var. *grubii* tiene una distribución geográfica ubicua, *C. neoformans* var. *neoformans* suele encontrarse en Europa y *C. gatti* en regiones tropicales y subtropicales ricas en eucaliptos.¹ Se adquiere en la mayor parte de los casos por vía respiratoria y, de forma infrecuente, a través de su inoculación cutánea. En los huéspedes inmunocompetentes produce una infección subclínica que suele autolimitarse gracias a la acción de los macrófagos y los linfocitos T helper. En algunas personas la levadura puede quedar latente dentro de los fagolisosomas de los macrófagos en los ganglios linfáticos o en lesiones pulmonares, donde permanece asintomática durante años, hasta su reactivación. En aquellos individuos que presentan alteración de la inmunidad celular por el virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedades oncohematológicas, neoplasias sólidas, trasplante de órganos o uso prolongado de corticosteroides, puede ocasionar enfermedad. En estos pacientes el hongo puede proliferar en el sitio de infección inicial y desde allí comprometer cualquier órgano o sistema a través del torrente sanguíneo. Para ello cuenta con diferentes características que condicionan su virulencia, como su cápsula de polisacáridos que evita su fagocitosis, su capacidad para producir melanina la cual la protege del estrés oxidativo y su termotolerancia.¹⁻³

En los pacientes trasplantados, la criptococosis se suele presentar luego de seis meses de trasplante, con un pico de incidencia entre los 16 y 21 meses postrasplante. Su incidencia en estos pacientes es de 2.8% (0.3 a 5%) y varía de acuerdo con el órgano trasplantado.² En ellos se han descrito distintos factores que aumentan aún más el riesgo de padecer esta infección, como la hemodiálisis prolongada pretrasplante, los episodios de rechazo del injerto, la falla del injerto con requerimientos de hemodiálisis y la corticoterapia prolongada.

Caso 1

Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino, de 39 años, oriunda de Tucumán, Argentina, con trasplante renal tres años antes de la consulta, inmunosuprimida con tacrolimus 1.5 mg/día, mofetil micofenolato 720 mg/día y meprednisona 6 mg/día. Acudió a consulta por una úlcera redondeada, de 3 cm, de fondo fibrinoso, con borde eritematoso, en la cara externa del muslo izquierdo, asintomática, de tres meses de evolución (figura 1). No presentaba antecedentes de traumatismo, fiebre o adenopatías. En la histopatología de la lesión se observó un infiltrado dérmico difuso constituido por histiocitos,

células gigantes multinucleadas y linfocitos, así como estructuras esferuloides intracitoplasmáticas que resultaron PAS positivas (figura 2). En los cultivos de la piel y la sangre, en Sabouraud, a 37 °C, se observaron colonias amarillentas, lisas y mucosas. Mediante microscopía se apreciaron levaduras de 6 µm de diámetro, rodeadas por una cápsula mucoide de 10 µm de espesor, característico de *Cryptococcus neoformans*. El estudio fisicoquímico, tinción con tinta china, micológico directo y cultivo, y detección de antígeno de criptococo en líquido cefalorraquídeo y en sangre periférica resultaron negativos. La tomografía de tórax no evidenció alteraciones. Se interpretó el cuadro como una criptococosis cutánea primaria y se indicó fluconazol 200 mg/día. La afectación se dio por terminada con involución completa de la lesión luego de seis meses de tratamiento.



Figura 1. Úlcera redondeada de 3 cm de eje mayor, de fondo fibrinoso con borde eritematoso, en la cara externa del muslo izquierdo.

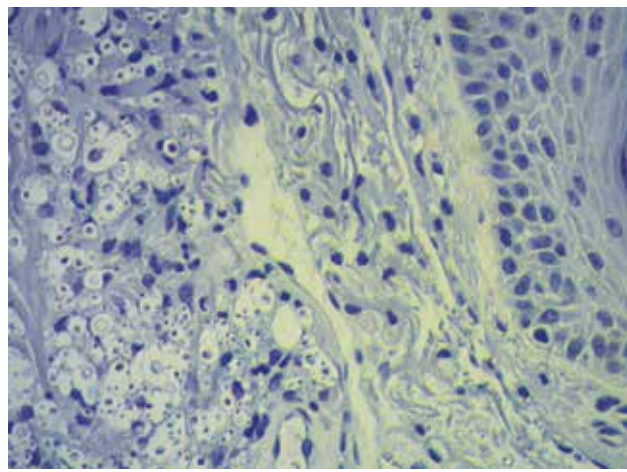


Figura 2. Infiltrado dérmico difuso constituido por histiocitos, células gigantes multinucleadas y linfocitos, y estructuras esferuloides intracitoplasmáticas, PAS positivas.

Caso 2

Paciente de sexo femenino, de 54 años, oriunda de Chaco, Argentina, con trasplante hepático cinco meses antes de la consulta por una cirrosis biliar primaria, inmunosuprimida con tacrolimus 9 mg/día y meprednisona 4 mg/día. Acudió a consulta por pápulas eritematosas, redondeadas, de 5 a 8 mm de diámetro, que se agminaban formando una placa, cubierta por costras hemáticas, en la mejilla derecha, asintomática, de dos meses de evolución (figura 3). Refirió fiebre vespertina y sudoración nocturna del mismo tiempo de evolución. No presentaba antecedentes de traumatismo o adenopatías. En la histopatología se observó un infiltrado dérmico difuso constituido por histiocitos, aisladas células gigantes multinucleadas y linfocitos, así como estructuras esferuloides PAS positivas intracitoplasmáticas (figura 4). En los cultivos se aisló *Cryptococcus neoformans*. La tomografía de SNC no evidenció alteraciones. El estudio fisicoquímico, tinción con tinta china, micológico directo y cultivo, y detección de antígeno de criptococo en líquido cefalorraquídeo y en



Figura 3. Pápulas eritematosas, redondeadas de 5 a 8 mm de diámetro, que se agminan formando una placa, cubierta por costras hemáticas, localizadas en la mejilla derecha.

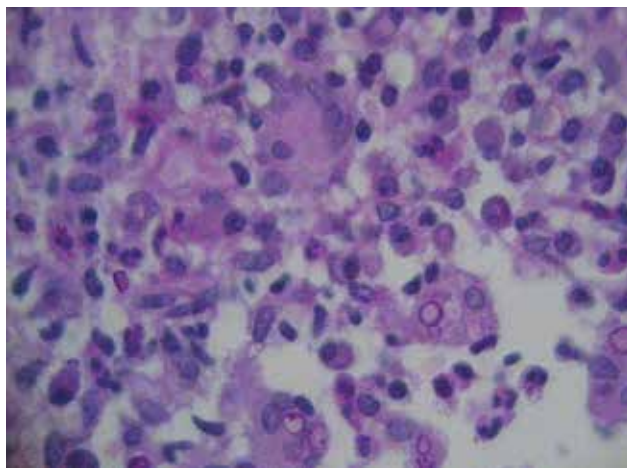


Figura 4. Estructuras esferuloides PAS positivas intracitoplasmáticas en la dermis (PAS, 40X).

sangre periférica resultaron negativos. La radiografía de tórax y la ecografía hepática no mostraron hallazgos patológicos. El cuadro se interpretó como una criptococosis cutánea primaria. Se indicó anfotericina liposomal 5 mg/kg por día durante 14 días y luego fluconazol 400 mg/día durante tres meses. Completó el tratamiento con involución total de las lesiones tras 40 días de tratamiento.

Caso 3

Paciente de sexo femenino, de 61 años, procedente de Chubut, Argentina, con antecedentes de trasplante hepatorenal por poliquistosis nueve años antes de la consulta y dos episodios de rechazo renal, inmunosuprimida con tacrolimus 1 mg/12 horas y meprednisona 8 mg/día. Consultó por lesiones cutáneas en ambos miembros inferiores de 45 días de evolución. Refirió que luego de un traumatismo en la región anterior de la pierna derecha, presentó un nódulo que fue drenado por un médico mediante punción. A pesar de esto, evolucionó con la aparición de lesiones similares en la misma pierna, lesiones violáceas en la pierna contralateral y, por último, placas eritematosas en la región anterointerna de las rodillas y los muslos.

Durante el examen físico presentó múltiples nódulos, redondeados, de 10 a 30 mm de diámetro, cubiertos por piel eritematosa, algunos de los cuales habían drenado un material hemático y presentaban una costra central, localizados en ambas piernas (figura 5). Además se apreciaban placas eritematosas, de gran tamaño, de límites imprecisos, ligeramente induradas, dolorosas, en la región interna de ambas rodillas y anterointerna de los muslos; así como placas purpúricas de forma irregular y tamaño variable en la cara anterior del tobillo derecho y la región anterior de la pierna izquierda.

Los estudios de laboratorio revelaron anemia (Hb 9 g%), plaquetopenia (67 700/ml), hiperglucemia (267 mg%), alteración de la función renal (creatininemia 1.58mg%, uremia 198 mg%) e hipoproteïnemia (albúmina 2.5 gr/L, proteinemia total 5 gr/L).

Se tomaron hemocultivos y biopsias para estudio histológico y cultivo bacteriológico y micológico de las placas eritematosas de los muslos, de las lesiones nodulares y de las purpúricas de las piernas.

En los hemocultivos y en el estudio directo de la piel se encontraron elementos levaduriformes capsulados, por lo que se realizó una punción lumbar. El estudio del líquido cefalorraquídeo evidenció elementos levaduriformes con tinción positiva con tinta china. La tomografía de tórax evidenció infiltrados intersticiales bilaterales subpleurales. La resonancia magnética de SNC fue normal. El estudio histológico de las lesiones cutáneas mostró la

presencia de numerosos elementos esferuloides PAS y Grocott positivos en la dermis (figura 6). En los cultivos de piel, sangre y LCR se aisló *Cryptococcus neoformans*.

Con diagnóstico de criptococosis diseminada se inició tratamiento con anfotericina complejo lipídico 5 mg/kg/día y fluconazol 200 mg/día endovenoso. Luego de una semana de tratamiento se observó deterioro neurológico



Figura 5. Nódulos, redondeados, de 10 a 30 mm de diámetro, cubiertos por piel eritematosa, con costra central, localizados en la pierna derecha.

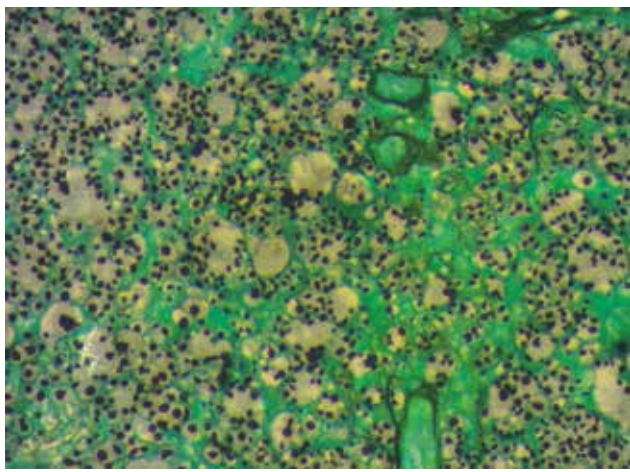


Figura 6. Estudio histológico de las lesiones cutáneas. Numerosos elementos esferuloides PAS y Grocott positivos en la dermis.

fluctuante e involución parcial de las lesiones cutáneas. Evolucionó con una fascitis necrotizante de la pared abdominal, hipotensión y *shock*, por lo que falleció 26 días después del diagnóstico.

Caso 4

Paciente de sexo femenino, de 39 años, con diabetes, cirrosis y trasplante renal por nefronoptosis 18 años antes, inmunosuprimida con meprednisona 8 mg/día. Fue internada por edema, eritema y dolor en miembro inferior izquierdo de una semana de evolución, por lo que recibió tratamiento con vancomicina 500 mg/día e imipenem 500 mg/12 horas durante cuatro días con mejoría de los signos de flogosis.

Durante el examen físico presentó una placa eritematoparduzca anular, de 5 × 4 cm, pruriginosa, localizada en la cara posterior de tercio proximal del muslo derecho; y pápulas eritematosas, de 2 a 4 mm, que se agminaban formando una placa arciforme, asintomática, localizada en la cara posterior del muslo izquierdo. Además se palpaban múltiples nódulos, de 4 a 10 mm de diámetro, cubiertos por piel parda, de consistencia blanda e indoloros, localizados en el glúteo izquierdo, de tiempo de evolución desconocido.

Las pruebas de laboratorio evidenciaron anemia (Hb 8.6 gr%), plaquetopenia (109 100/cc), insuficiencia renal (creatininemia 2.61mg%, uremia 69 mg%), hipoproteïnemia (proteinemia total 5.3, albuminemia 2.6 mg%). Debido a que en el urocultivo se encontró *Cryptococcus neoformans*, se le efectuaron hemocultivos que fueron negativos, así como cultivo de líquido cefalorraquídeo y de piel que resultaron positivos para ese hongo. La tomografía computada de tórax mostró infiltrados bilaterales con aspecto de vidrio esmerilado y el cultivo del lavado broncoalveolar fue negativo.

El estudio histológico de las lesiones cutáneas evidenció infiltrados inflamatorios linfoplasmocitarios con presencia de histiocitos y células gigantes multinucleadas que presentan en su interior elementos esferuloides positivos con PAS en la dermis e hipodermis.

Se inició tratamiento con fluconazol 200 mg vía oral/12 horas y anfotericina liposomal 180 mg/día. Cumplió ambos durante cuatro semanas y luego continuó con fluconazol 400 mg/día por vía oral, a lo largo de seis meses. Se observó resolución completa de las lesiones cutáneas a los dos meses de tratamiento.

Comentarios

En los pacientes con trasplante la infección por *Cryptococcus* se presenta con afección cutánea en 17.8% de los

casos.³ Esto puede causar daño en la piel de forma exclusiva (31% de los casos), o bien hacerlo en el transcurso de una infección diseminada (69%). Diversos investigadores sostienen que el compromiso cutáneo en la criptococosis siempre forma parte de una infección sistémica adquirida por vía inhalatoria, aun en los casos con lesiones únicas o localizadas. Sin embargo, algunos autores están de acuerdo con la hipótesis de que existen cuadros clínicos con inoculación cutánea y afectación exclusiva de la piel, y lo denominan criptococosis cutánea primaria (CCP).²

La CCP se define por la presencia de lesiones cutáneas únicas o escasas, circunscritas a una región corporal, cuyo cultivo evidencia la presencia de *Cryptococcus*, en ausencia de evidencia de diseminación sistémica.⁴ Un estudio realizado en Francia, por Neuville *et al.*, mostró que la CCP se suele presentar en pacientes de mayor edad, que viven en áreas rurales y realizan actividades al aire libre, con exposición clara a vectores del hongo y antecedentes de traumatismo previo.⁴ En éstos, es frecuente que las lesiones se localicen en la mayor parte de los casos en áreas descubiertas y se manifiestan con panadizos (60%), celulitis (14%), nódulos o ulceraciones (10%).⁴ Sin embargo, Sun *et al.*, al estudiar pacientes con trasplante de órgano sólido con criptococosis cutánea primaria, encontraron que presentaban lesiones cutáneas de morfología variable (máculas, pápulas, placas, nódulos) localizadas con mayor frecuencia en los miembros inferiores.³ Dentro de nuestra casuística, consideramos que los primeros dos casos ilustran la CCP y el caso 3 podría mostrar cómo luego de una CCP no reconocida ni tratada, puede ocurrir la diseminación del hongo.

La enfermedad diseminada por *Cryptococcus neoformans* se puede presentar con fiebre, afección del estado general de magnitud variable y comprometer cualquier órgano o sistema. El daño al sistema nervioso central es muy frecuente (88%) y se presenta con fiebre, cefalea, letargia y signos de meningencefalitis en la mayor parte de los pacientes, como en los casos comentados.

La afección pulmonar suele manifestarse con nódulos asintomáticos o neumonía de severidad variable, y con menor frecuencia puede presentarse con derrame pleural, adenopatías hiliares o lesiones pulmonares cavitadas. El caso 3 se presentó con infiltrados pulmonares bilaterales bibasales, una forma radiológica poco frecuente en esta micosis.

El compromiso cutáneo es el tercero en frecuencia (10 a 15% de los casos) y se puede presentar con máculas, pápulas, placas, vesículas, nódulos, úlceras, lesiones moluscoideas y/o forunculoides, de color, forma, tamaño y número diversos. Este polimorfismo lesional se puede

observar en un mismo paciente, como en nuestro tercer caso. Suelen estar localizadas en los miembros inferiores (65.2%) y con menor frecuencia en el tronco (26.1%), los miembros superiores (21.7%) y en el polo cefálico (4.3%).³

Las afecciones hepática, renal, osteoarticular y prostática se manifiestan en un menor número de casos.

Dado que las lesiones cutáneas que se presentan en la criptococosis son similares a las que aparecen en el transcurso de las infecciones ocasionadas por otros patógenos, como bacterias, hongos y parásitos, para su diagnóstico se deben realizar biopsias para cultivo y estudio histológico. A su vez, en todos los casos es necesario efectuar estudios de laboratorio e imágenes, hemocultivos, serologías y cultivo de los órganos afectados que permitan determinar si el paciente presenta una criptococosis cutánea localizada o diseminada, ya que esto incide en cómo abordar la terapéutica y el pronóstico a largo plazo.

Dado que el sistema nervioso central es el más frecuente en la enfermedad diseminada, siempre se debe realizar un estudio por imágenes y una punción lumbar para estudio citofísico-químico del líquido cefalorraquídeo, test de látex, tinción con tinta china y cultivo. Para valorar la afectación pulmonar se sugiere realizar una radiografía de tórax o tomografía, y en el caso de encontrar imágenes sospechosas, un lavado broncoalveolar o biopsia.

La identificación de *Cryptococcus neoformans* se realiza a través del estudio directo con tinta china y los cultivos de sangre, LCR o tejidos afectados. El examen micológico directo con tinta china permite poner en evidencia levaduras capsuladas, de 5 a 20 µm de diámetro. Su sensibilidad oscila de 30 a 80% y es mayor en pacientes con VIH. Los cultivos se pueden realizar en agar Sabouraud (40 g/L glucosa, 10 g/L pluripectona, 15 g/L agar, 0.05 g/L cloranfenicol pH 5.6) u otros medios de cultivo sin cicloheximida, a 32 y 37 °C. A las 48 horas se pueden observar colonias blancas o amarillentas y lisas, que luego de cuatro a ocho días suelen tomar un aspecto mucoso y pardo. En el examen microscópico se aprecian levaduras de 4 a 8 µm de diámetro, rodeadas por una cápsula mucoide de 1 a 10 µm de espesor que no se colorea, características de *Cryptococcus*.¹ Si bien aún no se encuentra estandarizado ni se efectúa de rutina por su alto costo, se puede realizar PCR para identificar el serotipo de criptococo, lo cual podría tener implicaciones terapéuticas dado que se ha descrito resistencia a los azoles y a la flucitosina en algunos casos con *C. neoformans* var. *gatti*.

Los estudios serológicos (test de látex y enzoinmunoensayo) identifican el polisacárido capsular de *Cryptococcus* que se libera durante la infección. Tienen una sensibilidad de 93-100% y una especificidad de 93-98%.

Su sensibilidad disminuye (falsos negativos) en etapas tempranas de la enfermedad, en infecciones crónicas leves o con escasos elementos micóticos. Los resultados se expresan de forma cuantitativa y tienen relación con la carga fúngica total y el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, no tienen una utilidad clara para el seguimiento de los mismos, dado que la cinética de eliminación de polisacárido capsular del plasma puede ser lenta. Para valorar la eficacia del tratamiento se pueden utilizar los cultivos cuantitativos seriados, cuyo resultado guarda relación con la respuesta a los antimicóticos.⁵⁻⁶

El estudio histológico de las lesiones cutáneas con hematoxilina y eosina suele mostrar en la dermis y la hipodermis infiltrados inflamatorios linfoplasmocitarios con presencia de histiocitos y/o células gigantes multinucleadas en cantidad variable, que presentan en su interior elementos esferuloides rodeados por un espacio claro que corresponde a la cápsula. Las tinciones de PAS, Giemsa, hierro coloidal y Gomori-Grocott son útiles dado que destacan las levaduras y las hacen evidentes en los casos que presentan escaso número de las mismas.¹

El esquema de tratamiento para criptococosis aceptado actualmente consta de tres etapas: inducción, consolidación y mantenimiento.⁶ Los fármacos de elección para el esquema de inducción son la anfotericina liposomal 3 a 6 mg/kg/día o anfotericina B 0.7 a 1 mg/kg/día, asociada a flucitosina 100 mg/kg/día durante dos semanas. Esta combinación ha demostrado ser la más eficaz, y se asocia con menor número de recaídas y mortalidad. En aquellos casos en los que no se disponga de flucitosina, como en nuestro país, se utiliza un esquema alternativo en el cual ésta se reemplaza por fluconazol 400-800 mg/día durante cuatro semanas. El esquema de consolidación se realiza con fluconazol 400-800 mg/día durante ocho semanas, y el de mantenimiento con fluconazol 200-400 mg/día por seis a 12 meses. En los pacientes con VIH cuyo recuento de CD4 es mayor a 100 cel/cc y su carga viral es indetectable, el tratamiento de mantenimiento se puede interrumpir luego de uno a dos años. Con esto se suele alcanzar una tasa de recidivas menor a 5%.⁵⁻⁶

Es interesante destacar la relación que existe entre el tacrolimus, un fármaco que reciben muchos de los pacientes con trasplante, y el *Cryptococcus*, sus manifestaciones clínicas y su tratamiento. Diversos autores han propuesto que el tacrolimus puede aumentar o disminuir la incidencia de esta micosis. Sin embargo, esto no se ha podido demostrar. Se sabe que este fármaco tiene actividad antifúngica dado que a altas temperaturas actúa en una molécula dependiente de calcineurina que se encuentra en este hongo. Este efecto del tacrolimus se pierde cuando la

temperatura del tejido en el cual se encuentra disminuye, lo que, según algunos autores, explicaría el aumento de la incidencia de la afectación cutánea en los pacientes con criptococosis que reciben inhibidores de la calcineurina. A su vez, es importante destacar que los azoles utilizados en el tratamiento de esta micosis disminuyen la eliminación de tacrolimus así como de otros inhibidores de la calcineurina y la mTor (mammalian target of rapamycin), por lo que se deben realizar dosajes séricos de este fármaco y modificar su dosis cuando sea necesario.³

La criptococosis presenta una mortalidad de 16 a 24%. La presencia de una elevada cantidad de levaduras en los cultivos y estudios histológicos, la falla renal al inicio del tratamiento, la persistencia de cultivos positivos luego de 14 días de tratamiento, la enfermedad diseminada y la ausencia de flucitosina en el esquema de tratamiento son factores de mal pronóstico.⁶⁻⁷

La criptococosis continúa siendo una infección frecuente y grave en los pacientes inmunosuprimidos en general, y en los trasplantados en particular.³ Las manifestaciones dermatológicas de la misma son variadas y pueden indicar una infección primaria y localizada, pero con mayor frecuencia acompañan a una enfermedad diseminada. Esto implica que en todos los pacientes que presenten lesiones que sugieran este proceso, en primer lugar debemos tomar muestras de las lesiones cutáneas para cultivo y estudio histológico para confirmar el diagnóstico, y luego realizar todos los estudios necesarios (hemocultivos micológicos, estudios por imágenes y estudio de líquido cefalorraquídeo) que permitan diferenciar cuadros de CCP y sistémicos, dado que esto implica distintas conductas terapéuticas y curso evolutivo.

REFERENCIAS

1. Arenas R, *Micología médica ilustrada*, 3ª ed, McGraw-Hill Interamericana, México, 2008, pp. 235-40.
2. 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.
3. Islam S, Das A e Islam N, Cryptococcosis in organ transplantation, *Mymensingh Med J* 2010; 19:142-3.
4. Neuville S, Dromer F, Morin O *et al*, Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity, *Clin Infect Dis* 2003; 36: 337-47.
5. Vázquez Tsuji O, Martínez Barbabosa I y Campos Rivera T, Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento, *Acta Pediatr Mex* 2005; 26: 18-28.
6. Maziarz E y Perfect R, Cryptococcosis, *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 179-206.
7. Negróni R, Cryptococcosis, *Clinics in Dermatology* 2012; 30: 599-609.