

Caso clínico

Criptococosis diseminada asociada con VIH

María del Carmen Padilla Desgarenes,* Gisela Navarrete Franco,** Sara Pérez Cortés,***
Tere Ivette Villanueva Ramos,**** Paulina Alfaro Orozco¹

RESUMEN

La criptococosis es una micosis oportunista causada por una levadura encapsulada, *Cryptococcus neoformans*. El criptococo ocasionalmente causa infección en humanos, sobre todo en quienes tienen la inmunidad celular alterada. En pacientes con VIH existe un defecto inmunológico por pérdida de los linfocitos CD4. Se presenta el caso de una mujer de 55 años de edad, con diagnóstico clínico inicial de carcinoma basocelular variedad *ulcus rodens* en quien se estableció el diagnóstico histopatológico de criptococosis y, posteriormente, el micológico, con demostración del agente causal. Se corroboró la infección por VIH, SIDA, en estadio C3, con CD4 de 25 células y carga viral para VIH 272,409 copias log 5.44. En pacientes con SIDA la meningoencefalitis por criptococo se presenta en 60% y es de evolución muy rápida, la afección pulmonar en 10% y la cutánea en 10-20%. La criptococosis cutánea es centinela de las manifestaciones meníngeas, diseminadas y sistémicas, sobre todo en pacientes con conteos de linfocitos CD4 menores de 100. Con diagnóstico de criptococosis diseminada, cutánea y meníngea se trató intrahospitalariamente con anfotericina B deoxicolato, posteriormente con fluconazol, y posaconazol y tratamiento antirretroviral con abacavir, lamivudina y efavirenz; con buena evolución.

Palabras clave: criptococosis, VIH, *Cryptococcus neoformans*.

ABSTRACT

Cryptococcosis is an opportunistic mycoses caused by the yeastlike fungus *Cryptococcus neoformans*. *C. neoformans* occasionally causes infections in humans, mainly in those with altered cellular immunity. Patients with HIV disease have defective immunity because of depletion of CD4 lymphocytes. We report the case of a 55 year-old woman with an initial clinical diagnosis of ulcerated basal-cell carcinoma (*ulcus rodens*) which was later diagnosed by biopsy as cryptococcosis and ultimately mycological demonstration of the causal agent was obtained. HIV infection was confirmed showing Stage 3 AIDS with a CD4 count of 25 cells and a viral load for HIV of 272,409 copies log 5.44. In AIDS patients meningoencephalitis presents in 60% and progresses rapidly, 10% have pulmonary infection and 10 to 20% present the cutaneous form which has been described as sentinel to meningeal and systemic signs of the disease, especially when CD4 lymphocytes fall below 100. The diagnosis in this case was disseminated cryptococcosis with cutaneous and meningeal involvement. The patient was hospitalized and treated with amphotericin B deoxycolate, adding other drugs later including fluconazole, posaconazole and antiretroviral treatment with abacavir, lamivudine and efavirenz obtaining a favorable outcome.

Key words: cryptococcosis, HIV, *Cryptococcus neoformans*.

La criptococosis es una micosis oportunista causada por una levadura encapsulada: *Cryptococcus neoformans*, cuyo estado perfecto es *Basidiomycete, Filobasidiella neoformans* que tiene dos variedades: *neoformans* y *bacillispora*. Se han

reportado cinco serotipos y dos variedades biológicamente distintas: *C. neoformans* variedades *neoformans* (A, B y AD) y *gattii* (B y C).^{1,2}

En 1894 Busse y Bushke reportaron el primer caso de criptococosis cutánea y la meníngea fue descrita en 1914. El término *neoformans* se refiere al supuesto origen neoplásico de la lesión.^{3,4}

El *Cryptococcus neoformans* se encuentra con frecuencia en las deposiciones de palomas, en la tierra y en algunas frutas. Es un hongo levaduriforme cuya característica morfológica sobresaliente es una cápsula. Su diámetro sin ella es compatible con su permanencia en los alvéolos pulmonares. El hongo llega a medir de 4 a 20 micras de diámetro. La cápsula está compuesta por polisacáridos y su grosor puede ser el doble del diámetro de la célula. En el huésped constituye un factor de virulencia porque inhibe pasivamente la fagocitosis por los macrófagos. La formación de la cápsula se produce luego que la levadura infecta los tejidos.⁴

* Jefa del servicio de Micología.

** Jefa del servicio de Dermatopatología.

*** Jefa del servicio de infecciones de transmisión sexual.

**** Residente de dermatoncología.

¹ Residente de cuarto año.

Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, México, DF.

Correspondencia: Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes. Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua. Dr. Vértiz 464 colonia Buenos Aires, México 06780 DF.

Este artículo debe citarse como: Padilla-Desgarenes MC, Navarrete-Franco G, Pérez-Cortés S, Villanueva-Ramos TI, Alfaro-Orozco P. Criptococosis diseminada asociada con VIH. Dermatol Rev Mex 2012;56(2):126-131.

www.nietoeditores.com.mx

En ocasiones, el criptococo causa infección en humanos, sobre todo en quienes inmunidad alterada, especialmente en su vertiente celular. Está demostrado que la inmunidad celular juega un papel crítico en la defensa del huésped contra la infección y diseminación, donde los linfocitos sensibilizados facilitan la acción de las células fagocitarias contra los criptococos. Se han involucrado a los linfocitos Th1 y Th2, los Th1 promueven la inmunidad celular y producen IL-2, IL-12 e interferón gamma 8-10, cuyo efecto principal es erradicar infecciones. Los Th2 promueven la inmunidad humoral y producen IL-4, IL-5 e IL-10, suprimen la respuesta de TH1 e inducen anergia. En pacientes con VIH existe un defecto inmunológico por pérdida de los linfocitos CD4. En etapas iniciales estos pacientes tienen CD4 normales y baja carga viral, con TH-1 de forma dominante. Conforme progresa la infección disminuyen los CD4, aumenta la carga viral y predominan Th2, lo que ocasiona que un antígeno normalmente inocuo, con dominio de Th2, se convierta en patógeno.^{3,4}

La criptococosis es una enfermedad cosmopolita. En Estados Unidos se calculan 200 a 400 casos al año de la forma cerebromeningea, y sólo en Nueva York 15,000 infecciones subclínicas. La padecen de 6 a 50% de los pacientes con SIDA. Se considera una causa importante de infección en pacientes con VIH. No tiene predilección por sexo, aunque algunos autores refieren ligero predominio en el varón. Es más frecuente en personas de 30 a 60 años y en menor proporción en niños. Es un factor de riesgo la exposición al excremento de palomas o al aire acondicionado contaminado con éste, por lo que puede adquirirse en el lugar de trabajo. La mortalidad varía de 15 a 30%.⁵

La criptococosis se clasifica como pulmonar, meningo-cerebral, cutánea, mucocutánea, ósea y visceral. La puerta de entrada habitual de *C. neoformans* al organismo humano es a través de la vía respiratoria, en forma de aerosoles en los que el hongo no está encapsulado y que, por su reducido tamaño, pueden llegar hasta los alvéolos pulmonares donde adquieren la cápsula; sin embargo, sólo una pequeña proporción de la población expuesta al hongo llega a tener la enfermedad, porque se requiere una inmunidad disminuida, especialmente la celular, para padecerla. A partir del foco pulmonar, la infección puede diseminarse a otros órganos con especial predilección por el sistema nervioso central (cerebro y las meninges). Otras vías de entrada potenciales son la piel y las mucosas nasal o rectal, en donde suele haber el antecedente de erosiones o heridas

cutaneomucosas, que favorecen la entrada del hongo, así como la presencia de palomas en el entorno laboral de los individuos infectados. Estas formas meramente cutáneas suelen tener un curso más leve que las sistémicas, salvo en personas con alteraciones importantes en su respuesta inmunitaria, en las que puede producirse una diseminación visceral a partir del foco cutáneo.⁴

Las lesiones cutáneas se presentan en 10-15%, son únicas o múltiples, en cualquier ubicación con predominio en la cara, el cuello y el tórax. La morfología es variada, con pápulas, papulopústulas, acneiformes, furunculoides o moluscoideas, nódulos, placas verrugosas, zonas de celulitis, úlceras con bordes violáceos y dolorosos a la palpación, cubiertas de costras o escaras y con menos frecuencia vesículas y lesiones purpúricas.

El aspecto de las úlceras criptocócicas recuerda a carcinomas cutáneos y nos obliga a realizar estudio histopatológico para establecer el diagnóstico. Cuando afecta el sistema nervioso central se manifiesta por cefalea frontotemporal y retroocular (75%), náusea y vómito (10%), confusión mental, psicosis, visión borrosa, fotofobia y nistagmo; posteriormente hay rigidez de nuca y signos de irritación meníngea en 50% de los casos.³⁻⁶

En pacientes con SIDA, la meningoencefalitis se manifiesta en 60% y es de evolución muy rápida; la afección pulmonar en 10% y la cutánea en 10-20%. Incluso, se ha dicho que la criptococosis cutánea es centinela de las manifestaciones meníngeas, diseminadas y sistémicas, sobre todo en pacientes con conteos de linfocitos CD4 menores de 100. Puede haber infecciones concomitantes por *P. jirovecii*, *M. avium intracellulare* e *H. capsulatum*. La afección ocular puede ser consecutiva a otras localizaciones, y relacionarse con trasplante de córnea o queratoplastia.⁵

El diagnóstico de la criptococosis se realiza, habitualmente, mediante la observación del agente causal en el examen directo con tinta china, que puede realizarse a partir de exudado, esputo o tejido cerebral. Si se trata de LCR u orina, la muestra debe centrifugarse inicialmente. En este examen el criptococo se demuestra fácilmente como levaduras rodeadas por una cápsula, que no se colorea con la tinta y semeja un espacio claro; ocasionalmente hay pseudofilamentos. El cultivo debe realizarse en medio de Sabouraud u otros medios sin cicloheximida; tiene un desarrollo óptimo entre 32 y 37°C y se inhibe a 40°C. Las colonias se desarrollan en 48 horas, son blancas

o amarillentas, lisas y brillantes, inicialmente, después toman apariencia mucosa y recuerdan el aspecto de leche condensada.

Los hallazgos histopatológicos se describen como imagen gelatinosa o granulomatosa; en la primera con abundantes criptococos con una pobre reacción inflamatoria, en contraste con la reacción granulomatosa. Se observan pocos criptococos y una marcada reacción inflamatoria en la que hay linfocitos, células mononucleares y células gigantes.^{3,5,6}

El hallazgo de antígenos o anticuerpos en suero y LCR es positivo en 77 a 99% de los casos. Una prueba positiva es sumamente indicativa de enfermedad diseminada y los títulos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En el líquido cefalorraquídeo las alteraciones son leves, con incremento de la presión, leucocitosis predominantemente linfocitaria, aumento de proteínas y en 50% hipoglucoorraquia. La observación con tinta china es positiva en 50% y la aglutinación al látex en 90%.⁵

En las formas cutáneas debe hacerse diagnóstico diferencial con: acné, foliculitis, molusco contagioso, ectima, hipodermatitis, pioderma gangrenoso, vasculitis, actinomicosis, micobacteriosis y carcinomas.⁵

El tratamiento depende, principalmente, de dos factores: el sitio anatómico involucrado y el estado inmunológico del huésped. En pacientes con VIH, sobre todo con afectación al sistema nervioso central, se recomienda anfotericina B a dosis de 0.3 a 0.5 mg/kg/día durante 10 semanas, hasta llegar a 1 a 2 g. Para administrar este fármaco el paciente debe hospitalizarse. Por vía oral puede administrarse 5-fluorocitosina (5-FC), fármaco no disponible en México, a razón de 150-200 mg/kg/día dividido en cuatro dosis durante dos semanas, seguido de fluconazol a dosis de 400 mg al día por un mínimo de 10 semanas. Otras opciones por vía oral incluyen: ketoconazol 200 a 400 mg/día; itraconazol 200 a 400 mg/día, por periodos de 6 a 12 meses. En pacientes inmunocompetentes, los derivados azólicos se indican de 2 a 6 meses; con SIDA el tratamiento es de por vida.^{3,5}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 55 años de edad, originaria y residente en el Distrito Federal, de escolaridad primaria incompleta, dedicada a las labores del hogar y estado civil unión libre. Acudió a consulta debido a una dermatosis en

la cabeza que afectaba la mejilla izquierda, con una úlcera de 1.5 cm de diámetro, borde acordonado, cubierto por costra sanguínea, con tres meses de evolución, asintomática. (Figura 1)

El diagnóstico clínico fue de carcinoma basocelular, variedad *ulcus rodens*. Se tomó una biopsia incisional y cuando la paciente acudió al retiro de los puntos, en la punta nasal se encontró otra lesión de características similares a la primera. (Figura 2)

En la histopatología se encontró una epidermis con focos de hiperqueratosis paraqueratósica y zonas de ulceración. En la dermis superficial, media y profunda se observaron numerosas estructuras de aspecto vacuolado que, a mayor aumento, correspondían a levaduras redondas u ovoides (reacción gelatinosa), que se tiñeron intensamente con PAS. La reacción inflamatoria fue moderada y constituida por linfocitos, histiocitos y plasmocitos, que se entremezclan con los microorganismos. (Figuras 3 y 4) Con estos datos se estableció el diagnóstico histopatológico de criptococosis y se solicitó el estudio micológico.



Figura 1. Aspecto clínico en la visita inicial.



Figura 2. Aspecto de la dermatosis en la segunda visita.

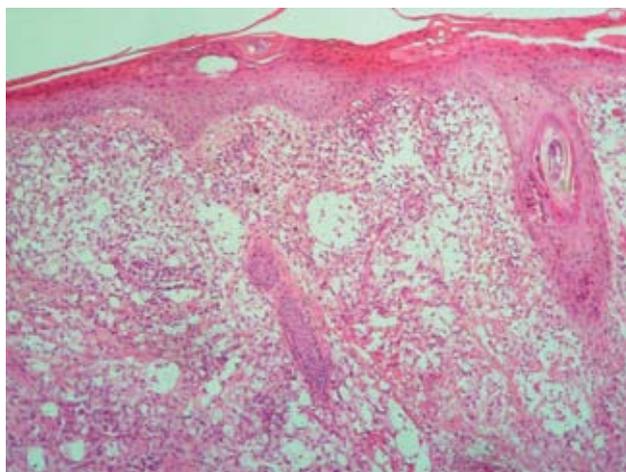


Figura 3. Numerosas estructuras fúngicas, de aspecto vacuolado.

En el laboratorio de micología se realizó un examen directo con tinta china y se observaron abundantes levaduras, rodeadas por una cápsula característica (Figura 5). En el cultivo a las 48 horas se evidenció una colonia blanco-

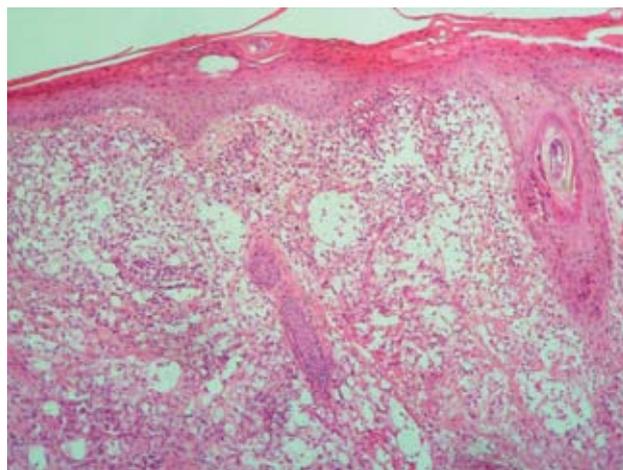


Figura 4. Levaduras redondas u ovoides PAS positivas, (reacción gelatinosa).



Figura 5. Examen directo con tinta china. Levaduras capsuladas

amarillentas, brillantes, de superficie lisa, que días más tarde tomó el aspecto de "leche condensada". (Figura 6)

En la nueva exploración e interrogatorio se registraron antecedentes de: tabaquismo positivo durante 31 años, a razón de cinco cigarrillos al día; negó toxicomanías, tatuajes o perforaciones. De los antecedentes ginecoobstétricos refirió: menarquia a los nueve años de edad, IVSA a los 15 años, heterosexual con múltiples parejas con uso de preservativo de manera irregular; cinco embarazos, cinco partos, sin abortos o cesáreas. FUM seis años previos.

Al interrogatorio dirigido por aparatos y sistemas, la paciente refirió que un mes previo a la consulta inicial tuvo un cuadro de gastroenteritis, tratada con ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas durante seis días, cisaprida, trimebutina y suero oral. Además, refirió episodios de tos productiva de un mes de evolución tratada con bromhexina. Al momento del



Figura 6. Aspecto macroscópico del cultivo "leche condensada"

interrogatorio refirió cefalea de predominio frontal, desde un mes previo a su consulta, que disminuía con analgésicos.

Se estableció el diagnóstico de criptococosis cutánea y, como parte del protocolo de estudio, se solicitó ELISA para VIH, que fue reportado positivo.

Por ser derechohabiente del IMSS, la paciente se refirió a dicha institución, donde fue estudiada en el Centro Médico La Raza para descartar criptococosis meníngea debida a la cefalea. Se corroboró la infección por VIH con SIDA, en estadio C3, con CD4 de 25 células y carga viral para VIH de 272,409 copias, log 5.44. Se determinaron anticuerpos antitreponémicos que resultaron positivos, con VDRL sérico y en LCR no reactivo, anticuerpos contra hepatitis C negativo, AgHBs no reactivo, Core T reactivo (10.20), core M no reactivo, anti HBe no reactivo y anti HBs no reactivo. Se realizó examen directo con tinta china en el líquido cefalorraquídeo, que fue positivo. El citoquímico de líquido cefalorraquídeo mostró: células 1, glucosa 45 mg/dL, proteínas 33 mg/dL, DHL 47 mg/dL, de aspecto incoloro. Se realizaron: hemocultivo, mielocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo sin crecimientos para hongos y bacterias hasta el momento de su egreso. Se trató intrahospitalariamente con anfotericina B deoxicolato, hasta completar una dosis total de 1 g, conjuntamente con fluconazol 400 mg cada 12 horas. La paciente padeció insuficiencia renal aguda por anfotericina B, con depuración de

creatinina en orina de 24 horas 46 mL/min y elevación de transaminasas por fluconazol, por lo que se suspendieron los fármacos y, posteriormente, se le indicó posaconazol durante siete días. Estuvo hospitalizada durante un mes. Salió del hospital con diagnóstico definitivo de criptococosis diseminada, cutánea y meníngea, que fue tratada. La infección por VIH/SIDA en estadio C3 e insuficiencia renal y hepática secundaria a fármacos, en remisión. Se egresó con el siguiente esquema de tratamiento: fluconazol 200 mg, vía oral, cada 12 horas, durante seis semanas y, posteriormente, 100 mg cada 12 horas; trimetoprima-sulfametoxazol 160-800 mg, dos tabletas los días lunes, miércoles y viernes; ranitidina 150 mg, por vía oral, cada 12 horas.

La paciente regresó al Centro Dermatológico Pascua donde continuó en tratamiento en el servicio de Micología, con fluconazol 200 mg cada 12 horas, hasta completar seis semanas y, posteriormente, 100 mg cada 12 horas; trimetoprima-sulfametoxazol 160-800 mg dos tabletas, tres veces por semana; y omeprazol 20 mg al día. Fue referida a la Clínica Especializada Condesa, donde ingresó al programa de VIH/SIDA de la Ciudad de México y se le inició tratamiento antirretroviral con abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg y efavirenz 600 mg al día.

En su última cita de control, nueve meses después de su primera cita en el Centro Dermatológico Pascua, la paciente ha tenido buena evolución. Sólo tiene cicatrices y manchas residuales. (Figura 7) Continúa en tratamiento con fluconazol 150 mg al día, a cargo del servicio de Micología y de la clínica de infecciones de transmisión sexual



Figura 7. Aspecto clínico nueve meses después del inicio del tratamiento.

del Centro Pascua. Acude a la clínica Condesa a sus citas de control y a recibir su tratamiento antirretroviral.

COMENTARIO

Este caso ilustra la importancia de las lesiones cutáneas de criptococosis, que en la paciente fueron el primer marcador de micosis diseminada, secundaria a infección por VIH, clasificada como SIDA en estadio C3. Se confirmó lo referido en la bibliografía acerca de las lesiones cutáneas, como centinelas de la afectación al sistema nervioso central.

Por el aspecto clínico y la rápida evolución de la úlcera y sin evidencia de inmunosupresión, se pensó en carcinoma basocelular, variedad *ulcus rodens*; sin embargo, la aparición de una segunda lesión en muy corto plazo no era compatible con el diagnóstico. Resulta invaluable la participación de un patólogo competente, que establezca el diagnóstico, a partir de la imagen histopatológica, con la comprobación posterior por correlación clínica y estudio micológico.

Anfotericina y fluconazol son una buena combinación porque este azol, al atravesar la barrera hematoencefálica, proporciona mejor respuesta terapéutica para esta variedad clínica de criptococosis. La paciente debe continuar en tratamiento y vigilancia durante el resto de su vida.

REFERENCIAS

1. De Kok E, Cirocco A, Ruiz A. Criptococosis diseminada: a propósito de un caso. *Dermatología Venezolana* 2004;42(1):22-24.
2. Carrada BT. Criptococosis cutánea y SIDA. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Med Int Méx* 2004;20(5):392-395.
3. Padilla M, Alonzo L, Novales J, y col. Criptococosis cutánea diseminada. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004;13(1):13-20.
4. Revenga F, Paricio J, Nebreda T. Criptococosis. *Piel* 2001;16:329-334.
5. Arenas R. Criptococosis. En: *Micología médica ilustrada*. 3ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2008;239-246.
6. Bava A, Trombetta L, Galache V. Diagnóstico de criptococosis a partir de lesiones cutáneas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010;44(1):33-36.
7. Cancela R. Manifestaciones cutáneas del SIDA. *Rev Fac Med UNAM* 2003;46(4):162-165.
8. Botero JC, Ruiz J, Márquez S. Criptococosis en un paciente inmunocompetente. Informe de un caso. *Revista CES Medicina* 2003;17(1):51-56.
9. Cancela R, Méndez P, Padilla MC, et al. Criptococosis cutánea diseminada y sarcoma de Kaposi en paciente con SIDA. Reporte de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2005;14(1):26-30.
10. Ballester M, García I, Daudén E, y col. Criptococosis cutánea primaria asociada a oncotaxia en un paciente inmunodeprimido. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95(9):574-7.