

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i5.9137>

Criptococosis cutánea diseminada en un paciente sin VIH

Disseminated cutaneous cryptococcosis in an HIV-negative patient.

Edna Indira Rodríguez García,¹ Estefanía Román Mercado,² Fanny Alicia Aguas Arce³

Resumen

ANTECEDENTES: La criptococosis es una micosis oportunista de distribución universal con afinidad por el sistema nervioso central, que afecta en su mayoría a personas inmunodeprimidas; las lesiones cutáneas pueden ser la primera manifestación de una infección diseminada.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 69 años de edad sin antecedente de enfermedades crónico-degenerativas (sin infección por VIH, trasplante de órganos, diabetes mellitus o cáncer) con máculas eritematosas no elevadas generalizadas de predominio en los miembros pélvicos, algunas zonas de ulceración y necrosis que padeció insuficiencia orgánica múltiple, con hemocultivos positivos para *Cryptococcus* sp.

CONCLUSIONES: En la actualidad la mortalidad por criptococosis nos obliga a considerarla uno de los diagnósticos diferenciales en toda micosis oportunista; establecer el diagnóstico temprano, el control de las enfermedades subyacentes y el inicio de un tratamiento oportuno se reflejan en las tasas de éxito de curación.

PALABRAS CLAVE: Cryptococcosis; micosis oportunistas; *Cryptococcus neoformans*.

Abstract

BACKGROUND: Cryptococcosis is an opportunistic mycosis of universal distribution with affinity for the central nervous system, which mostly affects immunocompromised people, skin lesions can be the first manifestation of a disseminated infection.

CLINICAL CASE: A 69-year-old male patient with no history of HIV infection or organ transplantation, with generalized non-elevated erythematous macules predominantly in the pelvic limbs, some areas of ulceration and necrosis that developed multiple organ failure, with positive blood cultures for *Cryptococcus* sp.

CONCLUSIONS: At present, the high incidence and mortality due to cryptococcosis forces us to consider it one of the differential diagnoses in all opportunistic mycosis; making an early diagnosis, controlling the underlying diseases and the establishment of an opportune treatment is reflected in the cure success rates.

KEYWORDS: Cryptococcosis; Opportunistic mycoses; *Cryptococcus neoformans*.

¹ Médico residente de Medicina Interna, Universidad Veracruzana, México.

² Médico residente de Dermatología, ISSSTE.

³ Médico adscrito al departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 11, Veracruz, México.

Recibido: junio 2022

Aceptado: julio 2022

Correspondencia

Edna Indira Rodríguez García
ednarodriguez_11@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-García EI, Román-Mercado E, Aguas-Arce FA. Criptococosis cutánea diseminada en un paciente sin VIH. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (5): 690-696.

ANTECEDENTES

La criptococosis es una micosis oportunista sistémica de distribución universal causada principalmente por dos especies del complejo *Criptococcus*: *Criptococcus neoformans* y *Criptococcus gattii*. Es de evolución aguda, subaguda o crónica y puede afectar cualquier víscera, músculo, piel y mucosas, pero tiene afinidad particular por el sistema nervioso central.^{1,2}

Mientras *Criptococcus neoformans* es el principal agente causante de infecciones fúngicas en los pacientes inmunodeprimidos, *C. gattii* se ha considerado el culpable de causar criptococosis en huéspedes inmunocompetentes, con brotes recientes en Canadá y Estados Unidos.² En México se observan casos por *C. neoformans*, *C. gattii* y la variedad *grubii*. Es causa importante de mortalidad con una tasa del 17 al 37% e índice de recidiva del 50 al 90%. La mayoría se manifiesta como meningitis y aproximadamente un 10% en la piel.^{3,4}

La criptococosis humana es una micosis de distribución mundial que afecta principalmente a enfermos inmunodeprimidos de forma oportunista y a pacientes inmunocompetentes como una afección primaria.⁵ Es la segunda infección micótica más reportada en personas con VIH/SIDA y la tercera infección micótica invasiva más común en pacientes que se someten a trasplante de órgano sólido. Es una enfermedad excepcional en pacientes inmunocompetentes, algunos estudios reportan una incidencia aproximada del 0.2 al 0.8% en pacientes sin VIH/SIDA.⁶

Las primeras manifestaciones dependen del inóculo, estado inmunitario del huésped y la virulencia de la cepa. Las manifestaciones clínicas son diferentes en pacientes inmunocompetentes y en aquéllos con algún tipo de inmunodepresión. En sujetos inmunocompetentes la infección es de alivio espontáneo y poco sintomática. En huéspedes con alteraciones que afectan la

inmunidad celular la enfermedad puede variar desde asintomática hasta diseminación grave. La infección cutánea es la tercera manifestación clínica más frecuente de la enfermedad, sólo precedida de la forma meníngea y pulmonar.^{3,7}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 69 años de edad, sin antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas, agricultor con actividades de cuidado y limpieza de aves y animales de granja. Inició su padecimiento con lumbalgia de dos meses de evolución, limitando la deambulación, por lo que recibió atención médica; se indicó higiene de columna, control de peso, AINEs y dosis única de esteroide IM (betametasona). En los siguientes 30 días evolucionó hacia el deterioro clínico, manifestando hiporexia y astenia progresivas, así como persistencia de dolor lumbar y pérdida de peso, por lo que se realizó resonancia magnética de columna lumbar que reportó hernia discal L5-S1 y canal lumbar estrecho (con reporte de imágenes redondeadas bien definidas en los cuerpos vertebrales L2, L4-L5 y a nivel de S1 erosión superior y alrededor las trabéculas con el mismo comportamiento); nuevamente se indicó manejo con esteroides (dexametasona 4 mg vía IM durante 7 días y continuar con 4 mg a la semana vía IM durante 4 semanas). Cuatro meses después de terminar dicho tratamiento aparecieron lesiones purpúricas en los miembros pélvicos, además de edema distal; durante la evaluación médica subsecuente se documentó deterioro de la función renal, por lo que se sospechó vasculitis autoinmunitaria y se prescribió manejo con deflazacort 30 mg cada 12 horas durante 2 semanas; clínicamente continuó con deterioro manifestado por astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso de 15 kg y aumento en el número de lesiones cutáneas, en las extremidades inferiores inicialmente en el área pretibial constituidas por petequias y equimosis, por lo que se indicó metilprednisolona 1 g cada 24 horas durante 5 días más prednisona

50 mg cada 24 horas durante un mes. Ingresó a nuestra unidad dos semanas después de haber recibido esteroide vía IV. **Figura 1**

A su ingreso hospitalario se encontró con una dermatosis localizada en las extremidades inferiores en la zona pretibial bilateral, constituida por lesiones petequiales y purpúricas, edema, hipertermia y dolor al movimiento; además de lesión renal aguda AKI III, con TFG de 9 mL/min/1.73m² que ameritó inicio de terapia sustitutiva de la función renal. Tres días después manifestó astenia, adinamia, deterioro de la función renal y fiebre, además de descenso de la hemoglobina a 5.3 g/dL, trombocitopenia 39,000 mg/dL, leucocitosis 34,990 c/L con desviación a la izquierda con 34,800 c/L polimorfonucleares. Se inició manejo de sepsis grave, soporte con hemoderivados y tratamiento antibiótico de amplio espectro. Como parte del abordaje diagnóstico se solicitaron cultivos, detección de VIH y radiografía de tórax. Los resultados de serología VIH fueron no reactivos, se tomó radiografía de tórax anteroposterior donde se observó un infiltrado neumónico bilateral, con mayor afectación del hemidiafragma derecho. Se reportó un urocultivo positivo a *E. coli* BLEE, frotis de sangre periférica con microcitosis +++, hipocromía ++, equinocitos ++, neutrófilos con



Figura 1. Lesiones ulcerocostrosas.

granulación tóxica algunos hipersegmentados, plaquetas grandes +, 6000, DHL 290, bilirrubinas dentro de parámetros normales, no se corroboraron datos de hemólisis. **Figuras 2 y 3**

Dos semanas después continuó con deterioro de la función renal y empeoramiento de la trombocitopenia (10,000) por lo que se hemotransfundió y tomaron nuevamente hemo-



Figura 2. Lesiones múltiples purpúricas.



Figura 3. Lesiones ulcerocrostosas en la mano.

cultivos; 24 horas después se realizó aspirado de médula ósea esternal sin incidentes donde se observó celularidad normal, algunos megacariocitos en cantidad disminuida, sin células anormales, serie mieloide con promielocitos de aspecto normal, células plasmáticas reactivas, blastos 4% morfología mieloide. Se reportó hemocultivo positivo a *Cryptococcus* spp y se inició anfotericina B a dosis de 0.7 mg/kg al día.

Se realizó biopsia de piel afectada en el pie derecho que reportó vasculitis leucocitoclástica. A pesar del tratamiento antifúngico el paciente falleció a los 10 días de haberlo iniciado, con sepsis severa e insuficiencia orgánica múltiple (renal, hematológica y hemodinámica).

DISCUSIÓN

La criptococosis es una micosis oportunista con alta mortalidad y afinidad por el sistema nervioso central, es de curso agudo, subagudo o crónico,

y afecta principalmente a personas con algún tipo de inmunodepresión, siendo excepcional en personas inmunocompetentes.

El caso comunicado corresponde a un hombre previamente sano, sin condiciones de inmunodepresión conocidas y ejemplifica las complicaciones infecciosas que pueden padecer los pacientes con administración de esteroide a dosis altas o por tiempo prolongado, y que nos obligaba a tener un alto índice de sospecha por el perfil inmunosupresor y los factores de riesgo epidemiológicos que tenía; en este caso la afección cutánea fue el dato inicial de una infección oportunista que llegó hasta la diseminación grave de la enfermedad, encontrándonos con una criptococcemia que condicionó insuficiencia orgánica múltiple y que, a pesar del inicio del tratamiento antifúngico adecuado, terminó en el deceso del paciente.

El riesgo de infecciones está directamente relacionado con la dosis de glucocorticoides, la terapia sistémica se asocia con aumento inmediato del riesgo, especialmente con patógenos bacterianos, virales y fúngicos comunes, debido a sus efectos inhibidores en la función de los fagocitos, además de la dosis, la intensidad del tratamiento y varios factores específicos del paciente que influyen en el riesgo de infección. A diferencia de la terapia sistémica, los corticosteroides inhalados y tópicos no suelen estar implicados en mayor riesgo de infecciones sistémicas.

Se sabe que la administración de glucocorticoides de moderada a alta potencia se asocia con mayor frecuencia con infecciones por oportunistas, como tuberculosis, infecciones micóticas o por helmintos cuando se administran por periodos largos, incluso la administración de corticosteroides de baja potencia se asocia con infecciones virales, como la reactivación del herpes zoster. Las infecciones oportunistas por microorganismos de baja patogenicidad suelen

aparecer sólo en inmunosupresión importante, como los pacientes que reciben glucocorticoides de forma prolongada o aquéllos con enfermedades inmunosupresoras subyacentes; en el caso comunicado, observamos un paciente sin otra afección inmunosupresora más que la administración prolongada de glucocorticoides.

Se estima que actualmente en todo el mundo cada año se produce un millón de casos de criptococosis asociados con el VIH-SIDA, y 220,000 casos de meningitis criptocócica. La mayoría de los casos de meningitis criptocócica ocurren en África subsahariana siendo ahora la causa más común de meningitis en adultos y una de las principales causas de muerte en pacientes con VIH/SIDA, en donde cada año puede matar a más personas que la tuberculosis. En el campo epidemiológico, la mayor parte de los estudios en nuestro país se han enfocado en la descripción clínica y el manejo terapéutico de los pacientes, por lo que son escasas las investigaciones relacionadas con la incidencia y prevalencia.^{8,9}

En un estudio efectuado en 2005 se estimó que la prevalencia de la criptococosis en personas diagnosticadas con meningoencefalitis en México era del 10%, dependiendo del grupo poblacional; por ejemplo, en pacientes con SIDA alcanza hasta un 28%, mientras que en pacientes con fiebre de origen desconocido o trastornos hematológicos inmunodeficientes la infección ocurre en un 10 y 4.3%, respectivamente.

C. gattii se ha asociado con mayor frecuencia con infecciones en pacientes inmunocompetentes, con respecto a la distribución geográfica en México, *C. gattii* genotipo vg se encontró en pacientes que viven en climas secos y semiáridos y no en zonas tropicales y subtropicales, como está descrito en el resto del mundo. 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 considera de distribución restringida. La criptococosis afecta a personas de cualquier edad, pero predomina entre los 30 y 60 años; en un estudio realizado en Estados Unidos se observó que la incidencia ocurrió en un 89% en pacientes con VIH.^{3,9}

En los países médicamente desarrollados persiste baja la carga de pacientes con enfermedad criptocócica, afectando principalmente a pacientes con infección por VIH recién diagnosticada, un grupo creciente y heterogéneo de pacientes que reciben corticosteroides en dosis altas, anticuerpos monoclonales como alemtuzumab e infliximab u otros agentes inmunosupresores. En cuanto a la mortalidad de la meningoencefalitis criptocócica aguda, se observa una tasa a los tres meses del inicio del tratamiento de aproximadamente el 20% y sin un tratamiento antifúngico específico, se han notificado tasas de mortalidad del 100% en las dos semanas posteriores a la manifestación clínica.

En pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos se documenta una incidencia del 2.8%; el 68.5% ocurre en el primer año después del trasplante, un 69% padece afectación sistémica y el 31% afectación cutánea primaria. Se documenta que la incidencia en pacientes que no tienen VIH/SIDA es de aproximadamente 0.2-0.8% por 100,000 casos, dependiendo del área geográfica. En México la mortalidad es del 17-37% y el índice de recidiva es del 50-90%.^{1,3,10}

Se recomienda mantener un alto índice de sospecha de acuerdo con el perfil del inmunosupresor administrado, así como con los factores de riesgo epidemiológicos (antecedentes de exposición ocupacional o recreativa, vivienda, zona geográfica, etc.) a fin de proporcionar la atención médica adecuada.

El agente causal de la criptococosis es una levadura encapsulada cosmopolita ubicua de la naturaleza que se ha aislado en suelo, frutas

fermentadas, leche, madera y excremento de algunas aves, como palomas, pichones y gallinas.¹¹ El hábitat principal de *C. gattii* son los eucaliptos y de *C. neoformans* el guano de las aves. En centros urbanos la diseminación es por el polvo doméstico de los árboles.¹² Además del VIH, otros factores de riesgo son la administración de dosis altas de esteroides, enfermedades autoinmunitarias como lupus eritematoso sistémico y neoplasias hematológicas.

El hongo se transmite por inhalación y se disemina por vía hematogena a cualquier órgano de la economía: ganglios linfáticos, hueso, ojos; sin embargo, tiene predilección por el sistema nervioso central; la forma cutánea primaria es causada por inoculación del hongo en la piel a través de una solución de continuidad, una forma extraordinaria. La forma inicial de la enfermedad involucra a los linfocitos T *helper* (Th1) y algunas citocinas como el TNF- α , IFN- γ y la IL-2, las manifestaciones dependerán del estado inmunitario del huésped, la virulencia de la cepa y el inóculo.¹³

El periodo de incubación es de 14 a 25 días, en caso de infección sistémica es de uno a tres meses.¹ La afectación pulmonar suele cursar asintomática, en el sistema nervioso central se manifiesta en forma de meningitis crónica o meningoencefalitis. Las manifestaciones cutáneas pueden ser el primer dato clínico en infecciones diseminadas, éstas ocurren en el 5% de los casos y están asociadas con meningitis criptocócica y trasplante hepático; observamos lesiones únicas o múltiples, de predominio en la cara, el cuello y el tórax, generalizadas, se manifiestan como pápulas de aspecto moluscoide, nódulos subcutáneos, vesículas, áreas de celulitis, abscesos, púrpura o edema, los bordes son violáceos y dolorosos a la palpación, si afecta las mucosas puede causar úlceras.^{14,15}

En cuanto al diagnóstico, debe tenerse en cuenta que las manifestaciones cutáneas forman parte

de una enfermedad diseminada y siempre debe buscarse daño en otros sistemas. Es importante mencionar la utilidad que puede ofrecer la búsqueda del antígeno de *Cryptococcus* en sangre para el diagnóstico de enfermedad diseminada.¹⁶

Para el diagnóstico podemos apoyarnos en estudios de laboratorio, el examen directo del exudado con tinta china diluida muestra fácilmente el criptococo como una levadura de 4 a 8 μ de diámetro, rodeada de una cápsula mucoi-de 2 a 3 veces más grande que no se colorea con la tinta. La prueba inmunológica más útil para el diagnóstico es la determinación del antígeno criptocócico en el suero o en el líquido cefalorraquídeo con sensibilidad del 93 y 100% y especificidad del 93 y 98%, respectivamente.^{3,14}

Los cultivos a partir de exudado, orina, sangre, líquido cefalorraquídeo o médula deben realizarse en medio de Sabouraud u otros medios sin cicloheximida, que inhibe su crecimiento. El desarrollo se obtiene de 48 a 72 horas; sin embargo, debe mantenerse en incubación hasta por 4 semanas, sobre todo en pacientes que hayan recibido tratamiento antifúngico.¹

La biopsia puede tomarse del pulmón, médula ósea, cerebro y piel; los datos histopatológicos que apoyan el diagnóstico pueden ser dos imágenes: hiperplasia epidérmica y masas mucosas de aspecto gelatinoso con muchas levaduras en su cápsula por la reacción inflamatoria o una reacción granulomatosa con linfocitos, eosinófilos y células gigantes de Langhans y pocas levaduras. Son de ayuda las tinciones de plata metenamina, PAS y mucicarmín para establecer el diagnóstico temprano, en el examen de hematoxilina y eosina, la cápsula que rodea las levaduras se observa clara, con mucicarmín, PAS, Giemsa roja y con Gomori-Grocott oscura.^{1,3}

En cuanto al tratamiento de la criptococosis diseminada las guías de la IDSA lo dividen en 3 grupos de riesgo: individuos infectados por el

VIH, receptores de trasplante de órganos y huéspedes no infectados por VIH ni trasplantados. Nos enfocaremos en el tratamiento del tercer grupo de riesgo, éste consiste en una fase de inducción de 4 semanas con la administración de anfotericina B (0.7-1 mg/kg al día) con flucitosina (100 mg/kg al día divididos en 4 dosis). En cuanto a pacientes con complicaciones neurológicas la inducción debe mantenerse durante al menos 6 semanas. Posteriormente se continúa con una fase de consolidación con fluconazol (400 mg al día) durante 8 semanas. En casos de intolerancia a la anfotericina, las guías recomiendan administrar anfotericina B liposomal. Finalmente, después de la inducción y consolidación, debe prescribirse una terapia de mantenimiento con fluconazol (200 mg al día) durante al menos 6 a 12 meses.^{10,16}

La mortalidad de esta enfermedad nos obliga a considerarla uno de los diagnósticos diferenciales en toda micosis oportunista. Establecer el diagnóstico temprano, el control de las enfermedades subyacentes y el inicio de un tratamiento oportuno se reflejan en las tasas de éxito de curación. La inmunosupresión subyacente condicionada por la administración de corticosteroides y la gravedad de la sepsis por criptococo probablemente contribuyeron a la mala respuesta al tratamiento antimicótico y al desenlace fatal de este paciente.

REFERENCIAS

1. Arenas R. *Dermatología*. 7ª ed. Mc Graw Hill, 2019; 575-578.
2. Fang W, Zhezong F, Wanqing L. Epidemiology of *Cryptococcus* and cryptococcosis in China. *Fungal Gen Biol* 2015; 78: 7-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fgb.2014.10.017>.
3. Zamora A, Herran P, Bonifaz A. Criptococosis cutánea: una revisión. *Dermatología CMQ* 2016; 14 (4): 330-340.
4. Vásquez E, Arenas R. Micosis oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. *Gac Méd Méx* 2008; 144 (2): 131-133.
5. Chávez G, Estrada G, Estrada R, Bonifaz A, Hay R. Criptococosis cutánea asociada con linfoma de células T. *Dermatol Rev Mex* 2015; 59: 49-53.
6. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 179-206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006.
7. Negrón R. Cryptococcosis. *Clin Dermatol* 2012; 30 (6): 599-609. doi: 10.1016/j.clindermatol.2012.01.005.
8. 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. doi: 10.1099/jmm.0.05427-0.
9. Requena LS, Asensi AV, Santos J. Criptococosis cutánea. *Med Clin (Barc)* 2019; 152 (1): e5. doi: 10.1016/j.medcli.2018.03.021.
10. Navarrete C, Ortega R, Fich F, Concha M. Dermatologic manifestations associated with HIV/AIDS. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32 (1): S57-S71.
11. Vásquez L, Molina V, Milena A, Gómez CI, et al. Criptococosis cutánea: manifestación inicial de una infección diseminada en un paciente con trasplante renal. *Rev Asoc Dermatol* 2008; 16 (2) 91-93.
12. Garza R, González S, Ocampo J. Manifestaciones cutáneas del VIH. *Gaceta Méd Méx* 2014; 150 (2): 194-221.
13. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman D, 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. doi: 10.1086/649858.
14. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 873-881. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
15. Lopéz R, Cordova E, Bazan E, Mondragón MA, et al. Frecuencia de serotipos de *Cryptococcus neoformans/C. gattii* en México. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2014; 61 (2): 125-128.
16. Vasquez O, Martínez I, Campos T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediátrica de México* 2005; 26 (1): 18-28.
17. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med* 1976; 84 (3): 304-15. doi: 10.7326/0003-4819-84-3-304.