

Bibliografía

- Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child*. 2013;98:998–1003.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevi S, Bouwes JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:35–44.
- Hsu DY, Brieve J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76, 811.e4-817.e4.
- Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 (print summary - Full guidelines available at <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.01.034>). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69:736–41.
- Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:514–22.
- González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, et al. Cyclosporine use in epidermal necrolysis is associated with an important mortality reduction: Evidence from three different approaches. *J Invest Dermatol*. 2017;137:2092–100.
- Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:106–13.
- Mohanty S, Das A, Ghosh A, Sil A, Gharami RC, Bandyopadhyay D, et al. Effectiveness, safety and tolerability of cyclosporine versus supportive treatment in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A record-based study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83:312–6.
- Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L, Duong TA, Hua C, Hotz C, et al. Cyclosporine for epidermal necrolysis: Absence of beneficial effect in a retrospective cohort of 174 patients-Exposed/unexposed and propensity score-matched analyses. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1293–300.
- Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly J, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: A pooled analysis. *Pediatrics*. 2009;123:e297–304.
- Halevi S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:25–32.

D. Morgado-Carrasco, M.A. González Enseñat, C. Prat y A. Vicente-Villa*

Servicio de Dermatología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: avicente@sjdhospitalbarcelona.org (A. Vicente-Villa).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.02.021>

0001-7310/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune criptocócico: presentación inusual en la lengua

Cryptococcal Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: An Unusual Presentation on the Tongue

Sr. Director:

Un hombre de 37 años de edad consultó por una úlcera en la lengua, de crecimiento progresivo, dolorosa, que generaba dificultad para la alimentación y la pronunciación, de 15 días de evolución. El paciente, procedente de Bogotá D.C., Colombia, tenía como antecedente una infección por VIH, con una carga viral inicial de 261.647 copias/ml y un recuento de CD4 en 28 (2,1%), y había iniciado terapia antirretroviral con tenofovir, emtricitabina y efavirenz un mes antes de ser visto en la consulta. Al examen físico presentaba en la punta de la lengua una úlcera de 2,2 x 1 cm, de bordes irregulares, indurados y fondo con tejido fibrinoso, dolorosa a la palpación, asociada a una adenopatía submaxilar derecha. En la región perioral se encontraron varias pápulas perladas, de consistencia firme y aspecto



moluscoide (fig. 1 a y b). Se practicó una biopsia de la lesión, que mostró unas estructuras compatibles con *Cryptococcus* spp., por lo que se hospitalizó y se le realizó una TAC de tórax en la que se observaron varios nódulos aleatorios y una lesión dominante cavitada apical derecha. Se realizó una fibrobroncoscopia y una biopsia transbronquial, en la que se observó un granuloma no necrosante constituido por células gigantes que fagocitaban estructuras fúngicas redondeadas, positivas en la coloración de Grocott. El cultivo de la muestra fue positivo para *Cryptococcus neoformans*. Además de la prueba de aglutinación en látex para antígenos de *Cryptococcus* spp. en suero, que fue positiva, otros exámenes de laboratorio como hemocultivos seriados, cultivo y aglutinación en látex de líquido cefalorraquídeo, baciloscopias y cultivo de secreción bronquial fueron negativos. Con el diagnóstico de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune criptocócico (SIRI-C), se realizó tratamiento de inducción con anfotericina B deoxicolato y fluconazol durante 2 semanas y, posteriormente, se completaron 8 semanas de terapia de consolidación con fluconazol, con una resolución del cuadro al finalizar el tratamiento (fig. 1c).

El SIRI-C es considerado como el deterioro clínico de la enfermedad causada por la levadura capsulada *Cryptococcus* spp. en pacientes inmunocomprometidos que mejoran su respuesta inmune específica¹. La patogénesis es compleja y no comprendida en su totalidad, pero al parecer, después de

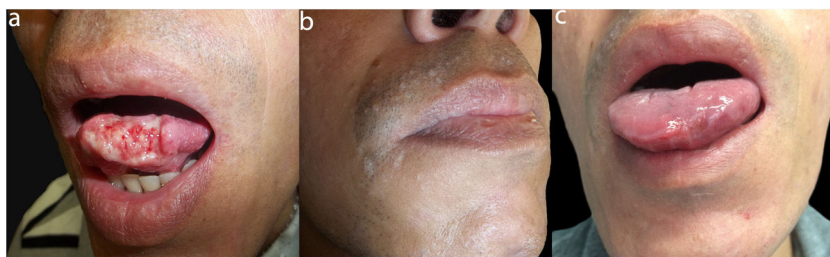


Figura 1 a) Úlcera en la lengua; b) pápulas perladas moluscoideas en el labio superior; c) lesión reepitelizada tras el tratamiento.

experimentar una inmunodeficiencia severa, junto a la incapacidad de hacer una limpieza de los antígenos extraños, el proceso es seguido por la restauración inmune que provoca una tormenta inflamatoria de citocinas, un rápido incremento de CD4+ y una reducción en la carga viral, a las 4-6 semanas después de iniciar la terapia antirretroviral, lo que conlleva a una expresión clínica de los síntomas^{2,3}.

La criptococosis ocupa el segundo lugar entre las infecciones oportunistas asociadas al SIRI y el primer lugar en mortalidad (20,8%). La infección puede permanecer latente durante años después de la exposición inicial y la enfermedad puede permanecer subclínica durante mucho tiempo¹. Después de su infección primaria en el pulmón puede diseminarse por vía hematogénea a varios órganos, generando compromiso meningoencefálico, gastrointestinal, musculoesquelético o mucocutáneo, entre otros⁴.

Las lesiones cutáneas se observan en el 6% de los casos de criptococosis diseminada asociados a sida. La lesión inicial es usualmente una pápula indolora que se reblandece en el centro y se ulcera en el ápex, algunas veces adquiriendo una apariencia acneiforme o moluscoide (fig. 1b). Las pápulas ulceradas pueden convertirse en lesiones vegetantes, o en placas cubiertas por costras sero-sanguinolentas, y en pacientes con inmunodeficiencia severa pueden complicarse con vasculitis, generando una púrpura palpable. El compromiso de otras partes, particularmente la cavidad oral, es raro y solo se han descrito algunos casos localizados en la lengua, la mayoría de ellos en relación con la infección por VIH⁵⁻⁸. Cuando se presenta puede aparecer como nódulos, granulomas, úlceras superficiales o profundas induradas, similares a un carcinoma^{8,9}. El pleomorfismo de las lesiones mucocutáneas hace que el diagnóstico de esta infección sea difícil, por lo que ante una úlcera en la lengua, inicialmente se sospecharon otras causas infecciosas como herpes, citomegalovirus e histoplasmosis y causas neoplásicas como el carcinoma escamocelular y el linfoma.

El diagnóstico está basado en la observación de las levaduras capsuladas por microscopía directa, el aislamiento de *C. neoformans* o *C. gattii* en el cultivo y por la demostración del antígeno capsular en el supernadante de varios fluidos, incluyendo suero y LCR por aglutinación de partículas en látex o por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Las coloraciones como Giemsa, azul alcian o mucicarmina, usada en los cortes histológicos de nuestro caso (fig. 2) son específicas para criptococosis^{4,9,10}.

Nuestro paciente recibió tratamiento con anfotericina B que, junto con su derivado liposomal y otras 2 moléculas antiguas (5-fluorocitosina y fluconazol), forman parte del arsenal terapéutico. Estos medicamentos pueden ser usa-

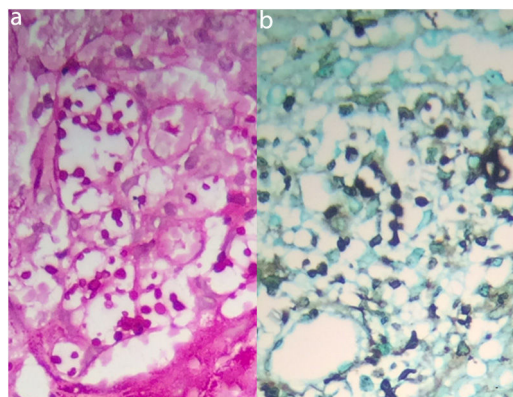


Figura 2 a) Coloración con hematoxilina eosina 400×. Obsérvese epitelio ulcerado con hiperplasia, infiltrado inflamatorio mixto en un estroma fibroso y mucoide con granulomas de histiocitos de citoplasma amplio y claro, llenos de levaduras de diferentes tamaños y formas, algunas de aspecto encapsulado; b) coloración con mucicarmina 400×. Positividad en la cápsula de las levaduras.

dos solos o en combinación, aunque la terapia combinada ha demostrado mejores resultados¹⁰.

En conclusión, presentamos el caso de una criptococosis con manifestaciones inusuales en la lengua en un paciente con sida en el contexto de un SIRI, que representa un reto diagnóstico para el equipo multidisciplinario que aborda este tipo de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, Lawn SD, Elliott JH, Yukari C. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: Literature review and proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis.* 2011;10:791-802.
- Antinori S. New insights into HIV/AIDS-associated cryptococcosis. *ISRN AIDS.* 2013;25(471363):471363.
- Gasiorowski J, Knysz B, Szetela B, Gładysz A. Cutaneous cryptococcosis as a rare manifestation of the immune reconstitution syndrome in an HIV-1-infected patient. *Postepy Hig Med Dosw.* 2008;62:1-3.
- Negróni R. Cryptococcosis. *Clin Dermatol.* 2012;30:599-609.

5. Garzzoni A, Severo C, Barra M, Severo L. Atypical micro-morphology and uncommon location of cryptococcosis: A histopathologic study using special histochemical techniques (one case report). *Mycopathologia*. 2009;167:197-202.
6. Tzerbos F, Kabani S, Booth D. Cryptococcosis as an exclusive oral presentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992;50:759-60.
7. Reinstadler DR, Dadwal S, Maghami E. Cryptococcal tongue lesion in a stem cell transplant patient: First reported case. *Case Rep Otolaryngol*. 2012;2012:517415.
8. Mohamad I, Abdullah B, Salim R, Rajet KA, Naik VR. Cryptococcosis: A rare fungal infection of the tongue. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010;41:1188-91.
9. Iatta R, Napoli C, Borghi E, Montagna MT. Rare mycoses of the oral cavity: A literature epidemiologic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108:647-55.
10. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genet Biol*. 2014;78:49-54.

J. Ballén^{a,*}, C. Quiroga^b
y F. Palma^c

^a *Dermatología, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C., Colombia*

^b *Servicio de Infectología, Colsanitas, Bogotá D.C., Colombia*

^c *Dermatopatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jobaf@hotmail.com (J. Ballén).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.02.018>

0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Melanoma en el síndrome de Noonan con lentigos múltiples (síndrome de LEOPARD): presentación de un nuevo caso



Melanoma in Noonan Syndrome With Multiple Lentiginos (Leopard Syndrome): A New Case

Sr. Director:

El síndrome de Noonan con lentigos múltiples (SNLM), también conocido como síndrome de LEOPARD, es una rara genodermatosis cuyo acrónimo responde a la descripción en inglés de sus manifestaciones clínicas más habituales: lentigos múltiples, anomalías electrocardiográficas de la conducción, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar,

anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera neurosensorial. Este síndrome se asocia habitualmente a una mutación en el gen *PTPN11*, lo que produce alteraciones de la vía de transducción RAS-mitogen activated protein kinase pathway (MAPK). Esta vía de transducción de señales desempeña un papel fundamental en la tumorigénesis de diversas neoplasias. Además, se han descrito mutaciones en otros genes como *RAF1* o *BRAF*¹, lo que permite clasificar este síndrome dentro del grupo de las denominadas «rasopatías»². La alteración de la función de las vías de transducción de señales anteriormente descritas puede incrementar el riesgo de neoplasias, habiéndose hallado un aumento del riesgo de leucemias y neuroblastomas, entre otros³. Sin embargo, la asociación con melanoma se halla escasamente descrita en la literatura médica, habiéndose publicado solo 4 casos hasta la fecha⁴⁻⁷.

Un varón de 44 años afecto de SNLM, confirmado mediante estudio genético de la mutación p.Tyr279Cys



Figura 1 A) Marcada lentiginosis generalizada afectando a tronco y extremidades. Se aprecian lentigos menores de 1 cm y manchas «café noir» (CN) mayores a 1 cm. B) En la zona dorsal izquierda se aprecia una lesión intensamente pigmentada de reciente aparición (flecha).