

## Neumología y Cirugía de Tórax

Volumen **62**  
Volume

Número **2**  
Number

Julio-Diciembre **2003**  
July-December

*Artículo:*

Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, AC

Otras secciones de  
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com



# Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Flores-Colín I,<sup>1</sup> Pérez Rosales A,<sup>1</sup> Novelo-Retana V,<sup>1</sup> V Bonifaz A<sup>1</sup>

**RESUMEN.** La criptococosis es una micosis oportunista causada por *Cryptococcus neoformans*, puede presentarse en personas sanas y en sujetos expuestos a palomas, pero los más frecuentemente afectados son los inmunocomprometidos. Se presenta el caso de una paciente de 43 años, que presentó un cuadro subagudo con síntomas respiratorios y neurológicos. Los datos clínicos y radiológicos revelaron una tumoración en hemitórax izquierdo, que fue compatible con un criptococoma, además de diseminación a SNC. Se descartó inmunocompromiso asociado. Se dio tratamiento completo por 10 semanas a base de anfotericina B, fluconazol y fluocitosina, sin embargo por persistir con la lesión a nivel de tórax y positividad para el microorganismo, se decide realizar resección de la lesión. Se continuó con antimicóticos y el resultado fue positivo con remisión de la sintomatología y títulos de antígeno negativos en LCR.

**Palabras clave:** *Cryptococcus neoformans*, huésped inmunocompetente.

**ABSTRACT.** Cryptococcosis is an opportunist mycosis caused by *Cryptococcus neoformans*; that can occurs in health people and with exposure to pigeons also with a higher frequency in the immunocompromised host. We present a female 43 years old, with a subacute onset with neurologic and pulmonary compliances. Clinical and radiological data, showed a tumor located in the left side of the thorax diagnosed as cryptococoma wich was disseminated to central nervous system. The patient was not immunocompromised. She received treatment by 10 weeks with anphotericin B, fluconazole and fluocitocin; without response; with persistent tumor in thorax and positive *Cryptococcus* culture. Continues with antimicotic drugs with adequate response, and negative antigens in CSF.

**Key words:** *Cryptococcus neoformans*, immunocompetent host.

La criptococosis es una enfermedad aguda, subaguda o crónica, causada por *Cryptococcus neoformans* en la mayoría de los casos y en raras ocasiones por *C. albidus* o *laurentii*. Es frecuente que se encuentre en personas aparentemente sanas como también en aquéllas con algún inmunocompromiso y puede afectar cerebro, pulmón, hueso y piel; en ese orden de frecuencia.<sup>1</sup>

*Cryptococcus neoformans* es un hongo levaduriforme saprófito presenta cápsula oval o redonda constituida por polisacáridos, que le dan la característica antigénica (manosa con D-xilosa y D-ácido glucorónido) generalmente tiene un diámetro de 4 a 6 µm que crece en 25 y 37°C. Presenta metabolismo de la urea y catecolaminas, produciendo melanina usando fenoloxidasa en agar de alpiste negro; su cápsula es característica y

puede observarse por tinciones como tinta china en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en tejidos con tinciones de Gomori-metenamina o mucicarmín de Mayer. Hay 4 grupos serológicos y cada uno tiene dos variedades: *gattii* (serotipos A y D) y *neoformans* (serotipos B y C). La variedad *gattii* se ha asociado principalmente a pacientes inmunocompetentes, sobre todo en sujetos expuestos a palomas ya que se ha reportado que éstas pueden servir como reservorios del hongo.<sup>1</sup>

Su ingreso al organismo humano es a través del pulmón y no puede ser transmitido de persona-persona; este organismo tiene tropismo por el sistema nervioso y por lo tanto su forma más común de presentación es la meningitis. En pacientes inmunocompetentes lo podemos encontrar en un 10 a 29%, con la epidemia del SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) se ha observado un incremento de la frecuencia de esta enfermedad y entre otras causas de inmunosupresión se le asocia con diabetes mellitus, cáncer y trasplantes. Se presenta en una relación hombre:mujer de 2:1 en pacientes VIH negativos y de 5:1 hasta 11:1 en inmunocomprometidos, con un promedio de edad de los 40 a 60 años.

<sup>1</sup>Unidad de Neumología "Dr. Alejandro Celis" Hospital General de México, OD

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Flores Colín I. Unidad de Neumología O.D. "Dr. Alejandro Celis" Hospital General de México. Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, México, D.F. México.

La infección se inicia después de la inhalación de *C. neoformans* provenientes del ambiente, en personas sanas provoca una reacción granulomatosa que raramente se caseifica y calcifica; dependiendo del estado inmunológico puede progresar a infección pulmonar avanzada o diseminarse, la mayoría de pacientes con enfermedad diseminada tiene defectos en la inmunidad mediada por células, aunque los pacientes con inmunocompromiso son considerados de mayor riesgo.<sup>1-3</sup>

La presentación de la criptococosis pulmonar va de un asintomático nódulo pulmonar al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).<sup>4</sup> Se incluyen como síntomas tos, fiebre, expectoración, dolor pleurítico, cefalea, fotofobia y meningismo.<sup>1-3,5</sup> El nódulo se observa en 30-35% de los casos en número variable y en ocasiones puede simular tuberculosis<sup>6</sup> o carcinoma.<sup>1</sup>

El diagnóstico se basa en el cultivo (agar Saboraud, agar BHI) y en el LCR por tinción de tinta china en donde se observan levaduras encapsuladas, con la tinción Gomori-metamina se observan esféricas, oscuras y la tinción de mucicarmín, que es para resaltar la cápsula en un color rosado. Inmunológicamente se puede realizar medición de antígeno criptocócico en los diversos fluidos (LCR, sangre, aspirado bronquial, etc.), los cuales tienen una sensibilidad de aproximadamente un 95% y especificidad de 98%. En la meningitis el LCR presenta elevación de proteínas, disminución de glucosa, pleocitosis linfocítica y en 25 a 30% no se encuentran alteraciones.<sup>1-3,6,7</sup>

Se presenta un caso de una criptococosis pulmonar con diseminación al SNC en una paciente inmunocompetente.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 43 años de edad, originaria y residente del Estado de México, casada, con antecedente desde hace 3 años de convivencia con palomas por 6 meses.

Inicia padecimiento de un mes y medio previos a su ingreso; con tos en accesos sin predominio de horario, con expectoración que inicialmente fue amarillenta y posteriormente hemoptoica, disnea de grandes a medianos esfuerzos. Un mes previo se agrega cefalalgia de instalación gradual, de tipo pulsátil, fotofobia, vómito en varias ocasiones precedido de náusea, vértigo y diplopía; 3 semanas después se agregó fiebre intermitente, no cuantificada sin predominio de horario.

La exploración física con signos vitales dentro de parámetros normales, con ausencia de síndrome meníngeo ni papiledema, en tórax se integra síndrome de condensación subescapular izquierda.

Radiológicamente se observa una opacidad en la base izquierda que se corrobora en la radiografía lateral en el segmento 6 (*Figura 1*), se realiza TAC de tórax en la



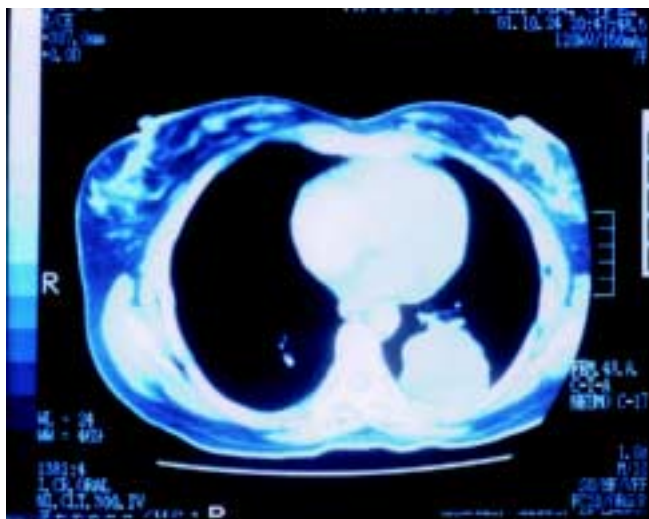
**Figura 1.** PA de tórax. Lesión redonda en región basal interna izquierda de bordes bien definidos. 5 x 5 cm de diámetro.

cual se confirma la lesión (*Figura 2*). Laboratorios con ELISA para VIH negativo, BH anemia hipocrómica, microcítica leve, azoados normales, BAAF, biopsia endobronquial, lavado bronquial y LCR se aísla *Cryptococcus neoformans* (*Figura 3 y 4*). Se realizó determinación de antígeno criptocócico por aglutinación directa, siendo positiva y dando una titulación inicial de 1:320 y final de 1:8 (*Figura 5*).

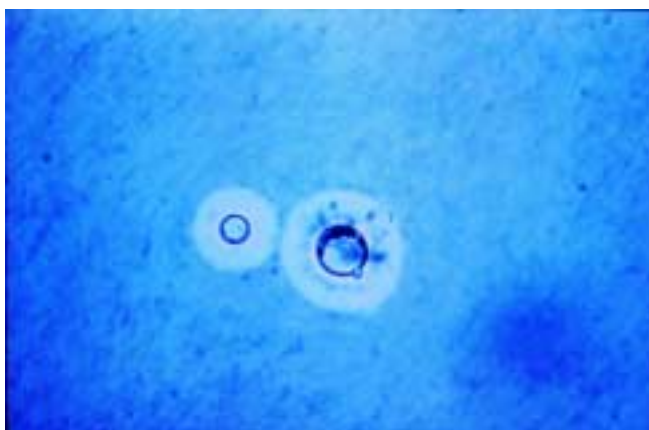
Se inició tratamiento con fluconazol y 5-fluocitosina por 10 semanas; sólo hubo mejoría de la sintomatología respiratoria y la cefalea, sin embargo la lesión en tórax no disminuyó y persistían positivos los cultivos. Por lo que se realiza lobectomía inferior izquierda sin complicaciones; posterior a ésta, termina tratamiento con anfotericina B liposomal completando 2 g y 5-fluocitosina. Sin evidencia de diseminación de la enfermedad se egresa a su domicilio con tratamiento por 6 meses a base de fluconazol, con cultivos negativos y disminución en los títulos del antígeno en LCR.

## DISCUSIÓN

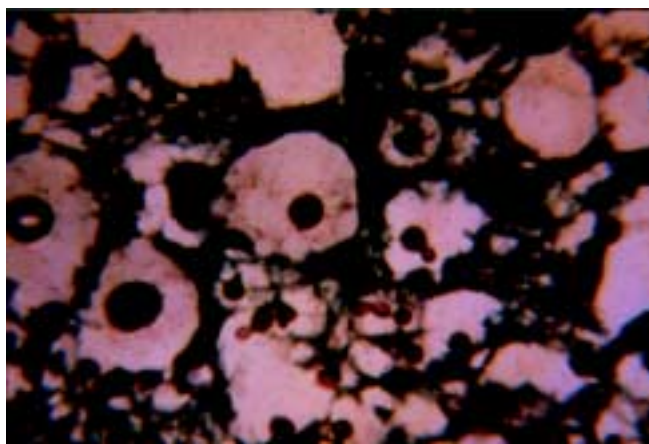
La entrada al organismo de *C. neoformans* es la vía respiratoria cuya primera etapa no suele dar síntomas; éstos sólo se observan entre un 10 y 29% de los VIH negativos.<sup>4,8</sup> La criptococosis pulmonar aislada es la menos



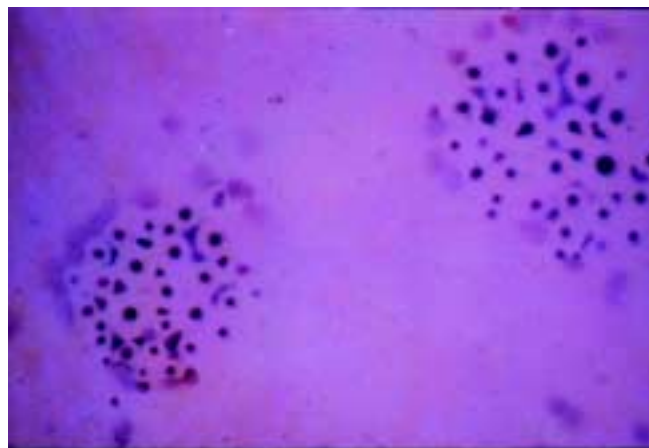
**Figura 2.** TAC de tórax. Lesión redondeada, bien definida, en el segmento 6 izquierdo, 47 UHF.



**Figura 3.** Criptococo en fase de gemación y rodeado de una gran cápsula. Tinta china en LCR 100X.



**Figura 4.** Criptococo. Biopsia por aspiración con aguja fina de lesión torácica. Mucicarmín 100X.



**Figura 5.** Criptococo en muestra de expectoración. Tinción de Mucicarmín 100X.

frecuente y tiende a ocurrir en los inmunocomprometidos.<sup>1,2,5</sup> La mayoría de los casos se resuelve sin tratamiento; sólo se administra si hay evidencia de progresión de la enfermedad o no hay resolución en 1 a 2 meses de observación.<sup>7</sup> La diseminación es más frecuente observarla en pacientes inmunocomprometidos, mientras que los inmunocompetentes resuelven sin tratamiento y pueden permanecer en observación.<sup>1,3,7-11</sup>

Los pacientes inmunocomprometidos también tienen alto riesgo de complicarse con diseminación, aun si sólo presentan un foco evidente de infección, lo cual se puede detectar mediante análisis de expectoración o lavado bronquioloalveolar.<sup>12</sup> Estos pacientes inmunocomprometidos se observan infectados cuando tienen una cuenta de linfocitos CD4 menor de 200 células por mm<sup>3</sup>,<sup>12</sup> por lo tanto, el tratamiento debe administrarse a pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes con diseminación dirigido a: promover una rápida resolución de signos y síntomas que pueden ser desagradables y prevenir el desarrollo de potenciales complicaciones como una neumonía difusa o diseminación al SNC o insuficiencia respiratoria aguda.<sup>1,2,4,13,14</sup> También se han descrito otras complicaciones menos frecuentes como peritonitis, lesiones laríngeas, cutáneas, mucocutáneas, de vísceras, óseas<sup>1,2,6</sup> y en glándula prostática, así como Síndrome de Cushing.<sup>15</sup>

En pacientes trasplantados se puede presentar esta infección en periodos tan variables que oscilan entre 1 mes y 10 años posterior al trasplante.

Como no hay un estudio radiológico que indique resolución o mejoría se hace uso de la determinación de antígenos para determinar respuesta al tratamiento.<sup>1,2</sup>

Puede utilizarse el fluconazol como monoterapia sobre todo en pacientes VIH negativos, con criptococosis pulmonar aislada y con sintomatología leve o modera-

da, se observa una respuesta favorable hasta en el 93% de los casos.<sup>1,2,5,13,16,17</sup>

Kerkering<sup>13</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>18</sup> Lo que reportan varios estudios<sup>6,19</sup> es que pueden observarse granulomas epiteloideos con células gigantes multinucleadas e histiocitos.

Schelens et al, describieron *in vitro* el mecanismo de defensa contra el *Cryptococcus sp* en el pulmón, las proteínas del surfactante pulmonar SP-A y SP-D proteínas unidas a manosa y colectinas, CL-43 su producción interfiere con *C. neoformans* acapsular, lo cual indica que las colectinas reconocen las estructuras de hidratos de carbono en la pared celular en las formas infecciosas iniciales.<sup>19-21</sup>

Desde el punto de vista radiológico se pueden observar infiltrados, nódulos y consolidaciones que pueden estar asociados a adenopatía hilar y ocasionalmente a derrame pleural, aunque se refiere que no observan diferencias en las imágenes radiográficas entre inmunocomprometidos e inmunocompetentes, Wu TT reporta que los nódulos y masas son más frecuentes en este último grupo.<sup>1,2,7,22,23</sup> Por USG se observan lesiones hipocóicas homogéneas o heterogéneas por tejido necrótico y puede utilizarse la punción guiada para el diagnóstico.<sup>24</sup> Se ha reportado otro método diagnóstico como el PCR; el cual en gran número de casos se encuentra positivo.<sup>21</sup>

La determinación de antígenos por aglutinación en látex para *C. neoformans* en muestra directa de lesiones se reporta con sensibilidad de 100% y especificidad de 97%, valor predictivo positivo de 89% y valor negativo en 100% con un valor de referencia mayor a 1:8, y en el caso de determinación del antígeno en suero se reporta sensibilidad de 37.5%, por lo que es más recomendable el diagnóstico en las muestras directas de la lesión para el diagnóstico.<sup>1,2,7,25</sup> Se ha observado también criptococosis en pacientes con otras causas de inmunosupresión como enfermedad de Cushing, carcinoma hepatocelular, sarcoidosis, diabetes mellitus y receptores de trasplantes de órganos sólidos.<sup>4,6,15,19,26-28</sup>

Dismukes<sup>5</sup> estableció la guía de tratamiento basado en el subcomité del Instituto Nacional de Enfermedades

Alérgicas y Enfermedades Infecciosas (NIAID) y el Grupo de Estudio de Micosis. Esta guía establece que el tratamiento para la enfermedad causada por *Cryptococcus neoformans* depende del sitio implicado y la competencia del sistema inmune. Para inmunocompetentes con infección pulmonar asintomático la observación está indicada, si presentan síntomas se administra fluconazol 200 a 400 mg al día por 3 a 6 meses, si hay criptococemia en SNC (antígeno con títulos > 1:8) aislada o en tracto urinario piel, etc, está indicado fluconazol por 3 a 6 meses. Si no se tolera fluconazol, itraconazol en dosis de 200 a 400 mg al día por 6 a 12 meses está indicado. Para enfermedad más severa anfotericina B (0.7 a 1 mg/kg/día más 5-fluocitosina 100 mg/kg/día por 2 semanas, seguido por 400 mg al día de fluconazol por un mínimo de 10 semanas dependiendo del estado clínico.<sup>1,2,16,17,29,30</sup>

Los pacientes con enfermedad pulmonar o extrapulmonar, inmunocomprometidos y pacientes con enfermedad progresiva deben ser tratados, la dosis usual de anfotericina B es de 1 a 1.5 g, aunque se han descrito hasta 2 g (dosis total). El tratamiento debe continuar si hay aún evidencia de lesión hasta la erradicación del microorganismo.

Todos los pacientes con criptococosis en SNC deben recibir tratamiento.<sup>1,5</sup> El tratamiento estándar es anfotericina B de 0.5 a 1 mg/kg/día más 5-fluocitosina 100 mg/kg/día y en pacientes con SIDA e infección en SNC se recomienda un esquema más agresivo. Se deben vigilar niveles séricos de fluocitosina hasta obtener un rango óptimo entre 50-100 µg/mL, así como la función renal. Los efectos tóxicos asociados a fluocitosina son depresión de médula ósea, hepatitis, diarrea y rash.

La anfotericina B puede ser usada sola si hay granulocitopenia previa o hay intolerancia a 5-fluocitosina. Los derivados triazólicos son otra alternativa terapéutica siendo el principal el fluconazol en dosis de 200 a 400 mg al día, pero se ha observado que el tiempo para negativizar el LCR es mayor que con anfotericina, incluso utilizando dosis de hasta 800 mg al día. Se ha indicado itraconazol como alternativa del fluconazol, sugiriendo que la alta liposolubilidad de este fármaco puede ayudar en la meningitis.

Se ha reportado el uso combinado de fluconazol y fluocitosina en pacientes con VIH; observándose negativización de los cultivos en el 75% de los casos en alrededor de 10 semanas.<sup>1,5,10</sup>

En casos aislados en los que no se obtiene una respuesta satisfactoria con dosis máximas de anfotericina B puede llegar a utilizarse ésta por vía intraventricular.

Entre los factores de buen pronóstico en la infección del SNC se consideran: desaparición de la cefalea, presión normal en LCR, bajos títulos de antígeno criptocócico, más de 20 leucocitos/mm<sup>3</sup> cultivos negativos en sitios extraneurales y ausencia de factores que predis-

pongan disfunción de células B. Los pacientes con hidrocefalia, pérdida de agudeza visual, obnubilación, coma, requieren una intervención agresiva para estas complicaciones por el servicio especialista.<sup>9</sup>

El tratamiento quirúrgico en el caso de masas pulmonares en inmunocompetentes se ha reportado por Yu et al,<sup>1,2,5,27</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>11</sup>

En el caso presentado de una enferma inmunocompetente con infección pulmonar y diseminación a SNC con datos de hipertensión endocraneana, el tratamiento se instauró a base de fluconazol ya que presentó intolerancia inicialmente a la anfotericina B convencional; sin embargo, a pesar de dar el esquema combinado de fluconazol con 5-fluocitosina por 10 semanas no hubo respuesta y persistió con sintomatología a nivel de SNC además de positividad en títulos de antígeno y cultivos positivos; tomográficamente sin disminución del criptocoma. Se realiza resección quirúrgica de la masa pulmonar, ya que era el principal reservorio de la infección. Posterior al abordaje quirúrgico se inició anfotericina B liposomal y se continuó con 5-fluocitosina; a los 3 meses hubo disminución de la carga antigénica y cultivo negativo, decidiéndose continuar el tratamiento hasta doce meses para completar la fase de consolidación.

El inmunocompetente puede también presentar infecciones severas que pueden poner en peligro su vida, por lo cual está indicado el tratamiento cuando la sintomatología es importante. No hemos encontrado reportes de tratamiento con anfotericina liposomal que es mejor tolerada que la convencional por lo que sitios en que es más frecuentemente observada esta entidad debe ser investigada, no obstante, por desgracia en nuestro medio es raro observar casos en inmunocompetentes, siendo los infectólogos quienes manejan esta enfermedad pero en pacientes con VIH, ya que también su asociación con otras causas de inmunocompromiso es rara observarla en nuestro medio.

Nos parece útil en apoyo a la experiencia de los demás autores el caso de nuestra paciente, ya que tuvo un curso inusual como el que se describe en los casos revisados en la literatura, en los cuales la respuesta es favorable sólo con el tratamiento farmacológico.

## REFERENCIAS

1. Sarosi AG, Davies FS. Fungal Diseases of the Lung. 3<sup>rd</sup> Edition, USA. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000: 91-103.
2. Niederman SM, Sarosi AG, Glassroth J. Respiratory infections. 2<sup>nd</sup> edition USA: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 527-530.
3. Aberg AJ, Mundy ML, Powderly GW. Pulmonary Cryptococcosis in patients without HIV infection. Chest 1999; 115(3): 734-740.
4. Vilchez RA, Linden P, Lacomis J et al. Acute respiratory failure associated with pulmonary Cryptococcosis in non AIDS patients. Chest 2001; 119(6): 1865-1869.
5. Dismukes EW. Management of Cryptococcosis. Clin Infect Dis 1993; 17(Suppl 2): S507-512.
6. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS y cols. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. J Infect Dis 1999; 179: 449-454.
7. Yuang SL, Pan ChJ, Chong JY et al. Direct determination of Cryptococcal antigen in transthoracic needle aspirate for diagnosis of pulmonary Cryptococcosis. J Clin Microb 1995; 33(6): 1588-1591.
8. Nuñez M, Peacock EJ, Chin R. Pulmonary Cryptococcosis in the immunocompetent host: therapy with oral fluconazole: A report of four cases and a review of the literature. Chest 2000; 118(2): 527-534.
9. Graybill RJ. Overview of management of fungal infections: Part 2. Clin Infect Dis 1993; 17(Suppl 2): S513-S514.
10. Dismukes EW. Introduction to antifungal drugs. Clin Infect Dis 2000; 30: 653-657.
11. 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.
12. Driver JA, Saunders CA, Heinze LB et al. Cryptococcal pneumonia in AIDS: is cryptococcal meningitis preceded by clinically recognizable pneumonia? J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995; 9(2): 168-171 (Abstract).
13. 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 Inter Med 1981; 94: 611-616.
14. Hammerman KJ, Powell KE, Christianson CS et al. Pulmonary Cryptococcosis: clinical forms and treatment. Am Rev Respir Dis 1973; 108: 1116-1121.
15. Drew PA, Takezawa K. Pulmonary cryptococcosis and pituitary Cushing's disease. Diagn Cytopathol 1988; 18(5): 365-367.
16. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B et al. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. Clin Infect Dis 1996; 22(Suppl 2): S154-S160.
17. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA y cols. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. NIAID Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1997; 337: 15-21.
18. Feldmesser M, Crees Y, Casadevall A. Dynamic changes in the morphology of *Cryptococcus neoformans* during murine pulmonary infection. Microbiology 2001; 147(Pt 8): 2355-2365.
19. Schelenz S, Malhotra R, Sim RB et al. Binding of host collections to the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*: human surfactant protein D acts as an aggluti-

- nin for acapsular yeast cells. *Infect Immun* 1995; 63(9): 3360-3368.
20. Kimura M, Kaufman L, Maekura S et al. Pulmonary Cryptococcosis due to a capsule deficient strain confused with metastatic lung cancer. *Mycopathologia* 1997; 140(20): 65-8 (Abstract).
  21. Miller KD, Mican JA, Davey RT. Asymptomatic solitary pulmonary nodules due to *Cryptococcus neoformans* in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 23(4): 810-812.
  22. Tanaka K, Miyazaki T, Maesaki S et al. Detection of *Cryptococcus neoformans* gene in patients with pulmonary cryptococcosis. *J Clin Microbiol* 1996; 34(11): 2826-2828.
  23. Lacomis JM, Costello P, Vilchez R, Kusne S. The radiology of pulmonary cryptococcosis in a tertiary medical center. *J Thorac Imaging* 2001; 16(3): 139-148
  24. Kuo TH, Hsu WH, Chiang CD et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of pulmonary cryptococcosis. *J Formos Med Assoc* 1988; 97(3): 197-203 (Abstract).
  25. Liaw YS, Yang PC, Yu CJ et al. Direct determination of cryptococcal antigen in transthoracic needle aspirate for diagnosis of pulmonary cryptococcosis. *J Clin Microbiol* 1995; 33(6): 1588-1591.
  26. Shijubo N, Fujishima T, Ooashi K et al. Pulmonary cryptococcal infection in an untreated patient with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1995; 12(1): 7174 (Abstract).
  27. Wu TT, Wang HC, Yang PC et al. Pulmonary cryptococcosis: manifestations in the era of acquired immunodeficiency syndrome. *J Formos Med Assoc* 1999; 98(9): 621-626 (Abstract).
  28. Wong CM, Lim KH, Liam CK. Massive pleural effusions in cryptococcal meningitis. *Postgrad Med J* 1999; 75(883): 297-298.
  29. Yamamoto Y, Maesaki S, Kakeya H et al. Combination therapy with fluconazole and flucytosine for pulmonary cryptococcosis. *Chemotherapy* 1997; 43(6): 436-441 (Abstract).
  30. Yew WW, Wong PC, Wong CF et al. Oral fluconazole in the treatment of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Drugs Exp Clin Res* 1996; 22(1): 25-28 (Abstract).

