Dermatología Argentina Vol. 31 Nº 2 Mayo-agosto de 2025: 91-94 ISSN 1515-8411 (impresa) ISSN 1669-1636 (en línea)

CASOS CLÍNICOS

Úlceras como única manifestación de criptococosis diseminada

Ulcers as the only manifestation of disseminated cryptococcosis

Guadalupe Zanier[1], Mauro Coringrato[2], Fernando Messina[3], Esteban Maronna[4] y Viviana Leiro[5]

RESUMEN

La criptococosis es una micosis sistémica ocasionada por levaduras del género *Cryptococcus*. En pacientes con inmunodeficiencias se observan frecuentemente formas extrapulmonares. Las lesiones en la piel se caracterizan por un gran polimorfismo clínico, evidenciándose pápulas moluscoides, pústulas, abscesos subcutáneos, nódulos y lesiones acneiformes. La úlcera como manifestación clínica es poco frecuente. El diagnóstico es a través de la visualización directa del hongo y los cultivos. El tratamiento de primera línea es la anfotericina B y en formas leves puede indicarse fluconazol. Presentamos el caso excepcional de una paciente con artritis reumatoide en tratamiento con glucocorticoides, metotrexato y leflunamida que presentó una úlcera como única manifestación de criptococosis diseminada.

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

Dermatol. Argent. 2025; 31(2): 91-94

ABSTRACT

Cryptococcosis is a systemic mycosis caused by yeasts of the genus Cryptococcus. Extrapulmonary forms are frequently observed in patients with immunodeficiencies. Skin lesions are characterized by clinical polymorphism, presenting molluscoid papules, pustules, subcutaneous abscesses, nodules and acneiform lesions. Ulcer as a clinical manifestation is rare. Diagnosis is established through direct visualization of the fungus and cultures. The first-line treatment is amphotericin B and in mild forms fluconazole may be indicated. We present the exceptional case of a patient with rheumatoid arthritis being treated with glucocorticoid, methotrexate and leflunamide who presented an ulcer as the only manifestation of disseminated cryptococcosis.

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

Dermatol. Argent. 2025; 31(2): 91-94

[1] Médica Cursista de segundo año
[2] Médico de Planta
[3] Médico Micólogo
[4] Médico Patólogo
[5] Jefa de la Unidad
Unidad de Dermatología, Hospital Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Guadalupe Zanier
E-mail: guadalupezanier100@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 22/5/2024
Fecha de trabajo aceptado: 4/12/2024
Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años, oriunda de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con antecedentes de artritis reumatoide (AR), en tratamiento con prednisona 5 mg/día, metotrexato 15 mg/semanal y leflunomida 20 mg/día en los últimos 5 años, que consultó por una dermatosis dolorosa en el miembro inferior derecho de un mes de evolución. Al examen físico (Foto 1), en la cara posterior del muslo derecho, se evidenciaba una úlcera de bordes eritematovioláceos irregulares con fondo de fibrina (Foto 2). En la cara posterior de la pierna derecha se repetían dos lesiones de similares características (Foto 3), que alternaban en la cara anterior y posterior del miembro inferior con aislados nódulos cubiertos por piel normal.

El laboratorio informó anemia y eritrosedimentación elevada. La serología para VIH fue negativa. Se realizó escarificación de fondo de la úlcera con tinción de Giemsa en la cual se observaron levaduras. En la

histopatología de biopsia de fondo, la úlcera presentaba extensa necrosis grasa en hipodermis y focos de infiltrado inflamatorio, evidenciándose múltiples elementos translúcidos. Con técnica de PAS y tinción de Grocott se encontraron levaduras redondas compatibles con *Cryptococcus* (C) (Foto 4). En el cultivo de la biopsia en medio de Sabouraud y girasol desarrolló a 28ºC *C. neoformans*. Se solicitó una tomografía de tórax, hemocultivos y punción lumbar para evaluar el compromiso sistémico, los cuales no presentaron alteraciones. El antígeno de *Cryptococcus* por *Lateral Flow Assay* (LFA) fue negativo al igual que la tinta china y el cultivo en líquido cefalorraquídeo. El antígeno en suero por LFA fue positivo y se realizó aglutinación de partículas de látex para cuantificar el mismo resultando un título de 1/1000. Con estos resultados se arribó al diagnóstico de criptococosis diseminada y junto con el Servicio de Micología se consensuó iniciar tratamiento con fluconazol 800 mg/día endovenoso por 14 días y posteriormente fluconazol 400 mg/día a cumplir por 6 a 12 meses. Complementariamente, con el Servicio de Reumatología, se decidió suspender el metotrexato y la leflunamida, y se rotó el glucocorticoide a hidrocortisona. Luego de 2 meses, los títulos de antigenemia disminuyeron a 1/100, pero no se evidenció mejoría clínica persistiendo la dermatosis, por lo que se indicó anfotericina B liposomal 150 mg/día (3 mg/kg/día) por 14 días, continuando luego con itraconazol 200 mg/día. La paciente discontinuó el seguimiento y no fue posible evaluar su evolución.

FOTO 1: Úlceras en el miembro inferior derecho.

FOTO 2: Úlcera de borde irregular y fondo de fibrina en la cara posterior del muslo.

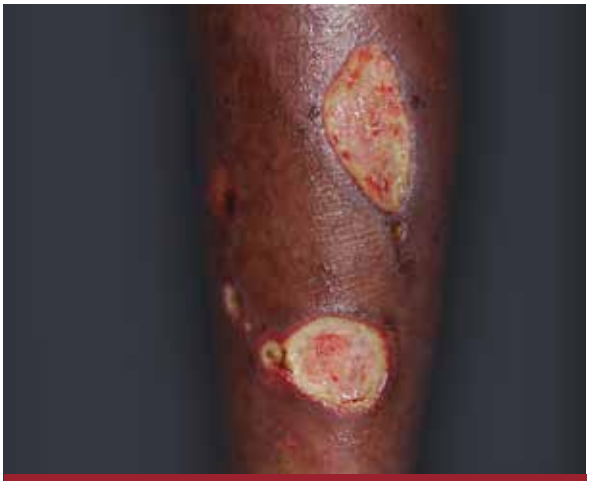

FOTO 3: Úlceras de similares características en la cara posterior de la pierna derecha.

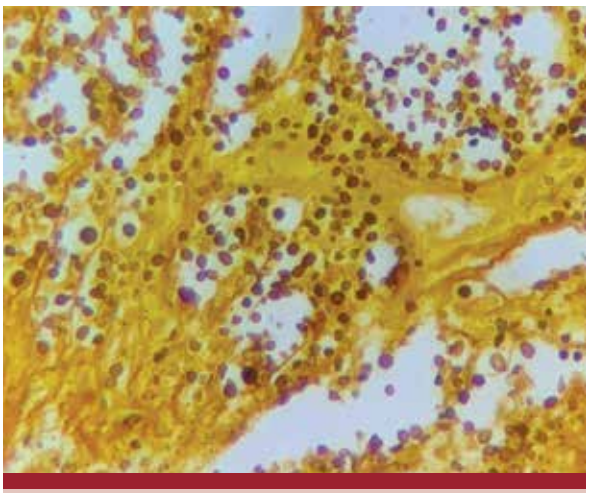

FOTO 4: Tinción de Grocott 400X. Levaduras redondas compatibles con *Cryptococcus*.

COMENTARIOS

La criptococosis es una micosis sistémica ocasionada por levaduras del género *Cryptococcus*. Existen dos especies patógenas en seres humanos, *C. neoformans* y *C. gatti*, que se encuentran en las deyecciones de aves que contaminan suelos y menos frecuentemente en la corteza de los árboles[1]. Su principal puerta de entrada es a través de la inhalación y en personas inmunocompetentes produce una neumonitis asintomática. La respuesta del huésped implica principalmente la activación de macrófagos alveolares y una respuesta celular Th1 con citocinas proinflamatorias, entre ellas, factor de necrosis tumoral-alfa (TNFα), interferón-gamma (INF-ɣ) e interleucina -2 (IL-2), dando como resultado la formación de granulomas y el control de la infección[1-2]. Cuando existe alteración de esta inmunidad celular -como en pacientes con infección por VIH, trasplante de órgano sólido, linfomas, sarcoidosis, diabetes *mellitus*, enfermedad renal, uso prolongado de glucocorticoides y fármacos inmunosupresores- se produce una diseminación hematógena que afecta principalmente el sistema nervioso central (SNC) y el pulmón[3-9]. La piel es el tercer órgano afectado en frecuencia. Esta situación se conoce como criptococosis cutánea secundaria (CCS) y ocurre entre el 5 al 15% de los pacientes con criptococosis diseminada, como en el caso de nuestra paciente. La forma primaria de la infección, o criptococosis cutánea primaria (CCP), es poco frecuente y se produce como consecuencia de la inoculación directa a piel mediante una lesión traumática[7]. Se presenta en personas con exposición a fuentes contaminadas (avicultores, colombófilos, taladores de árboles). Se manifiesta como una lesión única, en zonas expuestas especialmente en la cara, el cuello y los miembros superiores. La antigenemia suele ser negativa cuando se realiza aglutinación de partículas de látex o presenta títulos bajos. La evolución es favorable luego del tratamiento con fluconazol o itraconazol[1,7].

Las lesiones se caracterizan por un gran polimorfismo clínico, evidenciándose pápulas moluscoides, pústulas, abscesos subcutáneos, nódulos, placas eritematosas y lesiones acneiformes. Se ha descrito celulitis, fascitis necrotizante y lesiones que semejan un pioderma gangrenoso[1,5,6]. La úlcera como manifestación clínica de la infección criptococócica diseminada es poco frecuente. Los casos de criptococosis cutánea en pacientes con AR se limitan a cuatro trabajos descriptos en la bibliografía y principalmente asociados a combinación de glucocorticoides sistémicos, metotrexato, leflunamida e infliximab[3]. Esta presentación se observa en pacientes transplantados renales, con más de 30 casos publicados en la literatura, en los cuales la CCS se manifiesta con paniculitis y lesiones ulcerativas[1,10].

Presentamos el caso excepcional de una paciente con AR que tuvo una úlcera como única manifestación de la criptococosis diseminada. Se encontraba en terapia con glucocorticoides, metotrexato y leflunamida, tres fármacos cuyos mecanismos de acción implican la inhibición de la proliferación y activación de los linfocitos T.

El diagnóstico se basa en la observación directa de las levaduras capsuladas y el cultivo positivo a partir de una muestra por escarificación o biopsia cutánea. Una vez realizado el diagnóstico, se debe evaluar la existencia de compromiso pulmonar o meníngeo a través de una radiografía de tórax, punción lumbar, y detección de antígeno de *Cryptococcus* en suero y LCR[1,3,9]. La antigenemia puede preceder a los síntomas de meningitis en 3 semanas y es altamente predictivo de meningitis criptocócica[2], por lo que se ha convertido en una herramienta efectiva en la población con VIH y en pacientes con trasplante de órganos para la detección y el tratamiento de la infección asintomática[4,7-9]. En personas con enfermedades autoinmunes en terapia inmunosupresora, la sensibilidad de la antigenemia es menor, ya que pueden presentar baja carga fúngica y producirse falsos negativos. No hay recomendaciones definidas respecto de la detección de la antigenemia en este grupo de pacientes, pero ante la sospecha clínica puede ser de utilidad.

El tratamiento implica una terapia antimicótica prolongada en combinación con la optimización de la inmunidad del huésped. El antifúngico de primera línea en criptococosis diseminada es la anfotericina B liposomal a razón de 3 a 5 mg/kg/día por 14 días, pero en pacientes con formas leves sin afectación del SNC, como en el caso presentado, puede tratarse con fluconazol de 400 a 800 mg/día durante 6 a 12 meses[1,2,9].

CONCLUSIONES

Destacamos la infrecuencia de úlcera como única manifestación de criptococosis diseminada. Enfatizamos que la susceptibilidad a presentar infecciones oportunistas en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes se encuentra en aumento[8]. Este cambio de epidemiología obedece al uso de inmunosupresores modificadores de la enfermedad. Debemos incrementar la sospecha clínica de micosis oportunistas en este grupo de pacientes y recordar la importancia de incluir a la criptococosis dentro de los diagnósticos diferenciales de úlceras atípicas, especialmente en pacientes con inmunosupresión farmacológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Negroni R. Cryptococcosis. *Clin Dermatol*. 2012;30:599-609.
2. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35:493-514.
3. Trillos RF, *et ál*. Meningoencefalitis criptococócica en una paciente con artritis reumatoide tratada con metotrexato y prednisona. *Reumatol Clin*. 2014;10:346-347.
4. Arechavala A, *et ál*. Cryptococcosis in an infectious diseases hospital of Buenos Aires, Argentina. Revision of 2041 cases. Diagnosis, clinical features and therapeutics. *Rev Iberoam Micol*. 2017;35:1-10.
5. Bordel MT, Zafra MI, Cardeñoso-Álvareza ME, Sánchez-Estella J, *et ál*. Celulitis necrotizante como primera manifestación de una criptococosis diseminada. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:297-307.
6. Lin YY, Shiau S, Fang CT. Risk factors for invasive *Cryptococcus* neoformans diseases: a case-control study. *PLoS One*. 2015;10:1-13.
7. Olivares L, Gagliardi M, Fischer J, Maronna E, *et ál*. Criptococosis cutánea símil pioderma gangrenoso en paciente inmunosuprimido no VIH. *Dermatol Argent*. 2016;22:40-43.
8. Bratton EW, Husseini N, Chastain CA, Lee MS, *et ál*. Comparison and temporal trends of three groups with cryptococcosis: HIV-infected, solid organ transplant, and HIV-negative/non-transplant. *PLoS One*. 2012;7:1-10.
9. Messina F, Santiso G, Arechavala A, Romero M, *et ál*. Preemptive therapy in cryptococcosis adjusted for outcomes. *J Fungi (Basel)*. 2023;9:631.
10. Kothiwala SK, Prajapat M, Kuldeep CM, Jindal A. Cryptococcal panniculitis in a renal transplant recipient: case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep*. 2015;30:76-80.