Artritis por *Cryptococcus neoformans* en un adulto mayor: Presentación de un caso y revisión

Germán Gil L., Carolina Foster B., Oscar Neira Q., Sergio Palma C., Javier Basualdo A.,
Carolina Heredia P., Alejandra Fernández V., Chrystal Juliet L. y Juan C. Tapia A.

Hospital del Salvador
Santiago, Chile

Servicio de Medicina
Sección de Reumatología (GGL, CFB,
ONQ, SPC, JBA, CHP)
Unidad de Microbiología
(AFV, CJL, JCTA)

Recibido: 21 septiembre 2005

Aceptado: 11 julio 2006

Correspondencia a:

Germán Gil La Rotta
germangil2002@yahoo.com.mx

Cryptococcus neoformans arthritis in elderly adult: Case report and review

Cryptococcal infection is not frequent in immunocompetent patients. The most commonly involved sites are the lungs and the central nervous system. Cryptococcal osteomyelitis occurs in 5-10% of patients with disseminated cryptococcosis with few reports of cryptococcal arthritis in elderly adults. We describe the case of a 92-year-old woman with a *Cryptococcus neoformans* knee joint infection associated to osteomyelitis.

Key words: arthritis, knee, *Cryptococcus neoformans*, elderly adults.

Palabras claves: artritis, rodilla, *Cryptococcus neoformans*, adulto mayor.

Introducción

La criptococcosis es una infección exógena, cosmopolita, de evolución subaguda o crónica, que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos y cuyo agente es *Cryptococcus neoformans*, una levadura capsulada que pertenece a los Basidiomicetos¹.

Cryptococcus neoformans se adquiere por inhalación de las levaduras desecadas existentes en la naturaleza y se disemina por vía hematógena a diferentes órganos y tejidos. La fase inicial puede ser asintomática^{1,2}.

Suele afectar preferentemente al SNC dando lugar a meningitis de presentación subaguda; en algunas ocasiones puede comprometer otros órganos, incluyendo el sistema osteoarticular en alrededor de 10% de los casos^{1,3-5}.

Se presenta un caso de artritis criptocócica diagnosticado en nuestro hospital, dado que es una manifestación inusual de criptococcosis y se efectúa una revisión de la literatura.

Caso clínico

Mujer de 92 años de edad, con antecedentes de histerectomía y salpingectomía bilateral, a los 20 años de edad por tuberculosis genital y peritoneal. Además padeció de un linfoma gástrico antral efectuándosele una gastrectomía subtotal aproximadamente a los 40 años de edad, no recidivado. Residía en la zona urbana

de Santiago de Chile, en una vivienda de construcción sólida, donde alimentaba palomas que habitaban en el jardín.

Ingresó al Hospital Del Salvador, trasladada de un centro geriátrico en el cual había consultado un mes antes por un cuadro de dos meses de evolución de dolor e inflamación en la rodilla derecha con importante limitación funcional, sin fiebre ni historia de traumatismo reciente. Traía una radiografía de rodilla derecha tomada al inicio de su enfermedad, que mostraba discreta disminución del espacio fémoro-rotuliano.

En el examen físico de ingreso se apreciaba una paciente enflaquecida, con hemodinamia estable, afebril, P. arterial 160/80mm Hg, pulso 78/min, F. respiratoria 22/min, y un aumento de volumen en la rodilla derecha con eritema, calor local, rigidez y limitación funcional importante. Las otras articulaciones estaban indemnes. Exámenes de laboratorio: hematocrito: 32%, leucocitos: 7.000 céls/mm³, VHS 83 mm/hora, PCR 56 mg/dl (VN < 5 mg/dl); glicemia 114mg/dl, albuminemia 3,6 g/dl, creatininemia 0,8 mg/dl, enzimas hepáticas normales, protrombinemia 100%, serología para VIH negativa (ELISA Abbott^{MR}). Por la presencia de una monoartritis se le realizó una artrocentesis obteniéndose sólo 1 ml de líquido sinovial de aspecto turbio. El recuento celular fue de 32.000 céls/mm³ sin presencia de cristales. El estudio microbiológico de este líquido articular incluyó examen directo con tinción de Gram, cultivo en agar sangre, agar chocolate, caldo tioglicolato, caldo cerebro-corazón y medio de Lowenstein-Jensen para estudio de micobacterias. En la tinción de Gram directa no se observaron bacterias ni elementos

levaduriformes. A las 48 horas se constató en los agaros sangre y chocolate el crecimiento de colonias mucosas y brillantes, de color crema, que fueron identificadas como *C. neoformans* mediante las pruebas bioquímicas de ureasa, el sistema API para levaduras 20C AUX (Biomérieux, Francia) y el panel RapID Yeast Plus (Remel). Dado el hallazgo inhabitual se solicitó una segunda muestra de líquido articular para confirmar el diagnóstico, la que fue obtenida 7 días después de la primera punción, extrayéndose sólo una gota de líquido articular que fue sembrada en un frasco de hemocultivo automatizado (Becton Dickinson) y medio de Sabouraud; nuevamente se apreció el crecimiento de levaduras a las 48 horas de incubación (Figura 1). Del frasco de hemocultivo se realizó tinción de Gram y tinta china (Figuras 2 y 3).

Simultáneamente se recolectaron dos nuevas muestras de sangre para cultivos automatizados, desarrollándose el mismo microorganismo a los 18 días de incubación. Una muestra de suero para la detección de antígeno de *Cryptococcus* mediante técnica cualitativa de látex (Remel), dio resultado positivo.

Se determinó la susceptibilidad *in vitro* a anfotericina B, fluconazol, itraconazol y ketoconazol mediante la técnica de difusión en agar con tabletas Rosco en medio de Shadomy y por E-Test^{MR}, resultando susceptible a todos los agentes antifúngicos estudiados. Las CIM fueron: fluconazol 1,0 µg/ml a las 24 h y 2,0 µg/ml a las 48 h; itraconazol 0,094 µg/ml y ketoconazol 0,016 µg/ml a las 24 y 48 h respectivamente y anfotericina B 0,125 µg/ml a las 24 h y 0,250 µg/ml a las 48 h.

La evolución radiológica evidenció importante pérdida del espacio fémoro-tibial en dos meses, con algunas pequeñas imágenes erosivas en los márgenes articulares y un acentuado aumento de partes blandas. (Figura 4).

Al octavo día de su ingreso, y una vez conocida la susceptibilidad *in vitro* de la cepa, se inició tratamiento con fluconazol oral 200 mg/día; al mismo tiempo se le realizó una artroscopia que evidenció proliferación sinovial importante, practicándose sinovectomía parcial y biopsia. La histopatología evidenció un proceso inflamatorio crónico granulomatoso con células gigantes de tipo cuerpo extraño y fragmentos de tejido óseo necrótico (Figura 5a). Se observó un infiltrado tisular con abundantes microorganismos redondos y ovals de aproximadamente 7,5 a 10 µ, positivo para tinción de mucicarmin (Figura 5b). En el cultivo de estas muestras de tejido sinovial también creció *C. neoformans*.

Se excluyó la existencia de un foco clínico pulmonar mediante TAC de tórax y de un foco endocárdico con ecocardiograma trans-esofágico. Se intentó obtener

LCR para estudio pero la punción lumbar fue frustrada. Se realizó además estudio para descartar TBC osteo-articular, con RPC y cultivo para *Mycobacterium* en tejido sinovial, y test de tuberculina (PPD), todos con resultado negativo. Se practicó durante la hospitalización una endoscopia digestiva alta y biopsia sin evidencia de recidiva del linfoma gástrico.

Figura 1. Colonias de *Cryptococcus* sp en medio de Sabouraud.

Figura 2. Se observan abundantes estructuras levaduriformes a la tinción de Gram.

Figura 3. Levaduras capsuladas con tinción de tinta china recuperadas desde el frasco de hemocultivo con líquido articular.

Al quinto día de ingreso presentó alza febril y un urocultivo con *Proteus mirabilis* sensible a ceftriaxona, con la cual fue tratada durante 7 días con buena respuesta y luego se mantuvo afebril. Con posterioridad a la artroscopia e inicio del tratamiento médico presentó regresión importante de los signos inflamatorios de la rodilla derecha y recuperación de la movilidad. Se dio el alta hospitalaria a las 3 semanas de tratamiento

antifúngico, con indicación de mantener fluconazol oral hasta completar 6 meses. Abandonó los controles tomándose conocimiento de su fallecimiento en domicilio, 3 meses después, por causa desconocida.

Discusión

La criptococosis es una micosis sistémica producida por la forma levaduriforme asexual del hongo teleomórfico *Filobasidiella neoformans*, perteneciente a la familia Basidiomycetes, denominado *Cryptococcus neoformans*⁶. Los criptococos son levaduras capsuladas redondas u ovales (3,5-8 μ), que se reproducen por yemación única. Poseen una cápsula polisacárida que constituye uno de sus factores de virulencia, pues protege al hongo de la fagocitosis². Tienen metabolismo aerobio y producen ureasa. Aunque existen 19 especies dentro del género *Cryptococcus*, la mayoría de las enfermedades en los humanos son ocasionadas por la especie *neoformans*, siendo muy infrecuentes los casos publicados por las especies *laurentii* y *albidus*. Por muchos años en los laboratorios clínicos se ha utilizado la clasificación serológica basada en los antígenos capsulares que demuestra 5 variedades: los serotipos A, B, C, D y AD. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* incluía los serotipos A, D y AD, y la var *gattii* los serotipos B y C. El uso actual de métodos de mapeo genético del ADN ha propuesto cambiar la designación de variedades por tres especies, de la siguiente manera: *C. neoformans* constituida por el serotipo D; *C. grubii* serotipo A; y *C. gattii*, que incluye los serotipos B y C, pasaría a constituir una nueva especie llamada *bacilospora*. Las cepas de serotipo híbrido AD no han sido incluidas en ninguna de estas especies aún^{7,9-11}.

Meyer y cols, utilizando técnicas de biología molecular en un estudio multicéntrico, recolectó 340 cepas de *C. neoformans* de aislados clínicos de procedencia humana, veterinaria y ambiental, de 9 países iberoamericanos, incluyendo Chile con 19 cepas (15 clínicas y 4 ambientales). El estudio describió los mismos 8 tipos moleculares previamente conocidos, siendo la variedad VNI la más frecuente (68,2%) correspondiente a *C. grubii*, serotipo A, descrito como el prevalente en infecciones humanas en todo el mundo. El resto de las variedades fueron poco frecuentes (menor a 6%). Destacó una interesante similitud entre las cepas de España y Chile siendo del tipo molecular VNIII, serotipo híbrido AD, planteando los autores que los *Cryptococcus* presentes hoy en América del Sur fueron introducidas durante la colonización europea⁷. Por otra parte, Díaz y cols no encontraron *C. neoformans* var. *gattii* en 18 cepas chilenas (9 de infecciones humanas

Figura 4. Evolución radiológica de la rodilla derecha.

Figuras 5a y 5b. Biopsia de sinovial: 5a. Tejido con células gigantes de tipo cuerpo extraño, trabécula ósea desvitalizada y *Cryptococcus* sp (tinción de HE 200x). 5b. Cápsula del microorganismo en rojo y células gigantes de tipo cuerpo extraño (tinción de mucicarmin, 400x).

y 9 de deyecciones de aves) mediante técnica de cultivo con agar específico, canavanina-glicina-azul de bromotimol⁸.

Las criptococcosis producidas por las especies *neoformans* y *grubii* son de distribución geográfica universal, tienen como hábitat las excretas antiguas y desecadas de palomas y otros pájaros y afectan en mayor grado a pacientes inmunocomprometidos; en cambio, la especie *C. gattii* se ha encontrado en zonas tropicales y subtropicales donde existen distintas especies de eucalipto (*Eucaliptus camaldulensi*, *Eucaliptus rudis*), como en Australia y Brasil, y tiene predilección por pacientes sin compromiso inmune^{1,6}.

La infección por *C. neoformans* es una enfermedad infrecuente que se presenta principalmente en pacientes con compromiso de la inmunidad de tipo celular (ej: pacientes con neoplasias, lupus eritematoso sistémico, trasplantes de órganos sólidos o precursores hematopoyéticos, tratamiento con corticoesteroides u otra medicación inmunosupresora, diabetes mellitus, sarcoidosis, etc)⁴.

Otras condiciones asociadas a criptococcosis son el síndrome de hiper-IgM en niños y adultos con linfopenia T CD4 y serología para VIH negativa; incluso el hábito al tabaco puede predisponer a infección por criptococo en ciertos individuos¹².

Antes de la epidemia de SIDA la incidencia de criptococcosis en E.U.A. era menor de 1 caso por millón de habitantes. En 1980 la criptococcosis emergió como una infección oportunista ocurriendo entre 5 y 10% de pacientes con SIDA en E.U.A., Europa y Australia, mientras que en Sudamérica y África estos porcentajes aumentaron a 10-30%^{2,11}. Ochenta a 90% de los casos de criptococcosis se presentan en pacientes con SIDA, cuando la inmunodepresión es grave y en proporción inversa al recuento de linfocitos T CD4, siendo mayor el riesgo cuando los valores son inferiores a 100 céls/ml. En general, el recuento promedio de linfocitos CD4 en pacientes infectados por VIH con criptococcosis se ha estimado en 73 céls/ml¹². Sin embargo, la infección por *Cryptococcus* sp ha disminuido hasta en 75% con la introducción de la triterapia y el uso de fluconazol para tratar la candidiasis orofaríngea, y profilaxis contra meningitis criptocócica en estos pacientes^{11,12}. En Atlanta, E.U.A., la incidencia de criptococcosis en pacientes con infección por VIH descendió de 66 casos por 1.000 pacientes en 1993 a 7 casos por 1000 en el año 2000¹¹.

El compromiso óseo es poco frecuente en pacientes con SIDA⁵. Después de *Candida* sp y *Aspergillus* sp, *C. neoformans* es el hongo más frecuentemente aislado en micosis profundas asociadas a inmunosupresión, teniendo una peculiar predilección por pacientes que reciben corticoesteroides^{1,5,11}. En una serie de 306 pa-

cientes no infectados por VIH, con criptococcosis, el factor predisponente fue el uso de corticoesteroides en 28%, seguido por neoplasias y trasplante de órganos en 18%, respectivamente, mientras que 13% presentaba alguna enfermedad reumatológica¹¹. Análisis retrospectivos realizados en la Universidad de Texas en el Centro de Cáncer M.D. Anderson, Houston, entre 1989 y 1999, revelaron una incidencia de 18 casos por 100.000 admisiones por neoplasias¹². Se ha visto que neoplasias hematológicas como el linfoma y la leucemia crónica tienen mayor riesgo de criptococcosis⁶.

La vía de infección habitual es por inhalación de las levaduras desecadas (< 3 µ) existentes en la naturaleza, y raramente por inoculación, de forma que la puerta de entrada es el tracto respiratorio, produciéndose en la mayoría de casos una infección pulmonar asintomática y autolimitada. La diseminación ocurre principalmente hacia el SNC; aunque también se puede localizar en piel, ojo, hígado, riñón, bazo, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales y próstata^{1,12}. Otras localizaciones menos frecuentes son: miocárdica, tracto genitourinario y gastrointestinal, músculo, mama, tiroides y compromiso osteoarticular^{1,12}. Este último se presenta en 5 a 10% de los casos, generalmente es adquirido por vía hematógena con invasión del tejido sinovial y se manifiesta como osteomielitis¹³. Las lesiones se localizan principalmente en los huesos del cráneo, costillas, pelvis y epífisis de los huesos largos o vértebras^{1,3-5,14}. A pesar de la tendencia de esta levadura a causar infección diseminada en ciertos pacientes, la artritis criptocócica es una entidad extremadamente rara y, suele reportarse como casos aislados. Garau et al¹ en una revisión de 25 casos de artritis criptocócica no reporta casos en adultos mayores.

La afección articular puede manifestarse como inflamación de tejidos blandos, invasión, y destrucción cartilaginosa u ósea, en semanas a meses de evolución. La articulación más frecuentemente afectada es la rodilla, aunque pueden afectarse otras, e incluso pueden comprometerse varias articulaciones simultáneamente¹.

La biopsia puede mostrar tejido óseo desvitalizado, reacción subperióstica e inflamación crónica compuesta por histiocitos, formando células gigantes de tipo cuerpo extraño, además de abundantes microorganismos redondos u ovales de 7,5 a 10 µm, positivos para tinciones de plata y mucicarmín, demostrando su cápsula⁵.

Existe evidencia que la inmunidad humoral protege contra *C. neoformans*¹². El adulto mayor presenta una serie de cambios en su inmunidad, conocidos como *inmunosenescencia* que consisten en una disregulación del sistema inmune y se manifiesta en una menor capacidad de respuesta inmunológica tanto celular

como humoral, lo cual explica el incremento de las infecciones, neoplasias y fenómenos autoinmunes a esta edad¹⁵.

El retraso en el diagnóstico de artritis por *C. neoformans* es un hecho frecuente, probablemente debido a que una infección fúngica raramente se sospecha en el diagnóstico de una monoartritis, presenta un curso insidioso y responde sintomática y parcialmente al tratamiento con AINES¹. En el caso presentado, el retraso fue de tres meses.

El diagnóstico etiológico se establece con el examen microscópico directo, en el que se observan típicas levaduras capsuladas², la tinción con tinta china que destaca la cápsula que no se impregna con el colorante, y el cultivo. El medio de cultivo más apropiado es el agar Sabouraud sin cicloheximida, desarrollándose además en agar sangre, agar chocolate y caldos utilizados de rutina en el estudio microbiológico del líquido articular. A las 48 a 72 horas de incubación, es posible observar colonias de aspecto mucoso, aunque con el tiempo pueden aparecer secas, siendo el color variable (crema, ocre, rosa, amarillo)².

También apoya el diagnóstico la detección de antígenos capsulares en fluidos biológicos (principalmente LCR, suero, orina, lavado broncoalveolar) a través de una prueba de aglutinación de látex. Diluciones mayores de 1:4 sugieren infección por *Cryptococcus*¹; mientras que el descenso en los títulos sirve como parámetro para seguir la evolución y respuesta al tratamiento^{1,6,16}. Se han descrito resultados falsos positivos debidos a la presencia de factor reumatoide, reacciones cruzadas con el polisacárido de otros microorganismos como *Trichophyton beigelii* y *Capnocytopaga canimorsus* o contaminación de las placas donde se realiza la prueba con agar o agarosa. Los falsos negativos pueden ocurrir en la etapa precoz de una infección, por fenómeno de prozona (= exceso de antígeno que inhibe la reacción Ag-Ac), presencia de complejos inmunes, cepas de *C. neoformans* con poca cápsula o de pacientes con criptococcosis pulmonar sin diseminación hematogena^{2,5,6,12}.

La radiografía en osteomielitis muestra lesiones osteolíticas, caracterizadas por márgenes bien definidos, esclerosis ósea periférica leve y poca o ninguna reacción perióstica. Estos hallazgos también pueden presentarse en tuberculosis ósea o neoplasias como mieloma, metástasis de cáncer pulmonar, mama, riñón, próstata, tiroides, tracto gastrointestinal y melanoma, con los cuales hay que hacer un diagnóstico diferencial. En la artritis hay aumento de partes blandas y destrucción de hueso y cartilago^{4,5}.

La artritis criptocócica requiere un tratamiento combinado médico y/o quirúrgico⁴, y siempre que sea posible, será necesario controlar adecuadamente los

factores predisponentes y enfermedades de base. Los procedimientos invasores incluyen artrocentesis y eventualmente sinovectomía^{5,13}.

La terapia médica incluye el uso de antifúngicos como anfotericina B, asociada o no a 5-fluocitosina (no disponible en Chile) y azoles como fluconazol, itraconazol y voriconazol^{11,13,17,18}. Este último ha demostrado tener buena actividad *in vitro* contra *C. neoformans* y puede ser usado con buena respuesta en algunos casos de criptococcosis refractaria^{11,12}.

En pacientes inmunocompetentes con criptococcosis leve a moderada, con compromiso pulmonar y sin compromiso del SNC, se recomienda como primera elección, tratar con fluconazol 200-400 mg/día por 6 a 12 meses⁶. De segunda línea itraconazol 200-400 mg/día por 6-12 meses o anfotericina B dosis de 0,5-1 mg/kg/día (total 1.000-2.000 mg)^{6,18}.

Para pacientes con enfermedad más grave, como osteomielitis criptocócica, las alternativas son anfotericina B 0,5-1 mg/kg/día, con o sin fluocitosina 100 mg/kg/día, por 6-10 semanas^{13,17}. En la década del 90 con la introducción de los nuevos azoles aparecieron los primeros reportes de infecciones osteoarticulares fúngicas tratadas con itraconazol o fluconazol, con buenos resultados; sin embargo, no se establece una comparación de su efectividad con anfotericina B¹⁷. Al respecto Pérez-Gómez et al en una revisión de 56 casos de infecciones osteoarticulares fúngicas, 37 tratadas con itraconazol y 19 con fluconazol, obtuvieron buena respuesta en 31 y 17 casos respectivamente. En un caso de osteomielitis por *Cryptococcus* sp tratada con itraconazol 200 mg/día y otro de artritis de rodilla con fluconazol 800 mg/día por 6 semanas y sinovectomía, el tratamiento fue exitoso¹⁷. Pese a esto concluyeron que es difícil establecer el rol de los nuevos azoles dados los pocos casos reportados. En pacientes no críticos el fluconazol podría ser una alternativa de primera línea en artritis por *Candida* sp o *Cryptococcus* sp, e itraconazol en infecciones osteoarticulares por *Blastomyces dermatitidis* o *Aspergillus* sp, mientras que en pacientes críticos la terapia de elección es anfotericina B con otro antifúngico, y continuar con fluconazol o itraconazol una vez tratada la fase aguda¹⁷. El uso de azoles para tratar artritis u osteomielitis implica dar altas dosis por la baja penetración en tejido óseo, dosis que pueden darse al menos por 6 semanas dado su amplio rango terapéutico¹⁷. Sin embargo, existen reportes aislados de osteomielitis criptocócica tratados con fluconazol 200 mg día por 10 semanas¹⁹, o con la asociación fluconazol y fluocitosina con buena respuesta; esta última alternativa podría ser útil en pacientes con azoemia o alteraciones hidroelectrolíticas ocasionadas por el uso de anfotericina B¹³.

En pacientes sin SIDA ni neoplásicas, la tasa de mortalidad por infecciones criptocócicas es de ~25 a 30%. Luego del tratamiento inicial, pueden recaer 20 a 25% de los pacientes⁶. En casos de hospederos inmunocomprometidos, la mortalidad puede alcanzar a 10-15% durante la terapia inicial, con recaídas en hasta 60% de ellos y una mortalidad entre 30 y 60% en los 12 meses siguientes⁶.

En este caso, se evaluó en conjunto con Infectología el riesgo/beneficio de administrar anfotericina B. Por su avanzada edad y por no ser una paciente en estado crítico se optó por emplear fluconazol. Con el tratamiento médico y quirúrgico realizado se observó una respuesta clínica, con alivio importante del dolor e inflamación.

Comentario final

La artritis por *C. neoformans* es una enfermedad infecciosa infrecuente, que se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos y como manifestación de diseminación hematógena. A pesar ser una entidad rara es importante considerarla dentro del diag-

nóstico diferencial de monoartritis crónica en este tipo de pacientes, pues requiere tratamiento médico y/o quirúrgico específico. Con respecto al estudio microbiológico, cabe destacar que la confirmación microbiológica puede realizarse aún con una muy escasa cantidad de líquido sinovial.

Resumen

La infección por *Cryptococcus neoformans* es infrecuente, los sitios más comunes de presentación son pulmón y SNC. La osteomielitis criptocócica ocurre en 5 a 10% de los pacientes con criptococcosis diseminada. La mayoría de casos ocurre entre 21 y 59 años de edad, hay pocos reportes de artritis criptocócica en adultos mayores.

Agradecimientos

A Loreto Tapia del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Del Salvador por la revisión de la histopatología y el aporte de las fotos de la biopsia.

Referencias

- 1.- Garau M, Del Palacio A. Artritis por *Cryptococcus neoformans* en receptor de trasplante renal. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 186-9.
- 2.- Martín-Manzuelos E, Valverde-Conde A. Criptococcosis: Diagnóstico microbiológico y estudio de la sensibilidad *in vitro*. Manual Control de Calidad SEIMC. Hospital Universitario Valme. Sevilla, 2000.
- 3.- Bosch X, Ramon R, Font J, Alemany X, Coca A. Bilateral cryptococcosis of the hip. A case report. J Bone Joint Surg Am 1994; 76: 1234-8.
- 4.- Tau Su Ch, Kuang Chen L, Feng Tsai Y, Jen Kuo Ch, Li Lu Ch. Case report: Disseminated cryptococcosis with pulmonary and marrow involvement mimicking radiological features of malignancy. J Chin Med Assoc 2004; 67: 89-92.
- 5.- Scully R E, Mark E J, McNeely W F, Ebelin S H, Phillips L D, Ellender S M. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinico-pathological exercises. N Eng J Med 1999; 340: 1981-8.
- 6.- Cohen J, Powderly W G. Cryptococcosis. En Infectious Diseases, 2nd edition. New York NY, Elsevier 2004; 2353-7.
- 7.- Meyer W, Castañeda A, Jackson S, Huynh M, Castañeda E. Molecular typing of Iberoamerican *Cryptococcus neoformans* isolates. Emerg Infect Dis 2003; 9: 189- 95.
- 8.- Díaz M C, Sammann S. Estudio de variedades de *Cryptococcus neoformans* aisladas de muestras clínicas y deyecciones de aves en Santiago, Chile. Rev Arg Micología 1997; 20: 12-5.
- 9.- Perfect J R. *Cryptococcus neoformans*. Mandell G L, Bennett J E, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth ed, 2005. Philadelphia: Churchill Livingstone, p. 2997-3012.
- 10.- Hazen K C, Howell S A. Candida, Cryptococcus and other yeasts of Medical Importance. Murray PR, Baron E, Pfaller MA, and Tenover FC, White H. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. ASM Press, Washington DC; 2003; 1693-711.
- 11.- Bicanic T, Harrison T S. Cryptococcal meningitis. Br Med Bull 2004; 72: 99-118.
- 12.- Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 837-74.
- 13.- Cook P P. Successful treatment of cryptococcal osteomyelitis and paraspinal abscess with fluconazole and flucytosine. South Med J 2001; 94: 936-40.
- 14.- Berhman R E, Masci J R, Nicholas P. Cryptococcal skeletal infections: case report and review. Rev Infect Dis 1990; 12: 181-90.
- 15.- Marinovic M A. Cambios en la función inmune con la edad. Simposio problemas reumatológicos del adulto mayor. Rev Chil Reumatol 2004; 20: 51-2.
- 16.- Denning D, Kibbler Ch, Barnes R on behalf of the British Society for Medical Mycology. Review: British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. Lancet Infect Dis 2003; 3: 230-40.
- 17.- Pérez-Gómez A, Prieto A, Torresano M, Díez E, Mulero J, Labiano I, et al. Role of the new azoles in the treatment of fungal osteoarticular infections. Semin Arthritis Rheum 1998; 27: 226-44.
- 18.- Saag M S, Graybill R J, Larsen R A, Pappas P, Perfect J, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 30: 710-8.
- 19.- Murphy S N, Parnell N. Fluconazol treatment of cryptococcal rib osteomyelitis in an HIV-negative man. A case report and review of literature. J Infect 2005; 51: 309-11.