

Criptococosis y linfocitopenia T CD4 idiopática: Reporte de un caso

Daniel Martin Arsanios^{1,2}, Elías Quintero-Muñoz^{1,3,*}, Tatiana Echeverry Diaz⁴, José Muñoz Castaño⁵, Juan Bohórquez⁶, Cristian Mesa^{1,7}, María Fernanda Estupiñán^{1,8}, Daniel Cabezas⁹, Andres Felipe Barragan¹⁰

Resumen

La linfocitopenia T CD4 idiopática (LCI) es un síndrome clínico inusual que se caracteriza por un déficit de células T CD4+ circulantes en ausencia de infección por VIH u otra condición de inmunosupresión. Los pacientes con dicha enfermedad pueden presentarse asintomáticos o con infecciones oportunistas, las más frecuentes son por criptococo, micobacterias o virales como herpes zoster. Presentamos el caso de un hombre de 32 años, sin antecedentes, en quien se descartó infección por retrovirus, con recuento de linfocitos T CD4+ menor a 300 células/m³; se diagnosticó LCI posterior al diagnóstico de criptococomas cerebrales mediante hallazgos imagenológicos los cuales fueron congruentes con estudios microbiológicos.

Palabras clave: Linfocitopenia T CD4 idiopática. Criptococosis cerebral. Criptococosis meníngea, *Cryptococcus neoformans*.

Cryptococcosis and idiopathic CD4 T lymphocytopenia: A case report.

Summary

Idiopathic CD4 T lymphocytopenia (ICL) is an unusual clinical syndrome characterized by a deficit of circulating CD4 + T cells in the absence of HIV infection or another immunosuppression condition. Patients with this disease may present asymptomatic or with opportunistic infections, the most frequent are cryptococcosis, mycobacteria or viral such as herpes zoster. We present a case of a 32-year-old man with no prior disease, in whom retrovirus infection was discarded, with CD4 + T lymphocyte count less than 300 cells/m³; ICL was diagnosed after the diagnosis of brain cryptococomas by imaging findings which were consistent with microbiological studies.

Keywords: Idiopathic CD4 T lymphocytopenia. Cerebral cryptococcosis. Meningeal cryptococcosis. *Cryptococcus neoformans*.

Introducción

La linfocitopenia T CD4+ idiopática (LCI) es una rara enfermedad que se caracteriza por un inexplicable déficit de células T CD4 circulantes y suele diagnosticarse posterior a presentar infecciones oportunistas^{1,2}. Fue definida por primera vez como una nueva entidad en 1992 por la organización de centros para control de enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), quienes establecieron los siguientes criterios para su diagnóstico: recuento de linfocitos T CD4+ menor a 300 células/m³, o menos del 20% del total de linfocitos, ante la ausencia de infección por virus inmunodeficiencia humana (VIH) u otra condición que conlleve a inmunosupresión. Su espectro de presentación es muy amplio, varía desde un cuadro clínico asintomático hasta síntomas

secundarios a enfermedades definitivas de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)³. No existe un tratamiento específico para esta enfermedad salvo el control de infecciones y profilaxis según el conteo de CD4+ y de acuerdo a las recomendaciones dadas para VIH⁴⁻⁶.

Presentación del Caso

Hombre de 32 años, agricultor, con antecedente de exposición a excremento de palomas y heno de establo, con cuadro clínico de 3 meses de evolución consistente en cefalea global, asociado a picos febriles intermitentes no cuantificados y disartria; por persistencia de los síntomas y aumento de la cefalea desde una intensidad 6/10 a 10/10 en la escala análoga visual del dolor (EVA) decide consultar. En urgencias se

1 Médico, Universidad de La Sabana - Chía, Colombia.

2 <https://orcid.org/0000-0002-5432-4401>

3 <https://orcid.org/0000-0002-4426-4310>

4 Internista, Hospital Universitario de La Samaritana - Bogotá, Colombia.
<https://orcid.org/0000-0002-6431-213X>

5 Médico, Hospital Universitario de La Samaritana - Bogotá, Colombia.
<https://orcid.org/0000-0001-9857-7163>

6 Médico, Fundación Universitaria Juan N. Corpas - Bogotá, Colombia.
<https://orcid.org/0000-0003-0950-5876>

7 <https://orcid.org/0000-0003-0459-7791>

8 <https://orcid.org/0000-0002-7381-8554>

9 <https://orcid.org/0000-0002-3088-5140>

10 <https://orcid.org/0000-0001-8495-2428>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eliasquintero121@gmail.com

Universidad de La Sabana Chía. Teléfono +57 311 2388078

Recibido: 12/02/2020; Aceptado: 28/05/2020

Cómo citar este artículo: D.M. Arsanios, et al. Criptococosis y Linfocitopenia T CD4 idiopática: Reporte de un caso. Infectio 2021; 25(1): 49-54

realizó imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral, evidenciando lesiones hiperintensas en núcleos basales sin efecto de masa (Ver Figura 1), por lo que se solicitaron estudios complementarios que reportaron prueba de VIH y prueba no treponémica (VDRL) no reactivos, estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) con antígeno de criptococo positivo y presión de apertura elevada, valor de 30 mmH₂O (Ver Tabla 1), dado lo anterior se consideró cuadro compatible con criptococomas cerebrales, además de criptococosis meníngea (signos de irritación meníngea más los hallazgos en líquido cefalorraquídeo). Se inició manejo con anfotericina B liposomal 4 mg/kg/día y fluconazol 400 mg cada 12 horas (con indicación de flucitosina, aun así, no se contaba disponibilidad del medicamento institucionalmente)⁷, con posterior disminución absoluta de cefalea y disartria. Se realizaron estudios complementarios, tomografía de tórax y de abdomen contrastados sin lesiones sugestivas de criptococomas, estudios para inmunodeficiencia con inmunoglobulinas A, G y M, normales; recuento de CD4 en dos tomas diferentes de 264 células/m³ y 284 células/m³, *Toxoplasma gondii* IgM e IgG positivas considerándose seroconversión posterior a exposición en paciente inmunocompetente, y hemocultivos sin presencia de fungemia. Al completar dos semanas de tratamiento se realizó nuevo estudio de LCR, que evidenció persistencia de la positividad del antígeno de criptococo, por lo que se realizó el cambio de fluconazol a flucitosina 100 mg/kg día para continuar la fase de inducción (ya se contaba con el recurso). Finalmente, posterior a 1 mes de tratamiento, se realizó IRM de control que evidenció involución de las lesiones (Figura 2) y completó 6 semanas de inducción con adecuada respuesta clínica y paraclínica (LCR negativo), se dio inicio a fluconazol oral 400 mg/día como fase de consolidación con indicación a 6 meses y evaluar por consulta externa; adicionalmente fue llevado a biopsia de ganglio basal por estereotáxica en donde se descartó proceso neoplásico y se evidenciaron cambios de tipo desmielinizante seguramente asociados a leucoencefalopatía por inmunodeficiencia y encefalitis por criptococo. Se realizaron coloraciones especiales PAS y Ziehl Neelsen que fueron negativos, sin embargo, los cultivos fueron positivos para *Cryptococcus neoformans neoformans* (Ver Figura 3).

Discusión

Las infecciones oportunistas en pacientes VIH negativo o sin uso de inmunosupresores son inusuales. La LCI es un síndrome poco frecuente, abarca diferentes trastornos que conllevan a una inexplicable depleción de células T CD4⁺⁸⁻¹⁰. Luego de 26 casos reportados a partir de 1989 de infecciones oportunistas en ausencia de infección por el VIH u otro estado de inmunosupresión, relacionadas a Linfocitopenia CD4+ persistente, la CDC propuso, en 1992, la LCI como una nueva entidad, y la definió como un recuento de linfocitos T CD4+ menor a 300 células/m³, o menos del 20% del total de linfocitos, ante la ausencia de infección por VIH u otra condición conlleva a inmunosupresión⁵, criterios con los que contaba el paciente.

La LCI es una enfermedad heterogénea cuya causa no es un agente transmisible⁴, sin predilección por sexo ni edad, con presentación media de 43 años¹¹. La fisiopatología de la LCI no es totalmente clara, se considera que varias alteraciones a nivel inmunológico y genético conllevan a la depleción de células T CD4+. En primera instancia se buscó algún agente infeccioso transmisible, el cual en múltiples estudios no se ha podido determinar^{4,9,12-14}. Una búsqueda extensa de agentes virales por medio de pruebas serológicas, cultivos y PCR fueron negativas. Aun así, un estudio publicado por Garry *et al.* demostró un efecto citopático de las células mononucleares de sangre periférica de un paciente con LCI co-cultivado con una línea celular linfoblastoide, e identificó partículas retroviricas de tipo A. En este estudio, los sueros de 8 de 13 pacientes con LCI reaccionaron mediante inmunotransferencia con estas partículas retrovirales, mientras que los sueros de control permanecieron negativos¹⁵.

El espectro clínico de esta enfermedad varía desde un cuadro asintomático hasta la presentación de infecciones, autoinmunidad o malignidad^{19,16}. Las infecciones oportunistas representan la forma más común de presentación, siendo la criptococosis las más prevalente, sin embargo, existen otras infecciones como aquellas causadas por micobacterias y herpes zoster que también pueden debutar en el espectro de

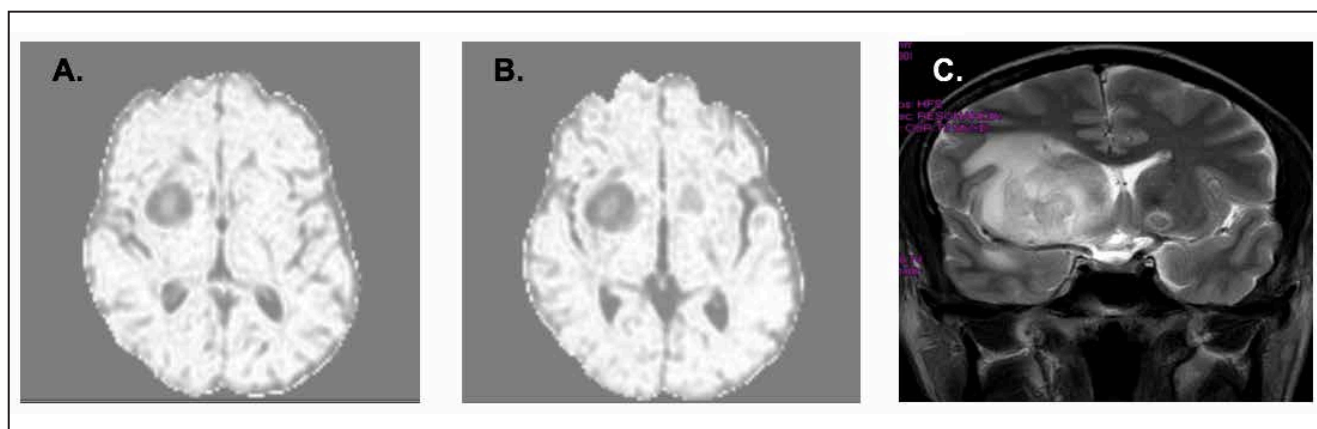


Figura 1. A, B y C: Resonancia cerebral contrastada: Secuencia DWI, corte axial (A y B) y secuencia T2, corte coronal (C). Se evidencian lesiones hiperintensas en núcleos basales bilaterales, la de mayor tamaño en región basal derecha, no generan efecto masa y tampoco desplaza línea media, tiene realce incompleto tras administración de medio de contraste.

Tabla 1. Cronología de estudios realizados durante la hospitalización.

	A	B	C	D
Fecha	13/02/2019	18/02/2019	01/03/2019	07/03/2019
Líquido Cefalorraquídeo				
Presión de apertura	30 cmH2O	26 cmH2O	26 cmH2O	17 cmH2O
Cultivo para criptococo	Positivo *	Positivo*	Positivo*	Negativo
Antígeno para <i>Cryptococcus neoformans</i>	Positivo			
Sensibilidad a Anfotericina B 1 (Difusión en agar. CMI < 1,0 mg/mL)	Sensible	Sensible	Sensible	-
LCR	Límpido	Límpido	Límpido	Límpido
Color	Ligeramente xantocrómico	Xantocrómico	Incoloro	Ligeramente xantocrómico
Leucocitos (m3)	206	137	64	50
Neutrófilos (%)	29	13	3	0
Linfocitos (%)	71	87	64	100
Eritrocitos (m3)	0	1000	0	0
Frescos (%)	0	95	0	0
Crenados (%)	0	5	0	0
Proteínas totales (mg/dl)	304.64	261.8	224.74	238.18
Glucosa LCR (mg/dl)	2	5	7	16
Coloración Gram	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Tinta China	Negativo para levaduras	Negativo para levaduras	Negativo para levaduras	Negativo para levaduras
Prueba no treponémica (VDRL-Venereal disease Research Laboratory)	No reactivo	No reactiva	No reactivo	No reactivo
Otros estudios				
Glucosa sérica (mg/dl)	82	104	94	84
Hemocultivos	Negativo para infección por hongos			
Recuento de linfocitos T CD4 + (células /m3)			264	284

*Cultivo positivo para *Cryptococcus neoformans neoformans* sensible a Anfotericina

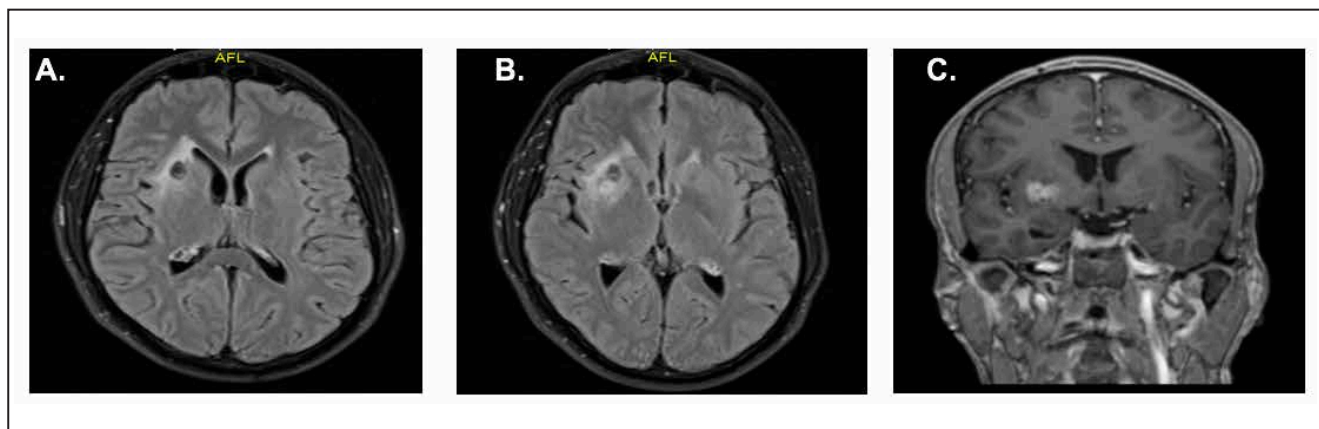


Figura 2. A, B y C: Resonancia cerebral contrastada: Secuencia FLAIR, corte axial (A y B) y T1 contrastada, corte coronal (C), posterior a 1 mes de tratamiento. Se evidencia lesiones hiperintensas en núcleos basales bilaterales, la de mayor tamaño en región basal derecha de bordes irregulares que realza con el medio de contraste en su parte más externa, con edema perilesional sin desviación de la línea media, correspondiente a reacción inflamatoria por criptococoma.

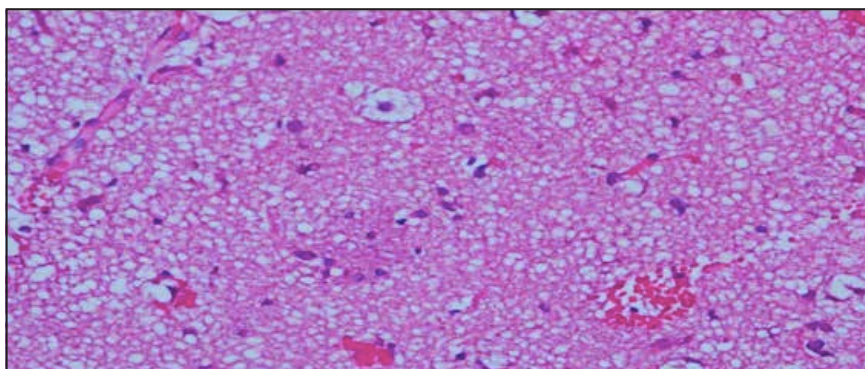


Figura 3: Histopatología de lesión gangliobasal derecha que evidencian cambios de tipo desmielinizante asociados a leucoencefalopatía por inmunodeficiencia y encefalitis por criptococo (Triángulo); los cambios desmielinizantes corresponden a infiltrado inflamatorio perivascular con productos de degradación de la mielina y astrocitos reactivos. Adicionalmente se evidencia material hemorrágico y hemorragias multifocales comprometiendo el tejido nervioso (Flechas). Se realizaron coloraciones especiales PAS y Ziehl Neelsen que fueron negativos, sin embargo los cultivos fueron positivos para *Cryptococcus neoformans neoformans*.

una LCI. En contexto de una criptococosis, las manifestaciones en sistema nervioso central son las más comunes; las manifestaciones en piel o hueso indican en la mayoría de casos infección diseminada¹³.

En el caso presentado, el paciente debutó con la infección oportunista más común en esta rara enfermedad; se revisaron numerosos reportes de caso, en los cuales se observó que la principal manifestación clínica fue cefalea, en los 7 reportes de caso revisados se presentó en el 100% meningitis, pero en uno de estos casos el paciente permaneció asintomático. Entre otras manifestaciones clínicas se encontraron: fiebre, alteración del estado de conciencia y compromiso de pares craneales. En cuento a los hallazgos al examen físico predominaron la fiebre y signos de irritación meníngea^{13,17-20}.

En la Tabla 2 se resumen las características de casos con LCI y criptococosis similares a este informe. Se puede evidenciar un recuento de linfocitos T CD4+ menores a 300 células/m³, sin embargo, impresiona que todos presentaban recuentos menores a 200 células /m³. En comparación, todos manifestaban cefalea al ingreso, algunos de ellos también con síntomas visuales, sin embargo, sólo en este caso se vio compromiso a nivel del lenguaje, manifestado como disartria. Se evidencia además un patrón de edad prevalente entre la tercera y cuarta década de la vida, éste hallazgo puede verse relacionado con la actividad laboral a estas edades, cómo se ve reflejado en el caso 9, un hombre de 42 años quien previo a la infección se vio expuesto a un establecimiento con palomas²¹.

Adicionalmente, este caso tiene un valor agregado dado los hallazgos de criptocomas cerebrales con confirmación por patología de *Cryptococcus neoformans*, ya que estas manifestaciones se asocian más a *Cryptococcus gattii*^{22,23}. Según un informe realizado en un periodo de 20 años en Colombia la infección por *Cryptococcus gattii* sólo constituye el 3.1%. Por otra parte, llama la atención que el grupo de edad más prevalente se encuentra entre los 26 a 40 años, destacando una prevalencia por parte del género masculino, siendo el SIDA

el factor de riesgo más importante. En Colombia los departamentos más afectados son Bogotá D.C., Antioquia, Norte de Santander y Valle, sin embargo, puede deberse a que poseen mayor infraestructura y recursos para la realización de estudio microbiológico y seguimiento²⁴.

El tratamiento de la LCI consiste en profilaxis y manejo de dichas infecciones oportunistas según los protocolos de recomendaciones actuales para pacientes con VIH⁷, cabe aclarar que no existen guías de recomendaciones específicas para la LCI. Se han planteado tratamientos específicos para la LCI como la Interleucina-2 y trasplantes de medula ósea²⁵⁻³⁰; empero, se deben completar ensayos clínicos para demostrar su efectividad en esta enfermedad.

El pronóstico de estos pacientes depende de la evolución del conteo de linfocitos, la mayoría de los casos se estabilizan en niveles bajos, otro porcentaje normalizan el conteo de células^{3,31}; y el principal factor de riesgo es un conteo <150 células/m³ en donde las infecciones oportunistas son la principal causa de mortalidad¹².

Conclusión

La LCI es una enfermedad infrecuente y poco estudiada debido a que sus manifestaciones clínicas dependen de su relación con infecciones oportunistas. Se conocen pocos casos a nivel mundial, sin embargo, la baja frecuencia puede ser consecuencia del subdiagnóstico, teniendo en cuenta las limitaciones para identificación microbiológica y de estudios inmunológicos. Cabe resaltar que el agente infeccioso más prevalente en la LCI es el criptococo, por lo que ante cualquier manifestación de infección por este hongo, en ausencia de inmunosupresión conocida, debe plantearse como diagnóstico diferencial la LCI, ya que predice un resultado favorable. En pacientes con criptococosis y LCI no existe un consenso respecto a la duración de la terapia antimicótica de mantenimiento, siendo debatible el uso de antimicóticos de por vida debido a baja tasa de recaídas.

Tabla 2. Comparación clínica y conteo de CD4 de 16 pacientes con LCI y criptococosis meningea. Adaptación de Zonios et al.²¹
Abreviación: SNC. Sistema Nervioso Central.

Reporte de Caso	Síntomas Principales			Edad en años	Género	Sitio de Infección	Linfocitos T CD4 + (células /m3)	
	Cefalea	Disartria	Síntomas visuales				Primera muestra	Ultima Muestra
Martin et al	Si	Si	No	32	M	SNC	264	268
Zonios et al. Caso 2. ²¹	Si	No	Si	37	F	SNC y Sangre	114	181
Zonios et al. Caso 3. ²¹	Si	No	Si	41	M	SNC	60	65
Zonios et al. Caso 4. ²¹	Si	No	No	44	F	SNC	160	220
Zonios et al. Caso 5. ²¹	Si	No	No	31	M	SNC	139	192
Zonios et al. Caso 6. ²¹	No	No	No	46	F	SNC	22	53
Zonios et al. Caso 8. ²¹	Si	No	No	85	F	SNC	63	99
Zonios et al. Caso 9. ²¹	Si	No	Si	42	M	SNC	64	50
Zonios et al. Caso 11. ²¹	Si	No	Si	45	F	SNC	7	13
Matthew et al. ²⁰	Si	No	No	42	M	SNC	90	80
Duncan et al. ³	Si	No	Si	40	M	SNC, Sangre	80	80
Duncan et al. ³	Si	No	No	68	F	SNC, Sangre, Urinario	20	63
Sharma et al. ³²	Si	No	No	50	H	SNC	203	124
Pranav et al. ³³	Si	No	No	30	F	SNC	235	260
Sancesario et al. ¹⁸	No	No	No	64	M	SNC	273	-
Tsalik et al. ¹⁹	No	No	No	62	M	SNC, Pulmonar	11	49

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan identificar al paciente

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan identificar al paciente.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El consentimiento informado reposa en poder de los autores.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la publicación del presente caso.

Certificamos que el artículo no ha sido publicado en otros medios de comunicación y tampoco ha sido sometido ni se someterá a otra revista para su consideración, mientras se encuentre en revisión y se decida al respecto por parte del Equipo Editorial de la Revista.

Fuentes de financiación. El presente artículo se desarrolló con recursos propios de los autores. No hubo ningún aporte financiero por parte de los hospitales o universidades de origen de los autores.

Bibliografías

1. Yarmohammadi H, Cunningham-Rundles C. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: Pathogenesis, etiologies, clinical presentations and treatment strategies. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017;119(4):374–8.
2. Thornton CS, Larios O, Grossman J, Griener TP, Vaughan S. Pulmonary *Cryptococcus* infections as a manifestation of idiopathic CD4 lymphocytopenia: Case report and literature review. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Oct 17 [cited 2020 Apr 11];19(1):862. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31623573>
3. Duncan RA, von Reyn CF, Alliegro GM, Toossi Z, Sugar AM, Levitz SM. Idiopathic CD4+ T-Lymphocytopenia -- Four Patients with Opportunistic Infections and No Evidence of HIV Infection. *N Engl J Med.* 1993 Feb 11;328(6):393–8.
4. Smith D, Neal J, Holmberg S. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. *N Engl J Med.* 1993;329(24).
5. Centers for Disease Control (CDC). Unexplained CD4+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1992 Jul 31;41(30):541–5.
6. Brooks JP, Ghaffari G. Idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Allergy Asthma Proc.* 2016 Nov 1;37(6):501–4.
7. 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 [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2020 Apr 11];50(3):29–322. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=20047480>
8. Luo L, Li TS. Idiopathic CD4 lymphocytopenia and opportunistic infection - An update. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008;54(3):283–9.
 9. Esmadi M, Steinmann W, Ahmad D. Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: Spectrum of opportunistic infections, malignancies, and autoimmune diseases. *Avicenna J Med*. 2013;3(2):37.
 10. Ostrowski M, Salit IE, Gold WL, Sutton D, Montpetit ML, Lepine D, et al. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia in two patients. *CMAJ [Internet]*. 1993 Dec 1 [cited 2020 Apr 11];149(11):1679–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8242507>
 11. Des Jarlais DC, Friedman SR, Marmor M, Mildvan D, Yancovitz S, Sotheran JL, et al. CD4 lymphocytopenia among injecting drug users in New York City. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 Jul;6(7):820–2.
 12. Régent A, Autran B, Carcelain G, Cheyrier R, Terrier B, De Meylder BC, et al. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: Clinical and immunologic characteristics and follow-up of 40 patients. *Med (United States)*. 2014;93(2):61–72.
 13. Zonios D, Falloon J, Bennett J, Shaw P, Chaitt D. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: Natural history and prognostic factors. *Blood*. 2008;112(2):287–94.
 14. Roger PM, Bernard-Pomier G, Counillon E, Breitmayer JP, Bernard A, Dellamonica P. Overexpression of Fas/CD95 and Fas-induced apoptosis in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Clin Infect Dis*. 1999 May;28(5):1012–6.
 15. Garry RF, Fermin CD, Kohler PF, Markert ML, Luo H. Antibodies against retroviral proteins and nuclear antigens in a subset of idiopathic CD4+ T lymphocytopenia patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996 Jul 1;12(10):931–40.
 16. Iwase T, Ojika K, Katada E, Mitake S, Nakazawa H, Matsukawa N, et al. An unusual course of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jun 1;64(6):788–91.
 17. Coote JD, Dixon AM, O'Brien BE, Steele RW. Headache and Lethargy in a 6-Year-Old. *Clin Pediatr (Phila) [Internet]*. 2018 Oct 3 [cited 2020 Apr 11];57(11):1356–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29719985>
 18. Sancesario G, Palmieri G, Viola G, Fontana C, Perfetti A, Anemona L, et al. Difficulty diagnosing chronic cryptococcal meningitis in idiopathic CD4+ lymphocytopenia. *Neurol Sci [Internet]*. 2011 Jun 8 [cited 2020 Apr 26];32(3):519–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-011-0496-5>
 19. Tsalik EL, Jaggars LB. Life-threatening asymptomatic incidentaloma: A case report of idiopathic CD4 lymphocytopenia and opportunistic infections. *Am J Med Sci [Internet]*. 2010 Aug [cited 2020 Apr 11];340(2):158–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581653>
 20. Cheung MC, Rachlis AR, Shumak SL. A cryptic cause of cryptococcal meningitis. *CMAJ [Internet]*. 2003 Feb 18 [cited 2020 Apr 11];168(4):451–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591788>
 21. Zonios DI, Falloon J, Huang CY, Chaitt D, Bennett JE. Cryptococcosis and idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(2):78–92.
 22. Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis [Internet]*. 1995 Jul [cited 2020 Apr 11];21(1):28–34; discussion 35–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7578756>
 23. Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanoumou K, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: Influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis [Internet]*. 1995 [cited 2020 Apr 11];20(3):611–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=7756484>
 24. Escandón P, Lizarazo J, Agudelo CI, Castañeda E. Cryptococcosis in Colombia: Compilation and analysis of data from laboratory-based surveillance. *J Fungi*. 2018 Mar 1;4(1).
 25. Warnatz K, Draeger R, Schlesier M, Peter HH. Successful IL-2 therapy for relapsing herpes zoster infection in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Immunobiology*. 2000 Aug;202(2):204–11.
 26. Zonios D, Sheikh V, Sereti I. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: a case of missing, wandering or ineffective T cells. *Arthritis Res Ther*. 2012 Aug 31;14(4):222.
 27. Wilhelm T, Weissinger F, Kunzmann V, Muller JG, Fahey JL. Idiopathic CD4+ T cell lymphocytopenia evolving to monoclonal immunoglobulins and progressive renal damage responsive to IL-2 therapy. *Clin Immunol*. 2001 May;99(2):298–304.
 28. Trojan J, Collins R, Khan DA. Safety and efficacy of treatment using interleukin-2 in a patient with idiopathic CD4(+) lymphopenia and *Mycobacterium avium-intracellulare*. *Clin Exp Immunol*. 2009 Jun;156(3):440–5.
 29. Cervera C, Fernández-Avilés F, de la Calle-Martin O, Bosch X, Rovira M, Plana M, et al. Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe idiopathic CD4+ lymphocytopenia. *Eur J Haematol*. 2011 Jul;87(1):87–91.
 30. Petersen EJ, Rozenberg-Arska M, Dekker AW, Clevers HC, Verdonck LF. Allogeneic bone marrow transplantation can restore CD4+ T-lymphocyte count and immune function in idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia. *Bone Marrow Transplant*. 1996 Oct;18(4):813–5.
 31. O'Brien TR, Diamondstone L, Fried MW, Aledort LM, Eichinger S, Eyster ME, et al. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia in HIV seronegative men with hemophilia and sex partners of HIV seropositive men. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Am J Hematol*. 1995 Jul;49(3):201–6.
 32. Sharma A, Lal V, Modi M, Khurana D, Bal S, Prabhakar S. Idiopathic CD4 lymphocytopenia presenting as refractory cryptococcal meningitis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010 Apr 1;13(2):136–8.
 33. Ish P, Singh H, Anuradha S, Dewan R. Idiopathic CD4 lymphocytopenia presenting as cryptococcal meningitis. *Astrocyte [Internet]*. 2015 Oct 26 [cited 2020 Apr 26];2(1):38. Available from: <http://www.astrocyte.in/text.asp?2015/2/1/38/168253>