

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i5.6909>

Criptococosis cutánea primaria. Comunicación de un caso en un paciente con nefritis lúpica

Primary cutaneous cryptococcosis. A report of a case in a patient with lupus nephritis.

Víctor Fernando Muñoz-Estrada,¹ Sergio Saúl Irizar-Santana,² Maricela Omaña-Domínguez,³ Jesús Sebastián Rodríguez-Gutiérrez³

Resumen

ANTECEDENTES: La criptococosis es una infección micótica, cosmopolita, ocasionada por levaduras patógenas oportunistas del género *Cryptococcus* spp, causa afección a los pulmones, la piel y las vísceras con predilección por el sistema nervioso central. La infección cutánea corresponde a la tercera manifestación clínica pudiendo ser primaria o secundaria. Las formas clínicas son variadas. El diagnóstico se establece mediante análisis directo o biopsia de piel al visualizar las estructuras levaduriformes con una cápsula de gran volumen.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 28 años, residente y originario de Culiacán, Sinaloa, México, con antecedente de lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica, en tratamiento con prednisona y micofenolato de mofetilo; tenía una dermatosis localizada a la pirámide nasal, constituida por algunas costras melicéricas, necrosis central, eritema circundante y aumento de volumen de una semana de evolución y dolorosa. No tenía afectación sistémica. Por correlación clínico-micológica se diagnosticó criptococosis cutánea primaria; recibió tratamiento con itraconazol 300 mg al día durante 4 semanas con curación completa.

CONCLUSIONES: La criptococosis constituye una micosis común en pacientes inmunodeprimidos, no sólo VIH positivos o postrasplantados. Debido a que la mortalidad de un paciente con criptococosis disminuye con el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado, la evaluación de estos pacientes debe ser exhaustiva.

PALABRAS CLAVE: Criptococosis; *Cryptococcus*; lupus; itraconazol.

Abstract

BACKGROUND: *Cryptococcosis* is an urban, mycotic infection, caused by opportunistic, pathogenic yeasts from the *Cryptococcus* spp genus; it affects lungs, skin and internal organs with the central nervous system as the most common site of extrapulmonary disease. Cutaneous infections can manifest as the latter, with primary or secondary lesions. There is a wide variety of clinical presentations. Diagnosis is based on direct analysis or skin biopsy to help visualize the yeast structures along with its large capsule.

CLINICAL CASE: A 28-year-old male patient from Culiacan, Sinaloa, Mexico, with painful dermatosis located in nasal pyramid, consisting of meliceric crusts, central necrosis, surrounding erythema and swelling with one week of evolution. He had a history of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis, currently managed with prednisone and mycophenolate mofetil. There was an absence of systemic involvement. Primary cutaneous cryptococcosis was diagnosed correlating with clinical and mycological findings, and successfully managed with 300 mg/day of itraconazole during 4 weeks.

CONCLUSIONS: *Cryptococcosis* is the most common opportunistic fungal infection in immunocompromised individuals, not only HIV-positive or transplant recipients.

¹ Jefe del servicio de Dermatología y Micología.

² Adscrito al servicio de Nefrología.

³ Residente de segundo año de Dermatología.

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Hospital Civil de Culiacán, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.

Recibido: noviembre 2020

Aceptado: noviembre 2020

Correspondencia

Maricela Omaña Domínguez
maricela.omana11891@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Muñoz-Estrada VF, Irizar-Santana SS, Omaña-Domínguez M, Rodríguez-Gutiérrez JS. Criptococosis cutánea primaria. Comunicación de un caso en un paciente con nefritis lúpica. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (5): 777-782.

Given that an early diagnosis and proper management reduce mortality in patients with cryptococcosis, their examination should be exhaustive.

KEYWORDS: Cryptococcosis; Cryptococcus; Lupus; Itraconazole.

ANTECEDENTES

La criptococosis es una infección micótica, cosmopolita, ocasionada por levaduras patógenas oportunistas del género *Cryptococcus* spp y causa afección a los pulmones, la piel y las vísceras con predilección por el sistema nervioso central.^{1,2} Comúnmente se asocia con estados de afectación inmunitaria severa, como infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los que se manifiesta, incluso, en el 90% de los casos,³ diabetes, desnutrición o con enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, así como estados de inmunosupresión, ya sea por neoplasias hematológicas, sarcomas, terapia con inmunosupresores o tratamiento con corticosteroides de larga evolución.³ Rara vez se describe en individuos inmunocompetentes.

En México hasta el 90% de las infecciones son ocasionadas por la variedad *neoformans*.¹

Las formas clínicas reconocidas de la criptococosis son: a) pulmonar, b) del sistema nervioso central, c) cutánea, d) ósea, e) ocular y f) diseminada.⁴ Las formas clínicas son variadas, en general, causan lesiones de aspecto papuloso similares a las del molusco contagioso, pudiendo ulcerarse o formar nódulos, abscesos, placas con costras melicéricas o sanguinolentas o con aspecto de púrpura palpable.⁵

El diagnóstico por estudios de laboratorio se establece mediante el análisis directo y cultivo,

así como con pruebas bioquímicas o moleculares para diferenciar las especies. En una biopsia de piel las levaduras son visibles con facilidad mediante tinciones de hematoxilina y eosina, PAS o mucicarmín de Mayer.²

Los pacientes padecen enfermedades de base que determinan inmunodepresión, por lo que la criptococosis les confiere aumento en la morbilidad y mortalidad. El diagnóstico temprano y su tratamiento oportuno pueden disminuir las complicaciones.

El tratamiento de la criptococosis cutánea primaria varía de acuerdo con el estado inmunológico y forma clínica, agrupado en tres categorías: pacientes con VIH/SIDA, trasplantados con inmunosupresión y no trasplantados ni VIH sin inmunosupresión.⁵ Los antifúngicos más prescritos solos o en combinación son anfotericina B liposomal, 5-fluocitosina y fluconazol;^{6,7} sin embargo, Du y colaboradores observaron mejor respuesta clínica al tratamiento con itraconazol en pacientes no trasplantados ni VIH sin inmunosupresión.⁶ Es indispensable el tratamiento de las comorbilidades específicas.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años de edad, de ocupación relojero, residente y originario de Culiacán, Sinaloa, México, con antecedente de lupus eritematoso sistémico de un año de diagnóstico que inició con nefritis lúpica, en tratamiento a cargo del servicio de Nefrología

con prednisona 40 mg cada 24 horas y micofenolato de mofetilo 3 g cada 24 horas. Acudió a consulta enviado por el servicio de Nefrología debido a eritema y múltiples costras en la cara de una semana de evolución. Refirió no haber recibido tratamiento previamente.

A la exploración física identificamos una dermatosis localizada a la cabeza que afectaba la pirámide nasal en la cara lateral izquierda y orificios nasales, unilateral, asimétrica, de aspecto polimorfo, constituida por algunas costras melicéricas, necrosis central, eritema circundante y aumento de volumen que confluían formando una placa de bordes mal definidos, de una semana de evolución y dolorosa (**Figuras 1A y 2A**). El resto de la exploración física sin hallazgos relevantes.

Se retiró la costra y del fondo de la lesión se realizó toma de muestra por raspado para estudio micológico. Al frotis teñido con hematoxilina y eosina se observaron estructuras levaduriformes rodeadas de una cápsula que no captaba colorante. Se realizó cultivo micológico en medio de agar Sabouraud, a temperatura ambiente. A los 5 días se observó desarrollo de una colonia blanca, lisa, brillante, de apariencia mucoide con aspecto de leche condensada (**Figura 3**). Al examen directo micológico se observaron levaduras redondas de aproximadamente 10 micrómetros de diámetro rodeadas de una cápsula (**Figura 4**), correspondientes a *Cryptococcus* sp sin identificación de especie.

Con base en los datos clínicos y apoyados en el examen directo y cultivo, así como en la falta de afectación a otros órganos o sistemas, se diagnosticó criptococosis cutánea primaria, por lo que se inició tratamiento con itraconazol 300 mg al día durante cuatro semanas con curación completa al final del tratamiento. **Figuras 1C y 2C**

DISCUSIÓN

La criptococosis es una infección micótica, cosmopolita, ocasionada por levaduras patógenas del género *Cryptococcus species complex* que incluye dos especies de levadura encapsuladas, *Cryptococcus neoformans*, un patógeno oportunista, y *Cryptococcus gattii*, un patógeno primario.¹ La diferenciación de tales especies puede llevarse a cabo mediante cultivos en medios selectivos especiales, como agar semilla de girasol (*Helianthus annuus*) en el que *C. neoformans* sintetiza la enzima fenoloxidasas que cataliza la oxidación de sustratos difenólicos, observándose colonias de color marrón que permiten diferenciarlas de otras especies de *Cryptococcus*. Para diferenciar *C. gattii* de *C. neoformans* puede utilizarse medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol que, en presencia de desarrollo de *C. gattii* vira el color del medio de amarillo oro al azul cobalto.¹ En el caso descrito no fue posible diferenciar la especie.

La forma clínica pulmonar se manifiesta en el 95% de los pacientes y cursa de forma asintomática o subclínica.⁴ La infección cutánea corresponde a la tercera manifestación clínica, pudiendo ser primaria, por inoculación directa, o secundaria por diseminación de un foco habitualmente pulmonar o meníngeo.⁵ Estas formas clínicas, en gran medida, dependen de los factores predisponentes o afecciones asociadas.

El diagnóstico por estudios de laboratorio se establece mediante el análisis directo y cultivo con tinta china o con tinción de mucicarmín de Mayer que permite resaltar las estructuras levaduriformes con una cápsula de gran volumen en un fondo oscuro. El desarrollo en medios de cultivo de Sabouraud, extracto de levadura y agar cerebro-corazón a temperatura de 38°C se observa en los primeros 2-3 días dando lugar a



Figura 1. Dermatitis en la nariz. **A.** Al momento de la consulta inicial. **B.** Semana 2 de tratamiento. **C.** Semana 4 de tratamiento.



Figura 2. Vista lateral. Dermatitis en la nariz: **A.** Al momento de la consulta inicial. **B.** Semana 2 de tratamiento. **C.** Semana 4 de tratamiento.

una colonia color blanco amarillenta en aspecto de leche condensada.⁴

La inmunidad innata junto con la inmunidad adaptativa actúa estableciendo protección contra la infección por *Cryptococcus* sp,⁹ ambas son probablemente un mecanismo de defensa eficaz contra este microorganismo y explica la baja incidencia mundial de criptococosis cutánea primaria; sin embargo, en individuos con alteración del estado inmunológico, como

pacientes con infección por VIH¹⁰ o terapia con inmunosupresores, entre otros, la respuesta inmunitaria está disminuida, lo que favorece la infección por *Cryptococcus* sp.

Los esteroides y la terapia inmunosupresora son comunes en el tratamiento contra el lupus eritematoso sistémico y síndrome nefrótico, ambos causan disminución del conteo total de linfocitos T CD4+,⁹ lo que significa disminución de la respuesta inmunológica mediada



Figura 3. Cultivo con colonia blanca mucoide en medio agar Saboraud.

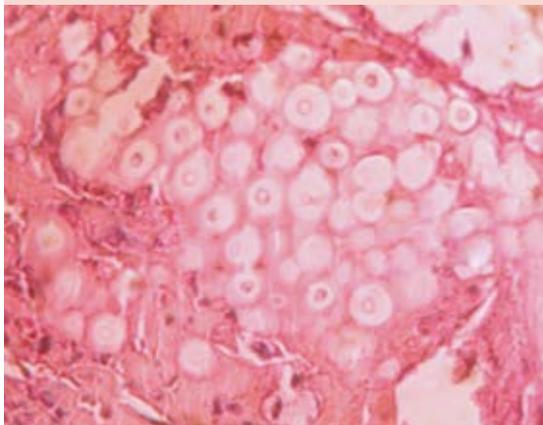


Figura 4. Levaduras encapsuladas en muestra de tejido (H&E, 40x).

por linfocitos T. Existen en la bibliografía algunos casos de criptococosis cutánea primaria no asociada con VIH, que se atribuyen en su mayoría a consumo de esteroides posterior a trasplante de órgano sólido,¹¹⁻¹⁵ desde dosis de 10 mg al día, la gran mayoría de estos pacientes mostraron excelente respuesta al tratamiento con azoles.¹⁶⁻¹⁹

La comunicación de este caso de criptococosis cutánea primaria no asociado con VIH/SIDA, ni con trasplante, resalta la importancia de reconocer otros factores de riesgo de inmunodepresión, como los que tenía nuestro paciente: lupus eritematoso sistémico, terapia con inmunosupresores y enfermedad renal crónica, conocidos agentes causales de la disminución de la respuesta inmunitaria innata y adquirida, confiriendo alto riesgo de contraer esta infección micótica.²⁰

CONCLUSIONES

En este paciente la suma de lupus eritematoso sistémico, terapia con inmunosupresores y enfermedad renal crónica lo perfilan como un individuo en alto riesgo de enfermedades oportunistas, como la ocasionada por *Cryptococcus* sp.

Concluimos que la criptococosis constituye una micosis común en pacientes inmunodeprimidos, que debemos tener en cuenta en el contexto de lesión cutánea en pacientes con el antecedente de padecimientos y tratamientos que les confieran estado de inmunosupresión, no solo en pacientes VIH positivos o postrasplantados. Esto debido a que la mortalidad de un paciente con criptococosis sin tratamiento es del 70 al 80% que disminuye a un 56% con el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado, por lo que la evaluación de estos pacientes debe ser exhaustiva.¹⁹

REFERENCIAS

1. Arenas-Guzman R. Criptococosis. En: *Micología Médica Ilustrada*. 5ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill interamericana, 2014; 261-269.
2. Bonifaz-Trujillo A. Criptococosis. En: *Micología Médica Básica*. 4ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill interamericana, 2012; 348-365.
3. O'Halloran J, Powderly W, Spec A. Cryptococcosis today: It is not all about HIV infection. *Curr Clin Microbiol Rep* 2017; 4 (2): 88-95. DOI:10.1007/s40588-017-0064-8.
4. Carrasco-Zuber JE, Navarrete-Dechent C, Bonifaz A, Fich F y col. Afectación cutánea en las micosis profundas: una revisión de la literatura. Parte II. Micosis sistémicas. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107 (10): 816-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.06.001>.
5. Carmona, MF, Oronoz, M, Civalde MC, et al. Criptococosis cutánea primaria. *Rev Argent Dermatol* 2019; 100 (3): 62-68.
6. Du L, Yang Y, Gu K, Chen J, et al. Systemic review of published reports on primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent patients. *Mycopathologia* 2015; 180 (1-2): 19-25. DOI: 10.1007/s11046-015-9880-7. doi: 10.1007/s11046-015-9880-7.
7. Barbosa-Zamora A, De La Herrán-Millán P, Bonifaz A. Criptococosis cutánea: una revisión. *Dermatología Cosmet Medica y Quir* 2016; 14 (4): 330-40.
8. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30 (1): 179-206. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.006.
9. Neuville S, Dromer F, Morin O, Dupont B, et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (3): 337-347. DOI: 10.1086/345956.
10. Dinato SLM, Dinato MM, Nakanishi CP, Paes JR, et al. Disseminated cutaneous cryptococcosis in a patient with AIDS. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006; 48 (6): 353-358. DOI: 10.1590/S0036-46652006000600011.
11. Voelz K, May RC. Cryptococcal interactions with the host immune system. *Eukaryot Cell* 2010; 9 (6): 835-846. DOI: 10.1128/EC.00039-10.
12. Ogami N, Horino T, Arai K, Takao T, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in a patient with minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (11): 2578-2579. DOI: 10.1093/ndt/gfi047.
13. Ferry T, Moos D, Radenne S, Bienvenu AL, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in a liver transplant recipient. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr0220113814.
14. Zorman JV, Zupanc TL, Parac Z, Cucek I, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in a renal transplant recipient: case report. *Mycoses* 2010; 53 (6): 535-537. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2009.01737.x.
15. Lu HC, Yang YY, Huang YL, Chen TL, et al. Disseminated cryptococcosis initially presenting as cellulitis in a rheumatoid arthritis patient. *J Chin Med Assoc* 2007; 70 (6): 249-252. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70368-5.
16. Hafner C, Linde HJ, Vogt T, Breindl G, et al. Primary cutaneous cryptococcosis and secondary antigenemia in a patient with long-term corticosteroid therapy. *Infection* 2005; 33 (2): 86-89. DOI: 10.1007/s15010-005-4095-3.
17. Marques SA, Bastazini I, Martins AL, Barrero JA, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in Brazil: report of 11 cases in immunocompetent and immunosuppressed patients. *Int J Dermatol* 2012; 51 (7): 780-784. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05298.x.
18. Kulkarni A, Sinha M, Anandh U. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus laurentii* in a renal transplant recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23 (1): 102-105.
19. Padilla MC, Alonzo L, Novales J, Ramos-Garibay A, et al. Criptococosis cutánea diseminada. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004; 13 (1): 16-20.
20. Liu Y, Qunpeng H, Honglang X. Fatal primary cutaneous cryptococcosis: case report and review of published literature. *Ir J Med Sci* 2015; 185 (4): 959-963. DOI: 10.1007/s11845-015-1346-x.