

# Criptococosis

## Revisión de la enfermedad con énfasis en las lesiones cutáneas de pacientes con sida

René A. Rodríguez

Perla Furman

Gerzain Rodríguez

### RESUMEN

**L**a criptococosis es una micosis multisistémica causada por *Cryptococcus neoformans*, que se ha convertido en una de las primeras causas de enfermedad en inmunosuprimidos.

Nuestro objetivo es revisar la criptococosis en Colombia, enfatizando las características del hongo, las condiciones predisponentes de la enfermedad y su expresión en la piel, especialmente en pacientes con sida.

Revisamos la literatura nacional e internacional, incluyendo los datos del grupo colombiano de estudio de la criptococosis, aunados a la experiencia institucional de los autores.

La causa predisponente más frecuente en nuestro medio es la inmunosupresión por sida, seguida del uso de corticoides y del lupus eritematoso sistémico. Hay un porcentaje importante de casos sin causa predisponente conocida. La criptococosis es la principal causa de meningoencefalitis micótica en el mundo y puede comprometer otros órganos como pulmón, ganglios linfáticos, riñón, hueso y próstata. La piel se afecta en un 10% de los casos, compromiso que puede preceder o acompañar las manifestaciones multisistémicas. El diagnóstico se confirma con el estudio del LCR y otras secreciones corporales infectadas. El examen directo con tinta china y el cultivo muestran tasas de sensibilidad y especificidad cercanas al 90%. Los estudios de

aglutinación de látex en LCR y suero son rápidos, sensibles y específicos, en especial en infecciones diseminadas. El diagnóstico de las lesiones cutáneas se puede hacer con la tinción negativa con tinta china y con la biopsia que demuestran las levaduras. Los tratamientos incluyen: anfotericina B, fluconazol e itraconazol; en pacientes inmunosuprimidos es necesario instaurar terapia supresiva con triazoles mientras persista el estado de inmunosupresión.

**Palabras clave:** criptococosis, criptococosis cutánea, criptococosis y sida.

### DEFINICIÓN

Es una micosis sistémica, aguda, subaguda o crónica, que afecta principalmente el cerebro, las meninges, los pulmones, los huesos, los ganglios linfáticos y la piel, ocasionada por el hongo encapsulado *Cryptococcus neoformans*. En los portadores del VIH se considera una infección oportunista, marcadora de sida y potencialmente mortal.<sup>1,2</sup>

### ETIOPATOGENIA

En los tejidos, *C. neoformans* es un hongo pleomórfico, redondeado, oval, elíptico o con figuras en medialuna, de 4 a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro, usualmente intracelular, en el citoplasma de los macrófagos o de las células endoteliales. Es uninucleado con nucléolo prominente y en su citoplasma contiene abundantes ribosomas, mitocondrias y vacuolas. Por fuera de la membrana plasmática muestra una pared celular de pocas micras de espesor, que se tiñe intensamente con las coloraciones de PAS y plata-metenamina (Gomori); se continúa con la gruesa y característica cápsula de polisacáridos, densa, con fibrillas tortuosas y estructuras tubulares,<sup>3,4</sup> compuesta por mucopolisacáridos, principalmente glucoronoxilomanan, antígeno que determina los serotipos.<sup>5,6</sup> Posee diversas enzimas como proteasas, fosfolipasas y ureasas, que, junto con su fácil crecimiento a 37°C y la gruesa cápsula de polisacáridos, constituyen fac-

René A. Rodríguez, Docente Dermatología, Universidad El Bosque, Bogotá.

Perla Furman, Residente Dermatología, Universidad El Bosque, Bogotá.

Gerzain Rodríguez, Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud; Docente Patología, Universidad Nacional, Bogotá.

Correspondencia: Gerzain Rodríguez. A.A. 80334 Bogotá, Colombia. Fax: 222 3055, 222 0194. E-mail: grodriguez@ins.gov.co

tores de virulencia, a los cuales se une la enzima difenol-oxidasa, que le permite sintetizar melanina, pigmento que de la misma manera que en los humanos permite neutralizar radicales libres tóxicos para el hongo, actuando como antioxidante y lo protege de la inactivación por la luz ultravioleta; explica que el germen se tiña y delimite bien con la coloración de Masson-Fontana.<sup>3</sup>

Hay tres variedades de *C. neoformans* con cinco serotipos: *grubii*, con el serotipo A; *neoformans*, con los D y AD; y *gattii* con los B y C.<sup>5,7,8</sup> Estos serotipos tienen importancia epidemiológica y patogénica; por ejemplo, la variedad *gattii* produce lesiones cerebrales y oculares importantes, graves, de más difícil tratamiento y afecta a pacientes sin inmunosupresión en áreas tropicales en donde es responsable del 30% al 100% de los casos.<sup>8-10</sup> La enfermedad por esta variedad se considera primaria y no oportunista;<sup>8</sup> en los pacientes inmunosuprimidos la variedad *grubii* (serotipo A) produce el 70% de las infecciones oportunistas en varias zonas del mundo, el 90% en Colombia;<sup>11</sup> el serotipo D puede producir lesiones localizadas, cutáneas, sin compromiso generalizado.<sup>7</sup> Se ha desarrollado un método inmunohistoquímico que permite identificar estas variedades y serotipos en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina, que tendrá importantes aplicaciones retrospectivas y prospectivas.<sup>12</sup> Las diferencias moleculares y genéticas de estos serotipos son tan marcadas que probablemente terminarán clasificados como especies diferentes.<sup>8,13</sup>

*C. neoformans* es un hongo de distribución mundial con ciertos hábitats preferidos que inicialmente se demostraron en las excretas de palomas. La variedad *grubii* predomina en estas excretas y en las de otras aves;<sup>14</sup> la variedad *gattii*, serotipo B, se ha aislado de semillas y detritus de *Eucalyptus*, primero en Australia y luego en otros países como México y Brasil.<sup>5,8,11-13</sup> En Colombia se identificó la variedad *grubii* en el 95% de 370 aislamientos clínicos, y el serotipo B de la variedad *gattii* en el 5%;<sup>11</sup> el 61% de los aislamientos clínicos de la variedad *gattii*, serotipo B, se han hecho en Cú-

cuta.<sup>9</sup> El serotipo C se aisló también de detritus de almendros (*Terminalia catappa*).<sup>6,15</sup> El hongo se ha aislado ocasionalmente de frutas, leche de ganado con mastitis, de excrementos humanos<sup>16</sup> y de la garganta de personas sanas, hallazgos no suficientemente confirmados. Se adquiere por inhalación de las levaduras infectantes que colonizan los alvéolos pulmonares e infectan los macrófagos alveolares; éstos migran a los ganglios linfáticos regionales y desde allí el hongo puede hacer diseminación hematogena.<sup>1,2</sup>

La evolución natural de la enfermedad no se conoce en su totalidad. Además de la inhalación de las blastoconidias aerosolisadas del microorganismo, otras vías posibles de infección son el tracto gastrointestinal, por ingestión de alimentos contaminados, y a través de la piel por inoculación del hongo, puertas de entrada consideradas excepcionales.<sup>17-20</sup> También se ha planteado que la criptococosis sea una infección de transmisión sexual, puesto que la próstata es un reservorio importante del hongo. Éste se puede cultivar de la materia fecal y de la orina y la entidad es más frecuente en hombres jóvenes, sexualmente activos,<sup>1,16,21</sup> pero la transmisión persona a persona no está comprobada, salvo por la excepcional ocurrencia a partir de trasplante de órganos.

Sea cual sea la vía de infección, el hongo se encapsula dentro del huésped, lo que le confiere virulencia e induce la activación del complemento, principalmente del C3, y la producción de IgG e IgM que sirven como opsoninas.<sup>3</sup> Una vez opsonizado, es fagocitado por los macrófagos, en donde su multiplicación es rápida. Se disemina por vía hematogena con mayor frecuencia al sistema nervioso central y origina una meningoencefalitis. Del foco inicial pulmonar el hongo se puede diseminar no sólo al SNC sino a la piel, el hueso, el riñón y la próstata. La lesión pulmonar inicial puede ser discreta y aun pasar inadvertida.<sup>3,16</sup>

## RESPUESTA INMUNE E INFECCIÓN CON VIH

Para que un huésped pueda contrarrestar la infección por *C. neoformans* es indispensable una respuesta inmune celular adecuada. Ésta es la más afectada en los pacientes infectados con el VIH, que presentan una disminución de los linfocitos T CD4, necesarios para facilitar la fagocitosis y la destrucción del hongo por parte de los fagocitos.<sup>16,21,22</sup> Los macrófagos infectados por el VIH no sufren daño citopático, sino que sirven como reservorio del virus; su insuficiencia para destruir el *C. neoformans* es concomitante con la respuesta inadecuada de los LT contra el hongo.<sup>23</sup> También, los macrófagos infectados por el VIH tienen disminu-

\* El nombre *grubii* para esta variedad se escogió para honrar al médico y científico David Grubii, quien fue el primero en demostrar el origen micótico de las infecciones cutáneas por dermatofitos.<sup>5</sup> La variedad *gattii* se nombró así para reconocer el trabajo del primer autor que demostró esta variedad del hongo en un niño africano con meningoencefalitis criptocócica en 1970 (Gatti F, Eckels R. An atypical strain of *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Villemin. Part. 1. Description of the disease and of the strain. *Ann Soc Bel Med Trop* 1970; 50: 689-694).

## Criptococosis

da su capacidad fagocítica y fungicida, por efecto inhibitorio inducido por la glicoproteína 120 del VIH,<sup>23</sup> que afecta al macrófago en varios puntos: 1) Se une a su receptor CD4, impidiendo la "comunicación" con los linfocitos; 2) Inhibe sus mecanismos oxidativos, lo que facilita la supervivencia del hongo dentro de la célula; 3) Acidifica el pH del fagolisosoma, lo que limita la actividad enzimática de las hidrolasas<sup>24</sup> y 4) Induce la producción de interleukina 10 por los monocitos, la que disminuye la habilidad de los mismos para destruir patógenos intracelulares, al propiciar una respuesta TH2.<sup>16,23</sup> La cápsula y su antígeno glucoronoxilomano enmascaran los anticuerpos opsonizadores. Como el antígeno capsular es abundante en los fluidos corporales, se forman complejos antígeno-anticuerpo que dificultan la fagocitosis.<sup>23</sup> Además, hay una alteración en el receptor C3 de los monocitos de pacientes infectados con el VIH, lo que dificulta aún más la fagocitosis del hongo.<sup>21,24</sup>

En la infección por VIH hay deficiencia de IL-12, citoquina fundamental para inducir una respuesta TH1. El interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) aumenta la producción de IL-12 en los monocitos periféricos, pero la liberación de INF- $\gamma$  por parte de los monocitos infectados con el virus es muy escasa, lo que conduce a una disminución en la producción de IL12. Los monocitos fagocitan el hongo pero no son capaces de digerirlo, porque la producción de peróxido de hidrógeno, zimosa y beta-glucuronidasa se reduce significativamente, favoreciendo la supervivencia intracelular del germen.<sup>23,25</sup>

Cuando se diagnostica criptococosis, los pacientes con sida tienen conteos de CD4 inferiores a 100/ml y la relación CD4/CD8 es menor de 1.<sup>3,22</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Afecta más al hombre que a la mujer en una proporción de 2:1 hasta 6:1 según diferentes informes, hecho favorecido por el predominio del sida en los hombres, y es ocasional en los niños.<sup>26,27</sup> Es un prototipo de micosis oportunista, propia de pacientes inmunosuprimidos<sup>3,5</sup> cuando su agente etiológico es la variedad *grubii*, pero existen series de la enfermedad en pacientes sin inmunosupresión; así, entre 171 casos, la tercera parte de los pacientes no tuvo causa predisponente y el agente etiológico fue la variedad *gatti*, serotipo B.<sup>26</sup> El 69% de los casos en el hospital San Juan de Dios de Bogotá, entre 1975 y 1991, no tuvieron una causa predisponente conocida.<sup>28</sup> Entre las principales entidades predisponentes están la enfermedad de Hodgkin, las leucemias,<sup>3</sup> el lupus eritematoso sistémico tratado con corticosteroides,<sup>4</sup> la sarcoidosis,<sup>29</sup> la diabetes, el consumo de pred-

nisolona y de citostáticos, la cirrosis hepática, los trasplantes<sup>7,26</sup> y, sobre todo, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>2,6,16,22,30-33</sup> El cáncer y la diabetes son las condiciones predisponentes más frecuentes en los pacientes HIV (-).<sup>26</sup> No se sabe si la micosis en el sida resulta de adquirir el hongo de novo, si es una infección aguda, o si es la reactivación de una infección asintomática o latente.<sup>27</sup>

La infección con el VIH fue el factor desencadenante de la criptococosis en el 74% de 213 pacientes colombianos, y esta micosis definió el sida en el 19% de ellos; entre 186 hombres con la entidad, 89% tenían sida.<sup>31</sup> En USA, entre 1.083 casos de criptococosis, 86% tenían sida.<sup>27</sup> En Argentina el sida fue el factor predisponente en 57 de 105 pacientes.<sup>33</sup> Entre el 6% y el 13% de los pacientes con sida presentaron criptococosis en USA, Europa y Australia, un 15% a 30% en el África subsahariana,<sup>1,3,34</sup> y entre el 3% y el 10% de los enfermos con sida la presentan en Colombia.<sup>31,32</sup> En USA es la enfermedad oportunista que define el sida en cerca de la mitad de los casos, y es la micosis sistémica más frecuente en los pacientes con esta enfermedad;<sup>1,34</sup> es la cuarta causa de mortalidad de origen infeccioso en los pacientes con sida, después del citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la infección por *Mycobacterium avium-intracelulare*.<sup>1</sup> Entre nosotros la histoplasmosis es más común que la criptococosis,<sup>32,35,36</sup> pero de ambas micosis se conocen centenares de casos en el país.<sup>6,31</sup>

El compromiso cutáneo de la criptococosis fue del 10% antes del sida y del 6% en este síndrome.<sup>18,34</sup> En el Servicio de Dermatología del Hospital Simón Bolívar de Bogotá, centro de remisión de pacientes con sida, con más de 3.000 enfermos bajo supervisión, sólo se han diagnosticado tres casos de criptococosis con compromiso cutáneo en homosexuales con edades entre 20 y 40 años y con diagnóstico establecido de sida. Sólo uno de ellos presentó lesiones cutáneas aisladas sin compromiso de órganos internos; los otros dos tenían además compromiso de SNC, anterior a las lesiones de la piel. Las cifras de incidencia y prevalencia de la criptococosis cutánea pueden ser mayores, pero como estos pacientes son manejados por servicios distintos de dermatología, casi siempre se hace el diagnóstico con base en el compromiso sistémico y pocas veces se da importancia especial a las lesiones cutáneas.

## CLÍNICA

La forma clínica más frecuente, con inmunosupresión o sin ella, es la meningitis o meningoencefalitis. *C. neoformans* es la causa más frecuente de meningitis micótica en

## Criptococosis

el mundo,<sup>3</sup> es la forma de presentación de la micosis en el 90% de los pacientes y es la primera manifestación de la enfermedad en la mayoría de ellos.<sup>3,28</sup> Su inicio es insidioso y se caracteriza por malestar, dolor de cabeza, náuseas, vómito, fotofobia y fiebre.<sup>9,26,28</sup> El examen físico puede no revelar los signos clásicos de meningitis. Algunas veces se observa rigidez nuchal, déficit neurológicos focales, papiledema y hemorragias retinianas en llama.<sup>9,26,28</sup>

La criptococosis que compromete órganos distintos del SNC es más frecuente en el sida que en pacientes con otras inmunodeficiencias.<sup>3</sup> A pesar de que la vía respiratoria es una posible puerta de entrada del hongo, sólo un 30% a 40% de los pacientes presenta compromiso pulmonar.<sup>3,26</sup> La micosis confinada sólo al pulmón ocurrió en el 28% de 57 casos de criptococosis sin inmunosupresión y fue de mejor pronóstico.<sup>26</sup> Los síntomas más frecuentes son disnea, tos y fiebre. Los cambios radiológicos no son específicos.

### COMPROMISO DE LA PIEL

En los pacientes con sida el compromiso cutáneo varía, según las casuísticas, entre el 6% al 20% de las criptococosis, y generalmente indica compromiso multisistémico.<sup>18,19,34</sup> Las lesiones cutáneas pueden preceder las manifestaciones neurológicas y generalizadas hasta por 2 a 8 meses.<sup>37</sup> Antes del sida, el compromiso de la piel en 125 pacientes con criptococosis fue del 10%.<sup>18</sup> La afección cutánea se considera como un aviso o centinela del compromiso multisistémico,<sup>34,37</sup> pero hay casos bien documentados en los cuales la micosis estuvo limitada a la piel, por lo cual se estableció el concepto de criptococosis cutánea primaria (CCP), inclusive en pacientes con sida.<sup>7,17,18,20,30,38,39</sup> De todos modos, la detección de criptococosis cutánea hace mandatoria la investigación de un factor predisponente y de enfermedad micótica multisistémica, con énfasis en las lesiones encefálicas y pulmonares, en el estudio del LCR, incluyendo su análisis citoquímico, el frotis para tinción negativa con tinta china, el cultivo y los títulos de antígeno del hongo por la técnica de aglutinación de partículas de látex, que se deben estudiar también en la sangre periférica.

El criterio de CCP ha sido difícil de confirmar porque muy rara vez existe el antecedente de inoculación o trauma cutáneo. Tampoco es común el síndrome chancriforme, consistente en la lesión cutánea inicial seguida de la adenopatía regional;<sup>18</sup> además, no es posible demostrar la inexistencia de una lesión pulmonar muy tenue o autorresolutiva. Se ha sugerido que las criptococosis cutáneas primarias tienden a ser localizadas, superficiales y en áreas expues-

tas, mientras que las secundarias o sistémicas son multifocales, afectan la piel cubierta y predominan en la dermis profunda o en la hipodermis.<sup>18</sup> Por otra parte, las formas primarias cutáneas son producidas con mayor frecuencia por el serotipo D, son más accesibles al tratamiento y tienen mejor pronóstico.<sup>7</sup> Algunos pacientes han tenido la criptococosis cutánea durante años, a veces por más de diez<sup>39</sup> y otros se han dejado evolucionar sin tratamiento,<sup>38</sup> conducta que no es éticamente recomendable.

El diagnóstico clínico de la criptococosis cutánea, basado en la morfología de las lesiones, es difícil, puesto que tiene un repertorio rico y variado de presentación.<sup>40</sup> Las lesiones pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero el 78% de ellas se localiza en la cara y el cuello, seguidas de las extremidades y el tronco. Generalmente no se encuentran adenopatías regionales. Antes del sida las lesiones más comunes eran las pápulas acneiformes, las pústulas o nódulos (Figura 1) y las placas costrosas, verrucosas, las úlceras de crecimiento rápido, los nódulos subcutáneos y las celulitis. En los pacientes con sida la afección de la piel es menos frecuente y predominan las lesiones proteiformes;<sup>22</sup> las más frecuentes son los nódulos subcutáneos, las celulitis localizadas, las úlceras y las pápulas que semejan moluscos contagiosos.<sup>20,34</sup> Algunas se inician como pápulas eritematosas no dolorosas, que evolucionan para for-



Figura 1. Criptococosis diseminada en un hombre de dieciocho años sin factor predisponente conocido. Nódulos hemorrágicos y umbilicados. El paciente falleció con criptococosis del SNC, los pulmones, el hígado, el bazo, los riñones, las cápsulas suprarrenales y la piel.

## Criptococosis

mar pústulas o nódulos que se ulceran (Figura 2). Las úlceras eliminan un material amarillento, semejante al pus, que contiene numerosos hongos. Las pápulas o placas de borde levantado, cupuliforme y centro umbilicado se confunden con las pápulas del molusco contagioso,<sup>41,42</sup> de las cuales se pueden diferenciar porque las pápulas de la criptococosis son de aparición rápida, numerosas y presentan una costra hemorrágica central. Las pápulas también pueden evolucionar a vesículas que se confunden con lesiones de herpes simple diseminado.<sup>42,43</sup> Algunas lesiones semejan una celulitis bacteriana con eritema, calor y dolor en las extremidades, acompañadas de vesículas y úlceras.<sup>7,20,44,45</sup> Las úlceras pueden semejar el pioderma gangrenoso.<sup>46</sup> Las lesiones también pueden presentarse como placas eritematosas, purpúricas, que semejan vasculitis,<sup>18,4,45</sup> como ocurre también en la histoplasmosis.<sup>35,36</sup>



**Figura 2. Nódulo criptococósico eritematoso, ulcerado en su centro, de bordes gruesos y elevados en un paciente con sida.**

Se describen también pápulas, placas o nódulos violáceos que semejan el sarcoma de Kaposi<sup>40</sup> o lesiones vesiculares, costrosas, parecidas a la varicela,<sup>47</sup> lesiones acneiformes, placas eczematoides, tumores, y nódulos que semejan un carcinoma basocelular,<sup>34,38</sup> un escamocelular o un queratoacantoma,<sup>49</sup> senos de drenaje con cicatrices retráctiles, deprimidas,<sup>39</sup> nódulos verrugosos y placas eritematosas induradas.<sup>19,40</sup>

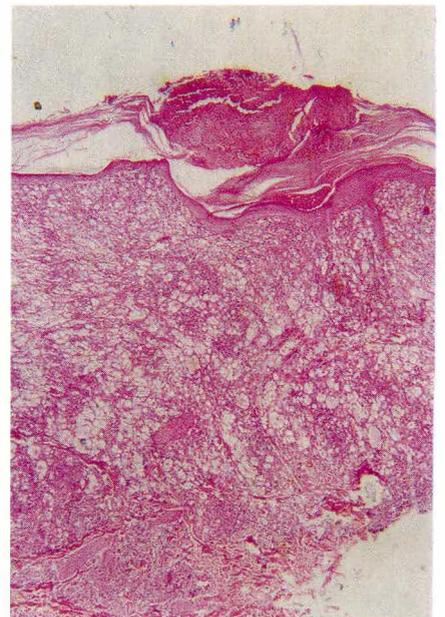
A pesar de ser la próstata un emporio del criptococo, las úlceras genitales son raras. Una úlcera vulvar extensa constituyó la única lesión en una paciente con sida.<sup>20</sup> Se han descrito masas subcutáneas como resultado de osteomielitis por *Cryptococcus* con compromiso cutáneo secundario.<sup>3</sup>

La criptococosis puede coexistir con otras enfermedades propias del sida, y, más importante aún, se ha demostrado la coexistencia de la criptococosis con otras enfermedades en la misma lesión: con sarcoma de Kaposi,<sup>34,50</sup> histoplasmosis<sup>32,51</sup> otros hongos<sup>52</sup> y *Pneumocystis carinii*.<sup>53</sup>

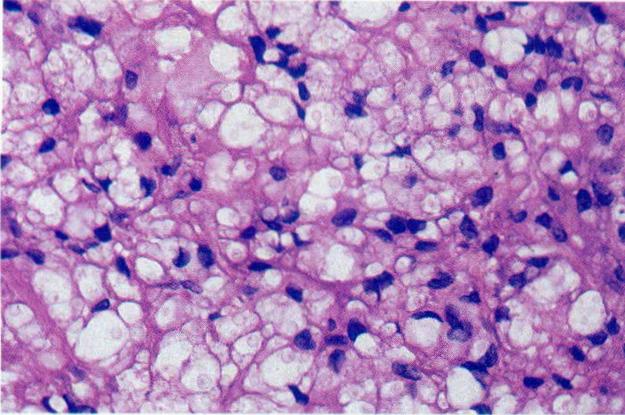
## HISTOPATOLOGÍA

La histopatología refleja la respuesta inmune del hospedero y, por lo tanto, puede variar desde granulomas ricos en células epiteloides, gigantes de Langhans y linfocitos, con pocos hongos, que reflejan una hipersensibilidad alta y un predominio de la respuesta TH1, hasta el granuloma macrófago, compuesto por macrófagos espumosos repletos de hongos, en los pacientes con mayor inmunosupresión.

Se pueden presentar varios patrones histopatológicos, como el típico granuloma tuberculoide con necrosis de caseificación central,<sup>54</sup> granulomas en empalizada<sup>55</sup> y dermatitis e hipodermis supurativas.<sup>44</sup> Los dos patrones histológicos más característicos son el gelatinoso y el granulomatoso.<sup>3,20</sup> El patrón gelatinoso muestra numerosos *Cryptococcus* con poca inflamación, con abundancia de material mucoso, dependiente de la cápsula de los hongos, que se encuentran fagocitados dentro de los macrófagos y son fácilmente identificables, inclusive con la tinción de hematoxilina-eosina (HE) (Figuras 3A y 3B), con su aspecto pleomórfico ya descrito, eosinofílico, rodeados de halos o zonas más claras, no teñidas, con el HE o el PAS (Figura 4) responsable de la imagen típica con la coloración negativa con tin-

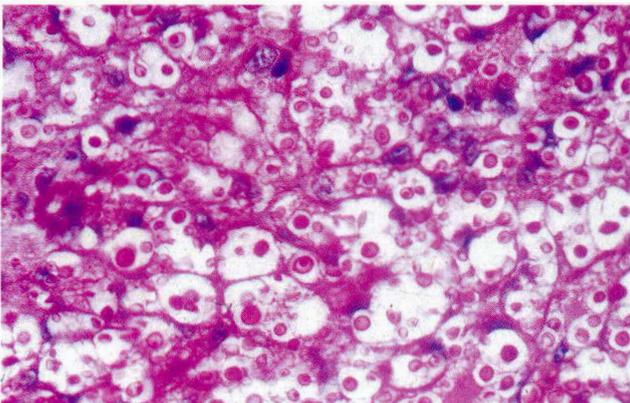


**Figura 3A. Panorámica de la biopsia cutánea de criptococosis. Muestra infiltrado difuso de células espumosas, claras, y gruesa escamocostra. HE 25x.**

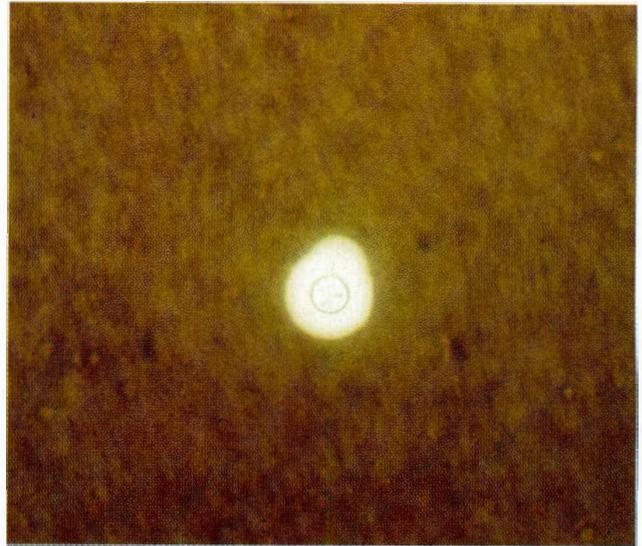


**Figura 3B.** Las células espumosas son macrófagos vacuolados que contienen el hongo, apenas visible con esta coloración. HE 64x.

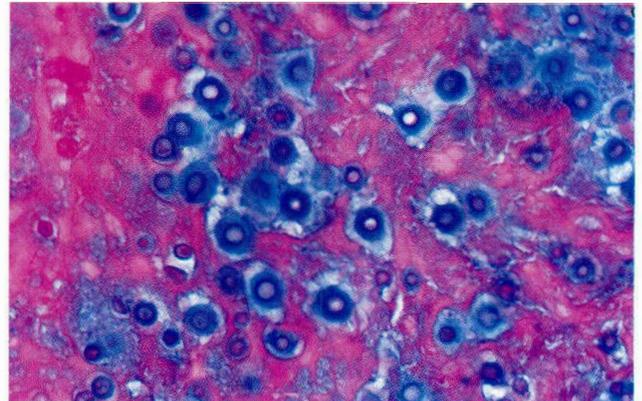
ta china (Figura 5) y que corresponden a la cápsula, que se tiñe con el azul alciano o con el mucicarmin. La coloración de azul alciano-PAS muestra el contraste entre el citoplasma del hongo y su delgada y bien definida pared celular PAS positiva, roja, y su cápsula azul, teñida por el azul alciano (Figura 6). La coloración de mucicarmin ayuda a diferenciar el hongo de otros, pues el criptococo es el único cuya cápsula se tiñe de color rojo con esta coloración.<sup>3</sup> La coloración de Grocott (plata metenamina) delimita de negro la pared celular del hongo y tampoco tiñe su cápsula. El hongo mide entre 4  $\mu\text{m}$  y 12  $\mu\text{m}$  en este patrón granulomatoso y puede presentar gemación única o múltiple, con una base estrecha, poco aparente.



**Figura 4.** La coloración de PAS tiñe muy bien el hongo y su pared celular. La cápsula no se tiñe. PAS 40x.



**Figura 5.** Un frotis directo contrastado con tinta china muestra la gruesa cápsula del hongo, que aparece blanca por tinción negativa dada por el fondo negro de la tinta china. 100x.



**Figura 6.** La combinación de las coloraciones con azul alciano y PAS demuestra el hongo y su pared teñidas por el PAS, rosados, y el color azul de los polisacáridos capsulares, teñidos por el azul alciano. Azul alciano - PAS 80x.

El patrón granulomatoso es propio de pacientes con menor grado de inmunosupresión, y muestra pocos hongos con mucha inflamación. Los infiltrados se caracterizan por la presencia de granulomas epitelioides mixtos, con un centro supurativo de PMN, con pocos hongos fagocitados por los macrófagos. Algunos hongos pueden tener una cápsula

## Criptococosis

tenue, lo que hace más difícil su identificación. El hongo en este patrón es de menor tamaño, entre 2  $\mu\text{m}$  y 4  $\mu\text{m}$ , de fácil confusión con el *Histoplasma capsulatum*.<sup>3,54</sup> Una situación especial se presenta cuando el *Cryptococcus* tiene una cápsula muy pequeña o deficiente. Significa que el hongo es menos virulento y se correlaciona con una respuesta inmunológica mejor, granulomatosa, del huésped y con menor cantidad de microorganismos. El diagnóstico puede pasar inadvertido histológicamente o confundirse con histoplasmosis.<sup>3,54</sup> La coloración de azul alciano es muy útil en esos casos, porque puede revelar algunas cápsulas tenues en pocos hongos. Esta circunstancia indica la necesidad del cultivo para la confirmación de todo tipo de criptococosis.

*C. neoformans* puede ocasionalmente mostrar pseudohifas e hifas en el tejido, usualmente en los pacientes con menor inmunosupresión, acompañadas de las levaduras de aspecto usual.<sup>3</sup>

### LABORATORIO

Como la meningoencefalitis es la principal manifestación de la micosis, debe practicarse la punción lumbar para cultivo, estudio citoquímico, prueba de aglutinación en látex para antígeno capsular y examen directo con tinta china para identificar el hongo (Figura 5). También deben tomarse muestras para cultivo de la orina, de la secreción prostática, de la sangre y de las lesiones cutáneas. En los pacientes con sida es común la criptococemia, que persiste aun después de 1 a 16 semanas del tratamiento antimicótico,<sup>26</sup> y que explica la extensa diseminación de la enfermedad en estos pacientes.

El estudio del LCR puede mostrar aumento de la presión y de la concentración de proteínas, aumento de celularidad principalmente de linfocitos y de PMN, con disminución de la glucorraquia,<sup>6,9,28</sup> pero una tercera parte de los afectados tiene glucosa y proteínas normales en el LCR.<sup>26</sup>

La dificultad del diagnóstico clínico en las lesiones de la piel contrasta con la facilidad con la cual se puede demostrar el hongo en ellas, lo cual se hace en el frotis directo de material obtenido de las lesiones, examinado con KOH al 10% o con tinción negativa con tinta china, en un estudio citológico de Tzank, teñido con Giemsa, PAS o Gram, métodos útiles de diagnóstico rápido que deben complementarse con el cultivo y la biopsia de piel (Figuras 3-6).

La prueba de aglutinación de látex para el antígeno capsular es útil en el LCR, en la sangre y en la orina, con

una sensibilidad cercana al 100%, más sensible en los enfermos con sida que tienen mayor cantidad de antígeno demostrable.<sup>56</sup> Los títulos pueden disminuir con la eficacia del tratamiento.

El hongo crece en agar de Sabouraud a 27°C, a las 24 a 48 horas de sembrado. Produce colonias blancas o cremosas que se vuelven mucosas y no desarrollan pseudomicelios. Cuando exista una fuerte sospecha clínica de criptococosis, debe iniciarse la terapia antifúngica, aun antes de tener el resultado del cultivo, que es positivo en un 90% a 100% de los pacientes, cuando el material es obtenido del LCR.<sup>26,28,56</sup>

La aglutinación en látex del antígeno criptococóxico tiene una especificidad y sensibilidad del 95%; títulos mayores de 1:8 indican infección.<sup>56</sup> La tinción negativa con tinta china es positiva en un 50% a 94% de los casos en el LCR.<sup>26,56</sup>

### TRATAMIENTO

La criptococosis meníngea es fatal si no se trata. Con la introducción de la anfotericina B la mortalidad disminuyó en un 50%. Deben tenerse en cuenta los siguientes criterios para el tratamiento de la criptococosis en los pacientes con sida<sup>57,69</sup>: 1) La terapia es supresiva en vez de curativa; 2) Debe detenerse rápidamente la infección, para prevenir un mayor deterioro inmunológico; 3) Se hace un tratamiento primario o inicial, seguido de un tratamiento supresivo; 4) La duración del tratamiento primario va de acuerdo con la respuesta del paciente, basada en el cultivo del hongo del LCR o de las lesiones cutáneas; 5) El antígeno capsular es útil para el diagnóstico, pero los títulos no sirven para monitorear el tratamiento primario, y 6) Para la terapia supresiva deben utilizarse los triazoles pues son superiores a la anfotericina B. Los esquemas de tratamiento más comunes son:

#### Terapia inicial

Anfotericina B: 0.4 a 0.6 mg/kg/d IV hasta alcanzar la dosis total de 1.5 g. Puede o no administrarse flucitosina a razón de 150 mg/kg/d, oral, en 4 dosis, por 2 semanas.<sup>1,54,59</sup> La anfotericina B, combinada con la flucitosina, proporciona mayores tasas de curación que la anfotericina B sola, en pacientes inmunocompetentes y esterilizan más rápido el LCR; la flucitosina no se consigue fácilmente en nuestros hospitales.

La flucitosina puede producir neutropenia, por lo que no debe utilizarse en pacientes con sida que estén recibien-

do terapia antirretroviral con zidovudina, pues se aumenta el riesgo de supresión de la médula ósea.<sup>59</sup>

El fluconazol, a la dosis de 200 a 400 mg/d, puede usarse como terapia inicial en el manejo de la criptococosis meníngea y es aprobado por la FDA como terapia de rescate en pacientes en los cuales la anfotericina B ha fallado para las infecciones criptococcicas de todo tipo.<sup>59</sup>

El fluconazol tiene alta penetrabilidad al SNC, alcanzando un 60% a 90% de las concentraciones plasmáticas con dosis de 50 a 400 mg/d. Se ha utilizado como monoterapia inicial, con mejoría en dos semanas y negativización micótica del LCR en promedio a los 30 días, mientras que la anfotericina lo hace en 16 días.<sup>57,59</sup>

El itraconazol, a la dosis de 400 a 600 mg/d, se ha empleado para el tratamiento de la criptococosis meníngea, debiendo ser administrado por varios meses.<sup>1,54,59,54,59</sup> Penetra menos de un 10% al SNC, pero se ha visto que con dosis de 400 mg/d utilizadas en el tratamiento inicial, produce una mejoría en un 65% de los pacientes.<sup>54,59</sup>

### Terapia de mantenimiento

Son de elección los triazoles, entre ellos el fluconazol a la dosis de 200 mg/d.<sup>59</sup> El itraconazol, 200 a 400 mg/d, puede usarse en vez del fluconazol para la terapia supresiva.<sup>59</sup> La anfotericina B se usa a razón de 1mg/kg/semanal IV en 1 a 3 dosis.<sup>59</sup>

**Seguimiento:** Debe hacerse punción lumbar para cultivo de LCR durante el tratamiento. Los niveles de antígeno criptocócico no se correlacionan con la respuesta al tratamiento.<sup>56</sup>

Los pacientes con sida, sin esquema supresivo, presentan recaídas hasta de un 50% a 60%,<sup>1,16</sup> mientras los que reciben fluconazol recaen en un 3% a 5%, comparados con los que reciben anfotericina B, o itraconazol cercana al 25%.<sup>26</sup>

**Pronóstico:** La mortalidad de la criptococosis sistémica es de un 20% a 38% y es más alta entre nosotros.<sup>9,16,26,28</sup> Los signos de mal pronóstico son: alteración mental, antígeno criptocócico en LCR > de 1:1024, linfocitos en LCR < a 20/mm<sup>3</sup>, pacientes que no reciben terapia antirretroviral, y la presencia de un segundo patógeno.<sup>1,3,26</sup> Antes del sida, el peor pronóstico y la mortalidad más alta se asociaron con la presencia de linfomas o el uso prolongado de esteroides como condiciones predisponentes, el aumento de presión en el LCR, con glucosa baja, celularidad menor de 20 leucocitos/mm<sup>3</sup> y abundantes hongos en el examen directo del LCR, así como con títulos de anticuerpos elevados contra

el hongo en el LCR y en el suero y con la presencia de focos de criptococosis extraneural.<sup>60</sup>

**Prevención:** Se ha planteado el tratamiento preventivo con fluconazol, 200 mg/d para pacientes HIV+, con un conteo LT CD4 < de 250/ml, pero debe saberse que hay mayor competencia medicamentosa, mayor probabilidad de resistencia y alto costo.<sup>58</sup> Las cepas de criptococo resistentes han aumentado de un 10% en 1987 a un 50% en 1992; una causa es el uso de fluconazol como profilaxis.<sup>16,58,59</sup>

**Futuro:** El uso de anfotericina B en liposomas produce menor nefrotoxicidad; se utilizan dosis de 1 a 3 mg/kg/d por 6 semanas.<sup>59</sup> El tratamiento puede suspenderse al completar 2 semanas con LCR negativo para cultivo. El 67% de los pacientes se negativiza a los 11 días.<sup>59</sup> Los costos son inalcanzables entre nosotros.

Se han hecho ensayos con INF $\gamma$  más anfotericina o fluconazol. Con este tratamiento se erradican más fácilmente los hongos de los macrófagos. Esto es debido a que el INF $\gamma$  aumenta la producción de IL12 por los monocitos infectados con VIH<sup>24,25</sup> y facilita la respuesta TH1 contra los gérmenes intracelulares. También se ha utilizado la IL-12 en ratones, notándose una reducción significativa de la infección.<sup>24,25</sup> Se ha observado que la cloroquina aumenta la actividad anticriptococo de los macrófagos infectados y no infectados con el VIH.<sup>25</sup> Su efecto se ejerce al aumentar el pH de los fagolisosomas del macrófago, pudiendo activar los mecanismos oxidativos y no oxidativos indispensables para la digestión del hongo. Además, se ha descrito que la hidroxicloroquina disminuye los niveles plasmáticos del ARN del VIH-1.<sup>24</sup>

### SUMMARY

Cryptococcosis has become one of the first causes of illness in immunocompromised patients.

Our objective is to review cryptococcosis in Colombia, with emphasis in the fungus characteristics, its predisposing conditions and its skin expression. A review of national and international literature was performed, as well as data of the Colombian Study Group of Cryptococcosis, and data from the authors institution.

The most frequent predisposing factor among us is AIDS immunosuppression followed by corticoids use and systemic lupus erithematosus. Although hundreds of cases have been recorded in our country, a significant per-

## *Criptococosis*

centage have no known predisposing factors. Cryptococcosis is the main cause of mycotic meningoencephalitis in the world, it can compromise other organs such as lungs, lymph nodes, kidneys, bone, and prostate. Skin is affected in 10% of cases, and it can precede or accompany multisystemic manifestations.

Diagnosis of generalized disease is confirmed by cerebrospinal fluid (CSF) study and other infected body fluids. Direct examination with India ink and culture has a sensitivity and specificity close to 90%. Latex agglutination studies in CSF and sera are fast, sensitive and specific tools, especially in those cases with disseminated infection.

Diagnosis of cutaneous lesions can be made with India ink examination and biopsy which show yeasts that stain with PAS coloration.

Treatment includes amphotericin B, fluconazole and itraconazole. In immunocompromised patients, it is necessary to administer suppressive therapy with triazoles, immunosuppression persists.

**Key words:** cryptococcosis, cutaneous, cryptococcosis, cryptococcosis and AIDS.

## *Agradecimientos*

A los doctores Judy Palencia y José Moreno por la foto de la Figura No. 1

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, et al. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1985; 103:533-538.
2. Kirchner J. Opportunistic fungal infections in patients with HIV disease. Combating cryptococcosis and histoplasmosis. *Postgrad Med* 1996; 99:209-216.
3. Chandler FW, Watts JC. Cryptococcosis. Chap 106. pp 989-997. En Connor DH, Chandler FW Pathology of Infectious disease. Appleton & Lange, Stanford, Conn 1997.
4. Collins DN, Oppenheim IA, Edwards M. Cryptococcosis associated with systemic lupus erythematosus. Light and electron microscopic observations on a morphologic variant. *Arch Path* 1971; 91:78-88.
5. Franzot S, Salkin I, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: Separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol* 1999; 37:838-841.
6. Lizarazo J, Castañeda E. Criptococosis. En: Velez H, Rojas W, Borrero J, et al. Fundamentos de Medicina. Enfermedades Infecciosas, Medellín, CIB 2003:275-282.
7. Hunger RE, Paredes BE, Quattropani C, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in a patient with systemic immunosuppression after liver transplantation. *Dermatology* 2000; 200: 352-355.
8. Sorrell T C. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. *Med Micol* 2001; 39:155-168.
9. Lizarazo J, Rodríguez MC, Ordóñez N, et al. Criptococosis meníngea en el Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta. *Acta Neurol Col* 1995; 11:259-267.
10. De Bedout C, Ordóñez N, Gómez B, et al. *In vitro* antifungal susceptibility of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and *C. neoformans* var. *gattii*. *Rev Iber Micol* 1999; 16: 36-39.
11. Ordóñez N, Castañeda E. Varieties and serotypes of *Cryptococcus neoformans* clinical isolates in Colombia. *Rev Iber Micol* 2001; 18:128-130.
12. Krockenberger MB, Canfield PJ, Kozel TR, et al. An immunohistochemical method that differentiates *Cryptococcus neoformans* varieties and serotypes in formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Med Micol* 2001; 39:523-533.
13. Meyer W, Castañeda A, Jackson S, et al. Molecular typing of Ibero-American *Cryptococcus neoformans* isolates. *Emerg Infec Dis* 2003; 9:189-195.
14. Kumlin U, Olsen B, Granlund M, et al. Cryptococcosis and starling nests. *Lancet* 1998; 351:1181.
15. Callejas A, Ordóñez N, Castañeda E. First isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotype C, from the environment in Colombia. *Med Mycol* 1998; 36:341-344.
16. Kappe R, Levitz S, Harrison TS, et al. Recent advances in cryptococcosis, candida and coccidioidomycosis complicating HIV infection. *Med Mycol* 1998; 36:207-215.
17. Noble RC, Fajardo LP. Primary cutaneous cryptococcosis. Review and morphologic study. *Am J Clin Pathol* 1972; 57: 13-26.
18. Ng WF, Loo KT. Cutaneous cryptococcosis - Primary versus secondary disease. Report of two cases with review of literature. *Am J Dermatopathol* 1993; 15:372-377.
19. Hernández AD. Cutaneous cryptococcosis. *Dermatol Clin* 1989; 7:269-273.
20. Tomasini C, Caliendo V, Puiatti P, et al. Granulomatous-ulcerative vulvar cryptococcosis in a patient with advanced HIV disease. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:116-117.
21. Sorvillo F, Beall G, Turner P, et al. Incidence and factors associated with extrapulmonary cryptococcosis among persons with HIV infection in Los Angeles County. *AIDS* 1997; 11: 673-679.
22. Pema K, Diaz J, Guerra LG, et al. Disseminated cutaneous cryptococcosis. Comparison of clinical manifestations in the pre AIDS and AIDS eras. *Arch Intern Med* 1994; 154:1032-1034.
23. Pietrella D, Monari C, Retini C, et al. Human immunodeficiency virus type 1 envelope protein gp 120 impairs

**Criptococosis**

- intracellular antifungal mechanisms in human monocytes. *J Inf Dis* 1998; 177:347-354.
24. Levitz S, Harrison TS, Tabuni A, et al. Chloroquine induces human mononuclear phagocytes to inhibit and kill *Cryptococcus neoformans* by a mechanism independent of iron deprivation. *J Clin Invest* 1997; 100:1640-1646.
  25. Lecomte I, Meyohan MC, De Sa M. Relation between decreasing seric CD4 lymphocytes account and outcome of cryptococcosis in AIDS patients: a basis for new diagnosis strategy. *Int Conf AIDS* 1990; 6: 20-23.
  26. Rozenbaum R, Rios Goncalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994; 18:369-380.
  27. Hajjeh, RA, Conn LA, Stephens DS, et al. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis* 1999; 179:449-454.
  28. Vergara I, Saavedra M, Saravia J, et al. Criptococosis del sistema nervioso central. Estudio de 32 casos 1975-1991. *Acta Med Col* 1993; 18:199-210.
  29. Laverma AI, Jeskanen L, Rantamen T, et al. Cryptococcosis during systemic glucocorticosteroid treatment. *Dermatology* 1999; 199:180-182.
  30. Granier F, Kanitaks J, Hermier C, et al. Localized cutaneous cryptococcosis successfully treated with ketocazole. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:243-249.
  31. Castañeda E, Torrado E, Arango M, et al. Criptococosis en Colombia: estudio interinstitucional. *IQEN* 2000; 5:115-119.
  32. Arango M, Cano LE, De Bedout C, et al. Histoplasmosis y criptococosis diseminada e pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). *Acta Med Col* 1990; 15:84-91.
  33. Bava AJ, Negroni N. Características epidemiológicas de 105 casos de criptococosis diagnosticados en la República Argentina entre 1981-1990. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992; 34:335-340.
  34. Murakawa GJ, Kerschmann R, Berger T. Cutaneous cryptococcus infection and AIDS. Report of 12 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996; 132:545-548.
  35. Rodríguez G, Ordóñez N, Motta A. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* within cutaneous nerves in patients with disseminated histoplasmosis and AIDS. *Br J Dermatol* 2001; 144:186-221.
  36. Motta A, Rodríguez G, Ordóñez N. Histoplasmosis diseminada con compromiso cutáneo en pacientes con sida. *Acta Med Col* 2001; 26:9-15.
  37. Sarosi GA, Silberfard PM, Tosh FE. Cutaneous cryptococcosis: a sentinel of disseminated disease. *Arch Dermatol* 1971; 104:3-7.
  38. Sussman EJ, McMahon F, Wright D, et al. Cutaneous cryptococcosis without evidence of systemic involvement. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:371-374.
  39. López S, Ordóñez N, Castañeda E. Criptococosis con manifestaciones cutáneas. *Acta Med Col* 1993; 18:229-233.
  40. Dimino EL, Gurevitch AW. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 844-850.
  41. Colmenero MA, Rodríguez-Pichardo A, Rodríguez-Piñero FS, et al. Disseminated cryptococcosis presenting as molluscum-like lesions as the first manifestation of AIDS. *Int J Dermatol* 1996; 35: 646-647.
  42. Manrique P, Mayo J, Alvarez JA, et al. Polymorphous cutaneous cryptococcosis: nodular, herpes-like, and molluscum-like lesions in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:122-124.
  43. Borton LK, Wintroub BU. Disseminated cryptococcosis presenting as herpetiform lesions in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 387-390.
  44. Carlson KC, Mehlmauer M, Evans S, et al. Cryptococcal cellulitis in renal transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:469-472.
  45. Hall JC, Brewer JH, Crouch TT, et al. Cryptococcal cellulitis with multiple sites of involvement. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 329-332.
  46. Massa MC, Doyle JA. Cutaneous cryptococcosis simulating pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:32-36.
  47. Yantsos VA, Carney J, Greer DL. Review of the morphological variations in cutaneous cryptococcosis with a new case resembling varicella. *Cutis* 1994; 54: 343-347.
  48. Ingleton R, Koestenblatt E, Don P, et al. Cutaneous cryptococcosis mimicking basal cell carcinoma in a patient with AIDS. *J Cutan Med Surg* 1998; 3:43-45.
  49. Sampaio RN, Medeiros B, Milfort M, et al. Systemic cryptococcosis with solitary cutaneous lesion in an immunocompetent patient. *Int J Dermatol* 1999; 38: 773-775.
  50. Glassman SJ, Hale MJ. Cutaneous cryptococcosis and Kaposi's sarcoma occurring in the same lesion in a

## Criptococosis

- patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Clin Exp Dermatol 1995; 20:480-486.
51. Myres SA, Kamino H. Cutaneous cryptococcosis and histoplasmosis coinfection in a patient with AIDS. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 898-900.
52. Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Estrada JA, et al. Cutaneous mixed infection in AIDS. Am J Dermatopathol 1990, 12:63-69.
53. Sandler B, Potter TS, Hashimoto K. Cutaneous *Pneumocystis carinii* and *Cryptococcus neoformans* in AIDS. Br J Dermatol 1996; 134:159-163.
54. Gutiérrez F, Fu YS, Lurie HI. Cryptococcosis histologically resembling histoplasmosis. A light and electron microscopical study. Arch Pathol 1975; 99:347-352.
55. Leidel GD, Metcalf JS. Formation of palisading granulomas in a patient with chronic cutaneous cryptococcosis. Am J Dermatopathol 1989; 11:560-562.
56. Ordóñez N, Torrado E, Castañeda E. Criptococosis meníngea de 1990 a 1995: hallazgos de laboratorio. Biomedica 1996; 16:93-97.
57. Nightingale SD. Initial therapy for acquired immunodeficiency syndrome associated cryptococcosis with fluconazole. Arch Intern Med 1995; 155:538-540.
58. Parisi A, Calderon W, Capellini R, et al. Cryptococcosis in AIDS: current prospects of therapy. Int Conf AIDS 1996; 12:264.
59. Smith G. Treatment of infections in the patient with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 1994; 54: 949-973.
60. Diamond RD, Bennet JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis: a study in 111 cases. Ann Intern Med 1974; 80:176-181.

## Nota del editor

Los siguientes artículos no alcanzaron a ser incluidos en las referencias pero serán apreciados por el lector interesado en el tema.

Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis, Infect Dis Clin North Am. 2002 Dec. 16. 837-74, v-vi.

Pitzurra L, Perito S, Baldelli F, Biston F.F, Vecchiarelli A. Humoral response against. Clin Exp Immunol 2003 jul:133(1):91-6

**Criptococosis****Preguntas sobre criptococosis**

1. La tipificación de *C. neoformans*
  - a. Tiene sólo importancia académica.
  - b. Tiene implicaciones pronósticas, terapéuticas y epidemiológicas.
  - c. Es una técnica que no se practica en Colombia.
  - d. No tiene utilidad clínica.
2. Cuál de las siguientes variedades de *Cryptococcus neoformans* afecta con mayor frecuencia al paciente inmunosuprimido.
  - a. *gattii*
  - b. *neoformans* serotipo D
  - c. *grubii*
  - d. *neoformans* serotipo AD
3. La criptococosis primaria que causa lesiones importantes cerebrales y oculares es ocasionada con mayor frecuencia por la variedad:
  - a. *gattii*
  - b. *grubii*
  - c. *neoformans* serotipo D
  - d. *neoformans* serotipo AD
4. El porcentaje de pacientes sin una causa predisponente conocida que desarrollaron criptococosis multisistémica en un estudio colombiano fue de:
  - a. 50%
  - b. 1%
  - c. 10%
  - d. 69%
5. El porcentaje de pacientes con sida que sufre criptococosis en Colombia es:
  - a. 50%
  - b. 3%
  - c. 20%
  - d. menos del 1%
6. Después del sida los factores predisponentes más comunes para sufrir criptococosis diseminada son:
  - a. El cáncer y la diabetes
  - b. La sarcoidosis
  - c. El alcoholismo
  - d. El uso de drogas citostáticas
7. El porcentaje de afección de la piel en la criptococosis generalizada es:
  - a. 10%
  - b. 70%
  - c. 50%
  - d. 1%
8. Las lesiones cutáneas de la criptococosis aparecen con mayor frecuencia en:
  - a. Los brazos
  - b. La cara y el cuello
  - c. El talón
  - d. El cuero cabelludo
9. El aspecto clínico más común de la criptococosis cutánea es:
  - a. Nódulos, celulitis localizadas y pápulas semejantes al molusco contagioso.
  - b. Ulceras de bordes levantados que semejan Leishmaniasis
  - c. Trayectos de drenaje sobre ganglios linfáticos semejantes a la escrofuloderma.
  - d. Ulceras genitales.
10. La lesión cutánea primaria de la criptococosis:
  - a. No ocurre en pacientes con sida.
  - b. Cursa con adenopatía regional importante.
  - c. Es localizada, superficial, en áreas expuestas.
  - d. Es aguda, pasajera y autorresolutiva.
11. La criptococosis cutánea en el sida se ha visto en la misma lesión con:
  - a. Sarcoma de Kaposi.
  - b. Histoplasmosis.
  - c. Ambos.
  - d. Ninguno.

## Criptococosis

12. La diferenciación entre criptococosis e histoplasmosis en una biopsia cutánea se facilita especialmente con la coloración de:
  - a. PAS.
  - b. Plata-metenamina (Grocot).
  - c. Hematoxilina-Eosina.
  - d. Azul alciano.
13. La técnica de tinta china para demostrar el *C. neoformans*:
  - a. Es una técnica inmunológica.
  - b. Es útil en el LCR pero no en la piel.
  - c. Es un frotis directo con tinción negativa.
  - d. Tiene muy baja sensibilidad.
14. Para el tratamiento inicial de un paciente con criptococosis meníngea el medicamento de elección es:
  - a. Anfotericina B.
  - b. Fluconazol.
  - c. Itraconazol.
  - d. Ketoconazol.
15. Para la confirmación de criptococosis por la prueba de aglutinación en látex del antígeno criptocócico, se requieren títulos mínimos de:
  - a. 1:4
  - b. 1:8
  - c. 1:32
  - d. 1:64
16. Si el LCR de un paciente con sospecha clínica de meningococosis por criptococo es negativo para tinción con tinta china, usted consideraría ante este caso:
  - a. que el paciente no tiene infección por criptococo.
  - b. repetir punción lumbar.
  - c. que se necesita una segunda prueba para descartar el diagnóstico como una aglutinación en látex.
  - d. que es una criptococosis leve y no necesita tratamiento.

---

◆ Encuentre el formato de respuestas en la página 287