

# Criptococosis cutánea: reporte de caso en un paciente con linfoma de Hodgkin

## Cutaneous cryptococcosis: case report in a patient with Hodgkin's lymphoma

Guadalupe Sarahí Villanueva Olguín,<sup>1</sup> Julián Ignacio Ortiz Acevedo,<sup>2</sup> Jaime Arturo Ruiz Escamilla,<sup>3</sup> Jesús Melchor Parral Pacheco<sup>4</sup> y Héctor Miguel Cázares Magaña<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de segundo año de Medicina Interna

<sup>2</sup> Médico residente de segundo año de Medicina Interna

<sup>3</sup> Médico residente de cuarto año de Geriatria

<sup>4</sup> Médico dermatólogo adscrito

<sup>5</sup> Médico anatomopatólogo adscrito

Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Querétaro

### RESUMEN

La criptococosis es una enfermedad infecciosa de distribución mundial, con manifestaciones clínicas variadas, causada por dos levaduras capsuladas del género *Cryptococcus*: *C. neoformans* y *C. gattii*.

El criptococo se puede presentar con una variedad de manifestaciones de la piel y los tejidos blandos, incluyendo lesiones acneiformes, púrpura, vesículas, nódulos, abscesos, úlceras, granulomas, pústulas, drenaje de senos paranasales y celulitis. La mayoría de las manifestaciones de la piel y los tejidos blandos ocurren en el contexto de enfermedad diseminada, que es evidente en 10 a 15% de pacientes con criptococosis sistémica. La criptococosis tiene una mortalidad de 16 a 24%. Esta enfermedad continúa siendo una infección frecuente y grave en los pacientes inmunosuprimidos.

Se presenta el caso de un hombre de 43 años, con antecedente de linfoma de Hodgkin, ansiedad y depresión. Comenzó su padecimiento con fiebre, tos, disnea, acompañado de deterioro neurológico, con presencia de lesiones cutáneas en el tórax anterior y la cara, caracterizadas por lesiones pápulo-acneiformes umbilicadas en el centro. Se tomó biopsia de dichas lesiones y se diagnosticó criptococosis cutánea, además se tomó citológico y citoquímico de líquido cefalorraquídeo compatible con meningitis micótica. Se inició tratamiento con fluconazol, sin embargo, tuvo una evolución tórpida con posterior fallecimiento.

**PALABRAS CLAVE:** *criptococosis, piel, enfermedad de Hodgkin.*

### ABSTRACT

Cryptococcosis is an infectious disease with worldwide distribution, with varied clinical manifestations, caused by two capsulated yeasts of the *Cryptococcus* genus: *C. neoformans* and *C. gattii*. Cryptococcosis can present with a variety of skin and soft tissue manifestations, including acneiform lesions, purpura, vesicles, nodules, abscesses, ulcers, granulomas, pustules, sinus drainage, and cellulitis. Most skin and soft tissue manifestations occur as disseminated disease, which is evident in 10 to 15% of patients with systemic cryptococcosis. It has a mortality of 16 to 24% and continues to be a common and serious infection in immunosuppressed patients.

We report a 43-year-old male with a history of Hodgkin's lymphoma, anxiety and depression. His condition begins with fever, cough, dyspnea, accompanied by neurological deterioration with the presence of skin lesions on the anterior chest and face, characterized by umbilical papular acneiform lesions in the center. Biopsies of these lesions were taken and cutaneous cryptococcosis was diagnosed, as well as cytological and cytochemical tests of cerebrospinal fluid compatible with mycotic meningitis. Treatment with fluconazole was started, however, he presented a torpid evolution with subsequent death.

**KEYWORDS:** *cryptococcosis, skin, Hodgkin's disease.*

### CORRESPONDENCIA

Dra. Guadalupe Sarahí Villanueva Olguín ■ sarahivillanueva35@gmail.com ■ Teléfono: 44 2431 7007  
Calle Francisco Villa s/n, El Pinto, C.P. 76223, Santa Rosa Jáuregui, Querétaro

## Introducción

Las especies de *Cryptococcus* son levaduras encapsuladas ubicuas que se encuentran en todo el mundo y comúnmente se asocian con exposiciones ambientales, incluidos excrementos de palomas, suelo, agua y ciertos alimentos. Aunque la mayoría de las enfermedades criptocócicas son causadas por *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*, cada vez hay más informes de infecciones atribuidas a especies distintas de éstas. En general, las infecciones criptocócicas distintas se deben más a *C. laurentii* o *C. albidus*, lo que representa aproximadamente 80% de los casos. También se ha informado de infecciones con *C. diffluens*, *C. liquefaciens*, *C. uniguttulatus*, *C. adeliensis*, *C. luteolus* y *C. curvatus*. Sin embargo, la información clínica sobre la enfermedad humana por estos patógenos se restringe en gran medida a informes de casos esporádicos.<sup>1</sup>

*Cryptococcus neoformans* afecta sobre todo a personas inmunocomprometidas, y *C. gattii* a pacientes inmunocompetentes expuestos al nicho ecológico del hongo. En general la puerta de entrada es por vía respiratoria y posteriormente se disemina a otras regiones del cuerpo, en especial el sistema nervioso central.

El hongo ingresa al organismo principalmente por la inhalación de esporas, es común que la infección pulmonar sea asintomática o es posible que resulte en una neumonía autolimitada que se puede resolver en algunas semanas o meses, incluso en ausencia de tratamiento. Posteriormente se puede diseminar por vía hematogena al sistema nervioso central, el hueso, la próstata y la piel.<sup>2</sup>

La criptococosis cutánea puede ser una de las primeras manifestaciones de criptococosis diseminada o enfermedad primaria, tanto en pacientes inmunocomprometidos como en inmunocompetentes.<sup>3</sup>

## Caso clínico

Presentamos el caso de un hombre de 43 años de edad, con antecedente de linfoma de Hodgkin con tratamiento no especificado durante nueve años, trastorno mixto de ansiedad y depresión tratada con benzodiazepinas y antineurítico, suspendido dos años antes. Comenzó su padecimiento el 18 de enero de 2021 con la aparición de picos febriles acompañados de tos sin expectoración, por lo que el 26 de enero de dicho año fue hospitalizado, con presencia de cifras tensionales con tendencia a la hipotensión, datos de deshidratación y disnea en reposo; en su ingreso se recibió con tensión arterial de 110/60 mmhg, frecuencia cardíaca 110 lpm, frecuencia respiratoria 24 rpm, temperatura de 36 °C, saturación de 86% al aire ambiente, neurológicamente indiferente al medio, con isocoria e hiporreflexia fotomotora, sin respuesta a estímulos dolo-

rosos, Babinsky derecho presente, rigidez de la nuca, con Kerning, sin Brudzinsky. Se observaron dos lesiones pápulo-acneiformes ulceradas en el centro, en la cara (figura 1) y el tórax anterior (figura 2), campos pulmonares con murmullo vesicular disminuido bilateralmente, estertores



Figura 1. Lesión macroscópica, pápula umbilicada en el centro, localizada en la cara.



Figura 2. Lesión pápulo-ulcerada, umbilicada en el centro, localizada en el tórax anterior.

crepitantes bilaterales diseminados, el resto de la exploración física se observó normal, por lo que fue ingresado con diagnóstico de probable neumonía por SARS-CoV-2 y meningitis. El 28 de enero se realizó punción lumbar, los resultados fueron compatibles para meningitis micótica. El 29 de enero se hizo prueba rápida para SARS-CoV-2, la cual resultó negativa. Se comenzó tratamiento con anti-fúngicos, antibiótico y esteroide.

Se tomó biopsia de piel en forma de huso de la lesión del tórax anterior, en la que se observaron abundantes microorganismos micóticos levaduriformes de 8  $\mu\text{m}$  de diámetro en promedio (figura 3); la cápsula del microorganismo se realza con las tinciones de metamina de Grocott (figura 4), PAS (figura 5) y Giemsa. El resultado fue positivo para criptococosis cutánea, negativo para células neoplásicas. Llamó la atención la escasa reacción inflamatoria del tejido adyacente, además no se observó formación de granulomas.

Durante su hospitalización, al paciente se le tomaron laboratorios que demostraron leucocitosis con predominio de neutrófilos, hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta y aumento de deshidrogenasa láctica.

Entre los estudios de imagen se realizó una tomografía axial computarizada de tórax, técnica simple, ventana pulmonar, donde únicamente se observó una consolidación hiliar derecha, así como una tomografía axial contrastada de cráneo, con presencia de atrofia cortical leve, diferenciación sustancia gris-blanca adecuada, no desviación de línea media, sin lesiones hipercaptantes, sin presencia de hipodensidades ni hiperdensidades.

El paciente tuvo evolución tórpida durante su estancia hospitalaria, por lo que el 1 de febrero de 2021 presentó paro cardiorrespiratorio, se comenzaron maniobras de reanimación cardiopulmonar con manejo avanzado de la vía aérea, sin embargo, no tuvimos éxito.

## Discusión

El criptococo se puede presentar con una variedad de manifestaciones en la piel y los tejidos blandos, incluyendo lesiones acneiformes, púrpura, vesículas, nódulos, abscesos, úlceras, granulomas, pústulas, drenaje de senos paranasales y celulitis.

La mayoría de las manifestaciones de la piel y los tejidos blandos ocurren en el contexto de enfermedad diseminada, que es evidente en 10 a 15% de pacientes con criptococosis sistémica.<sup>4</sup> Las lesiones 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%). Las afecciones hepáticas, renal, osteoarticular y prostática se manifiestan en

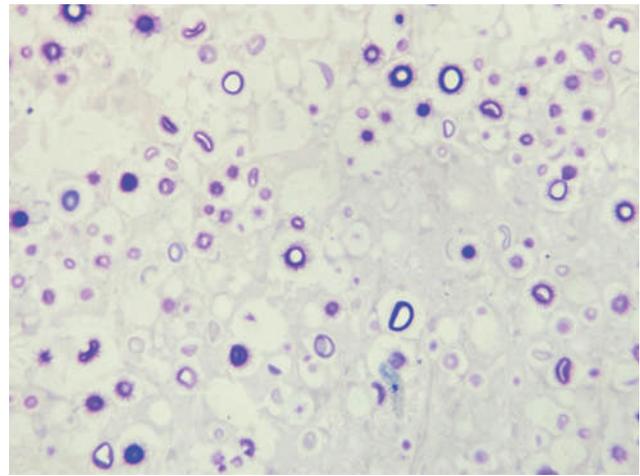


Figura 3. Se observan abundantes microorganismos micóticos levaduriformes, de 8  $\mu\text{m}$  de diámetro en promedio. Escasa reacción inflamatoria del tejido adyacente (Giemsa 40x).

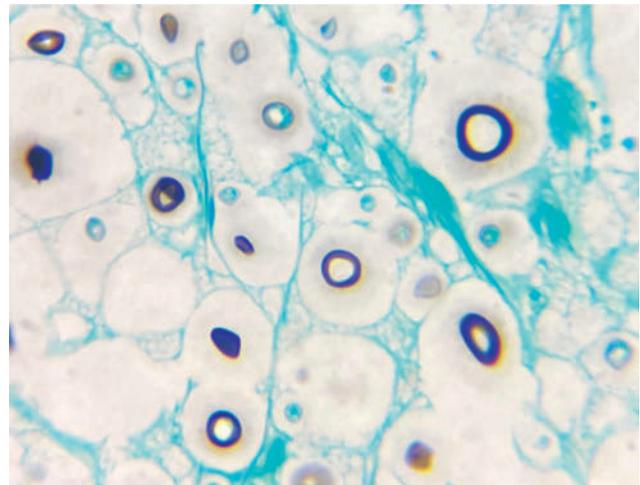


Figura 4. Microorganismos levaduriformes. Se observa realce de la cápsula (Grocott 100x).

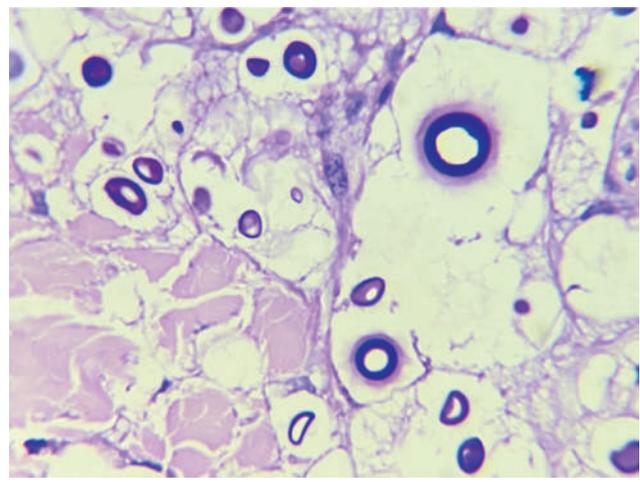


Figura 5. Estructuras levaduriformes. Tinción PAS positivas (PAS 100x).

un menor número de casos. Dado que el sistema nervioso central es el que con mayor frecuencia se ve afectado en la enfermedad diseminada, siempre se debe realizar un estudio por imágenes y una punción lumbar para estudio citofísico-químico del líquido cefalorraquídeo, prueba de látex, tinción con tinta china y cultivo.<sup>5</sup> En nuestro caso el paciente presentaba dos lesiones pápulo-acneiformes ulceradas en el centro en la cara y el tórax anterior; el estudio citofísico-químico de líquido cefalorraquídeo fue compatible con meningitis de origen micótico, sin embargo, no se cuenta con reporte de cultivo de líquido cefalorraquídeo para corroborar que el agente infeccioso sea criptococo.

El diagnóstico de criptococosis es relativamente fácil con múltiples métodos y estrategias de diagnóstico. Las técnicas incluyen examen directo del hongo en fluidos corporales con examen de tinta china, histopatología del tejido infectado con tinciones específicas para identificar cápsula (mucicarmín y azul alcian) o presencia de melanina (Fontana-Masson), serología de fluidos corporales y cultivo de fluidos y/o tejidos. 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 en su interior tienen elementos esferuloides rodeados por un espacio claro que corresponde a la cápsula. Las tinciones de PAS, Giemsa, hierro coloidal y Gomori-Grocott son útiles porque destacan las levaduras y las hacen evidentes en los casos que presentan escaso número de las mismas.<sup>5,6</sup> En nuestro paciente el diagnóstico se estableció por histopatología mediante biopsia de las lesiones, el cual resultó positivo para las tinciones antes mencionadas.

Más de medio siglo después de su introducción en el uso clínico, la anfotericina B sigue siendo el estándar de oro para el tratamiento de la criptococosis. La anfotericina B o fluconazol con o sin 5-flucitosina (5-fc) son los pilares del tratamiento para la criptococosis.<sup>7</sup> El paciente recibió tratamiento con fluconazol, pero como se mencionó, tuvo evolución tórpida y falleció.

## Conclusiones

La criptococosis tiene 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.

En general, la criptococosis continúa siendo una infección frecuente y grave en los pacientes inmunosuprimidos. 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. 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, ya que requerirán distintos tratamientos. Dada la alta incidencia y mortalidad de esta enfermedad, así como el alcance limitado de los medicamentos, es urgente la necesidad de desarrollar nuevas opciones terapéuticas.<sup>15</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cano E, Yetmar Z y Razonable R, *Cryptococcus* species other than *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: are they clinically significant?, foro abierto, *Infect Dis* 2020; 7(12):ofaa527.
2. Tello M, Gutiérrez E, Vilma B, Galarza C, Ramos W y Ortega-Loayza A, Criptococosis, *Rev Méd Risaralda* 2103; (19)2:147-53.
3. 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.
4. 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.
5. Torre A, Caviedes M, Dickson M, Eliceche M, Kowalczuk A y Galimberti R, Distintas formas de afección cutánea por *Cryptococcus* spp. en pacientes trasplantados, *Dermatología CMQ* 2017; 15(2).
6. Perfect JR y Bicanic T, Cryptococcosis diagnosis and treatment: what do we know now, *Fungal Genet Biol* 2015; 78:49-54.
7. Coelho C y Casadevall A, Cryptococcal therapies and drug targets: the old, the new and the promising, *Cell Microbiol* 2016; 18:792-9.