

Diagnóstico a primera vista

Varón de 58 años con lesiones cutáneas y deterioro neurológico

58 year-old man with skin lesions and mental impairment



Gemma López-Colina Pérez^{a,*}, María Teresa Campoamor-Serrano^a, Alejandro Pelaz-García^b y Belén de la Fuente-García^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^b Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

Caso clínico

Varón de 68 años obeso, epiléptico desde los 17 años con tratamiento de 400 mg/día de carbamazepina. Consulta ambulatoriamente por una lesión pápulo-costrosa en la mejilla derecha de 4 meses de evolución acompañada de una úlcera en el borde lingual y una adenopatía cervical anterior ulcerada (fig. 1). A la exploración física presenta lentitud mental y psicomotriz, y la anamnesis, hecha

a su pareja, refiere cambios de carácter frecuentes y tendencia a caerse hacia atrás desde hace meses.

Diagnóstico y evolución

Se decide su ingreso. En la analítica, los únicos datos destacables son una VSG de 54 mm a la primera hora con PCR 20 mg/l; el resto (hemograma, coagulación, bioquímica y proteinograma) fue normal. Se realiza una TC cérvico-toraco-abdominal, observándose una masa en el tercio inferior de esternocleidomastoideo derecho heterogénea con necrosis, abcesificación, afectación del tejido graso adyacente y trayecto fistuloso hacia la piel. Las biopsias de las 3 lesiones se informaron como: intensa reacción granulomatosa gigantocelular con focos de necrosis y presencia de abundantes hongos levaduriformes, capsulados e intracelulares, PAS y Grocott positivos compatibles con criptococo (fig. 2). En la TC craneal solo se observó patología vascular de pequeño vaso. La bioquímica de líquido cefalorraquídeo (LCR) presentaba 74 leucocitos/mm³ (93%



Figura 1. Lesiones en la cara y la lengua y adenopatía cervical ulcerada.

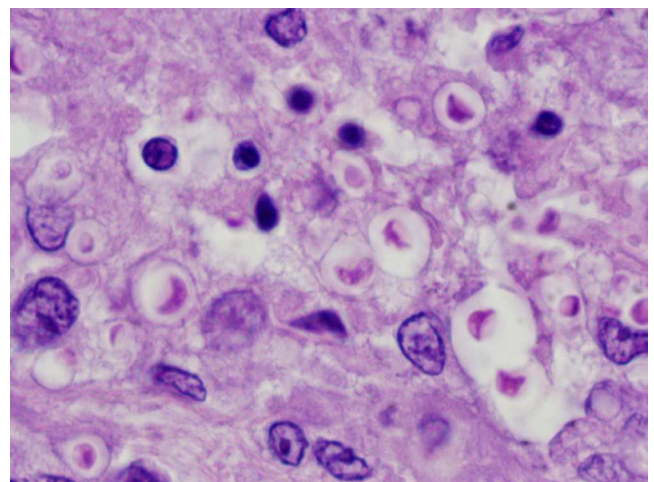


Figura 2. Hongos levaduriformes y capsulados en una muestra anatomopatológica de la lesión cutánea facial.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gemmacolina@yahoo.es (G. López-Colina Pérez).

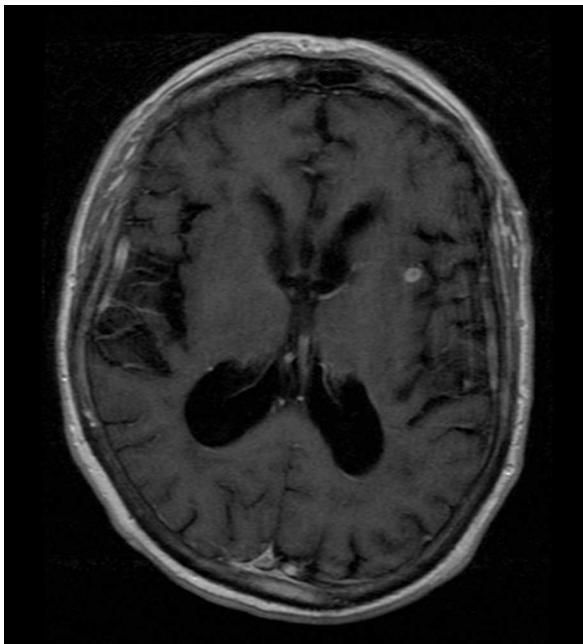


Figura 3. Lesión ocupante de espacio intraparenquimatoso en secuencia T2 poscontraste de resonancia magnética craneal.

de linfocitos), glucosa 37 mg/dl (capilar de 135 mg/dl), proteínas de 0,70 g/l, ADA normal. El antígeno de criptococo en sangre y LCR fue positivo. Todos los cultivos (sangre, LCR y biopsias) fueron positivos para criptococo var. *grubii* resistente a anidulafungina, caspofungina y micafungina, sensible a fluconazol con concentración mínima inhibitoria (CMI) de 2, a itraconazol con CMI de 0,25, a voriconazol y a posaconazol, ambos con CMI de 0,06. La resonancia magnética (RM) craneal mostró en las secuencias T2 poscontraste, 6 lesiones ocupantes de espacio (LOE) subcentimétricas con anillo, intraparenquimatosas corticales, intraventriculares y sobre superficie de leptomeninges (fig. 3).

Con el diagnóstico de criptococosis diseminada con extensión cutánea, ganglionar y neurológica se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal, dado que en nuestro centro es la única anfotericina que se utiliza para evitar efectos secundarios, durante 6 semanas, seguido de fluconazol 800 mg/día durante 8 semanas, continuando con 200 mg/día hasta completar un año. Los 4 primeros días se asoció flucitosina al tratamiento, que se suspendió por vómitos persistentes e insistencia familiar. La evolución fue favorable, con recuperación lenta de los trastornos de comportamiento y de la marcha y desaparición de las lesiones cutáneas y encefálicas en la RM de control. Para descartar una inmunosupresión subyacente se solicitó serología de VIH, que fue negativa, y complemento, inmunoglobulinas y test de oxidación de neutrófilos, que fueron normales; sin embargo, se objetivó una disminución severa de linfocitos T, con un déficit de CD4 (137 células/ μ l), confirmado en una segunda determinación a los 10 meses con 140 células/ μ l, lo que hizo que se mantuviera el tratamiento de mantenimiento con fluconazol al menos un año a la espera de una nueva determinación. También se cuantificó la producción de interferón gamma por los linfocitos T CD4 y CD8 ante la estimulación con anti-CD3, que fue normal.

Comentario

La criptococosis diseminada es una micosis sistémica, de distribución universal, causada por un hongo levaduriforme y capsulado llamado *Cryptococcus neoformans* que posee 3 variedades: *grubii*, *neoformans* y *gattii*. Es una infección primordialmente oportunista

que afecta en el 80-90% de los casos a pacientes infectados por el VIH¹. Hasta el 79% de los no infectados por el VIH, según la serie de Pappas, presentan algún tipo de inmunosupresión por tratamientos postrasplante, tumores hematológicos, enfermedades autoinmunes, tratamientos prolongados con corticoides, sarcoidosis o déficit idiopático de CD4². En el caso de nuestro paciente podríamos considerar la toma prolongada de carbamazepina como posible causa del déficit marcado de linfocitos T, ya que encontramos alguna alusión en la literatura a leucopenias y agranulocitosis causada por este fármaco³. En el estudio prospectivo de Chau publicado en 2010, con 58 pacientes no infectados por el VIH con meningitis criptocócica, se solicitaron niveles de CD4 a 20, de los cuales en 9 estaban disminuidos⁴, por lo que consideramos primordial la solicitud de subpoblaciones linfocitarias en VIH negativos con criptococosis.

La infección se adquiere por vía inhalada y se disemina por el organismo a través de la sangre y la linfa, asentando en la mayoría de los casos (65%) en el sistema nervioso central. La presentación cutánea y ganglionar, como en nuestro caso, se encuentra en menos del 5% de los casos y supone una infección diseminada.

El diagnóstico de certeza de la meningoencefalitis criptocócica se puede hacer tanto por cultivo de LCR, que resulta positivo en el 90% de los pacientes no VIH, como por detección de antígeno tanto en LCR, donde es muy sensible y específico, como en sangre, donde es menos sensible⁵. Con respecto a la infección cutánea, el diagnóstico se puede hacer tanto por cultivo directo como por la imagen anatomopatológica de los hongos capsulados intracelulares en los granulomas de la lesión.

El tratamiento de la criptococosis diseminada en pacientes no VIH se basa en una fase de inducción con anfotericina B más flucitosina 4 semanas o, en caso de intolerancia a la flucitosina, como fue el de nuestro paciente, con anfotericina B liposomal 6 semanas. La fase de consolidación se realiza con fluconazol 400-800 mg/día durante 8 semanas, seguida de fluconazol 200 mg/día entre 6 y 12 meses como mantenimiento para evitar recidivas⁶. El pronóstico de los pacientes no infectados por el VIH y no trasplantados que sufren una criptococosis es levemente peor que en los infectados por el VIH o trasplantados. Según la serie de Pappas, de 302 pacientes con criptococosis con una mortalidad global del 21% a los 90 días, el grupo de pacientes sin infección por VIH ni trasplantados (36%) mostró un leve incremento de la mortalidad, siendo del 27% a los 90 días⁷. Dado que nuestro paciente evolucionó de forma muy favorable y que no hay recomendaciones al respecto en la literatura para los pacientes no infectados por VIH, por ahora no se le pautará tratamiento profiláctico indefinido, a la espera de ver la evolución a largo plazo en las revisiones periódicas.

Bibliografía

- Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The Changing epidemiology of cryptococcosis: An update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis.* 2003;**36**:789–94.
- Papas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. *Cryptococcosis* in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;**33**:690–9.
- Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. A review of carbamazepine hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP.* 1990;**24**:1214–9.
- Chau TTH, Mai NH, Phu NH, Nghia HD, Chuong LV, Sinh DX, et al. A prospective descriptive study of cryptococcal meningitis in HIV uninfected patients in Vietnam – high prevalence of *Cryptococcus neoformans* var *grubii* in the absence of underlying disease. *BMC Infect Dis.* 2010;**10**:199.
- Graybill JR, Sobel J, Saag M, Van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al., The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2000;**30**:47–54.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;**50**:291–322.
- Papas PG. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;**124**:61–79.