

# LA PIEL EN EL CONTEXTO DE LA MEDICINA Y SUS ESPECIALIDADES

## Cryptococosis

Francisco Revenga Arranz, Juan F. Paricio Rubio y Teresa Nebreda Mayoral\*

Unidad de Dermatología y \*Sección de Microbiología.  
Hospital General de Soria.

La criptococosis, también llamada torulosis, blastomicosis europea y enfermedad de Busse-Buschke es una infección causada por una levadura llamada *Cryptococcus neoformans*<sup>1</sup>. Ésta existe en forma de levadura no encapsulada en el medio ambiente y en algunas frutas, árboles y otros vegetales<sup>2</sup>. Además está presente, también de forma natural, en el tubo digestivo de las palomas, aunque no es patógeno para ellas, y es eliminado en grandes cantidades en las heces de estos animales<sup>2</sup>.

El criptococo es una levadura que, ocasionalmente, causa infecciones en los seres humanos. Los individuos predispuestos a padecer esta enfermedad son aquellos cuyas defensas inmunitarias están alteradas, especialmente en su vertiente celular (tabla I). Buschke y Busse describieron, en 1894, el primer caso de criptococosis al aislar la levadura de una lesión de aspecto sarcomatoso de la tibia de una paciente. El término *neoformans* se refiere al supuesto origen neoplásico de aquella lesión<sup>1,3,4</sup>.

Este trabajo analiza las características microbiológicas de este hongo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad (sistémica frente a primariamente cutánea) y las diferentes alternativas terapéuticas existentes.

### MICROBIOLOGÍA

*C. neoformans* es un hongo levaduriforme de 4-20  $\mu$  de diámetro del cual existen dos variedades y cinco serotipos. Los serotipos A, D y AD corresponden a la variedad *neoformans*, en tanto que los serotipos B y C corresponden a la variedad *gattii*. *C. neoformans* var. *neoformans* es más prevalente en Europa y los EE.UU. y la var. *gattii* es más prevalente en África y áreas tropicales y subtropicales<sup>1</sup>. El serotipo D parece tener una patogenicidad menor<sup>5</sup>. Por otra parte, algunos autores consideran que *C. neoformans* var. *gattii* no debe ser

Correspondencia: Dr. F. Revenga Arranz.  
Unidad de Dermatología. Hospital General de Soria.  
Paseo de Santa Bárbara, s/n. 42002 Soria.  
Correo electrónico: frevenga@teleline.es

considerado un hongo oportunista por su alta tasa de patogenicidad en sujetos sanos<sup>6,7</sup>.

La característica morfológica más llamativa de este hongo es la presencia de una gran cápsula mucoide cuyo grosor puede ser el doble que el diámetro de la célula. Esta cápsula está compuesta de polisacáridos e impide la fagocitosis por los macrófagos tisulares. La formación de la cápsula se produce una vez la levadura infecta los tejidos. Por otra parte, la aglutinación con partículas de látex adsorbidas con anticuerpos anti-*C. neoformans* es la base del principal test de diagnóstico serológico de la criptococosis, el test de aglutinación con látex. Este test puede dar falsos positivos en pacientes con factor reumatoide; por tanto, conviene tratar el suero previamente con ditiotreitol para inactivar dicho factor. Los falsos negativos aparecen en pacientes con lesiones aisladas como criptococomas pulmonares solitarios. Los pacientes con criptococosis cutánea primaria sin invasión vascular también pueden tener negativo el test de aglutinación con látex. El título de aglutinación al látex tiene, además, valor pronóstico y evolutivo<sup>1,7</sup>.

El aislamiento de *C. neoformans* en medio agar Sabouraud es bastante sencillo (fig. 1). El aislamiento primario puede tardar 7-14 días. Las colonias tienen un color blanquecino y, con el tiempo, se hacen amarillentas y más opacas. Se diferencia de *Candida albicans* en que no desarrolla seudomicelios cuando se cultiva en agar maicena. Las pruebas de confirmación más rápidas son la siembra en agar con ácido cafeico o con semilla de Níger que pueden demorar la confirmación del aislamiento otras dos semanas<sup>1,7</sup>.

Una prueba diagnóstica sencilla y fácil de realizar es la visualización directa del hongo a partir de fluidos biológicos (pus, líquido cefalorraquídeo) a los que se ha teñido con tinta china para destacar la cápsula del hongo (fig. 2).

TABLA I. Enfermedades asociadas con más frecuencia a la criptococosis sistémica

Linfomas, sobre todo de tipo Hodgkin y leucemias
Enfermedades del tejido conectivo
Sarcoidosis
Corticoterapia sistémica, quimioterapia



Figura 1. Colonias de *C. neoformans* en medio agar Sabouraud.



**Figura 2.** Visión de *C. neoformans* en líquido cefalorraquídeo teñido con tinta china.

## PATOGENIA

La puerta de entrada habitual de *C. neoformans* al organismo humano es a través de la vía respiratoria, en forma de aerosoles en los que el hongo no está encapsulado y que, por su reducido tamaño, pueden llegar hasta los alveolos pulmonares en los que se encapsulan<sup>3</sup>. Sin embargo, sólo una pequeña proporción de la población expuesta al hongo desarrolla la enfermedad (tabla I). A partir del foco pulmonar, la infección puede diseminarse por otros órganos, y el cerebro, las meninges y la piel son los órganos más frecuentemente infectados<sup>7</sup>.

Otras puertas de entrada potenciales son la piel y las mucosas nasal y rectal. En estos casos suele haber el antecedente de erosiones o heridas cutaneomucosas, que favorecerían la entrada del hongo y la presencia de palomas en el entorno laboral de los individuos infectados. Estas formas meramente cutáneas suelen tener un curso más leve que las sistémicas, salvo en personas con alteraciones importantes en sus defensas inmunes, en las que se puede producir una diseminación visceral

330

a partir del foco cutáneo. Hasta el momento, sólo se han comunicado dos casos de inoculación cutánea profesional de este hongo<sup>8,9</sup>.

La respuesta inmune frente a la infección de *C. neoformans* está mediada, sobre todo, por linfocitos T. La criptococosis es infrecuente en pacientes que padecen inmunoglobulopatías o neutropenia y, sin embargo, es mucho más habitual en personas con alteraciones en la inmunidad celular. Aunque el hongo es inmunogénico, la cápsula de polisacáridos que contiene dificulta la defensa inmune de dos maneras: la cápsula celular tiene una capacidad estimuladora de la inmunidad celular menor que otros fragmentos celulares y, por otra parte, el aumento en el tamaño celular del hongo que origina la cápsula dificulta su fagocitosis. Su capacidad de crecimiento a 37 °C y su actividad fenol-oxidasa explican, también, su capacidad patogénica<sup>1,7</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La criptococosis suele iniciarse en el parénquima pulmonar en forma de neumonía, más o menos extensa, que puede originar cavitaciones y derrames pleurales. Los pacientes que padecen criptococosis limitada al pulmón no suelen tener una inmunodeficiencia asociada. A partir del foco pulmonar, que puede pasar asintomático, el criptococo puede invadir otros órganos de forma aguda o crónica. Las vísceras afectadas con más frecuencia son el cerebro, las meninges y la piel seguidas del hueso y el sistema genitourinario<sup>3,4</sup>. En el sistema nervioso central la sintomatología habitual es una meningitis basal lentamente progresiva y de comienzo insidioso. A partir de las meninges, la criptococosis puede ocasionar una hidrocefalia o un granuloma cerebral (criptococoma) que se pueden confundir con una demencia o una neoplasia, respectivamente<sup>7</sup>.

El pronóstico de la criptococosis depende del grado de alteración inmune que padezca el paciente. Sin tratamiento la mortalidad es muy alta.

### Criptococosis cutánea

El criptococo puede infectar la piel de forma primaria por inoculación tras una erosión o herida o, más frecuentemente, en el curso de una criptococosis sistémica.

**Criptococosis cutánea secundaria.** La piel es el segundo órgano en frecuencia de invasión por *C. neoformans* en la criptococosis sistémica, tras el sistema nervioso central<sup>3,4</sup>. En un 10-20% de casos aparecen lesiones cutáneas específicas que pueden tener una morfología muy diversa (tabla II). Las lesiones cutáneas de la criptococosis sistémica pueden aparecer en cualquier área corporal, aunque las más comunes son la cabeza y el cuello. El reconocimiento temprano de estas lesiones tiene un gran interés pronóstico pues pueden anteceder a la sintomatología neurológica<sup>10</sup>. Los datos clínicos que orientan hacia una forma sistémica se exponen en la tabla III.

Cawley et al<sup>11</sup>, en 1950, recogieron una serie de 150 casos de criptococosis en los que el 10% padecía afectación cutaneomucosa. Dromer et al<sup>12</sup> estudiaron una

**TABLA II. Manifestaciones cutáneas de la criptococosis sistémica**

Pápulas de tipo molusco contagioso
Pápulas acneiformes
Vesículas de aspecto herpetiforme
Pústulas
Lesiones de tipo piódermia gangrenosa
Nódulos subcutáneos con/sin ulceración
Placas eritematosas de tipo erisipeloide o celulitis
Úlceras tórpidas, fistulas (¿osteomielitis subyacente?)
Abscesos, que no suelen ser fluctuantes
Pápulas purpúricas de aspecto vasculítico
Úlcera genital (buscar al criptococo en la orina)
Úlcera oral o rectal

**TABLA III. Datos clínicos que sugieren criptococosis visceral**

Lesiones cutáneas nodulares subcutáneas
Ausencia de adenopatía regional sugiere criptococosis sistémica
Presencia de lesiones cutáneas múltiples
Lesiones cutáneas únicas en áreas corporales cubiertas de ropa
Presencia de signos de afectación visceral



**Figura 3.** Lesiones de tipo molusco contagioso en un paciente con criptococosis sistémica.

muestra de 452 pacientes franceses diagnosticados de criptococosis sistémica entre 1985 y 1994, y un 50% de ellos tuvo afectación cutánea específica. Estos autores postulan que el serotipo D de *C. neoformans* tiene un mayor tropismo cutáneo que el serotipo A<sup>12</sup>.

Los enfermos de sida padecen criptococosis en un 1,9% de casos<sup>13</sup>. El tipo de lesiones cutáneas tampoco es diferente aunque sí suelen diferir en la respuesta a la terapia<sup>14,15</sup> (figs. 3 y 4). Algunos autores han recomendado un tratamiento de mantenimiento después de la curación de la infección fúngica para evitar recaídas<sup>16</sup>.

Ante la sospecha de una criptococosis sistémica, la toma de muestras para cultivo a partir de las lesiones cutáneas puede tener un gran valor. Los exudados y raspados cutáneos y el pus pueden tratarse con la técnica de Tzanck o teñidos con tinta china o con las tinciones de Wright o Gram para hacer un diagnóstico presuntivo que luego será confirmado mediante los cultivos en medios adecuados. Por tanto, las lesiones cutáneas deben ser biopsiadas y enviadas para estudio histopatológico y microbiológico, como suele hacerse en los pacientes inmunodeprimidos con lesiones cutáneas con diagnóstico clínico no evidente. La presencia de anticuerpos anti-criptocócicos tiene poco valor diagnóstico ya que están presentes en un alto porcentaje de la población sana y son con frecuencia negativos en los pacientes con criptococosis<sup>7</sup>.

**Criptococosis cutánea primaria.** El diagnóstico de criptococosis cutánea primaria (CCP) se basa en tres principios según postularon Noble y Fajardo<sup>17</sup>: a) la lesión tiene que estar limitada a la piel; b) la levadura ha de ser cultivada de una muestra cutánea, y c) no tiene que haber evidencia de alteración extracutánea por el hongo 4 semanas después del diagnóstico de CCP.

El concepto de CCP como inoculación directa del criptococo en la piel no es aceptado de forma unánime. En la mayoría de los casos de CCP no se reproduce la lesión clínica chancriforme, acompañada de adenopatía regional, típica de estas infecciones granulomatosas y de forma habitual no hay un agente infectante claro del que se pueda cultivar *C. neoformans*. Por tanto, hay que



**Figura 4.** Lesiones de tipo herpético en un paciente con criptococosis sistémica.

tomar con cautela el diagnóstico de CCP y buscar siempre un foco visceral, sobre todo en el sistema nervioso central (SNC) y en el aparato respiratorio. Los tests más aconsejables figuran en la tabla IV.

Ng y Loo<sup>18</sup> postulan que la presentación clínica chancriforme se produciría en los pacientes con un estado inmunitario deficiente que les impide acantonar la infección en la piel. Glaser y Garden<sup>8</sup> publicaron un caso de pinchazo accidental en un sanitario con una aguja usada para extraer sangre a un paciente VIH+ y con criptococcosis. El paciente presentó un panadizo en la zona del pinchazo, con adenopatía regional, pero no se contaminó del VIH. Revenga et al<sup>9</sup> comunicaron un caso de celulitis criptocócica tras pinchazo accidental en el medio laboral con un objeto metálico en el que también se aisló *C. neoformans*.

La revisión de la bibliografía revela la existencia de varios casos aislados de CCP, de forma mayoritaria, en personas con inmunodeficiencias de diverso tipo y que, además, han sufrido erosiones o heridas cutáneas o bien poseen o cuidan palomas<sup>17-31</sup>. La CCP en personas sanas es excepcional (fig. 5), lo que corrobora el carácter oportunista de la infección por esta levadura<sup>5,8,9,33-45</sup>. Hamman et al<sup>46</sup> han publicado el único caso, hasta el momento, de CCP en un sujeto causado por *C. neoformans* var. *gattii*.

## HISTOPATOLOGÍA

La reacción histopatológica cutánea a la infección por *C. neoformans* puede ser de dos tipos, y ambas pueden

**TABLA IV. Pruebas diagnósticas aconsejables en una criptococosis cutánea primaria**

Búsqueda de una inmunodeficiencia celular
Aglutinación con partículas de látex del criptococo en sangre y orina
Cultivo de esputo en agar Sabouraud
Radiografía de tórax (toracocentesis si hay derrame pleural)
Punción lumbar y hacer aglutinación cripto-látex y cultivo en agar Sabouraud
Tomografía computarizada cerebral para buscar signos de hidrocefalia incipiente o de efecto masa
Radiografía y/o gammagrafía cuando la lesión asienta sobre un plano óseo



Figura. 5. Celulitis criptocócica primaria.

hallarse en la misma muestra<sup>18,47</sup>. La reacción gelatinosa se caracteriza por la abundancia de esporas y la escasa reacción inflamatoria acompañante. La reacción granulomatosa, por contra, se caracteriza por un número escaso de organismos distribuidos en el seno de zonas de dermis necrótica, rodeadas de una empalizada de células epitelioides y multinucleadas (fig. 6). En algunos casos puede observarse la eliminación transepidermica del criptococo.

Las esporas de *C. neoformans* son redondas u ovoidales y miden entre 2 y 12  $\mu\text{m}$  en función del tamaño de la cápsula celular (fig. 7). El grosor de la cápsula es tanto mayor cuanto menor es la reacción inflamatoria circundante. La pared celular se tiñe con PAS-diastasa, metenamina-plata (tinción de Grocott-Gomori) y con la tinción de Fontana-Masson. La cápsula no se tiñe con PAS ni con hematoxilina-eosina, pero como contiene mucopolisacáridos ácidos se tiñe con azul alcián, de rojo con la tinción de mucicardín y de forma metacromática en rojo con azul de metileno. El diagnóstico diferencial histopatológico con otras micosis profundas como blastomicosis o histoplasmosis es difícil, aunque sólo *C. neoformans* se tiñe de negro con la tinción de Fontana-Masson<sup>47</sup>. Existe una técnica de tinción específica con suero antcriptocólico conjugado con inmunoperoxidasa, que no se realiza de forma sistemática<sup>48</sup>.

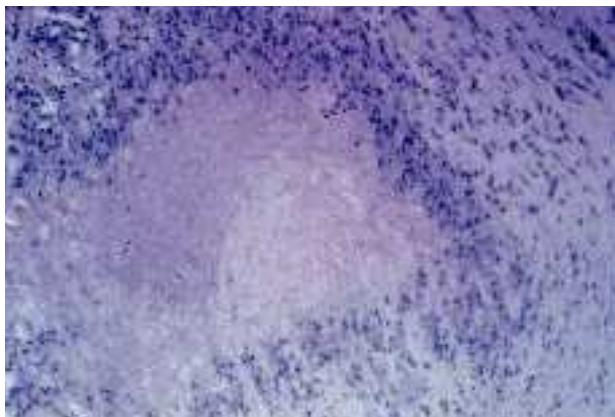


Figura 6. Granuloma con necrosis central rodeada de células epitelioides y linfocitos.

En la revisión de 36 casos de criptococosis cutánea secundaria hecha por Moore et al<sup>49</sup> la inflamación se localizaba, sobre todo, en la hipodermis, lo que es indicativo de una llegada del hongo a la piel a través de la sangre. Sin embargo, se han publicado múltiples trabajos de criptococosis secundaria en pacientes con sida en los que la infección cutánea se localizaba, de forma preferente, en la dermis superior.

## TRATAMIENTO

### Criptococosis sistémica

Meedof et al describieron, en 1971, la acción agonista, *in vitro*, de la anfotericina B (anfo-B) y la flucitosina (FU) frente a *C. neoformans*<sup>50</sup>. Posteriormente, se ha comprobado que esta acción sinérgica no ocurre con todas las cepas estudiadas. La dosis de anfo-B recomendada es de 0,3-0,5 mg/kg/día por vía intravenosa y la de FU es de 150-200 mg/kg/día, divididos en cuatro tomas<sup>1,3,4,7</sup>. Mientras dure el tratamiento ha de vigilarse, estrechamente, la toxicidad renal de la anfo-B y la toxicidad medular de la FU. En los últimos años se ha introducido una formulación nueva de anfo-B en forma liposomal, con una toxicidad renal menor. La dosis aconsejada de esta nueva forma galénica es de 5 mg/kg/día.

El tiempo más adecuado de tratamiento es de 16 semanas en las formas de criptococosis sistémicas, a pesar de lo cual ocurren recurrencias en un 16% de los pacientes. El tratamiento más aconsejado en la actualidad para la meningitis criptocólica es anfo-B y FU hasta obtener cultivos estériles del líquido cefalorraquídeo y seguir con fluconazol hasta completar 8-12 semanas de tratamiento. La próstata puede servir como reservorio de criptococos una vez esterilizadas el resto de las vísceras. Se aconseja hacer cripto-látex seriados en orina y mantener tratamiento oral con fluconazol en pacientes cuyo título no disminuya<sup>51</sup>.

El fluconazol no se une de forma significativa a las proteínas plasmáticas y es el imidazólico que mejor atraviesa la barrera hematoencefálica. Shuttleworth et al<sup>24</sup>, en 1989, fueron los primeros en utilizar este antifúngico para tratar una criptococosis cutánea en un paciente in-

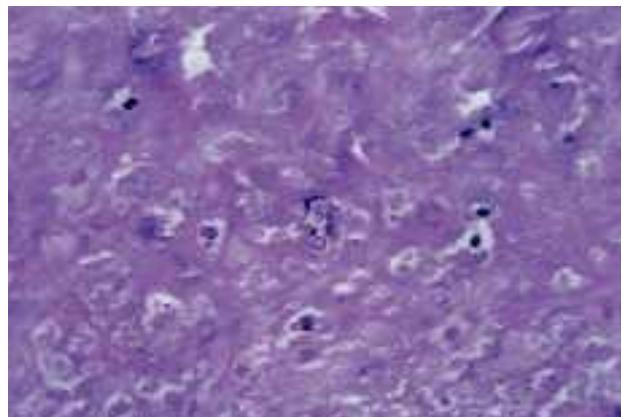


Figura 7. Tinción PAS en la que se aprecian estructuras redondeadas eosinófilas correspondientes a *C. neoformans*.

munodeprimido con buena respuesta. La dosis recomendada para las formas sistémicas es de 400 gm/día el primer día y después seguir con 200 mg/día hasta 10-12 semanas después de conseguir cultivos estériles del líquido cefalorraquídeo. Por otra parte, Denning et al.<sup>52</sup> han publicado unos resultados muy prometedores con itraconazol para el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes con sida.

La evolución de una criptococosis sistémica depende, en gran medida, del grado de inmunodepresión que sufra el paciente. Los enfermos de sida consiguen curarse de su criptococosis en sólo un 60% de los casos y ocurren recaídas en un 50% de ellos. Por eso, se aconseja la terapia de mantenimiento con fluconazol oral tras conseguir la curación para evitar las recaídas.

Las formas de criptococosis que no afectan al SNC pueden ser tratadas con miconazol intravenoso, o con ketoconazol o itraconazol por vía oral. Aunque se han usado estos antifúngicos, menos tóxicos que la anfo-B y la FU, para tratar la criptococosis sistémica, no existen hasta el momento estudios que avalen su superioridad frente al tratamiento estandarizado de anfo-B y FU.

### Criptococosis cutánea

El tratamiento de la criptococosis cutánea difiere, evidentemente, según el estado inmunitario del paciente. De nuevo surge el dilema de tratar con anfo-B con/sin FU o con imidazólicos. La bibliografía existente no es concluyente en ningún sentido. Por tanto, parece adecuado tratar con anfo-B más FU a los pacientes que padecan una inmunodepresión importante o que tengan lesiones cutáneas extensas.

Las criptococosis cutáneas primarias en pacientes no inmunodeprimidos son muy infrecuentes y, por tanto, no se pueden sacar conclusiones definitivas en cuanto a la terapia más adecuada. En estos casos parece lógico tratar a los enfermos con imidazólicos y pasar a anfo-B con/sin FU si la respuesta no es satisfactoria o si hay sospecha de diseminación de la infección.

### AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Ruiz (Clínica Rüber, Madrid) y Manrique (Hospital de Galdakao) por la cesión de las figuras 3 y 4, respectivamente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Criptococosis. En: Torres Rodríguez JM, Del Palacio Hernanz A, Guarro Artigas J, Negroni Briz R, Pereiro Miguens M, editores. Micología médica. Barcelona: Masson, 1994; 183-190.
2. Pal M, Mehrotra BS. Studies on the isolation of *Cryptococcus neoformans* from fruits and vegetables. Mykosen 1985; 28: 200-205.
3. Hay RJ. *Cryptococcus neoformans* and cutaneous cryptococcosis. Semin Dermatol 1985; 4: 252-259.
4. Hernández AD. Cutaneous cryptococcosis. Dermatol Clin 1989; 7: 269-274.
5. Naka W, Masuda M, Konohana A, Shinoda T, Nishikawa T. Primary cutaneous cryptococcus and *Cryptococcus neoformans* serotype D. Clin Exp Dermatol 1995; 20: 221-225.
6. Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanaoum K et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. Clin Infect Dis 1995; 20: 611-661.
7. Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995; 2331-2340.
8. Glaser JB, Garden A. Inoculation of cryptococcosis without transmission of the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1985; 313: 266.
9. Revenga F, Paricio JF, Nebreda T, Merino F, Ramírez T, Martínez AM. Celulitis criptocócica en un paciente inmunocompetente. Reunión de la Sección Vasco-Navarro-Aragonesa-Riojana de la AEDV. Pamplona, 28 de octubre de 2000.
10. Schupbach CW, Wheeler CE, Briggaman RA. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. Arch Dermatol 1976; 112: 1734-1740.
11. Cawley ED, Grekin RH, Curtis AC. Torulosis-A review of the cutaneous and adjoining mucous membrane manifestations. J Invest Dermatol 1950; 14: 327-344.
12. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Letenneur L, Ronin O. Individual and environmental factor associated with infection due to *Cryptococcus neoformans* infection serotype D. Clin Infect Dis 1996; 23: 91-96.
13. Cryptococcosis and AIDS [editorial]. Lancet 1988; 1: 1434-1436.
14. Manrique P, Mayo J, Álvarez JA, Ganchegui X, Zabalza I, Flores M. Polymorphous cutaneous cryptococcosis: nodular, herpes-like, and molluscum like lesions in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 122-124.
15. Ochoa Gómez L, Lisa Catón, Del Cura Ortiz E, Martes Cativiella P, Campo Hernández JM. Criptococosis cutánea como forma de inicio de criptococosis diseminada. Actas Dermatol Sifiliogr 1990; 81: 561-562.
16. Zuger A, Louie E, Holzman RS, Sinberkoff MS, Rahal JJ. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1986; 104: 234-240.
17. Noble RC, Fajardo LF. Primary cutaneous cryptococcosis. Review and morphologic study. Amer J Clin Path 1972; 57: 13-22.
18. Ng WF, Loo KT. Cutaneous cryptococcosis-primary versus secondary disease. Am J Dermatopathol 1993; 15: 372-377.
19. Iacobellis FW, Jacobs MI, Cohen RO. Primary cutaneous cryptococcosis. Arch Dermatol 1979; 115: 984-985.
20. Saul A, Lavalle P, Rodríguez G. Cutaneous cryptococcosis. Int J Dermatol 1980; 19: 457-458.
21. Massa MC, Doyle JA. Cutaneous cryptococcosis simulating pyoderma gangrenosum. J Am Acad Dermatol 1981; 5: 32-36.
22. Sussman E, McMahon F, Wright D, Friedman HM. Cutaneous cryptococcosis without evidence of systemic involvement. J Am Acad Dermatol 1984; 11: 371-374.
23. Baes H, Cutsem JV. Primary cutaneous cryptococcosis. Dermatologica 1985; 171: 357-361.
24. Shuttleworth D, Philpot CM, Knihgt AG. Cutaneous cryptococcosis: treatment with oral fluconazole. Br J Dermatol 1989; 120: 683-687.
25. Zanetta E, Acuña AM, Gezuele E, Burgos F, Conti-Díaz IA. Criptococosis cutánea. A propósito de un caso. Rev Iber Micol 1989; 6: 35-40.
26. Anderson DJ, Schmidt C, Goodman J, Pomeroy C. Cryptococcal disease presenting as cellulitis. CID 1992; 14: 666-672.
27. Goh CL. Cutaneous cryptococcosis successfully treated with itraconazole. Cutis 1993; 51: 377-380.
28. Haight DO, Esperanza LE, Greene JN, Sandin RL, De Gregorio R, Spiers A. Case report: cutaneous manifestations of cryptococcosis. An J Med Sci 1994; 308: 192-195.
29. Goonetilleke AKE, Krause K, Slater DN, Dev D, Wood ML, Basran GS. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompromized pigeon keeper. Br J Dermatol 1995; 133: 650-652.
30. Bohne T, Sander A, Pfister-Warthar A, Schöpf M. Primary cutaneous cryptococcosis following trauma of the right forearm. Mycoses 1996; 39: 457-459.
31. Vogelaers D, Petrovic M, Deroo M, Verplancke P, Claessens Y, Naeyaert JM et al. A case of primary cutaneous cryptococcosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 150-152.
32. Izu Belloso R, Careaga Alzaga JM, López Fernández I, Pintos Neyra JM, Uruñuela Bernedo J. Criptococosis cutánea primaria en un paciente VIH+. Actas Derm-Sifiliogr 1999; 90: 616-620.
33. Rook A, Woods B. Cutaneous cryptococcosis. Br J Dermatol 1962; 74: 43-49.
34. Bee OB, Tan T, Pang R. A case of primary cutaneous cryptococcosis successfully treated with miconazole. Arch Dermatol 1981; 117: 290-291.
35. Miura T, Akiba H, Saito N, Seiji M. Primary cutaneous cryptococcosis. Dermatologica 1971; 142: 374-379.
36. Salm R, Groth D, Kappe R, Müller J. Primary cutaneous cryptococcosis after microtrauma of the right index finger. Mycoses 1988; 21 (Supl 1): 88-92.
37. Sato T, Kpsek S, Takahashi S, Main O. Localized cutaneous cryptococcosis successfully treated with itraconazole. Review of medication in 18 cases reported in Japan. Mycoses 1990; 33: 455-463.
38. Feldman SR, Fleischer AB, Resnick SD. Fluconazol treatment of cutaneous cryptococcosis. Arch Dermatol 1992; 128: 1045-1046.
39. Gordon PM, Ormerod AD, Harvey G, Atkinson P, Best PV. Cutaneous cryptococcal infection without immunodeficiency. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 181-184.
40. Antony SA, Antony SJ. Primary cutaneous cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. Cutis 1995; 56: 96-98.

41. Micalizzi C, Persii A, Parodi A. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent pigeon keeper. Clin Exp Dermatol 1997; 22: 195-197.
42. Sánchez-Albisua B, Rodríguez-Peralto JL, Romero G, Alonso J, Vanaclocha F, Iglesias L. Cryptococcal cellulitis in an immunocompetent host. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 109-112.
43. Handa S, Chakraborty A, Kumar B. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent patient. J Eur Acad Dermatol Venereol 1998; 10: 167-169.
44. Bellotta M, Gaviglio MR, Mosconi M, Cavanna C, Viglio A, Rabbiosi G. Primary cutaneous cryptococcosis in an HIV-negative patient. Eur J Dermatol 1999; 9: 224-226.
45. Patel P, Ramanathan J, Kayser M, Baran J. Primary cutaneous cryptococcosis of the nose in an immunocompetent women. J Am Acad Dermatol 2000, 43: 344-346.
46. Hamann ID, Gillespie RJ, Ferguson JK. Primary cryptococcal cellulitis caused by *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in a immunocompetent host. Australas J Dermatol 1997; 38: 29-52.
47. Longley BJ. Fungal diseases. En: Elder D, editor. Lever's histopathology of the skin (8.<sup>a</sup> ed.). Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 517-551.
48. Russell B, Beckett JH, Jacobs PH. Immunoperoxidase localization of *Sporothrix schenckii* and *Cryptococcus neoformans*. Arch Dermatol 1979; 115: 433-435.
49. Moore M. Cryptococcosis with cutaneous manifestations. Four cases and a review of published reports. J Invest Dermatol 1957; 28: 159-182.
50. Meedof G, Comfort M, Kobayashi G. Synergistic action of amphotericin B and 5-flucytosine against yeast-like organism. Proc Soc Exp Biol Med 1971; 138: 571-574.
51. Larsen MA, Bozzette S, McCutchan JA, Chiu J, Leal MA, Richman DD. The Californian collaborative treatment group: persistent *Cryptococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis. Ann Intern Med 1989; 111: 125-128.
52. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Itraconazole in opportunistic mycoses: cryptococcosis and aspergillosis. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 602-607.