

Punción Biopsia guiada por tomografía para el diagnóstico de *Cryptococcus* pulmonar pediátrica

Tomography guided biopsy for the diagnosis of pediatric pulmonary *Cryptococcus*

Juan José Bosch Fragueiro^a, María Macarena Iudica^a

^aHospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 16 de mayo de 2023; Aceptado: 16 de octubre de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La criptococosis pulmonar es una infección pulmonar causada por el hongo oportunista *Cryptococcus neoformans*. Se trata de una patología raramente sospechada y poco diagnosticada en niños/as inmunocompetentes.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En pacientes inmunocompetentes con una presentación clínica inespecífica, los antecedentes epidemiológicos como el origen rural y contacto con deposiciones de aves, sumado a las imágenes pueden orientar el diagnóstico de criptococosis pulmonar. La confirmación etiológica es fundamental, para lo cual hay que apoyarse de distintas técnicas como es la punción biopsia con aguja fina.

Resumen

La criptococosis pulmonar es la infección pulmonar causada por el hongo *Cryptococcus*, infrecuente en pediatría especialmente en inmunocompetentes. El diagnóstico suele ser un desafío debido a la baja especificidad de los síntomas, bajo índice de sospecha y limitado conjunto de recursos diagnósticos. **Objetivo:** Describir un caso de criptococosis pulmonar en un adolescente inmunocompetente detallando el abordaje diagnóstico realizado. **Caso Clínico:** Paciente de 15 años, previamente sano, oriundo de una localidad rural, que consultó por tos y dolor en puntada de costado de un mes de evolución, sin fiebre ni dificultad respiratoria, con dos imágenes de condensación en base pulmonar izquierda en radiografía de tórax. La Tomografía Computada mostró que las imágenes tenían aspecto nodular. Por sospecha de patología neoplásica se completó estudio con Tomografía por Emisión de Positrones que evidenció lesiones nodulares hipermetabólicas. Las características tomográficas, podrían corresponder a compromiso fúngico o granulomatoso. Teniendo en cuenta las imágenes y los factores epidemiológicos de riesgo como el origen rural y contacto con deposiciones de aves, se consideró la posibilidad de micosis. Se realizó punción biopsia pulmonar bajo guía tomográfica. Se identificó *Cryptococcus neoformans* en el cultivo microbiológico. Recibió tratamiento con itraconazol y fluconazol con buena respuesta clínica y de las imágenes a 10 meses de terapia y seguimiento. **Conclusión:** En pacientes inmunocompetentes con una presentación clínica inespecífica, las imágenes pueden orientar el diagnóstico de criptococosis pulmonar, siendo la búsqueda etiológica fundamental para confirmarlo. En nuestro caso la punción biopsia guiada por tomografía fue de gran utilidad diagnóstica.

Palabras clave:

Criptococosis;
Cryptococcus neoformans;
PET-TC Scan;
Biopsia con Aguja Fina;
Infectología;
Micosis;
Broncopulmonar

Abstract

Pulmonary cryptococcosis is a lung infection caused by the *Cryptococcus* yeast. It is rare in pediatrics, especially in immunocompetent children. The diagnosis of pulmonary cryptococcosis can be challenging due to the low specificity of symptoms, low index of suspicion, and limited diagnostic resources. **Objective:** To describe a clinical case of pulmonary cryptococcosis in an immunocompetent adolescent, detailing the diagnostic approach. **Clinical Case:** A 15-year-old patient, previously healthy, from a rural town, who consulted due to cough and a 1-month rib stitch pain, without fever or associated respiratory difficulty, with two images of condensation in the left lung on the chest x-ray. In the Computed Tomography, the images showed a nodular appearance. Due to suspicion of neoplastic pathology, a Positron Emission Tomography was performed, which showed hypermetabolic nodular lesions. The tomographic characteristics could correspond to fungal or granulomatous involvement. Considering the images and epidemiological risk factors such as rural origin and contact with bird droppings, the possibility of a mycosis was considered. A lung needle biopsy was performed under tomographic guidance. *Cryptococcus neoformans* was identified in the microbiology laboratory culture. The patient received treatment with itraconazole and fluconazole with good clinical and imaging response after 10 months of therapy and follow-up. **Conclusion:** In immunocompetent patients with a nonspecific clinical presentation, images can guide the diagnosis of pulmonary cryptococcosis, and an etiological search is essential to confirm it. In our case, the CT-guided needle biopsy was of great diagnostic utility.

Keywords:

Cryptococcosis;
Cryptococcus neoformans;
 PET-CT Scan;
 Fine Needle Biopsy;
 Infectious Disease;
 Mycoses;
 Pneumonology

Introducción

La criptococosis es una micosis sistémica que se da mayormente en adultos de 20 a 50 años e inmunocomprometidos, pero que se encuentra en aumento en huéspedes inmunocompetentes¹. Parece ser menos frecuente en niños y hay poco escrito sobre esta enfermedad en esta población. El motivo de esta aparente menor frecuencia puede deberse a diferencias en la exposición al hongo y la respuesta inmunitaria del huésped. La incidencia en adultos es aproximadamente entre el 1% y el 5% de la población, mientras que en los niños la incidencia es inferior al 1%.² Está causada por los complejos de especies de *Cryptococcus neoformans* y de *Cryptococcus gattii*. El *Cryptococcus* es un hongo encapsulado, levaduriforme ampliamente distribuido alrededor del mundo. Se encuentran en huecos de árboles, plantas con flores y heces de aves³.

Algunas especies de *Cryptococcus* spp. son patógenos para los humanos y generalmente causan meningitis e infecciones en las vías respiratorias. La vía de ingreso es usualmente a través de la inhalación de esporas y levaduras disecadas que pueden alcanzar las vías respiratorias inferiores generando una respuesta, que depende del estado inmunológico del huésped⁴. Normalmente las personas inmunocompetentes resuelven la infección, aunque puede persistir como granuloma y dependiendo de la inmunidad y de los factores de riesgo asociados, puede reactivarse y generar una infección progresiva con diseminación. En los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con alteración significativa de la inmunidad de linfocitos T

helper, la infección puede diseminarse fuera del pulmón⁴. Esta relación entre el patógeno y el huésped hace que pueda manifestarse como la colonización asintomática hasta la enfermedad diseminada, pudiendo simular otras patologías, lo que dificulta su detección, teniendo que recurrir a diferentes herramientas diagnósticas para obtener la etiología.

La infección más frecuente es la del sistema nervioso central, luego le sigue la criptococosis diseminada y la criptococosis pulmonar⁵⁻¹². La meningoencefalitis puede presentarse con líquido cefalorraquídeo claro y confundirse con una infección herpética demorando su tratamiento y pudiendo resultar en secuelas irreversibles graves⁵.

En Sudamérica hay distintos reportes de casos, en todos se destaca la mayor frecuencia en pacientes con VIH y compromiso meníngeo⁵⁻⁹. El mayor trabajo de criptococosis diseminada en niños previamente sanos describe 52 pacientes en 20 años en China, siendo el pulmón el órgano más frecuentemente afectado, en el 96% de los casos¹⁰, esto no significa que tengan criptococosis pulmonar, sino que suelen tener algún tipo de compromiso pulmonar. En la serie australiana se describen 22 pacientes pediátricos con criptococosis donde el 82% tuvo meningitis, siendo en igual porcentaje, aparentemente inmunocompetentes¹¹. En la India en 6 años de seguimiento de 5420 muestras procesadas por sospecha de criptococosis tuvieron 21 episodios (0,39%) en 15 pacientes pediátricos de los cuales 10 eran aparentemente inmunocompetentes¹². Hasta el 2022 se identificaron 125 estudios en inglés con un total de 1.134 casos de criptococosis pediátrica en todo el mundo¹².

El diagnóstico de la criptococosis pulmonar puede ser un desafío debido a la baja especificidad de los síntomas, el bajo índice de sospecha y al limitado conjunto de recursos diagnósticos. Debido a que los síntomas son inespecíficos, es probable que ocasionen retrasos en el diagnóstico y el tratamiento, lo que da como resultado una mayor diseminación de la enfermedad. La condición inmunológica del huésped es un factor determinante. Es muy raro que los pacientes inmunocomprometidos se presenten de manera asintomática.

El objetivo de nuestro reporte es describir un caso clínico de criptococosis pulmonar en un adolescente inmunocompetente, con especial énfasis en las herramientas utilizadas en el abordaje diagnóstico.

Caso Clínico

Paciente de 15 años de edad, previamente sano, sin antecedentes patológicos a destacar, con vacunas completas para la edad. Oriundo de una localidad rural de la Provincia de Buenos Aires-Argentina. El padre trabajaba en el campo. En la casa tenían perros y gallinas. Entre arboledas de eucaliptos había un galpón donde se guardaban bolsas de semillas y generalmente había palomas.

El paciente consultó por tos productiva y dolor en puntada de costado de un mes de evolución, sin registros febriles ni dificultad respiratoria asociada. Inicialmente se realizó una radiografía de tórax (figura 1) que evidenció dos imágenes de condensación en la base pulmonar izquierda. Con estas imágenes se decidió realizar una Tomografía Computada de tórax en la que se encontraron imágenes de consolidación nodular en la base izquierda (figura 2). Con sospecha de neumonía inició tratamiento antibiótico con Amoxicilina. Se derivó a nuestra institución.

Se interpretaron las imágenes de la tomografía como nódulos pulmonares y se decidió realizar una Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC) para medir la actividad metabólica de la 18 Fluorodesoxiglucosa e identificar la captación de glucosa en los tejidos a través del valor de captación estandarizado (SUV). Las células neoplásicas al igual que los procesos inflamatorios e infecciosos, evidencian un metabolismo elevado en este estudio¹³. En el examen se evidenciaron múltiples lesiones pulmonares en el lóbulo inferior izquierdo con metabolismo aumentado por SUV en un rango de 10,88-13,53 (figura 3). No se hallaron lesiones en sistema nervioso central, abdomen ni pelvis. Las características tomográficas, podrían corresponder a un compromiso fúngico o granulomatoso.

Los exámenes de laboratorio completo estaban en rango normal (hemograma, perfil hepático, función renal, panel electrolítico, pruebas de coagulación),

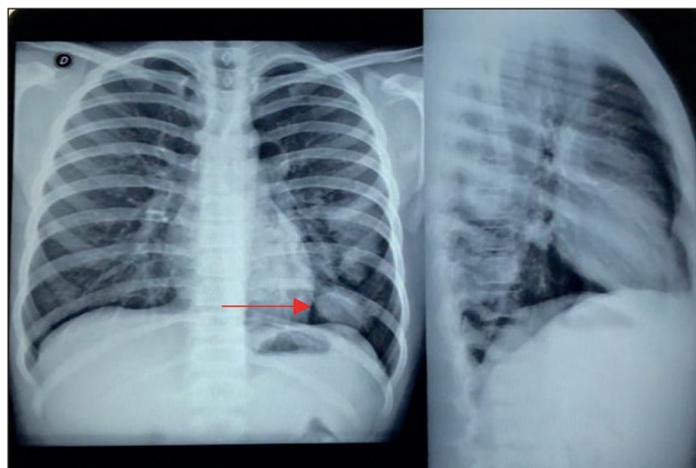


Figura 1. Radiografía de Tórax inicial: Imágenes nodulares en base pulmonar izquierda .

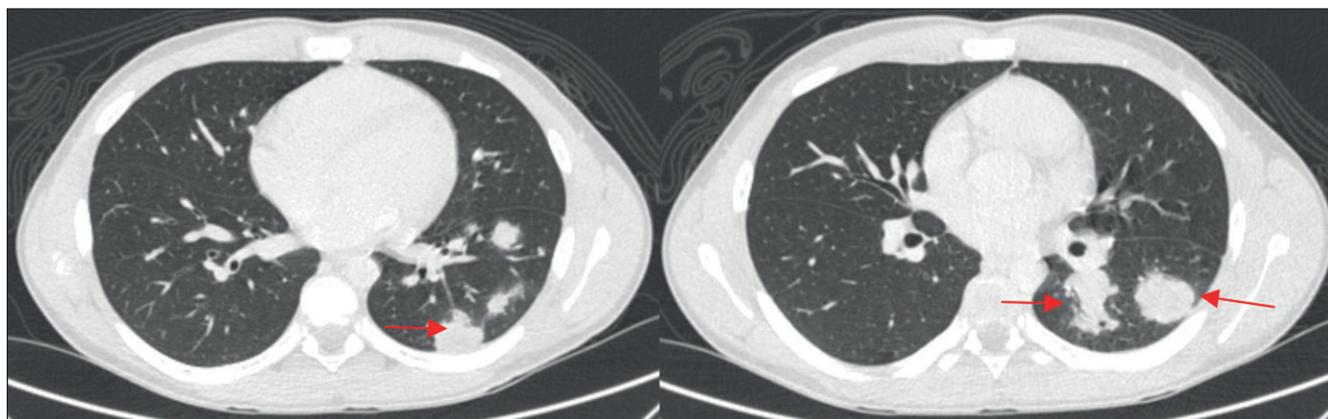


Figura 2. Tomografía Computada inicial: Múltiples lesiones pulmonares de aspecto nodular con bordes lobulados en lóbulo inferior izquierdo.

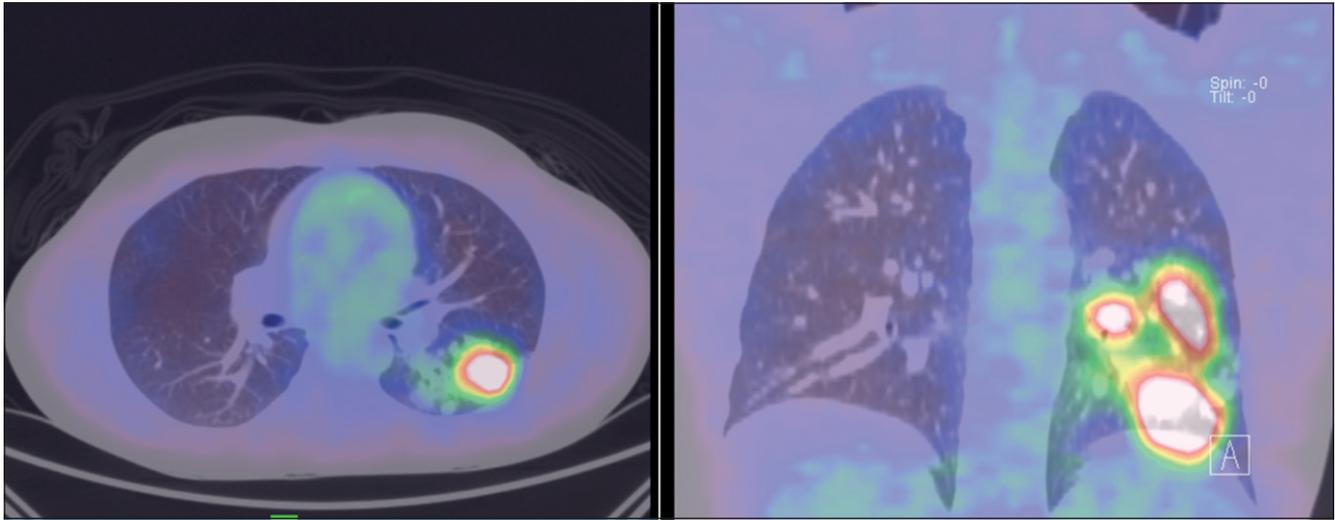


Figura 3. Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC): Lesiones pulmonares hipermetabólicas en lóbulo inferior izquierdo, que, por las características tomográficas, podrían corresponder a compromiso fúngico o granulomatoso.

con reactantes de fase aguda negativos. Se realizaron ecografías de abdomen, riñón, testículo y tiroides sin hallazgos patológicos. En el contexto de estudio de nódulos pulmonares se realizó catastro para tuberculosis, sin hallar evidencia de contactos cercanos para esta enfermedad; intradermoreacción del derivado proteico purificado (PPD) con resultado negativo con valor de 0 mm; baciloscopías seriadas en esputo por tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo resultaron negativos.

Teniendo en cuenta las imágenes y los factores epidemiológicos de riesgo como el origen rural y contacto con deposiciones de aves, se consideró la posibilidad

de tratarse de una micosis. Se decidió realizar un lavado broncoalveolar, en el cual se tomaron muestras para estudio microbiológico. El cultivo resultó negativo para bacterias, hongos y micobacterias. La determinación de serologías para *Aspergillus* en el lavado broncoalveolar fue negativa, al igual que la reacción en cadena de polimerasa para histoplasma.

Se realizó punción biopsia pulmonar guiada por tomografía. En el estudio micológico directo, así como en la coloración de Giemsa se observaron levaduras. El resultado del cultivo de la biopsia resultó positivo para *Cryptococcus neoformans* variedad *grubii* (figura 4) sensible a fluconazol (concentración inhibitoria mínima 4 ug/ml) y a itraconazol (concentración inhibitoria mínima 0,06 ug/ml). La anatomía patológica evidenció un proceso inflamatorio pio granulomatoso con presencia de células gigantes multinucleadas y estructuras esféricas positivas con la coloración de ácido periódico de Schiff (PAS), que podrían corresponder a una micosis profunda, sin células neoplásicas.

Por tratarse de un paciente sin antecedentes de inmunocompromiso se solicitó estudio inmunológico con recuento de linfocitos B, CD3, CD4, CD8, NK que estaba dentro de límites normales, al igual que la cuantificación de Inmunoglobulinas (Ig) IgG, IgA, IgM e IgE y que la determinación del complemento C3, C4 y CH-50. El test de VIH por Elisa fue negativo.

Por presentar títulos elevados de antígeno criptocócico en suero (1:128) se realizó una tomografía de sistema nervioso central que resultó normal. La punción lumbar, mostró una resultado fisicoquímico normal, tinción de tinta china negativa, búsqueda de antígeno criptocócico en líquido cefalorraquídeo (LCR) y cultivo que resultaron negativos. La determinación

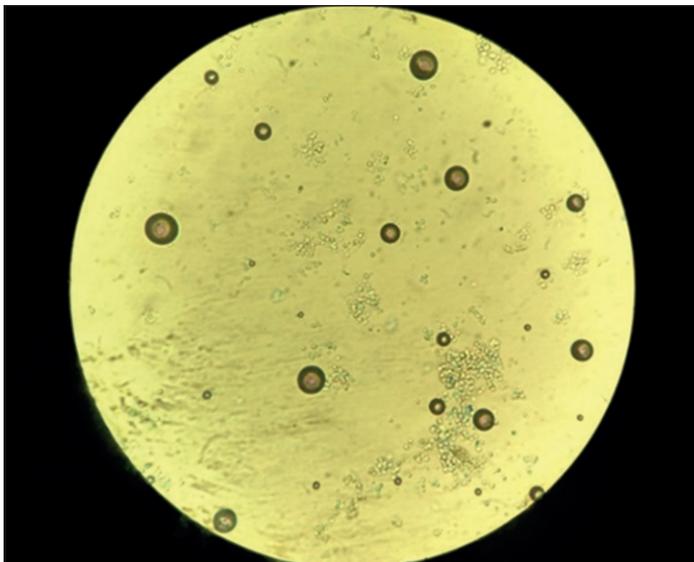


Figura 4. Cultivo de la punción pulmonar con aguja fina, en el que se observan las levaduras del *cryptococco* a 37°C.

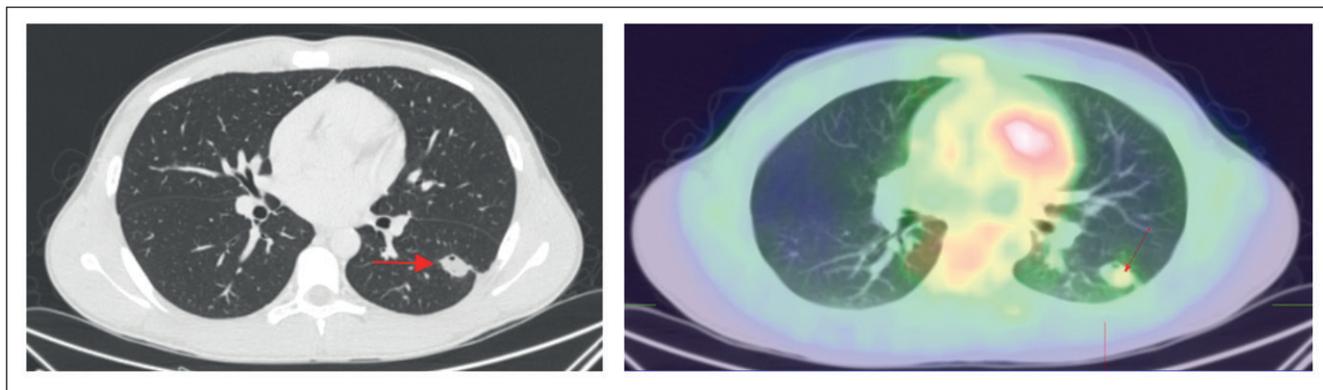


Figura 5. Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC) posterior a 6 semanas de tratamiento, donde se evidencia la reducción de las imágenes, con menor metabolismo.

para el análisis de antígenos en suero y LCR se llevó a cabo en el Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, CABA y el análisis se realizó por test de aglutinación de látex.

Recibió tratamiento con Itraconazol 200mg por día por 4 semanas, hasta tener diagnóstico definitivo, completando luego 10 meses con fluconazol 200 mg por día. No presentó efectos adversos al tratamiento.

A las 6 semanas de iniciado el tratamiento, se realizó una reevaluación metabólica por PET-TC Corporal de las lesiones pulmonares evidenciando que las opacidades nodulares presentaban menor tamaño y metabolismo con SUV de 3,01 a 5,19. Sin presencia de nuevos focos. (figura 5). Presentó remisión de los síntomas iniciales y permaneció clínicamente asintomático.

Al finalizar los 10 meses del tratamiento se realizó una radiografía de tórax sin hallazgos patológicos a destacar y se realizó también búsqueda de antígeno en sangre cuyo resultado fue negativo.

Discusión

La criptococosis en pediatría es una enfermedad poco frecuente. En niños sin VIH la incidencia ronda el 0,85% y en niños con VIH va del 5 al 10%¹⁴. Los pacientes con VIH y los pacientes trasplantados de órgano sólido son quienes más padecen esta enfermedad¹⁵.

La Criptococosis pulmonar suele ocurrir con síntomas inespecíficos como tos, disnea, fiebre y dolor torácico. Puede ser totalmente asintomática o presentarse con insuficiencia respiratoria según el compromiso parenquimatoso localizado, diseminado y/o pleural. Las lesiones pulmonares pueden progresar, regresar en forma espontánea o mantenerse estable por periodos prolongados¹⁵.

Las imágenes radiológicas de la criptococosis pulmonar pueden resultar similares a otras infecciones

causadas por bacterias, hongos, parásitos, micobacterias o virus. También pueden confundirse con procesos tumorales, reacciones inflamatorias o abscesos¹⁶. Los hallazgos tomográficos más frecuentes son los nódulos pulmonares periféricos. Los nódulos pueden ser únicos o múltiples, con áreas calcificadas, árbol en brote, adenopatías y derrame pleural¹⁶. La tomografía por emisión de positrones se hace mayormente para identificar tumores ya que las células neoplásicas poseen un metabolismo elevado, pero también sirve para identificar procesos inflamatorios e infecciosos, como en este caso, con una sensibilidad del 77-92%¹³. Los nódulos pulmonares pueden dar positivos a la captación de F- desoxifluoroglucosa al igual que en el cáncer de pulmón^{13,17}.

Los pacientes inmunocomprometidos presentan un amplio espectro de imágenes anormales en la radiografía y tomografía de tórax pudiendo presentar: nódulos únicos o múltiples, consolidación segmentaria, cavitación, neumonía bilateral, patrón masa, mixto o miliar difuso¹⁷.

Los métodos utilizados en el laboratorio para confirmar la infección son: el cultivo, la microscopía directa, la histopatología, la serología y la detección molecular. Una vez diagnosticada la criptococosis pulmonar se recomienda realizar una punción lumbar y estudiar el líquido cefalorraquídeo en todos los pacientes¹⁸. Si el paciente con enfermedad pulmonar es inmunocompetente, asintomático y tiene antígenos criptocócicos negativos o muy bajos, la punción lumbar podría obviarse³. En nuestro caso el paciente presentaba altos títulos de antígeno criptocócico en suero por lo que se realizó la punción lumbar obteniéndose un resultado de líquido cefalorraquídeo normal.

La biopsia de pulmón es la mejor opción diagnóstica cuando las muestras de esputo y lavadobroncoalveolar son negativas o no están disponibles. La misma puede ser percutánea, transbronquial, toracoscópica o

abierta, dependiendo de la disponibilidad, la experiencia y la ubicación de las lesiones⁴. En nuestro caso el paciente presentaba nódulos periféricos accesibles a la biopsia percutánea, realizándose bajo guía tomográfica y obteniendo buena muestra de material para anatomía patológica y cultivo.

La guía IDSA 2010¹⁸ para el manejo de la criptococosis meníngea en el paciente pediátrico no VIH y no trasplantado recomienda el tratamiento de inducción con anfotericina B (0,7-1 mg/kg/d) más 5-flucitosina (100 mg/kg/d cada 6hs vía oral) por 2 semanas seguido de una consolidación con fluconazol (6 mg/kg/d) por un mínimo de 8 semanas y luego terapia de mantenimiento con fluconazol (3 mg/kg/d) por al menos 6 a 12 meses. Para la criptococosis pulmonar pediátrica se recomienda el uso de fluconazol 6 a 12mg/kg/día vía oral por 8 a 12 meses. La persistencia de antígeno criptocócico positivo no es criterio de continuar el tratamiento.

En adultos no inmunocomprometidos con enfermedad pulmonar severa se recomienda administrar un tratamiento similar al de la infección del sistema nervioso central (SNC). Si el fluconazol no se encuentra disponible o está contraindicado se aceptan como alternativas Itraconazol 200 mg c/12 h vía oral, voriconazol 200 mg/12 h vía oral y posaconazol 400 mg c/12 h vía oral. La cirugía puede ser considerada para el diagnóstico o ante la persistencia de anomalías radiológicas y síntomas que no responden al tratamiento antifúngico. En pacientes no inmunocomprometidos con criptococosis pulmonar considerar una punción lumbar para descartar compromiso asintomático del SNC. Sin embargo, en huéspedes normales con nódulo pulmonar o infiltrado pulmonar asintomático, sin síntomas de SNC y antígeno criptocócico negativo o muy bajo en suero, la punción lumbar podría evitarse¹⁸.

En el caso presentado iniciamos tratamiento con itraconazol porque inicialmente no podíamos descartar histoplasmosis pulmonar. El mismo día de la biopsia desde microbiología nos confirmaron la presencia de levaduras en el directo, pero por apariencia podía corresponder a histoplasma. Luego con la confirmación diagnóstica y la sensibilidad del *Cryptococcus*, habiendo descartado compromiso del SNC, se rotó el antifúngico a fluconazol cumpliendo 10 meses de tratamiento.

Debe estudiarse la inmunidad en todo paciente con criptococosis. En el seguimiento debe hacerse contro-

les de laboratorio, perfil hepatograma, revisar que los niveles plasmáticos estén en rango terapéutico, y hacer seguimiento de la evolución de las imágenes¹⁹.

Conclusión

La criptococosis pulmonar es una patología poco sospechada en pacientes inmunocompetentes. Las imágenes pueden orientar el diagnóstico, pero la búsqueda etiológica es fundamental para confirmarlo, siendo de gran utilidad la punción biopsia guiada por tomografía para la toma de muestra para anatomía patológica y cultivo. La confirmación del diagnóstico permite realizar el tratamiento adecuado para cada situación.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a Enrique Casanueva, Viviana Vilches de bacteriología y a Gloria Pineda de micología del Hospital Universitario Austral.

Referencias

1. Chang C, Sorrell T, Chen S. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(05):681-91. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1562895>.
2. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E, et al. Cryptococcosis: Population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis*. 1999;179(2):449-54. <http://dx.doi.org/10.1086/314606>.
3. Yamamura D, Xu J. Update on pulmonary cryptococcosis. *Mycopathologia*. 2021;186(5):717-28. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-021-00575-9>.
4. Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects. *Med Mycol*. 2019;57(2):133-50. <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myy086>.
5. Hirsch B, Hannig K, Yáñez P. Meningoencefalitis por cryptococcus: Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr*. 2000;71(4):335-9.
6. Da Silva BK, Freire AK, Bentes Ados S, et al. Characterization of clinical isolates of the *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex from the Amazonas State in Brazil. *Rev Iberoam Micol*. 2012;29(1):40-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2011.05.003>.
7. Lizarazo J, Escandon P, Agudelo CI, Castañeda E. Cryptococcosis in Colombian children and literature review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(6):797-804.
8. Cortés J, Kral A, Wilson G. Criptococosis en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso: una serie de casos. *Rev Chil Infectol*. 2018;35(4):420-3. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000400420>.
9. Berejnoi A, Taverna CG, Mazza M, et al. First case report of cryptococcosis due to *Cryptococcus decagattii* in a pediatric patient in Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0419-2018>.
10. Gao LW, Jiao AX, Wu XR, et al. Clinical characteristics of disseminated cryptococcosis in previously healthy children in China. *BMC Infect Dis*. 2017;17:359. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2450-5>.
11. Grimshaw A, Palasanthiran P, Huynh J, Marais B, Chen S, McMullan B. Cryptococcal infections in children: retrospective study and review from Australia. *Future Microbiol*. 2019;14(18):1531-44. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2019-0215>.
12. Kaur H, Gupta P, Paliana R, et al. Trend of pediatric cryptococcosis in a tertiary care centre and review of literature. *Indian J Med Microbiol*. 2023;43:18-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmmb.2022.11.002>.
13. Cecilia C, De Luca Silvina T, Laura J, Mariana C, Vaňek Emilia E. Estudio PET-TC en patología inflamatoria-infecciosa. *Rev argent radiol*. 2012;76:127-32.
14. Speed BR, Kaldor J. Rarity of cryptococcal infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(5):536-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199705000-00024>.
15. Severo CB, Gazzoni AF, Severo LC. Capítulo 3: criptococose pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2009;35(11):1136-44. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-371320090011100012>.
16. Xie LX, Chen YS, Liu SY, Shi YX. Pulmonary cryptococcosis: comparison of CT findings in immunocompetent and immunocompromised patients. *Acta Radiol*. 2015;56(4):447-53. <http://dx.doi.org/10.1177/0284185114529105>.
17. Xiong C, Lu J, Chen T, Xu R. Comparison of the clinical manifestations and chest CT findings of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent and immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-022-02175-9>.
18. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291-322. <http://dx.doi.org/10.1086/649858>.
19. Li H, Ma Y, Zeng Z, Luo L, Li T, Zeng H, et al. Follow-up of surgical or nonsurgical patients with pulmonary cryptococcosis: A real-world study. *Infect Drug Resist*. 2022;15:3669-81. <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s352966>.