

# Criptococosis secundaria a inmunodepresión en una paciente con hepatitis autoinmune

## Cryptococcosis secondary to immunosuppression in a patient with autoimmune hepatitis

Victoria Catalina Mardon<sup>1</sup>, Mariana Arias<sup>1</sup>, Florencia Quadrana<sup>1</sup>, Carla Trila<sup>2</sup> y Alejandra Abeldaño<sup>3</sup>

### RESUMEN

La criptococosis es una infección micótica de distribución mundial que suele presentarse en pacientes inmunodeprimidos, especialmente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Afecta con mayor frecuencia el pulmón y el sistema nervioso central, con manifestaciones cutáneas infrecuentes. El diagnóstico se realiza por la observación directa del hongo, los estudios histopatológicos, el aislamiento en cultivos y la presencia del antígeno capsular en la sangre o el líquido cefalorraquídeo. La terapéutica dependerá de la forma de presentación

de la infección y el grado de compromiso inmunitario en el momento del contacto con el hongo. Se analiza el caso de una paciente con antecedentes de hepatitis autoinmune que presentó una criptococosis cutánea por diseminación hematogena, con buena respuesta a la terapéutica instaurada.

**Palabras clave:** criptococosis cutánea secundaria, inmunosupresión no VIH, hepatitis autoinmune, anfotericina, fluconazol.

Dermatol. Argent. 2022; 28(2): 83-85

### ABSTRACT

*Cryptococcosis is a worldwide-distributed fungal infection that usually occurs in immunocompromised patients, especially with HIV. It most frequently affects lung and central nervous system, being the skin manifestations uncommon. Diagnosis is made by direct observation, histopathological studies, culture isolation and the presence of capsular antigen in blood or cerebrospinal fluid. Therapeutics will depend on how the infection is present and the degree of immunological compromise*

*at the time of contact with the fungus. We present a case of a patient with history of autoimmune hepatitis who presented cutaneous cryptococcosis due to hematogenous dissemination, with good response to the established therapeutic.*

**Key words:** secondary cutaneous cryptococcosis, non-HIV immunosuppression, autoimmune hepatitis, amphotericin, fluconazole.

Dermatol. Argent. 2022; 28(2): 83-85

<sup>1</sup> Médica Dermatóloga

<sup>2</sup> Médica Anatomopatóloga

<sup>3</sup> Jefa de la Unidad de Dermatología. Docente Adscripta, Universidad de Buenos Aires  
Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Victoria Catalina Mardon

E-mail: mardonvictoria@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 4/9/2021

Fecha de trabajo aceptado: 26/5/2022

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 21 años oriunda de Paraguay, con antecedentes de hepatitis autoinmune diagnosticada a los 18 años, en tratamiento con azatioprina 100 mg/día y meprednisona 4 mg/día. Consultó por presentar una dermatosis asintomática de un año de evolución, que se inició con nódulos eritematovioláceos, los cuales a los 6

meses comenzaron a aumentar de tamaño, con apertura y drenaje purulento espontáneo, y luego se ulceraron. Negaba traumatismos, fiebre y síntomas respiratorios. Paciente en buen estado general, que en el examen físico presentaba dos úlceras de fondo granuloso y ligeramente sangrante, con bordes levemente eritematosos, una de

2,5 × 1,5 cm en la región infraclavicular derecha (Foto 1) y otra de 1,7 × 1,5 cm en la cara anterior del muslo derecho (Foto 2). Sin adenopatías palpables. Se realizó una biopsia de piel para cultivo y estudio histopatológico. En el cultivo se aisló *Cryptococcus neoformans* sensible a anfotericina. El estudio histopatológico informó: epidermis con ulceración superficial y depósito de material fibrinopioleucocitario, infiltrado mixto de predominio polimorfonuclear. En la dermis superficial abundantes histiocitos; con la técnica del ácido peryódico de Schiff (PAS) se identificaron elementos levaduriformes intracelulares y extracelulares, morfológicamente compatibles con especies de *Cryptococcus* (Foto 3). La prueba de

antigenemia resultó positiva. Se realizaron tomografía computada de tórax y cerebro, punción lumbar, y cultivos de sangre periférica y orina, sin hallazgos patológicos. Serología para VIH no reactiva, con recuento de CD4 de 806 cél/μL. Se interpretó como una criptocosis cutánea secundaria. En conjunto con el Servicio de Infectología, se decidió su internación para instituir el tratamiento intravenoso. Cumplió 14 días de anfotericina B liposomal como terapia de inducción y, dada su mejoría clínica, fue dada de alta hospitalaria. Continuó de forma ambulatoria con fluconazol 800 mg/día por vía oral para completar el esquema, con buena respuesta (Foto 4).



FOTO 1: Úlcera en la región infraclavicular derecha.



FOTO 2: Úlcera en la cara anterior del muslo derecho.

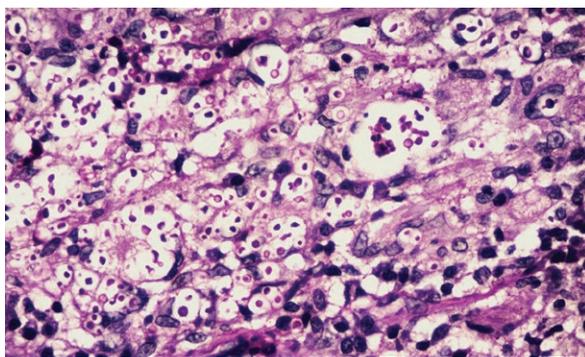


FOTO 3: Elementos levaduriformes intracelulares y extracelulares, morfológicamente compatibles con especies de *Cryptococcus* (PAS, 40X).



FOTO 4: Resolución de la lesión de la región infraclavicular derecha.

## COMENTARIOS

La criptocosis es una micosis oportunista causada por levaduras capsuladas del género *Cryptococcus*<sup>1-4</sup>. Se conocen más de 30 especies, dos de las cuales son de importancia clínica para el ser humano: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*<sup>1,4-7</sup>. Cerca del 95% de las infecciones criptocócicas son causadas por *C. neoformans* (serotipo a, var. *grubii*), como en el caso presentado, y el 5% restante por *C. neoformans* (serotipo d) o *C. gattii* (serotipos b/c)<sup>1,6</sup>. Estos son hongos saprófitos que habitan en las excretas de aves y murciélagos, y contaminan el suelo, frutas, leche, vegetales

en descomposición y maderas<sup>1,2,4,5,8</sup>. *C. neoformans* var. *grubii* tiene una distribución geográfica universal, *C. neoformans* var. *neoformans* suele encontrarse en Europa y *C. gattii*, en las regiones tropicales y subtropicales ricas en eucaliptos<sup>1,4-6</sup>.

Además del VIH/sida y el trasplante de órgano sólido, otros factores de riesgo son el uso prolongado de glucocorticoides, las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la linfocitopenia CD4 idiopática y las neoplasias hematológicas, así como el uso de algunos anticuerpos monoclonales<sup>1,2,5,6,9</sup>. La in-

cidencia aproximada de criptococosis en los pacientes no-VIH/sida es de 0,4-5 casos por millón de habitantes, lo que dificulta su sospecha clínica y el diagnóstico precoz<sup>6</sup>. Por lo mencionado, este grupo tiene mayor riesgo de mortalidad (> 30%) en comparación con los pacientes VIH/sida<sup>10</sup>.

El hongo ingresa en el organismo principalmente por vía respiratoria. La infección primaria en general es asintomática<sup>1,3-5</sup>. Las levaduras pueden permanecer en estado de latencia en los ganglios linfáticos o en un foco pulmonar, y posteriormente diseminarse si la inmunidad celular local se suprime<sup>1,3,4</sup>.

El compromiso del sistema nervioso central es la forma de presentación más frecuente y grave<sup>1,5,6,9</sup>. Le siguen el compromiso pulmonar y, con menor frecuencia, la afectación de la piel, de los ganglios y de prácticamente cualquier otro órgano<sup>1,5,6</sup>.

La criptococosis cutánea puede ser primaria o secundaria. La criptococosis cutánea primaria (CCP) se define por la identificación de *Cryptococcus* en la biopsia o el cultivo de la piel en ausencia de enfermedad diseminada; está asociada a un traumatismo local previo, casi siempre ocurre en pacientes inmunocompetentes, y las lesiones suelen ser únicas y ubicarse en áreas descubiertas<sup>1-5</sup>. La criptococosis cutánea secundaria (CCS) se presenta por diseminación hematogena del hongo, lo que ocurre en el 6-20% de los casos<sup>1,3-5</sup>. El espectro clínico es muy variable: pueden encontrarse pápulas, nódulos, úlceras (como en el caso analizado), abscesos, pústulas, lesiones moluscoides o forunculoides, lo que puede hacer que se confunda con diferentes entidades y se dificulte su diagnóstico<sup>1-5,8,10</sup>.

El diagnóstico se basa en evidenciar la levadura por examen directo, estudio histológico, aislamiento por cultivo del hongo o pruebas serológicas que permiten

la búsqueda de antígenos en los líquidos biológicos<sup>1,3,5-9</sup>. Confirmado el diagnóstico, se debe descartar una enfermedad diseminada mediante estudios por imágenes, estudio del líquido cefalorraquídeo, cultivos de sangre y orina, y antigenemia<sup>1,4</sup>. Las lesiones cutáneas pueden preceder en meses a las manifestaciones sistémicas, de manera que es importante establecer el diagnóstico diferencial entre CCP y CCS, dado que esto implica distintas conductas terapéuticas y curso evolutivo<sup>2</sup>.

El tratamiento debe ser dirigido según la extensión, y si se trata de un paciente inmunocompetente o inmunosuprimido<sup>1,3,7,10</sup>. En referencia a la CCS en el paciente no-VIH, como en el caso analizado, el tratamiento se basa en la administración de anfotericina B liposomal 0,7-1 mg/kg/día por vía intravenosa, asociada a flucitosina 100 mg/kg/día por vía oral durante 2 semanas<sup>1,4-7,10</sup>. Cuando no se disponga de flucitosina, como en nuestro país, se utiliza un esquema alternativo en el cual esta se reemplaza por fluconazol 400-800 mg/día durante 4 semanas<sup>1,4,5,7,10</sup>. El esquema de consolidación se realiza con fluconazol 400-800 mg/día durante 8 semanas y el de mantenimiento, con fluconazol 200-400 mg/día por 6 a 12 meses<sup>1,5,7,10</sup>.

Las lesiones cutáneas en individuos no-VIH son infrecuentes y pueden ser la manifestación inicial de una criptococosis sistémica, por lo que se debe tener una alta sospecha, y solicitar estudios microbiológicos para el diagnóstico oportuno y la terapéutica precoz, y bajar así la mortalidad.

El interés de esta publicación es comunicar un caso de CCS –variante clínica muy poco frecuente, con escasas notificaciones en la bibliografía– en una paciente inmunosuprimida no-VIH por tratamiento con azatioprina, que tuvo buena evolución con el tratamiento instaurado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Negroni R. Cryptococcosis. *Clin Dermatol*. 2012;30:599-609.
2. Ballester M, García I, Daudén E, Sánchez-Pérez J, et al. Criptococosis cutánea primaria asociada a oncotaxia en un paciente inmunodeprimido. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:574-577.
3. Padilla MC, Alonzo L, Novales JJ, Ramos-Garibay A, et al. Criptococosis cutánea diseminada. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2004;13:16-20.
4. Olivares L, Gagliardi M, Fischer J, Marona E, et al. Criptococosis cutánea símil pioderma gangrenoso en paciente inmunosuprimido no VIH. *Dermatol Argent*. 2016;22:40-43.
5. Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, et al. Criptococosis. *Rev Med Risaralda*. 2013;19:147-153.
6. Fica A, Soto A, Dabanch P J, Pinilla J, et al. Criptococosis en pacientes inmunosuprimidos sin infección por VIH/SIDA: un nuevo problema clínico en Chile. *Rev Chil Infectol*. 2015;32:73-79.
7. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genet Biol*. 2015;78:49-54.
8. Schupbach CW, Wheeler CE, Briggaman RA, Warner NA, et al. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *Arch Dermatol*. 1976;112:1734-1740.
9. Arechavala A, Negroni R, Messina F, Romero M, et al. Cryptococcosis in an Infectious Diseases Hospital of Buenos Aires, Argentina. Revision of 2041 cases: Diagnosis, clinical features and therapeutics. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35:1-10.
10. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, 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.