

Criptococosis meníngea en pacientes VIH negativo: presentación de un caso y revisión de la literatura

Diego Andrés Rodríguez¹, Jhon Manuel Delgado², Alberto Durant³

RESUMEN

La criptococosis es una enfermedad producida por un hongo levaduriforme de distribución mundial. La incidencia es baja en individuos inmunocompetentes; se presenta frecuentemente en pacientes con compromiso de la inmunidad de tipo celular como el SIDA, las neoplasias malignas, enfermedades reumatológicas o uso de medicamentos inmunosupresores. La meningocéfalitis es la principal forma extrapulmonar y su presentación es atípica con síntomas neurológicos subagudos. El diagnóstico se puede realizar mediante observación de las blastoconidias encapsuladas en líquido cefaloraquídeo con el método de tinta china, cultivo, detección de antígeno capsular o reacción en cadena de la polimerasa; es necesario un alto índice de sospecha del médico para hacerlo correcta y oportunamente. El esquema de tratamiento depende del tipo de paciente a tratar pero incluye en todos los casos anfotericina B, flucitocina y fluconazol. Se presenta el caso de una paciente de 50 años VIH negativa con meningoencefalitis por criptococo y su evolución. *Salud UIS* 2008; 40: 52-58

Palabras Clave: *Cryptococcus*, meningitis, SIDA

SUMMARY

Cryptococcus infection is a worldwide disease caused by a fungus, although it has low incidence in immunocompetent patients compared with patient with a compromised cellular immunity such as AIDS, malignant cell cancer, rheumatologic diseases or persons in immunosuppressant therapy (such as chemotherapy or steroids) in which is more frequently diagnosed. Meningitis is the most frequent extrapulmonar infection characterized by an atypical presentation with subacute neurological signs and symptoms. Diagnosis can be carried out either by direct observation of the spores in the cerebrospinal fluid stained with Chinese ink, culturing, capsular antigen detection by latex agglutination technique or polymerase chain reaction; although a high index of the physician's suspicion is necessary to diagnose it appropriately. Treatment depends on the type of patient you are dealing with, but in every case amphotericin B, flucytosine and fluconazol with dose and frequency adjustments must be used. We present the case of a 50 year old HIV negative woman with cryptococcal meningitis and her evolution. *Salud UIS* 2008; 40: 52-58

Key Words: *Cryptococcus*, meningitis, AIDS

1 Médico y cirujano Universidad Industrial de Santander. Residente de segundo año de pediatría Universidad Nacional de Colombia
2 Médico y cirujano Universidad del Rosario. Secretario de salud Barrancabermeja, Santander

3 Médico internista Universidad de Cartagena. Instituto de Seguros Sociales, Hospital Ismael Darío Rincón ECOPETROL S.A. Barrancabermeja, Santander.

Correspondencia: Dr. Diego Andrés Rodríguez. drodriguez_rangel@hotmail.com drodriguezrangel@gmail.com Cra 46 No 123 – 41 Apto 401, Santa Fé de Bogotá.

Recibido: Enero 21 de 2008 - **Aceptado:** Julio 8 de 2008

CASO CLÍNICO

Paciente de género femenino de 50 años de edad, con artritis reumatoide e hipotiroidismo en manejo con hidroxiclороquina y levotiroxina. Presentaba como antecedente el uso de metilprenisolona un año antes del cuadro actual. Un mes antes del ingreso al hospital consultó por cefalea intensa, ánimo depresivo, pérdida de peso no cuantificada y tos seca. La radiografía de tórax evidenció nódulo pulmonar de 2 centímetros bilobulado que fue interpretado como de características benignas, la Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cerebro no reportó ninguna anomalía (Figura 1 y 2). Se dio manejo sintomático para la cefalea y manejo antidepressivo.

Ingresó por urgencias refiriendo exacerbación de la cefalea de característica global, intensa y pulsátil, asociada a



Figura 1. Radiografía de tórax tomada un mes antes del ingreso donde se observa el nódulo pulmonar (círculo) en el pulmón izquierdo.

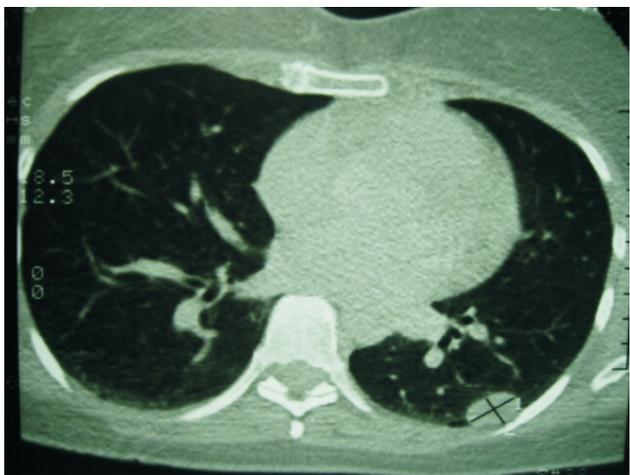


Figura 2. Detalles por tomografía axial computarizada del nódulo pulmonar. Observe la forma bilobulada, bordes definidos y localización subpleural.

desorientación progresiva, hipoprosexia, afasia y pérdida de la memoria. Un día antes del ingreso presentó vomito en proyectil, dificultad para la marcha y no reconoció a los familiares. Al examen de ingreso se encontró paciente somnolienta, Glasgow 10/15 (AO 3, RM 4 RV 3), quejumbrosa, con cefalea intensa y taquicardia, no se documentó fiebre ni signos meníngeos. Como dato positivo presentó papiledema derecho. Se tomó un hemograma que mostró 11000 leucocitos/mm³ (87% segmentados, 10% linfocitos y 3% eosinófilos), hemoglobina 12,6mg/dl y plaquetas 256000/mm³. El TAC cerebral de ingreso mostró discreto edema sin lesiones focales. La interpretación y enfoque inicial fue como una vasculitis cerebral. Neurología evaluó el caso y le llamó la atención conductas regresivas y solicitó el concepto de psiquiatría. El manejo inicial en urgencias se hizo con sedación y analgésicos.

El mismo día del ingreso presenta agitación psicomotora, hipertensión generalizada y nistagmus horizontal; se consideró diagnóstico diferencial con meningoencefalitis viral y se inició de manera empírica manejo con aciclovir. Se realizó punción lumbar obteniendo líquido cefalorraquídeo transparente, con interpretación subjetiva de presión de líquido normal (no se midió la presión intracraneana), el análisis por el laboratorio revela pH 7,0, glucosa 17mg/dl (glucosa en suero 90mg/dl), proteínas 156,8 g/dl, glóbulos rojos 126/mm³ (90% frescos), glóbulos blancos 3097/mm³, neutrofilos 85%, coloración de Gram sin bacterias observando más de 20 polimorfonucleares por campo y blastoconidias encapsuladas compatibles con *Cryptococcus*. Se inicia anfotericina B (1mg/kg/día) el segundo día de hospitalización, no se inició flucitocina por no contar con esta molécula (no se consigue en Colombia). Se descartó infección por VIH.

A los 8 días de hospitalización se documenta hiponatremia que se interpreta secundaria a secreción inadecuada de hormona antidiurética y se instaura el manejo correspondiente. El antígeno sérico de *Cryptococcus* es positivo (prueba cualitativa), se toma resonancia nuclear magnética cerebral en la que no se evidencia ninguna alteración (Figura 3). El día siguiente el laboratorio confirma el crecimiento de *Cryptococcus neoformans* en el cultivo de líquido cefalorraquídeo (agar sangre). Durante los días 7 a 17 de tratamiento se presentó hipocalcemia e hipopotasemia severas secundarias al uso de anfotericina B.

A los 16 días de hospitalización presentó tos, expectoración amarilla y fiebre, se documentaron infiltrados pulmonares y aumento del conteo de leucocitos a expensas de neutrofilos, se interpretó como neumonía nosocomial y se adicionó al manejo ceftazidima y levofloxacina. Durante las tres semanas de tratamiento con anfotericina B se presentó mejoría paulatina de la cefalea, el lenguaje se hizo más fluido y desaparecieron los síntomas motores. Al terminar tratamiento el antígeno sérico de *Cryptococcus* fue negativo, se realizó punción lumbar de control que fue negativa para hongos y los parámetros bioquímicos y citológicos se encontraron dentro de límites normales.

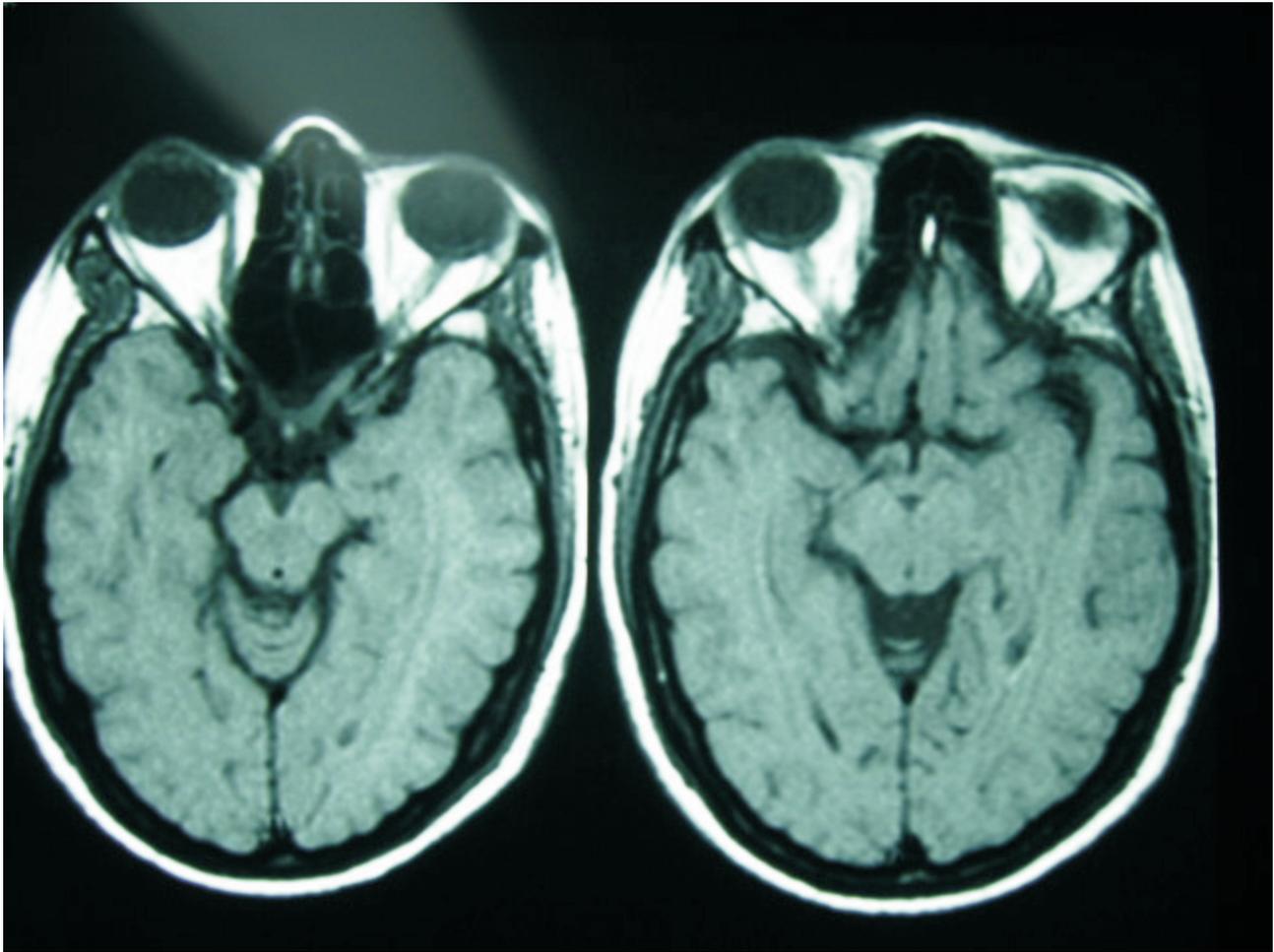


Figura 3: Fotografía de resonancia nuclear magnética inicial en la se descarta complicaciones o colecciones

Ante mejoría clínica y paraclínica y después de 24 días de manejo con anfotericina B se dio egreso con fluconazol (400mg/día). Dos meses después del egreso refirió cefalea ocasional, marcha inestable persistente y bradilalia. Se tomó resonancia nuclear magnética de cerebro que no reportó ninguna anormalidad. Cuatro meses después del egreso se tomó control de líquido cefalorraquídeo el cual estuvo dentro de límites normales.

Completó 8 semanas de tratamiento ambulatorio con fluconazol. En consulta de neurología refirió cefalea occipital ocasional y dolores articulares que se interpretaron secundarios a trastorno depresivo, disfunción familiar y a la artritis reumatoide de base. Después de 12 meses de seguimiento no se determinó ninguna secuela neurológica.

REVISION DE LA LITERATURA

La criptococosis es una enfermedad micótica descrita hace más de un siglo¹, causada por una levadura encapsulada¹⁻⁴ cuya historia ha tenido dos momentos cruciales: la epidemia del SIDA^{1-3,5} y el surgimiento de la terapia

antiretroviral intensiva¹; el primero por la explosión en su incidencia como enfermedad oportunista⁶ y el segundo por el dramático descenso en la misma³.

La enfermedad tiene distribución mundial y predomina en climas templados y tropicales⁷. La incidencia en individuos inmunocompetentes es baja²⁻³ y oscila entre 0,2 y 0,9 por 1000 habitantes⁸. En Colombia se ha establecido incidencia promedio de 2,4 casos por cada millón de habitantes⁹. Cerca del 50% de los casos en pacientes sin infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) padecen alguna enfermedad concurrente como linfoma, enfermedad reumatológica o diabetes mellitus^{1,11}. Se presenta frecuentemente en pacientes con compromiso de la inmunidad principalmente de tipo celular¹, neoplasias malignas, enfermedades reumatológicas y el uso de medicamentos inmunosupresores^{1,2}. El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) representa la condición de inmunodepresión clásica para la expresión de la criptococosis al punto que hace parte de la definición del síndrome y es la infección por hongos más frecuente en este grupo de pacientes^{1,12}. En Francia, en el período comprendido entre 1985 y 1993, de 1057 casos de criptococosis, el 80% correspondieron a pacientes

infectados por el VIH⁸; en Colombia la proporción es similar^{9,13}.

La enfermedad es producida por dos especies de hongos levaduriformes encapsulados: *Cryptococcus neoformans* [variedad grubii (serotipo A) y variedad neoformans (serotipo D)] y *Cryptococcus gattii* (serotipo B y C)^{1-3,14-16}. Hasta hace poco *C. gattii* era catalogado como una variedad de *C. neoformans*, sin embargo, teniendo en cuenta las diferencias genéticas, en la estructura del polisacárido capsular, las propiedades bioquímicas, la distribución geográfica, el reservorio y el estado inmunológico del huésped, se separaron como especies diferentes¹⁷⁻¹⁹. *C. neoformans* tiene una distribución mundial, mientras que *C. gattii* parece estar restringido a algunas regiones tropicales y subtropicales²⁰.

La cápsula contiene los antígenos que permiten su clasificación, detección y es la que le otorga virulencia a través de mecanismos de evasión de fagocitosis^{21,22}. *Cryptococcus neoformans neoformans* es la especie patógena más común y frecuentemente afecta a pacientes inmunodeprimidos^{1,2} con tasas de mortalidad entre el 45 y el 64%⁶; el microorganismo se encuentra predominantemente en suelos contaminados por excretas de aves y murciélagos y en áreas con abundante materia orgánica en descomposición^{1,23}. *Cryptococcus gattii* se encuentra fundamentalmente en los trópicos en árboles del género *Eucalyptus*^{24,25} (*camaldulensis* y *tereticornis*)^{7,14} y produce enfermedad endémica en personas inmunocompetentes con menor mortalidad (0 a 47%)²⁶ pero con mayores secuelas neurológicas¹⁻³. En Colombia se ha documentado la presencia de todos los serotipos siendo más frecuente el serotipo A (95%)^{5,27} con altas tasas de aislamientos ambientales como en Cali donde cerca del 50% de las excretas de palomas fueron positivas para el hongo²⁸; se han aislado en todos los pisos térmicos con la excepción del páramo, siendo más frecuente en clima frío (12 a 18 grados centígrados) y alturas sobre el nivel del mar entre 2.000 y 3.000 metros²⁹. Hay reportes colombianos en los que el 77% de los casos de infección en pacientes inmunocompetentes son causados por *Cryptococcus gattii*³⁰.

La vía de entrada del agente es la respiratoria, al inhalar el individuo las blastoconidias del ambiente y con el polvo que contienen heces de aves^{1,3}. *C. neoformans* y *C. gattii* se localizan de forma ubicua en la naturaleza, lo que conforma un riesgo potencial para quien tenga que desarrollar su actividad en ambientes naturales o que tenga contacto con palomas u otras aves^{1,2,23}. Una vez ingresa al organismo afecta generalmente de forma paucisintomática o asintomática el pulmón y posteriormente el cerebro y las meninges², dado su especial tropismo por el sistema nervioso central en donde se manifiesta como meningitis subaguda o crónica, similar a la tuberculosis^{22,28}. Existen condiciones que favorecen la infección a este nivel dentro de las que se encuentran: la pobre respuesta inmunológica de las meninges, falta de la vía alterna del complemento en el sistema nervioso central, baja antigenicidad de la cápsula del hongo, escasa cantidad de proteínas anticriptococo en el sistema nervioso central y altos niveles de dopamina^{1,3}.

La meningocefalitis es la principal forma de presentación extrapulmonar de la criptococosis. En el estudio Colombiano que analizó los 931 casos que se presentaron entre 1997 y 2005, el 95,7% correspondieron a infecciones del sistema nervioso central⁹. En 80 a 90% de los pacientes con SIDA la forma de presentación es una meningoencefalitis aguda o subaguda; generalmente cursa con cefalea de 2 a 4 semanas de duración, convulsiones, vómito, alteraciones visuales, trastornos del comportamiento y fiebre¹⁻³. El 40% de los episodios de cefalea en pacientes con SIDA son debidos a infección meníngea por *Cryptococcus*¹. El líquido cefalorraquídeo (LCR) generalmente muestra hipoglucorraquia, aumento de la concentración de proteínas y pleocitosis variable (40-400 células) con predominio de mononucleares^{1,2}, aunque pueden predominar los polimorfonucleares o, incluso, la celularidad estar ausente.

En pacientes inmunocompetentes la sintomatología es menos intensa y de comienzo insidioso; los síntomas leves e inespecíficos como cefalea, mareos, irritabilidad, somnolencia o alteraciones de las funciones mentales superiores, alteración de pares craneanos y convulsiones^{1,5}, pueden persistir durante semanas o meses, intercalándose con períodos asintomáticos². La presentación clínica más frecuente es la cefalea de intensidad moderada, progresiva, asociada a signos neurológicos menores, cambios sutiles en la personalidad, la conducta y pérdida de la memoria que se presenta por 2 a 4 semanas^{21,32}. El LCR es más reactivo en comparación con pacientes inmunocomprometidos. Se observa pleocitosis linfocítica moderada, hiperproteinorraquia e hipoglucorraquia con ausencia de bacterias, lo que generalmente lleva al médico a pensar en una meningoencefalitis de otro origen como viral, vasculítica o inmune²¹.

El diagnóstico puede hacerse mediante la observación de las blastoconidias encapsuladas en líquido cefalorraquídeo por la técnica de tinta china con una sensibilidad cercana al 96% en pacientes con SIDA y al 75% en pacientes negativos¹. La determinación de antígeno capsular polisacárido por aglutinación de partículas de látex en líquido cefalorraquídeo^{2,5}, sangre u orina es una prueba rápida, con mejor sensibilidad pero con mayor costo¹; se emplea para diagnóstico, seguimiento y determinación de respuesta al tratamiento²¹. En LCR alcanza sensibilidad del 90-100%¹¹ mientras que en suero la sensibilidad se ubica entre el 75 y 90% con especificidad del 98%^{12,34}, los valores son más altos en los pacientes con SIDA³⁵.

La prueba de oro sigue siendo el cultivo en agar Sabouraud o alpiste negro, de líquido cefalorraquídeo o sangre²¹, a pesar de las dificultades técnicas¹ y que es negativo en cerca del 25% de los casos^{2,5}. La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) de LCR posee la mayor especificidad (100%) y sensibilidad (cercana al 93%) y es una herramienta costosa pero importante en el proceso diagnóstico⁶ (Tabla 1).

El tratamiento se realiza en dos fases, una fase inicial y una fase de mantenimiento, que pueden variar en la duración y el tipo de antibiótico utilizado según se trate de un paciente

Tabla 1. Valor de las pruebas diagnósticas según Regina Célia y cols⁶.

Valor Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
PCR (LCR)	92,9	100	100	80
Tinta China	85,7	100	100	66,7
Cultivo	76,8	100	100	55,2

con SIDA o inmunocompetente^{1,2,5,12,36}. La sensibilidad del germen para anfotericina B, itraconazol y fluconazol es buena, sin embargo, parece ser menor la efectividad del fluconazol sobre todo en los casos en que la molécula se ha usado como profilaxis por periodos prolongados³⁷. Existen estudios en Colombia que muestran resistencia a este último agente en cerca del 20% de los paciente inmunodeprimidos (Cortes JA, Resumen A15 del V Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas - Infectio 2006; 2:97-102); estas estadísticas están bastante cerca de las reportadas en otros países donde entre el 12 y 18% de las cepas son resistentes a este agente⁶.

En el año 2000 un subcomité del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas con el aval de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas publicó la guía de tratamiento para enfermedades por criptococo¹². La propuesta consiste en enfocar el tipo de tratamiento de acuerdo al sitio anatómico afectado por el hongo y el estado inmunológico del huésped (específicamente la presencia de infección por VIH). En los pacientes inmunocompetentes con presencia de *Cryptococcus* en el pulmón, sin infección y asintomáticos, es aceptado únicamente la observación y seguimiento. Para pacientes VIH negativos con enfermedad pulmonar, sin afección del sistema nervioso central y asintomáticos, se recomienda fluconazol 200mg/día por 3 a 6 meses. Si se comprueba inmunocompromiso de otra etiología distinta al VIH se debe utilizar la anfotericina B (0,5-1mg/kg/día) por 6 a 10 semanas o por 2 semanas seguidas de un periodo de consolidación con fluconazol¹².

Los pacientes inmunocompetentes con meningitis por *Cryptococcus* deben ser tratados con anfotericina B (0,7 a 1mg/Kg/día) más flucitosina (100mg/Kg/día) por 6 a 10 semanas o, alternativamente, por 2 semanas continuando con un tratamiento de consolidación con fluconazol 400mg/día, por mínimo 10 semanas. La terapia de continuación con fluconazol por 6 a 12 meses depende del estado general del paciente y de su evolución. En el caso de los pacientes VIH positivos, una vez terminado el tratamiento de consolidación con fluconazol, deben consumir de por vida fluconazol 200mg/día¹² pudiendo considerarse la suspensión en pacientes asintomáticos con linfocitos CD4 mayores de 200/mm³ por 6 meses.

Los factores relacionados con pobre pronóstico son^{1,15,26}: alteraciones del estado de conciencia al momento de hacer el diagnóstico, uso de esteroides, tumores linforreticulares, criptococosis extrameningea, presión de LCR mayor de 20 cm/H₂O, hipoglucoorraquia antes del tratamiento o luego de 4 semanas de iniciado, conteo celular en LCR menor de 20/mm³ antes del tratamiento, títulos de anticuerpos

mayores de 1:10000, coloración de tinta china positiva en LCR después de 4 semanas de tratamiento y edad mayor de 35 años.

La tasa de mortalidad para la criptococosis varía según la población estudiada; en Brasil está entre 45 y 65% y en el caso de meningitis criptococcica en pacientes con SIDA es del 79%¹; en contraste, en pacientes no VIH esta entre 0 y 47%^{26,38}. En Colombia, existe un estudio realizado entre 1980 y 1993 en la ciudad de Cali que muestra una mortalidad de 57% en pacientes sin SIDA y de 85% entre quienes lo padecen²³. La hidrocefalia es a veces la primera manifestación o bien una complicación tardía de la criptococosis; otras secuelas dependen de la especie y se mencionan la ceguera, demencia y cambios de la personalidad³³.

DISCUSIÓN

El caso presentado corresponde a una paciente VIH negativa con artritis reumatoidea, hipotiroidismo y que recibe agentes antirreumáticos, condiciones relacionadas con deterioro de la función inmune celular y humoral^{39,40}, lo que puede haber favorecido la neuroinfección por *Cryptococcus*. En estudios locales, cerca del 75% de los casos de criptococosis se presentan en pacientes con SIDA y 1,7% tienen enfermedades autoinmunes como factor de riesgo¹³. En el caso reportado por nosotros, existe el antecedente importante de cercanía con un establecimiento de cría de aves de corral, lo cual se interpretó como el único factor de riesgo ambiental para la infección^{1,2,5,8}.

Es fundamental un alto índice de sospecha para poder llegar al diagnóstico²¹, más aún en pacientes inmunocomprometidos en quienes las manifestaciones clínicas son menos típicas²⁶. Con el antecedente de artritis reumatoide se interpretó el proceso inicial como secundario a vasculitis del sistema nervioso central versus una meningoencefalitis viral, diagnóstico muy frecuente en el enfoque inicial de la mayoría de reportes de caso de la literatura^{2,3,5,11,26}.

En el 50% de los pacientes con criptococosis meníngea, ya sea VIH negativo o positivo, se presentan signos y síntomas de hipertensión intracraneana, contribuyendo esto de forma negativa con el pronóstico de la enfermedad¹². Mucho menos frecuentemente se presentan lesiones macroscópicas micóticas tipo criptocomas^{1,12}, aunque algunas series los reportan hasta en el 1% de los pacientes con SIDA²¹. En nuestro caso todos los estudios de imagen descartaron esta posibilidad y primaron las alteraciones cognitivas sobre los signos clásicos de hipertensión intracraneana.

El examen microscópico con tinta china en líquido cefalorraquídeo sigue siendo un buen mecanismo diagnóstico inicial^{1,6}. En nuestro caso, se logró identificar estructuras micóticas sugestivas el día del ingreso lo que permitió una terapéutica temprana. De igual forma, el cultivo (aun en medios no específicos) y la determinación de antígeno capsular con técnica de látex aportaron en el diagnóstico. La infección pulmonar por *Cryptococcus* spp puede presentarse como un nódulo, diseminación miliar, neumonía o derrame pleural; puede progresar, regresar espontáneamente o permanecer estable por periodos prolongados^{12,41}. Aunque el caso reportado presentaba un nódulo pulmonar, nunca fue estudiado por medios invasivos y podría corresponder a la primoinfección.

Está descrito que después de la curación aproximadamente el 40% de los pacientes sufre recaídas; éstas se muestran con mayor frecuencia en el primer año de culminado el tratamiento^{1,2}; después de 12 meses de seguimiento, en nuestro caso no se ha logrado documentar recidiva. Esta descrito que las condiciones asociadas como hipertensión endocraneana, toxicidad de los medicamentos usados y las infecciones sobregregadas contribuye negativamente a la mortalidad de estos pacientes^{1,5,8,32}, lo que se correlaciona con las dificultades presentadas en el manejo de la hipocalcemia, hipocalcemia e hiponatremia y con la infección pulmonar nosocomial.

Aunque es una patología poco frecuente, es conveniente considerar esta etiología en meningoencefalitis de predominio mononuclear y de evolución tórpida o grave, aun en pacientes inmunocompetentes. En la mayoría de las series reportadas, el principal diagnóstico con el que se confunde es con las meningitis linfocitarias virales o por el bacilo tuberculoso y generalmente el diagnóstico se realiza solo hasta que el tratamiento para estos gérmenes fracasa^{1,3,5,8,24}.

Consideramos que la importancia de este reporte es recordar al personal médico esta patología y sospechar su diagnóstico tempranamente ante una clínica compatible y en pacientes aun sin factores de riesgo claros.

REFERENCIAS

- Pappalardo M, Melhem M. Cryptococcosis a review of the brazilian experience for the disease. Rev Inst Med trop S Paulo 2003; 45:299-305.
- Hernández N, Pérez R. Aspectos clínicos y microbiológicos en un paciente inmunocompetente con criptococosis del sistema nervioso central. Rev Cub Med Mil 1999; 28:67-72.
- Álvarez I, Velázquez J, Ponce J, Gaya A. Criptococosis infantil: Presentación de 3 casos. Rev Cubana Pediatr 2001; 73:55-9.
- Álvarez M, González L. Criptococosis e histoplasmosis en el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. Rev Col Med 1995; 26:61-5.
- Vella L, Mallia C, Scout G. Cryptococcal meningitis in two apparently immunocompetent Maltese patients. Mycoses 2004; 47:168-73.
- Célia R, Hiroyuki M, Crespo R, Carvalho M, Latercia A, Rodrigues C. Neurocryptococcosis: Diagnosis by PCR method. Rev Inst Med trop S Paulo 2004; 46:203-7.
- Lane M, Mc Bride J, Archer J. Steroid responsive late deterioration in cryptococcus neoformans variety gattii meningitis. Neurology 2004; 63:713-4.
- Hirsch T, Hannig S, Yáñez L. Meningoencefalitis por cryptococcus. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Rev Chil Pediatr 2000; 71:335-9.
- Lizarazo J, Linares M, De Bedout C, Restrepo A, Agudelo C, Castañeda E. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. Biomédica 2007; 27:94-109.
- Aharon-Peretz J, Kliot D, Finkelstein R, Ben Hayun R, Yarnitsky D, Goldsher D. Cryptococcal meningitis mimicking vascular dementia. Neurology 2004; 62:1290-3.
- Deus-silva L, Costa A, Bevilacqua J et al. Meningoradiculitis due to Cryptococcus neoformans in an immunocompetent patient. Arq Neuro-Psiquiatr 2004; 62:147-9.
- Saag M, Graybill R, Larsen R, Pappas P, Perfect J et al. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. Clin Infect Dis 2000; 30:710-8.
- Castañeda E. La criptococosis en Colombia: la experiencia del grupo colombiano de trabajo en criptococosis. MVZ-Córdoba 2004; 9:469.
- Jenney A, Pandithage K, Fisher D, Currie P. Cryptococcus Infection in Tropical Australia. J Clin Microbiol 2004; 11:3865-8.
- Comarú A, Bittencourt C, de Mattos F, Severo LC. Cryptococemia. An analysis of 28 cases with emphasis on the clinical outcome and its etiologic agent. Rev Iberoam Micol 2004; 21:143-6.
- Lizarazo-Niño J. Criptococosis en pacientes inmunocompetentes. Rev Neurol 2005; 40:318.
- Kwon-Chung KJ, Boekhout T, Fell JW, DM. Proposal to conserve the name Cryptococcus gattii against C. hondurianus and C. bacillisporus. Taxon 2002; 51: 804-6.
- Torres J, Alvarado E, Gutiérrez R. Urease activity in Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii. Rev Iberoam Micol 2008; 25:27-31.
- Bovers M, Hagen F, Boekhout T. Diversity of the Cryptococcus neoformans - Cryptococcus gattii species complex. Rev Iberoam Micol 2008; 25:S4-S12.
- Sorrell TC. Cryptococcus neoformans variety gattii. Med Mycol 2001; 39:155-68.
- Vázquez O, Martínez I, Campos T. Criptococosis: Historia natural y estado actual del tratamiento. Acta Pediatr Mex 2005; 26:18-28.

22. Cabañes J. Micosis y zoonosis: *Cryptococcus* spp. Rev Iberoam Micol 2008; 25:S1-S3.
23. Vella L, Mallia C, Scott G. Cryptococcal meningitis in two apparently immunocompetent Maltese patients. Mycoses 2004; 47:168-73.
24. Jenney A, Pandithage K, Fischer D, Curie B. Cryptococcus infection in tropical Australia. J Clin Microbiol 2004; 42:3865-8.
25. Quintero E, Castañeda E, Ruiz A. Distribución ambiental de *Cryptococcus neoformans* en el departamento de Cundinamarca – Colombia. Rev Iberoam Micol 2005; 22:93-8.
26. Shih C, Chen Y, Chang S, Luh K, Hsieh W. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. Q J Med 2000; 93:245-51.
27. Escandon P, Quintero E, Granados D et al. Aislamiento de *Cryptococcus gattii* serotipo B a partir de detritos de *Eucalyptus* spp. en Colombia. Biomédica 2005; 25:390-7.
28. Caicedo LD, Alvarez M, Llanos CE, Molina D. *Cryptococcus neoformans* en excretas de palomas del perímetro urbano de Cali. Col Méd 1996; 27:106-09.
29. Quintero E, Castañeda E, Ruiz A. Distribución ambiental de *Cryptococcus neoformans* en el departamento de Cundinamarca – Colombia. Rev Iberoam Micol 2005; 22: 93-98.
30. Lizarazo J, Mendoza M, Palacios D, Vallejo A, Bustamante A, Ojeda E, et al. Criptococosis ocasionada por *Cryptococcus neoformans* variedad *gattii*. Acta Med Colomb 2000; 25:171-8.
31. Ginsberg L. Difficult and recurrent meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75:16-21.
32. Lopez P. Criptococosis del sistema nervioso central. Rev Mex Neurocienc 2002; 3:34-6.
33. Carrabada T. Criptococosis en la era del SIDA. Rev Mex Patol Clin 2003; 50:33-40.
34. Sugiura Y, Homma M, Yamamoto T. *Cryptococcus neoformans* by capsule-deficient: Difficulty in diagnosing chronic meningitis caused. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:1460-1.
35. Ordoñez N, Torrado E, Castañeda E. Criptococosis meníngea de 1990 a 1995: hallazgo de laboratorio. Biomédica 1996; 16:93-7.
36. Horst M, Saag M, Cloud G, Hamill R, Graybill R et al. Treatment of Cryptococcal Meningitis Associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N Engl J Med 1997; 337:15-21.
37. Alves S, Oliveira H, Costa J. In vitro susceptibility to antifungal agents of clinical and environmental *Cryptococcus neoformans* isolated in Southern of Brazil. Rev Inst Med trop S Paulo 2001; 43:267-70.
38. Figueroa D. Criptococosis meníngea no asociada con VIH. Rev Méd 1999; 37:301-8.
39. Salmeron G, Lipsky PE. Immunosuppressive potential of antimalarials. Am J Med 1983; 18:19-24.
40. Fox R. Anti malarial drugs possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. Lupus 1996; 5(Suppl 1):S4-10.
41. Cabello S, Rivera C. Criptococosis intestinal primaria en un paciente inmunocompetente. Med Int Mex 2002; 18:258-62.