






Criptococosis diseminada en paciente inmunocompetente imitando un cáncer de pulmón metastásico

Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient imitating metastatic lung cancer

Juan Sebastián Peinado-Acevedo¹ , Camilo Cáceres-Galvis² ,
Alejandro Cardona-Palacio³ , Juan Carlos Arango-Viana⁴ ,
Miguel Roldán-Pérez⁵, Carlos Atencia-Flórez⁶ 

Resumen. El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte en el mundo por cáncer, y en Colombia es la segunda. Su pronóstico es pobre cuando se ha documentado enfermedad metastásica en el sistema nervioso central. El diagnóstico se basa en el resultado definitivo de patología. Aunque los hallazgos imagenológicos pueden ser muy sugestivos de malignidad, hay reportes de otras enfermedades que pueden imitar cáncer, tales como infecciones o tumores benignos, los cuales pueden llevar a adoptar conductas terapéuticas inapropiadas. Las infecciones fúngicas como las producidas por *Cryptococcus neoformans*, son capaces de generar lesiones que pueden imitar neoplasias. El objetivo de esta publicación es reportar el caso de un hombre a quien inicialmente se le sospechó un carcinoma pulmonar metastásico al sistema nervioso central, y finalmente se le diagnosticó una criptococosis diseminada posterior a su fallecimiento.

Palabras clave: criptococosis, *Cryptococcus neoformans*, enfermedad pulmonar, cáncer de pulmón, sistema nervioso central, broncoscopia, biopsia.

¹ Médico, Especialista en Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna, Hospital Pablo Tobón Uribe. SURA. Profesor de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: juan.peinado@udea.edu.co.

² Médico, Especialista en Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Profesor de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médico, Residente de Patología, Universidad de Antioquia. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

⁴ Médico, Especialista en Patología, MSc en Ciencias Clínicas, PhD en Neuropatología. Jefe Departamento de Patología, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Profesor de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁵ Médico, Especialista en Patología, MSc en Oncología Molecular. Profesor de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁶ Médico, Especialista en Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Profesor de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2022;26:81-89.

Recibido el 4 de octubre de 2021; aceptado el 8 de noviembre de 2021. Editora Médica Colombiana S.A., 2022[®].

Abstract. Lung cancer is the leading cause of death from cancer in the world and the second in Colombia, its prognosis is bad when the diagnosis of metastatic disease in the central nervous system is documented. The diagnosis is based on the definitive pathologic result. Although the imaging findings can be highly suggestive of malignancy, there are reports of other conditions that can mimic lung cancer, such as infections or benign tumors, which can lead to inappropriate treatment. Fungal infections such as those caused by *Cryptococcus neoformans* are capable of generating lesions that can mimic neoplasms. The objective of this article is to report the case of a man who was initially diagnosed with metastatic lung carcinoma to the central nervous system, and was finally diagnosed with disseminated cryptococcosis after his death.

Keywords: cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, lung disease, lung cancer, central nervous system, bronchoscopy, biopsy.

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo y la segunda en Colombia, su pronóstico suele ser sombrío cuando al diagnóstico se le documenta enfermedad metastásica en sistema nervioso central. La mediana de supervivencia estimada es de 5 a 9 meses [1,2]. El diagnóstico se basa en el resultado definitivo de la patología, ya que si bien los hallazgos tomográficos pueden ser altamente sugestivos de malignidad, existen reportes de enfermedades que pueden ser imitadoras, lo cual puede derivar en tratamientos inapropiados y eventos adversos [3,4]. Por ejemplo, las infecciones pueden imitar las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos del CP, estas pueden ser secundarias a bacterias, micobacterias, parásitos, virus y hongos. Las infecciones fúngicas explicaron casi la mitad de los procesos inflamatorios infecciosos que imitaron cáncer en una serie de casos [3]. Las etiologías reportadas con mayor frecuencia son las causadas por *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus*; además de las

generadas por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* [3-6].

Debido a las similitudes entre la clínica del CP y la criptococosis, se reporta el caso de un hombre con alta sospecha de CP metastásico a sistema nervioso central, a quien solo posterior a su fallecimiento, se le comprobó que correspondía a una infección diseminada por *Cryptococcus* spp.

Caso clínico

Hombre de 54 años, natural de Cali, residente en Medellín, Antioquia. Su ocupación era la albañilería y limpieza de zócalos. Tenía como antecedentes relevantes hipertensión arterial (5 años), dislipidemia y prediabetes. Estaba en manejo con losartán, hidroclorotiazida, amlodipino y atorvastatina. Reportó consumo de alcohol todos los fines de semana hasta la embriaguez, hasta la edad de 45 años. Su enfermedad al momento de consulta eran seis meses de cefalea holocraneana, inicialmente intermitente, con episodios a diario y posteriormente persistente. La intensidad del dolor fue progresiva

hasta alcanzar 8/10 en la escala análoga del dolor. El dolor era de tipo sordo y despertaba al paciente en la noche. Inicialmente con respuesta completa al acetaminofén y a antiinflamatorios no esteroideos; posteriormente, con escasa respuesta. Consultó en repetidas ocasiones a centros de atención primaria, donde le indicaron manejo sintomático. Ante la no mejoría de los síntomas, se hospitalizó en una institución donde se realizó una tomografía de cráneo simple que reportó hemorragias puntiformes en los ganglios basales y cerebelosas bilaterales, las cuales se interpretaron como de probable origen hipertensivo, por lo tanto, se decidió dar egreso con orden de monitoreo ambulatorio de la presión arterial y manejo sintomático, con sospecha de que eran secundarias a hipertensión.

Una semana previa al ingreso a nuestra institución, presentó un episodio de parestesias en miembro superior izquierdo y hemicara izquierda. Duran-

te el episodio de cefalea, no hubo hallazgos de focalización neurológica. Se solicitó resonancia magnética cerebral contrastada, en la que se documentaron múltiples lesiones intraaxiales supra e infratentoriales, sugestivas de ser secundarias de un tumor primario no investigado (**figura 1**). Posteriormente, se realizó estudio tomográfico del tórax y abdomen, que demostró hallazgos sugestivos de compromiso neoplásico primario con epicentro en lóbulo pulmonar medio y metástasis en lóbulo pulmonar inferior izquierdo (**figura 2**). El hemograma demostró solo linfopenia moderada, y la función renal y los electrolitos, incluido el calcio, estaban en valores normales. La hemoglobina glicada se encontraba en rango de prediabetes y el paciente no requirió tratamiento farmacológico durante su hospitalización. Se descartó infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Con la sospecha de cáncer de pulmón con metástasis a sistema nervioso central, se decidió realizar fibro-



Figura 1. Resonancia magnética contrastada de cráneo. Focos de cerebritis en región córtico-subcortical, con compromiso infra (A) y supratentorial (B). Las lesiones tienen diferentes estadios, algunas con edema cerebral o calcificaciones.

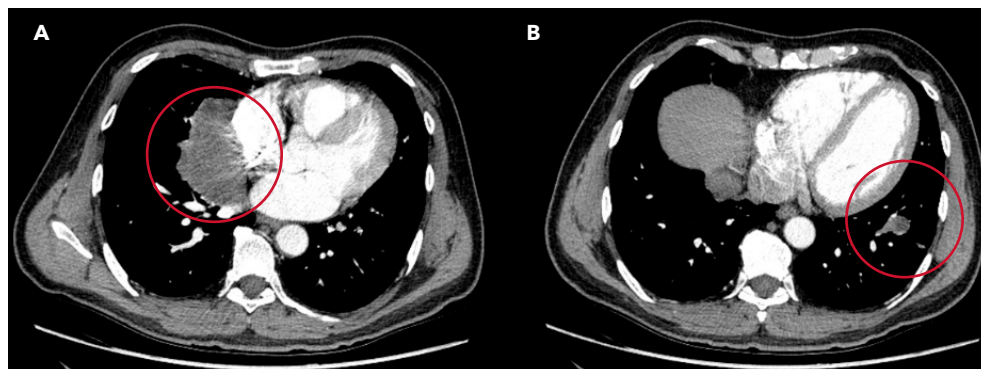


Figura 2. Tomografía computarizada de tórax, en corte axial con contraste. (A) Se observa masa con densidad de tejido blando, con epicentro en el lóbulo medio, bordes espiculados, con invasión del mediastino y escaso realce con el contraste. (B) Masa de similares características en la base pulmonar izquierda. En los otros cortes de la tomografía, no se evidenció compromiso adicional del parénquima pulmonar, tampoco ganglionar ni derrame pleural.

broncoscopia con biopsia transbronquial. Los estudios microbiológicos fueron negativos (cultivo para aerobios, micobacterias, reacción en cadena de polimerasa para tuberculosis Xpert-Ultra), y no se realizó cultivo para hongos.

Previo al resultado definitivo de la patología y durante el curso de su hospitalización, tuvo un episodio de dolor torácico opresivo e hipoxemia, con un electrocardiograma que demostró taquicardia sinusal y signos de sobrecarga del ventrículo derecho. Rápidamente desarrolló insuficiencia respiratoria hipoxémica y paro cardíaco. No se realizó autopsia.

La biopsia de pulmón demostró parénquima pulmonar con congestión vascular y antracosis. Hacia la periferia había abundantes macrófagos y se identificaron levaduras que medían 8 micras aproximadamente (**figura 3**). Las levaduras fueron compatibles con *Cryptococcus* spp., y su diagnóstico se confirmó con las coloraciones de histoquímica mucicarmín, plata metenamina y ácido peryódico de Schiff

(PAS, por sus siglas en inglés) (**figura 4**). Además, se practicaron estudios de inmunohistoquímica, tales como coctel de citoqueratina, sin demostrarse lesión neoplásica. Las imágenes cerebrales fueron evaluadas por un grupo multidisciplinario de radiología de forma retrospectiva, y se determinó que eran compatibles con criptococomas.

Discusión

Se reporta el caso de un hombre sin compromiso inmune aparente, con infección diseminada por *Cryptococcus* spp. con afección pulmonar y cerebral, que imitó un CP metastásico. Los estados inmunosupresores como el VIH/SIDA, los receptores de trasplantes de órganos sólidos y el uso de fármacos inmunosupresores, son factores de riesgo clave para la adquisición y reactivación de la infección por *Cryptococcus* spp. [7]. En la población sin VIH y en los no trasplantados, la frecuencia viene en aumento y se atribuye al uso de terapia inmunomoduladora [8]. En un estudio reciente de criptococosis pul-

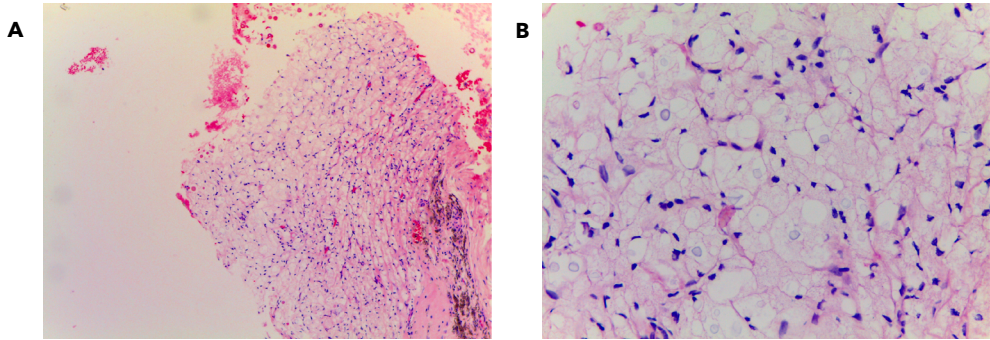


Figura 3. Lobectomía pulmonar. (A) H&E (10x); (B) PAS (40x).

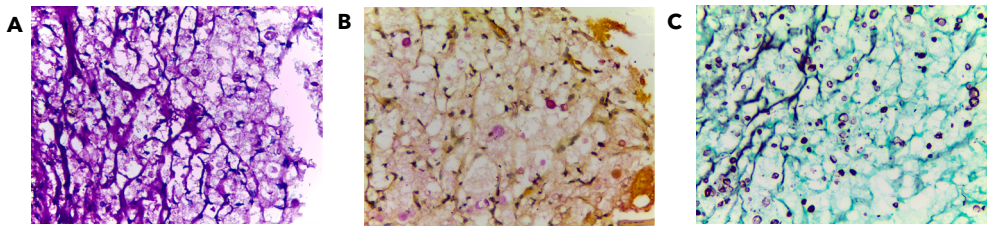


Figura 4. Visualización de levadura a través de tinciones especiales. (A) PAS; (B) mucicarmín; y, (C) plata metenamina.

monar aislada en pacientes negativos para VIH, se encontró que los hombres eran más propensos que las mujeres, y se asoció con enfermedades subyacentes y disfunción inmunológica [7].

La criptococosis es una infección secundaria al hongo encapsulado del género *Cryptococcus*. La forma pulmonar y la diseminada se deben a la inhalación de las esporas. Usualmente hay historia de exposiciones a guano, árboles en descomposición o madera (*C. neoformans*) o a plantas coníferas como eucalipto, abetos, arces o robles (*C. gattii*). Por esta razón, se debe indagar sobre exposiciones laborales o recreativas a estas condiciones predisponentes. La especie *neoformans* afecta, en su mayoría, a pacientes con compromiso inmune, usualmente por infección con VIH. Por el contrario, la especie *gattii* tiene pre-

dilección por pacientes inmunocompetentes [9]. Nuestro paciente tenía como factor de riesgo el haber trabajado en obras de construcción, en las que pudo haber estado en contacto con madera en descomposición [10].

Microbiológicamente, *Cryptococcus neoformans* es una levadura encapsulada, con un tamaño aproximado de 6 a 8 micras, con un grosor de la cápsula entre 1 y 10 micras, y a diferencia de muchos hongos, no posee pseudohifas [11]. Se puede encontrar en una forma saprofitica que la hace muy resistente a la desecación y a la temperatura, y en una forma parasitaria que es la forma infectante. Los reservorios se han encontrado en aves y palomas como la paloma brava, asiática o doméstica. *Eucalyptus camaldulensis* es un tipo de eucalipto que se ha asociado como reservorio del *C.*

gattii [12,13]. A nivel histológico se observan levaduras pleomórficas, con una tinción fuerte de su cápsula. Se pueden encontrar formas no capsulares que pueden crear confusión con *Histoplasma* spp. Hay otras formas de diagnóstico, como la visualización microscópica directa a través de la tinción con tinta china. Para el cultivo de este hongo, se puede utilizar el medio de Sabouraud e incubar entre 32 °C y 37 °C. En estas condiciones se desarrollan colonias color café en 48 a 72 horas [12]. Además, se usan pruebas inmunológicas para detectar el antígeno polisacárido capsular a través de la aglutinación de partículas de látex recubiertas con anticuerpos policlonales dirigidos contra la cápsula del criptococo, o una prueba ELISA. La detección del antígeno polisacárido es considerada una ayuda diagnóstica fundamental, especialmente en pacientes inmunocomprometidos y con formas diseminadas de la enfermedad, debido a su alta sensibilidad y especificidad, las cuales oscilan entre 93% y 100%, y 93% y 98%, respectivamente. Esta prueba tiene un valor pronóstico y sirve para monitorear los títulos de anticuerpos durante el curso de la enfermedad, y la respuesta al tratamiento [14].

La infección criptocócica inicia secundaria a la inhalación de basidiosporas ambientales, que son pequeñas levaduras que se depositan en los alvéolos pulmonares, siendo esta la puerta de entrada más importante, sin embargo, también puede ingresar por vía oral o cutánea. En los huéspedes inmunocompetentes, los macrófagos alveolares provocan una respuesta con la activación de células T, llevando a la formación de granulomas. En esta etapa, la infección puede ser erradicada por el sistema inmunológico del huésped o, con menos frecuencia, puede persistir de forma latente dentro de los granulomas y los macrófagos. Hay varios factores de virulencia que prote-

gen al microorganismo y ayudan en la patogénesis. Entre ellos se encuentra la melanina que produce, la cual lo protege del estrés oxidativo, y la ureasa que neutraliza el pH ácido del fagolisosoma y permite la exocitosis no lítica [15]. Si el proceso infeccioso no se detiene, los microorganismos se diseminan con facilidad por vía linfática y hematogena, especialmente hacia el sistema nervioso central, en donde el líquido cefalorraquídeo (LCR) es deficiente en un factor fungistático denominado factor anticriptocócico, por lo cual pueden evadir con habilidad la respuesta inmune. Una segunda vía comprobada que tiene *Cryptococcus* spp. de llegar al sistema nervioso central, es a través del denominado "mecanismo del caballo de Troya", en donde las levaduras aprovechan especialmente a los monocitos para atravesar la barrera hematoencefálica, como auténticos "pasajeros". Una vez ubicados en el cerebro, los microorganismos evaden o retrasan la respuesta inmune, generan lesiones que se desarrollan en las meninges y afectan los nervios craneales, tallo cerebral y cerebelo, la mayoría con poca respuesta inflamatoria; el cuadro provocado es, en general, el de una meningitis crónica [16].

Los síntomas neurológicos fueron el motivo de consulta en nuestro paciente, y de forma incidental se documentaron los hallazgos pulmonares. En este escenario, se debió haber tenido en cuenta la criptococosis, dados los antecedentes ocupacionales del paciente. Otras etiologías infecciosas que tienen predilección por comprometer tanto el cerebro como el pulmón, especialmente cuando se presenta como lesión ocupante de espacio, también debieron haberse tomado en consideración. Esto es particularmente relevante en el caso de infecciones por *Nocardia* spp., *Fusobacterium* spp., *Klebsiella* hiper mucoviscosa, *Actinomyces* spp., *Blastomyces* spp. o *Paragonimus*

spp., al igual que en pacientes con tuberculosis y endocarditis [6,9].

Radiológicamente, la criptococosis pulmonar se puede presentar como nódulos o masas, consolidaciones lobares o segmentarias o incluso con compromiso intersticial. Las presentaciones en forma de masa o nódulos, como en nuestro paciente, son las que usualmente imitan un cáncer primario o metastásico [17,18]. *C. gattii*, particularmente, tiende a formar en mayor proporción masas en comparación con *C. neoformans* [19,20]. De acuerdo con la encuesta nacional de criptococosis en Colombia [21], el sistema nervioso central es el principal órgano comprometido. Este fenómeno es ampliamente conocido y sería explicado por las altas concentraciones de neuronas dopaminérgicas en el cuerpo estriado y en los ganglios basales [22]. Allí, por lo general, la infección se manifiesta como un síndrome meníngeo de curso subagudo, y otras veces menos frecuentes, como criptococomas cerebrales con *C. gattii* [19] o como granulomas medulares [9]. Según la cohorte colombiana, la coexistencia de infección pulmonar y cerebral es rara (1,3%), sin embargo, en otros reportes y en particular con infecciones por *C. gattii*, puede llegar a ser hasta del 81% [23-25].

El diagnóstico de la criptococosis se realiza típicamente combinando técnicas como microscopia de luz, serología y cultivo. El uso de tinta china bajo la microscopia de luz es una técnica rápida y económica para la detección del microorganismo. *Cryptococcus* spp. se reconoce a través de tinción histológica de los tejidos por su forma esférica u ovalada, se usan técnicas de histoquímica como la plata metenamina, que tiñe la pared celular con un color negro característico sin teñir la cápsula. La cápsula de polisacárido en sí absor-

berá el mucicarmín, si se utiliza esta tinción, y la producción de melanina de la levadura se puede detectar con la tinción de Fontana-Manson [15].

El antígeno criptocócico se puede detectar en suero, plasma o LCR mediante aglutinación con látex o inmunoensayo de flujo lateral. La prueba de aglutinación de látex es sensible y específica (ambas mayores de >90%), aunque esta métrica puede variar según el fabricante, y es menos sensible para el diagnóstico de infecciones por *C. gattii*. Es importante señalar que las pruebas de antígeno criptocócico no pueden distinguir *C. neoformans* de *C. gattii*; por lo tanto, el cultivo es considerado como el estándar de oro [8]. La prueba de aglutinación de látex ha sido ampliamente reemplazada por el inmunoanálisis de flujo lateral, que es una tira reactiva que contiene anticuerpos anticriptocócicos que se unirán al antígeno criptocócico si está presente. La prueba de inmunoanálisis de flujo lateral es comparativamente menos laboriosa y más sensible al polisacárido en los 4 serotipos criptocócicos. Sin embargo, esta mayor sensibilidad puede ocasionalmente conducir a resultados falsos positivos [26].

Más recientemente, se han desarrollado modalidades alternativas de diagnóstico a nivel de biología molecular. El panel FilmArray (Biomerieux, Durham, NC) es una prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa múltiple, aprobada para el diagnóstico rápido de *C. neoformans* y *C. gattii* en LCR. Liesman y colaboradores demostraron que, aunque el porcentaje de concordancia positiva del FilmArray para *C. neoformans/C. gattii* fue del 92,3% en muestras de LCR con resultados positivos de cultivo y/o frotis, el porcentaje de concordancia general positivo fue solo del 52% en muestras con un antígeno criptocócico positivo [27].

Conclusiones

En nuestro caso, las imágenes radiológicas documentaron múltiples lesiones con hallazgos sugestivos de compromiso neoplásico primario, sugiriendo inicialmente un cáncer de pulmón con múltiples nódulos pulmonares, y solo después del análisis histológico del pulmón, posterior al fallecimiento, se pudo confirmar el diagnóstico de criptococosis, el cual desafortunadamente no pudo ser confirmado en vida del paciente, y quedan dudas acerca de una modificación sustancial del pronóstico del paciente, si se hubiese diagnosticado esta infección en vida.

Referencias

- Pardo C, De Vries E, Buitrago L, Gamboa Ó.** Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 4ta ed. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2017. p. 120.
- Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM.** Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol* 2013;20:e300-306. <https://doi.org/10.3747/co.20.1481>.
- Rolston KV, Rodriguez S, Dholakia N, Whimbey E, Raad I.** Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review. *Support Care Cancer* 1997;5:90-93. <https://doi.org/10.1007/bf01262563>.
- Homrich GK, Andrade CF, Marchiori RC, Lidtke Gdos S, Martins FP, Santos JW.** Prevalence of benign diseases mimicking lung cancer: experience from a university hospital of southern Brazil. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015;78:72-77. <https://doi.org/10.4046/trd.2015.78.2.72>.
- Furuya K, Yasumori K, Takeo S, Sakino I, Uesugi N, Momosaki S, et al.** Lung CT: Part 1, Mimickers of lung cancer--spectrum of CT findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:W454-463. <https://doi.org/10.2214/ajr.10.7262>.
- Gazzoni FF, Severo LC, Marchiori E, Irion KL, Guimarães MD, Godoy MC, et al.** Fungal diseases mimicking primary lung cancer: radiologic-pathologic correlation. *Mycoses* 2014;57:197-208. <https://doi.org/10.1111/myc.12150>.
- Nsenga L, Kajjimu J, Olum R, Ninsiima S, Kyazze AP, Ssekamatte P, et al.** Cryptococcosis complicating diabetes mellitus: a scoping review. *Ther Adv Infect Dis* 2021;8:204993612111014769. <https://doi.org/10.1177/204993612111014769>.
- Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW.** Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2021;35:493-514. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.012>.
- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ.** Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Amsterdam, Países Bajos: Elsevier; 2020. p. 4176.
- MacDougall L, Fyfe M, Romney M, Starr M, Galanis E.** Risk factors for *Cryptococcus gattii* infection, British Columbia, Canada. *Emerg Infect Dis* 2011;17:193-199. <https://doi.org/10.3201/eid1702.101020>.
- Li SS, Mody CH.** Cryptococcus. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:186-196. <https://doi.org/10.1513/pats.200907-063AL>.
- Colom-Valiente MF, Abarca-Salat ML, Arechavala-Silva A, Arévalo-Morales MP, Calderón-Sandubete EJ, Torres-Rodríguez JM.** Capítulo 7 - Criptococosis y otras micosis causadas por levaduras. In: Quindós G, ed. *Micología Clínica*. Amsterdam, Países Bajos: Elsevier; 2015. p. 109-128.
- Skolnik K, Huston S, Mody CH.** Cryptococcal lung infections. *Clin Chest Med* 2017;38:451-464. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.04.007>.
- Perfect JR, Bicanic T.** Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genet Biol* 2015;78:49-54. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2014.10.003>.
- Gazzoni AF, Severo CB, Salles EF, Severo LC.** Histopathology, serology and cultures in the diagnosis of cryptococcosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009;51:255-259. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652009000500004>.
- Bonifaz-Trujillo JA.** Criptococosis. *Micología médica básica*. 5 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Roebuck DJ, Fisher DA, Currie BJ.** Cryptococcosis in HIV negative patients: findings on chest

radiography. *Thorax* 1998;53:554-557. <https://doi.org/10.1136/thx.53.7.554>.

18. **Song KD, Lee KS, Chung MP, Kwon OJ, Kim TS, Yi CA, et al.** Pulmonary cryptococcosis: imaging findings in 23 non-AIDS patients. *Korean J Radiol* 2010;11:407-416. <https://doi.org/10.3348/kjr.2010.11.4.407>.
19. **Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanoum K, et al.** Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;20:611-616. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.3.611>.
20. **Mitchell DH, Sorrell TC.** Pancoast's syndrome due to pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. *Clin Infect Dis* 1992;14:1142-1144. <https://doi.org/10.1093/clinids/14.5.1142>.
21. **Escandón P, de Bedout C, Lizarazo J, Agudelo CI, Tobón Á, Bello S, et al.** Cryptococcosis in Colombia: Results of the national surveillance program for the years 2006-2010. *Biomédica* 2012;32:386-398.
22. **Polacheck I, Platt Y, Aronovitch J.** Catecholamines and virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1990;58:2919-2922. <https://doi.org/10.1128/iai.58.9.2919-2922.1990>.
23. **Chen SC, Slavin MA, Heath CH, Playford EG, Byth K, Marriott D, et al.** Clinical manifestations of *Cryptococcus gattii* infection: determinants of neurological sequelae and death. *Clin Infect Dis* 2012;55:789-798. <https://doi.org/10.1093/cid/cis529>.
24. **Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, et al.** Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Australasian Cryptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:499-508. <https://doi.org/10.1086/313992>.
25. **Lizarazo J, Escandón P, Agudelo CI, Firacative C, Meyer W, Castañeda E.** Retrospective study of the epidemiology and clinical manifestations of *Cryptococcus gattii* infections in Colombia from 1997-2011. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3272. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003272>.
26. **Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K, et al.** Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis* 2014;20:45-53. <https://doi.org/10.3201/eid2001.130906>.
27. **Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ.** Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. *J Clin Microbiol* 2018;56: e01927-17. <https://doi.org/10.1128/jcm.01927-17>.