

CASOS CLÍNICOS

## Criptococosis cutánea símil pioderma gangrenoso en paciente inmunosuprimido no VIH

### Cutaneous cryptococcosis simile pyoderma gangrenosum in a immunosuppressed non HIV patient

Liliana Olivares<sup>1</sup>, Marina Gagliardi<sup>2</sup>, Julieta Fischer<sup>3</sup>, Esteban Maronna<sup>4</sup>, Alicia Arechavala<sup>5</sup>

#### RESUMEN

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución universal ocasionada por un grupo de levaduras capsuladas del género *Cryptococcus*. Existen dos especies patógenas para el hombre: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. La fuente de infección es exógena. Se plantean dos formas clínicas de criptococosis cutánea, según exista o no diseminación sistémica: criptococosis cutánea

secundaria (CCS) y primaria (CCP) respectivamente. Presentamos un caso de CCS en un paciente no VIH, inmunosuprimido por corticoterapia prolongada.

**Palabras clave:** criptococosis cutánea, inmunosupresión no VIH.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (1): 40-43

#### ABSTRACT

*Cryptococcosis is a systemic mycosis with universal distribution caused by encapsulated yeasts of the genus Cryptococcus. There are two pathogenic species: Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii. The source of infection is exogenous. There are two clinical forms of cutaneous cryptococcosis, according existence or not of systemic dissemination: secondary*

*cutaneous cryptococcosis (SCC) and primary (PCC) respectively. We report a case of SCC in a immunosuppressed non HIV patient, secondary to prolonged corticosteroid therapy.*

**Key words:** cutaneous cryptococcosis, non HIV immunosuppression.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (1): 40-43

<sup>1</sup> Jefa de la Unidad de Dermatología

<sup>2</sup> Médica Residente de 3° año, Unidad de Dermatología

<sup>3</sup> Jefa de Residentes, Unidad de Dermatología

<sup>4</sup> Anatomopatólogo, Servicio de Anatomía Patológica

<sup>5</sup> Jefa de Unidad de Micología

Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz, CABA, Argentina

Contacto del autor: Marina Gagliardi

E-mail: mali\_gagliardi@hotmail.com

Correspondencia: Av. Gral. Las Heras 2352 2° "12" (C1425ASN), CABA, Argentina

Fecha de trabajo recibido: 11/08/15

Fecha de trabajo aceptado: 09/03/16

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés

#### CASO CLÍNICO

Varón de 55 años, oriundo de Caaguazú (Paraguay), con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en tratamiento con corticoides inhalatorios y sistémicos a bajas dosis (10 a 20 mg de meprednisona a demanda) mantenido durante años. Presentaba una úlcera en pierna izquierda de un año de evolución, intensamente dolorosa, sin respuesta a múltiples tratamientos antibióticos tópicos y orales.

Al examen físico dermatológico: extensa úlcera de bordes geográficos, necróticos, al igual que el fondo, con pulsos periféricos presentes que abarcan casi la totalidad de la pierna izquierda (Foto 1). El intenso dolor y la falta de respuesta a los antibióticos evocaron inicialmente el diagnóstico de pioderma gangrenoso ulcerado, a pesar del carácter necrótico de sus bordes.

Dentro de los estudios complementarios realiza-

dos se destaca: eritrosedimentación globular acelerada (100 mm/h), linfopenia de células CD4+ (recuento: 238 cél/mm<sup>3</sup>), serología para VIH negativa, espirometría con patrón obstructivo crónico, radiografía y tomografía computada (TAC) de tórax sin infiltrados patológicos. Se descartaron enfermedades asociadas a pioderma gangrenoso como neoplasias y colagenopatías, con frotis de sangre periférica, TAC de tórax, abdomen y pelvis sin particularidades y marcadores tumorales que resultaron negativos al igual que el colágenograma. Se tomaron biopsias cutáneas para histopatología y cultivos de gérmenes comunes, hongos y micobacterias. A la espera de dichos resultados se inició tratamiento con dexametasona 8 mg/día (equivalente a 40 mg de prednisona), sin respuesta y con persistencia del dolor. A los 10 días apareció, en cara posterior de muslo homolateral, una placa eritematosa que evolucionó hacia la abscedación (Foto 2). Dada la falta de respuesta al tratamiento esteroideo sumado al hallazgo de linfopenia de células CD4+ no asociada al VIH, en un paciente con antecedente de EPOC y consumo crónico de esteroides sistémicos, se planteó la posibilidad diagnóstica de histoplasmosis diseminada crónica, por lo que se escarificó el fondo de la úlcera (citodiagnóstico de Tzanck), donde se observaron levaduras capsuladas compatibles con *Cryptococcus spp.* Histopatología de biopsia de fondo de úlcera: en dermis, infiltrado linfohistiocitario con células gigantes (Foto 3).

Con técnica de PAS y Grocott (Foto 4): levaduras redondeadas intracelulares compatibles con *Cryptococcus*. Cultivo micológico de biopsia cutánea: desarrollo de colonias amarronadas de aspecto mucoide compatibles con *Cryptococcus neoformans*. Se confirmó el compromiso sistémico con la antigenemia positiva para *Cryptococcus* con título 1/10. Los estudios micológicos de LCR y hemocultivos fueron negativos.

Con el aislamiento en piel del hongo (citodiagnóstico de Tzanck y cultivo), la antigenemia positiva y el hallazgo de inmunodepresión celular (recuento de linfocitos CD4+ 238 cél/mm<sup>3</sup>) vinculada al consumo crónico de esteroides sistémicos, se arribó al diagnóstico de CCS.

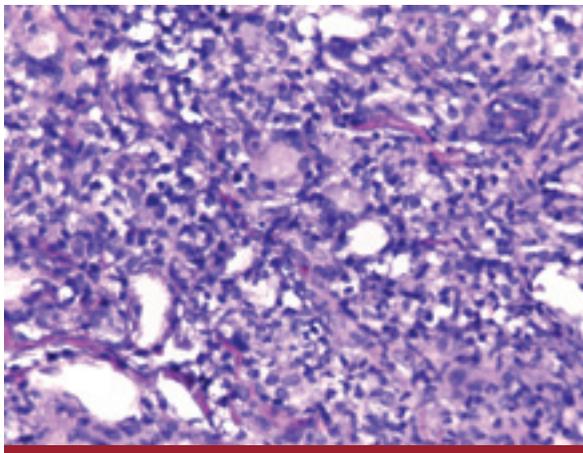
Inició tratamiento con anfotericina B en dosis crecientes (hasta 0,7 mg/kg/día) y fluconazol 800 mg/día EV. A la semana, evolucionó con cuadro compatible con sepsis por lo que se derivó a terapia intensiva, con rescate de *Pseudomonas spp.* en el lavado broncoalveolar y cultivo negativo para hongos. El paciente evolucionó tórpidamente y falleció a los pocos días.



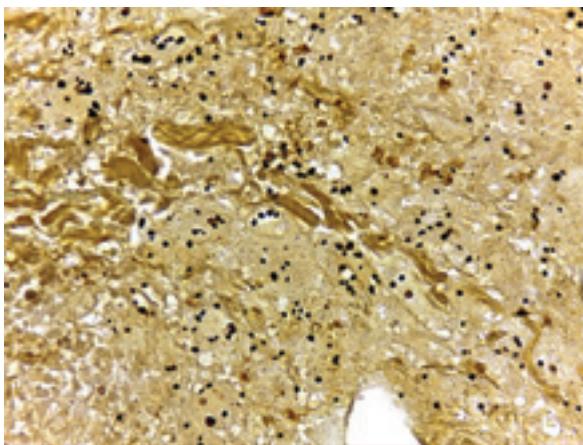
FOTO 1: Extensa úlcera de bordes geográficos, necróticos, al igual que el fondo.



FOTO 2: Placa eritematosa que evolucionó hacia la abscedación.



**FOTO 3:** En dermis, infiltrado linfohistiocitario con células gigantes (HyE, 400x).



**FOTO 4:** Levaduras intracelulares redondeadas vinculables a *Cryptococcus* (Grocott, 400x).

## COMENTARIO

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución universal ocasionada por un grupo heterogéneo de levaduras capsuladas del género *Cryptococcus*. Existen dos especies patógenas para el hombre: *C. neoformans*, con sus dos variedades (*grubii* y *neoformans*) y *C. gattii*. La cápsula determina los diferentes serotipos de cada especie. Para diferenciar una especie de otra debe determinarse la capacidad de desarrollo en medios con sustratos específicos como canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB)<sup>1,2</sup>.

Ambas especies presentan diferencias epidemiológicas, el *C. neoformans* se encuentra en la mayoría de los países, mientras que el *C. gattii* tiene una distribución restringida a regiones tropicales y subtropicales<sup>1-3</sup>. Esta última especie es aislada mayoritariamente en sujetos inmunocompetentes, a diferencia del *C. neoformans* cuya

incidencia aumentó considerablemente a partir de la aparición del virus VIH (en especial la variedad *grubii*)<sup>1,2,4</sup>. Con respecto al hábitat, *C. neoformans* se encuentra en deyecciones de aves (principalmente palomas) que contaminan los suelos y menos frecuentemente en corteza y huecos de árboles y frutas, mientras que *C. gattii* se halla principalmente en árboles, en especial Eucaliptus<sup>1-3</sup>.

El hongo ingresa por vía inhalatoria al pulmón y allí permanece en estado latente, comportándose como un microorganismo oportunista con diseminación sistémica en situaciones de inmunosupresión como: infección por VIH, corticoterapias prolongadas (como ocurrió en nuestro paciente), trasplante de órganos, neoplasias<sup>1,3</sup>.

La afectación cutánea se presenta en el 15% de los pacientes con criptococosis diseminada, situación conocida como criptococosis cutánea secundaria (CCS), resultado de la diseminación hematogena del hongo<sup>1-3</sup>. En la criptococosis cutánea primaria (CCP), menos frecuente, el microorganismo ingresa a partir de un traumatismo en la piel. Esta modalidad clínica ocurre generalmente en individuos inmunocompetentes en contacto directo con la fuente (colombófilos, carpinteros, taladores de árboles) por lo que las lesiones suelen ser solitarias y en áreas descubiertas, sin evidencia de signos de diseminación a otros órganos<sup>3,5,6</sup>. Dentro de las lesiones, el panadizo es la más frecuente, seguido de celulitis, nódulos, úlceras<sup>5</sup>.

La CCS predomina en pacientes con inmunodeficiencia celular y se caracteriza por un amplio polimorfismo lesional que incluye: pápulas, pústulas, placas tipo celulitis, abscesos, úlceras cubiertas de costras necróticas<sup>1-4</sup>. Dicho polimorfismo suscita múltiples diagnósticos diferenciales, entre ellos el pioderma gangrenoso como en el caso presentado, así como también con la histoplasmosis, tanto por el carácter doloroso de la úlcera como por la refractariedad a la terapia antibiótica.

Se destaca que en pacientes con CCS y sida (6% de los casos de CCS), las lesiones suelen ser múltiples, pápulo-costrosas, de aspecto moluscoide o acneiforme, y pueden coexistir con lesiones de molusco contagioso, histoplasmosis o herpes<sup>1</sup>, de ahí la utilidad de la escarificación como herramienta de diagnóstico rápido.

El diagnóstico de criptococosis cutánea se basa en la observación microscópica directa (citodiagnóstico de Tzanck) de levaduras capsuladas, y en el cultivo de muestras de piel. Las mismas son incubadas en medios tradicionales a 28°C y 37°C, con formación de colonias color marrón-beige de aspecto mucoso<sup>1</sup>. En los cortes histológicos, el hongo se reconoce en forma de levaduras capsuladas, de forma esférica u oval, con pared celular de doble contorno y rodeadas de un espacio

vacío que representa la tinción negativa de la cápsula<sup>1</sup>. Esta última se pone en evidencia con tinciones especiales como mucicarmina o Alcian Blue<sup>1,7</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico, es imperante descartar el compromiso sistémico pulmonar o meníngeo, a través de estudios complementarios como radiografía de tórax, cultivos de sangre y orina, punción lumbar y antigenemia<sup>1,2</sup>. Esta última determinación permite la detección sérica del antígeno capsular de criptococo con una sensibilidad y especificidad > 90%<sup>1,8</sup>.

El tratamiento de elección es anfotericina B 0,7 mg/kg/día EV y 5-fluorocitocina 25 mg/kg cada 6 horas VO. Dado que en nuestro país esta última droga no está disponible, la asociación con fluconazol 800 mg/día VO o EV es una alternativa válida<sup>1,9</sup>. En ausencia de compromiso sistémico, la terapia con azoles fluconazol o itraconazol 400 mg/día VO es la primera opción<sup>1,2,4</sup>.

El pronóstico de los pacientes con CCS depende del reconocimiento temprano de la infección, del estado inmunológico del paciente y de las comorbilidades asociadas<sup>7</sup>. Con el tratamiento de elección mencionado, se logra remisión clínica completa (desaparición de los síntomas y negativización de los cultivos) en el 90% de los pacientes VIH negativos y en el 65% de los VIH positivos<sup>1</sup>.

En conclusión, la CCS es una complicación infecciosa infrecuente, pero posible en un contexto de inmunosupresión vinculada o no al sida, con escasas comunicaciones en la bibliografía nacional<sup>7,10</sup>. El polimorfismo lesional de la criptococosis cutánea puede dificultar su diagnóstico, de ahí la importancia de contextualizar dichas lesiones en el marco de una inmunodepresión para orientar la búsqueda de una micosis oportunista.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Negróni R. Cryptococcosis. *Clin. Dermatol.* 2012; 30:599-609.
2. Xiujiao X, Ai'e X. Two cases of cutaneous cryptococcosis. *Mycoses* 2005; 48: 238-241.
3. Probst C, Pongratz G, Capellino S, Szeimies RM, et al. Cryptococcosis mimicking cutaneous cellulitis in a patient suffering from rheumatoid arthritis: a case report. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10:239. [www.biomedcentral.com/1471-2334/10/239](http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/239), [consulta: 02 de junio de 2015].
4. Nasser N, Nasser N Filho, Guimaraes Vieira A. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent patient. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86: 1178-1180.
5. Neuville S, Dromer F, Morin O, Dupont B, et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 337-347.
6. Du L, Yang Y, Gu J, Liao W. Systemic review of published reports on primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent patients. *Mycopathologia* 2015; 180:19-25.
7. Jimenez S, Velasco A, Acuña K, Tiraboschi N, et al. Placa eritematosa en muslo. Criptococosis cutánea. *Arch. Argent. Dermatol.* 2007; 57:29-31.
8. Feldmesser M, Harris C, Reichberg S, Khan S, et al. Serum cryptococcal antigen in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23:827-830.
9. Vandersmissen G, Meuleman L, Tits G, Verhaeghe A, et al. Cutaneous cryptococcosis in corticosteroid-treated patients without AIDS. *Acta Clin. Belg.* 1996; 51:111-117.
10. Galimberti R, Hidalgo Parra I, Malieni D, Galimberti G, et al. Infecciones cutáneas en pacientes con trasplante de órganos sólidos. *Arch. Argent. Dermatol.* 2005; 55: 1-16.