

## Presentación de casos

### CRIPTOCOCOSIS CON MANIFESTACIONES CUTANEAS

**Presentamos tres casos de criptococosis con manifestaciones cutáneas, uno de ellos ya descrito en la literatura, y los otros dos correspondientes a pacientes estudiados en el Instituto Nacional de Salud. En ninguna de las tres pacientes se comprobó inmunosupresión de base y las tres compartieron hallazgos como la edad, el sexo y las manifestaciones clínicas consistentes en lesiones cutáneas inflamatorias supurativas y dolorosas, semejantes a forúnculos; en dos de estas pacientes se demostró además compromiso óseo y pulmonar. Con esta presentación exaltamos una entidad poco común en nuestro medio, razón por la cual puede ser subdiagnosticada, y también hacemos énfasis en la necesidad de diferenciar el cuadro clínico entre una entidad primaria de la piel, con la manifestación cutánea de una enfermedad sistémica.**

#### INTRODUCCION

La criptococosis con manifestaciones cutáneas es una entidad que por ser poco frecuente en nuestro medio, no es bien conocida por el clínico. Además, las formas meníngea, pulmonar y diseminada se han convertido en las presentaciones más comunes de esta entidad, debido en gran parte a la presencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1,2), así como a otras formas de inmunosupresión secundaria (neoplasias linfó y hematopoyéticas, uso de glucocorticoides, enfermedades autoinmunes y quimioterapia).

Las publicaciones sobre criptococosis en nuestro país son cada vez más frecuentes; hasta 1975 se habían informado 54 casos en Colombia (3); en 1980, el Laboratorio de Micología del Instituto Nacional de Salud (INS) publicó 14 casos que fueron diagnosticados en el lapso de cinco años comprendido entre estas dos publicaciones (4). Esta misma institución informó otros 29 casos en 1986 (5). Arango, Cano et al publicaron cuatro casos de criptococosis en pacientes con SIDA, uno de los cuales presentó también histoplasmosis (6). En 1990 Arango, De Bedout, et al informaron sobre el aumento de la incidencia de criptococosis detectada en el Laboratorio de Micología de la Corporación para las Investigaciones Biológicas en Medellín, en donde en el lapso de 1981 a 1986 se diagnosticaron 15 casos, mientras que entre 1986 a 1990, se habían diagnosticado tan sólo 22 casos (7). Ordóñez y Castañeda informaron en el mismo año, un estudio sobre la serotipificación de 16 cepas de *Cryptococcus neoformans*, de aislamientos ya publicados (4, 5) y de nuevos aislamientos realizados entre 1986 y 1989 (8). En agosto de 1992, Vergara I. Saavedra M, et al publicaron un informe de criptococosis del sistema nervioso central en 32 pacientes estudiados en el Hospital San Luán de Dios de Bogotá (9), catorce de estos casos habían sido descritos en la publicación del Instituto Nacional de Salud. En igual fecha,

Velásquez. Betancur, et al en su informe sobre los procesos infecciosos observados en un grupo de 193 pacientes con SIDA, encontraron que la criptococosis del sistema nervioso central se presentó en un 10.9% de ellos (10), y Prada, Torres et al en un análisis de 244 casos de SIDA, describieron la presencia de criptococosis con compromiso pulmonar en 1% de estos pacientes (11).

En ninguno de los informes mencionados anteriormente se destaca la forma cutánea de la enfermedad. En la literatura colombiana existe una publicación de Buitrago García y Gómez Arango sobre un caso de criptococosis cutánea (12), el cual ha sido incluido en nuestro informe, previa autorización de los autores, para establecer un paralelo con los otros dos casos que serán descritos a continuación.

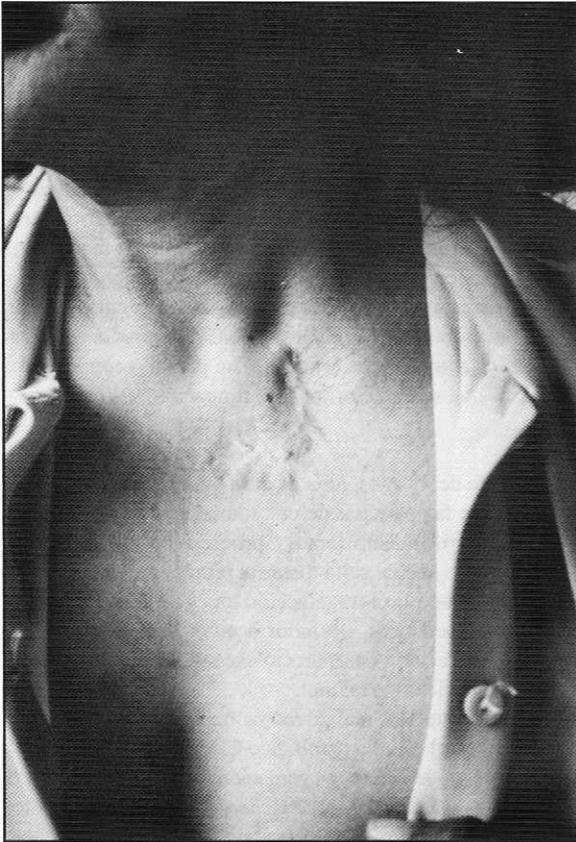
#### Caso 1

Paciente de 49 años, ama de casa, procedente de Bogotá, consultó por la aparición de una tumefacción en el maxilar inferior de crecimiento lento y progresivo, con apariencia foruncular, de la cual salía material purulento. Un año antes había presentado otra tumefacción en el seno izquierdo, de iguales características, posterior a una "alergia generalizada". La tumefacción desapareció espontáneamente, dejando una pequeña cicatriz residual.

A la paciente se le realizó resección de la lesión mandibular, la cual en el estudio patológico con coloraciones de PAS y GMS, mostró levaduras en gemación con un halo periférico, compatibles con *Cryptococcus neoformans*. Los estudios permitieron el aislamiento de una levadura identificada como *C. neoformans*, var *neoformans*, serotipo A. Las pruebas iniciales de aglutinación de látex para la detección del antígeno capsular en suero, mostraron un título de 1:4.

Tres meses después de establecido el diagnóstico, la paciente consultó por una nueva tumefacción en el cuello, de iguales características a las anteriores, acompañada de dolor neurálgico en el área afectada (Figura 1). Un nuevo examen directo y la biopsia cutánea, confirmaron el diagnóstico de criptococosis. Una nueva aglutinación de látex para antígeno capsular mostró un título de 1:8; estudios inmunológicos que incluyeron dosificación de inmunoglobulinas y complemento no evidenciaron inmunodeficiencia pero las pruebas intradérmicas con PPD (2U y 12, 5U), candidina y la sensibilización con dinitroclorobenceno fueron negativas; los exámenes paraclínicos mostraron leucopenia y velocidad de sedimentación de 30 mm/h. Otros antecedentes personales de importancia incluyen hipertiroidismo diagnosticado hacia 20 años, para el cual había recibido tapazol y yodo radiactivo.

Se le realizó una punción lumbar que no mostró evidencia de infección activa cuyo cultivo fue negativo así como la prueba del látex. Se decidió iniciar manejo con anfotericina B, pero la paciente presentó una reacción alérgica durante la prueba terapéutica con 1 mg inicial, por lo cual no fue aplicada la medicación. Tres meses después se intentó administrar un ciclo de anfotericina B nuevamente, pero la pacien-



**Figura 1.** Cicatriz residual de la lesión que está localizada en el área supraclavicular izquierda (caso 1).

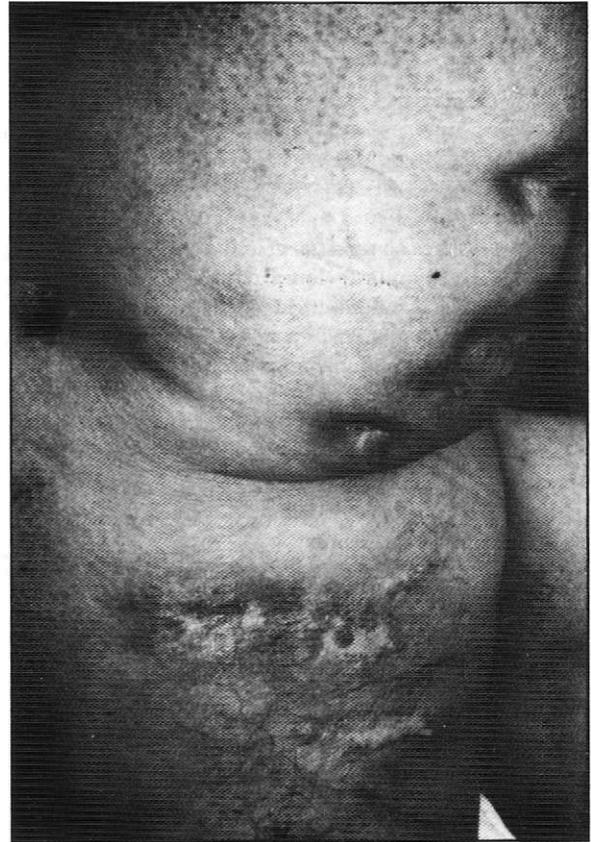
te no lo toleró.

Un año después aparecieron en la región glútea izquierda y en la cara posterior del muslo ipsilateral nuevas lesiones de características iguales a las anteriores, con presencia de supuración (Figura 2); nuevamente se aisló *C. neoformans* de la secreción, el látex en suero dio 1:4, y al aplicarse anfotericina B la tolerancia fue de 20 días, con sólo 117 mg de dosis total acumulada. En vista de ello se decidió administrar ketoconazol 200 mg diarios, el cual fue abandonado por la paciente. Presentó después otras lesiones de iguales características en el arco posterior de la segunda y tercera costillas izquierdas, las cuales desaparecieron espontáneamente. En resumen, la paciente no recibió nunca un curso completo de terapia antifúngica.

Hemos seguido el curso de esta paciente, notando cómo la lesión glútea ha persistido por casi 17 años.

#### Caso 2

Paciente de 47 años, secretaria, procedente de Bogotá. Consultó por un cuadro de 10 meses de evolución caracterizado por aparición de abscesos en la región costal dorsal izquierda y el hombro derecho, con calor y rubor local.



**Figura 2.** Lesiones con supuración activa localizadas en la región glútea izquierda (caso 1).

Además refería escalofrío, pérdida de peso, diaforesis, astenia y adinamia, pero sin presencia de fiebre. Recibió manejo inicial con ketoconazol 800 mg/día por siete días, y dicloxacilina, además del drenaje de las lesiones.

Cuatro meses después de este tratamiento, presentó una nueva lesión supraesternal que se fistulizó espontáneamente. El estudio microbiológico del material obtenido fue informado como compatible con *Candida albicans*. Posteriormente presentó dolor en la región coxal bilateral, y la aparición de un nuevo absceso paravertebral derecho no fistulizado, acompañado de artralgias, otalgia y malestar general; recibió un nuevo ciclo de ketoconazol 800 mg al día, presentando mejoría parcial de los síntomas.

Como antecedentes personales importantes presentó fiebre tifoidea 20 años antes de esta enfermedad; refería tabaquismo de 4 paquetes al día por 35 años, perimenopausia y trastornos psiquiátricos no especificados en la historia, manejados con benzodiazepinas.

Debido a la persistencia de las lesiones supurativas, la paciente fue hospitalizada. Al ingreso se encontró en aceptables condiciones, con inyección conjuntival bilateral,

adenopatías cervicales, axilares e inguinales. Presentaba broncofonía en el tercio medio del hemitórax derecho y hepatomegalia de 3 cm. por debajo del reborde costal; existían cicatrices de abscesos en las regiones descritas en la historia, pero había un absceso activo en la región paravertebral derecha.

Los exámenes paraclínicos mostraron un nuevo cultivo de la secreción informado como positivo para *Candida albicans*. Las radiografías de la reja costal mostraron una lesión osteolítica en el séptimo arco costal izquierdo y otra lesión de iguales características en la cresta ilíaca izquierda; además, una colección extrapleurales de 5 cm de diámetro sobre el tercio medio del hemitórax derecho. El cuadro hemático estaba dentro de límites normales. La función hepática era normal, solamente con un discreto aumento de la fosfatasa alcalina.

El estudio inmunológico mostró aumento policlonal de inmunoglobulinas, siendo los otros parámetros normales. La biopsia de médula ósea fue normal. Se le realizó una biopsia de piel del absceso lumbar en la cual describen la presencia de abundantes infiltrados nodulares linfocitoplasmocitarios, células gigantes multinucleadas y múltiples estructuras redondeadas con morfología compatible con *Paracoccidioides brasiliensis*. Recibió manejo con ketoconazol 400 mg al día.

La paciente fue llevada a cirugía para realizarle una toracostomía abierta y el drenaje del absceso pulmonar. El material obtenido fue procesado en el INS: los resultados del examen directo con tinta china, mostraron la presencia de levaduras encapsuladas, compatibles con *Cryptococcus sp.* En el cultivo se recuperó *Cryptococcus neoformans*, var *neoformans*, serotipo A. Se realizó una aglutinación de látex en el suero, la cual fue positiva a la dilución 1:64. Se le practicó una punción lumbar, en cuyo líquido cefalorraquídeo se realizó un látex para determinar antígeno de *Cryptococcus*, un examen directo y cultivo con resultado negativo.

Como los hallazgos anteriores sugerían una posible inmunodeficiencia de base, se realizó estudio inmunológico que mostró una inmunodeficiencia celular leve, con relación de subpoblaciones conservada y aumento policlonal de inmunoglobulinas, posiblemente en respuesta a la infección; la fagocitosis era normal.

Con el tratamiento instaurado con ketoconazol, hubo una respuesta clínica adecuada. Las lesiones supurativas desaparecieron. La paciente no ha vuelto a ser controlada.

### Caso 3

Paciente de 37 años, natural de Aguadas (Caldas), procedente de Manizales, ocupación hogar. Consultó por un cuadro de ocho meses de evolución, consistencia en dolor en el hemitórax derecho, con aparición de un absceso en la zona escapular del mismo lado, acompañado de tos con expectoración mucosa, fiebre, diaforesis y malestar general.

Cinco meses después la paciente presentó otras nuevas lesiones en el tercio externo de la región clavicular derecha, en la base del hemitórax derecho y en la región parotídea

derecha, todos ellos precedidos de dolor intenso en dichas zonas.

No había antecedentes de inmunodeficiencia, ni otros de importancia en su historia previa; solamente refería haber tenido contacto con un gallinero, y 12 años antes de la enfermedad actual estuvo en contacto con un perro que murió al igual que su cría y presentaba abscesos en las orejas, faringe y bajo el hocico.

Al examen de ingreso al hospital se encontraron las lesiones descritas en la historia, y un área de dolor y crepitación a nivel de la séptima y décima costillas derechas. La radiografía del tórax mostró unas áreas osteolíticas a nivel de las costillas mencionadas, y en ambas clavículas, aunque mayor en la derecha. Se realizó aspiración de la lesión escapular derecha y análisis microbiológico, el cual fue positivo para *Cryptococcus neoformans*. Por lo anterior se inició manejo con anfotericina B. completando una dosis acumulada de 2g, y además se realizó la resección quirúrgica de las lesiones, con lo cual se logró mejoría del estado general de la paciente.

### DISCUSION

La descripción de estos tres casos se realizó debido a que son pacientes con igual patología, con hallazgos comunes entre ellas, y porque dicha patología no es común en pacientes inmunocompetentes, y cuando se presenta con manifestaciones cutáneas, usualmente precede al compromiso meningoencefálico (13). Por estas razones, cuando se presenta esta manifestación no es buscada por el clínico, o puede ser confundida con otras más comunes como la forunculosis por *Staphylococcus aureus*, y otras.

Compartieron las tres pacientes unas condiciones que llaman la atención (Tabla 1), tales como la edad (entre cuarta y quinta décadas), el sexo y la perimenopausia en dos de ellas. Llama la atención el curso crónico de las lesiones (rango 8-204 meses, promedio de 74 meses), la cicatrización espontánea de algunas y la persistencia de otras. Aunque se encontró un compromiso moderado del estado general, con pérdida de peso, anorexia, diaforesis y cefalea, el proceso no ocasionó marcado deterioro de las pacientes. Aparentemente ninguna de las pacientes tenían inmunodeficiencias asociadas.

La respuesta al tratamiento fue variada; la primera paciente no toleró la medicación, razón por la cual hacía frecuentes recaídas; la segunda respondió parcialmente a la terapia con ketoconazol, pero con recaídas a repetición. Al parecer sólo la tercera paciente recibió el tratamiento completo con anfotericina B en el momento del informe del caso, había una respuesta adecuada.

También se presentan dificultades en el diagnóstico por el laboratorio de esta forma clínica, debido a la falta de experiencia para el cultivo de hongos, o la existencia de conceptos errados como el de que toda levadura aislada corresponde a *Candida sp.*; sin embargo, los informes de los centros de referencia muestran que la observación directa del C.

**Tabla 1.** Comparación de datos clínicos y paraclínicos de las tres pacientes con manifestaciones cutáneas de la criptococosis.

PACIENTE	1	2	3
Edad	49	47	37
Inmunodeficiencia	ND	ND	ND
Compromiso pulmonar	No	Si	Si
Compromiso óseo	Si	Si	Si
Duración de las lesiones	17 años	14 meses	18 meses
Respuesta al tratamiento	±	si	si
Recaída	Si	SD	SD
Examen directo	+	+	+
Cultivo	+	+	+
Látex en suero	+	+	SD
ND: no determinada; SD: sin datos			

*neoformans* y el aislamiento en el cultivo ocurren en 79% y 93% de los casos respectivamente; las pruebas de aglutinación de látex en los diferentes fluidos como el líquido cefalorraquídeo, el suero y la orina, tiene también altos índices de sensibilidad (5).

Existen escasos informes en la literatura sobre criptococosis cutánea primaria, en los cuales no se comprobó compromiso sistémico durante ni después de la infección, lo cual apoya la afirmación de la existencia de compromiso localizado, por este germen (14,15). La consideración anterior permitiría dar esquemas terapéuticos cortos y modificados, disminuyendo la morbilidad causada por esas drogas; sin embargo, en otras publicaciones, se describen casos de criptococosis cutánea como manifestación inicial a corto o mediano plazo del compromiso sistémico (16); según esto, es importante en los casos de compromiso cutáneo, buscar el compromiso sistémico, y en caso de ser negativo, monitorizar dentro de la evolución del paciente, la aparición de signos que evidencien la extensión de la enfermedad.

En pacientes con criptococosis meníngea y SIDA, en los cuales el cultivo del líquido cefalorraquídeo ha sido negativo, se ha podido cultivar el hongo a partir de focos extrameníngeos, entre los cuales se ha incluido la piel (17). Las manifestaciones de este compromiso cutáneo son múltiples, llegando a confundirse inclusive con las del molusco contagioso (18).

## AGRADECIMIENTOS

A los doctores Eduardo Buitrago García y Silvio Gómez Arango por darnos la autorización para reproducir los excelentes datos de su publicación.

A la doctora Angela Restrepo, por sus comentarios a la lectura del manuscrito.

## SUMMARY

Three cases of cryptococcosis with cutaneous manifestations, one of them previously reported, and two seen at the National Institute of Health of Bogotá, Colombia, are reported. None of the three patients was immunosuppressed. All three cases were seen in women of the same age, and presented as skin lesions similar to abscessus. Two of them had bone and lung involvement. This is an uncommon presentation of cryptococcosis: it should be emphasised that the cutaneous lesion could be a skin disease, or the cutaneous manifestation of a systemic disease.

Santiago López  
Nelly Ordóñez  
Elizabeth Castañeda

## REFERENCIAS

1. Eng RH, Bishburg E, Smith SM, et al. Cryptococcal infections in patients with AIDS. *Am J Med* 1986; **81**: 19-23.
2. Zunger A, Louie E, Holzman RS, et al. Cryptococcal disease in patients with AIDS. Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med* 1986;**104**: 234-240.
3. Greer, DL, Polania LA. Criptococosis en Colombia: resumen de la literatura y presentación de doce casos en el Valle del Cauca. *Acta Med Valle* 1977;**8**: 160-166.
4. Ordóñez N, Castañeda E, Guzmán M. Criptococosis: estudio de catorce casos con diagnóstico comprobado por el laboratorio. *Biomédica* 1981; **1**: 87-93.
5. Ordóñez N, Castillo J, Moreno GS. Criptococosis: diagnóstico por el laboratorio. *Biomédica* 1987; **7**: 37-41.
6. Arango M, Cano LE, De Bedout C, et al. Histoplasmosis y criptococosis diseminada en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *Acta Med Colomb* 1990;**15**: 84- 91.
7. Arango M, De Bedout C, Restrepo A. Incremento de la criptococosis en asociación con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Acta Med Colomb* 1990; **15** (supl 4): 260.
8. Ordóñez N, Castañeda E. Serotipificación de cepas colombianas de *Cryptococcus neoformans* aisladas de pacientes. Resúmenes XI Congreso Colombiano de Medicina Interna. *Acta Med Colomb* 1990; **15** (supl 4): 261.
9. Vergara I, Saavedra M, Saravia J, González G, Acosta C, Pardo G. Criptococosis del sistema nervioso central. Estudio de 32 casos. Resúmenes XII Congreso Colombiano de Medicina Interna. *Acta Med Colomb* 1992; **17** (supl 4): 323.
10. Velásquez G, Betancur J, Estrada S, et al. Procesos infecciosos observados en un grupo de 193 pacientes con SIDA. Resultados de un programacooperativo. Resúmenes XII Congreso Colombiano de Medicina Interna. *Acta Med Colomb* 1992; **17** (supl 4): 272.
11. Prada G, Torres C, Sierra. Infección por el VIH-1 : análisis de 244 casos. Resúmenes XII Congreso Colombiano de Medicina Interna. *Acta Med Colomb* 1992;**17** (supl 4): 272.
12. Buitrago E, Gómez S. Comprobación de un caso de criptococosis. *Caldas Médico* 1960: **1**: 5-16.

13. **Hernández A.** Cutaneous cryptococcosis. *Dermatol ClinNorthAm.* 1989; **7**: 269-274.
  14. **Iacobellis F, Jacobs M, Cohen R.** Primary cutaneous cryptococcosis. *Arch Dermatol* 1979; **115**: 984-985.
  15. **Beng O, Tan T, Pang R.** A case of primary cutaneous cryptococcosis successfully treated with miconazole. *Arch Dermatol* 1981; **117**: 290-291.
  16. **Sarosi G, Silberfab P, Tosh F.** Cutaneous cryptococcosis. *Arch Derm* 1971; **104**: 1-3
  17. **Clark R, Greer D, Atkinson W, Valainis G, Hyslop N.** Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990; **12**: 768-777.
  18. **Rico M, Penneys N.** Cutaneous cryptococcosis resembling molluscum contagiosum in a patient with AIDS. *Arch Dermatol* 1985; **121**: 901-902.
- 
- Dr. Santiago López B.: Médico Internista, Hospital Militar Central, Bogotá; Dra. Nelly Ordóñez: Bióloga, Magister en Biología, Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá; Dra. Elizabeth Castañeda: Microbióloga, Ph. D. en Microbiología, Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá.
- Solicitud ae Separatas al Dr. López.