

## Criptococosis pulmonar y meníngea, en paciente inmunocompetente\*

Augusto Puerta, Royfel Siso, Melva Franklin, Ivette Montes de Oca, Ana Rabucha,  
José Antonio Parejo\*

### Resumen

La criptococosis es una enfermedad micótica oportunista, grave, causada por *Cryptococcus neoformans*. un hongo levaduriforme y encapsulado. Sus dos variedades; *Cryptococcus neoformans* variedad. *neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus neoformans* variedad. *gattii* (serotipos B y C) son responsables de enfermedad en el hombre. La infección ocurre por inhalación del microorganismo presente en el excremento principalmente de las palomas. Produce una infección pulmonar inicial desde donde se disemina a otros órganos sobre todo meninges y sistema nervioso central causando una meningoencefalitis; puede diseminarse a piel y vísceras. La criptococosis afecta con mayor frecuencia a personas inmunosuprimidas, en especial pacientes con SIDA. Presentamos el caso de una mujer de 40 años edad, sin antecedentes personales conocidos, a quien no se le conoce ningún estado de inmunosupresión, con serologías negativas para HIV; consultó al servicio de emergencia del Hospital General del Este, Dr Domingo Luciani, en la ciudad de Caracas, Venezuela. por clínica respiratoria de un mes de evolución, tos seca, cefalea, náuseas y vómitos. En el estudio radiológico de tórax se observó una imagen homogénea, radiopaca, que ocupaba el lóbulo superior de pulmón izquierdo. se le realizó fibrobroncoscopia con biopsia y lavado bronquial y los con hallazgos fueron sugestivos de criptococosis pulmonar. Además se realiza

punción lumbar por sintomatología neurológica, con reporte de criptolátex y tinta china positivo en LCR, demostrando el compromiso neurológico. Se planteó una criptococosis pulmonar con compromiso meníngeo.

**Palabras clave:** *Cryptococcus neoformans*, criptococoma, meningoencefalitis, micosis oportunista, palomas, gallinas, fibrobroncoscopia, criptolátex (antígeno criptocócico).

### Abstract

#### Pulmonary and meningeal Cryptococcosis in an immunocompetent patient

Cryptococcosis is a serious opportunistic fungal disease caused by *Cryptococcus neoformans*. There are two varieties; *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotypes B and C) and they are responsible for human disease. Infection occurs by inhalation of microorganisms present in the feces mainly of pigeons. An initial pulmonary infection occurs and then it can spread to other organs especially meninges and central nervous system causing meningoencephalitis; also to skin and viscera. Cryptococcosis most often affects immunosuppressed people, especially AIDS patients. We present the case of a 40 year-old woman who consulted to the Emergency Service of the Hospital Dr Domingo Luciani, in Caracas, Venezuela. She had respiratory symptoms for a month as well as nausea and vomits; The chest radiograph showed a radiopaque homogeneous image in the left upper lobe of the lung. A bronchoscopy plus biopsy and washing was suggestive of pulmonary cryptococcosis. Because some neurological symptoms were present, a lumbar

\* Servicios de Medicina Interna y Neumonología. Hospital Domingo Luciani, Caracas Venezuela.

*punction was performed and criptolatex reported positive in the CSF, diagnosing a disseminated cryptococcosis with meningeal involvement.*

**Key words:** *Cryptococcus neoformans, cryptococcoma, meningoencephalitis, opportunistic mycoses, pigeons, chickens, bronchoscopy, cerebrospinal fluid (CSF), criptolatex.*

### Caso clínico

Mujer de 40 años de edad, con antecedente de tabaquismo desde los 18 años (11 paq/año); tuvo contacto con gallinas durante 15 días, en los dos meses previos a su enfermedad actual y aparece tos con expectoración blanquecina, cefalea holocraneana, de moderada a fuerte intensidad, que se irradia hasta el cuello, acompañada de náuseas y vómitos, Una semana previo a su ingreso presenta disnea de moderados a leves esfuerzos.

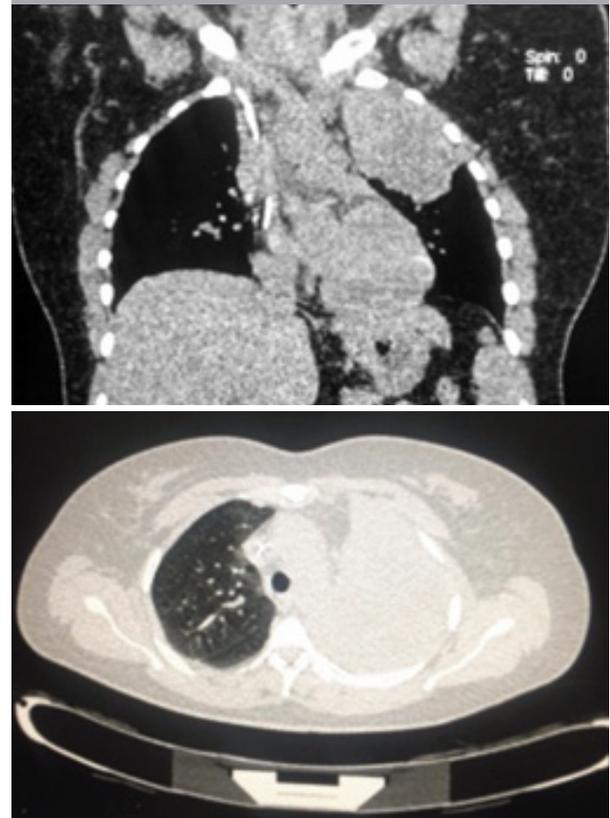
Al examen físico PA 120/70 mmHg, FC 102 lpm FR 24 rpm. SO<sub>2</sub>:98%. Consciente, alerta, regulares condiciones generales, disneica, afebril al tacto, con diplopia y nistagmo convergente en ojo izquierdo; fundoscopia: papiledema bilateral, sin signos meníngeos. Respiratorio: tórax simétrico, normoexpansible, ruidos respiratorios disminuidos y con matidez a la percusión en 1/3 medio y superior de hemitórax izquierdo, sin agregados pulmonares, resto de examen sin alteración

Figura 1. Radiografía de tórax PA con imagen homogénea, radiopaca, que ocupa todo el lóbulo superior de pulmón



Radiológicamente se observa imagen homogénea, radiopaca, que ocupa todo el lóbulo superior de pulmón izquierdo (**Figura 1**), por lo que se sugiere realizar TC de tórax en la que se confirma la lesión; con reporte de LOE pulmonar en el vértice izquierdo, masa hiperdensa que mide 10.41 cm x 12.18 cm que ocupa todo el lóbulo superior y lingular del pulmón izquierdo (**Figura 2**). Además se realiza TC de cráneo, donde se evidencias cambios sugestivos de edema cerebral; dados por borramiento de las cisuras (**Figura3**).

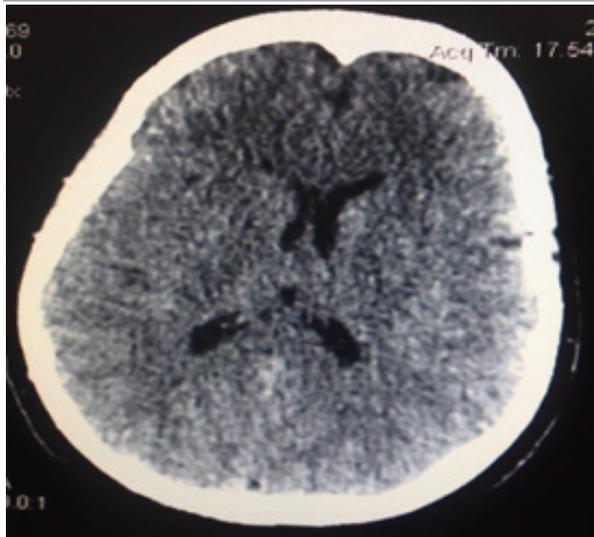
Figuras 2a y 2b TC de Tórax. LOE pulmonar en el vértice izquierdo, masa hiperdensa que mide 10.41 cm x 12.18



Laboratorio: leucocitos: 15.440: neutrófilos: 79.9%, PCR: 1.27, VIH negativo, VDRL negativo, Hepatitis B y C; no reactivas (**Tabla 2**). Se realiza Fibrobroncoscopia; con biopsia y lavado bronquial, con evidencia de lesión que ocluye bronquio superior izquierdo. El estudio anatómico-patológico reporta hallazgos histológicos y citológicos sugestivos de Criptococosis pulmonar (tinción Gomori positiva).

## CRIPCOCOSIS PULMONAR Y MENÍNGEA, EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE\*

Figuras 3. TC de cráneo. Se evidencian cambios sugestivos de edema cerebral



En vista del compromiso neurológico, y de los cambios sugestivos de edema cerebral por TC; se realiza punción lumbar, con una presión inicial de 32 cmH<sub>2</sub>O, previa colocación de manitol; con determinación de antígeno de *Cryptococcus* por aglutinación directa, siendo positivo y dando una aglutinación de 16 Dil. Tinta China y cultivo que reportaron *Cryptococcus neoformans* resistente a Fluconazol. Además se realizan serologías en suero negativas para (Histoplasma, Paracoccidoides, Aspergillus) negativas y Hemocultivo a las 72 horas negativo (Figura 4).

La paciente es hospitalizada; se inicia tratamiento con Anfotericina B a dosis de 0.7mg/kg/día, hasta lograr una dosis acumulada de 2 gramos. Luego de 2 semanas, la paciente refiere mejoría de la tos, disnea, cefalea, náuseas y la diplopía. Radiológicamente persiste la lesión, evidenciando cambios mínimos en su tamaño. Se realiza nueva fibrobroncoscopia, donde se evidencia en árbol bronquial izquierdo; lesión doble que la anterior, nueva lesión en segmento posterior de aspecto neoplásico, se toma muestra por biopsia más lavado bronquial para estudio anatómo-patológico; que reporta tejido fibroso con infiltración inflamatoria linfocitaria, no se observan células atípicas.

En vista de los estudios realizados, se descarta que la paciente presente algún grado de inmunosupresión secundaria, por lo que se plantea realizar

Tabla 1. Estudios especiales

Estudio de LCR	Resultados
Aspecto	Ligeramente turbio
Color	Incoloro
Leucocitos	4-6 XC
Hematíes	2-4 XC
Recuento celular	20 cel /mm <sup>3</sup>
PMN	30%
MNN	70%
Proteínas total	57.7 mg/dl
Glucosa	49 mg/dl
PCR	<0.2
Cloruros	121 mmol/L
Pandy	Trazas
VDRL	No reactivo
Antígeno de <i>Cryptococcus neoformans</i> (LATEX)	POSITIVO 16 Dil
Tinta china	Estructuras levaduriformes capsuladas, blastoconidias presentes
Cultivo	<i>Cryptococcus neoformans</i>

exámenes complementarios como; subpoblación linfocitaria (CD4-CD8), niveles de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM, IgE), complementos (C3, C4, CH50), conteo de células NK, con el fin de descartar algún grado de inmunosupresión primaria. Resultados que se obtienen dentro de los parámetros normales.

Tabla 2. Estudios especiales

Estudios	Resultados
Biopsia endobronquial y lavado broncoalveolar	Estructuras esféricas con cápsula reforzada con tinción (gomori) positiva
	<b>SIN EVIDENCIA DE MALIGNIDAD</b>
	<b>Criptococosis pulmonar</b>

Tabla 3. Estudios especiales

Estudios. Serologías:	Resultados
HIV	No reactivo
Hepatitis B y C	No reactivo
VDRL	No reactivo
HTLV1	No reactivo
HISTOPLASMA	Negativo
PARACOCCIDIODES	Negativo
COCCIDIODES	Negativo
ASPERGILUS	Negativo

Tabla 4. Estudios especiales

Estudios	Resultados
Niveles de Inmunoglobulinas	IgA: 238
	IgG: 930
	IgM: 287.4
	IgE: 300.9
Población linfocitaria	GB: 16.800
	L. Totales: 2.352
	CD3: 1.740
	CD4: 1.270
	CD8: 423
Complemento	C3: 160.20
	C4: 40.5
	CH50: 148
Niveles de células NK	3.6% de células con fenotipo para NK

**Introducción**

La criptococosis es una enfermedad aguda, subaguda o crónica, causada por *Cryptococcus neoformans* en la mayoría de los casos; sus dos variedades; *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotipos B y C) son responsables de enfermedad en el hombre. Es frecuente que se encuentre en personas sanas como también en aquellas con alguna inmunosupresión y puede afectar cerebro, pulmón, hueso y piel; en ese orden de frecuencia <sup>(1,2)</sup>.

Emmons en 1955, aisló el hongo en las heces de palomas y gallinas, que son la fuente principal de infección. Desde su descripción inicial la criptococosis fue considerada como una infección mortal. La mayoría de los informes se refería a pacientes con cáncer, con enfermedades sistémicas o con infección meníngea. Antes del descubrimiento de la anfotericina B, la mortalidad era de 80 a 90%<sup>(1)</sup>. *Cryptococcus neoformans* es un hongo levaduriforme, saprófito con cápsula ovalada constituida por polisacáridos que le dan la característica antigénica, crece en 25 y 37°C. Puede observarse por tinciones como tinta china en LCR y en tejidos con tinciones de Gomori-metenammina. La variedad *gattii* se ha asociado principalmente a pacientes inmunocompetentes<sup>(2)</sup>. La criptococosis es infrecuente en el hombre; afecta preferentemente a criadores de palomas, aficionados a las aves y a trabajadores de laboratorio. La aparición del VIH ha incrementado considerablemente su frecuencia. En adultos el SIDA es el principal factor predisponente en más del 80 % de los casos<sup>(1)</sup>.

La infección se inicia después de la inhalación del hongo que en personas sanas provoca una reacción granulomatosa que raramente se caseifica y calcifica; dependiendo del estado inmunológico puede progresar a infección pulmonar o diseminarse<sup>(2,3)</sup>. En pacientes inmunocompetentes la infección pulmonar puede progresar, remitir espontáneamente o permanecer estable y asintomática por períodos prolongados. En pacientes inmunodeprimidos, la enfermedad puede variar desde asintomática a grave. Las infecciones asintomáticas sólo se descubren por rayos X. En estos casos las lesiones son pequeñas y pueden pasar inadvertidas; además, algunas lesiones curan sin formar granulomas. Sólo 5 a 25% de los pacientes con SIDA padecen tos y disnea. Algunos tienen dolor pleural y alteraciones radiológicas. En estos pacientes la mortalidad puede llegar hasta 42%. Solamente el 5% de los pacientes son asintomáticos, y sólo sufren molestias que semejan un cuadro gripal con febrícula o fiebre, tos, dolor pleural, malestar general y pérdida de peso. Más tarde la fiebre se vuelve continua, hay ataque al estado general, astenia, adinamia, pérdida de peso y tos productiva con expectoración mucoide.

---

## CRIPCOCOSIS PULMONAR Y MENÍNGEA, EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE\*

En la criptococosis pulmonar fulminante hay fiebre continua elevada, consolidación pulmonar y dificultad respiratoria que evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria. Las lesiones pulmonares pueden afectar un solo lóbulo o ser bilaterales. Al examen físico se detecta hipoventilación, disminución del ruido respiratorio alveolar, submatidez o matidez a la percusión y en algunos casos, roce pleural. La sintomatología es similar a la de una neumonía lobar<sup>(1,4,5)</sup>.

La infección del SNC es la complicación más grave de la criptococosis. Se presenta como meningitis o meningoencefalitis subaguda o crónica; en ocasiones con lesiones granulomatosas (criptococoma) o pseudoquistes intraparenquimatosos. La meningitis se presenta en el 97% de los casos; la meningoencefalitis en el 2% y los criptococomas en el 1%<sup>(6,7)</sup>. El paciente puede sufrir cefalea de predominio frontal, temporal o retroocular; puede ser pulsátil y acompañarse de visión borrosa; fiebre intermitente de 38°C acompañada de escalofrío y sudoración que dura el mismo tiempo que la cefalea; síndrome de hipertensión intracraneana con cefalea, papiledema, diplopía, náuseas y vómitos.

También puede haber alteraciones de la conciencia como alucinaciones, desorientación, irritabilidad, pérdida de la memoria y convulsiones. Datos neurológicos al evolucionar la enfermedad: rigidez de nuca, hipersensibilidad del cuello; signos de Brudzinski, Babinski y Kernig positivos. La afectación ocular se expresa por neurorretinitis: fotofobia, diplopía, nistagmus y estrabismo. El criptococoma o granuloma coccidoidal es infrecuente. Se localiza en el cerebro y puede causar cefalea, náusea, vómito, somnolencia, diplopía, visión borrosa, fotofobia, nistagmo, vértigo, deterioro mental variable, desde irritabilidad hasta psicosis, estado de coma y hemiparesia<sup>(8,9)</sup>.

El diagnóstico se basa en el cultivo y en el LCR por tinción de tinta china, donde se observan levaduras encapsuladas. Con la tinción de Gomori-metenamina, se observan esféricas. Inmunológicamente se puede realizar medición del antígeno criptocócico en los diversos fluidos (LCR, sangre, aspirado bronquial, etc), los cuales tienen una sen-

sibilidad de aproximadamente un 95% y una especificidad de 98%. En la meningitis en el LCR hay elevación de las proteínas, consumo de la glucosa, pleocitosis linfocítica y en 25 a 30% no se encuentra alteración<sup>(2, 3,10)</sup>.

### Discusión

La infección se adquiere por inhalación de las levaduras desecadas que existen en la naturaleza y llegan fácilmente a los espacios alveolares. La transmisión de persona a persona no existe, pero sí ocurre a través de órganos trasplantados. No se conocen casos de transmisión directa de los animales al hombre<sup>(1,8)</sup>. En nuestra paciente se logró recoger datos epidemiológicos acerca del contacto con gallinas durante aproximadamente 3 semanas (Anzoategui, Venezuela), 2 meses previos a los síntomas, por lo cual planteamos que este contacto favoreció las condiciones para el desarrollo inicial de una criptococosis pulmonar mediante vía inhalatoria, a pesar de que niega otro contacto con aves. Se estudia el estado de inmunidad tanto primaria como secundaria de la paciente; se le realiza serologías VIH, VDRL negativas, Hepatitis B y C; no reactivas, se solicita subpoblación linfocitaria (CD4, CD8), niveles de inmunoglobulinas, C3, C4, CH50, conteo de células NK; con resultado dentro los parámetros normales.

Kerkering<sup>(12)</sup> reportó que en las muestras de tejido pulmonar los granulomas pueden ser un marcador de enfermedad, sobre todo si se observan lesiones nodulares o neumonía. Un punto interesante es que la infección por *C. neoformans* es dinámica en cuanto a morfología, ya que se observan células gigantes durante la infección que participan en la síntesis de melanina, el *C. neoformans* tiene epítopes para glucuronoxylomannan (GXM) en la cápsula, pared celular y citoplasma que interfieren en la síntesis de polisacáridos, concluyendo que el sistema inmune confronta a una gran variedad de células con características diferentes durante el curso de la infección<sup>(9,12)</sup>. Aberg<sup>(3,14)</sup>, encontró en un estudio, sólo tres pacientes inmunocompetentes con criptococosis pulmonar. La radiografía de tórax fue normal en un caso y presentó infiltrados intersticiales en los otros dos, con derrame pleural en uno de ellos.

En una evaluación retrospectiva de hallazgos tomográficos en criptococosis pulmonar de pacientes inmunocompetentes, Lindell y col<sup>(13,14)</sup> incluyeron diez pacientes. Los hallazgos más frecuentes fueron nódulos múltiples, pequeños, bien definidos, marginales, con preferencia por los lóbulos medios y superiores. En dos pacientes se encontraron masas pulmonares, una de ellas cavitada en el ápice del pulmón derecho y la otra en el hilio izquierdo. Pacientes inmunocompetentes, sin SIDA podrían también ser susceptibles a la infección por criptococosis. El examen histológico es el principal método de diagnóstico. Los hallazgos de la TC más comunes son los nódulos solitarios o múltiples, con o sin cavitación en las áreas subpleurales del pulmón<sup>(20)</sup>.

Debido al hallazgo significativo radiológico y topográfico de la lesión en nuestra paciente, que ocupa todo el lóbulo superior del pulmón izquierdo, se plantea descartar un LOE endobronquial de etiología neoplásica con ubicación periférica. Teniendo en cuenta los tipos de carcinomas broncogénicos; los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas. De estos los de ubicación periférica más frecuentes; son el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. En vista de que a nuestra paciente se le realizan dos fibrobroncoscopias con toma de biopsia más lavado bronquial con reporte negativo para neoplasia, por lo que se descartó esta entidad como posible etiología de la lesión. Tenemos el caso<sup>(15)</sup>; de un hombre japonés de 41 años de edad, previamente sano. Se quejó de tos, sibilancias, febrícula y dolor de cabeza durante 2 meses. Su radiografía de tórax y TC mostró una lesión de masa en su parte inferior del pulmón izquierdo, HIV, HTVL1 negativos, la biopsia mostró células semejantes a las levaduras y la ausencia de células malignas. Como resultado del calentamiento global y la exportación de bosques y árboles, en informes micosis inducida por *C. gattii* pueden estar aumentando. En conclusión, se presenta el primer caso de la *C. gattii*, con lesiones endobronquiales que imitan el cáncer de pulmón metastásico.

En vista de que nuestra paciente presenta, además de los síntomas respiratorios, cefalea, náuseas, vómi-

tos, papiledema, diplopía, nistagmos; hallazgos clínicos sugestivos de hipertensión endocraneana, se determina la presencia de *Cryptococcus neoformans* en LCR por Criptolax y tinta china; hallazgos TC cerebral sugestivos de edema, planteando una criptococosis pulmonar con compromiso al SNC.

Los criptocomas se ven más comúnmente en los pacientes inmunocompetentes y su presencia se asocia a la destrucción de la barrera hematoencefálica; son masas duras o firmes en el examen macroscópico, que ocasionalmente se pueden extender del parénquima cerebral al tejido periventricular<sup>(16)</sup>. En conclusión, se informa raramente de la presencia de masas de origen criptocócico en el SNC secundarias a una reacción granulomatosa crónica; se presenta, en casi todos los casos, en pacientes inmunocompetentes, en los cuales es importante descartar todas las causas de afectación inmune celular. El diagnóstico de estas lesiones también debe tenerse en cuenta ante la presencia de masas intracraneales que muestren características inflamatorias<sup>(17)</sup>.

El tratamiento quirúrgico en el caso de masas pulmonares en inmunocompetentes se ha reportado por Yu et al<sup>(2,10)</sup> como una opción que se sigue después de un tratamiento antimicótico, así como la sola resección y sin tratamiento farmacológico, observando mejor respuesta al tratamiento antimicótico y/o quirúrgico<sup>(18,19)</sup>.

### Conclusión

**Diagnóstico final:** criptococosis pulmonar y meníngea en paciente inmunocompetente, complicada con un criptocoma pulmonar izquierdo y síndrome de hipertensión intracraneal.

**Terapéutica:** Es hospitalizada para tratamiento antifúngico a base de Anfotericina B a dosis de 0.7mg/kg/día por 6 semanas hasta lograr una dosis acumulada de 2 gr. actualmente la paciente se encuentra recibiendo tratamiento, con una evolución favorable hacia la mejoría clínica.

### Referencias

1. Rippon JW. Criptococosis en: Micología Médica. 3ª ed. Interamericana McGraw-Hill 1990;pp629-9
2. Niederman SM, Sarosi AG, Glassroth J. Respiratory infection. 2ª edición USA: Lippincott William & Wilkins, Philadelphia

---

## CRIPCOCOSIS PULMONAR Y MENÍNGEA, EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE\*

- 2001:527-530.
- Aberg AJ Mundy, ML, Powderly GW. Pulmonary Cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999; 115(3): 734-740
  - Pickering LK, Peter G, Baker C, Gerber MA, MacDonald MD. Infecciones por *Cryptococcus neoformans*. En: *Red Book Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics* 25a. ed. Medica Panamericana 2001;pp210-1.
  - Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR. Criptococosis. En: *Enfermedades Infecciosas. Bases Clínicas y Biológicas*. 5a ed. McGraw-Hill Interamericana 1999;pp200-1.
  - Cameron ML, Bartlett JA, Gallis HA, Waskin HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991;13:64-7.
  - Yoshikawa TT, Fijita N. Management of central nervous system cryptococcosis. *West J Med* 1980;132:123-33.
  - Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento, Dr. Oscar Vázquez Tsuji,1,2 Dr. Ignacio Martínez Barbabosa,3 Dra. Teresita Campos Rivera4 *Acta Pediátrica de México Volumen 26, Núm. 1, enero-febrero, 2005*
  - Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Flores,Colin1, Perez Rosales A1, Novelo-Retana V1, V Bonifaz A1 *SOCIEDAD MEXICANA DE NEUMONOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX vol 62 no2 2003.*
  - Yuang SL Pan ChJ, Chong JY et al. Direct determination of cryptococcal antigen in transthoracic needle aspirate for diagnosis of Cryptococcosis. *J Clin Microb* 1995; 33(6): 1588-1591
  - Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, Guidelines for Management of Cryptococcosis *CID* 2010;50 (1 February) 291
  - Kerkening TM, Duma BJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary Cryptococcosis: clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors. *Ann Intern Med* 1981; 94: 611-616
  - Lindell RM, Hartman TE, Nadrovs HF, et al. Pulmonary cryptococcosis. CT findings in immunocompetent patients. *Radiology* 2005; 236: 326-31.
  - CRIPCOCOMA PULMONAR CON INVASION TORACICA EN UN VARON INMUNOCOMPETENTE, A. PISAREVSKY, A. LARRIERA, P. CEAN, E. PETRUCCI, *MEDICINA (Buenos Aires)* 2010; 70: 166-168
  - Endobronchial cryptococcosis induced by *Cryptococcus gattii* mimicking metastatic lung cancer, Kazuhisa Nakashima1, Hiroaki Akamatsu1,2, Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan
  - Hong W, Liao W, Gu J. Case report. Granuloma caused by *Cryptococcus neoformans*. *Mycoses* 2000; 43: 71-4.
  - Criptococoma en el sistema nervioso central de un paciente no inmunoafectado J.A. Díaz-Pérez, J.A. García-Vera, J.C. Mantilla-Hernández, G. Pradilla-Ardila *REV NEUROL* 2008; 46 (2): 97-101 Bucaramanga, Colombia.
  - Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA y cols. Practice guidelines for the management of Cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 710-718.
  - Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency, *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE*, 2007: 120, 766-768
  - CLINICAL REPORT, Pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Clin Invest Med* 2009; 32 (1): E70-E77.