

Revista del  
**Centro Dermatológico Pascua**

Volumen  
Volume **13**

Número  
Number **1**

Enero-Abril  
January-April **2004**

*Artículo:*

Criptococosis cutánea diseminada.  
Presentación de un caso

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Centro Dermatológico Pascua

**Otras secciones de  
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

# Cryptococcosis cutánea diseminada. Presentación de un caso

Dra. María del Carmen Padilla,\* Dra. Lourdes Alonzo,\*\* Dra. Josefa Novales,\*\*\* Dr. Alberto Ramos-Garibay,\*\*\*\* Dra. Georgina González García,\*\*\*\*\* Dra. Argelia Eng\*\*\*\*\*

## RESUMEN

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución universal causada por un hongo levaduriforme, *Cryptococcus neoformans*. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino portador del virus de la inmunodeficiencia humana y diagnóstico de criptococosis diseminada.

Palabras clave: Criptococcosis cutánea.

## ABSTRACT

*Cryptococcosis is a systemic mycosis with a universal distribution caused by a levadure-form fungi, Cryptococcus neoformans. We present the case of a male, human immunodeficiency virus positive patient and cutaneous cryptococcosis.*

Key words: Cutaneous cryptococcosis.

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución universal causada por un hongo levaduriforme, *Cryptococcus neoformans*.<sup>1</sup>

El primer caso de criptococosis fue reportado por Busse y Bushke en 1894, en la piel de la tibia. La meningitis criptococótica fue inicialmente descrita en 1914.<sup>2,3</sup>

*Cryptococcus neoformans* es un hongo encapsulado cuya forma perfecta es *Filobasidiella neoformans* incluida dentro de la clase *basidiomycetes*. *Cryptococcus neoformans* tiene los serotipos, A, B, C y D que corresponden a dos variedades: *Cryptococcus neoformans* variedad *neoformans* con serotipos A y D, y *Cryptococcus neoformans* variedad *gattii* a los serotipos B y C que a su vez están relacionados con características ecológicas y epidemiológicas. Y recientemente se agrega un quinto que es el serotipo AD. Se reproduce por gemación y crece a 25 grados C y a 37 grados C en agar Sabouraud en 24 a 48 horas. Su distribución es mundial y es frecuentemente recuperado de las deposi-

ciones de las palomas, de la tierra y de algunas frutas, así como también de otros lugares naturales.<sup>2-4</sup>

*Cryptococcus neoformans* mide sin cápsula menos de 2 mm de diámetro, tamaño compatible con su permanencia en los alvéolos pulmonares. La cápsula se forma en el huésped tras la inoculación y el hongo llega a medir de 4 a 20 micrómetros de diámetro. La presencia de la cápsula está relacionada con la virulencia del microorganismo, pues inhibe pasivamente la fagocitosis por macrófagos.<sup>5</sup>

En humanos este hongo es patógeno solamente bajo condiciones especiales tales como depresión del estado inmunológico como en el caso de linfomas, leucemia, diabetes mellitus, tratamiento largo con corticosteroides, linopenia idiopática de CD4, uso de agentes citotóxicos, pacientes con trasplante renal y en pacientes VIH positivos.<sup>6,7</sup>

Estudios realizados sugieren que la inmunidad celular juega un papel crítico en la defensa del huésped contra la infección y su diseminación, donde los linfocitos sensibilizados parecen facilitar la acción de las células fagocitarias contra los criptococos. En pacientes con VIH existe un defecto inmunológico por depleción de los linfocitos CD4; se han involucrado a los linfocitos Th1 y Th2. Los Th1 promueven la inmunidad celular y producen IL-2, IL-12 e interferón gamma<sup>8-10</sup> y cuyo efecto principal es erradicar infecciones. Los Th2 promueven la

\* Jefa del Servicio de Micología.

\*\* Jefa del Servicio de Dermatosis Reaccionales.

\*\*\* Jefa del Servicio de Dermatopatología.

\*\*\*\* Médico adscrito al Servicio de Dermatopatología.

\*\*\*\*\* Residente del segundo año de Dermatología.

\*\*\*\*\* Residente del tercer año de Dermatología.

inmunidad humoral y producen IL-4, IL-5 e IL-10, suprinen la respuesta de TH1 e inducen alergia. En etapas iniciales los pacientes con VIH tienen CD4 normales, baja carga viral, con TH-1 de forma dominante. Conforme progresa la infección disminuyen los CD4, aumenta la carga viral y predominio de Th2, lo que ocasiona que un antígeno normalmente inocuo con dominio de Th2 se convierte en patógeno.<sup>4,7,8</sup>

La vía de entrada habitual es la inhalatoria y en pacientes inmunocompetentes generalmente produce únicamente una infección subclínica o paucisintomática; un tercio de los pacientes son asintomáticos, por lo que no son diagnosticados. En los pacientes inmunodeprimidos puede diseminarse por vía hematogena con especial predilección por el sistema nervioso central; aunque la mayoría de los casos *C. neoformans* se limita a los pulmones en un 90%, y en individuos susceptibles se multiplica ocurriendo una gran variedad de síntomas como tos, dolor torácico, producción de esputo, fiebre, disnea, y malestar general.<sup>4,11,12</sup>

La afectación cutánea primaria, es localizada y poco común (que resulta de la inoculación primaria del hongo sobre la piel).<sup>13</sup> La inoculación percutánea es la vía más probable, y se ha encontrado como antecedente traumatismos repetidos durante el trabajo,<sup>8,14,15</sup> se caracteriza por una placa esporotrocoide en zonas expuestas de las extremidades.<sup>15</sup> Neuville y cols. realizaron una revisión de casos de criptococosis con afección a piel. De un total de 108 pacientes, encontrando que 28 pacientes presentaron la forma primaria y 80 pacientes la secundaria. La evidencia de la forma primaria incluyó ausencia clínica de diseminación, lesión solitaria en sitios expuestos, antecedente de herida en piel y el aislamiento de *Cryptococcus neoformans* serotipo D. Sugiriendo que la criptococosis primaria es una entidad epidemiológica diferente, con buen pronóstico.<sup>16</sup> Revenga reportó otro caso de criptococosis primaria en un paciente de 46 años con antecedente de una herida con un objeto metálico en el sitio de aparición de la dermatosis, descartándose criptococosis sistémica y con buena respuesta a itraconazol 200 mg/día durante 10 semanas.<sup>17</sup>

La afectación cutánea suele implicar enfermedad sistémica y puede preceder en su inicio a otras manifestaciones.<sup>11,14,18</sup> La incidencia de compromiso cutáneo se encuentra entre 6-15%.<sup>19</sup> El compromiso cutáneo ocurre con mayor frecuencia en cabeza y cuello. Las lesiones mucocutáneas suelen ser polimorfas, entre las que se describen pápulas eritematosas, nódulos, pústulas, lesiones moluscoïdes y úlceras. Pueden imitar la morfología de otras patologías como herpes virus, celulitis,

molusco contagioso, púrpura palpable, pioderma ganrenoso, lesiones hipertróficas como rinofima y sarcoma de Kaposi.<sup>19-21</sup> El aspecto de las ulceraciones criptocócicas, recuerda a epitelomas y obliga a realizar biopsia para excluir dicho diagnóstico.<sup>22</sup> Schupbach reportó 5 pacientes con criptococosis diseminada con lesiones que semejan celulitis. Si la infección cutánea se confirma mediante cultivo y biopsia se debe considerar la diseminación y debe emplearse tratamiento sistémico.<sup>4</sup> Dimino y cols. describieron 7 pacientes con criptococosis diseminada con diversas manifestaciones cutáneas que incluyeron: nódulos verrugosos, lesiones tipo molusco (molusco "like"), placas induradas.<sup>23,24</sup>

Actualmente el SIDA es el principal factor predisponente para criptococosis, calculándose que entre el 1 y 19% de los pacientes con SIDA sufren compromiso extrapulmonar por *Cryptococcus* variedad *neoformans*, como riñón, próstata, hueso, cerebro, pericardio, peritoneo, mucosa; la forma de presentación más común en pacientes inmunodeprimidos es la meningitis.<sup>4</sup> La cual se manifiesta por cefalea, escasa o nula rigidez de nuca, alteraciones mentales, parálisis de los pares craneales, convulsiones y síntomas y signos de hipertensión intracraneal.<sup>1</sup>

Es de suma importancia el diagnóstico oportuno, debido a que la mortalidad es muy alta cuando no recibe tratamiento (entre 70 y 80%), que disminuye a un 56% con el tratamiento adecuado. Por esta razón los pacientes con diagnóstico de criptococosis por cultivo o por biopsia deben ser evaluados exhaustivamente para excluir enfermedad diseminada y determinar el estado de la inmunidad celular. Tuerlincks y cols. reportaron el caso de un niño de 22 meses de edad con lesiones cutáneas de criptococosis diseminada (corrobora por cultivo de LCR y hemocultivos) como la primera manifestación de transmisión vertical de VIH.<sup>25</sup>

El diagnóstico se establece por la demostración de criptococo o su antígeno capsular en el LCR del paciente. Habitualmente, el LCR tiene hipercelularidad a expensas de leucocitos polinucleares, proteínas elevadas y presión de salida alta. Los pacientes con SIDA y criptococosis pueden tener, sin embargo, un LCR con escasas células y presión normal.<sup>1,26</sup> La histología se describe como gelatinosa o granulomatosa. La primera muestra numerosos criptococos con una pobre reacción inflamatoria. En contraste en la reacción granulomatosa se observan pocos criptococos y una marcada reacción inflamatoria en la que se observan linfocitos, células mononucleares y células gigantes.<sup>27,28</sup>

La elección del tratamiento dependerá de 2 factores: el sitio anatómico involucrado y el estado inmunológico



**Figura 1.** Lesión necrótica en mejilla.



**Figura 2.** Lesiones en cuello moluscoïdes.



**Figura 3.** Lesiones de tórax posterior.



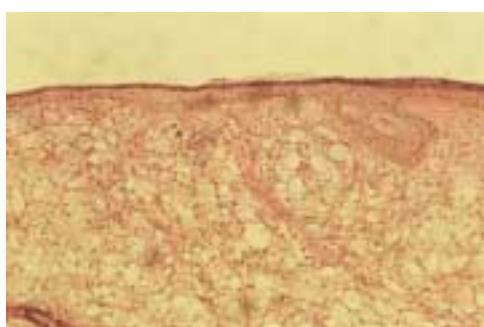
**Figura 4.** En la tele de tórax apreciamos una opacidad heterogénea en hemitórax derecho.



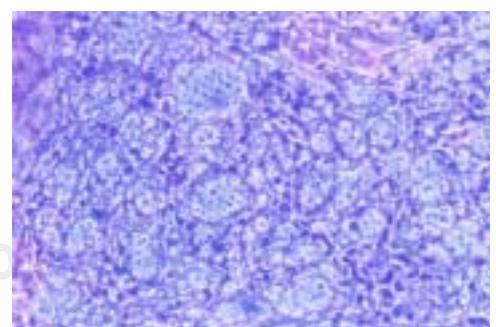
**Figura 5.** Cultivo con colonias mucoïdes, blanquecinas.



**Figura 6.** Aspecto microscópico de la colonia con tinta china. Observamos levaduras encapsuladas.



**Figura 7.** Biopsia: la epidermis es atrófica. Muestra un denso infiltrado de histiocitos con abundante citoplasma claro que contiene levaduras de criptococo (H-E 4X).



**Figura 8.** Biopsia: mayor aumento que demuestra las levaduras de criptococo en el interior de los histiocitos (H-E 40X filtro 3 azul).

del huésped. En pacientes con infección por VIH con enfermedad pulmonar o urinaria aisladas el manejo debe ser con fluconazol, de 200-400 mg/día. Para aquellos pacientes con enfermedad más severa se debe agregar flucitosina 100-150 mg/día durante 10 semanas, seguido de fluconazol como terapia de mantenimiento. Si existe compromiso meníngeo se debe administrar anfotericina B a dosis de 0.7-1 mg/kg/día asociada a flucitosina 100 mg/kg/día por 2 semanas, seguido de fluconazol 400 mg/día durante 10 semanas. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B pueden utilizarse cuando la función renal está comprometida.<sup>29</sup> El tratamiento debe mantenerse al menos seis semanas y en los pacientes con SIDA, que presentan frecuentes recaídas de modo indefinido.<sup>1</sup>

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de paciente masculino de 50 años de edad originario y residente de Huamantla, Tlaxcala. Sin ningún antecedente de importancia para su padecimiento actual. Fue visto por primera vez en el Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua el 24 de octubre de 2003.

Presentaba una dermatosis diseminada a la cabeza, cuello, tronco y extremidades superiores de las que afectaba cara en región maxilar, cuello en todas sus caras, tórax anterior y posterior así como brazos y antebrazos. Es bilateral y con tendencia a la simetría.

Dermatosis de aspecto polimorfo constituida por numerosas pápulas del color de la piel de 3-5 mm, úlceras de borde eritematoso con centro necrótico, en otras se apreciaba salida de secreción purulenta, así como lesiones de aspecto moluscoide. Evolución crónica y dolorosa (*Figuras 1, 2 y 3*).

En el resto de piel y anexos, presentaba leucoplaquia oral y onicomicosis distrófica total que inició como subungueal blanca proximal en uñas de pies.

Al interrogatorio refiere haber iniciado hace 3 meses con lesiones en el cuello que posteriormente se diseminaron a tronco y extremidades, que ocasionaban prurito intenso. Acudió con médico general quien diagnosticó varicela y dio manejo tópico no especificado. Posteriormente las lesiones se rompieron drenando material purulento, dejando una costra, apareciendo dolor intenso, motivo por el que acudió al CDP.

Al interrogatorio por aparatos y sistemas el paciente refiere pérdida ponderal de 18 kg de peso en 8 meses. Fiebre de predominio nocturno desde hace 1 mes, así como tos productiva en accesos, cianozante y disneizante con expectoración hemoptoica, por lo que se le tomó una tele de tórax (*Figura 4*).

Con los datos anteriores se realizó el diagnóstico presuntivo de Criptococcosis, por lo que se realizó examen micológico directo de la piel con tinta china y se observaron levaduras encapsuladas, en el cultivo con No. 1177-03 apreciamos colonias mucoides, blanquecinas características de criptococo (*Figura 5*), y al examen microscópico de éste se demostró la presencia de levaduras encapsuladas (*Figura 6*).

Además se realizó biopsia incisional con número 2713-03 de la lesión, la cual mostró numerosos criptococos (*Figuras 7 y 8*).

La prueba de ELISA rápida para VIH tomado de sangre periférica resultó positivo.

Con todos los datos anteriores se llegó al diagnóstico de criptococcosis diseminada, por lo que fue referido al Hospital General de México para complementación diagnóstica y tratamiento. A su ingreso se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio Hb: 11.2, Ht: 33, VGM: 78, CMHC: 33.9, Glu: 114, urea: 27, Cr: 0.8, TGO: 156, TGP: 95, FA: 178, BT: 1.3, BD: 0.065, BAAR serie 3: negativo. ELISA y WB para HIV positivo. El paciente continúa bajo tratamiento en el Servicio de Infectología del Hospital General de México.

## COMENTARIO

Presentamos el caso de un paciente del sexo masculino con criptococcosis y SIDA, con afección inicial pulmonar y diseminación hematogena a piel en el que se estableció el diagnóstico con el examen directo con tinta china de la secreción de las úlceras, llamando la atención que se encontró desde este estudio inicial levaduras encapsuladas.

En base al diagnóstico desde el examen directo cambió el pronóstico del paciente con aumento de la sobrevida y mejoría.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ochoa G, Catn L, Ortiz E y cols. Criptococcosis cutánea como forma de inicio de criptococcosis diseminada. *Actas Dermosifiliográficas* 1990; 9: 561-62.
- Dromer F, Gueho E, Ronin O, Dupont B. Serotyping of *Cryptococcus neoformans* by using a monoclonal antibody specific for capsular polysaccharide. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 359-63.
- Schupbach C, Clayton M, Briggaman R. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1734-40.
- Cleare W, Casadevall A. The different binding patterns of two IgM monoclonal antibodies to *Cryptococcus neoformans*

- serotype A and D strains correlates with serotype classification and differences in functional assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 125-9.
5. Grilli S, Soriano P, Escaloñilla G y cols. Criptococcosis diseminada con lesiones cutáneas similares a molusco contagioso. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 1997; 88: 457-63.
  6. Saúl A, Lavalle P, Rodríguez G. Cutaneous cryptococcosis. *Inter Soc Trop Dermatol* 1980; 14: 457-60.
  7. Durden F, Elewski B, Cleveland M. Cutaneous involvement with *Cryptococcus neoformans* in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1994; 5: 844-48.
  8. Perfect J, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16.
  9. Aguirre K, Havell EA, Gibson GW, Johnson LL. Role of tumor necrosis factor and gamma interferon in acquired resistance to *Cryptococcus neoformans* in the central nervous system of mice. *Infect Immunol* 1995; 63: 1725-31.
  10. Kawakami K, Tohyama M, Teruya K. Contribution of interferon-gamma in protecting mice during pulmonary and disseminated infection with *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996; 13: 133-40.
  11. Rodríguez F, Rosón E, Pereiro M y cols. Criptococcosis cutánea en dos pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 1996; 87: 395-399.
  12. Goonetilleke A, Krause K, Slater D et al. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompromised pigeon keeper. *Br J Dermatol* 1995; 133: 650-52.
  13. Iacobellis F, Jacobs M, Cohen R. Primary cutaneous cryptococcosis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 984-985.
  14. Goh C. Cutaneous cryptococcosis successfully treated with itraconazole. *Cutis* 1993; 51: 377-380.
  15. Shuttleworth D, Philpot C, Knight A. Cutaneous cryptococcosis treatment with oral fluconazole. *Br J Dermatol* 1989; 120: 683-87.
  16. Neuville S, Marin O, Ikeda R, Shinoda T, Fukuzawa Y, Kaufman L. Antigenic characterization of *Cryptococcus neoformans* serotypes and its application to serotyping of clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1982; 36: 22-9.
  17. Revenga F, Paricio J, Merino F, Nebreda T. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host: case report and review of the literature. *Dermatology* 2002; 204: 145-9.
  18. Manfred R, Mazzoni A, Nenetti A et al. *Morphologic features and clinical significance of skin involvement in patients with AIDS-related Cryptococcosis* 1996; 76: 72-74.
  19. Porras B, Costner M, Friedman A. Update on cutaneous manifestation of HIV infection. *Medical Clinics of North America* 1998; 82: 1033-79.
  20. Azón A, González J, Pedrol E et al. Herpetiform and mollusca contagiosa-like cutaneous cryptococcosis in a patient with AIDS. *Arch Dermatol* 1988; 7: 665-67.
  21. Sánchez B, Rodríguez J, Romero G, Alonso J, Iglesias L. Cryptococcal cellulitis in an immunocompetent host. *American Academy of Dermatology* 1997; 36: 109-115.
  22. Sheba A, Suresh J. Primary cutaneous cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. *Cutis* 1995; 56: 96-98.
  23. Dimino L, Gurevitch A. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 844-850.
  24. Rico M, Penneys N. Cutaneous cryptococcosis resembling molluscum contagiosum in a patient with AIDS. *Arch Dermatol* 1985; 121: 901-902.
  25. Tuerlinck D, Bodart E, Garrido M. Cutaneous lesions of disseminated cryptococcosis as the presenting manifestation of human immunodeficiency virus infection in a twenty-two-month-old child. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 463-4.
  26. Sussman E, Mahon F, Wright D. Cutaneous cryptococcosis without evidence of systemic involvement. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 371-4.
  27. Grant H, Armstrong D. Fungal infections in AIDS-cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2: 457-62.
  28. Hernández A. Cutaneous cryptococcosis. *Dermatol Clin* 1989; 7: 269-74.
  29. Saag M, Graybill R, Larsen R et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 715-33.