



Caso clínico

**CRIPTOCOCOSIS MUCOCUTÁNEA:
REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Gentile Brenda¹, Senarega Adriana¹, Vidal Jorgelina^{1,2}, Cantú Parra Laura¹,

Rivarola Emilce^{1,2}, Parra Viviana^{1,2}

¹ Servicio de Dermatología. Hospital L.C. Lagomaggiore. Mendoza, Argentina

² Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina

Contacto: Brenda Gentile. Correo electrónico: dermatolago@gmail.com

Recibido: 03 de noviembre de 2017 - Aceptado: 23 de noviembre de 2017

RESUMEN

La criptococosis es una infección micótica grave que suele presentarse en pacientes con inmunocompromiso, especialmente VIH. Suele afectar predominantemente pulmón y sistema nervioso central, siendo las manifestaciones cutáneas y mucosas infrecuentes. Existen múltiples métodos diagnósticos; y la terapéutica dependerá de la forma de presentación de la infección y el compromiso o no de la inmunidad del paciente al momento del contacto con el hongo. Se presenta un paciente inmunosuprimido con diagnóstico de criptococosis mucocutánea por diseminación hematológica.

Palabras clave: micosis, criptococosis, huésped inmunocomprometido

ABSTRACT

Cryptococcosis is a serious fungal infection that usually occurs in patients with immunocompromise, especially HIV. It usually affects predominantly the lung and the central nervous system, while cutaneous and mucous manifestations are infrequent. There are multiple diagnostics methods; and the therapeutic will be decided based on the form of presentation of the infection and the commitment or not of the immunity of the patient at the time of contact with the fungus. We present an immunosuppressed patient with mucocutaneous cryptococcosis due to hematogenous spread.

Key words: mycosis, cryptococcosis, immunocompromise host

Introducción

La criptococosis es una enfermedad micótica oportunista, producida por una levadura capsulada llamada *Cryptococcus neoformans*, que se presenta con mayor frecuencia en pacientes inmunosuprimidos.

La principal vía de infección es la inhalatoria y las lesiones cutáneas se producen por inoculación primaria, diseminación endógena o por contigüidad.⁽¹⁾ La principal manifestación clínica es la meningoencefalitis. Las lesiones cutáneas sólo representan entre el

10 al 20% de los casos, siendo la afectación de mucosas menos frecuente aún.⁽²⁾ En la actualidad contamos con numerosas técnicas diagnósticas, entre ellas el cultivo específico, la histopatología y las técnicas de inmunoensayo. El tratamiento es dirigido e individualizado según el caso en particular. Se presenta un paciente inmunosuprimido con afectación secundaria de mucosas, y se realiza una revisión bibliográfica acerca de esta entidad.

Caso clínico

Paciente de género masculino, de 49 años de edad, con antecedentes patológicos de infección por VIH y enfermedad SIDA con mala adherencia al tratamiento. Durante la internación en el servicio de Clínica Médica por neumonía se observó en el examen de la cavidad oral una lesión localizada en paladar duro. La misma consistió en una placa ulcerada, de aproximadamente 1 centímetro

de diámetro, con bordes sobreelevados, y fondo eritematoso con telangiectasias (Foto 1). El paciente desconocía el tiempo de evolución de la misma, y no refería sintomatología asociada. En la analítica se evidenció un recuento de linfocitos CD4+ menor a 50 células/mm³. Se realizó hisopado de la lesión y posterior examen en fresco con Tinta china (Foto 2), y cultivo de la misma. El

examen en fresco resultó característico, y en el cultivo se aisló *Cryptococcus neoformans*. Además se halló el mismo microorganismo en hemocultivos pareados. Con estos datos se arribó al diagnóstico de **Criptococosis mucocutánea secundaria**.

Se instauró tratamiento de inducción con Anfotericina B liposomal 250mg/día vía intravenosa (VI) asociada a Fluconazol

600mg/día vía oral (VO), durante 14 días; cumpliendo luego tratamiento de mantenimiento con Fluconazol 400mg/día VO de por vida.

El paciente presentó buena evolución con resolución completa de la lesión, continuando con el tratamiento de mantenimiento.



Foto 1: placa ulcerada con fondo eritematoso, localizada en paladar duro, asintomática.

Foto 2: examen en fresco con Tinta china. Se observa una levadura redondeada capsulada contraste con tinta china (fondo negro).



Discusión

Los primeros informes de infección por *Cryptococcus spp.* en humanos datan de los años 1894 y 1895 por Sanfelice en Italia, y Busse y Buschke en Alemania, denominado en ese momento *Cryptococcus hominis*. En 1970 Lodder y Kreger-Van Rji utilizaron por primera vez el nombre *Cryptococcus neoformans*.^(1,3) Se describieron cuatro serotipos: A, B, C y D; y de las diecinueve especies existentes, dos son las infectantes para el hombre: *cryptococcus neoformans* variedad *neoformans* (serotipos A y D) y variedad *gattii* (serotipos B y C), predominante en huéspedes inmunocompetentes.⁽³⁾ Este microorganismo suele hallarse en la tierra, en excrementos de aves y murciélagos, frutas y vegetales contaminados y en algunas especies de Eucaliptus.

La criptococosis, también llamada torulosis, blastomicosis europea o enfermedad de Busse-Buschke, suele comprometer en su mayoría a pacientes con algún grado de inmunosupresión principalmente de tipo celular, sin embargo también se han reportado casos en inmunocompetentes. Actualmente el grupo más afectado es el de los pacientes con SIDA, existiendo una incidencia en nuestro país de alrededor del 15%, por lo que es considerada enfermedad marcador de VIH, y éste a su vez constituye el principal factor de riesgo, hasta en el 80%, de los pacientes con criptococosis.⁽¹⁾

La principal vía de infección es la inhalatoria, y en el caso de las lesiones cutáneas, éstas pueden producirse por diseminación endógena, contigüidad o por inoculación primaria. La patogenicidad está determinada por la cápsula que impide la fagocitosis por la activación del sistema del complemento y por la enzima fenil-oxidasa que contribuye al neurotropismo del hongo.⁽¹⁾

Existen dos formas de presentación clínica:

1. Criptococosis cutánea primaria (CCP) cuando la micosis se produce por inoculación primaria existiendo el

antecedente de trauma en el sitio de la lesión o el contacto con excrementos de aves

2. Criptococosis cutánea secundaria (CCS) cuando la misma es producida por diseminación endógena o contigüidad.⁽²⁾

El cuadro clínico difiere según se trate de un paciente con SIDA del de uno sin inmunocompromiso, aunque comparten como factor de riesgo para las lesiones cutáneas, el antecedente de traumatismo.

La principal manifestación clínica de esta micosis es la meningoencefalitis y la afectación pulmonar, en tanto que las manifestaciones cutáneas solo representan el 10 al 20% de los casos, siendo las lesiones de las mucosas menos frecuentes aún. El 15% de los pacientes con VIH que cursan una meningoencefalitis por *cryptococcus* presentan lesiones cutáneas asociadas. Resulta importante conocer que aunque éstas son de escasa frecuencia, obligan a realizar el estudio del compromiso sistémico asociado probable, y que además pueden preceder los síntomas sistémicos hasta en ocho meses.⁽⁴⁾

En la CCS, la presentación clínica predominante es mediante lesiones múltiples, dispersas y polimorfas, ya que pueden observarse pápulas o pústulas acneiformes, placas costrosas verrugosas o vegetantes, nódulos violáceos, úlceras, abscesos fríos, celulitis, lesiones moluscoideas, kaposiformes o tipo pioderma gangrenoso. La CCP suele manifestarse como una lesión única en forma de nódulo solitario que se ulcera. Dos tercios de las lesiones en piel ocurren en miembros inferiores y en el 70% de los casos asocian enfermedad diseminada.^(2,5,6) Existen escasos reportes sobre la afectación de mucosas, pero en cuanto a la clínica predominan las placas, nódulos y úlceras.^(2,3)

Para arribar al diagnóstico específico contamos con numerosas técnicas:

1. Examen directo de laminillas en fresco con contraste con Tinta china, en el cual se observa una levadura redondeada capsulada; el mismo es positivo en más de la mitad de los casos en una sola muestra y puede ser mayor en los pacientes con SIDA

2. Cultivo en agar Saboraud, preferentemente, aunque se desarrolla de manera adecuada en múltiples medios de cultivo; las colonias tienen un aspecto mucoso brillante que recuerda a "leche condensada"

3. Examen microscópico de la colonia que muestra levaduras encapsuladas redondeadas con diámetro de 7 a 15 micrómetros

4. Histopatología, pudiendo observar desde granulomas tuberculoideos en dermis y tejido celular subcutáneo con escaso número de microorganismos, hasta lesiones con grandes cantidades de organismos parecidos a levaduras, rodeados por una cápsula de material mucinoso, formando extensas masas mucoides

5. ELISA para detección de antígeno capsular, la cual resulta de elección por su alta especificidad y sensibilidad que alcanza hasta el 90-95%.^(1,7)

Además deben realizarse examen en fresco y cultivos de sangre periférica (10-30%), líquido cefalorraquídeo (97%), orina, expectoración (10%) o lavado bronco-alveolar; acompañado de estudios por imágenes de cerebro y tórax, según corresponda acorde a la sospecha de compromiso sistémico asociado.⁽¹⁾

El tratamiento debe ser dirigido según se trate de una CCP o CCS, y si estamos frente a un paciente inmunocompetente o suprimido. Antes del uso de los antifúngicos poliénicos, en especial la Anfotericina B, la mortalidad rondaba el 80 al 90%.⁽¹⁾ Luego del advenimiento de los mismos, se lograron resultados exitosos en hasta el 60 al 70% de los pacientes, dependiendo del estado de inmunidad en el momento de la presentación.⁽⁸⁾

En el caso de la CCP, la infección sólo se encuentra localizada en la piel, por lo que la

Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomienda azoles VO por 6 a 12 meses para pacientes sin enfermedad diseminada ni compromiso de sistema nervioso central (recomendación B III). Los de elección en este caso son Fluconazol 600 mg/día, Itraconazol 200 - 400 mg/día, Voriconazol 400 mg/día, asociados o no a desbridamiento quirúrgico, el cual resulta efectivo en estos casos. La Anfotericina B liposomal 250 mg/día VI combinada con Flucitosina 5000 mg/día VO como tratamiento de inducción se indica en las formas severas de criptococosis.⁽⁸⁾

En referencia a la CCS en paciente no-VIH, el tratamiento se basa en la administración de Anfotericina B liposomal 0,7-1mg/kg/día VI asociado a Flucitosina 100 mg/kg/día VO durante dos semanas, seguido de Fluconazol 400 mg/día VO, durante al menos diez semanas.

En cambio, cuando nos encontramos frente a este cuadro clínico en un paciente con infección VIH, el tratamiento anteriormente mencionado se considera como fase de inducción, y luego debe ser seguido de una fase de mantenimiento con Fluconazol 200-400 mg/día, Itraconazol 200 mg/día VO, o infusión de Anfotericina B liposomal 1 mg/kg VI una a tres veces por semana, de por vida.⁽⁸⁾

Es necesario tener en cuenta que los pacientes que reciben estos fármacos requieren un control periódico de la función renal, hepática y de electrolitos séricos, ya que en el caso de la Anfotericina y Flucitosina, el compromiso renal y la hipopotasemia pueden obligar a la suspensión del tratamiento.^(8,9)

El interés de nuestra presentación es comunicar un caso de criptococosis mucocutánea secundaria, variante clínica muy poco frecuente, en un paciente inmunosuprimido, que presentó buena evolución con el tratamiento convencional instaurado.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Vázquez O, Martínez I, Campos T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediatr Mex.* 2005; 26(1):18–28.
2. Ballesteros M, García I, Daudén E, et al. Criptococosis cutánea primaria asociada a oncotaxia en un paciente inmunodeprimido. *Actas Dermosifiliogr.* 2004; 95(9):574–7.
3. Akram SM, Koirala J. *Cryptococcus (Cryptococcosis), Cutaneous Pathophysiology Treatment / Management.* NCBI. 2017; 11–3.
4. Bava AJ, Trombetta L, Galache V, et al. Diagnóstico de criptococosis a partir de lesiones cutáneas. *Acta bioquímica clínica Latinoam.* 2002;44:33–6.
5. Sharma D, Dasi T, Murki S, Oleti T. Kluver's ascorbate sepsis in an extremely low birth weight infant. *Indian J Med Microbiol.* 2015; 33(3):437–42.
6. Perdomo YC, Takita LC. Disseminated cryptococcosis with cutaneous involvement in an immunocompetent patient. *An Bras Dermatol.* 2016; 91(6):832–4.
7. Hay R. enfermedades micóticas profundas en Glodsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K. *Fitzpatrick, Dermatología en Medicina General.* 8ª edición, España. Editorial médica panamericana. 2014.
8. Weedon D. *Mycoses and algal infections en Weedon D. Weedon's skin pathology.* 3ª edición, Estados Unidos. Elsevier. 2010.
9. Saag M, Graybill R, Larsen R, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2000; 30(4):710–8.
10. Nomura H, Funakoshi T, Baba A, et al. Bullous pemphigoid in infancy with spontaneous remission. *Eur J Dermatology.* 2017; 27(1):95–6.