

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO. ZARAGOZA

CÁTEDRA DE TRAUMATOLOGÍA

Profesor: SERAL

## Criptococosis ósea vertebral

### Presentación de un caso y revisión de la literatura

F. SERAL, J. ALBAREDA, T. CASTIELLA, T. ARRUEBO y D. PALANCA

#### RESUMEN

Se describe un caso de criptococosis ósea vertebral, radicando su importancia en ser el caso número 28 publicado en la literatura de criptococosis ósea primaria y el primero publicado en nuestro país.

Se hace una descripción del caso clínico así como un análisis posterior del agente causal, formas de presentación, clínica, dificultades que presenta el diagnóstico y su problemático tratamiento, basado todo ello en la revisión realizada de los últimos casos publicados en la literatura.

Descriptores: Criptococosis ósea vertebral.

#### SUMMARY

A case of Cryptococcosis of the Spine in a 34 years-old woman is reported, considering it to be the 28th case published in the world bibliography and the 1st on in Spain.

The clinical findings, X-rays and pathological study are described as well as its diagnostic difficulties. The bibliography is collected.

Key words: Cryptococcosis of the Spine. Cryptococcosis of bone.

La criptococosis ósea, es una infección del sistema esquelético producida por un hongo, *Cryptococcus Neoformans*, que como la mayoría de las micosis, suele afectar a pacientes con un grave estado inmunitario producido generalmente en el curso de una enfermedad neoplásica.

El germen causante suele penetrar por vía respiratoria localizándose primitivamente en pulmón y secundariamente, la mayor parte de las veces, en el sistema nervioso central.

Nosotros presentamos un caso, que reviste la importancia de presentarse en una paciente sin déficit inmunitario ni enferme-

dad generalizada alguna. Además, su localización ósea es primitiva sin existir otro foco en el organismo de infección criptocócica, por lo que este caso ha de sumarse a los 27 descritos hasta la actualidad en la literatura, ninguno de los cuales se ha producido en nuestro país.

#### Caso clínico

Paciente Teresa D. V., de 33 años de edad, en la que en julio de 1980 aparece una tumoración en la pared posterior de hemitórax derecho con dolor, tanto espontáneo como a la palpación, sin otra sintomatología acompañante. Es vista en otro

centro, donde se practica estudio, apareciendo radiográficamente una lesión osteolítica con insuflación del arco posterior de la octava costilla del hemitórax derecho. La gammagrafía ósea con pirofosfatos marcados con tecnecio 99 metaestable, mostraba únicamente una hipercaptación a ese nivel. Analíticamente, sólo destacaba una velocidad de sedimentación de 35 mm a la primera hora.

Se interviene quirúrgicamente en noviembre de 1980, practicándole una resección del arco posterior de la octava costilla derecha, realizando el estudio anatomopatológico en varios centros y hablando aunque sin exactitud de granuloma eosinófilo.

Unos meses más tarde, comienza con dolor a nivel lumbar irradiado por ambos glúteos, por lo que se practicó estudio radiológico apareciendo una lesión osteolítica en el cuerpo de la tercera vértebra lumbar, estando conservados los espacios intervertebrales. La gammagrafía ósea con pirofosfatos marcados con tecnecio 99 metaestable, mostraba únicamente una hipercaptación a nivel de la tercera vértebra lumbar. Se practicó biopsia

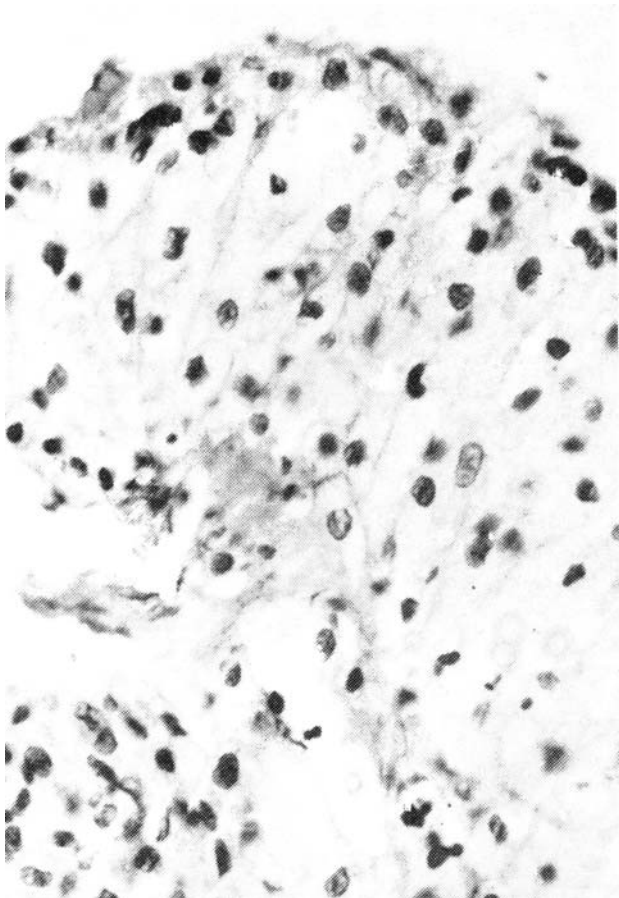


FIG. 1.—Imagen histológica donde se aprecia un tejido inflamatorio con predominio histiocitario, en cuyo seno se observan estructuras levaduriformes (hematoxilina-eosina 25 X).

de la lesión, siendo realizado el estudio anatomopatológico en nuestro centro, donde se encontró un tejido inflamatorio granulomatoso con intensa reacción histiocitaria y de fibrosis, que se extendía al músculo esquelético próximo (fig. 1), observándose así mismo en el centro de la lesión un foco de necrosis junto con unas formaciones esferuloides de doble contorno, P.A.S. positivas, que se identifican como hongos siendo la imagen compatible con criptococos (fig. 2), por lo que se practicó estudio del suero de la enferma en el Servicio de Microbiología, realizándose aglutinación con latex absorbido para detectar el polisacárido capsular de *Cryptococcus Neoformans*, siendo el resultado positivo y estableciéndose así el diagnóstico definitivo de criptococosis ósea.

Es remitida la paciente a nuestro Hospital desde el centro donde estaba siendo tratada, pues al no ser un problema oncológico escapaba de su competencia.

Ingresa en nuestro Hospital el día 12 de junio de 1981 colaborando en su estudio y tratamiento las Cátedras de Patología Médica B (Prof. J. BUENO GÓMEZ), Anatomía Patológica (Prof. J. SANZ ESPONERA) y Cirugía Ortopédica y Traumatología (Prof. F. SERAL IÑIGO).

Al realizar la historia clínica destacaba únicamente su vida en ambiente rural y su contacto casi diario con corrales de aves domésticas. El estudio radiográfico practicado mostraba una gran destrucción con aplastamiento de la tercera vértebra lumbar (fig. 3).

Se estudian otras localizaciones de *C. Neoformans* siendo los resultados de esputo y L.C.R. negativos. Así mismo se realiza una Tomografía Axial Computarizada de columna vertebral lumbar, apreciándose en la tercera vértebra lumbar, una desestructuración total del cuerpo vertebral con desaparición de amplias zonas de cortical y afectación casi total de la esponjosa. En los alrededores del cuerpo vertebral, se aprecian zonas de baja densidad que podrían corresponder a supuración. No hay afectación de pedículos ni de los discos intervertebrales superior e inferior (fig. 4).

En el estudio analítico practicado, destaca únicamente una velocidad de sedimentación de 100 mm a la primera hora, siendo normales el resto de los estudios hematológicos practicados. Las inmunoglobulinas, estudio de coagulación y función renal eran normales.

Se instauro tratamiento con anfotericina B intravenosa a dosis de comienzo de 4 mg por día, para ir aumentando la dosis progresivamente hasta alcanzar los 50 mg por día con una dosis total de 1.470 mg. Junto con la anfotericina B, se comienza también a administrar 5-fluocitosina por

vía oral, a dosis de 6 gr diarios repartidos en cuatro tomas con seis horas de intervalo.

Durante el tratamiento con antifúngicos, se observó una moderada insuficiencia renal, junto con anemia de 2'3 millones de hematíes por  $\text{mm}^3$  y una leucopenia de 1.900 por  $\text{mm}^3$  con una fórmula leucocitaria normal. Todas estas alteraciones, se solucionaron espontáneamente al terminar las 6 semanas de medicación.

Una vez concluido el tratamiento médico, y normalizadas las alteraciones hemáticas se plantea el tratamiento quirúrgico ante el inminente riesgo de un colapso total del cuerpo vertebral de L3, ya que la osteolisis vertebral había aumentado (fig. 5), practicándose el día 30 de septiembre de 1981 una artrodesis vertebral posterior con instrumental de Harrington.

El postoperatorio transcurre sin incidencia alguna por lo que se le da de alta un mes más tarde de la intervención quirúrgica, manteniéndose inmovilizada con un corsé tipo Jewet. Las radiografías practicadas en el postoperatorio inmediato mostraban la buena colocación de las barras de Harrington, así como un aumento del espacio intervertebral entre L2 y L3 que estaba anteriormente disminuido (fig. 6).

El estudio serológico practicado dos meses después de terminado el tratamiento con los antifúngicos, mostraba una aglutinación para demostrar el polisacárido capsular débilmente positiva.

Posteriormente y hasta la actualidad, ha sido revisada periódicamente en nuestras consultas siendo la evolución normal tanto clínica como radiológicamente. A los seis meses de la intervención, presentaba en el examen radiográfico la tercera vértebra lumbar aplanada y calcificada con una buena evolución de los injertos óseos hacia la consolidación (fig. 7). En la última revisión, practicada en junio de 1982, continuaba evolucionando satisfactoriamente, no disponiendo de estudio radiográfico por estar embarazada de tres meses, prescribiéndose la continuación con el corsé de Jewet mientras fuera posible.

### Comentario

Se denomina criptococosis, a la infección producida por un organismo de tipo levaduriforme llamado *Cryptococcus Neoformans*. Fue mal llamada blastomycosis europea, pues su distribución es universal; también se llamó torulosis, pues el germen causante fue denominado primitivamente en América *Torula Hystolitica*.

SANFELICE en 1894, fue el primero que aisló el *C. neoformans* a partir del zumo de melocotón, denominándolo *Sacharomyces neoformans*. Posteriormente, este mismo autor aísla estos organismos encapsulados y patógenos tipo levaduras, en los ganglios linfáticos del buey y pulmones de los cerdos (SMITT y cols., 1971). En ese mismo año de 1894, BUSSE y BUSCHKE describen el primer caso de criptococosis con afectación ósea en un paciente con una lesión de tibia de aspecto sarcomatoso, por lo que a este proceso se le ha denominado durante muchos años como enfermedad de BUSSE y BUSCHKE (PRITTCARD, 1975).

En 1950, EMMONS lo aisló en el suelo de los corrales de aves, demostrando la asociación saprofítica entre *C. Neoformans* y las excretas de las palomas (COWEN, 1969).

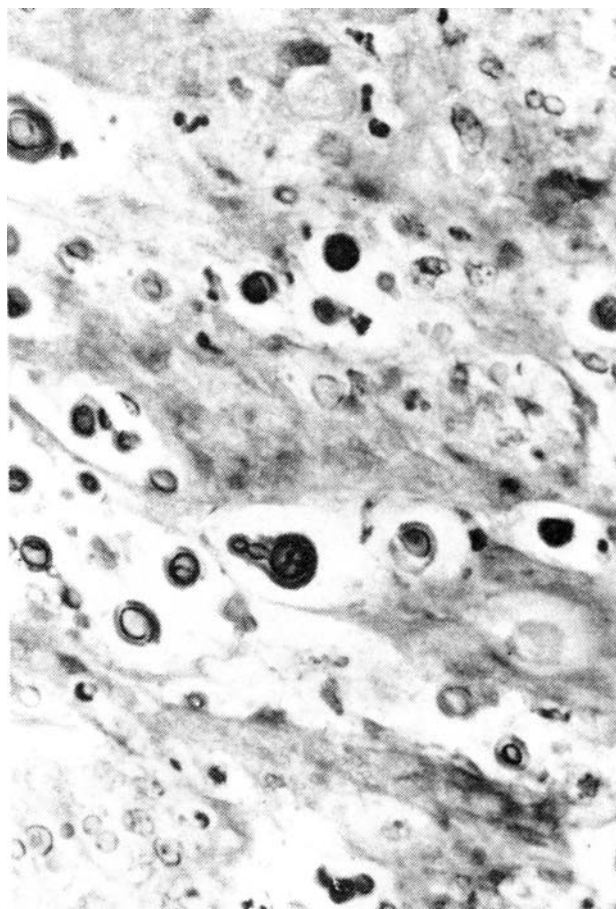


FIG. 2.— Con la técnica de P.A.S., el hongo aparecía intensamente teñido, observándose esporas de diferentes diámetros, algunas de ellas multiplicándose por gemación.

*C. neoformans* es una célula oval o esférica de 5 a 15 micras de diámetro, gram positivo, con una pared gruesa y rodeado de una gran cápsula que puede sobrepasar en espesor su diámetro y cuya identificación se realiza emulsionando pus o líquido cefalorraquídeo o esputo o una colonia, en una gota de tinta china bajo el cubreobjeto. La

presencia de esta cápsula gelatinosa grande, diferencia a *C. neoformans* del resto de los organismos levaduriformes patógenos para el hombre, pues es el único que presenta este tipo de cápsula (LEVINSON, 1974).

Se cultiva en agar glucosado de Sabouraud, apareciendo las colonias normalmente en un período de 2 a 4 días, si bien pue-

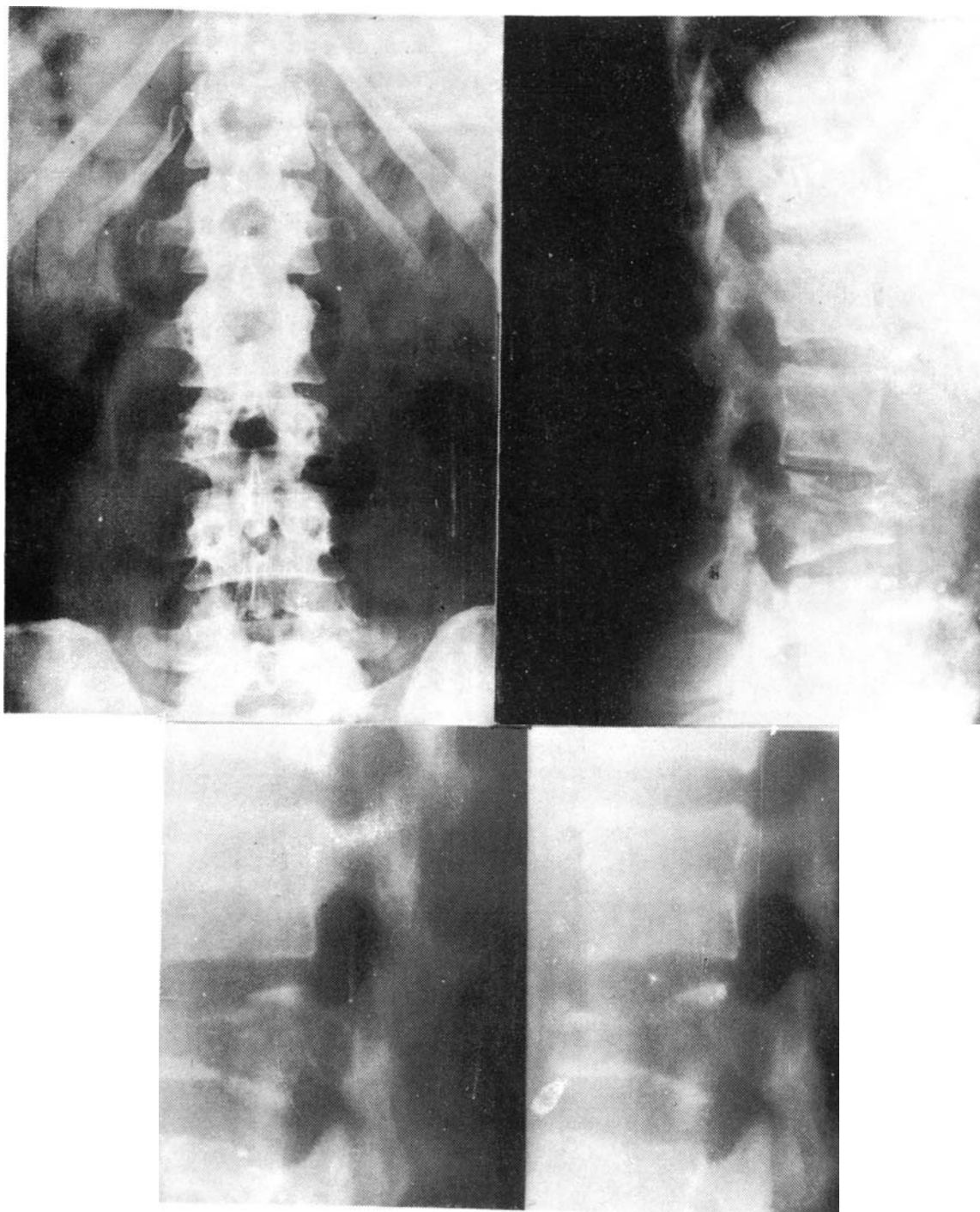


FIG. 3.- Radiografía AP y L de columna vertebral lumbar e imagen tomográfica de L3, donde se observa el aplastamiento de esta vértebra por afectación prácticamente total del cuerpo vertebral.

den tardar en crecer hasta 10 días. Crecen a la temperatura de ambiente o hasta 37° C, siendo las colonias brillantes y mucoides.

*C. neoformans*, no tiene toxinas pero su patogenicidad reside en la cápsula, habiéndose obtenido un polisacárido de esta cápsula, a veces detectable en el suero del enfermo. Esta cápsula está compuesta de ácido hialurónico, xilosa y manosa, habiéndose demostrado experimentalmente en ratones, inyectando intraperitonealmente cepas capsuladas y otras sin cápsula, que precisamente su poder patógeno reside en el polisacárido capsular, que tiene un poder antifagocitario sobre macrófagos y polinucleares (LEVINSON, 1974).

Se halla ampliamente distribuido por todo el mundo, siendo su reservorio el excremento de las palomas y el suelo, donde pueden sobrevivir hasta dos años. De estos reservorios por inhalación se afectan las personas y los animales, aunque puede haber otros mecanismos de transmisión como veremos posteriormente. Cuando se encuentran en un reservorio, no tienen cápsula visible y son de un diámetro inferior a 4 micras. La cápsula la desarrollan *in vivo* recobrando su virulencia. Este germen es patógeno para el hombre y animales cuya temperatura no exceda de 37° C, siendo pues muy poco patógeno para las aves ya que éstas tienen una temperatura entre 40 y 42° C. Los criadores de palomas suelen presentar infecciones subclínicas.

La infección normalmente se adquiere por inhalación siendo el primer lugar afectado el tracto respiratorio, si bien este cuadro respiratorio puede ser banal y pasar inadvertido. Una vez introducido *C. neoformans* en el aparato respiratorio puede diseminarse al resto del organismo, fundamentalmente por vía hematogena, siendo su localización secundaria más frecuente el Sistema Nervioso Central en el que produce una meningoencefalitis que sin tratamiento evoluciona comúnmente fatal. También puede afectarse el resto de órganos y siste-

mas como el corazón, riñón, bazo, páncreas, ovarios, nódulos linfáticos, tracto gastrointestinal, hígado, piel, sistema esquelético, etc. (ROBERT y cols., 1977).

La criptococosis puede afectar también a animales, por lo que la puerta de entrada en el hombre puede ser también por vía digestiva, al ingerir productos de animales contaminados como los casos descritos por la leche, queso y mantequilla procedentes de vacas con mastitis criptocócicas (HARREWYN, 1979). Esta puerta de entrada digestiva, ha sido demostrada experimentalmente por TAKOS (1956), haciendo ingerir el *C. neoformans* a monos y observando posteriormente su diseminación por vía hematogena, suponiendo NATHAN (1974) que el caso descrito por él de osteomielitis costal acromial, podría haber sido este su mecanismo de infección, pues no presentaba ningún antecedente respiratorio y sí en cambio presentaba una aclorhidria gástrica.

La tercera y última puerta de entrada de la criptococosis, es la inoculación directa del germen en heridas en las que se introducen sustancias contaminadas (LITTMAN y ZIMMERMAN, 1956) (MORRIS, 1965).

Suele afectar la criptococosis a adolescentes y adultos jóvenes, siendo rara en



FIG. 4.— Tomografía Axial Computarizada de la tercera vértebra lumbar donde se aprecia la desestructuración total del cuerpo vertebral con afectación casi total de la esponjosa. No hay afectación de los pedículos vertebrales.

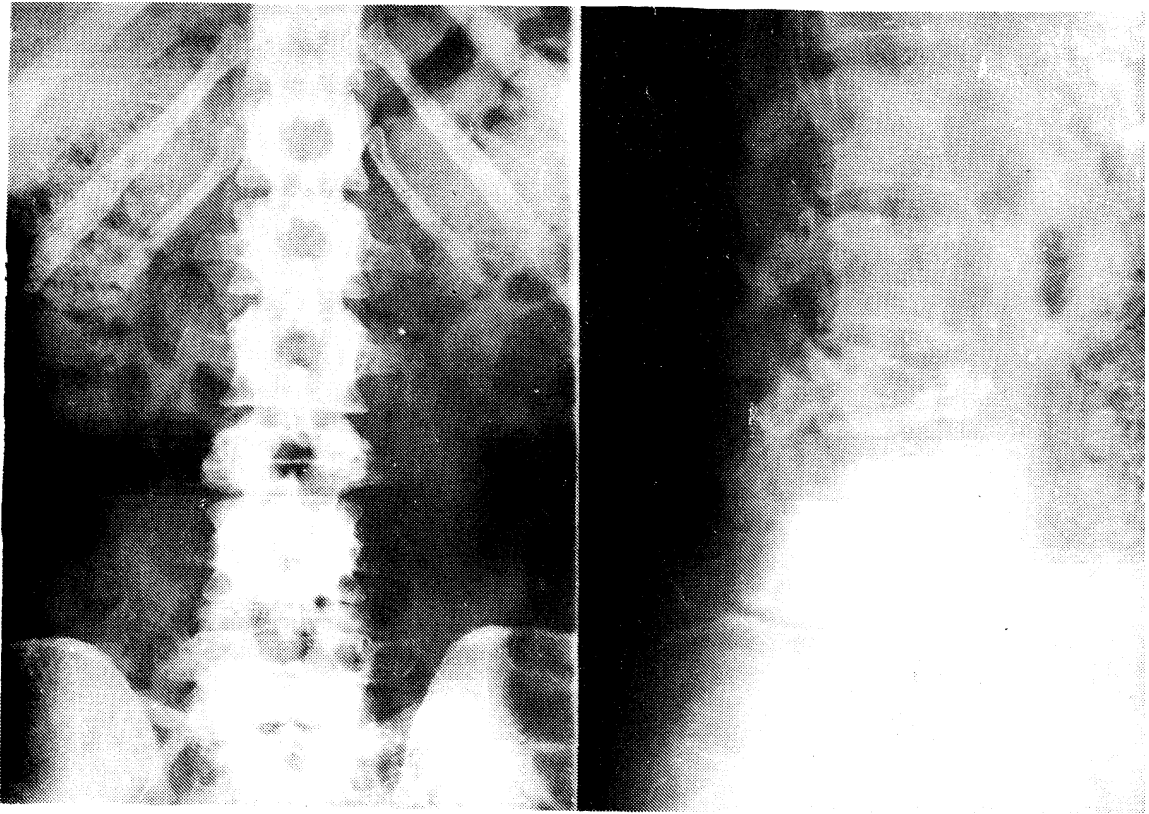


FIG. 5.- Radiografía AP y L del inmediato preoperatorio donde se aprecia un mayor aplastamiento de L3 así como una disminución del espacio intervertebral L2-L3.

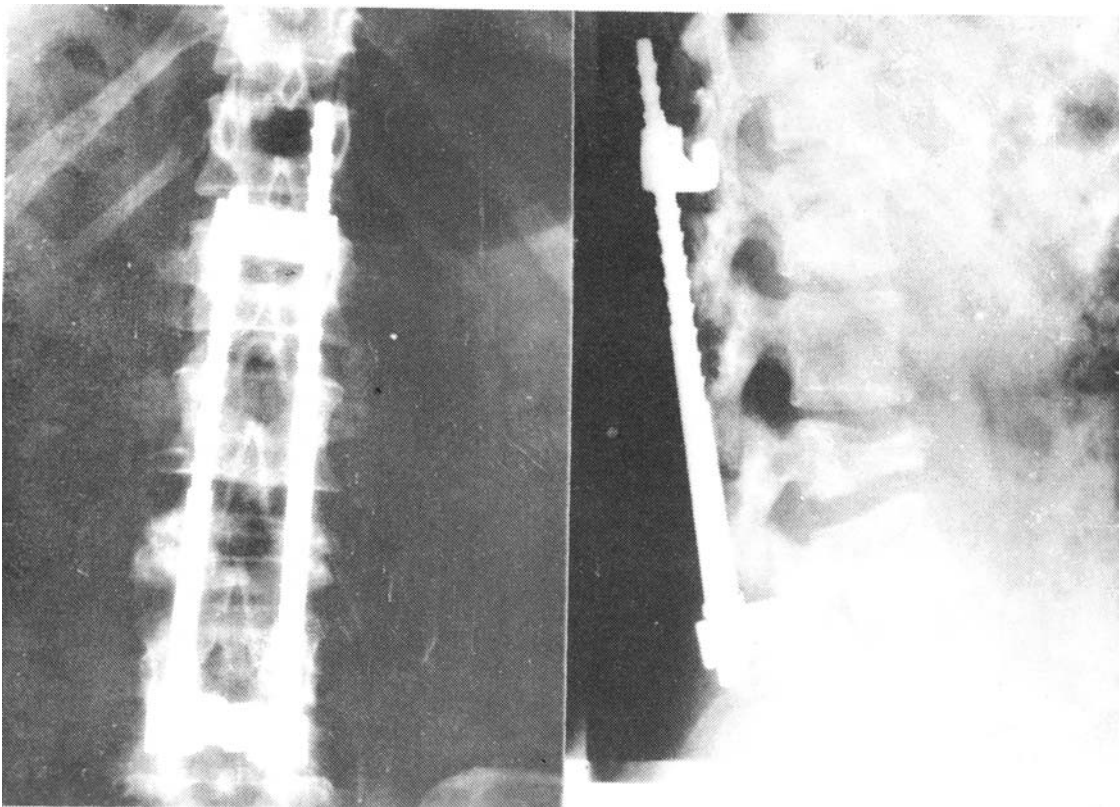


FIG. 6.- Radiografía AP y L del postoperatorio inmediato donde vemos la buena colocación de las barras de Harrington así como el aumento del espacio intervertebral entre L2 y L3.

niños (POLINER, 1979) y en ancianos. La primoinfección es pulmonar la mayor parte de las veces y asintomática, rara vez es grave aunque potencialmente puede ser mortal, dependiendo del grado de inmunodepresión, pues ya es sabido que las infecciones micóticas son causantes de un alto grado de morbilidad y mortalidad en los enfermos con déficit inmunológico. Afecta generalmente a enfermos con neoplasias, enfermedad de Hodgkin, leucemias, diabetes, cirrosis hepática, sarcoidosis, tuberculosis, tratamiento prolongado con corticoides, etc.

La diseminación hematogena es la regla, afectándose por orden de frecuencia en primer lugar al S.N.C., produciéndose meningoencefalitis que actualmente y gracias a los antifúngicos, son curables en un 50 al 70 por 100 (HARREWYN, 1979). En segundo lugar se afecta el sistema esquelético y en tercero la piel, presentando las lesiones un aspecto papulo-nodular. El resto de las localizaciones del organismo, aunque están des-

critas, son escasas dentro de la ya de por sí rara criptococosis.

La respuesta del tejido afectado puede ser muy variable, pudiéndose observar desde una pequeña reacción, típica de las formas meningoencefálicas, en la que aparecen levaduras como una masa de gérmenes encapsulados sin reacción inflamatoria alrededor de la lesión, hasta observarse grandes lesiones granulomatosas con células gigantes multinucleadas. Las levaduras pueden observarse en el interior de los macrófagos con la tinción de P.A.S.

La afectación ósea suele ocurrir en el 8 por 100 de las criptococosis según el trabajo de COLLINS en 1950 basado en 200 observaciones y en el 10 por 100 según BURCH y cols. (1975).

Las formas clínicas en las que se puede manifestar la criptococosis ósea, son diferentes dependiendo la puerta de entrada, así pues hay casos de diseminación generalizada de *C. Neoformans* con múltiples localiza-

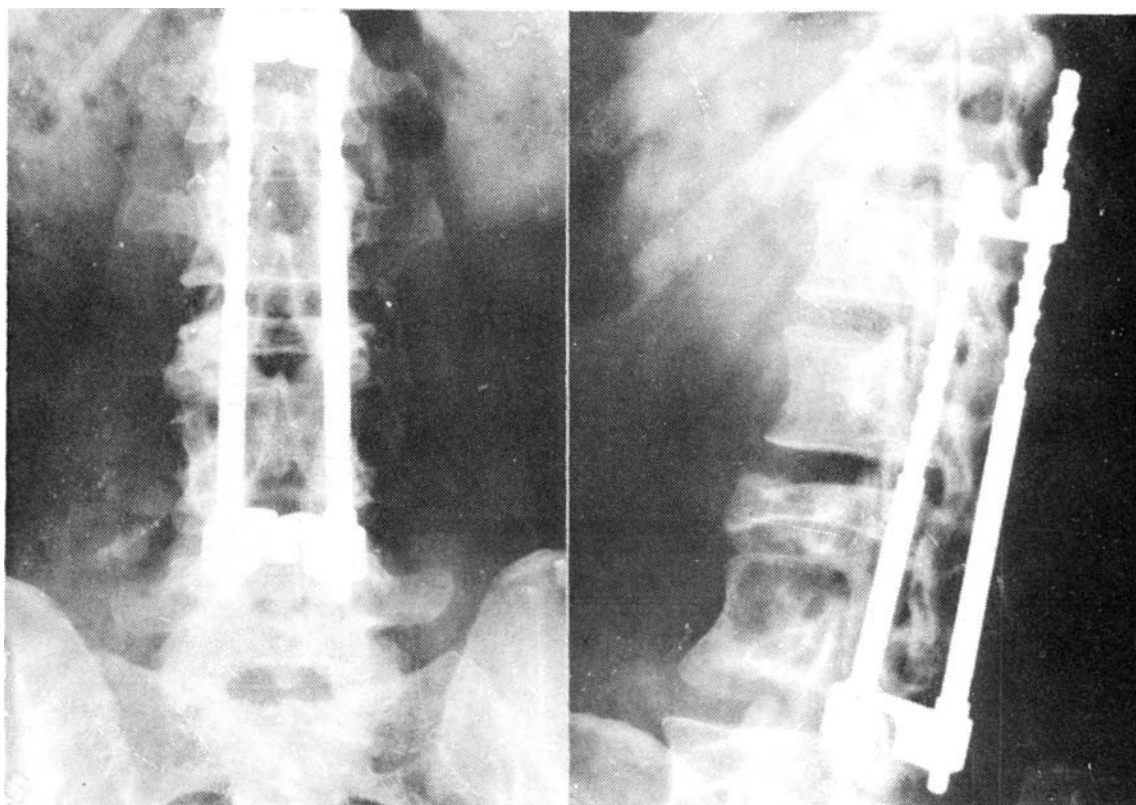


FIG. 7.— Radiografía AP y oblicua a los 6 meses de la intervención donde se observa un aplanamiento y calcificación de L3 con buena evolución de los injertos hacia la consolidación.

ciones en el organismo e incluso múltiples localizaciones óseas, siendo ésta la forma más frecuente de afectación ósea. Se disemina por vía hematógna procedente de un foco pulmonar.

Otra forma de afectación, es la que solamente se localiza en el sistema esquelético sin aparente foco infeccioso de origen. Este foco primario suele ser pulmonar subclínico, la diseminación es hematógna y la localización exclusivamente ósea. En 1981, FIALK publica tres casos de este tipo haciendo una revisión del problema y encontrando solamente 24 casos descritos en la literatura. Nuestro caso debe venir a sumarse a estos revisados por FIALK que son por lo tanto una criptococosis ósea primaria.

Otra forma es la inoculación directa de *C. neoformans* en el lugar de la infección, estando descritos un caso de dactilitis por LITTMAN y ZIMERMAN (1956) y otro caso por MORRIS y cols. (1965), en el que la criptococosis afectaba la primera vértebra lumbar por introducción de un cuerpo extraño contaminado por el germen en esa región siete años antes de manifestarse clínicamente.

Existen otros casos, en los que la localización ósea se debe a la expansión de un proceso vecino, como son los casos de afectación craneal secundarios a una criptococosis meningoencefálica, reportando COLLINS (1950) tres casos de este tipo. También podrían producirse por este sistema algunas localizaciones costales secundarias a una afección pulmonar (NATHAN, 1974).

Distinta afección ósea son las formas sinovíticas y monoarticulares, en las que todas las descritas hasta la fecha (solamente 5), presentaban una osteomielitis criptocócica paraarticular, suponiéndose que esta afección osteomielítica fue la causa de la artritis (LEVINSON, 1974; CHAND y col., 1976).

CHLEBOUN (1977), recoge 56 casos publicados de criptococosis osteoarticular con 117 localizaciones en el sistema esquelético, encontrando que los lugares más común-

mente afectados son: las costillas en un 12 por 100, la pelvis en un 15 por 100 y la columna vertebral en un 25 por 100, no estableciendo diferencia entre las distintas partes del raquis. Nosotros revisando los casos publicados en los últimos años sólo hemos encontrado tres casos de localización en la columna vertebral aparte del nuestro, uno en raquis cervical (POLINER, 1979), otro en raquis torácico (BALASUBRAMANIAN y cols. 1973) y otro en raquis lumbar (MORRIS y cols. 1965), aparte de los casos en los que se afecta el raquis por expansión de un proceso localizado contiguamente (COWEN, 1969).

Cuando la criptococosis se localiza en los huesos largos, suele afectarse la metafisis, lo que hace más difícil su diagnóstico dada la frecuente localización de múltiples procesos a ese nivel; también PRITCHARD (1975) afirma que este proceso suele afectar a las prominencias óseas.

Las manifestaciones clínicas de la afectación ósea son muy inespecíficas. Se produce una osteítis subaguda o crónica con una clínica insidiosa y con un curso lentamente progresivo. Suelen aquejar hinchazón de partes blandas adyacentes a la localización ósea y a veces dolor (PRITCHARD, 1975); en nuestro caso el único síntoma presentado fue el dolor. Frecuentemente el cuadro clínico es superponible al de la tuberculosis osteoarticular con o sin absceso (COWEN, 1969; HARREWYN, 1979). Estos abscesos drenan un pus amarillento de aspecto gelatinoso que son fácilmente confundidos con los abscesos osifluentes de la tuberculosis. También puede confundirse al incidir el absceso y drenar el típico pus gelatinoso con un tumor mixomatoso (CHAND y cols. 1976).

Ya hemos dicho que la criptococosis ósea suele afectar a pacientes inmunodeprimidos, pero es típica la coexistencia con sarcoidosis, como el caso descrito por CHAND y cols. (1976) y LEVINSON y cols. (1974) haciendo este último una revisión de la literatura encontrando 16 casos más.



CHLEBOUN (1977), afirma que la coexistencia de criptococosis con enfermedades inmunodepresoras es en torno al 40 por 100, siendo la sarcoidosis con una frecuencia de asociación del 20 por 100 de los casos la más comúnmente unida a la criptococosis y produciendo además una reacción granulomatosa difícilmente distinguible de la criptococócica.

Analíticamente, no hay ningún dato específico, sólo es frecuente una elevación de la velocidad de sedimentación en torno a los 100 mm a la primera hora.

Anatomopatológicamente, se produce casi siempre un proceso subagudo o crónico, destruyéndose las trabéculas óseas y siendo reemplazadas por un tejido de granulación. Cuando afecta a la columna vertebral como en nuestro caso, los discos intervertebrales están conservados. La reacción inflamatoria que se produce suele ser pobre, con ausencia de supuración y necrosis, aunque en nuestro caso aparecía un foco de necrosis. Pueden aparecer granulomas completamente gelatinosos en fases tempranas de la enfermedad, que se hacen más típicos en fases más avanzadas y que son de muy difícil distinción de los granulomas tuberculosos o sarcoidóticos, caso de que no se visualicen los organismos levaduriformes esféricos, que son lo único específico del granuloma criptococócico y lo que da el diagnóstico (BALASUBRAMANIAN, 1973; CHLEBOUN, 1977).

Radiológicamente, aparecen imágenes osteolíticas con una pequeña reacción perióstica, que hace diagnosticar a los casos de criptococosis ósea primitiva, de proceso neoplásico la mayoría de las veces, bien primitivo óseo o bien metastásico. Esta imagen radiológica comparada con las de otras micosis óseas es muy parecida, aunque la reacción perióstica que se produce en la criptococosis, es menor que la producida en la coccidiomicosis, blastomicosis y actinomicosis. La gammagrafía ósea con pirofosfatos marcados con tecnecio 99 metaestable, da

una hipercaptación a nivel de la localización de las criptococosis.

El diagnóstico es difícil de realizar, siendo en la mayoría de los casos un hallazgo inesperado como lo fue en el nuestro. Se realiza el diagnóstico haciendo en primer lugar una biopsia ósea de la zona afectada, en la que aparecen los ya descritos organismos levaduriformes que se visualizan mediante tinción de P.A.S. Se sospechará la afección, debiendo realizarse un cultivo en medio de Saboureaud donde crecerán las colonias de *Cryptococcus Neoformans*. Caso de que no crezcan las colonias en el tiempo previsto, deberán mantenerse los cultivos durante varias semanas más. Si se trata de una artritis, se realiza el cultivo del líquido sinovial; si éste es negativo, se debe de realizar una biopsia sinovial facilitada en la actualidad por el uso común del artroscopio en la exploración de la rodilla, en la que se han localizado hasta la actualidad los 5 casos descritos de artritis criptocócica (CHAND y cols., 1976). En pacientes en los que el proceso sea generalizado, se puede realizar el diagnóstico mediante la visualización microscópica de la médula ósea extraída por punción, recomendando se realice ésta en todos los pacientes de alto riesgo de infecciones micóticas que presenten un oscuro cuadro febril (ROBERT y cols., 1977). Así mismo, también deben de practicarse biopsias de adenopatías y lesiones cutáneas en este tipo de pacientes, pues son lugares de fácil localización de *C. neoformans*, y fácil acceso quirúrgico.

El diagnóstico serológico no es definitivo, pues hay falsos positivos y falsos negativos. Estos métodos se fundan en la determinación del antígeno polisacárido capsular del criptococo en cualquiera de los medios en que puede encontrarse (líquido cefalorraquídeo, suero, orina, etc.), mediante desviación del complemento, inmunodifusión o aglutinación de partículas de latex revestidas de un anticuerpo. Esta última técnica, a pesar de ser la más sensible, puede dar fal-

sos positivos con los sueros que contienen factor reumatoide. La disminución del título de antígeno en los humores, nos puede indicar el efecto del tratamiento médico, como en nuestro caso en el que dos meses después de acabar con la tanda de micostáticos, había disminuido ostensiblemente. Combinando todos los test serológicos diagnósticos de criptococosis, el número de falsos negativos oscila alrededor del 15 por 100 (LEVINSON y cols. 1974).

LEVINSON y cols. (1974), describe un caso de artritis de rodilla debido a una cepa mutante de *C. neoformans* no capsulada resultando el diagnóstico extremadamente difícil, ya que las pruebas serológicas basadas en la determinación del antígeno polisacárido capsular eran negativas. También la dificultad era mayor en la visualización del germen, puesto que al no disponer de cápsula, la morfología es diferente al igual que las técnicas de tinción, pues éstas se basan en la cápsula. En estos casos acapsulados, el diámetro del germen es de 4 a 10 micras, siendo confundidos fácilmente con *Hystoplasma Capsulatum* o con linfocitos. El diagnóstico se realizó inoculando el germen visualizado en un animal de laboratorio, en el que al examinarlo posteriormente se visualizó *C. neoformans* con la cápsula desarrollada. Solamente fue positiva en este caso la presencia de anticuerpos en el suero.

Para empezar a hablar del tratamiento médico, hay que decir que ha variado mucho, debido a que en el curso natural de esta enfermedad hay frecuentes y largas remisiones espontáneas que han llevado a interpretaciones erróneas del tratamiento administrado. La anfotericina B es usada desde 1956 contra las micosis graves, siendo siempre sensible el *C. neoformans*. La anfotericina B es mínimamente absorbida por vía oral por lo que se administra por vía intravenosa a dosis progresivamente crecientes. Nosotros comenzamos por administrar 4 mg el primer día disuelto en suero glucosado al 5 por 100 y haciendo pasar la disolución en

unas 6 horas. Posteriormente, fuimos aumentando progresivamente la dosis hasta llegar a 1 mg/Kg de peso/día con una dosis total de 1.470 mg administrados en seis semanas. No hay acuerdo en la cantidad total a administrar, pues viene muy influenciado por los efectos secundarios que siempre se producen, siendo su intensidad variable. Se suelen producir náuseas, vómitos, fiebre, cefaleas, insuficiencia renal, trastornos electrolíticos, anemia normocrómica, leucopenia y trombopenia, etc. Todos estos efectos secundarios, van desapareciendo progresivamente al cesar el tratamiento.

La 5-fluocitosina es otro antifúngico que viene usándose desde 1967, sin embargo, no es tan potente como la anfotericina B pues son resistentes un 2'4 por 100 de los criptococos, apareciendo resistencias secundarias si el tratamiento se prolonga más de 3 ó 4 semanas. Se administra por vía oral, tiene una vida media de 3 a 5 horas y media y se elimina por riñón. Parece ser que el efecto antifúngico se debe al RNA mensajero defectuoso (LEVINSON y cols. 1974). La dosis habitual diaria es de 100 a 250 mg/Kg de peso/día administrado en cuatro dosis con 6 horas de intervalo, con el fin de conseguir una concentración sérica de 35 a 70 microgramos/ml. Puede presentar efectos secundarios como alteraciones gastrointestinales, trombopenia, leucopenia, etc., pero de poca intensidad.

La gran ventaja de la 5-fluocitosina, se debe a que la asociación con la anfotericina B, permite disminuir las dosis de ésta hasta 0'3 mg/Kg de peso/día, con lo que disminuyen los efectos secundarios y es mejor tolerado el tratamiento. La duración del tratamiento debe ser de unas seis semanas. La asociación de ambos fármacos debe de ser obligada en casos severos de meningoencefalitis criptocócica. En el resto de las localizaciones, no está bien establecida la pauta a seguir. Nosotros siguiendo a varios autores (LEVINSON y cols., 1974; PRITCHARD 1975; CHAND y cols., 1976; CHLEBOUN, 1977; HA-

RREWYN, 1979; POLINER, 1979) realizamos la asociación de ambos fármacos obteniendo buenos resultados.

Después de la aparición de la anfotericina B, se ha conseguido un 85 por 100 de supervivencia en las criptococosis, pero la curación no siempre es completa pues hay un 15 por 100 de reactivaciones.

Los casos de localización ósea accesible a la cirugía, son susceptibles de este tratamiento, pudiendo realizarse un curetaje del foco habiéndose observado curaciones con este tratamiento antes de la aparición de los antifúngicos (HARREWYN, 1979). En nuestro caso, ante el aplastamiento de la tercera vértebra lumbar y ante el peligro del colapso total vertebral con las consecuencias que podrían producirse, decidimos practicar tratamiento quirúrgico mediante artrodesis vertebral posterior con instrumental de Harrington.

También son susceptibles de tratamiento quirúrgico, aquellos casos en los que se presenta un absceso, para proceder a su desbridamiento y drenaje (MORRIS, 1965).

#### BIBLIOGRAFIA

- BALASUBRAMANIAM, P.; SILVA, J. F. (1973): Case of Cryptococcosis of spine. *Brit. Med J.*, 2, 27-28.
- BURCH, K. H.; FINE, G.; QUINN, E. L. y EISSES, J. F. (1975): Cryptococcus neoformans as a cause of lytic bone lesions. *J. Amer. med. Ass.*, 231, 1057-1059.
- COLLINS, V. P. (1950): Bone involvement in cryptococcosis (torulosis). *Amer. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 63, 102.
- COWEN, N. J. (1969): Cryptococcosis of bone (Case report and review of the literature). *Clin. Orthop.*, 66, 174-182.
- CHAND, K. y LALL, K. S. (1976): Cryptococcosis (Torulosis, European blastomycosis) of the Knee joint. *Acta Orthop. Scand.*, 47, 432-435.
- CHLEBOUN, J. y NADE, S. (1977): Skeletal cryptococcosis. *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 59-A, núm. 4, 509-514.
- FIALK, M. A.; MARCOVE, R. C. y ARMSTRONG, D. (1981): Cryptococcal bone disease: A manifestation of disseminated cryptococcosis. *Clin. Orthop.*, 158, 219-223.
- HARREWYN, J. M.; LEMAIRE, V.; FELTEN, A. y RYCKEWAERT, A. (1979): Un cas de cryptococose osseuse localisée. *Rev. Rhum. Mal. osteoarticulaires*, 46/5, 353-356.
- LEVINSON, D. J.; SILCOX, D. C.; RIPON, J. W. y THOMSEN, S. (1974): Septic arthritis due to nonencapsulated cryptococcus neoformans with coexisting sarcoidosis. *Arthrit. and Rheumat.*, Vol-17, N.º 6, 1037-1047.
- LITTMAN, M. L. y ZIMMERMAN, L. E. (1956): Cryptococcosis (Torulosis or European blastomycosis). *Grune and Stratton*, New York, p. 28.
- MORRIS, E. y WOLINSKY, E. (1965): Localized osseous cryptococcosis (A case report). *J. Bone Jt. Surg.*, Vol. 47-A, N.º 5, 1027-1029.
- NATHAN, C. F. (1974): Cryptococcal osteomyelitis treated with 5-Fluorocytosine. *Am. Rev. Resp. Dis.*, Vol. 110, 78-81.
- POLINER, J. R.; BROOKS, E. y FERNALD, G. W. (1979): Localized osseous cryptococcosis. *J. Pediatr.*, 94-4, 597-599.
- PRITCHARD, D. J. (1975): Granulomatous infections of bone and joints. *The Orthop. Clinics of North America*, Vol. 6, N.º 4, 1029-1047.
- ROBERT, F.; DURANT, J. R. y GAMS, R. A. (1977): Demonstration of cryptococcus neoformans in a stained marrow specimen. *Arch. Intern. Med.*, Vol. 137, 688-690.
- SMITT, D. T.; CONANT, N. F. y WILLETT, H. P. (1971): Criptococosis. *Microbiología de Zinsser*. Unión tipográfica editorial Hispano-Americana. México, 1336-1341.
- TAKOS, M. H. (1956): Experimental cryptococcosis produced by the ingestion of virulent organisms. *New. Eng. J. Med.*, 254, 598.