

con ACA, incluyendo la anti-neumocócica (23-valente y 13-valente conjugada) para el *Haemophilus influenzae* tipo B, y la meningocócica aunque su eficacia en este escenario está mal estudiada⁷. En el caso de nuestra paciente, ninguna de las vacunas citadas hubieran incluido el serotipo 22 del *Streptococcus pneumoniae*, causa de la infección. Por tanto, es dudoso que un diagnóstico previo hubiera prevenido de la infección mediante una vacunación.

En conclusión, la ACA es una enfermedad infrecuente, pero que puede estar infradiagnosticada. Estos pacientes están predispuestos a un aumento de infecciones potencialmente letales, siendo el *Streptococcus pneumoniae* el agente etiológico más frecuente. Su sospecha y un mejor conocimiento diagnóstico, terapéutico y profiláctico puede ser vital.

Financiación

Este manuscrito no ha recibido financiación para su realización.

Bibliografía

- Ivermark BI. Implications of agenesis of the spleen on the pathogenesis of conotruncus anomalies in childhood; analysis of the heart malformations in the splenic agenesis syndrome, with fourteen new cases. *Acta Paediatr Suppl.* 1955;44 Suppl 104:S7-110.
- Myerson RM, Koelle WA. Congenital absence of the spleen in an adult; report of a case associated with recurrent Waterhouse-Friderichsen syndrome. *N Engl J Med.* 1956;254:1131-2.
- Mahlaoui N, Minard-Colin V, Picard C, Bolze A, Ku CL, Tournilhac O, et al. Isolated congenital asplenia: A French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J Pediatr.* 2011;158:142-8.
- Gilbert B, Menetrey C, Belin V, Brosset P, de Lumley L, Fisher A. Familial isolated congenital asplenia: A rare, frequently hereditary dominant condition, often detected too late as a cause of overwhelming pneumococcal sepsis. Report of a new case and review of 31 others. *Eur J Pediatr.* 2002;161:368-72.

- Ahmed SA, Zengeya S, Kini U, Pollard AJ. Familial isolated congenital asplenia: Case report and literature review. *Eur J Pediatr.* 2010;169:315-8.
- Koss M, Bolze A, Brendolan A, Saggese M, Capellini TD, Bojilova E, et al. Congenital asplenia in mice and humans with mutations in a Pbx/Nkx2-5/p15 module. *DevCell.* 2012;22:913-26.
- Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Postsplenectomy and hyposplenic states. *Lancet.* 2011;378:86-97.
- Chanet V, Tournilhac O, Dieu-Bellamy V, Boiret N, Spitz P, Baud O, et al. Isolated spleen agenesis: a rare cause of thrombocytosis mimicking essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2000;85:1211-3.
- Gates AJ, Black S. Isolated congenital hyposplenia (ICH) in two generations of a non-consanguineous family. ([abstract]) *Am J Hum Genet.* 1986;39(A61).
- Germing U, Perings C, Steiner S, Peters AJ, Heintzen MP, Aul C. Congenital asplenia detected in a 60 year old patient with septicemia. *Eur J Med Res.* 1999;4:283-5.
- Gonzalez M, Collaud S, Gervaz P, Morel P. Congenital asplenia (Ivemark syndrome) revealed by mesenteric vein thrombosis in a 77 year old patient. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31:860-2.
- Lindor NM, Smithson WA, Ahumada CA, Michels VV, Opitz JM. Asplenia in two father-son pairs. *Am J Med Genet.* 1995;56:10-1.
- Rose C, Quesnel B, Facon T, Fenaux P, Jouet JP, Bauters F. Congenital asplenia, a differential diagnosis of essential thrombocythemia. *Presse Med.* 1993;22:1748.
- Thiruppathy K, Privitera A, Jain K, Gupta S. Congenital asplenia and group B streptococcus sepsis in the adult: case report and review of the literature. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;53:437-9.

Jorge Rodríguez-Gómez^{a,*}, Rafael León^a, Juan Carlos Robles^a y Julián de la Torre-Cisneros^b

^a Unidad de Gestión Clínica de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorge_ro_go@hotmail.com (J. Rodríguez-Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.12.004>

Pápula supraciliar derecha única en paciente con leucemia linfática crónica: importancia del diagnóstico precoz



Solitary papule above the right eyebrow in patient with chronic lymphocytic leukemia: Importance of early diagnosis

Caso clínico

Varón de 53 años diagnosticado de leucemia linfática crónica 5 años antes. Tratado con 2 líneas de quimioterapia (QT): fludarabina-ciclofosfamida-rituximab y bendamustina-rituximab-ibrutinib, al año y a los 4 años del diagnóstico, respectivamente. Cuatro meses después del último ciclo de QT, y sin otra clínica acompañante, consulta en Dermatología por la aparición de una pápula eritematosa, asintomática, supraciliar derecha, de 3 días de evolución (fig. 1). Su estudio dermatológico evidenciaría en dermis un intenso componente inflamatorio mixto, agudo y crónico granulomatoso, en relación con abundantes estructuras micóticas esféricas PAS positivas con cápsula (fig. 2A-C). En la analítica destaca una hipogammaglobulinemia a expensas de IgG e IgM (605 y 15,5 mg/dl, respectivamente), con niveles de IgA dentro de la normalidad (154 mg/dl).

Evolución

Cuatro días después de la biopsia cutánea el paciente se encuentra ingresado para el estudio de un posible cáncer pulmonar, tras detectarse una masa a dicho nivel en la TAC semestral de

control de su enfermedad de base (fig. 3). Ante la ausencia de más lesiones cutáneas, se biopsia el resto de la pápula supraciliar para estudio microbiológico, donde se visualizan estructuras levaduriformes encapsuladas con la tinción de tinta china y 24 h después se identifica la variedad *Cryptococcus gattii* mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (score >2) de las colonias crecidas en agar sangre y agar Sabouraud. El mismo día de la segunda biopsia cutánea se realiza biopsia de la masa pulmonar y una punción lumbar, para determinar el alcance de la criptococosis, aislándose el mismo microorganismo en ambas muestras. Ante la sospecha inicial de una criptococosis diseminada, tras el resultado de la segunda biopsia cutánea, se comienza, ese mismo día, una terapia de inducción con anfotericina B 4 mg/kg/día y flucitosina intravenosas 100 mg/kg/día (15 días) y consolidación posterior con fluconazol oral 800 mg/24 h 8 semanas más, con resolución progresiva del cuadro. Así mismo se pauta terapia de mantenimiento con fluconazol 200 mg/día durante 12 meses.

Comentario

Las infecciones fúngicas invasivas son una complicación frecuente y potencialmente fatal en pacientes hematológicos¹. La leucemia linfática crónica presenta una alteración inmune por la propia enfermedad y por los fármacos empleados en su tratamiento¹, estimándose una incidencia de criptococosis del 1,3 al 2,7% con poliquimioterapia². Los clásicos agentes alquilantes (ciclofosfamida, bendamustina...) alteran predominantemente la inmunidad celular; por el contrario, el rituximab (anti-CD 20) y el

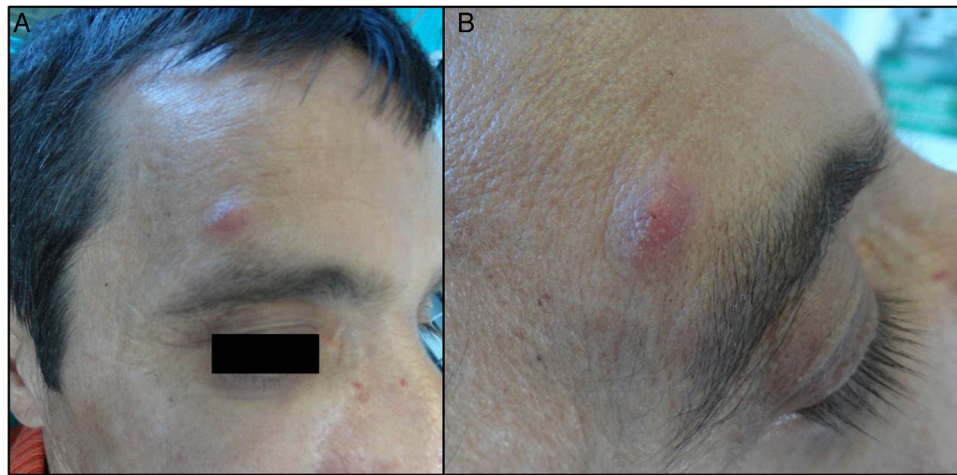


Figura 1. Pápula eritematosa asintomática supraciliar derecha (A y B).

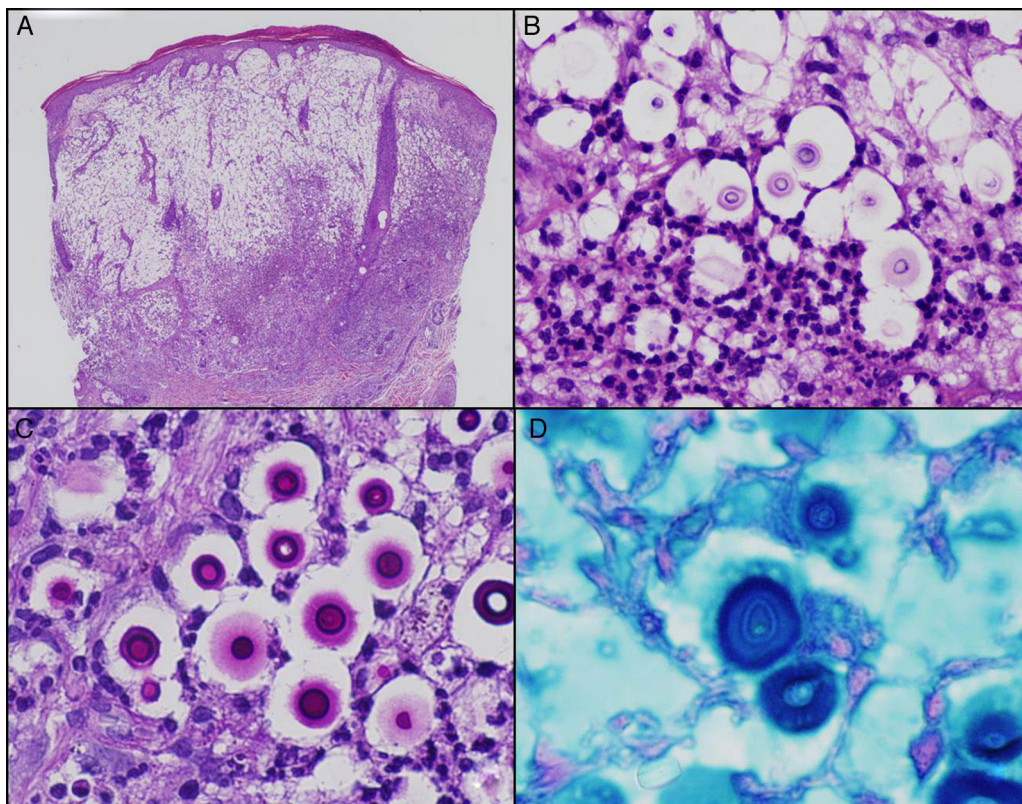


Figura 2. Estudio histológico H&E con intenso componente inflamatorio mixto, agudo y crónico granulomatoso, en relación con abundantes estructuras micóticas esféricas con cápsula (A, 200 $\times$; B, 400 $\times$). Obsérvese que los microorganismos poseen una pared celular PAS positiva (C, 400 $\times$) y una cápsula mucopolisacárida hierro coloidal positiva (D, 400 $\times$).

ibrutinib (inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton) son fármacos de reciente aparición, específicamente dirigidos contra los linfocitos B (inmunidad humoral) y se desconoce, en cierto grado, el impacto a nivel de efectos secundarios e infecciones oportunistas. Existen varios casos de criptococosis diseminada (*C. neoformans*) en pacientes tratados con rituximab², no así con ibrutinib. El riesgo de infección con ibrutinib depende del grado de hipogammaglobulinemia y disminuye a medida que aumentan los niveles de IgA³; si bien nuestro paciente presentaba hipogammaglobulinemia (IgM e IgG), tenía límites normales de IgA.

El género *Cryptococcus* contiene 2 variedades patógenas para el ser humano, *C. neoformans* y *C. gattii*^{2,4}. *C. neoformans* afecta

principalmente a pacientes inmunocomprometidos, siendo *C. gattii* una variedad más virulenta, capaz de infectar tanto a inmunocompetentes como a inmunodeprimidos⁵.

C. neoformans se distribuye mundialmente, pero *C. gattii* suele limitarse a zonas tropicales y subtropicales⁶, aunque en las últimas décadas está expandiendo su nicho ecológico a Europa mediterránea, norte de Europa y oeste de Australia, debido a la exportación de eucalipto y al calentamiento global^{4,5}. En España existen pocos casos descritos de infección autóctona por *C. gattii* en humanos —el primero data de 1896⁶—, y diversos animales se han implicado como expansores de la enfermedad (cabras, hurones...) ⁵⁻⁷. Nuestro paciente manejaba



Figura 3. Masa pulmonar parahiliar derecha localizada en el lóbulo superior derecho en la TAC (flecha blanca).

habitualmente madera de eucaliptos que consideramos el foco de infección.

Aunque la puerta de entrada es pulmonar, la meningitis suele ser la primera manifestación clínica de la infección, pero en nuestro caso la lesión cutánea fue la primera en dar manifestaciones clínicas objetivables⁴. Otras localizaciones más raras incluyen huesos, articulaciones, riñones, glándulas adrenales, bazo y próstata^{2,8}.

Los síntomas clínicos engloban fiebre, tos, expectoración, cefalea, vómitos...^{8,9}, todos ausentes en el momento de la afectación cutánea de nuestro paciente. El 10-20% de las criptococosis diseminadas cursan con lesiones cutáneas en forma de nódulos, pústulas o pápulas herpetiformes, acneiformes o molluscum contagiosum-like^{8,10}.

La detección del antígeno capsular (ELISA o test de aglutinación en látex) puede ser de utilidad en el diagnóstico^{7,8}, pero las 2 variedades de criptococo comparten características comunes y su diferenciación por los métodos habituales de laboratorio es bastante difícil⁴, por lo que puede emplearse el serotipaje con kits de anticuerpos o el genotipaje mediante el estudio del ADN^{4,8}, entre otros.

El estudio histológico con hematoxilina-eosina puede mostrar un patrón gelatinoso (mucoide), granulomatoso o mixto, como en nuestro caso. Las levaduras tienen forma redondeada con una cápsula polisacárida que se tiñe con hierro coloidal (fig. 2D) o azul alcian y una pared celular PAS y plata metenamina positiva^{8,10}.

La presentación radiológica es polimorfa y las lesiones endobronquiales pueden simular un cáncer pulmonar, siendo más frecuente por *C. neoformans* que por *C. gattii*^{9,11}.

La criptococosis diseminada grave, como la nuestra, requiere una terapia antifúngica potente⁸, y su eficacia depende en gran medida de su rápida instauración.

El inicio de una criptococosis diseminada por *C. gattii* a través de una lesión cutánea única es un evento extremadamente raro. Además aportamos un nuevo caso autóctono en España, donde este microorganismo ha encontrado un lugar ideal para su expansión territorial. Nuestro caso demuestra que cualquier lesión cutánea nueva en un paciente inmunodeprimido debe ser biopsiada, ya que el diagnóstico precoz supone un punto clave en el pronóstico vital.

Bibliografía

1. Vallejo C, Vázquez L, Cabrera Martín JR, Carreras E, García Rodríguez J, Ruiz Camps I, et al. Treatment of invasive fungal infections in high-risk haematological patients: What have we learnt in the past 10 years? *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:378-86.
2. Ettahar N, Legout L, Ajana F, Patoz P, Massongo M, Rose C, et al. Cryptococcal osteomyelitis in a patient with a lymphocytic leukemia treated with fludarabine-cyclophosphamide-rituximab. *J Mycol Med*. 2013;23:57-63.
3. Sun C, Tian X, Lee YS, Gunti S, Lipsky A, Herman SE, et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood*. 2015;126:2213-9.
4. Lofland D, Josephat F, Kogut A. *Cryptococcus gattii* expands its territory. *MLO Med Lab Obs*. 2014;46:16-8.
5. Solla I, Morano LE, Vasallo F, Cuenca-Estrella M. Meningitis por *Cryptococcus gattii*: descripción de un caso autóctono en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:395-6.
6. Hagen F, Colom MF, Swinne D, Tintelnot K, Iatta R, Montagna MT, et al. Autochthonous and dormant *Cryptococcus gattii* infections in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:1618-24.
7. Morera N, Juan-Sallés C, Torres JM, Andreu M, Sánchez M, Zamora MA, et al. *Cryptococcus gattii* infection in Spanish pet ferret (*Mustela putorius furo*) and asymptomatic carriage in ferrets and humans from its environment. *Med Mycol*. 2011;49:779-84.
8. Tabassum S, Rahman A, Herekar F, Masood S. Cryptococcal meningitis with secondary cutaneous involvement in an immunocompetent host. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7:680-5.
9. Nakashima K, Akamatsu H, Endo M, Kawamura I, Nakajima T, Takahashi T. Endobronchial cryptococcosis induced by *Cryptococcus gattii* mimicking metastatic lung cancer. *Respirol Case Rep*. 2014;2:108-10.
10. Wooten D, Feramisco JD, Mully TW, Fox LP. A woman with a painful eruption following liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013;15:319-22.
11. Morita S, Shirai T, Asada K, Fujii M, Suzuki M, Suda T. Pulmonary cryptococcosis presenting with a large cavity. *Respirol Case Rep*. 2014;2:61-3.

Irene Andrés-Ramos^{a,*}, María Siller-Ruiz^b, Ángel Santos-Briz^c y Concepción Román-Curto^d

^a Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología y Parasitología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^d Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irene.andres.ramos@gmail.com (I. Andrés-Ramos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.01.005>