

## INFORME DE CASO

## Criptococosis versus alternariosis cutánea. Presentación de un paciente

## Alternariosis versus cutaneous cryptococcosis. Presentation of a patient

**Dra. Isabel González Alemán<sup>1</sup>**

**Dra. Carmen Patricia Alfonso González<sup>2</sup>**

**Dr. Robin Rodríguez Pérez<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de "Dr. Serafín Ruiz De Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Hospital Asistencial "Celestino Hernández Robau", Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

<sup>3</sup> Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Microbiología. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara "Dr. Serafín Ruiz De Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

## RESUMEN

Se presenta un paciente de 62 años de edad con antecedentes de trasplante renal que mostró una lesión cutánea ulcerada de bordes mamelonantes y meses de evolución. Se valoraron los diagnósticos clínicos de carcinoma epidermoide o pioderma gangrenoso y se realizó una biopsia de piel; el diagnóstico histopatológico concluyó una criptococosis cutánea, aunque las técnicas histoquímicas empleadas arrojaron resultados variables. Se indicó un cultivo de la lesión para confirmar el diagnóstico planteado y descartar, además, la posibilidad de alternariosis cutánea, otra infección frecuente en el paciente inmuno-comprometido. Se enfatizó en el diagnóstico diferencial entre ambas infecciones micóticas oportunistas.

**Palabras clave:** criptococosis, alternariosis

## ABSTRACT

It is presented a 62 year old man with a history of renal transplantation, he showed ulcerated skin lesion of mamelonants edges and months of evolution. Clinical diagnosis of pyoderma gangrenosum or squamous cell carcinoma were evaluated and a skin biopsy was performed; histopathological diagnosis concluded a cutaneous cryptococcosis, although histochemical techniques used yielded variable results. A culture of the lesion is indicated to confirm the diagnosis and proposed further rule out the possibility of cutaneous alternariosis, another common infection in immuno-compromised patient. It was emphasized in the differential diagnosis between the two fungal opportunistic infections.

**Key words:** cryptococcosis, alternariosis

Las enfermedades infecciosas micóticas son diversas y los agentes etiológicos responsables son muy variados. Se informa una incidencia en aumento principalmente a expensas de infecciones oportunistas en los enfermos que padecen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y asociadas a otras condiciones o enfermedades que incluyen el tratamiento inmunosupresor o la corticoterapia, los receptores de trasplantes, las neoplasias, la diabetes y las hemopatías.<sup>1</sup>

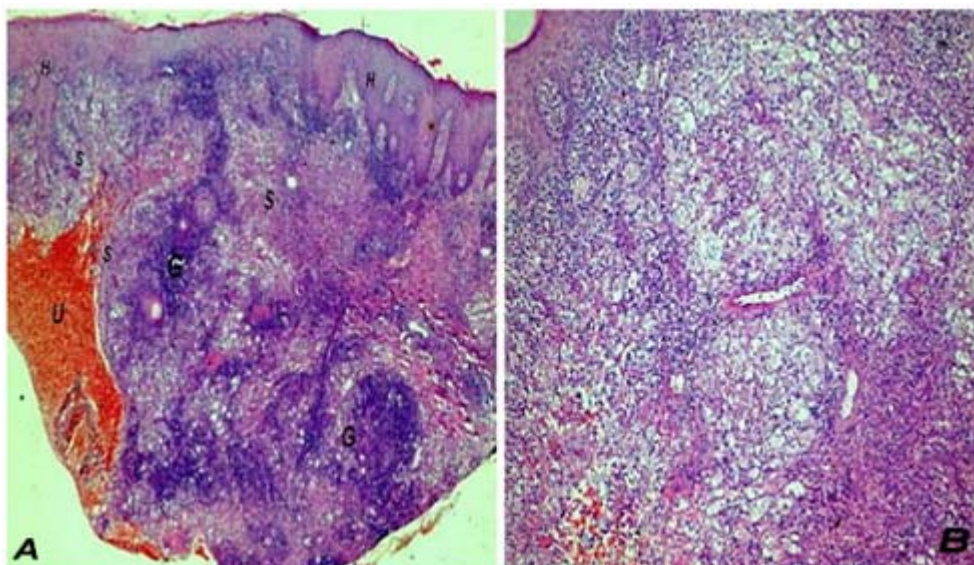
Las micosis pueden clasificarse en superficiales, cutáneas, subcutáneas y sistémicas. Las superficiales son causadas por hongos de muy baja patogenicidad que solo atacan las capas más superficiales de la piel y sus apéndices; las cutáneas son producidas, fundamentalmente, por dermatofitos e invaden todos los tejidos queratinizados -la piel, el pelo y las uñas-; las subcutáneas involucran la piel, el tejido celular subcutáneo (TCS) y, en ocasiones, el hueso y producen afecciones fúngicas de tipo cromomicosis, micetomas, esporotricosis y feohifomicosis y las sistémicas, que afectan órganos internos y pueden ser causadas por hongos patógenos u oportunistas. Del espectro de hongos patógenos para el hombre los más frecuentes son la *Cándida*, el *Aspergillus*, los zigomicetos y el *criptococos*.<sup>2</sup> Entre los hongos responsables de las lesiones cutáneas y subcutáneas algunos tienen rasgos morfológicos que hacen posible su diagnóstico por los Especialistas en Anatomía Patológica -se incluyen un grupo de hongos pigmentados pertenecientes a las especies *Cladosporium carionii*, *Phialophora verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspera*, *Fonsecaea compacta* y *Fonsecaea pedrosoi* que originan las cromomicosis; el informado más frecuentemente es el *Fonsecaea pedrosoi*-;<sup>2</sup> otras son producidas por hongos dimórficos que pueden provocar las lesiones subagudas o crónicas de la esporotricosis (el *Sporothrix schenckii* es el agente causal).<sup>3,4</sup> Los micetomas son lesiones tumorales del TCS y del hueso causadas por una amplia variedad de actinomicetos y hongos que forman gránulos, los que representan agregados miceliares compactos dentro de los tejidos.

El empleo de tinciones especiales para bacterias y hongos, respectivamente, ayuda en la diferenciación entre los gránulos formados por estos microorganismos.<sup>5</sup> El término feohifomicosis (feo=pardo) fue propuesto por Ajello y colaboradores en 1974 para designar un grupo de infecciones causadas por hongos miceliales de pared gruesa y oscura:<sup>5</sup> *Curvalaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora bantiana*, *Exophiala spp.*, *Exserohilum spp.* y *Alternaria spp.*;<sup>5,6</sup> esta última ha sido descrita como productora de lesiones cutáneas poco agresivas en pacientes diabéticos y receptores de trasplantes.<sup>6,7</sup> Los hongos causales de micosis sistémicas pueden originar lesiones cutáneas y subcutáneas en el paciente inmunocomprometido, en especial los del género *Mucor* y los *criptococos*, en estos últimos se presenta afectación en la piel en el 10% de los casos.<sup>8,9</sup> La morfología de las lesiones micóticas cutáneas y subcutáneas observadas varía desde lesiones nodulares y verrucosas de evolución crónica a lesiones subagudas y ulceradas que se pueden confundir con afecciones tumorales o infecciones de otro tipo. En la histopatología destacan microabcesos epidérmicos y dérmicos, patrones de inflamación granulomatosa y formas necrotizantes. El Especialista en Anatomía Patológica debe ser capaz de diagnosticar el agente causal de una enfermedad concreta, de tipificar las lesiones observadas en granulomatosas, necróticas o purulentas, de determinar si se trata de una infección local o difusa y de clasificarla en superficial, cutánea, subcutánea y profundas o sistémicas.<sup>2,10</sup> Para un diagnóstico correcto

es muy importante la colaboración entre Especialistas en Medicina Interna, en Microbiología y en Anatomía Patológica. La demostración del agente causal por medio de cultivo u otros métodos de avanzada es vital para un diagnóstico de certeza.<sup>11,12</sup> Para los Especialistas en Anatomía Patológica se impone profundizar en el estudio de las enfermedades causadas por hongos por ser patógenos emergentes, así como sistematizar su metodología de trabajo en cuanto al diagnóstico de infecciones micóticas en cualquier localización.

## PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

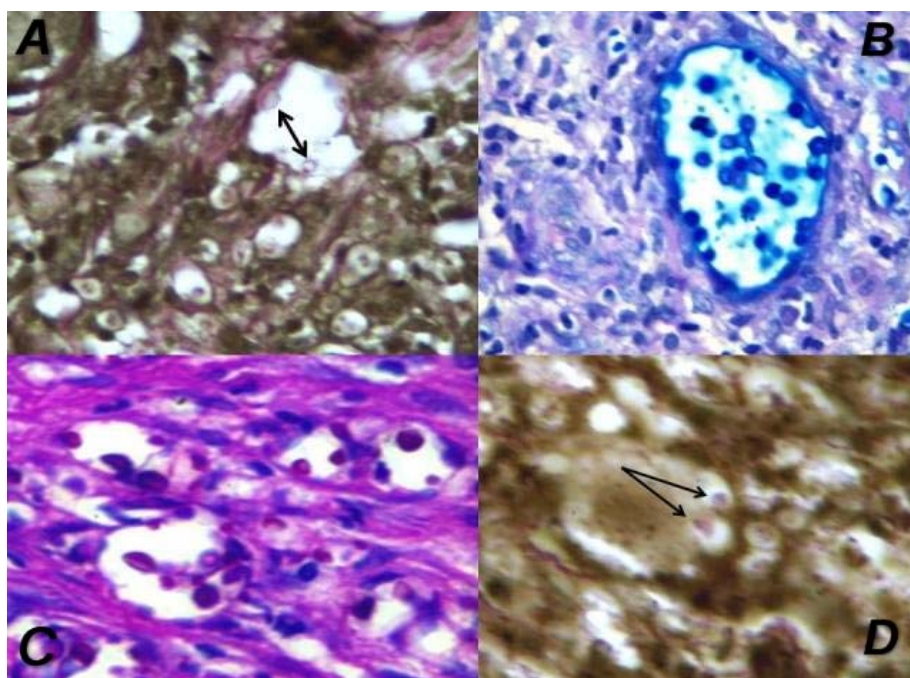
Se recibió una biopsia incisional de una lesión cutánea ulcerada y de bordes elevados e hiperémicos de un paciente masculino de piel blanca, con antecedentes de trasplante renal y los diagnósticos clínicos de carcinoma epidermoide y pioderma gangrenoso. En el examen histopatológico, en cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H/E), se observó una hiperplasia pseudoepiteliomatosa del epitelio asociada a un patrón de dermatitis superficial y profunda que se extiende al TCS, peri-vascular e intersticial con amplia ulceración central, supuración y hemorragia, así como zonas periféricas con patrón granulomatoso de inflamación (figura 1-A). En la inspección cuidadosa a los mayores aumentos destacó un infiltrado inflamatorio mixto de histiocitos abundantes, células gigantes multinucleadas, algunas de citoplasma abundante espumoso, con microorganismos redondeados, débilmente eosinófilos en su interior sugerentes de esporas de hongos, mezclados con células plasmáticas, linfocitos, algunos eosinófilos y conglomerados de neutrófilos. Con H/E se observaron también espacios microquísticos pequeños con semejantes microorganismos en su interior (figura 1-B).



**Figura 1.** Secciones de piel teñidas con hematoxilina y eosina. **Izquierda-A.** Destaca hiperplasia del epitelio (H), ulceración (U) e inflamación supurada y granulomatosa (S y G). **Derecha-B.** Espacios claros (micro quistes) entre las células inflamatorias

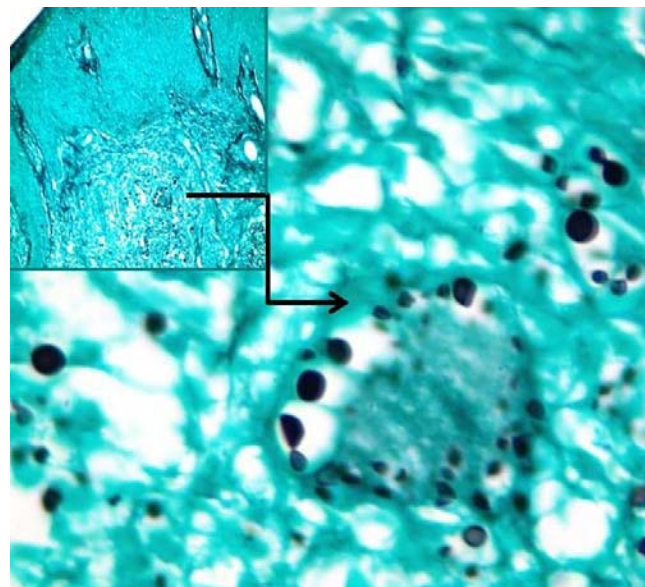
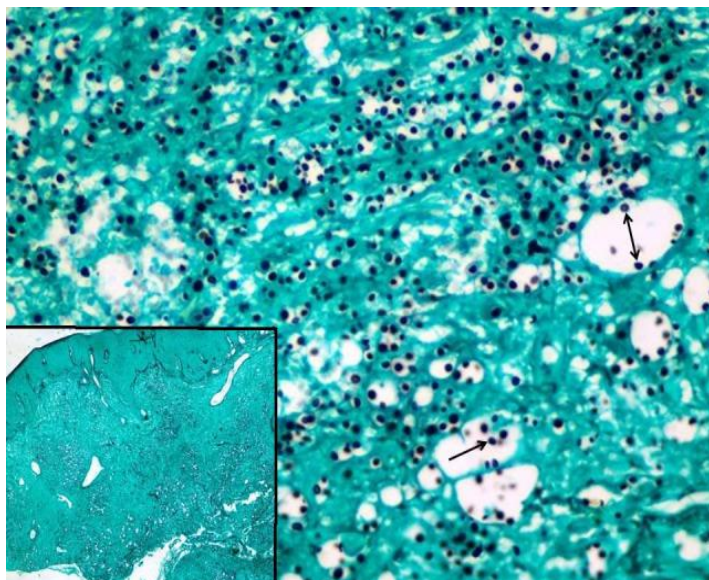
Se decidió realizar tinciones histoquímicas para demostración de hongos que incluyeron la tinción de Grocott y la de Shiff (PAS, ácido peryódico de Shiff, por sus siglas en inglés), el método de Fontana Masson y otras como el mucicarmín de Mayer y la tinción de Giemsa. Se valoraron las posibilidades diagnósticas de criptococosis o alternariosis cutánea.

Los resultados de las técnicas empleadas fueron variables. La tinción de Giemsa demostró estructuras con aspecto de esporas de color azul que eran fácilmente visibles y que tomaban color magenta con la tinción PAS; sin embargo, las tinciones de mucicarmín de Mayer y de Fontana Masson fueron débilmente positivas o casi nulas y se decidió repetirlas, aunque el resultado no cambió (figura 2).



**Figura 2.** *A-Fontana Masson:* estructuras esféricas débilmente positivas. *B-Giemsa:* abundantes levaduras teñidas de azul en el interior de un micro quiste. *C- PAS:* abundantes micro quistes y esporas de color magenta. *D-Mucicarmín:* tinción casi nula sin capsula evidente

Al examinar estas tinciones se buscó detenidamente la presencia de pseudohifas o hifas pigmentadas y no se logró identificarlas. Finalmente se realizó la tinción de Grocott, en la que se pusieron de manifiesto múltiples microorganismos con tamaño entre 5-8 micras, de forma redondeada u oval y paredes teñidas de negro consistentes en esporas o formas unicelulares de hongos, algunas en el interior de células gigantes multinucleadas (figuras 3 y 4).



**Figura 3.** Tinción de Grocott: abundantes micro quistes que contienen levaduras teñidas de negro en dermis. 40X Recuadro izquierda: sección de piel que muestra extensión de la lesión en dermis y subcutis. 10X

**Figura 4.** Tinción de Grocott: recuadro izquierdo con hiperplasia del epitelio y célula gigante en el infiltrado inflamatorio del dermis superior. En la flecha se señala imagen ampliada de la célula gigante con abundantes microorganismos en su interior. 100X

El diagnóstico patológico realizado fue una criptococosis cutánea y se indicó cultivo de la lesión, que demostró el crecimiento característico de las colonias del hongo en medio de agar-sabouraud y producción de ureasa con hidrólisis de la urea, como ocurre en todas las especies de este género (figuras 5 A, B y C). Al enfermo se le indicó tratamiento con antifúngicos y se logró una mejoría considerable de la lesión (figura 5-D).



**Figura 5.** **A-** Lesión de bordes mamelonantes y centro ulcerado en antebrazo izquierdo momentos antes del cultivo. **B-** Solicitud de estudio microbiológico. **C-** Producción de Ureasa por lo microorganismos. **D-** Mejoría notable después del tratamiento

## COMENTARIO FINAL

El examen microscópico de la biopsia de piel reveló un patrón de inflamación granulomatosa y supurativa, así como otras características que eran comunes para ambos tipos de micosis cutáneas. Existía una lesión ulcerada con hiperplasia pseudoepiteliomatosa del epitelio e infiltrado inflamatorio mixto linfo-plasmocitario de histiocitos y neutrófilos. Había esporas con talla de 5-10 micras, que son visibles en ambas, pero no fue posible determinar la presencia de hifas ramificadas ni pigmentadas características de *alternaria*. Aunque diversos hongos, entre ellos el *criptococo*, exhiben mucicarminofilia en sus cápsulas secretoras o en sus paredes celulares, esta peculiaridad puede ser difícil de detectar en variantes deficientes en cápsula y, en este caso, es de ayuda la tinción de Fontana Masson al demostrar pre-cursores de pre-melanina dentro de la pared celular del *criptococo*. En este caso ambas tinciones fueron débilmente positivas, lo que denota que la presencia de una variante de cápsula pobre. La tinción más útil para la demostración de microorganismos resultó la de Grocott; no obstante, la imagen histopatológica de microquistes con microorganismos y la carencia de micelios, unido a las técnicas referidas, permitió el diagnóstico de esta afección cutánea, que se confirmó con estudios microbiológicos. Es de vital importancia el papel que debe jugar el Especialista en Anatomía Patológica en el diagnóstico de las micosis, para lo que son esenciales la identificación del patrón de inflamación y de los microorganismos en los tejidos, el empleo de técnicas histoquímicas de coloración y su adecuada interpretación y el trabajo en equipo con Especialistas en Microbiología que, con el empleo de cultivos o técnicas de avanzada, confirmarán el diagnóstico de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ackerman L, Rosai J. Surgical Pathology. 9na ed. St Louis USA: Mosby Co; 2007.
2. Mayayo Artal E. Diagnóstico histopatológico de las micosis. Rev Iberoam Micol. 2004;21:1-9.
3. Arrillaga-Moncrieff I, Capilla J, Mayayo E, Marimon R, Mariné M, Gené J, et al. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. Clin Microbiol Infect. 2009;15:651-5. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02824.x.
4. Gerhard R, de Moscoso P, Villas T, Sakai NY. Fine-needle aspiration biopsy of disseminated sporotrichosis: a case report. Diagn Cytopathol. 2008;36:174-7. doi: 10.1002/dc.20777.
5. Anaissie EJ, Mc-Ginnis MR, Pfaller MA. Phaeohyphomycosis. Clinical Mycology. New York: Churchill Livingstone; 2003.
6. Landeyro J, Joan F, García F JF, Mayayo AE. Alternariosis cutánea en paciente con corticoterapia y diabético: Dificultad en el diagnóstico histopatológico. Chile: Universidad de la Frontera, Facultad de Medicina; VIII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica — Octubre de 2006
7. Gilaberte M, Bartralot R, Torres JM, Sánchez Reus F, Rodríguez V, Alomar A, et al. Cutaneous alternariosis in transplant recipients: Clinicopathology review of 9 cases. J Am Acad Dermatol. 2005;52:653-9.
8. Bava AJ, Trombetta L, Galache V, Zuliani MV, Troncoso A. Diagnóstico de criptococosis a partir de lesiones cutáneas. Acta Bioquím Clín Latinoam [Internet]. 2010 [citado 2 May 2013];44(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [www.scielo.org.ar/scielo.php?pid...29572010000100005...sci](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid...29572010000100005...sci)

9. Vásquez LA, Molina V, Toro AM, Gómez CI, Ruiz AC, Arroyave JE. Criptococosis cutánea: manifestación inicial de una infección diseminada en un paciente con trasplante renal. Rev Asoc Col Dermatol. 2008 Jun;16(2):91-3.
10. 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 [Internet]. 2010 [citado 2 May 2013];50(3):291-322. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=11563&idlangart=ES>
11. Padilla D MC, Navarrete FG, Pérez CS, Villanueva R TI, Alfaro OP. Criptococosis diseminada asociada con VIH. Dermatol Rev Mex. 2012;56(2):126-31.
12. Faganello J, Dutra V, Schrank A, Meyer W, Schrank IS, Vainstein MH. Identification of genomic differences between *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* by Representational Difference Analysis (RDA). Med Mycol. 2009;47(6):584-91.

Recibido: 5-4-13

Aprobado: 19-8-13

**Isabel González Alemán.** Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)270000