



Criptococosis cutánea localizada en paciente trasplantada renal: una entidad infrecuente

Localized cutaneous cryptococcosis in a patient who underwent a kidney transplantation: an unusual condition

Yuvidtza Salazar-Carrillo^{1a}, Fernando Soto-Febres^{2a}, Giancarlo Pérez-Lazo^{2b}, Rosa Yataco^{1,c}, Julia Sumire^{3d}

- 1 Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.
- 2 Unidad de Infectología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.
- 3 Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.
- a Médico Residente, b Médico Infectólogo, c Médico Dermatólogo, d Médico Patólogo

Correspondencia

Yuvidtza Andrea Isabel Salazar Carrillo
yuvi_135@hotmail.com

Recibido: 09/05/2018

Arbitrado por pares

Aprobado: 13/06/2018

Citar como: Salazar-Carrillo Y, Soto-Febres F, Pérez-Lazo G, Yataco R, Sumire J. Criptococosis cutánea localizada en paciente trasplantada renal: una entidad infrecuente. *Acta Med Peru.* 2018;35(2):133-7

RESUMEN

La criptococosis cutánea es una entidad infrecuente en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS). La forma cutánea localizada es descrita en pacientes inmunocomprometidos y probablemente sea secundaria a una reactivación de un estado latente en ganglios linfáticos o pulmón, además requiere exclusión de compromiso sistémico. Presentamos el caso de una mujer de 40 años receptora de trasplante renal hace 1 año, en inmunosupresión con tacrolimus y prednisona, que desarrolló en 1 semana lesión en cara interna de muslo izquierdo sugestiva de celulitis bacteriana. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro, pero la lesión progresó a una úlcera necrótica con necesidad de limpieza quirúrgica. La biopsia cutánea evidenció dermatitis nodular crónica granulomatosa no caseificante con múltiples levaduras de criptococo. Se aisló *Cryptococcus neoformans* y se inició tratamiento antifúngico con respuesta favorable. Es necesario establecer estrategias de screening para prevenir la infección por criptococo en receptores de TOS.

Palabras clave: Criptococosis; Trasplante renal; *Cryptococcus neoformans* (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Cutaneous cryptococcosis is an uncommon condition in patients undergoing solid-organ transplantation (SOT). The localized cutaneous form has been described in immunosuppressed patients, and it may likely be secondary to a reactivation of a dormant infection in the lymph nodes or in the lungs; also, systemic involvement should be ruled out. We present the case of a 40-year old woman who underwent a renal transplantation one year ago. She received tacrolimus and prednisone for rejection control, and after one week she developed a lesion in the internal aspect of her left thigh, which suggested a bacterial skin and soft-tissues infection. Wide spectrum antimicrobials were started, but the lesion progressed to a necrotic ulcer which had to undergo surgical cleansing. The skin biopsy revealed chronic non-caseating nodular granulomatous dermatitis, with the presence of multiple *Cryptococcus* yeasts. *Cryptococcus neoformans* was isolated in the cultured material and antifungal therapy was started. A satisfactory response was achieved. It is necessary to establish screening strategies aiming to prevent cryptococcal infections in patients undergoing SOT.

Keywords: Cryptococcosis; Kidney transplantation; *Cryptococcus neoformans* (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una infección fúngica oportunista causada por las levaduras encapsuladas del complejo *Cryptococcus neoformans/gattii*, se presenta principalmente en personas con déficit de la inmunidad celular como los receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS) ^[1] en los que constituye la tercera etiología fúngica más común ^[2]. La incidencia estimada varía entre el 1,56 a 2,8% y la mortalidad asociada se encuentra entre 33-42% de los casos ^[2,3].

En los receptores de TOS, el 17,8% de casos de criptococosis ocurre a nivel cutáneo y puede estar asociado a una infección sistémica (69%) o ser considerado como aislado cuando no haya evidencia de diseminación extracutánea ^[3].

Las posibles rutas de contaminación incluyen el tracto respiratorio, la piel (criptococosis cutánea primaria) y el tejido trasplantado (como se ha observado en trasplantes de pulmón, corazón, riñón y córnea) ^[4,5]. Puede ocurrir en cualquier momento luego del trasplante, con un promedio de tiempo hasta la infección entre 19 y 21 meses ^[2,6]. A su vez, la infección en el primer mes postrasplante aumenta la posibilidad de una infección preexistente en el receptor o una infección derivada del donante ^[7].

Casi el 95% de los trasplantes renales son realizados en la Seguridad Social del Perú (EsSalud) y las infecciones oportunistas asociadas a la inmunosupresión son la principal causa de morbimortalidad en este grupo poblacional ^[8]. Reportamos el caso de una paciente receptora de trasplante renal que presentó celulitis necrotizante en miembro inferior izquierdo cuyo resultado por histopatología y cultivo de tejido evidenciaron *Cryptococcus neoformans*. Se excluyó compromiso sistémico considerándose esta forma de presentación como criptococosis cutánea localizada.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 40 años, natural y procedente de la ciudad de Lima (119 m de altitud), de ocupación docente, con antecedentes patológicos de cirrosis hepática secundaria a hepatitis C crónica y lupus eritematoso sistémico con compromiso renal en hemodiálisis. Un año previo al ingreso, fue receptora de trasplante renal proveniente de donante cadavérico, recibió terapia inmunosupresora de mantenimiento con tacrolimus 3 mg/día y prednisona 5 mg/día y no tuvo historial de complicaciones infecciosas posteriores.

Acudió al servicio de emergencia del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) por presentar signos de flogosis en muslo izquierdo de una semana de evolución asociada a alza térmica, sin antecedente de traumatismo o picadura de insectos. En la exploración física se encontró una paciente adelgazada, con temperatura axilar de 38,3 °C, frecuencia cardíaca de 126 latidos por minuto, con palidez terrosa y una

lesión eritematosa de bordes mal definidos asociada a aumento de volumen y calor local en la cara interna de muslo izquierdo.

Al ingreso, los exámenes auxiliares evidenciaron leucopenia sin desviación izquierda (3 620 leucocitos por mm³ y 8% abastados) y un valor de proteína C reactiva de 44 mg/L. Ante la posibilidad de infección bacteriana en el contexto de paciente inmunocomprometida (recuento de linfocitos CD4: 150 cel/mm³) se decidió hospitalizarla e iniciar terapia antibiótica de amplio espectro con piperacilina-tazobactam 4.5 g IV QID asociada a vancomicina 1 g IV BID.

A los doce días de hospitalización se realizó biopsia cutánea debido al aumento en la extensión de la lesión y la presencia de componente necrótico-ulcerativo (Figura 1) a pesar de cobertura antibiótica. La biopsia cutánea reveló dermatitis nodular crónica granulomatosa no caseificante con presencia de polimorfonucleares y levaduras encapsuladas, algunas con gemación única con tinción de hematoxilina-eosina (Figura 2), cuya cápsula se mostró con tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff) (Figura 3); estructuras compatibles con *Cryptococcus sp.* Ante tal hallazgo se inició anfotericina B deoxicolato (0,7 mg/Kg/día), como terapia de inducción.

El diagnóstico se confirmó con aislamiento de *Cryptococcus neoformans* (cultivo en medio de Sabouraud) del tejido retirado durante la limpieza quirúrgica –prueba realizada en el laboratorio de microbiología del hospital-. No se pudo realizar la identificación del serotipo.

No se pudo detectar la presencia del antígeno para criptococo (CRAG) en suero ni en líquido cefalorraquídeo (LCR) y tampoco se identificó extensión extracutánea (tomografía de tórax, abdomen y pelvis sin evidencias de compromiso pulmonar-ganglionar), por lo que se planteó el compromiso cutáneo primario por *Cryptococcus neoformans*. Adicionalmente se descartó compromiso óseo del fémur izquierdo mediante estudio tomográfico de extremidad afectada.

Después de cuatro semanas de uso de anfotericina B deoxicolato se inició fluconazol 400 mg/d VO, el cual continuó durante seis meses, con buena respuesta clínica de las lesiones (Figura 4). No se modificaron las dosis de inmunosupresores durante el tratamiento de mantenimiento con fluconazol y tampoco se evidenció injuria hepática inducida por drogas.

DISCUSIÓN

El compromiso cutáneo representa la tercera manifestación más frecuente de criptococosis en receptores de TOS, luego del sistema nervioso central y pulmonar ^[3,8]. La forma como se manifiesta es diversa (celulitis, abscesos, úlceras, lesiones nodulares profundas, paniculitis o incluso lesiones pseudotumorales) ^[9-11] y se reporta en una variedad de localizaciones anatómicas [3]. Usualmente resulta de la diseminación hematogena luego de una infección



Figura 1. Placa ulcero necrótica con secreción purulenta acompañada con signos de flogosis en región perilesional en cara interna de muslo izquierdo.

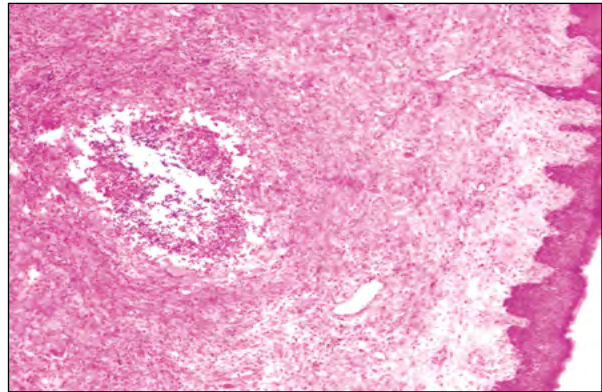


Figura 2. Dermatitis nodular crónica granulomatosa no caseificante con presencia de polimorfonucleares. (Tinción de H&E, 10X).

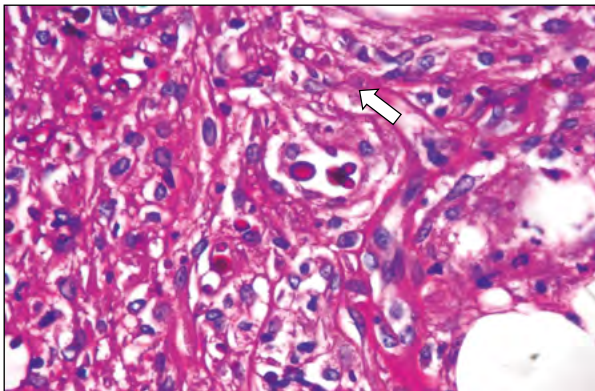


Figura 3. Presencia de levaduras ovaladas de 5 a 10 µm, algunas con gemación (flecha), con presencia de cápsula gelatinosa gruesa que tiñe de rojo intenso con la tinción de ácido periódico de Schiff. (40X).



Figura 4. Úlcera con fondo limpio y granulomatoso en región afectada después de limpieza quirúrgica y 3 meses de tratamiento antifúngico.

primaria en pulmón y otros órganos (criptococosis cutánea secundaria) y se presenta en forma de pápulas umbilicadas que simulan molusco contagioso; no obstante, la inoculación cutánea directa es posible (criptococosis cutánea primaria) y generalmente afecta a las zonas acrales expuestas, como ocurrió con nuestra paciente ^[12].

La respuesta inmune celular es esencial para limitar la infección por criptococo. Nuestra paciente estuvo inmunocomprometida por el uso crónico de corticoides, lo cual pudo causar la invasión rápida a estructuras profundas; además, el régimen de inmunosupresión de mantenimiento pudo influir en las manifestaciones clínicas predominantes, por ejemplo, el uso de inhibidores de la calcineurina (tacrolimus) se asocian con menor compromiso del sistema nervioso central y mayor compromiso de piel, partes blandas y tejido osteoarticulara comparación de ciclosporinas, debido a su acción antifúngica dependiente de la temperatura y su mayor penetración al sistema nervioso central.^[13]

En pacientes severamente inmunocomprometidos, la infección cutánea puede evolucionar y progresar rápidamente simulando una celulitis bacteriana ^[8] como ocurrió en nuestro caso. En

pacientes trasplantados se han reportado casos de fasciitis necrotizante, escaras, compromiso osteoarticular y celulitis con vasculitis necrotizante ^[3]. En nuestra paciente, no identificamos otro sitio de compromiso tisular durante la hospitalización ni los meses de seguimiento y el CRAG tampoco fue detectado ^[4]. Sin embargo, otros autores plantean inclusive que la antigenemia positiva no debe ser criterio para excluir criptococosis cutánea primaria ^[14].

Biancheri en el año 2012 propuso el término de criptococosis cutánea localizada, probablemente secundaria a una reactivación de un estado de latencia en ganglios linfáticos o foco pulmonar ^[5]. Noguchi *et al.* compararon casos de enfermedad cutánea localizada con otros de naturaleza primaria y encontraron en el primer grupo que el 70% presentaba algún grado de inmunosupresión y más del 50% tenía el antecedente de uso de corticoides, a diferencia de la forma primaria donde hubo una menor proporción de inmunosupresión y de antecedente de corticoterapia (40% y 27%, respectivamente) ^[15]. Por lo expuesto el caso presentado coincide con los criterios de criptococosis cutánea localizada.

El diagnóstico de criptococosis cutánea requiere confirmación histopatológica y cultivo del tejido. En la histopatología el organismo puede ser visualizado como una estructura oval y encapsulada de pared gruesa. Se visualizan dos patrones de compromiso: el primero es el tipo gelatinoso, que muestra numerosas levaduras gemantes en un estroma espumoso con escasa o ninguna inflamación; el segundo es el tipo granulomatoso, tal como el caso presentado, que muestra una menor cantidad de organismos siendo estos más pequeños, con un infiltrado inflamatorio granulomatoso. Las colonias aparecen brillantes y blancas en el agar dextrosa Sabouraud, pero se pueden oscurecer con el envejecimiento [16].

Los fundamentos del tratamiento de criptococosis en receptores de TOS se basan en usar antifúngicos sistémicos, reducir cuidadosamente la terapia inmunosupresora y evitar las interacciones medicamentosas (principalmente entre inhibidores de la calcineurina, corticoides y azoles). En el caso de enfermedad leve a moderada de piel, partes blandas y osteoarticulares, sin compromiso sistémico ni meníngeo puede usarse fluconazol 400 mg (6 mg/kg) por día por 6 a 12 meses; reservándose al compromiso sistémico el uso de anfotericina B durante cuatro a seis semanas (fase de inducción), seguido de una fase de consolidación con fluconazol 400 mg/día por ocho semanas y fluconazol 200 mg/día por seis a doce meses como mantenimiento [17,18].

Nosotros decidimos usar este último régimen terapéutico por la extensión de la lesión y la severidad del caso, y si bien anfotericina B liposomal es de elección para pacientes receptores de TOS por menor nefrotoxicidad asociada y reducción de mortalidad general en infecciones fúngicas invasivas [19-21], estas formulaciones no están contempladas como tratamiento de primera línea en el petitorio farmacológico de nuestra institución.

El manejo quirúrgico mediante debridación extensa está indicado en casos de falla al tratamiento médico, permitiendo obtener muestras para estudios histopatológicos y microbiológicos; y en algunos casos ha tenido resultados favorables con curación de la lesión cutánea [17,22], siendo necesario limpiezas quirúrgicas extensas asociadas a tratamiento antifúngico sistémico. En este caso la paciente requirió limpieza quirúrgica para controlar el foco infeccioso ante la mala evolución con el tratamiento antimicrobiano.

Dado el tiempo para el desarrollo de la infección por criptococo luego del TOS, la profilaxis antifúngica universal postrasplante no sería una estrategia adecuada como prevención, pues se brindaría tratamiento prolongado a muchos pacientes para prevenir pocos casos [18]. En pacientes con infección por VIH, el antígeno para criptococo es detectable en sangre, semanas a meses previos a una infección sintomática con algoritmos costoefectivos establecidos para el tamizaje; sin embargo, no existen guías en el caso de receptores de TOS. La prevención mediante el tamizaje con antígeno para criptococo cada tres

meses en estos pacientes sería, al parecer, una medida a considerar en las guías de manejo-prevención locales [23].

En conclusión, la criptococosis cutánea es una manifestación infrecuente en receptores de TOS. La forma cutánea localizada se caracteriza por el compromiso único, en zonas acrales y preferentemente expuestas, sin antigenemia detectable y compromiso de otros órganos y sistemas. Debe ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales de celulitis necrotizante que no responde a la antibiotioterapia instaurada en pacientes trasplantados. Las instituciones locales deben evaluar la utilidad del tamizaje con CRAG en el periodo postrasplante.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mada PK, Alam MU. Cryptococcus (Cryptococcosis) [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2018 [citado el 01 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431060/>
- Pappas P, Alexander B, Andes D, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1101-11.
- Sun H-Y, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Cutaneous cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Med Mycol*. 2010;48(6):785-91.
- Neuville S, Dromer F, Morin O, Dupont B, Ronin O, Lortholary O, et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):337-47.
- Biancheri D, Kanitakis J, Bienvenu AL, Picot S, Morelon E, Faure M, et al. Cutaneous cryptococcosis in solid organ transplant recipients: epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Eur J Dermatol*. 2012;22(5):651-7.
- Singh N, Alexander B, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John G, et al. Cryptococcus neoformans in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis*. 2007;195(5):756-64.
- Sun H, Alexander B, Lortholary O, Dromer F, Forrest G, Lyon G, et al. Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. Unrecognized pretransplant and donor-derived cryptococcal disease in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2010;51(9):1062-9.
- EsSalud. Donación y trasplante. Número de trasplantes por órgano y tejido en ESSALUD, 2006 al 15 de diciembre de 2013 [Internet]. Lima: EsSalud; c2011 [citado el 01 de abril de 2018]. Disponible en: <https://ww1.essalud.gob.pe/trasplanteweb/estadisticas.html>
- Chakradeo K, Paul Chia YY, Liu C, Mudge DW, De Silva J. Disseminated cryptococcosis presenting initially as lower limb cellulitis in a renal transplant recipient – a case report. *BMC Nephrology*. 2018;19:18.
- Do Amaral DM, Rocha R de CC, Carneiro LEP, Vasconcelos DM, de Abreu MAMM. Disseminated cryptococcosis manifested as a single tumor in an immunocompetent patient, similar to the cutaneous primary forms. *An. Bras. Dermatol*. 2016;91(5 Suppl 1):29-31.

11. Moretti de Lima A, Rodrigues MM, Santiago Reis CM. Cutaneous cryptococcosis mimicking leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(1):3-4.
12. Pau M, Lallai C, Aste N, Aste N, Atzori L. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host. *Mycoses.* 2009;53(3):256-8.
13. Juvvadi P, Soo Chan L, Heitman J, Steinbach W. Calcineurin in fungal virulence and drug resistance: Prospects for harnessing targeted inhibition of calcineurin for an antifungal therapeutic approach. *Virulence.* 2017;8(2):186-97.
14. Zorman JV, Zupanc TL, Parac Z, Cucek I. Primary cutaneous cryptococcosis in a renal transplant recipient: case report. *Mycoses.* 2010;53(6):535-7.
15. Noguchi H, Hiruma M, Maruo K, Jono M, Miyata K, Tanaka H, et al. Localized Cutaneous Cryptococcosis: summary of reported cases in Japan. *Med Mycol J.* 2016;57(3):E35-9.
16. Kothiwala S, Prajapat M, Kuldeep C, Jindal A. Cryptococcal panniculitis in a renal transplant recipient: case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep.* 2015;9(3):76-80.
17. Wang J, Bartelt L, Yu D, Joshi A, Weinbaum B, Pierson T, et al. Primary cutaneous Cryptococcosis treated with debridement and fluconazole monotherapy in an immunosuppressed patient: a case report and review of the literature. *Case Rep Infect Dis.* 2015; 015:131356.
18. Gassiep I, McDougall D, Douglas J, Francis R, Playford EG. Cryptococcal infections in solid organ transplant recipients over a 15-year period at a state transplant center. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):e12639.
19. Khan A, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Fungal Infections in Renal Transplant Patients. *J Clin Med Res.* 2015;7(6):371-8.
20. Ljungman P, Snyderman D, Boeckh M. *Transplant Infections.* Fourth Edition. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
21. Du L, Yang Y, Gu J, Chen J, Liao W, Zhu Y. Systemic review of published reports on primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent patients. *Mycopathologia.* 2015;180(1-2):19-25.
22. McKinney JL, Cerio D, Loghmanee C, Pinho P, Gomes R, Patel M, et al. Surgical Management of Primary Cutaneous Cryptococcosis after Failed Medical Management. *J Hand Microsurg.* 2015;7(1):116-8.
23. George I, Rajasingham R, Powderly W, Boulware D. Routine Cryptococcal Antigen Screening in Solid Organ Transplant Recipients: Is it Time to Save Lives and Money? *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(Suppl 1):S55.

Las ediciones anteriores de Acta Médica Peruana
están disponibles en:

www.redalyc.org

