



Servicio de Neumología.
Departamento de Medicina Interna
(Dr. J. Tornos Solano). Ciudad
Sanitaria de la S. S., Barcelona.

CRIPTOCOCOSIS PULMONAR Y MENINGEA: REVISION A PROPOSITO DE UN CASO

A. Aranda Torres, J. Ruiz Manzano, J. Pruñonosa Piera, J. Oriol Sabaté, E. Fite Reig y J. Morera Prat

Introducción

El *Cryptococcus neoformans* (CN), antiguamente *Torula histolytica*, es una levadura encapsulada que fue descrita como forma saprofita cuando en 1894 San Felice la aisló por primera vez en zumos de frutas¹. Poco tiempo después Buschke² y Busse³ describen el primer caso conocido de enfermedad al hallar el microorganismo en lesiones gomosas de la tibia.

El CN puede afectar a cualquier parte de la economía pero muestra especial predilección por el SNC siendo la meningitis subaguda o crónica la forma clínica más común de presentación. La enfermedad incide con mayor frecuencia en pacientes afectados de Hodgkin, leucosis, linfomas, diabetes y tratamientos prolongados con esteroides⁴⁻⁶. Sin embargo, en muchos casos no existe enfermedad de base. La distribución de la criptocosis es amplia habiéndose descrito prácticamente en todo el mundo. En nuestro país sólo hemos podido recoger un caso publicado que corresponde a una meningitis crónica en una paciente previamente sana⁷. A pesar de que la puerta de entrada del CN es respiratoria, sólo un 10-30 % de pacientes con criptocosis tienen evidencia de enfermedad pulmonar^{8,9}, siendo rara la

forma pulmonar primaria. El primer caso de criptocosis pulmonar fue descrito por Sheppe en 1924 desde entonces ha aparecido en la literatura relativamente pocos casos de afectación pulmonar primaria¹¹⁻¹⁵.

Comunicamos un caso que consideramos de interés por la rareza de la criptocosis en nuestro medio así como por su forma de presentación inicialmente pulmonar.

Observación clínica

Mujer de 62 años que ingresó en nuestro servicio en febrero del 79 por fiebre alta, síndrome tóxico y radiología de tórax patológica. No refería antecedentes de interés. Desde hacía 40 años residía en Barcelona y únicamente había realizado un corto viaje por Europa tres años antes del ingreso. Se encontró siempre bien hasta un mes antes de acudir a nuestro centro en que inició fiebre elevada durante cinco días. Desde entonces presentó un síndrome tóxico progresivo con pérdida de unos siete kgs. de peso, febrícula vespertina y tos seca. Consultó a un facultativo quien le prescribió tratamiento antibiótico durante tres semanas sin que mejorase su sintomatología. El 9 de febrero del 79 es remitida a nuestro servicio.

A la exploración física se constató a una paciente bien orientada con estado general moderadamente afectado, temperatura 38° C, tensión 140/80, pulso regular a 90 por minuto. La exploración sistemática por aparatos era anodina. No habían signos menígeos ni se palpaban organomegalias ni adenomegalias.

En la biología se observó: VSG 18 a la 1.ª hora, leucocitos 6.500 por mm³ con fórmula normal. Hematíes 4.280.000, Hb 13,3 gr/dl, Hto. 37 %, VCM 82, reticulocitos 21 %. Glucemia 126 mgrs., Na. 135 mEq/l., K 3,6 mEq/l., Cl 97 mEq/l. pla-

quetas +++. Proteínas totales 6,4 gr/dl. Proteínograma, pruebas funcionales hepáticas y renales dentro de la normalidad. Sedimento urinario anodino. Hemocultivo y urinocultivo así como tres baciloscopias para BK en aspirado gástrico negativos. La radiografía de tórax (figs. 1 y 2) evidenció una condensación basal izquierda y posterior de unos seis cms. de diámetro de forma redondeada y con bordes bien delimitados aunque irregulares. En su interior se apreciaban pequeñas cavidades. Esta radiografía era superponible a la realizada antes del ingreso. El ECG mostraba ritmo sinusal a 75 latidos por minuto, hemibloqueo de la subdivisión anterior y algún extrasístole ventricular aislado. El PPD con 5 UT. 18 mm. a las 48 horas con centro necrótico. La espirometría mostró valores superiores a los teóricos. La broncoscopia no evidenció patología endobronquial. La citología del BAS fue inflamatoria inespecífica y el cultivo del mismo negativo.

Ante la persistencia de la fiebre y de la imagen radiológica sin modificación a pesar del tratamiento antibiótico con penicilina y gentamicina, a los 20 días del ingreso se practicó toracotomía exploradora. Existía una tumoración en LII de consistencia blanda, sin límites precisos, de un tamaño de 6x6 cm. El cirujano decidió practicar una lobectomía izquierda. En la histología de la pieza se observaron numerosas levaduras y en el cultivo se desarrollaron abundantísimas colonias de *Cryptococcus neoformans*.

En el postoperatorio desapareció la fiebre y la exploración neurológica siguió sin evidenciar ninguna anomalía. La punción lumbar dio salida a líquido claro discretamente amarillento con una glucosa de 24 mg., proteínas 220 mg/dl., leucocitos 35 por mm³ con 65 % de polimorfonucleares y 35 % de linfocitos. La tinción del LCR con tinta china mostró la presencia de criptococos y el cultivo confirmó la existencia de criptococos neoformans. Nuevos urinocultivos y hemocultivos fueron negativos. El rastreo óseo con pirofosfatos fue normal. Un TAC cerebral no mostró alteraciones significativas. Se practicaron tests cutáneos de inmunidad celular que mostraron reacción a las 24 y 48 horas a la candidina, tricofitina y estafiloco-

Recibido el día 22 de octubre de 1979

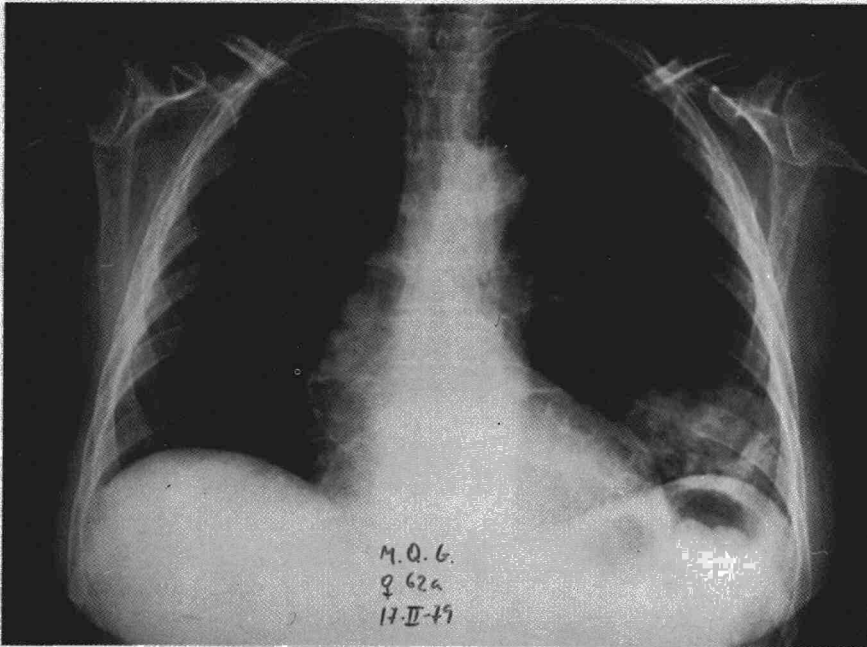


Fig. 1. Radiografía de tórax PA que muestra una condensación redondeada, de bordes nítidos pero irregulares, en la que pueden observarse pequeñas cavidades aéreas en su interior.

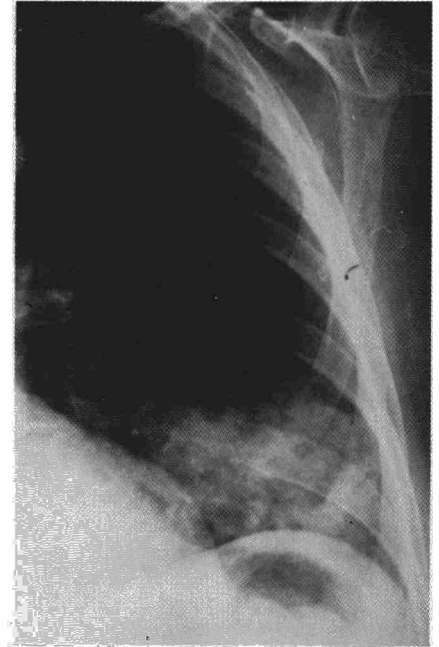


Fig. 2. Detalle de la fig. 1

co. Fue negativo el test con estreptoquinasa-estreptodornasa. La dosificación de inmunoglobulinas dio una IgG de 520 mg/ml (normal 800-1.200), las IgM e IgA fueron normales.

En marzo iniciamos tratamiento con anfotericina B y 5-fluorocitosina. La anfotericina se administró en perfusión continua con suero glucosado al 5% tamponado a un pH de 5,5 a través de un catéter central implantado por una vena antecubital. La dosis inicial fue de 0,25 mg/kg/d., dicha dosis se incrementó en 0,15 mg/kg/d. cada tres días hasta alcanzar la dosis de 1 mg/kg/d. prosiguiendo posteriormente con esta cantidad. La 5-fluorocitosina se inició con dosis de 1.200 mg/d. por vía oral, una vez comprobada la tolerancia digestiva se incrementó la dosis hasta 1.800 mg/d. sin que posteriormente pudiésemos subir de esta dosis.

El estado general de la paciente se fue deteriorando lenta pero progresivamente. El nivel de conciencia sufrió diversas oscilaciones, en ocasiones se mostraba verborrérica y en otras distímica, pero la mayor parte del tiempo transcurrido después de la afectación del SNC estuvo desconectada del medio ambiente, con dificultad para la integración de ideas y frecuentes episodios de temblor de reposo y agitación psicomotriz. A los diez días de iniciado el tratamiento se practicó nueva punción lumbar resultando positivo el cultivo del lcr. Dado que el estado de la paciente había empeorado, se administraron tres mg. de anfotericin B por vía intratecal. Esta operación se repitió en las punciones posteriores. Diez días más tarde el LCR mostraba una glucosa de 22 mg. proteínas 318 mg/dl., leucocitos 40 por mm³ con 90% de linfocitos. El cultivo persistió positivo. Al mes y pocos días de tratamiento la glucorraquia era de 44 mg/dl., las proteínas de 109 mg/dl., leucocitos 3 por mm³. El cultivo del LCR se negativizó.

Dos infecciones graves aparecieron en el curso de la evolución: una bacteriemia por estafilococo plasmacoagulasa positivo, que se controló con cloxacilina endovenosa y sustitución del catéter, y una sepsis por enterobacter cloacae que dio lugar a un shock séptico refractario que provocó el éxitus de la paciente. La enferma falleció a los 37 días del tratamiento habiendo recibido 1,4 gr. de anfotericina endovenosa, 9 mg. de anfotericina intratecal y 34,2 gr. de 5-fluorocitosina por vía oral.

Como complicaciones secundarias al tratamiento caben destacar: 1) Hipopotasemia, que se

controló con suplementos de potasio. 2) Alteración de las pruebas funcionales hepáticas (bilirrubina directa 2,6 mg. y Test de Quick 62%) que se normalizaron al discontinuar el tratamiento. 3) Alteración de las pruebas renales con cifras de urea de hasta 150 mg. (normal 20-40 mg.) pero con cifras de creatinina que nunca fueron superiores a 1,6. El sedimento urinario no mostró en ningún momento alteraciones patológicas. 4) Cuadro de diarreas copiosas que atribuimos a la 5-fluorocitosina y que mejoraron con la supresión del fármaco y dieta astringente. 5) Pancitopenia (Hb 6,4 gr/dl., Hto. 18%, leucocitos 1.100 por mm³, plaquetas 30.000) que apareció en el último estadio de la enfermedad y que coincidió en su etapa final con el shock séptico. Esta complicación nos obligó a suspender la medicación antifúngica y a instaurar sueroterapia, transfusiones de sangre y antibioterapia (gentamicina y cefalosporinas) todo ello sin resultado positivo. No se consigue autorización para la necropsia.

Comentario

El CN es una levadura encapsulada de forma esférica que se reproduce por gemación. Ha sido aislado sobre todo en el suelo y además en frutas, leche, diversos animales y en el hombre. El reservorio más importante lo constituyen los excrementos de aves, especialmente las palomas¹⁶. El germen penetra usualmente en el hombre a través del tracto respiratorio, si bien la inoculación directa en la piel y la vía digestiva también han sido descritas como formas de transmisión. Habitualmente y tras el foco primario pulmonar, la mayoría de veces subclínico, el germen se disemina por vía hematológica y quizás por vía linfática, a todo el organismo, con una apatencia especial por el SNC. Lewis¹⁷ demuestra que efectivamente, las cubiertas del

SNC son las zonas que clínicamente se afectan con mayor frecuencia, seguido del pulmón; sin embargo en los estudios postmortem la frecuencia es idéntica para ambos órganos. Este hecho induce a pensar que la localización pulmonar del CN es tan frecuente como la meníngica, pero que la mayoría de las veces es subclínica y no se detecta.

Los síntomas de la afectación pulmonar del CN son inespecíficos; siguiendo la serie de Campbell¹¹ los más frecuentes son: tos seca, dolor torácico, esputo mucoso y pérdida de peso. La fiebre, hecho relevante en nuestra paciente, sólo se presenta en el 26% de casos. La hemoptisis es infrecuente (18%). La disnea sólo se presenta en las formas difusas. Un número significativo de pacientes (32%) se hallan asintomáticos y constituyen un descubrimiento radiológico fortuito.

La lesión suele ser quiescente y, por tanto, el curso clínico subagudo o crónico, habiéndose descrito casos en los que la lesión pulmonar estaba presente hasta diez años antes del diagnóstico¹³. Por el contrario en las formas pulmonares diseminadas, en que frecuentemente se encuentra una enfermedad inmunosupresora subyacente, el curso clínico suele ser agudo.

Mientras que en las formas diseminadas y en las meníngicas, la incidencia de enfermedad subyacente, especialmente maligna, es alta (entre el 50 y el 80% de los casos)^{6,18}, en la localización pulmonar esta incidencia baja a un 10-40%¹¹. En las formas pulmonares



se citan como procesos asociados: linfomas, leucosis, tratamientos con corticoides, diabetes, alcoholismo crónico y procesos pulmonares tales como: tuberculosis, bronquitis crónica, carcinoma, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, etc...

Radiológicamente el espectro de las lesiones pulmonares es muy variable y ninguna de ellas es específica⁹. La forma más común es la *masa solitaria*, de 5 cm. de diámetro o más, de contenido homogéneo aunque en muchos casos aparece cavitada, con una localización preferente en los lóbulos inferiores, características que presentaba nuestra paciente. En otros casos, las *masas* pueden ser *pequeñas y múltiples*. Aunque menos frecuente, el proceso puede adoptar en el pulmón una *disposición lobar o segmentaria*, como densidad no homogénea e irregular en sus límites, también localizada en los lóbulos inferiores, a veces acompañada de patrón destructivo. La adenopatía hilar o mediastínica y el derrame pleural pueden acompañar a la forma lobar o segmentaria aunque estas asociaciones son raras. La disposición más infrecuente, por último, es el *patrón intersticial difuso*, que puede ser bien en forma de pequeñas opacidades irregulares indistinguibles de una neumonía intersticial¹⁹ de la causa que fuere o bien un patrón micronodulillar similar al de la tuberculosis miliar.

La adenopatía hilar o mediastínica es un hecho muy infrecuente en la criptococosis pulmonar, siendo un hallazgo más común en el resto de las enfermedades micóticas que afectan al tórax así como en la tuberculosis. La cavitación es infrecuente estando presente en el 16 % de casos¹². El derrame pleural suele ser una manifestación excepcional, hasta 1975 existían 16 descripciones en la literatura, y suele ser un exudado seroso²⁰. La forma clínico-radiológica de neumonía intersticial por CN es una causa a considerar, sobre todo en el paciente inmunodeprimido, ya que goza de un tratamiento específico. La calcificación es también una manifestación excepcional.

El diagnóstico de la criptococosis pulmonar es dificultoso, precisando en la mayoría de los casos de técnicas invasivas. Los cultivos de esputo raramente son positivos y en los pacientes inmunodeprimidos la positividad puede indicar colonización y no enfermedad⁶. En la revisión de Campbell sobre 101 casos de criptococosis pulmonar¹¹, 19 fueron diagnosticados por el cultivo de esputo. En la serie más reciente de Lewis¹⁷, de 13 casos con criptococosis pulmonar sólo hallan CN

en el esputo de 3 pacientes. Tynes²¹ revisa 18 pacientes que él califica de colonización saprofítica; 15 de ellos tenían enfermedad pulmonar preexistente; del seguimiento de los casos deduce que en 12 pacientes la colonización fue transitoria, mientras que en los 6 restantes el cultivo de esputo fue positivo entre 10 y 43 meses sin que en ningún momento desarrollaran evidencia clínica o radiológica de invasión.

En la mayoría de series publicadas el diagnóstico se obtuvo a través de la toracotomía exploradora y subsiguiente cultivo del tejido afecto, comprobando el aislamiento del CN. Sesenta y dos pacientes de la serie de Campbell fueron diagnosticados por este método y 9 por necropsia. El diagnóstico previo más común fue el de neoplasia pulmonar. Se ha publicado un caso en el que el diagnóstico se obtuvo por biopsia pulmonar transbronquial²². Creemos que ésta es una buena técnica, previa a la toracotomía, pero su principal indicación se encuentra en los casos de enfermedad pulmonar difusa con enfermedad subyacente.

La presencia del CN en el pulmón provoca una reacción celular de linfocitos, histiocitos y células gigantes; también puede verse necrosis central. El elemento específico es la presencia de CN, en forma aislada, en acúmulos extracelulares o en el interior de las células gigantes. A veces el CN es difícil de identificar con la tinción de hematoxilina-eosina, precisándose de las tinciones de mucincarmina, azul Alcian o PAS para identificar la típica cápsula de esta levadura.

Existe controversia respecto al tratamiento de la criptococosis pulmonar. La resección quirúrgica (lobectomía o resección local) fue el tratamiento de elección hasta el advenimiento de la Anfotericina B. Después de la introducción de este antibiótico las posturas adoptadas son divergentes: Hay autores que propugnan tratar con anfotericina todos los casos de criptococosis pulmonar, mientras que otros sólo tratan los casos de enfermedad diseminada o la afectación meníngea pero no los casos de afectación pulmonar localizada. Hammerman¹⁵ adopta una postura intermedia, aconsejando en estos últimos casos una espera de 1 ó 2 meses antes de utilizar la anfotericina. En los casos en que la enfermedad recidiva a pesar del tratamiento médico, la cirugía parece la alternativa más razonable. En los casos de cultivo positivo a CN sin evidencia de forma invasiva, lo más prudente es la abstención terapéutica y el control estrecho de los pacientes.

Otro planteamiento clásico y de diversa solución es si los pacientes con criptococosis pulmonar intervenida deben o no seguir tratamiento posterior con anfotericina. En la ya referida serie de Campbell, 6 de los 60 pacientes intervenidos desarrollaron meningitis postoperatoria, un caso de los cuales apareció a los 3 años de la intervención. Este autor recomienda el tratamiento postoperatorio en todos los casos. Sin embargo, Hammerman¹⁵ no lo recomienda, debido a que sólo encuentra 3 casos de meningitis postintervención en su serie de 92 enfermos que recibieron tratamiento quirúrgico. Geraci y cols.¹² en su artículo sobre este problema, reportan la experiencia de la clínica Mayo. Sus 13 casos de criptococosis pulmonar tratados exclusivamente con cirugía, no desarrollaron meningitis postintervención ni otras localizaciones del CN, en amplios períodos de seguimiento. A la vista de estos resultados y teniendo en cuenta la elevada toxicidad de la anfotericina, creemos que no está justificado el tratamiento postoperatorio.

En base a los conocimientos actuales, la cirugía sólo estaría indicada en los casos de criptococosis pulmonar localizada, dado que la coexistencia con meningitis o enfermedad generalizada sería indicación de terapéutica antifúngica.

El CN muestra especial predilección por el SNC. La clínica de esta afectación está en función de la localización neurológica siendo los síntomas más comunes: cefalea, náuseas y vómitos, alteración de pares craneales, ataxia y trastornos de la conducta. En general los signos físicos son poco llamativos. Puede hallarse un síndrome meníngeo con afectación de pares craneales y más raramente edema de papila o exudados retinianos.

La meningitis presenta habitualmente un curso subagudo o crónico y sólo en contadas ocasiones es fulminante. El LCR muestra un número de células no excesivamente elevado, predominantemente linfocitos, las proteínas están elevadas y la presión del LCR puede ser normal o alta. La tinción con tinta China evidencia la presencia de levaduras y el cultivo confirma el diagnóstico etiológico.

La cápsula que rodea al CN está constituida por polisacáridos con capacidad antigénica. Gracias a ello se han desarrollado una serie de métodos serológicos que contribuyen al diagnóstico e incluso al pronóstico de la enfermedad. Mediante aglutinación con látex es posible detectar el antígeno de la cápsula tanto en LCR como en

suelo. Con esta técnica la enfermedad puede diagnosticarse en un 70 % de casos siendo particularmente útil para aquellos en los que no se logra la identificación del hongo. Se admite que la presencia de antígeno en suero o LCR es un signo de actividad de la enfermedad. Los niveles del mismo descienden en la fase de curación a la vez que empiezan a aparecer anticuerpos anticriptococo. El hallazgo de anticuerpos o la elevación del título de los mismos constituye un signo de buen pronóstico⁶.

En los casos no tratados la meningitis por CN es fatal a corto o medio plazo. Diamond y Bennett²³ en base a un estudio de 111 casos de meningitis por CN, establecieron una serie de factores de riesgo cuya presencia ensombrece el pronóstico de la enfermedad: 1) positividad de la tinción de tinta china en el primero de los LCR obtenidos. 2) Hipertensión del LCR. 3) Hipoglucorraquia. 4) Número de células del LCR por debajo de 20 por mm³. 5) Aislamiento del CN en otras localizaciones extraneurales, especialmente si es en más de una. 6) Títulos elevados de antígeno criptocócico en LCR y suero (> 1/32). 7) Ausencia de anticuerpos anticriptococo. 8) Terapia esteroidea previa o enfermedad linfocítica maligna concomitante. En nuestra paciente se cumplían cuando menos 4 de estos criterios.

Aparte de la afectación del SNC y del pulmón, el CN puede localizarse en cualquier parte de la economía, habiéndose descrito incluso casos de prostatitis por CN²⁴. En general estas localizaciones coinciden con formas diseminadas de la enfermedad y enfermedad inmunosupresora.

Desde la introducción de la anfotericina B en 1957 el pronóstico de la criptococosis cambió radicalmente, en especial en las formas meníngeas y dise-

minada. Con este tratamiento curan un 60 % de meningitis²⁵, mientras que la mortalidad previa era de un 100 %. La droga se administra por vía endovenosa, pudiéndose utilizar la vía intratecal como alternativa para los casos de fracaso de la primera. La dosis recomendada por la mayoría de autores es de 1mg/kg/d. debiéndose alcanzar dicha dosis de modo progresivo. La duración del tratamiento no está bien establecida; para los casos de meningitis se exige un mínimo de 4 cultivos negativos antes de suspender la medicación. El problema fundamental de la anfotericina es su elevada toxicidad renal y hematológica. También da lugar a hipopotasemia con o sin insuficiencia renal. Entre sus efectos indeseables se citan: fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y flebitis. En nuestro caso evitamos tales efectos administrando previamente a la anfotericina corticosteroides y utilizando perfusión en vena cava superior.

A partir de 1968 se introdujo en clínica la 5-fluorocitosina con objeto de intentar soslayar la toxicidad de la anfotericina. Esta droga se mostró activa frente al CN y las candidas^{25,26}. Pronto empezaron a describirse efectos tóxicos de la misma, algunos de ellos graves. Entre otros: intolerancia gástrica, diarreas copiosas. Hepatotoxicidad generalmente asintomática. Rash cutáneo. Posible teratogenicidad y aplasia medular^{27,28}.

En 1971 Medoff y cols.²⁹ demuestran que la anfotericina y la 5-fluorocitosina tienen efectos sinérgicos in vitro. Desde entonces se ha utilizado en clínica, la combinación de ambos fármacos para el tratamiento de la criptococosis con resultados favorables^{30,31}. Bennett y cols.³², en un estudio multicéntrico randomizado llevado a cabo muy recientemente

sobre emingitis por CN, comparan la eficacia del tratamiento con anfotericina B y la combinación de anfotericina B y 5-fluorocitosina. Estos autores obtienen excelentes resultados con la terapia combinada logrando la negativización del cultivo más rápidamente y menor grado de nefrotoxicidad, ya que reducen la dosis de anfotericina, así como acortan el período de tratamiento. La toxicidad de la terapéutica combinada no está bien establecida dada la escasa experiencia acumulada todavía. Sin embargo, es posible, como sucedió en el caso que motiva la presente comunicación, que exista mayor probabilidad de toxicidad medular.

Resumen

Se presenta un caso de criptococosis pulmonar y meníngea en una paciente previamente sana, cuya manifestación clínica inicial consistió en fiebre, síndrome tóxico y radiología de tórax patológica. A propósito del mismo son revisadas tanto las formas clínicas como el tratamiento de la criptococosis haciendo especial hincapié en la afectación pulmonar.

Summary

PULMONARY CRYPTOCOCCOSIS AND MENINGES: REVIEW MOTIVATED BY ONE CASE.

The authors present one case of pulmonary cryptococcosis and meningitis in a previously healthy patient. The initial clinical manifestation was fever, toxic syndrome and radiology of pathological thorax. The authors review the clinical forms and treatment of cryptococcosis and especially emphasize pulmonary affectation.

BIBLIOGRAFIA

1. SPENCER, H.: Pathology of the lung, 3rd. edición, pp. 295. Pergamon Press Oxford, 1977.
2. BUSCHKE, A.: Über eine durch Coccidien hervorgerufene Krankheit des Menschen. *Deutsh Med Wschr.*, 21: 14, 1895. Citado de Lewis (17).
3. BUSSE, O.: Ueber parasitäre Zelleinschlüsse and ihre Zuchtung. *Zbl (Bakt)* 16: 175, 1894. Citado de Lewis (17).
4. EDITORIAL: Cryptococcal infections. *Brit. Med. Journal*, 1: 1008, 1978.
5. HARRISON'S: Principles of internal Medicine, p. 939. Mc Graw-Hill. Kogakusha. Tokio, 1977.
6. LITTMAN, M. L. y WALTER, J. E.: Cryptococcosis Current Status. *Am. J. Med.*, 45: 922, 1968.
7. RUBIES PRAT, J., BACARDI NO-ARCALIS, L.: Criptococosis meníngea primitiva. *Med. Clin.*, 59: 53, 1972.
8. CASE 27-1976: *New Engl. J. Med.*, 295: 34, 1976.
9. GORDONSON, J., BIRNBAUM, W., JACOBSON, G. y SARGENT, N.: Pulmonary Cryptococcosis. *Radiology*, 112: 557-561, 1974.
10. SHEPPE, W. M.: Torula infection in man. *Amer. J. Med. Sci.*, 167: 91, 1924.
11. CAMPBELL, G. D.: Primary pulmonary Cryptococcosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 94: 236, 1966.
12. GERACI, J. E., DONOGHUE, F. E., ELLIS, F. H., WITTEN, D. M. y WEED, L. A.: *Mayo Clin. Proc.*, 40: 552, 1965.
13. COHEN, A. A., DAVIS, A. y FINE-GOLD, S. M.: Chronic pulmonary Cryptococcosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 91: 236, 1965.
14. WARR, W., BATES, J. H. y STONE, A.: The spectrum of pulmonary Cryptococcosis. *Ann. Inter. Med.*, 69: 1109, 1968.
15. HAMMERMAN, K. J., POWELL, K. E., CHRISTIANSON, C. S., HUGGIN, P. M., LARSH, H. W., VIVAS, J. R. y TOSH, F. E.: Pulmonary Cryptococcosis: Clinical forms and treatment. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 108: 1116, 1973.
16. NEWBERRY, W. M., WALTER, J. E., CHANDLER, J. W. y TOSH, F. E.: Epidemiologic Study of Cryptococcus neoformans. *Ann. Inter. Med.*, 67: 724, 1967.
17. LEWIS, J. L. y RABINOVICH, S.: The wide spectrum of Cryptococcal infections. *Amer. J. Med.*, 53: 315, 1972.
18. YOUNG, R. C., BENNETT, J. E., GEELHOED, G. W. y LEVINE, A. S.: Fungemia with compromised host resistance. *Ann. Inter. Med.*, 80: 605, 1974.
19. FISHER, B. D. y ARMSTRONG, D.:



- Cryptococcal interstitial pneumonia. *New Engl. J. Med.*, 297: 1440, 1977.
20. SMILACK, J. D., BELLET, R. E. y TALMAN, W. T.: Cryptococcal pleural effusion. *JAMA*, 232: 639, 1975.
21. TYNES, B., MASON, K. N., JENNINGS, A. E. y BENNETT, J. E.: Variant forms of pulmonary Cryptococcosis. *Ann. Inter. Med.*, 69: 1117, 1968.
22. SOLL, E. L. y BERGERON, R. B.: Pulmonary Cryptococcosis: A case diagnostically confirmed by transbronchial brush biopsy. *Chest*, 59: 454, 1971.
23. DIAMOND, R. D. y BENNETT, J. H.: Prognostic factors in Cryptococcal meningitis. *Ann. Inter. Med.*, 80: 176, 1974.
24. TILLOTSON, J. R. y LERNER, A. M.: Prostatism in man eighteen year old boy due to infection with Cryptococcal Neoformans. *New Engl. J. Med.*, 273: 1150, 1965.
25. FASS, R. J. y PERKINS, R. L.: 5-Fluorocytosine in the treatment of Cryptococcal and Candida mycoses. *Ann. Inter. Med.*, 74: 535, 1971.
26. BENNETT, J. E.: Flucytosine. *Ann. Inter. Med.*, 86: 319, 1977.
27. MEYER, R. y AXELROD, J.: Fatal aplastic anemia resulting from Flucytosine. *JAMA*, 228: 1573, 1974.
28. BRYAN, C. S. y McFARLAND, J. A.: Cryptococcal meningitis. Fatal marrow aplasia from combined therapy. *JAMA*, 239: 1068, 1978.
29. MEDOFF, G., COMFORT, M. y KOBAYASHI, G. S.: Synergistic action of amphotericin B and 5-Fluorocytosine against yeast-like organisms. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 138: 571, 1972.
30. TOBIAS, J. S., WRIGLEY, P. F. y SHAW, E.: Combination antifungal therapy for Cryptococcal meningitis. *Postgraduate Med. J.*, 52: 305, 1976.
31. UTZ, J. P., GARRIGUES, I. L. y SANDE, M. A.: Terapy of Cryptococcosis with a combination of Flucytosine and Amphotericin B. *J. Infect. Dis.*, 132: 368, 1975.
32. BENNETT, J. E., DISMUKES, W. E., DUMA, R. J., MEDOFF, G., SANDE, M. A., GALLIS, H., LEONARD, J., FIELDS, B. T., BRADSHAW, M., HAYWOOD, H., MCGEE, Z. A., CATE, T. R., COBBS, C. G., WARNER, J. F. y ALLING, D. W.: Amphotericin B-Flucytosine in Cryptococcal meningitis. *New Engl. J. Med.*, 301: 126, 1979.