

Criptococosis cutánea primaria en un paciente con trasplante renal

Primary cutaneous cryptococosis in a patient with transplant renal

Yetter Cruz-León¹, Israel Alfonso-Trujillo¹, Jacqueline Díaz-Acosta¹, Ernesto Arteaga-Hernández¹

RESUMEN

Se presenta paciente masculino, de 47 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica desde hace 15 años y tratamiento hemodialítico desde hace 11 años. Hace 6 años se le realizó trasplante renal con un postoperatorio inmediato favorable, sin embargo dos meses después presentó rechazo agudo al injerto, motivo por el cual llevó múltiples tratamientos inmunosupresores sin lograr control de la enfermedad, la cual evolucionó a nefropatía crónica del injerto y numerosas pielonefritis. El examen físico dermatológico mostró numerosas lesiones papulosas umbilicadas que recordaban moluscos contagiosos gigantes. La Criptococosis cutánea fue sospechada desde el punto de vista clínico. El examen histopatológico y el cultivo de tejidos confirmaron el diagnóstico. Múltiples estudios imagenológicos y microbiológicos descartaron diseminación de la infección hacia otros órganos y sistemas. Desafortunadamente el paciente fallece antes de iniciar tratamiento específico por choque séptico secundario a repetidas infecciones. Por todo lo anterior recomendamos pensar en micosis oportunistas como la Criptococosis cutánea ante lesiones moluscoides en pacientes con inmunosupresión relacionada con el trasplante de órgano sólido y buscar afectación sistémica para instaurar un tratamiento precoz y oportuno.

PALABRAS CLAVES: Criptococosis cutánea primaria. Trasplante renal. Criptococosis. Criptococosis cutánea.

ABSTRACT

A 47-year-old male patient with a history of hypertension and chronic renal failure for 15 years and hemodialysis treatment for 11 years presents itself. Six years ago, he underwent a kidney transplant with an immediate favorable postoperative period, however, two months later he presented acute rejection to the graft, which led to multiple immunosuppressive treatments without achieving control of the disease, which evolved to chronic graft nephropathy and numerous Pyelonephritis. Dermatologic physical examination showed numerous umbilicated papular lesions reminiscent of giant contagious molluscs. Cutaneous Cryptococcosis was clinically suspected. Histopathological examination and tissue culture confirmed the diagnosis. Multiple imaging and microbiological studies ruled out dissemination of infection to other organs and systems.

Unfortunately the patient dies before starting specific treatment for septic shock secondary to repeated infections. For all of the above, we recommend to consider opportunistic mycosis, such as cutaneous Cryptococcosis, to molluscum lesions in patients with immunosuppression related to solid organ transplantation, and seek systemic involvement in order to establish early and timely treatment.

KEY WORDS: Primary cutaneous cryptococosis. Transplant renal. Cryptococosis. Cutaneous cryptococosis

INTRODUCCIÓN

La criptococosis o enfermedad de Busse y Buschke es una micosis sistémica, descrita por vez primera en 1894, al aislar la levadura en una lesión de aspecto sarcomatoso en la tibia¹. El término neoformans se refiere al supuesto origen neoplásico, causada por especies de levaduras basidiomicetales pertenecientes al género *Cryptococcus*, generalmente por la especie *neoformans*, aunque se han descrito otras.²

1. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico: "Hermanos Ameijeiras".

Por el auge que ha adquirido la trasplantología en el mundo, así como también por el incremento de personas con VIH/SIDA, esta enfermedad oportunista de distribución mundial ha aumentado su incidencia en los últimos años³. La terapia inmunosupresora es probablemente el principal factor predisponente para la infección por criptococo, en particular los esteroides⁴. Se conoce que en los pacientes con insuficiencia renal crónica la uremia disminuye la tasa de transformación linfocítica y la producción de algunas citoquinas implicadas en el desarrollo de la respuesta inmune contra el criptococo, facilitando así su rápida progresión y diseminación^{5,6}. Las descripciones de criptococosis cutánea primaria son raras y controvertidas⁷. Para garantizar un diagnóstico temprano y tratamiento sistémico precoz que evite su veloz diseminación es necesario pensar más en la presencia de esta entidad clínica y para ello el estudio histopatológico y el cultivo de cualquier lesión cutánea sospechosa en un paciente inmunocomprometido son fundamentales.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente masculino, de 47 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica desde hace 15 años, tratamiento hemodialítico desde hace 11 años, hepatitis por virus C desde hace 7 años. Hace 6 años se le realizó trasplante renal, con un post operatorio inmediato favorable sin embargo dos meses después presentó rechazo agudo al injerto. Posterior al trasplante renal llevó tratamiento con prednisona (0,5 mg/kg/día), ciclosporina A (10 mg/kg/día), tacrólimus (0,2 mg/kg/día), micofenolato de mofetilo (2 g/día), ácido micofenólico con cubierta entérica (620 ng/día), furosemida (80 mg/día), atenolol (100 mg/día), amlodipino (10 mg/día), alopurinol (200 mg/día), omeprazol (20 mg/día) y soporte hemodialítico. A pesar de los tratamientos impuestos no se logró el control de la enfermedad la cual evolucionó a nefropatía crónica del injerto. Por tal motivo y por los múltiples cuadros de pielonefritis del riñón injertado el paciente es sometido a numerosos ingresos hospitalarios en la sala de nefrología.

En su último ingreso acude con fiebre de 38,5 0C, anuria de 11 horas, disnea, gran toma del estado general. El examen físico mostró: ictericia, anasarca, hepatoesplenomegalia, dolor en ambos hipocondrios, maniobra puño percusión y puntos pielorenoureterales bilaterales positivos. Además mostraba cuantiosas lesiones cutáneas por lo que se solicitó interconsulta con dermatología.

Al examen físico de la piel se observaron numerosas lesiones papulosas umbilicadas, de 8 a 10 milímetros de tamaño, localizadas en los antebrazos y glúteos, de 6

meses de evolución que recordaban moluscos contagiosos gigantes (figura 1) y se indicó una biopsia de piel. El dermatopatólogo informó: criptococosis cutánea (figura 2) y en el cultivo micológico del tejido creció el criptococo *neoformans* variedad *grubii*.

Por todos los datos anteriores se llegó al diagnóstico de criptococosis cutánea (forma similar al molusco) y para descartar diseminación de la infección hacia otros órganos y sistemas se decidió realizar un estudio de extensión que incluyó:

- exámenes de laboratorio: hemoglobina: 9,1 g/l; leucocitos $2,9 \times 10^9/l$; eritrosedimentación: 54 mm/h; plaquetas $150 \times 10^9/l$; glicemia: 13,2 mmol/l; transaminasa gamma glutámico: 929 u/l; fosfatasa alcalina: 1430 u/l; creatinina: 392 mol/L; uratos: 1114 mmol/l; cituria: leucocitos 600 000 leu/min y abundantes bacterias; serología para hepatitis C: reactiva; VIH: negativo y punción lumbar: líquido cefalorraquídeo transparente, incoloro, células $2 \times 10^6/l$, proteínas 0,23 g/l, glucosa 2,98 mmol/l, sin crecimiento bacteriano ni micótico.
- exámenes de imágenes: radiografía de tórax: ligero aumento del índice cardiotorácico a expensas de cavidades izquierdas, aorta elongada, dilatada y ateromatosa,



Figura 1. Pápulas cutáneas enormes tipo molusco contagioso distribuidas por antebrazos y glúteos.

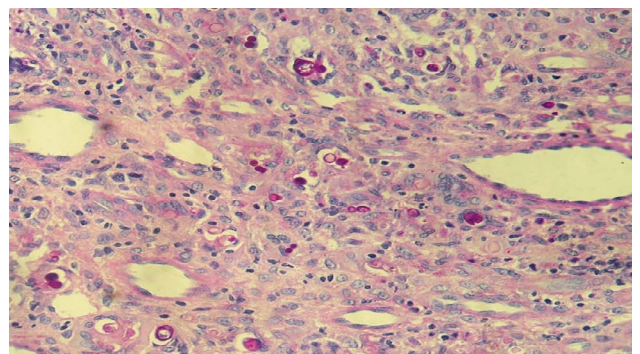


Figura 2. Histopatología con numerosos *cryptococcus*.

sin alteraciones pleuropulmonares; ultrasonido abdominal y del riñón trasplantado: hígado con aspecto de hepatopatía crónica, mostrando la glándula contornos ligeramente irregulares, parénquima heterogéneo de aspecto micronodular fino, hipertrofia del lóbulo caudado, esplenomegalia difusa, llegando a medir el bazo 14 x 7 centímetros, no presencia de líquido libre en cavidad abdominal, riñón trasplantado de aspecto normal sin dilatación del sistema excretor; ultrasonido doppler renal, vesical y prostático con buena vascularización.

Durante su estadía presentó una acidosis metabólica importante con gran inestabilidad hemodinámica, hipoglucemias y choque séptico y fallece a los 3 días del ingreso.

El diagnóstico clínico de la causa de muerte fue: choque séptico, riñón trasplantado con pielonefritis aguda abscedada, nefropatía crónica del trasplante, hipertensión arterial y hepatitis C. El diagnóstico anatomopatológico concluyó un daño multórgánico con nefropatía crónica del injerto, enfermedad de inclusión citomegalica, aterosclerosis de la aorta y sus ramas intensa, hipertrofia del ventrículo izquierdo, cardioesclerosis severa, atelectasia pulmón bibasal, enfisema pulmonar, cirrosis hepática, hepatitis viral tipo C, esplenitis y hepatitis reactiva, ictericia visceral generalizada, edema cerebral moderado con hernia de las amígdalas cerebelosas.

DISCUSIÓN

Las micosis oportunistas son causa importante de morbilidad-mortalidad entre los pacientes con inmunosupresión relacionada con el trasplante de órgano sólido. La criptococosis se considera la tercera infección fúngica más frecuente (6 %) en pacientes con trasplante de órgano sólido precedida por la candidiasis (68 %) y la aspergillo-sis (23 %)².

La criptococosis cutánea en individuos inmunocomprometidos constituye en su mayoría un signo de enfermedad diseminada. La criptococosis diseminada presenta compromiso cutáneo (criptococosis cutánea secundaria) en 10 a 20 % de casos. La importancia de las lesiones cutáneas radica en hacernos sospechar en el compromiso pulmonar e incluso el neurológico oligosintomáticos o insidiosos, es por ello que muchos autores afirman que la identificación del *Cryptococcus neoformans* en la piel es un signo "centinela" de enfermedad diseminada⁷. La criptococosis cutánea primaria (CCP) es inusual, ocurre cuando la piel es la primera puerta de entrada y refleja el compromiso cutáneo localizado sin evidencia de enfermedad diseminada⁸. Ha sido reportada no sólo en pacientes inmunosuprimidos⁹ sino también

en inmunocompetentes¹⁰-¹². Se han propuesto algunos criterios para diferenciar la criptococosis cutánea primaria de la secundaria (diseminada); en esta última las lesiones usualmente son múltiples, se localizan en diferentes áreas corporales, tanto expuestas o cubiertas, en tanto en la CCP, las lesiones son solitarias, están confinadas a un área corporal específica y localizada en áreas descubiertas¹¹. En el presente caso las lesiones no estuvieron confinadas a una localización específica, fueron múltiples, diseminadas por antebrazos y glúteos, aparecieron en áreas cubiertas y descubiertas, sin embargo en los estudios realizados en los pulmones, en el líquido cefalorraquídeo y en otros órganos no se encontraron evidencias que demostrasen que las lesiones cutáneas fuesen secundarias a diseminación de la enfermedad, por tal motivo se concluyó como un caso con CCP. Chapman SW (1994)⁸ y cols. Haight D y cols. (1994)⁹ y Kumar P y cols. (2005)¹⁰ refieren que las lesiones cutáneas suelen ser un signo de diseminación generalizada y en ocasiones pueden aparecer meses antes de la afectación de otros órganos.

Las lesiones cutáneas específicas pueden ser pápulas de tipo molusco contagioso, acneiformes o purpúricas, vesículas herpetiformes, pústulas, ampollas, nódulos subcutáneos, úlceras y abscesos o nódulos parecidos a carcinomas basocelulares o a lesiones de sarcoma de Kaposi, otras tipo paniculitis o celulitis o semejando un pioderma gangrenoso. Pueden ser únicas o múltiples, predominan en la cara, el cuello y el tórax¹-³, 6, 7, 11. El presente caso presentó pápulas enormes tipo molusco contagioso distribuidas por antebrazos y glúteos.

La incidencia de la criptococosis varía entre 0,8 a 5,8 %, dependiendo del tipo y severidad de la inmunosupresión¹² y ocurre casi exclusivamente después del cuarto mes post-trasplante¹³. Aunque la mayoría de los casos son reportados por la especie *neoformans* ocasionalmente especies saprófitas de criptococos pueden producirla¹¹.

Baer S y cols. (2009) publicaron 3 casos de celulitis necrotizante sin otras manifestaciones sistémicas en dos pacientes trasplantados de riñón y en un trasplantado de corazón, causadas por *Cryptococcus neoformans*¹⁴.

Zúñiga RE y cols. (2010) reportaron un paciente masculino de 45 años, habitante de zona rural, con antecedente de insuficiencia renal crónica de etiología desconocida, trasplantado renal de donante cadavérico dos años antes del inicio del cuadro cutáneo, sometido a tratamiento con ciclosporina y micofenolato de mofetilo, el cual presentó lesiones en piel tipo pápulas, eritematosas ubicadas en manos, con dolor a la palpación que posteriormente se diseminaron a cara, brazos, piernas, tórax y dorso, algunas

con ulceración central de bordes irregulares y centro hemorrágico. Se realizó biopsia de piel que documentó la presencia de estructuras micóticas que confirmaron el diagnóstico de criptococosis cutánea y se descartó compromiso de sistema nervioso central, pulmonar, renal o de otros órganos¹⁵.

Zorman JV y cols. (2010) presentaron un caso receptor de trasplante de riñón con un cuadro severo de infección cutánea que mimetizaba una fascitis necrotizante tratada empíricamente con múltiples antibióticos sin lograr mejoría de la supuesta infección bacteriana, lo cual obligó a realizar cultivo de las lesiones. En el cultivo creció el *Cryptococcus neoformans*. Se descartó el compromiso de otros órganos y sistemas y se diagnosticó CCP variedad celulitis cutánea¹⁶.

Kulkarni A y cols. (2012) documentaron un paciente masculino de 55 años con antecedentes de diabetes mellitus desde hace 20 años, hipertensión arterial desde hace 6 años, insuficiencia renal crónica terminal desde hace 2 años y trasplante renal desde hace 1 año. Nueve meses después del trasplante presentó un rechazo agudo al injerto y recibió tratamiento con esteroides sistémicos, micofenolato de mofetilo y ciclosporina A. Este paciente en ambos muslos (área de las inyecciones de la insulina) desarrolló múltiples lesiones umbilicadas necróticas con borde eritematoso y lesiones satélites. La biopsia de piel mostró estructuras sugestivas de criptococos y el cultivo en agar dextrosa Sabouraud demostró crecimiento de *Cryptococcus laurentii*¹¹.

Kothiwala y cols. (2015) reportaron un paciente masculino de 40 años de edad trasplantado de riñón desde hace 8 años, sometido a tratamiento con tacrolimus 1,5 mg 2 veces al día, micofenolato de mofetilo 500 mg 2 veces al día, prednisona 5 mg/día, quien posteriormente desarrolló una placa eritematosa, indurada, de bordes irregulares y elevados, asociada a dolor y prurito, localizada en la zona medial del muslo derecho, extendiéndose desde el glúteo hasta a la fosa poplíteica ipsilateral. La biopsia de piel arrojó el diagnóstico de paniculitis atribuida a infección micótica y el cultivo en medio agar dextrosa Sabouraud demostró crecimiento de *Cryptococcus neoformans*. Los exámenes realizados para descartar afectación de otros órganos y

sistemas fueron negativos y el paciente recibió tratamiento con itraconazol 200 mg 2 veces al día¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Busse O, Bushke A. Busse-Bushke syndrome. Zentralb Bakteriol. 1894;16:175-80.
2. Paneque-Rodríguez I, Valdivia J, Aguiar-Agramonte A, Castillo I, Martínez-Arroyo M, Delgado E. Criptococosis en pacientes con trasplante renal. Rev Cubana Med Trop. 2007;59:38-56.
3. Pérez FA, Morales JC, Rojas CA, Mato Y, Martínez I, Amores D. Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*. Reporte de caso y revisión del tema. MEDICIEGO. 2013;18:78-90.
4. Mitchell TG, Litvintseva AP. Pathogenic yeast. Typing species of *Cryptococcus* and epidemiology of cryptococcosis. In: Ashbee RH, Bigmell ME, editors. The yeast handbook Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2010:167-90.
5. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: An overview. Am J Transplant. 2002;2:575-80.
6. Aldama A, Aquino N, Martínez L, Aldama F. Pápulas de rápida aparición en paciente diabética con insuficiencia renal crónica. Dermatol Argent. 2014;20:60-2.
7. Moreno-Sánchez ME, Cortez-Franco F, Quijano-Gomero E, Serrano-Guillén G, Carayhua-Pérez D. Manifestaciones cutáneas de criptococosis diseminada en un paciente con VIH/SIDA. Dermatol Peru. 2007;17:184-92.
8. Chapman SW, Daniel CD. Cutaneous manifestation of fungal infection. Infect Dis Clin North Am. 1994;8:879-905.
9. Haight D, Lowella E, Greene J, Sandin R, DeGregorio R, Spiers A. Case report: cutaneous manifestations of *Cryptococcus*. Am J Med Sci. 1994;308:192-5.
10. Kumar P, Saran RK, Condal R, Malhotra V. Smear morphology of cryptococcosis presenting as a subcutaneous swelling in healthy adults: a report of three cases. Cytopathology. 2005;16:143-6.
11. Kulkarni A, Sinha M, Anandh U. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus laurentii* in a renal transplant recipient. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012;23:102-5.
12. Gupta RK, Khan ZU, Nampoory MR, Mikhail MM, Johny KV. Cutaneous cryptococcosis in a diabetic renal transplant recipient. J Med Microbiol. 2004;53:445-9.
13. Rubin RH. Infection of the renal and liver transplant patient. In: Rubin RH, Young LS, editors. Clinical approach to infection in the compromised host. New York: Plenum Medical. 1988:557-621.
14. Baer S, Baddley JW, Gnann JW, Pappas PG. Cryptococcal disease presenting as necrotizing cellulitis in transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2009;11:353-8.
15. Zúñiga E, Niño A, Girón F. Torulosis cutánea en trasplante renal. Acta Médica Colombiana. 2010;35:196.
16. Zorman JV, Zupanc TL, Parac Z, Cucek I. Primary cutaneous cryptococcosis in a renal transplant recipient: case report. Mycoses. 2010;53(6):535-7.
17. Kothiwala SK, Prajapa M, Mal-Kuldeep Ch, Jindal A. Cryptococcal panniculitis in a renal transplant recipient: case report and review of literatura. Dermatol Case Rep. 2015;9:76-80.

Correspondencia:

Dra. Yetter Cruz León

Email: isralfonso@infomed.sld.cu

Hospital Universitario Clínico Quirúrgico: "Hermandades Améjeiras"

Recibido: 20-06-17

Aceptado: 28-06-17