
Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en escolares inmunocompetentes.

José Guevara-Campos¹, Lucía González-Guevara², José Urbáez-Cano¹ y Soledad Fermín¹.

¹Servicio de Pediatría, Hospital “Felipe Guevara Rojas”, Universidad de Oriente y

²Unidad de Epilepsia y Encefalografía, Centro Clínico Científico “Esperanza Paraco”. El Tigre, estado Anzoátegui, Venezuela.

Palabras clave: Anfotericina B, *Cryptococcus neoformans*, criptococoma, inmunocompetente, meningoencefalitis.

Resumen. La meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*, es la infección fúngica mas frecuente del sistema nervioso central, en personas afectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Es rara en niños inmunocompetentes y a menudo es fatal; predomina en el sexo masculino en una proporción de 3 a 1. Se describen los casos de dos escolares, uno masculino y otro femenino con antecedentes de contacto con palomas (*Columba livia*), cuyas manifestaciones clínicas fueron fiebre, cefalea, fotofobia, diplopía, ataxia y signos meníngeos con afectación unilateral del VI nervio craneal. El diagnóstico se estableció con el aislamiento del criptococo en cultivo, la tinción con tinta china y las pruebas de aglutinación en látex en el líquido cefalorraquídeo. La determinación de anticuerpos para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la cuantificación de linfocitos T CD4 y CD8 fueron normales. En el primer caso, la radiografía de tórax mostró una masa redondeada circunscrita en la mitad inferior del pulmón izquierdo y la resonancia magnética cerebral (RNM) reveló una imagen nodular compatible con un criptococoma en la región parietal derecha; se estableció un cuadro de hipertensión endocraneana, con edema de papila y amaurosis bilateral con evolución no satisfactoria y posterior fallecimiento. El segundo caso tuvo una evolución favorable. Ambos recibieron tratamiento con anfotericina B (1 mg/kg/día) y fluconazol (6 mg/kg/día). El *Cryptococcus neoformans* no es un hongo usual en niños inmunocompetentes. La detección precoz de la enfermedad y el tratamiento adecuado es fundamental para lograr un mejor pronóstico de la enfermedad.

Cryptococcus neoformans meningoencephalitis in immunocompetent children.

Invest Clin 2009; 50(2): 231 - 239

Key words: Amphotericin B, *Cryptococcus neoformans*, cryptococcoma, immunocompetent, meningoencephalitis

Abstract. *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis is the most common fungal central nervous system infection, in people affected by the human immunodeficiency virus. It is rare in immunocompetent children and it is often fatal. It predominates in males at a ratio of 3 to 1. We describe the cases of two school children, one male and one female, with history of contact with pigeons (*Columba livea*), whose clinical symptoms were fever, headache, photophobia, diplopia, ataxia and meningeal signs, with unilateral involvement of cranial nerve VI. The diagnosis was established by the isolation of *Cryptococcus neoformans* in culture, staining with India ink and evidence of latex antigen agglutination in the cerebrospinal fluid. The determination of antibodies to human immunodeficiency virus and quantification of CD4, CD8 and T lymphocyte cells, were normal. In the first case, a chest X-ray showed a round mass, circumscribed in the bottom half of the left lung. A brain MRI revealed an image compatible with a nodular cryptococcoma in the parietal region. A pattern of intracranial hypertension was established, with papilledema and bilateral amaurosis, that evolved unsatisfactorily, with the subsequent death of the patient. Both were treated with amphotericin B (1 mg/Kg/day) or fluconazole (6 mg/Kg/day). The second case had a favorable evolution. The *Cryptococcus neoformans* is not a common fungus in immunocompetent children. Early detection of the disease and appropriate treatment is essential to achieve a better prognosis of the disease.

Recibido: 15-06-2008. Aceptado: 16-10-2008.

INTRODUCCIÓN

El primer caso de meningitis criptocócica fue reportado por Zenker en 1861 en un adulto (1). La criptococosis es una enfermedad fúngica sistémica, su complicación más frecuente e importante es la afectación del SNC (2, 3), es infrecuente y fatal en niños (4). Se presenta principalmente en pacientes con una alteración de la inmunidad o con enfermedades crónicas y más comúnmente debido a infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (1), aunque con excepciones en pacientes inmunocompetentes (5-7).

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo que se encuentra en el suelo, en los excrementos de las aves, principalmente de las palomas. Hasta la fecha se aceptan dos especies: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. Ambas especies se diferencian por la morfología de las colonias, características bioquímicas, serología y su ecología (8).

El *Cryptococcus neoformans* es de distribución universal y afecta a la mayoría de los casos de pacientes inmunodeprimidos, siendo los serotipos A y D los más frecuentes; mientras que el *Cryptococcus gattii* se

aísla en áreas más restringidas, predomina en zona tropical y subtropical con una mayor prevalencia encontrada en Australia, África, Brasil, México y Venezuela. Se ha relacionado con la presencia en árboles como el *Eucalyptus camaldulensis* (9), es menos virulento que el *Cryptococcus neoformans*, siendo los serotipos B y C los más frecuentes. Se ha asociado a enfermedad con inmunidad celular normal.

Se adquiere principalmente por vía inhalatoria y de manera excepcional, a través de la piel y mucosas. A pesar de que la inhalación del hongo es por las vías respiratorias, las lesiones pulmonares son raras y en caso de producirse, lo hacen en forma de nódulos o de neumonitis intersticial. Posteriormente se produce una diseminación hemática que afecta principalmente al SNC (10), incluyendo a las meninges y, a través del líquido cefalorraquídeo, a todo el espacio subaracnoideo produciendo lesiones en el encéfalo de manera difusa (meningoencefalitis) o como abscesos profundos y voluminosos (criptococomas) (11). Aunque también puede causar lesiones en piel, retina, glándulas suprarrenales, corazón, esófago, hígado, huesos, músculo, riñones y próstata (12).

Esta diversidad en la expresión de la enfermedad depende de la virulencia del hongo y de la competencia inmunológica del huésped (13). Estos microorganismos presentan una enzima, la fenoloxidasa, que les permite sintetizar melanina a partir de compuestos difenólicos como las catecolaminas. La elevada concentración de catecolaminas en el SNC explica su especial afinidad por este tejido (14).

La infección por *Cryptococcus neoformans* produce un cuadro clínico muy variado en el ser humano desde una infección asintomática hasta meningitis o sepsis (1). No existen síntomas y signos específicos de esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes propias de la menin-

goencefalitis son la cefalea, fiebre, fotofobia, signos meníngeos con afectación de los nervios craneales principalmente del VI par y menos frecuentes del III, VII y el VIII, con alteraciones del nivel de conciencia (3).

El diagnóstico definitivo lo constituye el aislamiento y cultivo del criptococo en el LCR y las pruebas diagnósticas de aglutinación de látex en sangre y LCR (15).

El tratamiento consiste en la utilización de antimicóticos, tales como la anfotericina B, la fluocitosina, el fluconazol e intracranial (16).

La meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* es rara en niños inmunocompetentes. Esto nos motivó a profundizar el conocimiento de la misma y alertar a los neuropediatras que debemos tenerla siempre presente.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Escolar de 7 años de edad, sexo femenino quien inicia su enfermedad con fiebre de 39°C en forma continua durante 24 días, disminución de apetito, náuseas que en ocasiones se acompañaba de vómitos. Una semana antes de su ingreso presentó estrabismo bilateral, cambios de conducta, somnolencia, irritabilidad y pérdida de peso.

Producto de primera gestación de unión no consanguínea. Parto simple eutócico. Peso al nacer: 3,025 kg. Talla: 51 cm. Peso adecuado a edad gestacional. Desarrollo psicomotor normal. Inmunización completa para su edad. Antecedentes personales: convulsión febril al año de edad. Contacto con ave doméstica como mascota (paloma).

Examen físico: peso: 21 kg (percentil -2DE); talla: 120 cm (percentil 50). circunferencia cefálica: 51 cm (percentil 50).

En el momento de su hospitalización se encontraba en regulares condiciones generales, presentaba fiebre, cefalea frontal,

rígidez de nuca, con diplopía y estrabismo convergente bilateral. Signos de Kerning y Bruzinski positivos. Sistema cardiopulmonar normal. En abdomen no se apreciaron tumoraciones ni visceromegalias.

Exámenes de laboratorio realizados: hemoglobina: 9,6 g/dL, hematocrito: 30%. Leucocitos 13.8000/mL con 65% de segmentados y 35% de linfocitos, plaquetas: 433.000/mL, glucemia 88mg/dL, gota gruesa negativa, LDH: 86 U/L.

Las pruebas del funcionamiento hepático y renal dentro de límites normales.

Se le realizó una punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo analizado reveló: glucosa 38 mg/dL, proteínas 26,8 mg/dL, Pandy positivo, células: 36mm³; polimorfonucleares: 25%, mononucleares: 75%.

El cultivo del LCR en agar-Sabouraud mostró el crecimiento de colonias de levaduras, de 1-3 mm de diámetro, después de 72 horas de incubación, las cuales fueron identificadas como *Cryptococcus neoformans* por las técnicas micológicas, como la no fermentación de carbohidratos, pero asimilación de glucosa, maltosa y sacarosa, la hidrólisis de la urea, la prueba de asimilación de D-triptófano y D-prolina y median-

te el cultivo en medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol.

En la tinción del LCR con tinta china se observaron levaduras encapsuladas de *Cryptococcus neoformans* abundantes (Fig. 1).

Se procedió a la determinación de anticuerpos para VIH el cual fue negativo. Población linfocitaria T: CD3, CD4, y CD8 normales. Los niveles de inmunoglobulinas séricas eran normales. El aspirado de médula ósea resultó normal. Hemocultivo y urocultivo negativos.

En la radiografía de tórax se visualizó una masa redondeada circunscrita en la mitad inferior del pulmón izquierdo.

La resonancia magnética cerebral reveló en la señal T1, área hipointensa en la región parietal derecha, dilatación bilateral de los espacios vasculares de Virchow Robin. En la señal T2, lesiones puntiformes hiperintensas bilaterales en la corona radiada, una lesión de alta en intensidad en la región parietal derecha, de 1,2 × 1,7 cm y en la región frontal izquierda, de 1 × 0,5 cm, que se realzan con la administración de contraste endovenoso (gadolínio), compatibles con un criptococoma (Fig. 2).

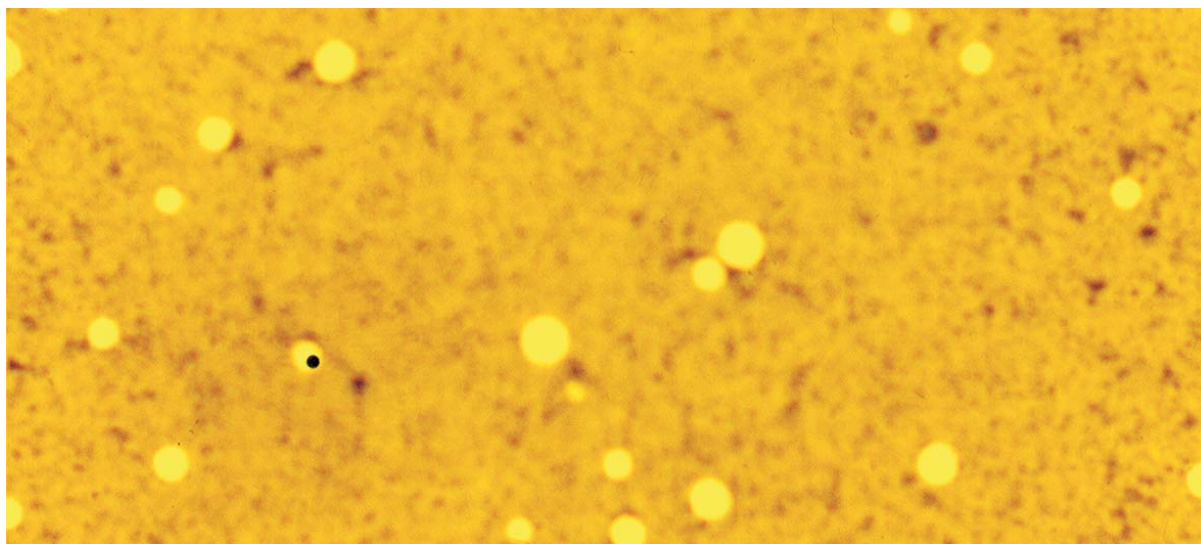


Fig. 1. Tinción del LCR con tinta china mostrando numerosas levaduras de *Cryptococcus neoformans*.

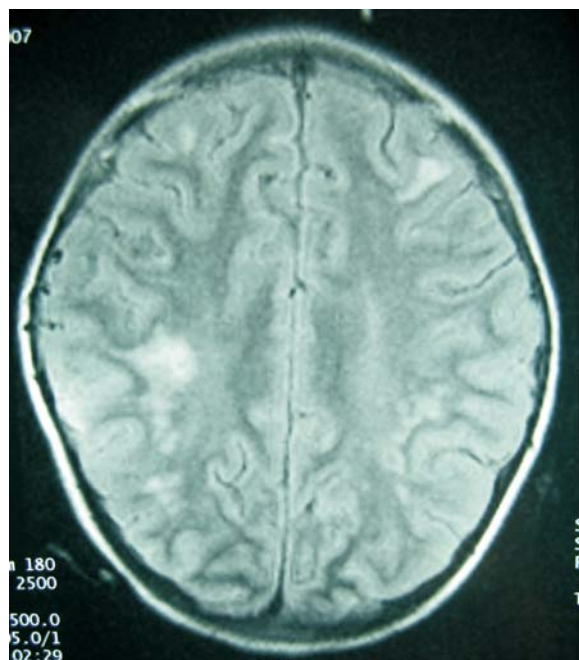


Fig. 2. Resonancia magnética cerebral donde se aprecia lesión en región parietal derecha y frontal izquierda compatible con criptococoma.

El electroencefalograma (EEG) interictal realizado, reveló una actividad lenta tipo theta a delta generalizada monomorfa en todas las áreas cerebrales compatible con una meningoencefalitis.

Se inició tratamiento con anfotericina B a razón de (1 mg/kg/día) endovenoso más fluconazol (6 mg/kg/día) oral durante 8 semanas. Su evolución no fue satisfactoria, presentando el día 52 durante el tratamiento, una disminución progresiva de la agudeza visual llegando a presentar una amaurosis bilateral, relacionada con una hipertensión endocraneana. A pesar de la terapia con dexametasona a razón de 0,2 mg/kg/dosis cada 4 horas y manitol 1 mg/kg/día, a los 61 días de su hospitalización presentó una puntuación de 8 en la escala de Glasgow y se trasladó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde, a la semana posterior a su ingreso, presenta paro cardiorrespiratorio y fallece.

Caso 2

Escolar de 11 años de edad, sexo masculino quien presentó cefalea frontal de 5 días de evolución, vómitos, marcha atáxica, disartria, fiebre y conducta agresiva verbal y gestual, por lo que se hospitaliza.

Producto de segunda gestación. Embarazo controlado, de padres no consanguíneos. Parto normal. Peso al nacer 3,900 kg. Talla: 49 cm. Desarrollo psicomotor normal. Inmunizaciones acorde con su edad. Antecedentes de importancia: contacto con aves domésticas (palomas).

Al examen físico: peso: 35kg (percentil 50), talla: 145 cm. (percentil 50), circunferencia cefálica: 53 (percentil 50).

En el momento de su ingreso se encontraba en regulares condiciones generales, con disimetría, pérdida de la fuerza muscular en miembros inferiores, ROT II/IV, marcha ataxia, Romberg positivo. Sistema cardiopulmonar normal. En el abdomen no se apreciaron tumoraciones ni visceromegalias.

Exámenes de laboratorio realizados: hemoglobina 11,7 g/dL, hematocrito 39%. plaquetas: 294.000/mL, neutrofilos 49%, linfocitos 43%, glucemia: 103 mg/dL, urea 25 mg/dL, creatinina:1 mg/dL, LDH: 105 U/L, sodio: 140 mEq/L, potasio: 4,1 mEq/L, pruebas de funcionalismo hepático normales.

Se le realizó una punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo analizado reveló: glucosa: 62 mg/dL, proteínas 37,2 g/dL, Pandy negativo, células 31 mm³, linfocitos: 100%, neutrofilos: 0%. El Test de aglutinación del látex para *C. neoformans* en líquido cefalorraquídeo: positivo 1:32 diluciones. El cultivo del LCR en agar-Sabouraud mostró el crecimiento de colonias de levaduras, de 1-3 mm de diámetro, después de 96 horas de incubación. Las cuales fueron identificadas como *Cryptococcus neoformans* por las técnicas micológicas, como la no fermentación de carbohidratos, pero asimilación de glucosa, maltosa y sacarosa, la hidrólisis de la urea, la prueba de asimila-

ción de D-triptófano y D-prolina y mediante el cultivo en medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol.

Bacilos ácido alcohol resistente en LCR: negativo. Gota gruesa negativa. Hemocultivo: negativo. Urocultivo: negativo. Población linfocitaria T: CD3, CD4 y CD8 normales. Los niveles de inmunoglobulinas séricas normales. Prueba para la detección de anticuerpos para VIH/Elisa y Western blot: negativo.

La radiografía de tórax era normal.

La tomografía cerebral (TAC) mostró discreto aumento de volumen ventricular supratentorial izquierdo, discreta hipointensidad en la sustancia blanca a nivel frontal.

En el electroencefalograma interictal se observó una actividad lenta generalizada a las frecuencias theta a delta de forma monomórfica a lo largo de todo el registro compatible con una meningoencefalitis.

Se le indicó tratamiento a base de anfotericina B endovenosa de 1 mg /Kg /día, que debió suspenderse a los veintidós días de tratamiento, debido al aumento de las cifras de creatinina: 2.7 mg% y de urea: 67 mg%. A partir de este momento se inició fluconazol por vía oral a razón de 6 mg/kg/día durante 28 días.

A los 50 días de su hospitalización se practicó una punción lumbar de control y se realizó test para criptococo en el líquido cefalorraquídeo: positivo 1:16 diluciones.

La TAC de control fue normal. Recibió en forma ambulatoria tratamiento con fluconazol durante 4 semanas adicionales.

En el último control a los 4 meses de tratamiento el paciente se encontraba totalmente asintomático, el análisis citoquímico del LCR era normal y el test de aglutinación del látex para criptococo fue negativo.

DISCUSIÓN

La meningoencefalitis por criptococo es una infección del sistema nervioso cen-

tral, su incidencia es muy baja en pacientes inmunocompetentes (6, 17) en nuestro hospital, en los últimos veinte años solamente se han diagnosticado dos casos.

Coincidiendo con la literatura, en nuestros casos se recogió el antecedente de contacto con aves (palomas domésticas) previo a la enfermedad, que corrobora que la infección se inicia por la inhalación de las blastoconidias o esporas sexuales del hongo presente en las deyecciones de estas aves (18).

En el primero de nuestros casos las manifestaciones clínicas abarcaron la forma de presentación pulmonar y posteriormente el desarrollo de la sintomatología neurológica, en contraste con el segundo caso cuyas manifestaciones clínicas eran exclusivamente neurológicas, desde su inicio. Esto ha sido establecido en los diversos casos clínicos donde el 50% de los pacientes comienzan su enfermedad con afectación del sistema nervioso central, originando la meningoencefalitis (19).

Las manifestaciones clínicas que estuvieron presentes en nuestros pacientes fueron: cefalea, fiebre, fotofobia, cambios de conciencia y signos meníngeos (20).

También es común la afectación de los pares craneales (3) principalmente la afectación uni o bilateral del VI par craneal, como resultado de la hipertensión intracraneal como sucedió en el primer paciente. Otros nervios craneales, como el III, el VII y el VIII, son afectados con menor frecuencia posiblemente en relación a la existencia de una aracnoiditis (3).

Esta diversidad en la expresión de la enfermedad depende de la virulencia del hongo y la competencia inmunológica del huésped (21). Los principales determinantes de la virulencia del hongo son: la presencia de una cápsula de polisacáridos que lo hace resistente a la fagocitosis; la producción de melanina que por su efecto antioxidante lo protege del daño oxidativo, de

la respuesta citotóxica del huésped, y de su capacidad para reproducirse a la temperatura corporal (37°C) (21).

Es bien conocido que los defectos de la inmunidad mediada por células predisponen a una criptococosis; de ahí la mayor incidencia en pacientes con enfermedades que comprometen este tipo de inmunidad como: trasplantes de órganos, terapia esteroidea, enfermedades reticuloendoteliales, tuberculosis, sarcoidosis, colagenosis y sida (22).

En ninguno de nuestros casos se pudo demostrar inmunodeficiencia, incluyendo la ausencia de infección por el virus de inmunodeficiencia humana. La inmunidad mediada por anticuerpos tiene menor importancia, por ello los pacientes con trastornos de este tipo de inmunidad no están especialmente predispuestos a su infección (23).

La resonancia magnética cerebral (RNM) practicada en uno de nuestros pacientes (caso 1) reveló una captación nodular en la región parietal derecha y frontal izquierda, compatible con un criptococoma, en concordancia con lo que ha sido publicado en otros casos (24, 25).

La incidencia de los criptococomas es baja, y se ha asociado más frecuente en pacientes sin condiciones de base predisponentes para la infección. Probablemente, esto se deba a que la reacción granulomatosa es una respuesta del huésped inmunocompetente frente al microorganismo para evitar la diseminación del hongo (26). Los criptococomas pueden provocar hipertensión endocraneana, como ocurrió en uno de nuestros pacientes.

El LCR puede presentar aumento de presión o no, y mostrar aumento de la celularidad a predominio de mononucleares y /o un aumento en la concentración de proteínas (18). Ninguno de nuestros casos presentó una disminución de la celularidad, lo cual estaba en concordancia con el estado inmunocompetente en ambos pacientes. La

celularidad era de mononucleares, lo cual nos obligó a descartar la infección por criptococos y bacilos ácido alcohol resistente, resultando negativa para estos últimos.

El diagnóstico definitivo lo constituye la visualización y el aislamiento del criptococo en el LCR mediante la tinción con tinta china y el cultivo micológico, lo cual resultó positivo para el *C. neoformans*; siendo determinada la especie mediante el cultivo en el medio canavanina-glicina-azul de bromotimol, en ambos casos

Las pruebas diagnósticas de aglutinación de látex en sangre y en el LCR son útiles para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad; durante el tratamiento nos sirve para valorar su progreso, declinando sus niveles con la mejoría clínica del paciente, como pudimos establecer en el segundo caso (15, 27). Es importante considerar que después del tratamiento, la tinción con tinta china puede persistir positiva hasta dos años, aunque los cultivos del LCR resulten negativos (3).

Una de las complicaciones en los pacientes con meningoencefalitis por criptococo es la hipertensión endocraneana con o sin hidrocefalia. No es clara su etiología pero se plantea que es multifactorial, invocándose la liberación de polisacáridos de alto peso molecular en la etapa de reproducción activa del germen, lo que aumentaría la viscosidad del LCR y produciría un bloqueo en su reabsorción a nivel de las granulaciones de Paccioni. A su vez, también se libera D-Manitol, el que aumenta la osmolaridad del LCR. Estas macromoléculas recubren el cerebro y los espacios de Virchow-Robin. Los gérmenes también invaden los mencionados espacios vasculares e infiltran la corteza y la profundidad de parénquima encefálico, el cual a su vez está edematizado, todo lo cual produce una disminución de la compliance cerebral (28). Esto lleva a un aumento de la hipertensión endocraneana.

Entre las manifestaciones más comunes son la cefalea, papiledema, pérdida de la visión, trastornos de conciencia y reflejos patológicos. Este déficit neurológico no responde al tratamiento con manitol y dexametasona.

Una hipertensión endocraneana sin hidrocefalia en un paciente con meningitis por criptococo es una complicación potencialmente fatal ya que el manejo puede ser difícil, como ocurrió en el primer caso. El uso de una derivación ventricular para pacientes con o sin hidrocefalia se preconiza como terapia para pacientes donde existe una hipertensión endocraneana severa (29, 30).

Actualmente el tratamiento de elección es anfotericina B intravenosa a la dosis de 1 mg/Kg/día (2,10, 16) durante seis a ocho semanas dependiendo de la gravedad de la enfermedad más la 5-flucitosina a la dosis de (100 mg/Kg /día), por vía oral durante 4-6 semanas, lográndose una esterilización más rápida del LCR y un menor índice de recaídas. Esta combinación es la mejor terapia inicial para pacientes con meningoencefalitis o enfermedad más severa (16).

El fluconazol a la dosis de (6mg/kg/día) por vía oral durante 8-10 semanas, se presenta como una primera opción a la asociación anterior y ofrece la ventaja de poder administrarse por vía oral, por lo que se ha utilizado como profilaxis secundaria, es menos nefrotóxica que la asociación de los dos fármacos anteriores y constituye una alternativa eficaz en los pacientes que no toleran la anfotericina B, como ocurrió en uno de nuestros casos. Nosotros no pudimos utilizar la 5-flucitosina en ninguno de los pacientes por falta de disponibilidad.

En conclusión, a pesar de la baja incidencia de la meningoencefalitis por criptococos en niños inmunocompetentes, ésta debe tenerse siempre presente como una posible causa, ya que su pronóstico está estrechamente ligado a un diagnóstico pre-

coz. Con un tratamiento adecuado es perfectamente curable.

REFERENCIAS

1. **Wajid CH M, Kabir S, Praveen K, Vivek D, Anand VK.** Disseminated infection with *Cryptococcus neoformans* Var *neoformans* in an 8 years immunocompetent girl. Indian J Pediatr 2005; 72(1):85-85.
2. **Tebas P, Bilbao J, Nieto JA, Daza R, Maestu RP, Maza C.** Meningitis criptocócica. Rev Clin Esp 1988; 412-415.
3. **Tjia TL, Yeow YK, Tan CB.** Cryptococcal meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985; 48:853-858.
4. **Speed BR, Kaldoe J.** Rarity of cryptococcal infection in children (letter). Pediatr Infect Dis J 1997; 16:536.
5. **Toman N, Abdullah NA, Wahab ZA.** Cryptococcal meningitis in an immunocompetent child: a case report and literature review. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2004; 35(4):930-934.
6. **Shinjoh M, Miyairi I, Sakurari M, Takahashi M, Ariyasu D, Nakayama T, Tokumura M, Yamashita R, Sunakawa K, Takahashi T.** Cryptococcal meningitis in an immunocompetent child Eur J Pediatr 2005; 164(9):596-597.
7. **Bretonneau K, Eloy O, Richer A, Brunel F, Scott-Algara D, Lortholary O, Pico F.** Cryptococcal meningo-encephalitis in an apparently immunocompetent patient Rev Neurol (Paris) 2006; 162(2):2333-2337.
8. **Bovers M, Hagen F, Boekhout T.** Diversity of the *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* species complex. Rev Iberoam Micol 2008; 25:S4-S12.
9. **Águero E, Garza D, Flor V.** Aislamiento y caracterización de *Cryptococcus neoformans* variedad *gatti* a partir de muestras de *Eucalyptus camaldulensis* en la ciudad de México. Rev Iberoam Micol 1999; 16:40-42.
10. **Del Brutto OH.** Infecciones micóticas del sistema nervioso central. Rev Neurol 2000; 30:447-459.
11. **Fujita NK, Raymond M, Sapico FL, Guze LB, Eduardo JE.** Cryptococcal intracranial

- mass lesions. *Ann Inter Med* 1981; 94: 382-388.
12. **Minh L, Nhi VA, Pham YV, Van Thanh L.** Meningeal cryptococosis. Restrospective study of 7 cases. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152:465-468.
 13. **Hamilton AJ, Goodlley J.** Virulence factors of *Cryptococcus neoformans*. *Curr Top Med Mycol* 1996; 7:19-42.
 14. **Williamson PR, Wakamatsu K, Ito S.** Melanin biosynthesis in *Cryptococcus neoformans*. *J Bacteriol* 1998; 180:1570-1572.
 15. **Malik R, Mc Petrie R, Wigney DI, Craig AJ, Love DN.** A latex cryptococcal antigenagglutination test for diagnosis and monitoring of therapy for cryptococosis. *Aust Vet J* 1996; 74:358-364.
 16. **Apisarnthanarak A, Powderly WG.** Treatment of acute cryptococcal disease. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2:1259-1268.
 17. **Castela-Murillo A, Cueli-Rincón B, Fernández-Moreno MC, Moniche- Alvarez C, Marquez-Infante C, Jiménez-Hernández MD.** Meningitis criptococócica en un paciente inmunocompetente. *Rev Neurol* 2004; 38:798-799.
 18. **Berrear R, Kliegman R, Harbin A. Nelson.** *Tratado de Pediatría*. 15 ed. Madrid: Mc Graw-Hill, Interamericana, 1997:p. 1196-1197.
 19. **Alvarez-Lam I, Velásquez-Acosta JC, Ponce-Bitar J, Gaya JA.** Criptococosis infantil: presentación de 3 casos. *Rev Cubana Pediatr* 2001; 73 (1): 55-59.
 20. **Subramanyam VR, Mtitimila E, Hart CA, Broadhead RL.** Cryptococcal meningitis in African Children. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17(2):165-167.
 21. **Buchanan KL, Murphy JW.** What makes *Cryptococcus neoformans* a pathogen? *Emerg Infect Dis* 1998; 4:71-83.
 22. **Perfect JR, Durack DT.** Pathogenesis and pathophysiology of fungal infections of the central nervous system. In Schell WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the central nervous system*. New York: Raven; 1991.p. 693-702.
 23. **Gupyon S, Ellis M, Cesario T, Ruhling M, Vayuvegula B.** Disseminated cryptococcal infection in a patient with hipogammaglobulinemia and normal T cell funtions. *Ann J Med* 1987; 82:129-131.
 24. **Sunhee, Lee MD, Dennis W, Dickson MD, Arturo Casadewall MD.** Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: Analysis of 27 patients with pathogenic implications. *Human Pathology* 1996; 27(8): 839-847.
 25. **Díaz-Pérez JA, García-Vera JA, Mantilla-Hernández JC, Pradilla-Ardila G.** Criptococoma en el sistema nervioso central de un paciente no inmunoafectado. *Rev Neurol* 2008; 46:97-101.
 26. **Keohane C, Galvin RJ, Buckley TF.** Cryptococcal granuloma of brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:1107-1108.
 27. **Goldman DL, Khine H, Abadi J, Lindenberg DJ, Pirofski LA, Niang R, Casadewall A.** Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. *Pediatrics* 2001; 107(5): E66.
 28. **Bach M, Tally P, Godofsky E.** Use of cerebrospinal fluid shunts in patients having acquired immunodeficiency syndrome with cryptococcal meningitis and uncontrollable intracranial hypertension. *Neurosurgery* 1997; 41:1280-1283.
 29. **Liliang PC, Liang CL, Chang WN, Lu K, Lu CH.** Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. *Clin Infect Dis* 2000; 34(12):64-68.
 30. **Hernández-Pérez P, Spagnuolo E, Gallo J.** Hipertensión endocraneana por meningoencefalitis criptococócica: tratamiento mediante derivación ventrículo-peritoneal con guía estereotáxica *Rev Chil Neurocirug* 2006; 27:51-54.