

## Criptococosis

Mercedes Tello,<sup>1</sup> Ericson Gutiérrez,<sup>2,3</sup> Vilma Béjar,<sup>4</sup> Carlos Galarza,<sup>5</sup> Willy Ramos,<sup>5</sup> Alex G Ortega-Loayza.<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Lima, Peru.

<sup>2</sup> Unidad de Analisis y Generacion de Evidencias en Salud Publica, Instituto Nacional de Salud, Lima, Peru.

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.

<sup>4</sup> Laboratorio de Micología. Instituto de Medicina Tropical “Daniel Alcides Carrion”, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Lima, Peru.

<sup>5</sup> Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Lima, Peru.

<sup>6</sup> Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, Estados Unidos de America.

\* Correo electrónico: aortegaloyza2@mcvh-vcu.edu

Fecha de Recepción: 04-02-2013.

Fecha de Aceptación: 16-07-2013.

### Resumen

La criptococosis es una infección micótica de distribución mundial, producida principalmente por el complejo *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* (*C. neoformans/C. gattii*), ambos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. *C. neoformans* afecta principalmente a personas inmunocomprometidas y *C. gattii* a pacientes inmunocompetentes expuestos a al nicho ecológico del hongo. Por lo general la puerta de entrada es por vía respiratoria y posteriormente se disemina a otras regiones del cuerpo, principalmente el sistema nervioso central. El diagnóstico se realiza por observación directa del hongo, estudios histopatológicos, aislamiento en cultivos y la presencia de antígeno capsular. Las manifestaciones cutáneas pueden ser por inoculación primaria a la piel, denominada criptococosis cutánea primaria o por diseminación hematogena como parte de una enfermedad sistémica, lo que se denomina criptococosis cutánea secundaria. Las principales diferencias son que en la primera existe un antecedente traumático previo, menor porcentaje de pacientes inmunodeprimidos y lesiones únicas o confinadas a las manos o áreas descubiertas. Aunque la incidencia de criptococosis ha disminuido con el tratamiento antirretroviral de gran actividad, aun es prevalente en regiones donde no se accede a este tratamiento, así mismo las manifestaciones cutáneas son difíciles de reconocer por lo que es importante que el médico considere este diagnóstico en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana o pacientes que antecedente traumático expuestos a la ecología del hongo como heces de palomas, tierra o madera en descomposición.

**Palabras clave:** Criptococosis; *Cryptococcus gattii*; *Cryptococcus neoformans*.

### Cryptococcosis

#### Abstract

Cryptococcosis is an opportunistic fungal infection of worldwide distribution, mainly produced by the complex *Cryptococcus neoformans / Cryptococcus gattii*, both are widely distributed in nature, primarily affecting immunocompromised patients. Generally the gateway is through inhalation and later spread to other regions of the body, especially the central nervous system. The diagnosis is performed by direct observation of the fungus, histopathology, culture isolation and the presence of capsular antigen. Cutaneous manifestations may be for primary inoculation to the skin, called primary cutaneous cryptococcosis or for hematogenous spread as part of a systemic disease, which is called secondary cutaneous cryptococcosis. The main differences are a previous trauma, lower percentage of immunocompromised patients and single lesions confined to the hands or bare spots in the first case. Although the incidence of cryptococcosis has decreased with highly active antiretroviral therapy, is still prevalent in regions where there is not access to this treatment, also the skin manifestations are difficult to recognize what is important for the physician to consider this diagnosis in patients with the human immunodeficiency virus or patients with traumatic history exposed to ecology of the fungus as pigeon excreta, soil or decaying wood.

**Key words:** cryptococcosis; *Cryptococcus gattii*; *Cryptococcus neoformans*.

### Introducción

La criptococosis es una infección micótica de distribución mundial causada principalmente por el complejo *Cryptococcus neoformans/C. gattii*, se produce mayormente en pacientes inmunocomprometidos [1]. En la actualidad su incidencia ha disminuido por el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), sin embargo esta aún es alta en regiones sin acceso a TARGA [2]. Las características clínicas también han variado por este tratamiento apreciándose otras manifestaciones como el síndrome de reconstitución inmune en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) [3].

El género *Cryptococcus* incluye alrededor de 100 especies, de las cuales sólo el complejo *Cryptococcus neoformans/C. gattii* son consideradas patógenos para los humanos [4], aunque existen referencias en la literatura de otras especies que causan enfermedad esporádicamente (*C. albidus*, *C. laurentii*, *C. uniguttulatus*, *C. humicola*, *C. curvatus*, *C. luteolus*) [5]. *C. neoformans* está dividido en tres variedades: *C. neoformans* var. *grubii* (Serotipo A), *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo D), e híbridos de ambas variedades (serotipo AD) [6].

*C. gattii* tiene los serotipos B y C además híbridos de *C. gattii* X *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipo BD) y de *C. gattii* X *C. neoformans* var. *grubii* (Serotipo AB) han sido recientemente descritos [6].

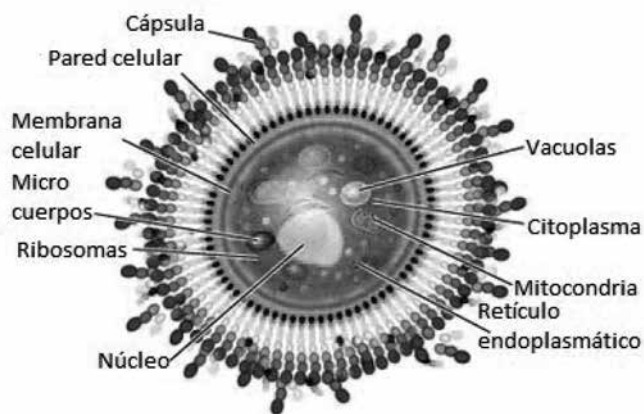
El complejo *Cryptococcus neoformans/C. gattii* puede afectar cualquier región anatómica, pero tienen predilección por el Sistema Nervioso Central (SNC). La infección cutánea puede ser primaria por inculcación directa del hongo en la piel o secundaria por diseminación hematogena desde otras regiones anatómicas. Las manifestaciones cutáneas son muy variadas y existen algunas características para diferenciar la forma primaria de la secundaria, las cuales se exponen posteriormente. La presente revisión se realizó con el objetivo de sintetizar la información actual sobre la epidemiología, microbiología y manifestaciones clínicas de la criptococosis, con énfasis en las manifestaciones cutáneas.

## Etiología

Existen dos estados perfectos o telemórficos (estados de reproducción sexual) los cuales son *Fillobasidiella neoformans* var *neoformans* que se deriva de *Cryptococcus neoformans* y *Fillobasidiella neoformans* var *bacillispora* que se deriva de *Cryptococcus gattii* [7]. El hongo se comporta como heterotálico, encontrándose dos tipos de aislamientos en la naturaleza la variedad "α" y la "a"; más del 95% de los aislamientos clínicos corresponden a la variedad α [8].

En su fase anamorfa los *Cryptococcus* son levaduras redondas u ovals (4-6 μm), rodeadas de una cápsula polisacárida de tamaño variable (Figura 1). Los aislamientos de fuentes ambientales, son por lo general pequeños [4 μm] con cápsula prácticamente inaparente mientras que en los de origen clínico sucede lo contrario ( $\geq 30 \mu\text{m}$ ) [9]. Basado en las diferencias antigénicas de la capsula se identificaron cinco serotipos: A, B, C, D y AD [9]. Entre los factores de patogenicidad de *Cryptococcus* se encuentra la cápsula, la capacidad de adherencia y las proteínas con actividad enzimática como las proteinasas, las fosfolipasas las fenoxilasas y las ureasas [10].

Figura 1. Estructura celular de *Cryptococcus*.



Fuente: Simmer M, Secko S. A peach of a pathogen: *Cryptococcus neoformans*. Disponible en: <http://www.scq.ubc.ca/a-peach-of-a-pathogen-cryptococcus-neoformans/> (The Science Creative Quarterly, 2003, elaborado por Jane Wang, Imagen obtenida bajo licencia de Creative Commons <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/deed.es>)

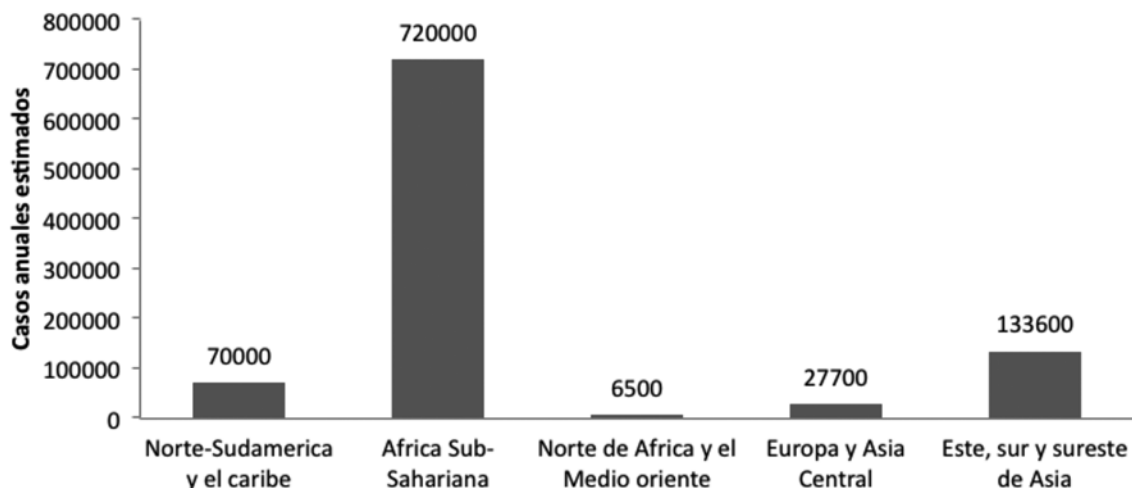
## Epidemiología

*C. neoformans* var. *grubii* es un hongo de distribución universal, que se aísla con facilidad del medio ambiente, principalmente del suelo contaminado con excrementos secos de palomas y otras aves [11]. *C. neoformans* var. *neoformans* es principalmente encontrado en Europa y causa enfermedad con menor frecuencia. Ambas variedades afectan principalmente a pacientes inmunocomprometidos [11]. *C. gattii* es encontrado principalmente en climas tropicales y subtropicales, sin embargo un brote de *C. gattii* en América del Norte indica un cambio drástico en la adaptación de este microorganismo a otros ambientes [12]. *C. gattii* se ha aislado de una gran variedad de fuentes naturales, se le ha asociado a Eucaliptos de la variedad *Eucalyptus camaldulensis* y *Eucalyptus tereticornis*, pero en la actualidad se ha demostrado que más de 32 especies de árboles de diversos géneros y familias pueden albergar a una o más variedades del complejo *C. neoformans*/*C. gattii*. *C. gattii* afecta principalmente a pacientes inmunocompetentes [13].

La incidencia de la criptococosis aumentó con el inicio del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en la década de 1980. Tras el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARGA) desde mediados de 1990, su frecuencia comenzó a disminuir en los países desarrollados. De esta manera un estudio realizado en EEUU (Atlanta, Georgia, y Houston, Texas) demuestra que la incidencia de criptococosis disminuyó de 2,4 - 6,6 % (1992-1993) a 0,2-0,7% (2000) [14], así mismo otro estudio realizado en Francia demuestra una disminución del 46% en la incidencia de criptococosis [15].

Sin embargo en países sin acceso a TARGA la incidencia de criptococosis es aun alta [2]. Así mismo, se reporta que hasta el 6 % de las personas con deterioro de la función de la inmunidad celular debido a otras causas (como neoplasias, lupus eritematoso sistémico, trasplante de órgano sólido o médula ósea, diabetes, sarcoidosis, tratamiento con corticoides u otra medicación inmunosupresora) se encuentran en riesgo de presentar criptococosis [16]. Se estima que actualmente a nivel mundial se presentan más de 1.000.000 de casos anuales de neurocriptococosis con un total de 625.000 fallecidos, la mayoría de los casos provienen de África Subsahariana (Figura 2) [9].

Figura 2. Casos estimados de neurocriptococosis a nivel mundial.



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preventing Deaths Due to Cryptococcus with Targeted Screening. [2].

En los últimos años la criptococosis ha recobrado importancia sobre todo por los recientes brotes de *C. gattii* en Vancouver, Canadá los cuales ocurrieron en pacientes inmunocompetentes [13]. También se han reportado casos de esta cepa en lugares alejados como Puget Sound, Washington [17] e incluso en turistas Europeos que regresaban de Vancouver, dos de ellos después de un largo tiempo desde su retorno [18]. En estos brotes hubo una gran cantidad de afectados por lo que las autoridades de salud declararon esta enfermedad como de notificación obligatoria [19].

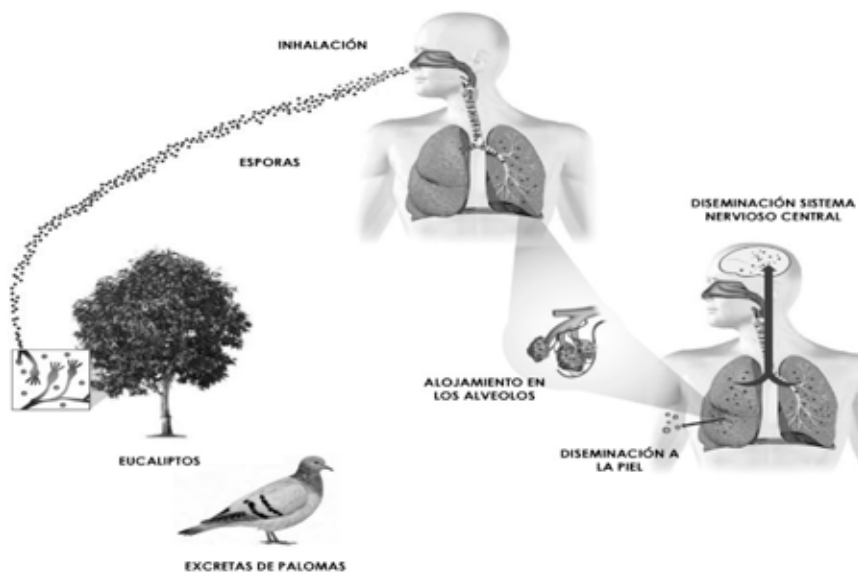
Estudios genéticos demuestran que los brotes ocurridos la costa occidental Canadá y EE.UU. fueron producidos principalmente por el genotipo AFLP5/VGII, a su vez estos aislamientos presentan tres linajes clonales distintos que han sido designados como VGIIa (mayor), VGIIb (menor) y VGIIc (emergente) [20].

Estos genotipos ocasionan mayor letalidad en los animales de experimentación, a su vez, muestran valores de concentración inhibitoria mínima más elevados frente a diversos antifúngicos. Desde finales de 1990 hasta la actualidad cerca de 300 personas han sido afectadas las cuales presentan por lo general cuadros clínicos más tópicos con pobre respuesta al tratamiento [20].

### Fisiopatología

El hongo ingresa al organismo principalmente por la inhalación de esporas (Figura 3), la infección pulmonar es usualmente asintomática o puede resultar en una neumonía autolimitada que se puede resolver en algunas semanas o meses aún en ausencia de tratamiento [21]. Posteriormente se puede diseminar por vía hematogena al sistema nervioso central, hueso, próstata y la piel. La meningitis o las lesiones focales cerebrales constituyen el cuadro clínico más típico. La respuesta del organismo ante la infección depende principalmente de la inmunidad celular [22]. A continuación se describen las principales manifestaciones clínicas de la criptococosis.

**Figura 3.** Mecanismo de infección de *Cryptococcus* (el hongo ingresa principalmente por vía inhalatoria, las fuentes más conocidas son las heces de palomas u otras aves, *C. neoformans* var. *gattii* está asociado a eucaliptos de la variedad *E. camaldulensis* y *E. tereticornis*).



### Características clínicas

#### Pulmonar

El tracto respiratorio es la puerta de entrada más común y las manifestaciones pulmonares abarcan un amplio espectro que va desde hallazgos radiológicos asintomáticos hasta trastornos respiratorios agudos. Pueden presentarse como nódulos, infiltrados lobares, intersticiales, patrón miliar, masas endobronquiales y cavitaciones. La forma localizada pulmonar puede afectar a personas normales o inmunosuprimidas siendo poco frecuente en las primeras [23].

#### Sistema nervioso central

Estudios en ratones demuestran que *Cryptococcus neoformans* cruza la barrera hematoencefálica por migración transcelular a través del endotelio cerebral y posteriormente prolifera en el espacio subaracnoideo [24]. Los pacientes pueden presentar meningitis o meningoencefalitis, que se pueden presentar de manera aguda, subaguda o crónica [25].

En pacientes inmunodeprimidos la respuesta inflamatoria meníngea es escasa, por lo que las formas de presentación son menos sintomáticas que en pacientes inmunocompetentes. Por esta razón frente a un paciente VIH positivo con fiebre, sin foco clínico o escasas manifestaciones clínicas, uno de los planteamientos diagnósticos es la meningoencefalitis por *C. neoformans*. En estos pacientes el líquido cefalo raquídeo (LCR) presenta alteraciones inespecíficas y la presión de apertura está elevada con frecuencia [26].

En caso de los pacientes inmunocompetentes la presentación clínica es severa, ellos se ven afectados principalmente por *C. gattii*. Estas manifestaciones se deben a la reacción inflamatoria producida por los pacientes inmunocompetentes, es habitual la presencia de lesiones

granulomatosas denominados “criptocomas”, las cuales se localizan principalmente a nivel de hemisferios cerebrales, aunque también pueden ser vistos en cerebelo o la medula espinal con menor frecuencia [27]. Estos pacientes tienen usualmente presión intracraneal elevada, signos de focalización, y una mala respuesta a la terapia antifúngica, además el tiempo de presentación de la enfermedad es mucho más largo [28].

#### *Piel*

La criptococosis cutánea puede ser primaria o secundaria, la criptococosis cutánea primaria (CCP) ha sido definida en la literatura como la identificación del *Cryptococcus* en la biopsia o el cultivo de la piel en ausencia de enfermedad diseminada [29]. La criptococosis cutánea secundaria (CCS) se presenta por diseminación hematogena del hongo a la piel, lo que ocurre entre el 10-20% de los casos [30]. La criptococosis primaria ocurre usualmente en áreas de trauma previo como una lesión por un cuerpo extraño o la mordedura de algún animal. Las personas con hobbies u ocupaciones que las exponen a lesionarse en áreas donde existen excrementos de palomas o detritus de árboles tienen mayor probabilidad de presentar CCP [31].

En una serie de 73 pacientes con CCP se demostró que la mitad de los pacientes tuvieron un estado inmunológico normal, en 5 de estos pacientes se realizó la identificación del hongo demostrándose que eran *C. gattii* [32]. Otro estudio realizado en Brasil también demostró que el mayor porcentaje de los pacientes con CCP se aisló *C. gattii* [33]. Las lesiones por *Cryptococcus* son muy variables e incluyen máculas, pápulas tipo molusco contagioso [34], pústulas y lesiones simuladoras de herpes (simple y zoster) [35], equimosis, púrpura palpable [36] y lesiones simuladoras de sarcoma de Kaposi [37], nódulos subcutáneos [38], úlceras tipo pioderma gangrenoso [39], lesiones granulomatosas [38], gomas, abscesos y lesiones pseudotumorales [38], lesiones de tipo rinofima [40] y celulitis [41].

Neuville et al. [42] propusieron una serie de características para diferenciar entre la CCP y la CCS, en el primer caso los pacientes son de mayor edad, con menor porcentaje de inmunosupresión, antecedente traumático previo frecuente y lesiones solitarias o confinadas a las manos o áreas descubiertas. Por el contrario en la CCS las lesiones suelen ser múltiples y dispersas, ubicadas tanto en áreas del cuerpo expuestas y no expuestas, principalmente en la cabeza y cuello.

#### *Ocular*

Más del 50% de pacientes con neurocriptococosis presentan manifestaciones neurooftalmológicas siendo la más frecuente el papiledema secundario a la meningitis. Sólo un 5% de las meningitis se asocian a afectación intraocular, por lo que la coroiditis es infrecuente [43].

La coroiditis suele ser multifocal y bilateral con lesiones numerales blanco-amarillentas de tamaño variable la cual suele asociar papiledema. La vitritis es característica pero muy rara (diagnóstico diferencial con *Pneumocystis jirovecii*) e indicaría evolución a endoftalmitis. Normalmente son asintomáticas o cursan con leve disminución de la agudeza visual, mientras que las disminuciones importantes se asocian a una neuritis por infiltración directa del nervio óptico. Otras manifestaciones oculares menos frecuentes son: granulomas en párpados, iris, cámara anterior, limbo y conjuntiva [43].

#### *Otros*

*C. neoformans* puede afectar la próstata la cual es considerada como un reservorio importante en el hombre [44]. No obstante,

*C. neoformans* puede llegar a cualquier parte del cuerpo durante el proceso de diseminación hematogena con manifestaciones propias de cada localización [45].

#### **Síndrome de reconstitución inmune**

El síndrome de reconstitución inmune (SRI) es un cuadro clínico que se define como inicio o empeoramiento temporal de un proceso infeccioso o tumoral correctamente tratado como consecuencia de la mejora de la respuesta inmunitaria. Ha sido descrito en pacientes con diagnóstico de SIDA que han iniciado recientemente TARGA, presentándose habitualmente entre las 4-6 semanas del inicio del tratamiento antifúngico [46]. Además de los pacientes que reciben TARGA también se ha descrito en pacientes trasplantados (4% de los casos). Los pacientes que reciben combinación de micofenolato, tacrolimus y prednisona tienen más probabilidades de desarrollar este síndrome [47]. En el SRI se han descrito muchas manifestaciones clínicas pero los signos y síntomas más frecuentes son meningitis aséptica, linfadenitis, celulitis, hidrocefalia, nódulos pulmonares y la aparición de granulomas en biopsias pulmonares y cerebrales [46,47].

#### **Diagnóstico**

El diagnóstico microbiológico de la criptococosis se basa en el examen microscópico directo de la muestra, el aislamiento de la levadura así como la realización de pruebas bioquímicas y serológicas. El hongo puede ser observado en preparaciones en fresco mediante montaje con tinta china diluida en solución salina o a la observación con microscopio contraste de fase, habiéndose tomado una muestra de 3 a 5 ml de líquido cefalorraquídeo (LCR). Con esta preparación se observa la presencia de células esféricas, rodeadas por un gran halo claro que corresponde a la cápsula [48]. El diagnóstico de la forma cutánea requiere de la visualización del hongo por medio de la escarificación de las lesiones o la toma de biopsia. El primer procedimiento tiene la ventaja de la mayor rapidez en la obtención de resultados. La visualización del hongo en las escarificaciones se realiza habitualmente mediante la coloración de Giemsa. En el resultado de la biopsia se observa un marcado infiltrado dérmico granulomatoso con múltiples microorganismos encapsulados visibles mediante tinciones especiales (mucicarmín, PAS, azul alcian o metenamina plata) [49].

El método de aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con gamma-globulina de conejo anti-polisacárido capsular de *C. neoformans* se puede realizar tanto en suero como en LCR, con fines diagnósticos y de monitoreo de la terapia. Tiene una sensibilidad cercana al 95% y una especificidad entre 93 y 100% [50]. Sin embargo con esta técnica pueden producirse falsos positivos por el factor reumatoideo y la infección con *Trichosporum Beigelii* y falsos negativos por existir escasos *Cryptococcus*, cepas mal o no encapsuladas, o el fenómeno prozona [50].

#### **Cultivos**

El cultivo de la levadura proveniente de sangre y líquido cefalorraquídeo se realiza en Agar Saboraud con antibióticos como el cloranfenicol, no debe usarse la cicloheximida porque inhibe algunas cepas del hongo. La temperatura óptima para su crecimiento es de 37° aunque también crecen a 25°C. [51] Produce colonias lisas de textura mucosa y coloración blanco cremosa. *C. neoformans* se desarrolla bien en medios bacteriológicos generales como agar sangre, Ruiz Castañeda y medios líquidos para hemocultivos [52]. Para muestras contaminadas como las provenientes de vías respiratorias o muestras ambientales se usan medios especiales selectivos como son el medio de Guizotia abyssinica (niger), también conocido como medio Staib, el ácido cafeico o el medio Pal que usa un extracto acuoso de semillas de Girasol (*Helianthus annuus*) [50]. En estos medios *C. neoformans*

sintetiza la enzima fenoloxidasa que cataliza la oxidación de unos sustratos difenólicos en productos similares a la melanina. En estos medios las colonias se observan de un color pardo que permiten diferenciarlas de otras levaduras como las cándidas u otras especies de *Cryptococcus* [51].

#### **Diferenciación entre *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii***

La identificación específica del complejo *C. neoformans/C. gattii* requiere de estudios fisiológicos como pruebas de asimilación y utilización de azúcares como el inositol, asimilación de creatinina y la producción de ureasa [51]. Para diferenciar entre las especies de *C. neoformans* y *C. gattii* se utiliza principalmente el medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB), dicha prueba se fundamenta en la particularidad que presenta *C. gattii* de ser resistente a la L-canavanina (aminoácido natural estructuralmente similar a la L-arginina), el cual es degradado por las cepas de esta variedad, liberando amonio como compuesto final [53]. El amonio en el medio eleva el pH del mismo, que pasa de 5,8 a 7 o más, virando el color del medio de amarillo verdoso a un azul de cobalto, por la presencia de azul de bromotimol [53].

También han sido descritos otros métodos con este fin como la asimilación de la D-prolina y el D-tripofano el cual se basa en la capacidad de *C. gattii* de utilizar estos componentes como única fuente de nitrógeno [54].

#### **Biología molecular de *Cryptococcus***

En la actualidad se realizan pruebas moleculares para la identificación y diferenciación del del complejo *C. neoformans/C. gattii*, estas han permitido agruparlas de acuerdo a sus patrones moleculares. Dentro de estas técnicas predominan la PCR huella digital con iniciadores universales como el M13, (GACA)<sup>4</sup> y (GTG)<sup>5</sup>, el análisis del polimorfismo en longitud de fragmentos amplificados (AFLP), el análisis del polimorfismo en longitud de fragmentos de restricción (RFLP) de los genes URA5 y PLB1 y la tipificación de secuencias multilocus (MLST) empleando siete genes conservados (CAP59, GPD1, LAC1, PLB1, SOD1, URA5 y la región IGS1) [55].

Estas pruebas han determinado 10 genotipos principales, para *C. neoformans* var. *grubii* tenemos el genotipo VNI/AFLP1, VNII/VNIB/AFLP1A, VNII/AFLP1B para *C. neoformans* var. *neoformans* el genotipo VNIV/AFLP2 y para el híbrido AD el genotipo VNIII/AFLP3. Para *C. gattii* tenemos para el serotipo C, los genotipos VGI/AFLP4, VGII/AFLP6, VGIV/AFLP10 y para el serotipo B el VGIII/AFLP5 y VGIV/AFLP7 [55].

De acuerdo a estos patrones un estudio demostró que que el genotipo VNI/AFLP1 representa el 68.2% de los aislamientos clínicos y ambientales provenientes de 8 países latinoamericanos y España [56]. En Amazonas, Brasil [57] el 77.5% de los aislamientos fueron identificados como VNI/AFLP1 (*C. neoformans* var. *grubii*) y el 22,5% VGII/AFLP6 (*C. gattii*), en Goiania, Brasil el 97% de aislamientos fueron VNI/AFLP1 y el 3% VGIII/AFLP5 (*C. gattii*) [58]. En un estudio realizado en 5 regiones de Colombia el 91% de los aislamientos clínicos y el 44,2% de los aislamientos ambientales fueron del serotipo A de los cuales el 98% fueron del genotipo VNI/AFLP1 [59].

#### **Diagnóstico diferencial**

La meningitis por *Cryptococcus* puede ser similar a la producida por tuberculosis, si se presenta de manera más aguda puede ser confundida con meningitis viral, los criptococcosis también son similares radiológicamente con tuberculomas o gliomas [60].

La criptococosis pulmonar crónica puede ser confundida con tumores, la forma aguda puede ser similar a una neumonía bacteriana aguda. Las formas diseminadas pueden ser similares a tuberculosis miliar en pacientes VIH positivos quienes tienen un conteo de CD4+ menor a 250 células/mL [61].

El diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas o mucosas debería hacerse con molusco contagioso, herpes, histoplasmosis, tuberculosis, citomegalovirus y sífilis secundaria o terciaria. En lesiones ulceradas la criptococosis puede ser confundida con neoplasias cutáneas [61].

#### **Tratamiento**

En formas leves sin compromiso del SNC usualmente se utiliza fluconazol vía oral 400 mg diariamente por 6 a 12 semanas. Itraconazol puede ser utilizado pero es menos efectivo [62]. En casos severos con compromiso del SNC, para pacientes con VIH, se indica una primera fase de inducción con anfotericina B vía endovenosa (VE) a dosis de 0,7 mg/kg diario combinado con 5-fluocitosina VE a dosis de 100 mg/kg (la combinación con 5-fluocitosina ayuda a una esterilización más rápida del LCR), divididos en cuatro dosis, por dos semanas, seguidos por una fase de mantenimiento con fluconazol 400 a 800 mg vía oral (VO) diarios por un mínimo de 8 semanas [63].

Para pacientes sin VIH con compromiso del SNC la fase de inducción se prolonga por 4 semanas, pudiendo sustituirse el anfotericin B por anfotericin B liposomal las últimas dos semanas, esto en pacientes en los cuales el LCR se torna estéril a las dos semanas, si no se logra la esterilización del LCR y el paciente presenta complicaciones neurológicas la fase de inducción se prolonga por 6 semanas [63].

La mayoría de los países de América Latina no cuentan con 5-fluocitosina, por lo que se usan otras alternativas de tratamiento. En Colombia, según protocolo de estudio y manejo de pacientes con criptococosis [64], se establece que en caso de no contar con 5-fluocitosina se puede utilizar anfotericina B 0,7 mg/kg de peso/día IV + fluconazol 800 mg/día VO durante 2 semanas en la fase de inducción. En la fase de mantenimiento se utiliza fluconazol 800 mg/día VO por un mínimo de 8 semanas. En Argentina [65] se utiliza también la asociación de anfotericina B (0,7 mg/kg/día) con fluconazol (400 mg/12 h), como tratamiento inicial. En Perú [66] un estudio demostró que la dosis de anfotericin B 0,7 mg/kg de peso/día IV, por dos a tres semanas, seguidos por fluconazol 400 mg/día VO por 7 a 8 semanas, produjo la esterilización del LCR en el 25% y 68% de los 47 pacientes evaluados a las 2 y 10 semanas respectivamente.

En cuanto a los nuevos tratamientos, actualmente se cuenta con limitada información sobre la utilidad de los nuevos triazoles, voriconazol y posaconazol para el tratamiento de la criptococosis [62].

En los pacientes con VIH que han completado las 10 semanas de tratamiento se les debe administrar una dosis de fluconazol 200mg/d de manera permanente o hasta que se produzca una mejora de su inmunidad como consecuencia del TARGA (profilaxis secundaria) [62]. En caso la presión del LCR sea  $\geq 25$  cm H<sub>2</sub>O y existan síntomas de hipertensión intracraneana, se deben realizar punciones lumbares terapéuticas diarias buscando la disminución de la presión en un 50% [67].

#### **Conclusiones**

La incidencia de criptococosis ha disminuido por la TARGA, aunque estos últimos años esta enfermedad ha recobrado importancia por el aumento de casos en pacientes inmunocompetentes afectados con *C. gattii*. Los estudios de biología molecular han determinado que

el genotipo VNI/AFLP1 (*C. neoformans* var. *grubii*) es aislado con mayor frecuencia en pacientes de países latinoamericanos, aunque también se ha publicado la presencia de *C. gattii*. Los reportes de casos muestran que en la criptococosis cutánea primaria se aísla con mayor frecuencia *C. gattii*, lo que se puede explicar porque la mayoría de los pacientes afectados son inmunocompetentes que se han expuesto al nicho ecológico de *C. gattii*. En cambio la criptococosis cutánea secundaria se produce principalmente en pacientes inmunodeprimidos los cuales se ven afectados en su mayoría por *C. neoformans*, sin embargo más estudios se necesitan para esclarecer la fisiopatología de la criptococosis cutánea.

### Agradecimientos

Mercedes Tello es becaria del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología del Perú (CONCYTEC), Ericson Gutiérrez es becario de la Agencia Belga de Desarrollo CTB-Perú (L11PER016). Ninguna de estas agencias tuvo influencia en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Referencias

1. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 2006; 20:507-44.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preventing Deaths Due to *Cryptococcus* with Targeted Screening. Disponible en: <http://www.cdc.gov/fungal/pdf/at-a-glance-508c.pdf>
3. Martín E, Aller AI. Aspectos microbiológicos de la criptococosis en la era post-TARGA. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28(Supl 1):40-45.
4. Kurtzman CP, Fell JW, Boekhout T (2011) The Yeasts, A taxonomic study. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science.
5. Bernal-Martinez L, Gomez-Lopez A, Castelli MV, Mesa-Arango AC, Zaragoza O, Rodriguez-Tudela JL, et al. Susceptibility profile of clinical isolates of non-*Cryptococcus neoformans*/non-*Cryptococcus gattii* *Cryptococcus* species and literature review. Med Mycol 2010;48(1):90-6.
6. Guinea J, Hagen F, Peláez T, Boekhout T, Tahoune H, Torres-Narbona M, Bouza E. Antifungal susceptibility, serotyping, and genotyping of clinical *Cryptococcus neoformans* isolates collected during 18 years in a single institution in Madrid, Spain. Med Mycol 2010; 48:942-8.
7. Li SS, Mody CH. *Cryptococcus*. Proc Am Thorac Soc 2010;7(3):186-96.
8. Perez J. La criptococosis: De enfermedad esporádica a re-emergente. Biosalud 2003; 2: 51-64.
9. Kronstad JW, Attarian R, Cadieux B, Choi J, D'Souza CA, Griffiths J, et al. Expanding fungal pathogenesis: *Cryptococcus* breaks out of the opportunistic box. Nat Rev Microbiol. 2011;9(3):193-203.
10. Sánchez A, Escandón P, Castañeda E. In vitro determination of virulence factors activity associated with several *Cryptococcus neoformans* clinical isolates. Rev Iberoam Micol 2008; 25:145-9.
11. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. J Clin Microbiol. 1999; 37:838-40.
12. Kidd SE, Bach PJ, Hingston AO, et al. *Cryptococcus gattii* dispersal mechanisms, British Columbia, Canada. Emerg Infect Dis 2007; 13:51-7.
13. Hagen F, Boekhout T. The Search for the Natural Habitat of *Cryptococcus gattii*. Mycopathologia 2010; 170:209-11.
14. 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 Mar 15;36(6):789-94.
15. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont B, Lortholary O. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART eras. AIDS 2004;18(3):555-62.
16. Levitz SM, Boekhout T. *Cryptococcus*: The once-sleeping giant is fully awake. FEMS Yeast 2006; 6: 461-2.
17. Upton A, Fraser JA, Kidd SE, et al. First contemporary case of human infection with *Cryptococcus gattii* in Puget Sound: evidence for spread of the Vancouver Island outbreak. J Clin Microbiol. 2007; 45:3086-8.
18. Georgi A, Schneemann M, Tintelnot K, Calligaris-Maibach RC, Meyer S, Weber R, Bosshard PP. *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis in an immunocompetent person 13 months after exposure. Infection 2009; 37:370-3.
19. Hagen F, van Assen S, Luijckx GJ, Boekhout T, Kampinga GA. Activated dormant *Cryptococcus gattii* infection in a Dutch tourist who visited Vancouver Island (Canada): a molecular epidemiological approach. Med Mycol 2010; 48:528-31.
20. Harris J, Lockhart S, Chiller T. *Cryptococcus gattii*: where do we go from here? Med Mycol. 2012;50(2):113-29.
21. Liu TB, Perlin DS, Xue C. Molecular mechanisms of cryptococcal meningitis. Virulence 2012; 3(2):173-81.
22. Padilla M, Navarrete G, Perez S, Villanueva T, Alfaro P. Cryptococcosis diseminada asociada con VIH. Dermatol Rev Mex 2012;56(2):126-131.
23. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Pulmonary cryptococcosis. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32:727-34.
24. Chang YC, Stins MF, McCaffery MJ, et al. Cryptococcal yeast cells invade the central nervous system via transcellular penetration of the blood-brain barrier. Infect Immun 2004 ;72(9):4985-95.
25. Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM, et al. The poor prognosis of central nervous system cryptococcosis among nonimmunosuppressed patients: a call for better disease recognition and evaluation of adjuncts to antifungal therapy. Clin Infect Dis 2006; 42(10):1443-7.
26. Rodríguez M, Vacarezza M, Savio E. Meningitis por *Cryptococcus neoformans*-Experiencia clínica y consideraciones terapéuticas. Rev Panam Infectol 2004;6: 34-40.
27. Shen CC, Cheng WY, Yang MY. Isolated intramedullary cryptococcal granuloma of the conus medullaris: case report and review of the literature. Scand J Infect Dis 2006; 38(6-7):562-5.
28. Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Mylonakis E. Update on the epidemiology and management of cryptococcal meningitis. Expert Opin Pharmacother 2012; 13(6):783-9.
29. Posada C, De-la-Torre C, González-Sixto B, Cruces MJ. Criptococosis cutánea primaria en paciente oncológico siguiendo un patrón esporotricóide. Actas Dermosifiliogr 2009;100:77-83.
30. Bordel-Gómez MT, Zafra-Cobo MI, Cardenoso-Álvarez ME, Sánchez-Estella J, Martín-Arribas MI. Celulitis necrotizante como primera manifestación de una criptococosis diseminada. Actas Dermosifiliogr 2011; 102 :297-9.
31. Lu YY, Wu CS, Hong CH. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent man: A case report. Dermatologica sinica 2013. En prensa.
32. Christanson JC, Engber W, Andes D. Primary cutaneous cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised hosts. Med Mycol 2003; 41: 177-88.

33. Marques SA, Bastazini I Jr, Martins AL, Barreto JA, Barbieri D'Elia MP, Lastória JC, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in Brazil: report of 11 cases in immunocompetent and immunosuppressed patients. *Int J Dermatol* 2012; 51(7):780-4.
34. Azon-Masoliver A, Gonzalez-Clemente J, Pedrol E, Lecha M, Mensa J, Mascaró JM. Herpetiform and mollusca contagiosa-like cutaneous cryptococcosis in a patient with AIDS. *Br J Dermatol* 1989;121(5):665-7.
35. Manrique P, Mayo J, Álvarez JA, Ganchegui X, Zabalza I, Flores M. Polymorphous cutaneous cryptococcosis: nodular, herpes-like and molluscum-like lesions in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:122-4.
36. Greene MH, Macher AM, Hernández AD, et al. Disseminated cryptococcosis presenting as palpable purpura. *Arch Intern Med* 1978;138:1412-3.
37. Glassman SJ, Hale MJ. Cutaneous cryptococcosis and Kaposi's sarcoma occurring in the same lesions in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1995;20(6):480-6.
38. Manfredi R, Mazzoni A, Naneti, et al. Morphologic features and clinical significance of skin involvement in patient with AIDS-related cryptococcosis. *Acta Derm Venereol* 1996;76:72-4.
39. Massa MC, Doyle JA. Cutaneous cryptococcosis simulating pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:32-6.
40. Mares M, Sartori MT, Carretta M, et al. A rhinophyma-like cryptococcal infection as an early manifestations of AIDS in a hemophilia B patient. *Acta Haematol* 1990; 84:101-3.
41. Anderson DJ, Schmidt C, Goodman J, Pomeroy C. Cryptococcal disease presenting as cellulitis. *Clin Infect Dis* 1992;14:666-72.
42. Neuville S, Dromer F, Morin O, Du pont B, Ronin O, Lortholary O. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis* 2003;36:519-23.
43. Fernández MC, Pérez E, Gálvez A, Bonales J. Coroiditis criptocócica en un paciente con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003; 78(2): 103-5.
44. Shah VB, Pati PA, Agrawa V, Kaswan HK. Primary cryptococcal prostatitis--rare occurrence. *J Assoc Physicians India* 2012;60:57-9.
45. Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. ASM Press, Washington DC 1998.
46. Pontello N, Gleichgerrcht E, Facundo M, Sinay V. Criptococosis meníngea en inmunosuprimidos: rol del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. *Neurol Arg* 2012;04:31-4.
47. Martínez-Baltanás A, Cuadrado JM, Jover F, Roig P. Criptococosis meníngea como manifestación de síndrome de reconstitución inmunitaria. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2005;23: 247-8.
48. Martín-Mazuelos E, Valverde-Conde A. Criptococosis: Diagnóstico microbiológico y estudio de la sensibilidad in vitro. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en: <http://www.seimc.org/control/revisiones/micologia/cripto.pdf>
49. Bava A, Trombetta L, Galache V, Zuliani M, Troncoso A. Diagnóstico de criptococosis a partir de lesiones cutáneas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44 (1): 33-6
50. Guzman A. Importancia del laboratorio en el diagnóstico de las micosis invasoras. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (1): 39-47.
51. Baró T. Epidemiología de la cryptococcosis en España. Caracterización de los aislamientos de *Cryptococcus neoformans*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona 2003. <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3864/mtbt1de2.pdf?sequence=1>
52. Bava A, Zuliani M. Desarrollo de *Cryptococcus neoformans* en medios de cultivo empleados para diagnóstico bacteriológico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2009; 43 (2): 195-9.
53. Pérez C, Hernández Y, Colella MT, Roselló A, Hartung-de-Capriles C, Olaizola C et al. Identificación de *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* mediante el uso del medio canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB). *Rev Soc Ven Microbiol* 2003; 23(2): 158-162.
54. Friedman M, Levin C. Nutritional and medicinal aspects of d-amino acids. *Amino Acids* 2012; 42(5): 1553-82
55. Escandón P, Montilla A. Tipificación molecular de aislamientos del complejo *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*. *Infectio* 2010; 14(S2): S127-S130
56. Meyer W, Castañeda A, Jackson S, Huynh M, Castañeda E; IberoAmerican Cryptococcal Study Group. Molecular typing of IberoAmerican *Cryptococcus neoformans* isolates. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:189-95.
57. Da Silva BK, Freire AK, Bentes Ados S, Sampaio Ide L, Santos LO, Dos Santos MS, De Souza JV. Characterization of clinical isolates of the *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* species complex from the Amazonas State in Brazil. *Rev Iberoam Micol* 2012; 29:40-3.
58. Souza LK, Souza Junior AH, Costa CR, Faganello J, Vainstein MH, Chagas AL, et al. Molecular typing and antifungal susceptibility of clinical and environmental *Cryptococcus neoformans* species complex isolates in Goiania, Brazil. *Mycoses* 2010; 53:62-7.
59. Escandón P, Sánchez A, Martínez M, Meyer W, Castañeda E. Molecular epidemiology of clinical and environmental isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex reveals a high genetic diversity and the presence of the molecular type VGII mating type a in Colombia. *FEMS Yeast Res* 2006; 6(4):625-35.
60. Gutierrez EL, Valqui W, Vilchez L, Evangelista L, Crispin S, Tello M, et al. *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis in an HIV-negative patient from the Peruvian Andes. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43(4):469-71.
61. Negroni R. Cryptococcosis. *Clin Dermatol* 2012; 30(6):599-609.
62. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-4):1-207.
63. 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(3):291-322.
64. Castañeda E, Lizarazo J. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. *Infectio* 2012; 16 (Supl 3): 123-125.
65. Negroni R, Arechavala A, Maiolo E, Bianchi M, Santiso G, Lehmann E. Problemas clínicos en micología médica: problema número 41. *Rev Iberoam Micol* 2011; 28(1):53-55
66. Dammert P, Bustamante B, Ticona E, Llanos-Cuentas A, Huaroto L, Chávez VM, Campos PE. Treatment of cryptococcal meningitis in Peruvian AIDS patients using amphotericin B and fluconazole. *J Infect* 2008; 57:260-5.
67. Lizarazo J, Castañeda E. Consideraciones sobre la criptococosis en los pacientes con SIDA. *Infectio* 2012; 16(Supl 3): 94-99.