

# **Meningitis criptocócica en paciente VIH positivo: Revisión a propósito de un caso clínico**

## **Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a case report and literature review**

Felipe Calderón<sup>1</sup>, Carolina Ibañez<sup>1</sup>, Jorge González- Hernández<sup>2</sup>

1 Interno de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

2 Neurólogo, Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

### **Resumen**

*La infección por Cryptococcus es una enfermedad oportunista en alza, probablemente debido al aumento de las condiciones de inmunocompromiso, entre las cuales se distingue mayoritariamente el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). En algunos países con alta prevalencia de VIH, la meningitis criptocócica se ha vuelto la primera causa de meningitis adquirida en la comunidad. La infección del Sistema Nervioso Central por criptococo, se presenta con una clínica en general inespecífica y el diagnóstico se realiza en base a los hallazgos del líquido cefalorraquídeo. La terapia busca no sólo erradicar el microorganismo, sino también manejar el aumento de la presión intracraneana que se observa en un porcentaje importante de los pacientes. Antes de la aparición de los antifúngicos, esta enfermedad era altamente letal. Diferentes esquemas terapéuticos se han probado, fundamentalmente en base a Anfotericina B, azoles y flucitosina. El objetivo de este trabajo es revisar la literatura disponible para así ser una herramienta de utilidad al médico que se enfrenta a pacientes con esta patología o en los cuales se sospecha esta entidad nosológica.*

### **Introducción**

La criptococosis es una infección fúngica oportunista, causada por *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) el cual ha aumentado dramáticamente su prevalencia debido al incremento de la población inmunocomprometida. En general, se presenta en pacientes portadores de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), aunque también se puede ver en otras formas de inmunosupresión y en pacientes sin inmunodeficiencia demostrada (Pappas 2001, Bicanic 2005).

Es la infección fúngica con mayor letalidad en los pacientes portadores del VIH (van der Horst 1997).

La forma clínica más frecuente es la meningoencefalitis, seguida de la presentación pulmonar. En este trabajo, hablaremos fundamentalmente de la meningoencefalitis criptocócica.

Antes de la década de los 50, la infección del Sistema Nervioso Central (SNC) era prácticamente fatal. Actualmente, la letalidad en pacientes VIH (+) varía entre 10-30%, gracias, en parte, a la introducción de antifúngicos (Saag 2000, Bicanic 2005).

A continuación se presenta un caso clínico a modo de inducción.

### ***Caso clínico***

Hombre soltero de 34 años, trabaja como cajero. Con antecedentes de VIH (+) diagnosticado hace 4 meses y en tratamiento con triterapia (Zidovudina, Didanosina, Lamivudina) iniciada hace dos meses por recuento CD4 bajo.

Consulta al HUAP por historia de cefalea de tres meses de evolución, frontoccipital, de predominio matutino, intensidad hasta 7/10. Dos semanas previas al ingreso, comienza con fiebre hasta 39°C y gran compromiso del estado general. Se realiza Resonancia Magnética en que se observan elementos involutivos encefálicos difusos y alteraciones inespecíficas en T2 de sustancia blanca. Posteriormente, se agregan episodios de lipotimia de minutos de duración, con recuperación lenta de la conciencia. Según testigos no hubo episodios convulsivos evidentes y en una oportunidad presentó relajación de esfínteres. Niega déficit motor, sensitivo, trastornos del habla o de la visión.

Al ingreso, se describe al paciente bien hidratado y perfundido. Vigil y orientado, sin signos de focalización ni signos meníngeos.

Exámenes de ingreso:

Hematocrito: 31%.

Glóbulos blancos: 6700/mm<sup>3</sup> VHS: 78 mm/h

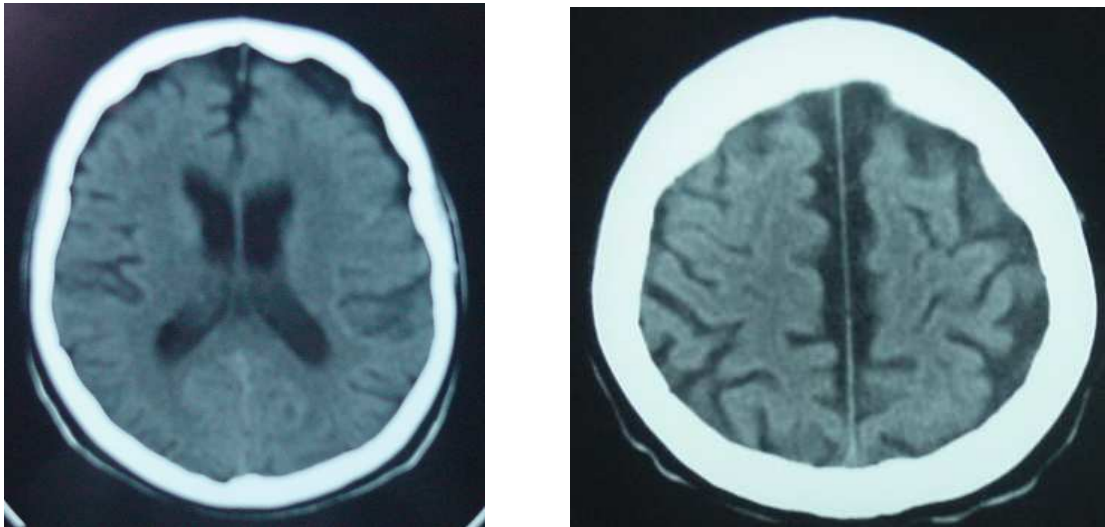
Calcio plasmático: 10 mg/dL

Fósforo plasmático: 5.3 mEq/L Glucosa 109 mg/dL

Sodio: 132 mEq/L

LDH: 297 U/L

Se realiza Tomografía Axial Computada (TAC) de cerebro en que se observa moderada atrofia cortical (Figura 1):



Posteriormente, se realiza punción lumbar que muestra: líquido claro, ligeramente opalescente, Proteínas 322 mg/dl, Glucosa: <10 mg/dl, Leucocitos: 70/mm<sup>3</sup> (11% polimorfonucleares, 85% linfocitos), Eritrocitos: 430/mm<sup>3</sup>, Tinción Tinta china (+).

Se diagnostica meningitis criptocócica, se inicia tratamiento con fluconazol y posteriormente es trasladado a hospital base.

### ***Microbiología y Epidemiología:***

El *Cryptococcus neoformans* es una levadura capsulada considerada un saprófito medioambiental. La rareza de aislarlo como comensal humano y también en la transmisión persona a persona, sugiere que la infección humana es un evento accidental y terminal en su ciclo de vida. Este hongo podría, bajo presión selectiva del ambiente, haber adquirido características que quizás por causalidad, son las que le permiten sobrevivir dentro de hospederos mamíferos y aves (Bicanic 2005).

El *C. neoformans* puede ser subclasificado en 4 serotipos y 2 variedades. Los serotipos se basan en la reacción de aglutinación capsular y son designados con las letras A, B, C o D. Los serotipos A y D eran previamente clasificados bajo la variedad *neoformans*, sin embargo basado en las diferencias genotípicas, el serotipo A ahora es considerado variedad *grubii*. El serotipo D es clasificado como variedad *neoformans*; y los serotipos B y C se consideran como especies llamadas *gatti* (Bicanic 2005, Franzot 1999, Kwon-Chung 2002).

La presentación clínica es generalmente indistinguible entre las diferentes variedades, aunque en un estudio realizado en Australia, se encontraron asociaciones distintivas para cada variedad de *C. neoformans* (Speed 1995):

- Todas las infecciones por *C. neoformans* variedad *gatti* ocurrieron en huéspedes sanos y el 90% de las infecciones por *C. neoformans* variedad *neoformans* ocurrieron en pacientes inmunosuprimidos.

- La meningoencefalitis fue la forma de presentación mas común, pero las lesiones focales pulmonares se vieron principalmente en pacientes sanos y con *C. gatti*.
- El aislamiento del microorganismo en sangre y orina fue asociado a inmunosupresión y a la variedad *neoformans*.
- La mortalidad en los pacientes con variedad *neoformans* fue alta, pero estaría relacionada con la condición de base.
- En los pacientes infectados con variedad *gatti*, ninguno murió pero quedaron con secuelas neurológicas importantes.

El serotipo más aislado en clínica es el serotipo A (Bicanic 2005).

La infección por criptococo ha sufrido un aumento dramático a partir de la década de los 80, debido en parte a la epidemia de VIH y también a condiciones asociadas al uso de agentes inmunosupresores, como el transplante de órganos (Saag 2000).

Antes de la aparición de VIH, la incidencia de criptococosis en los Estados Unidos (EEUU) era menos de un caso por millón/año, pero en 1980 se diagnosticó en hasta 10% de los pacientes VIH (+). Con la aparición de la terapia antirretroviral (HAART) y el uso de fluconazol para candidiasis oral, la incidencia anual de criptococosis ha disminuido significativamente en EEUU de 66/1000 en el año 1993 a 7/1000 en el año 2000 (Bicanic 2005, Mirza 2003).

En países en vías de desarrollo (Sudoeste asiático y África) la criptococosis parece ser más frecuente como enfermedad marcadora de VIH que lo que fue en Europa y Estados Unidos. La tasa de meningoencefalitis en pacientes VIH en África Sub Sahariana es de 15 a 30%. En estos países, la meningitis criptocócica es la primera causa de meningitis adquirida en la comunidad, elevándose por sobre el neumococo y el meningococo (Bicanic 2005, Gordon 2000, Powderly 1993).

Otros grupos en riesgo de criptococosis son pacientes con sarcoidosis, desórdenes linfoproliferativos y aquellos en terapia inmunosupresora. En una serie de 306 pacientes VIH negativos con criptococosis, las condiciones predisponentes observadas fueron: esteroides (28%), transplante de órganos (18%), insuficiencia crónica de órganos (hígado, riñón, pulmón) (18%), neoplasia (18%) y enfermedades reumatológicas (13%) (Pappas 2001).

Hasta un 25% de los pacientes podrían no tener una causa subyacente demostrable. En pacientes VIH negativo, se reportó en el año 1990 una incidencia de 1/100.000 por año (Bicanic 2005).

### ***Patogénesis y Presentación clínica:***

La forma de contagio probablemente es por vía aérea, mediante la inhalación de pequeñas levaduras o posiblemente esporas. La primoinfección pulmonar es frecuentemente asintomática. Ésta puede ser erradicada o bien contenida en granulomas. Sin embargo, dependiendo de los factores del hospedero, el inóculo y posiblemente la

virulencia del organismo, éste se podría diseminar rápidamente o después de un período de latencia a sitios extrapulmonares, con particular predilección por el cerebro (Bicanic 2005).

Se ha descrito un modelo en ratas, que podría reflejar la infección latente en un hospedero inmunocompetente como el hombre. En este modelo, la infección pulmonar es controlada sin ocurrir diseminación, pero las células criptocócicas permanecen al menos 18 meses dentro de granulomas intersticiales de macrófagos y células epiteliales. Al disminuir la repuesta inmune mediante la administración de corticoides, hay aparición de levaduras extracelulares y diseminación extrapulmonar (Goldman 2000).

Se ha visto que la protección frente a la infección esta relacionada fundamentalmente con la respuesta inflamatoria granulomatosa, la cual depende de la inmunidad celular y que involucra tanto linfocitos CD4 y CD8 además de un patrón Th1 de liberación de citoquinas (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6) (Bicanic 2005).

En los pacientes VIH (+) la infección suele cursar de forma más aguda, con mayores cargas de criptococo y con menor repuesta inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Típicamente ocurre en paciente con recuento CD4 menores de 100/microL. (Bicanic 2005).

Los síntomas generalmente aparecen en un período de una a dos semanas. Los tres síntomas más comunes son: fiebre, compromiso del estado general y cefalea. La rigidez de cuello, fotofobia y vómitos son vistos solamente en un cuarto a un tercio de los pacientes. Otros síntomas que sugieran enfermedad diseminada son tos, disnea y rash cutáneo. Raramente se presenta de forma fulminante (Cox 1997, Murakawa 1996).

En los pacientes VIH (-) existe una alta variabilidad en la presentación clínica. Usualmente tienen síntomas por un período de tiempo mayor, incluso varios meses previos al diagnóstico. La mayoría de los pacientes (hasta 90%) se presenta con signos y síntomas de meningitis o meningoencefalitis sub aguda. La fiebre esta presente sólo en el 50% de los casos. La cefalea, fiebre, cambios de personalidad y coma, se desarrollan dentro de un período habitualmente de 2 a 4 semanas (Pappas 2001, Cox 1997).

El examen físico habitualmente es poco esclarecedor. Un 24% tienen un estado mental alterado al momento del examen, y solo un 6% tiene déficit focal neurológico. Puede haber también manifestaciones sistémicas como taquipnea y lesiones cutáneas similares a molusco contagioso. Rara vez hay pérdida de visión o de audición (Murakawa 1996, Bicanic 2005).

### ***Diagnóstico:***

El diagnóstico precoz es fundamental para evitar que el curso natural de la enfermedad produzca secuelas neurológicas severas o incluso la muerte (Saha 2006).

En pacientes VIH (+) en que se sospecha enfermedad del sistema nervioso central, se deben descartar lesiones focales con imágenes cerebrales, previo a la realización de la

punción lumbar (Saag 2000). Entre las lesiones focales más frecuentes en pacientes VIH (+) destacan toxoplasmosis, linfoma primario del SNC y criptococoma.

La primera aproximación al diagnóstico de meningitis criptocócica es el análisis de LCR. En pacientes inmunocompetentes produce un recuento celular elevado con predominio linfocitario, en cambio, en pacientes VIH (+) el recuento de leucocitos puede ser normal. Las proteínas generalmente están elevadas y la glucosa baja (Bicanic 2005).

En todas las muestras de LCR de pacientes inmunocomprometidos o en las muestras con alteración de concentración de glucosa, proteínas o linfocitos sin una adecuada explicación, se debe descartar la meningitis criptocócica (Denning 2003).

Tradicionalmente, el diagnóstico de meningitis criptocócica se realiza de forma directa mediante cultivos de *C. neoformans* o demostración de levaduras encapsuladas en preparaciones con tinta china de LCR (Gade 1991). Este último examen tiene una sensibilidad de 70-90% de los pacientes VIH (+) pero sólo un 50% en pacientes VIH (-), debido a la diferente carga de microorganismos en LCR (Bicanic 2005).

El cultivo se debe realizar en medios para hongos como el agar Sabouraud dextrosa, donde el *C. neoformans* forma colonias blancas de aspecto mucoso. Su temperatura óptima de crecimiento es entre los 30-35°C (Bicanic 2005) y debe ser incubado por un mínimo de 21 días (Denning 2003).

El cultivo para criptococo, método considerado como Gold Standard, posee una baja sensibilidad (50-80%) y tiene la desventaja de entregar el resultado en diferido (Saha 2006). La alta proporción de falsos negativos se puede explicar porque se procesan pequeños volúmenes de muestra (<5ml), no se utilizan los medios especiales para hongos, a pesar que el *C. neoformans* puede crecer en medios convencionales, o los cultivos son desechados antes de tiempo (Denning 2003).

El diagnóstico indirecto de meningitis criptocócica mediante serología es una técnica rápida que detecta antígenos capsulares en sangre o LCR. Este método puede utilizarse como complemento a los métodos directos para el diagnóstico clínico inicial (Saha 2006).

Existen dos técnicas disponibles para la detección de antígeno polisacárido capsular: la aglutinación con látex y el inmunoensayo enzimático. Ambos métodos son rápidos y poseen un rendimiento similar (Gade 1991). Se prefiere, debido a su menor costo, la técnica de aglutinación con látex (Wheat 2006). En pacientes inmunocomprometidos la detección de antígenos es positiva en más del 95% de los casos (Denning 2003) La especificidad de estos exámenes es de alrededor de 95%. Causas de falsos positivos incluyen: factor reumatoideo, reacciones cruzadas con otros microorganismos como el *Trichosporon asahii* y *Capnocytophaga canimorsus* y contaminación de la muestra (Wheat 2006). Altos títulos basales de antígeno capsular en sangre o LCR se correlaciona con alta mortalidad durante el tratamiento agudo y mayor riesgo de recaídas durante la etapa de mantención. Sin embargo, el uso de niveles de antígeno tiene un rol limitado en la evaluación de respuesta a terapia antifúngica. No existe correlación entre los cambios en títulos de antígenos capsulares y resultados de tratamiento inicial o riesgo de recaídas en etapa de mantención (Powderly 1994). Los antígenos también pueden ser medidos en sangre, especialmente en pacientes VIH (+)

en quienes una antigenemia positiva, a pesar de no presentar síntomas, requiere estudio de LCR para descartar meningitis criptocócica. La antigenemia persistente, aun con el resto del estudio negativo, es indicación de tratamiento específico (Feldmesser 1996).

Los anticuerpos contra *C. neoformans* pueden ser demostrados tanto en pacientes sanos como en pacientes con enfermedad criptocócica. La medición de estos anticuerpos no es útil para el diagnóstico de meningitis criptocócica (Bicanic 2005, Wheat 2006).

## **Tratamiento**

El objetivo del tratamiento es lograr la erradicación de la infección mediante antifúngicos y el control del aumento de la presión intracraneal (Saag 2000).

### **Erradicación de la infección**

Tres drogas antifúngicas han demostrado ser beneficiosas en el tratamiento de meningitis criptocócica asociada a VIH (+) (Bicanic 2005, Saag 2000):

- Anfotericina B: antifúngico polieno que actúa uniéndose a componentes de la membrana celular del hongo aumentando su permeabilidad y la salida de iones. Entre los efectos adversos más importantes se encuentra la nefrotoxicidad.
- Fluconazol: triazol que inhibe la síntesis de ergosterol, componente de la membrana celular de los hongos. Sus efectos adversos se deben a la inhibición del citocromo P450 con la consecuente interacción con otras drogas.
- Flucitosina: antifúngico que en presencia de una enzima que se encuentra en células bacterianas y fúngicas se convierte en 5-fluoruracilo, un análogo de pirimidina que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos. Entre los efectos adversos se incluyen mielosupresión y alteraciones gastrointestinales.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B han sido probadas en meningitis criptocócica, presentando un menor perfil de toxicidad y menos efectos adversos en comparación a su formulación clásica, siendo una alternativa útil en pacientes seleccionados, como por ejemplo con insuficiencia renal (Saag 2000, Sloan 2009).

La flucitosina como monoterapia produce rápida resistencia, lo que no ocurre en combinación con anfotericina B (Bicanic 2005, Saag 2000).

Ensayos clínicos demuestran que la terapia combinada con flucitosina y anfotericina B se asocia a aumento de la tasa de esterilización de LCR y disminuye la mortalidad a las dos semanas de tratamiento en comparación a Anfotericina B o fluconazol aislados. (van der Horst 1997).

El esquema sugerido en EEUU y Europa consiste en una primera etapa de inducción compuesta por la combinación de anfotericina B (0,7-1 mg/kg/día en una dosis diaria endovenosa) con flucitosina (100 mg/kg/día dividida en 4 dosis, vía oral) durante las dos primeras semanas (Saag 2000, Denning 2003). Las recaídas están particularmente

asociadas a la ausencia de flucitosina durante las primeras dos semanas de tratamiento (Saag 1999). Si la flucitosina no está disponible, es aceptable el tratamiento con anfotericina B aislada. Luego continuar con la etapa de consolidación con fluconazol 400 mg/día por 8 semanas o hasta que cultivos de LCR sean negativos (Saag 2000).

Una reciente investigación de la Cochrane para el tratamiento de meningitis criptocócica en adultos VIH (+), con énfasis en áreas de recursos limitados, concluyó que no existen estudios que comparen los esquemas de tratamiento usualmente disponibles en estas regiones (Anfotericina B o fluconazol aislados), por lo que no es posible recomendar un esquema sobre otro. La recomendación de tratamiento sigue siendo la combinación de Anfotericina B y Flucitosina (Sloan 2009).

El uso de antifúngicos intratecales o intraventriculares se ha utilizado en pacientes refractarios a tratamiento antifúngico parenteral. Debido a su inherente toxicidad y dificultad de administración se reserva para situaciones de salvataje (Polsky 1986).

Por último, es recomendable realizar una terapia de mantención como profilaxis secundaria debido al alto riesgo de recaídas luego del tratamiento agudo. Hay dos elementos claves para prevenir nuevos episodios de meningitis criptocócica: por un lado el control de VIH mediante terapia antirretroviral agresiva y el uso de terapia antifúngica crónica con fluconazol 200 mg/día. Se recomienda tratamiento a permanencia o bien suspender luego de 12 a 18 meses de exitosa supresión de la replicación viral (Saag 2000).

### **Manejo de Presión intracraneana elevada**

El 50% de los pacientes con meningitis criptocócica asociada a VIH (+) presenta un aumento significativo de la presión de apertura (>25 cm H<sub>2</sub>O) probablemente por obstrucción del flujo de LCR a través de las vellosidades aracnoidales. El cuadro generalmente se manifiesta por aumento de cefalea, compromiso de conciencia, papiledema y signos neurológicos focales, especialmente de pares craneanos (Graybill 2000).

El manejo de pacientes con presión de apertura elevada (>20 cm H<sub>2</sub>O) se realiza mediante drenaje lumbar percutáneo hasta lograr presiones de cerrado < 20 cm de H<sub>2</sub>O o 50% de la presión de apertura inicial. Se debe repetir el procedimiento diariamente hasta obtener presiones de apertura estables. En casos severos (>400 cm H<sub>2</sub>O) o refractarios al drenaje lumbar percutáneo se puede instalar un drenaje lumbar. Si a pesar de este manejo se mantienen elevadas las presiones de apertura o progresa el compromiso neurológico, está indicada la derivación ventrículo-peritoneal (Saag 2000).

### ***Pronóstico***

Antes del uso de anfotericina, la meningitis criptocócica tenía un curso inevitablemente fatal (Feldmesser 1996, Diamond 1974).



La mortalidad de pacientes con diagnóstico de VIH (+) y criptococosis en la era pre-HAART y luego de la introducción de HAART es de 63,8% y 15,3% al año, respectivamente. Al seguimiento de los pacientes, la mortalidad a los 6, 12, 24 y 48 meses fue de un 32%, 54%, 76% y 92% en el periodo pre-HAART y de un 22%, 25%, 34% y 42% en la era de HAART, observándose que la diferencia en mortalidad entre ambos grupos, se acentúa con el paso del tiempo (Lortholary 2006).

Un estudio retrospectivo comparó las características clínicas y de laboratorio al ingreso de 111 pacientes con meningitis criptocócica. Los factores que se asociaron a un pobre pronóstico incluyeron: condición de base, por ejemplo el uso de corticoides o neoplasia linfocítica; alteración del estado de conciencia; alta carga de microorganismos medido a través del test de tinta china o títulos elevados de antígenos capsulares en sangre o LCR; cultivos positivos para criptococo en tejido extraneural; baja respuesta inflamatoria (LCR con menos de 20 leucocitos/ml) y presión de apertura aumentada (Diamond 1974).

## **Conclusiones**

- La criptococosis, causada por *Cryptococcus neoformans*, es la infección fúngica oportunista que más amenaza la vida de los pacientes VIH (+).
- Existen 4 serotipos diferentes, pero generalmente todos producen el mismo cuadro clínico: meningoencefalitis.
- El diagnóstico se puede realizar de manera directa o indirecta, esta última forma tiene mejor rendimiento.
- El objetivo del tratamiento es lograr la erradicación de la infección mediante antifúngicos y el control del aumento de la presión intracraneal.
- La recomendación es el tratamiento combinado de Anfotericina B más flucitosina por 2 semanas, luego continuar con una fase de consolidación con fluconazol.
- Es recomendable la profilaxis secundaria con fluconazol.

## **Referencias**

- Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Br Med Bull. 2005 Apr 18;72:99-118.
- Cox, GM, Perfect, JR. *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* and *gattii* and *Trichosporon* species. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections (9th Ed), Edward, LA (Ed), Arnold Press, London 1997.

- Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA; British Society for Medical Mycology. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis*. 2003 Apr;3(4):230-40.
- Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Intern Med*. 1974 Feb;80(2):176-81.
- Feldmesser M, Harris C, Reichberg S, Khan S, Casadevall A. Serum cryptococcal antigen in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1996 Oct;23(4):827-30.
- Franzot, SP, Salkin, IF, Casadevall, A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol* 1999; 37:838.
- Gade W, Hinnefeld SW, Babcock LS, Gilligan P, Kelly W, Wait K, Greer D, Pinilla M, Kaplan RL. Comparison of the PREMIER cryptococcal antigen enzyme immunoassay and the latex agglutination assay for detection of cryptococcal antigens. *J Clin Microbiol*. 1991 Aug;29(8):1616-9.
- Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis*. 2000 Jan;30(1):47-54.
- Goldman DL, Lee SC, Mednick AJ, Montella L, Casadevall A (2000) Persistent *Cryptococcus neoformans* pulmonary infection in the rat is associated with intracellular parasitism, decreased inducible nitric oxide synthase expression, and altered antibody responsiveness to cryptococcal polysaccharide. *Infect Immun*, 68, 832–838.
- Gordon SB, Walsh AL, Chaponda M *et al.* (2000) Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe, and seasonal. *Clin Infect Dis*, 31, 53–57.
- Kwon-Chung, KJ, Boekhout, T, Fell, JW, Diaz, M. *Taxon* 2002; 51:804.
- Lortholary O, Poizat G, Zeller V, Neuville S, Boibieux A, Alvarez M, Dellamonica P, Botterel F, Dromer F, Chêne G. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006 Nov 14;20(17):2183-91.
- Mirza SA, Phelan M, Rimland D (2003) The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis*, 36, 789–794.
- Murakawa, GJ, Kerschmann, R, Berger, T. Cutaneous *Cryptococcus* infection and AIDS. Report of 12 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996; 132:545.
- Pappas PG, Perfect J, Larsen RA, et al. Cryptococcosis in HIV-negative patients: analysis of 306 cases [abstract 101]. In: 36th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America (Denver, CO). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 1998.

- Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA et al. (2001) Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis*, 33, 690–699.
- Polsky B, Depman MR, Gold JW, Galicich JH, Armstrong D. Intraventricular therapy of cryptococcal meningitis via a subcutaneous reservoir. *Am J Med*. 1986 Jul;81(1):24-8.
- Powderly, WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; 17:837.
- Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 1994 May;18(5):789-92.
- Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, Fessel WJ, Moskovitz BL, Wiesinger B, Cosmatos D, Riser L, Thomas C, Hafner R, Dismukes WE. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999 Feb;28(2):291-6
- Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30(4):710-8
- Saha DC, Xess I, Biswas A, Bhowmik DM, Padma MV. Detection of *Cryptococcus* by conventional, serological and molecular methods. *J Med Microbiol*. 2009 Aug;58(Pt 8):1098-105
- Sloan D, Dlamini S, Paul N, Dedicoat M. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD005647.
- Speed, B, Dunt, D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 1995; 21:28.
- van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, Johnson PC, Tuazon CU, Kerkering T, Moskovitz BL, Powderly WG, Dismukes WE. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1997 Jul 3;337(1):15-21.
- Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. *Transpl Infect Dis*. 2006 Sep;8(3):128-39.