

Criptococcosi cutanea in un ospite immunocompetente

Cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host

Carmine Coppola, Giovanna Ferraioli, Ferdinando Scarano

Unità Operativa di Medicina; Centro di Epatologia ed Ecointerventistica, ASL Napoli 5, Ospedale "S. Leonardo"

PREMESSA

La criptococcosi è una infezione opportunistica causata dal lievito *Cryptococcus neoformans*. La malattia ha un decorso subacuto o cronico e localizzazione prevalentemente meningoencefalica o polmonare [1-5]. Sono state descritte anche lesioni cutanee e forme generalizzate [6-10]. La criptococcosi si manifesta soprattutto in soggetti immunocompromessi quali i pazienti affetti da AIDS, linfoma, sarcoidosi, malattie neoplastiche o pazienti in terapia steroidea o immunosoppressiva [11-16]. In letteratura sono descritti casi di criptococcosi manifestasi in soggetti immunocompetenti [17-23]. Segnaliamo il caso di una paziente affetta da malattia epatica cronica HCV-Ab positiva in buon compenso funzionale che presentava lesioni cutanee da *Cryptococcus neoformans*.

DESCRIZIONE DEL CASO

C.M., di anni 62, di sesso femminile, è stata ricoverata nella Unità Operativa di Medicina del nostro Ospedale per la comparsa di un nodulo ascessualizzato al braccio destro. La paziente era affetta da ipertensione arteriosa trattata con nifedipina ed era portatrice di epatite cronica HCV-Ab positiva in buon compenso funzionale. Circa 5 mesi prima del ricovero, era comparsa una lesione cutanea infiltrata al gomito destro che si era successivamente ascessualizzata. La lesione, nonostante fosse stata sottoposta a toilette chirurgica, aveva avuto un processo di guarigione molto lento. Un mese prima del ricovero la paziente aveva notato la comparsa di una formazione cutanea nodulare in regione ipogastrica. Anche questa formazione, che presentava caratteristiche simili alla precedente, era

stata sottoposta ad escissione chirurgica. L'esame microscopico del materiale prelevato dalla lesione aveva evidenziato un infiltrato linfoistiocitario con una reazione granulomatosa, il quadro era stato ritenuto compatibile con un processo infiammatorio da corpo estraneo.

All'esame obiettivo effettuato all'ingresso la paziente appariva in buone condizioni generali. Era presente una lieve epatosplenomegalia; non si rilevavano linfadenomegalie. L'esame neurologico e l'obiettività respiratoria erano negativi per patologia in atto. A livello della regione deltoidea del braccio destro era presente una tumefazione nodulare del diametro di circa 5 cm. La lesione era poco dolente alla palpazione e presentava una consistenza duro-elastica ai bordi mentre era più soffice centralmente. La cute sovrastante era normale, non vi era aumento della temperatura al termotatto.

Gli esami di laboratorio evidenziavano una lieve pancitopenia (globuli rossi 3.610.000/mmc, globuli bianchi 3.610/mmc, piastrine 135.000/mmc, Hb 11,1 g/dl) con una formula leucocitaria conservata nei valori percentuali, un aumento della velocità di eritrosedimentazione (1^a ora 60 mm) e positività per HCV-Ab. Altri esami di laboratorio erano nei limiti della norma, in particolare la valutazione della riserva funzionale epatica era normale, con un tempo di protrombina del 98% e 4,2 g/dl di albuminemia. La tipizzazione linfo-citaria documentava una normale distribuzione delle popolazioni cellulari.

La radiografia del torace non evidenziava lesioni. L'ecografia dell'addome confermava la presenza di epatosplenomegalia con un reperto ecografico compatibile con una cirrosi epatica. L'esame ecografico della formazione al braccio destro evidenziava la presenza di un nodulo ipoecogeno con bordi ecogeni ed area di colliquazione centrale.

Veniva eseguito agoaspirato ecoguidato della lesione nodulare al braccio destro che dava esito alla fuoriuscita di un liquido cremoso, grigiastro, inodore. L'esame colturale del liquido evidenziava la presenza di *Cryptococcus neoformans*. Veniva instaurata terapia con fluconazolo per via endovenosa al dosaggio di 400 mg/die per due settimane, seguita dalla somministrazione dello stesso farmaco per via orale al dosaggio di 200 mg/die per tre mesi.

■ DISCUSSIONE

La criptococcosi è una micosi causata dal fungo *Cryptococcus neoformans* che è considerato un saprofita talora isolabile dall'escreto e dalle feci di soggetti sani. Il criptococco è presente nell'ambiente esterno ed è probabile che il suolo di pollai e piccionaie ne sia la riserva maggiore [24]. La criptococcosi è una infezione opportunistica relativamente frequente nei pazienti affetti da AIDS dove si presenta generalmente sotto forma di meningite o polmonite. Gli animali possono contrarre l'infezione ma non la trasmettono ad altri animali oppure all'uomo [25, 26]. Per l'uomo la fonte dell'infezione è incerta, con le rare eccezioni dei casi acquisiti tramite un trapianto [12, 27]. Vi è una stretta relazione tra gli escrementi di piccione e la propagazione della criptococcosi [24]. In letteratura è riportata la comparsa di meningite criptococcica in due pazienti HIV positivi, asintomatici, dopo una intensa ed inusuale esposizione agli escrementi di piccione [3]. Nella storia della nostra paziente era presente un probabile contatto con gli escrementi di colombi, la paziente viveva infatti in una casa con una grondaia in cui avevano nidificato diversi colombi.

Nell'era pre-AIDS l'incidenza annuale della malattia era di 1-2 casi/milione di abitanti, dopo la comparsa della sindrome da immunodeficienza acquisita la criptococcosi è diventata una delle più frequenti malattie opportunistiche, raggiungendo in alcune aree una prevalenza annuale di 6,1 - 8,5% casi nei pazienti HIV positivi [11].

Sembra che l'infezione avvenga tramite inalazione del fungo. L'infezione polmonare tende alla risoluzione spontanea ed è spesso asintomatica [28]. Per via ematogena, essa può disseminarsi alla cute e alle membrane mucose, così come ai linfonodi, milza, fegato ed ossa [1]. La risposta infiammatoria è generalmente scarsa.

A livello polmonare, la malattia può manifestarsi in diversi modi: aree mal definite di conso-

lidazione polmonare presenti in tutto il polmone, noduli solitari o multipli che possono escavarsi, infiltrati interstiziali o malattia parenchimale diffusa con un pattern di tipo miliare [29]. A livello del sistema nervoso centrale il criptococco determina prevalentemente meningoencefaliti anche se sono stati descritti quadri di criptococcoma, edema subdurale, idrocefalo o lesioni del midollo spinale [2, 30, 31]. Si è ipotizzato che il neurotropismo del *Cryptococcus neoformans* sia dovuto all'attività di un enzima, fenolo-ossidasi, e alla sua capacità di produrre melanina da alcuni precursori delle catecolamine [32].

Nella forma cutanea sono presenti lesioni non dolenti che possono apparire come papule, pustole, placche, ulcere, noduli sottocutanei o celluliti con vasculite necrotizzante [5]. Le lesioni cutanee possono anche aver l'aspetto del cherato-acantoma [8]; pazienti affetti da AIDS possono presentare lesioni ombelicate che assomigliano al mollusco contagioso [5]. Lesioni cutanee sono presenti in circa il 10% dei pazienti con infezione disseminata [4].

All'istopatologia, la reazione tissutale è generalmente una degenerazione mixoide, l'area di infiammazione assume un aspetto gelatinoso. Nella matrice mucoide si trovano lieviti rotondeggianti in gran numero. Con il progredire della lesione, inizia una reazione granulomatosa. I microrganismi si riducono di numero, essi si trovano generalmente in cellule giganti e negli istiociti. Nei vecchi granulomi guariti, i lieviti sono generalmente morti con la capsula disintegrata e si visualizzano con difficoltà [33, 34].

Il trattamento consigliato della meningoencefalite criptococcica in un soggetto immunocompetente è l'associazione di amfotericina B (0,7-1 mg/kg/die) e flucitosina (100 mg/kg/die) per 6-10 settimane seguita dalla somministrazione di fluconazolo per os al dosaggio di 400 mg/die per almeno 10 settimane [35].

Il trattamento della criptococcosi cutanea in un ospite immunocompetente non è stato standardizzato per la relativa rarità dei casi. Alcune lesioni cutanee isolate possono diventare inattive anche senza trattamento [28].

Nel caso da noi osservato abbiamo preferito ricorrere ad un regime terapeutico di lunga durata perché la presenza di più di una localizzazione cutanea, in tempi successivi, poteva aumentare il rischio di recidiva.

Key words: Cryptococcosis, Immunocompetence, Skin diseases.

RIASSUNTO

Una donna di 62 anni, immunocompetente, si presentò alla nostra osservazione con lesioni cutanee al braccio destro ed in regione ipogastrica. La diagnosi di criptococcosi cutanea fu

fatta sulla base dell'isolamento e dimostrazione del *criptococco neoformans* dal pus aspirato. La paziente rispose al trattamento con fluconazolo.

SUMMARY

An immunocompetent 62-year-old woman presented with cutaneous lesions over her right arm and the hypogastrium. The diagnosis of cutaneous cryptococcosis was made on the ba-

sis of the demonstration and isolation of Cryptococcus neoformans from the aspirated pus. The patient responded to fluconazole treatment.

BIBLIOGRAFIA

- [1] McGowan K., Mark E.J. A 46-year-old woman with extensive pulmonary infiltrates. *N. Engl. J. Med.* 347, 517-524, 2002.
- [2] Lee S.C., Dickson D.W., Casadevall A. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenic implications. *Hum. Pathol.* 27, 839-47, 1996.
- [3] Fessel W.J. Cryptococcal meningitis after unusual exposures to birds. *N. Engl. J. Med.* 328, 1354-1355, 1993.
- [4] Meyohas M.C., Roux P., Bollens D., et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 21, 628-631, 1995.
- [5] Bodey G.P. Fungal infections in immunocompromised patients. II. Aspergillosis and Cryptococcosis. *Infectious Disease Review* 1, 87-92, 1999.
- [6] Murakawa G.J., Kerschmann R., Berger T. Cutaneous cryptococcus infection and AIDS: report of 12 cases and review of the literature. *Arch. Dermatol.* 132, 545-548, 1996.
- [7] Rozenbaum R., Goncalves A.J. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin. Infect. Dis.* 18, 369-380, 1994.
- [8] Sampaio R.N., Medeiros B., Milfort M., Alves G.F., Reis C.M., Campbell I.T. Systemic cryptococcosis with solitary cutaneous lesion in an immunocompetent patient. *Int. J. Dermatol.* 38, 773-775, 1999.
- [9] Antony S.A., Antony S.J. Primary cutaneous cryptococcus in nonimmunocompromised patients. *Cutis* 56, 96-98, 1995.
- [10] Handa S., Nagaraja, Chakraborty A., Kumar B. Primary cutaneous cryptococcosis in an immune competent patient. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 10, 167-169, 1998.
- [11] Currie B.P., Casadevall A. Estimation of the prevalence of cryptococcal infection among patients infected with the human immunodeficiency virus in New York City. *Clin. Infect. Dis.* 19, 1029-1033, 1994.
- [12] Mitchell T.G., Perfect J.R. Cryptococcosis in the era of AIDS - 100 years after the discovery of cryptococcus neoformans. *Clin. Microbiol. Rev.* 8, 515-548, 1995.
- [13] Singh N., Gayowski T., Wagener M.M., Doyle H., Marino I.R. Invasive fungal infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus as the primary immunosuppressive agent. *Clin. Infect. Dis.* 24, 179-184, 1997.
- [14] Korfel A., Menssen H.D., Schwartz S., Thiel E. Cryptococcosis in Hodgkin's disease: description of two cases and review of the literature. *Ann. Hematol.* 76, 283-286, 1998.
- [15] Kaplan M.H., Rosen P.P., Armstrong D. Cryptococcosis in a cancer hospital: clinical and pathological correlates in forty-six patients. *Cancer* 39, 2265-74, 1977.
- [16] Nottebart H.C., McGehee R.F., Utz J.P. Cryptococcosis complicating sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 107, 1060-1063, 1973.
- [17] Vijaya D., Kumar B.H., Nagarathnamma T. Case report. Disseminated cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host. *Mycoses* 44, 113-114, 2001.
- [18] Hontanilla B., Ruiz de Erenchun R., Toledo G., Idoate M. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent patient: surgical management. *Ann. Plast. Surg.* 47, 683-4, 2001.
- [19] Sanchette P. Cryptococcal meningitis in immunocompetent patients. *J. Assoc. Physicians India* 46, 617-619, 1998.
- [20] Agrawal A., Brown W.S., McKenzie S. Cryptococcal arthritis in an immunocompetent host. *J. S. C. Med. Assoc.* 96, 297-299, 2000.
- [21] Madan M., Ranjitham M., Chandrasekharan S., Sudhakar. Cryptococcal meningitis in immunocompetent individuals. *J. Assoc. Physicians India* 47, 933-934, 1999.
- [22] Aberg J.A., Mundy L.M., Powderly W.G. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 115, 734-740, 1999.
- [23] Gil H., Aubin F., Reboux G., Barale T., Humbert P. Cutaneous and lymphatic cryptococcosis after transient lymphopenia in an immunocompetent patient. *Ann. Dermatol. Venereol.* 122, 775-776, 1995.
- [24] Neilson J.B., Fromtling R.A., Bulmer G.S. Cryptococcus neoformans: size range of infected particles from aerosolized soil. *Infect. Immun.* 17, 634-638, 1977.
- [25] Levitz S.M. The ecology of cryptococcus neoformans and the epidemiology of cryptococcosis. *J. Infect. Dis.* 163, 1163-1169, 1991.

- [26] Littman M.L., Walter J.E. Cryptococcosis: current status. *Am. J. Med.* 45, 922-32, 1968.
- [27] Husain S., Wagener M.M., Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcomes. *Emerg. Infect. Diseases* 7, 375-380, 2001.
- [28] Diamond R.D. Cryptococcus neoformans, In *Principle and practice of infectious disease* (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds) 2000, pp. 2707-2718. Philadelphia, Churchill Livingstone, Pennsylvania.
- [29] Khoury M.B., Godwin J.D., Ravin C.E., Gallis H.A., Halvorsen R.A., Putman C.E. Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *Am. J. Roentgenol.* 142, 893-896, 1984.
- [30] Hospental D.R., Bennett J.E. Persistence of cryptococcoma on neuroimaging. *Clin. Infect. Dis.* 31, 1303-1306, 2000.
- [31] Gumbo T., Hakim J.G., Mielke J., Siwji S., Just-Nubling G., Ismail A. Cryptococcus meningitis: Atypical presentation of a common infection. *Clin. Infect. Dis.* 32, 1235-1236, 2001.
- [32] Rhodes J.C., Polacheck I., Kwon-Chung K.J. Phenoloxidase activity and virulence in isogenic strain of cryptococcus neoformans. *Infect. Immun.* 36, 1175-1184, 1982.
- [33] Narisawa Y., Kojima T., Iriki A., Masaki J., Kohda H. Tissue changes in cryptococcosis: histologic alteration from gelatinous to suppurative granulomatous tissue response with asteroid body. *Mycopathologia* 106, 113-119, 1989.
- [34] Chu A.C., Hay R.J., MacDonald D.M. Cutaneous cryptococcosis. *Br. J. Dermatol.* 103, 95-100, 1980.
- [35] Saag M.S., Graybill R.J., Larsen R.A., et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin. Infect. Dis.* 30, 710-718, 2000.