

LESÕES NEUROLÓGICAS NA BLASTOMICOSE SUL-AMERICANA

ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DE 14 CASOS

WALTER C. PEREIRA *

AÇUCENA RAPHAEL **

JAMIL SALLUM ***

Numerosos trabalhos têm sido publicados relatando o acometimento do sistema nervoso central pela *Paracoccidioides brasiliensis*, modificando o conceito de que este tecido seria terreno pouco propício à proliferação do fungo.

A maioria dos autores, contudo, assinala que a localização nervosa da blastomicose sul-americana é bastante rara^{1, 2, 3, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}. Alguns chamam a atenção para o fato de, mesmo nas formas generalizadas da moléstia, não existirem lesões neurológicas freqüentes, sugerindo certo grau de resistência do tecido nervoso ao parasita^{1, 7, 13}.

Azevedo¹, em 1949, registrou 3 casos de comprometimento do sistema nervoso em 11 necropsias de pacientes portadores de formas generalizadas da moléstia de Lutz (27,27%). Pinto Lima¹⁴, em 1952, refere apenas um caso de acometimento do neuro-eixo em 32 necropsias de paracoccidioidomicose, realizadas até aquela ocasião no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Del Negro⁷, completando o estudo desse material até 1960, em mais 56 necropsias de doentes blastomicóticos, encontrou 7 casos com lesões neurológicas. Reunindo os casos destes dois autores, conclui-se que em 88 autopsias de blastomicose sul-americana, realizadas até 1960 no serviço mencionado, haviam sido observados 8 casos com acometimento do sistema nervoso (9,99%).

O presente trabalho é o relato da revisão de todo o material necroscópico de paracoccidioidomicose, existente no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo até setembro de 1964. Até esta ocasião foram feitas cerca de 71.000 autopsias, entre as quais 145 de pacientes portadores de blastomicose sul-americana; destes, 14 apresentavam lesões do sistema nervoso central (9,65%).

A invasão das estruturas nervosas pelo *Paracoccidioides brasiliensis* é secundária. A partir de lesões primitivas, localizadas geralmente na mucosa buco-faríngea, os parasitas ganham a via linfática e, posteriormente, a san-

Trabalho feito no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Constantino Mignone): * Neurocirurgião-Assistente da Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa); ** Assistente de Clínica Dermatológica (Prof. Sebastião A. P. Sampaio); *** Assistente do Departamento de Anatomia Patológica.

SS	Pele	Boca	Língua	Amígd.	Faringe	Laringe	Esófago	Traquéia	Pulmões	Intest.	Baço	Gânglios	Suprar.
16199*	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-
34296	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-
34892**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37363	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
41017	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+
43036	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
44351	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+
50555	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
50757	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51579	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58079	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
59287	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-
61736	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
66587	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-

Quadro 1 — Lesões simultâneas em outros órgãos em 14 casos de blastomicose do sistema nervoso central: os casos * e ** já foram publicados anteriormente por Maffei¹³ e por Del Nero e col.¹⁴, respectivamente.

guínea, distribuindo-se aos mais diversos setores do organismo^{4, 5, 6}. O quadro 1 mostra a concomitância de lesões paracoccidióidicas em outros órgãos, nos 14 casos de pacientes com comprometimento do sistema nervoso.

Examinando o referido quadro, verifica-se que em dois casos (SS-34.892 e SS-51.579) não foram evidenciadas lesões paracoccidióidicas ativas em qualquer outro órgão além do sistema nervoso. Ambos, segundo Cunha Motta⁶, devem ser considerados como formas orgânicas isoladas da moléstia, à semelhança do que ocorre na tuberculose do adulto em que as lesões primárias já sofreram processo de cicatrização, persistindo uma única localização metastática. Nos demais casos foram encontradas lesões em outros locais, assim distribuídas: pulmões em 64,29%; gânglios linfáticos em 50,0%; glândulas suprarrenais em 37,71%, laringe e pele em 28,50%; bôca e faringe em 21,42%; língua e amígdalas em 14,28% e esôfago, traquéia, intestinos e baço em 7,14% dos casos.

Analisando ainda o quadro 1, nota-se que na maioria dos casos, além dos já citados como formas isoladas, o comprometimento do sistema nervoso central não foi acompanhado de lesões orgânicas disseminadas, apresentando-se como localização preferencial do processo. Tal fato contrapõe-se às observações, nessas e de outros autores, de pacientes com formas generalizadas da moléstia, nos quais o sistema nervoso é poupado quase isoladamente^{1, 8, 13}.

As lesões neurológicas determinadas pelo *Paracoccidioides brasiliensis* podem localizar-se tanto nas meninges como no parênquima nervoso propriamente dito. Nos 14 casos por nós estudados, as lesões distribuíram-se conforme o quadro 2:

Leptomeningite basal	3 casos
Leptomeningite basal + raqueana	1 caso
Leptomeningite basal + convexidade	1 caso
Granulomas encefálicos solitários	5 casos
Granulomas encefálicos múltiplos	4 casos

Quadro 2 — Distribuição das lesões em 14 casos de comprometimento do sistema nervoso na blastomicose sul-americana.

Contrariamente ao que assinalam Lacaz e col.¹¹, as lesões parenquimatosas foram mais numerosas em nosso material do que as meningíticas (9 e 5 casos, respectivamente). Não foram evidenciadas associações entre lesões das meninges e do parênquima nervoso em grau apreciável. Apenas em um caso (SS-37.363) havia nítido comprometimento meníngeo ao lado de granulomas encefálicos, e assim mesmo na sua imediata vizinhança.

Nos 5 casos de meningite, as leptomeninges da base do encéfalo apresentavam-se tomadas pelo processo inflamatório, havendo também intenso comprometimento das meninges e raízes raqueanas no caso SS-34.892, assim como da superfície convexa do cérebro no caso SS-44.351.

As lesões parenquimatosas encefálicas apresentaram-se sob a forma de granulomas solitários ou múltiplos. Os primeiros ocorreram em 5 casos, localizando-se dois nos hemisférios cerebrais, um no cerebelo, um na ponte e um no bulbo. Granulomas múltiplos foram encontrados em 4 casos, situando-se, como mostra o quadro 3, nos hemisférios cerebrais, tálamo e cerebelo.

Em nosso material predominou, portanto, a localização cerebral (6 casos). Para Dominguez⁹, são mais freqüentes os granulomas paracoccidióidicos no cerebelo e na ponte.

Não encontramos, em nossa revisão, referência a lesões específicas do parênquima medular. Na bibliografia consultada também não está registrado nenhum caso, anatomopatologicamente comprovado, de comprometimento do tecido nervoso medular pelo *Paracoccidioides brasiliensis*^{2, 3, 11, 17}.

Os aspectos anatomopatológicos das lesões encontradas na neuroblastomose já foram descritos por outros autores^{1, 7, 9, 13}. Nossas observações confirmam, em linhas gerais, as suas descrições.

Granulomas solitários	SS-34.296 — Cérebro (região parietal esquerda)
	SS-41.017 — Bulbo
	SS-50.555 — Ponte
	SS-58.079 — Cerebelo (hemisfério direito)
	SS-59.287 — Cérebro (região parietal direita)
Granulomas múltiplos	SS-37.363 — Cérebro (regiões frontal e temporal direitas e parietal e occipital esquerdas) e tálamo esquerdo
	SS-43.036 — Cérebro (ambos hemisférios)
	SS-51.579 — Cérebro (região fronto-parietal esquerda)
	SS-66.587 — Cérebro (região fronto-parietal esquerda) e cerebelo (hemisfério esquerdo)

Quadro 3 — Localização dos granulomas em 9 casos de blastomiose do parênquima encefálico.

A leptomeningite blastomioscótica tem marcada predileção pela base do encéfalo. O infiltrado inflamatório preenche as cisternas basais e pode propagar-se até à fissura de Sylvius¹³. Mais raramente são acometidas as meninges da convexidade do cérebro ou do canal raqueano. Macroscopicamente encontra-se material gelatinoso, granuloso ou filamentosos, de cor esbranquiçada, disposto difusamente ou sob forma de grânulos sobre a superfície da pia-aracnóide. Histologicamente apresenta-se como processo inflamatório do tipo produtivo com formação de granulomas, podendo adotar também forma difusa¹³. Os elementos que constituem este infiltrado inflamatório são representados principalmente por células histiocitárias, com arranjo difuso ou formando tubérculos epitelióides; é muito freqüente a presença de gigantócitos do tipo Langhans, contendo ou não parasitas fagocitados. Outros elementos importantes deste infiltrado são os linfócitos

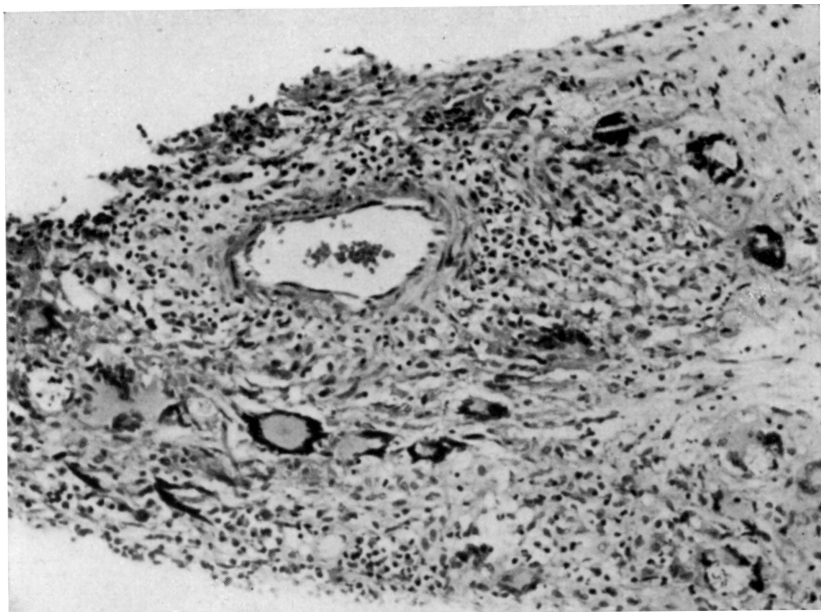


Fig. 1 — (SS-61.736) Meningite paracoccidióica. Infiltrado inflamatório característico ao redor de um vaso sanguíneo (H. E., 150×).

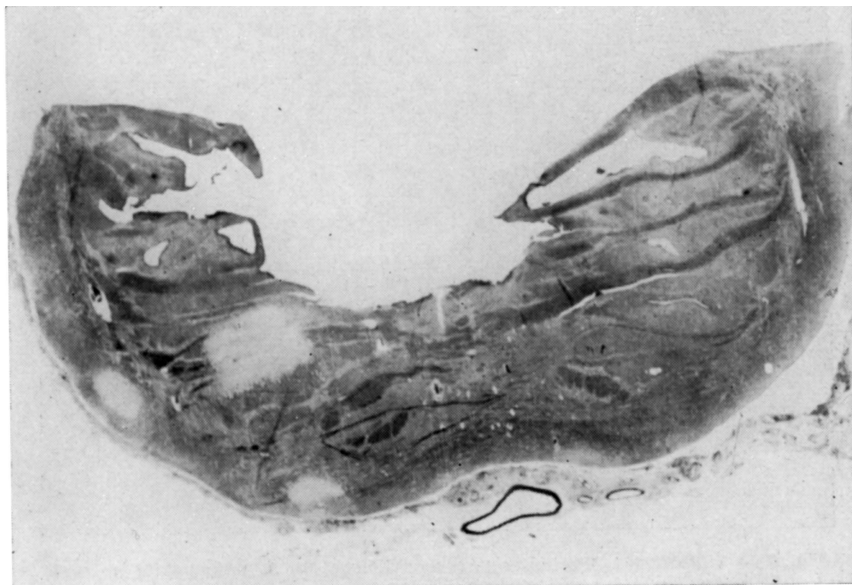


Fig. 2 — (SS-61.736) Meningite paracoccidióica. Corte ao nível da ponte mostrando áreas de degeneração do parênquima nervoso, secundárias a processos de arterites oclusivas (Weil, 4×).

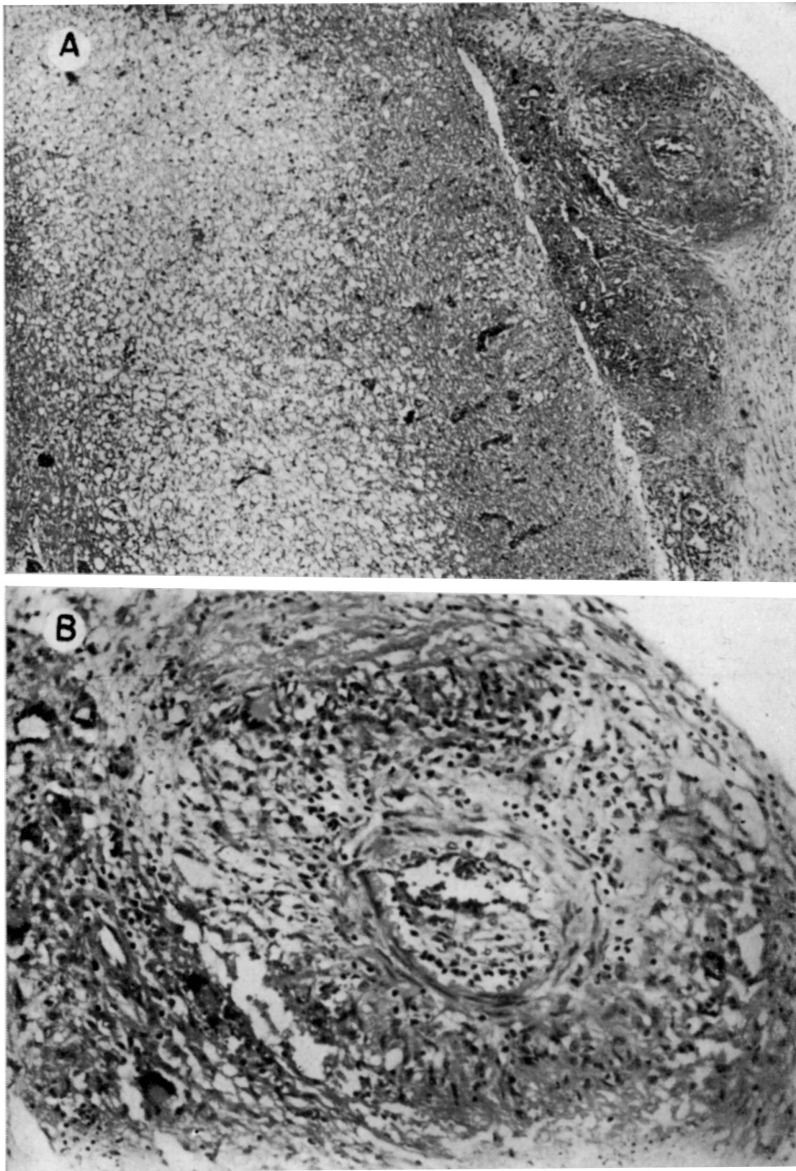


Fig. 3 — (SS-61.736) Meningite paracoccidiosa: em A, panarterite no meio do infiltrado inflamatório das leptomeninges e aspecto degenerativo do tecido nervoso (H. E., 45×); em B, pormenor da panarterite (H. E., 150×).

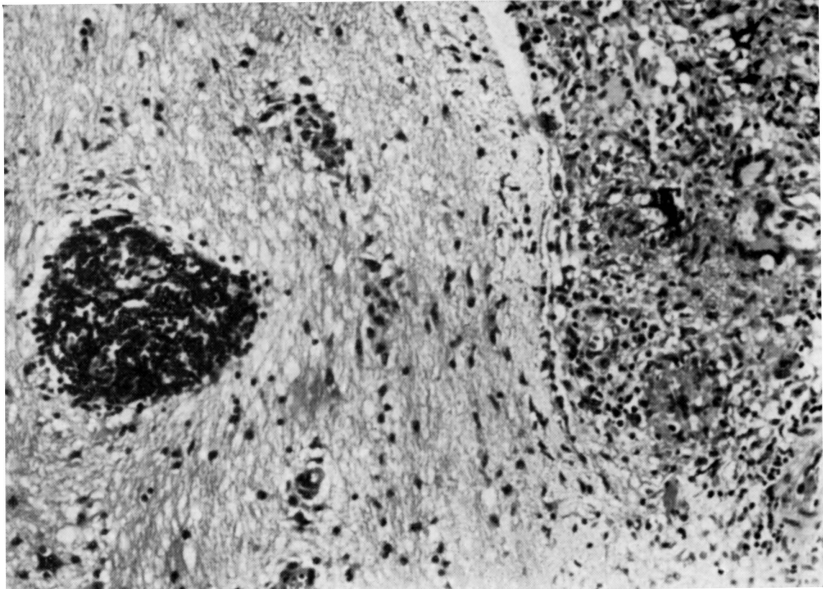


Fig. 4 — (SS-61.736) Meningite paracoccidíica. Infiltrado inflamatório nas leptomeninges, em um espaço perivascular de Virchow-Robin e camadas superficiais do parênquima nervoso (H.E., $\times 150$).

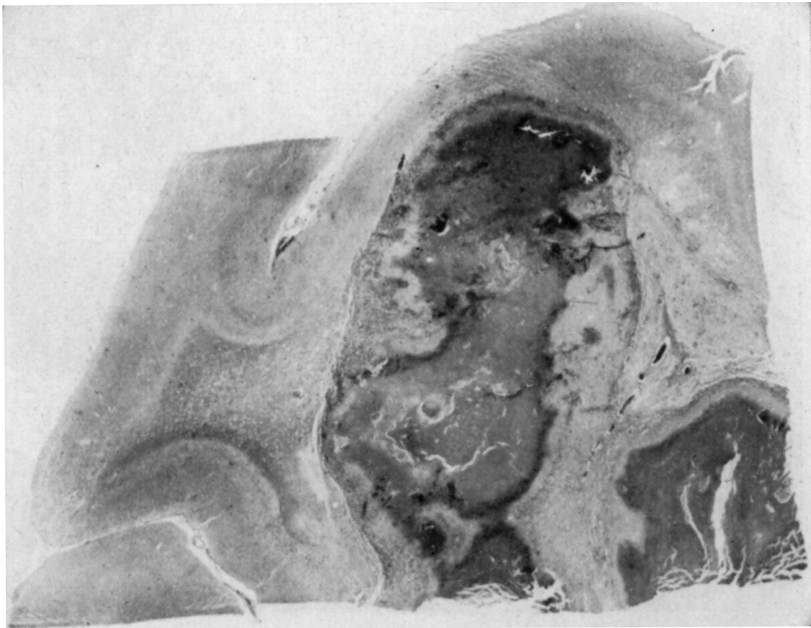


Fig. 5 — (SS-37.363) Granuloma paracoccidíico cerebral. Notam-se a extensa área de necrose central e os limites nítidos com o tecido nervoso normal (H.E., $6\times$).

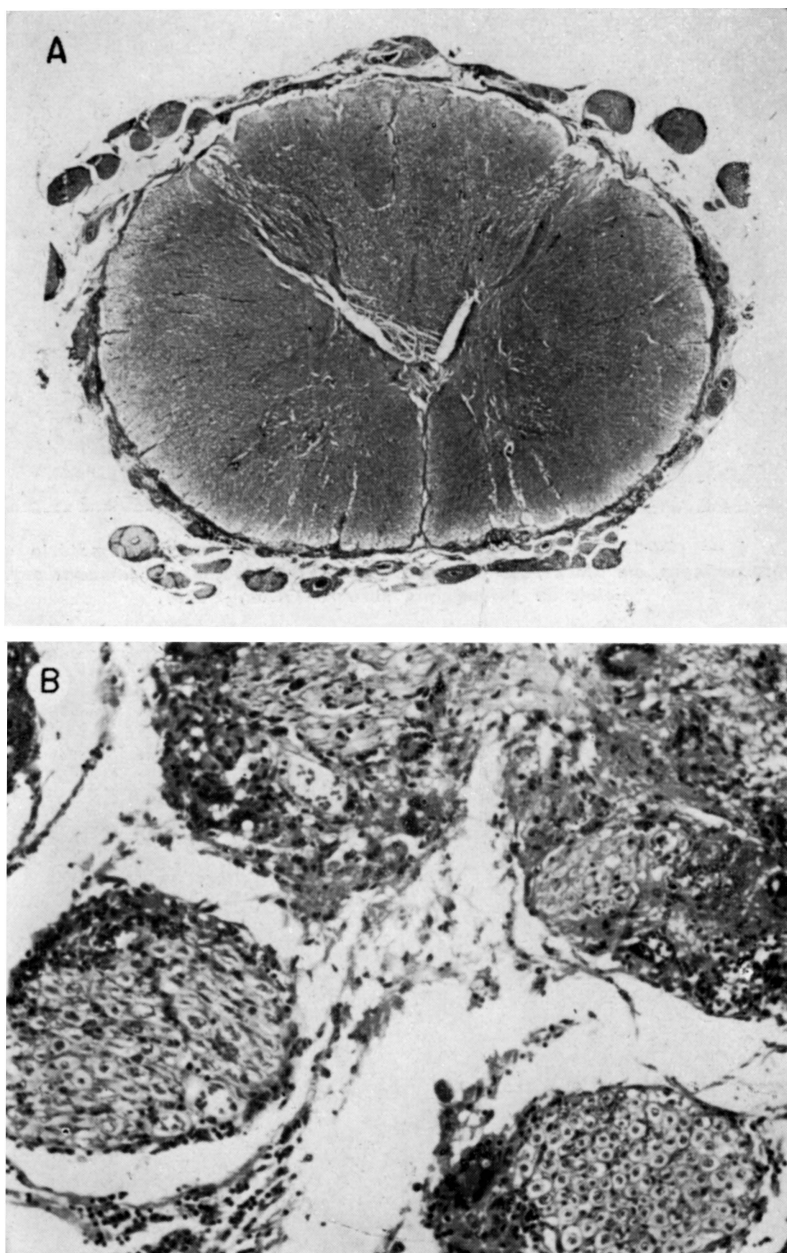


Fig. 6 — (SS-34.892) Meningoradiculite paracoccidiosa: em A, observa-se o infiltrado inflamatório englobando raízes nervosas raqueanas (H.E., 4×); em B, granulomas blastomicóticos na periferia e no interior de raízes (H.E., 150×).

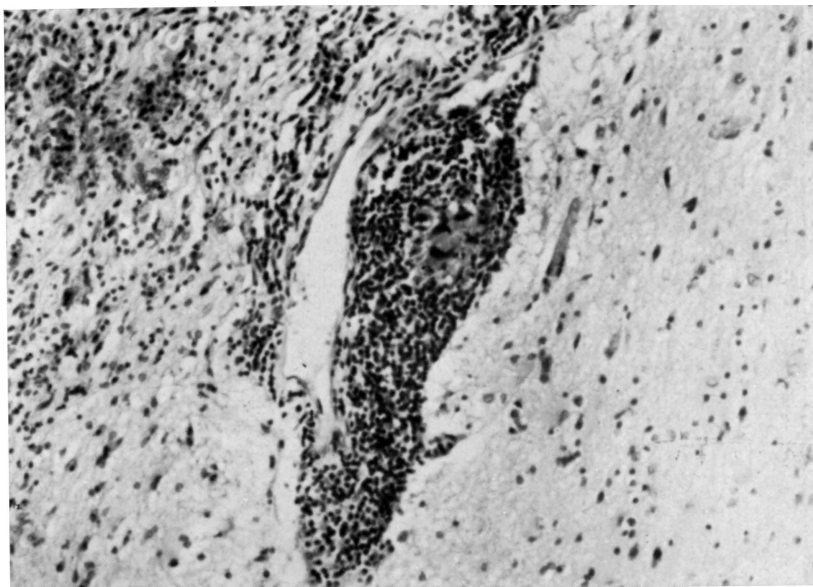


Fig. 7 — (SS-37.363) — Granuloma paracoccidióico cerebral. Infiltrado inflamatório com disposição perivascular (H. E., 150×).

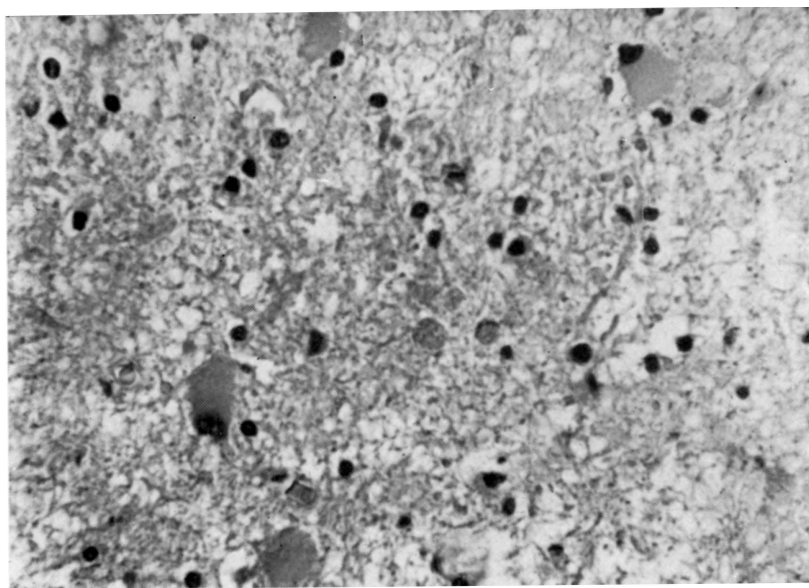


Fig. 8 — (SS-37.363) Tecido nervoso vizinho a um granuloma, observando-se hiperplasia dos elementos da glia e presença de astrócitos gemistocísticos (H. E., 150×).

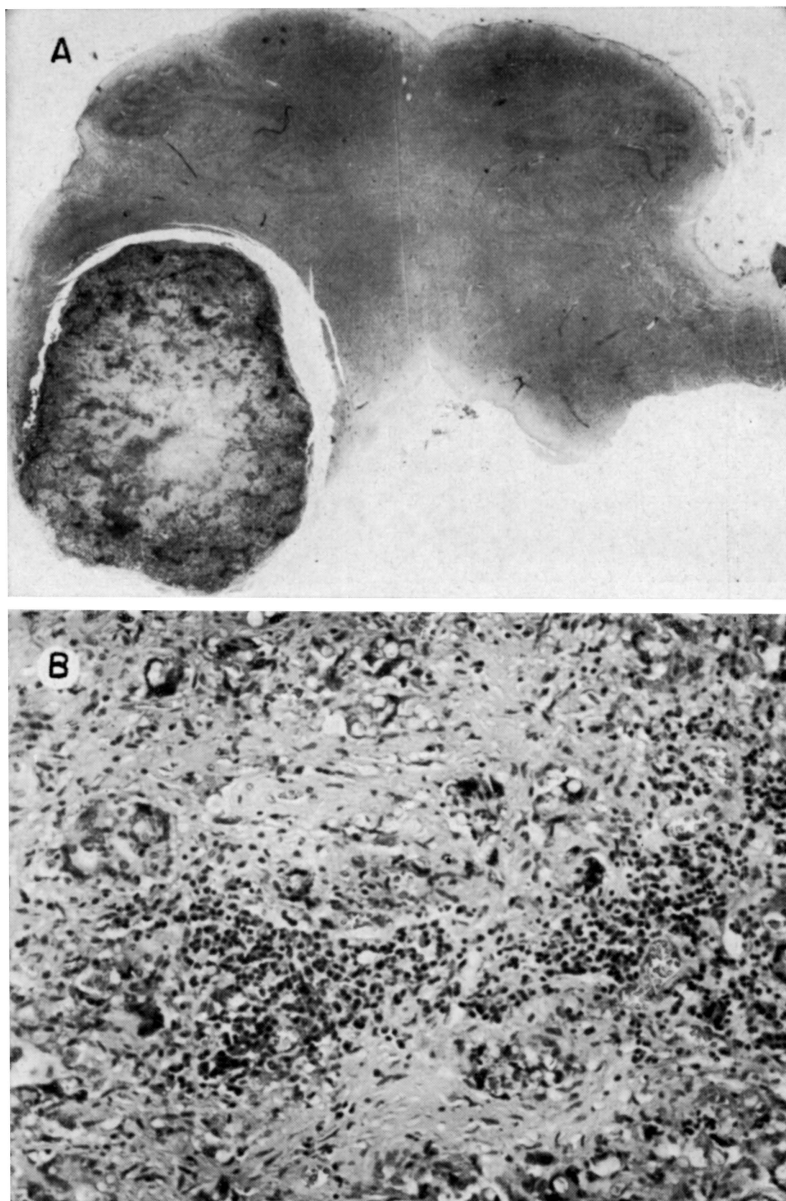


Fig. 9 — (SS-41.017) Em A, granuloma localizado no bulbo (H.E., 5×); em B, infiltrado inflamatório difuso, com abundantes *Paracoccidioides brasiliensis* (H.E., 150×).

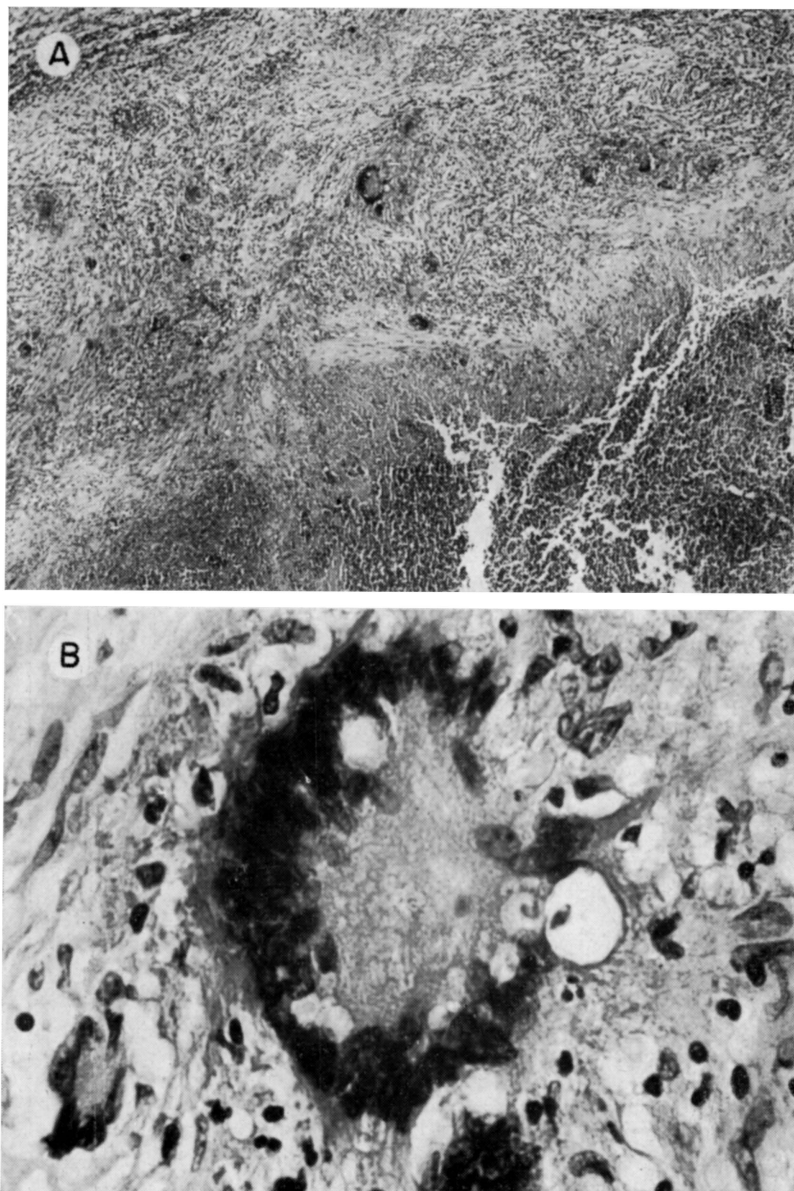


Fig. 10 — (SS-66.578) Em A, aspecto do granuloma paracoccidióico cerebral, notando-se extensa área de necrose gomóide e infiltrado inflamatório em sua periferia, rico em gigantócitos (H.E., 45×); em B, pormenor de um gigantócito contendo fungos fagocitados (H.E., 500×).

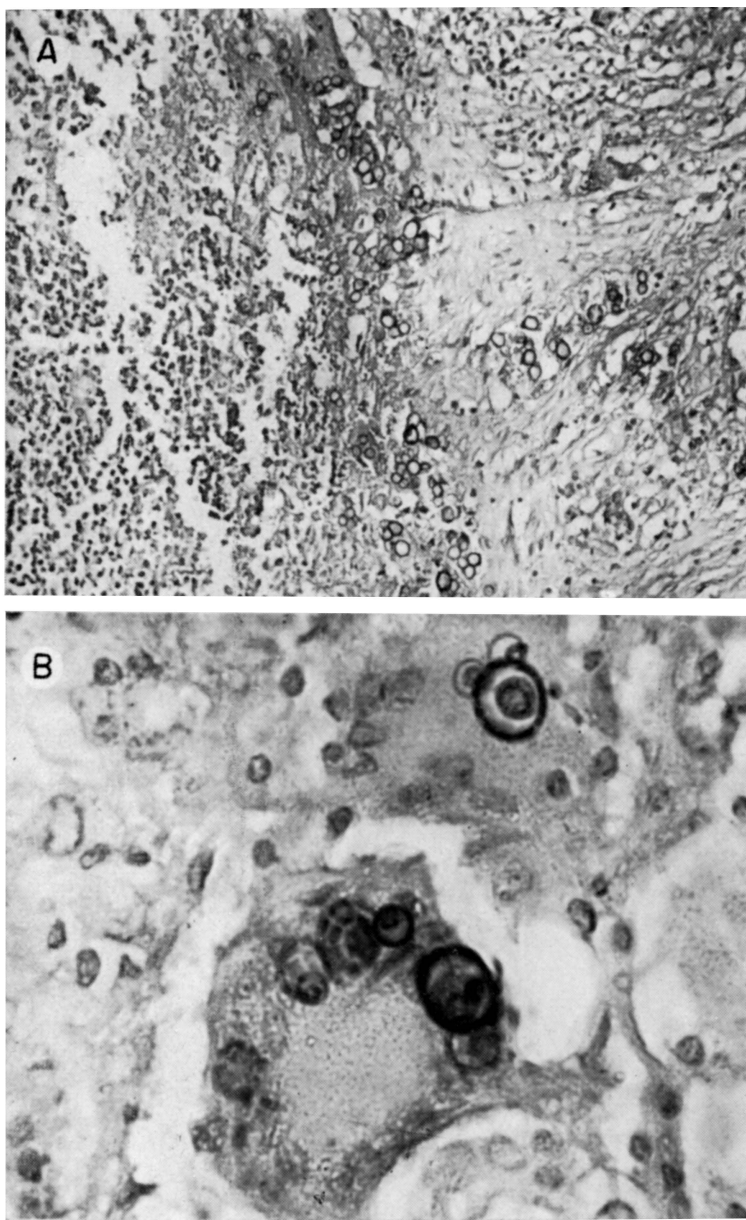


Fig. 11 — (SS-66.587) Granuloma paracoccidióico cerebral: em A, Paracoccidióides brasiliensis na periferia da zona necrótica e no interior do tecido inflamatório (Griedley, 150×); em B, gigantócitos com fungos fagocitados no seu interior (Griedley, 850×).



Fig. 12 — (SS-66.587) Granuloma paracoccidial cerebral. Nota-se o limite nítido do granuloma com o tecido nervoso normal, determinado pela proliferação de tecido colágeno em sua periferia (H.E., 45×).

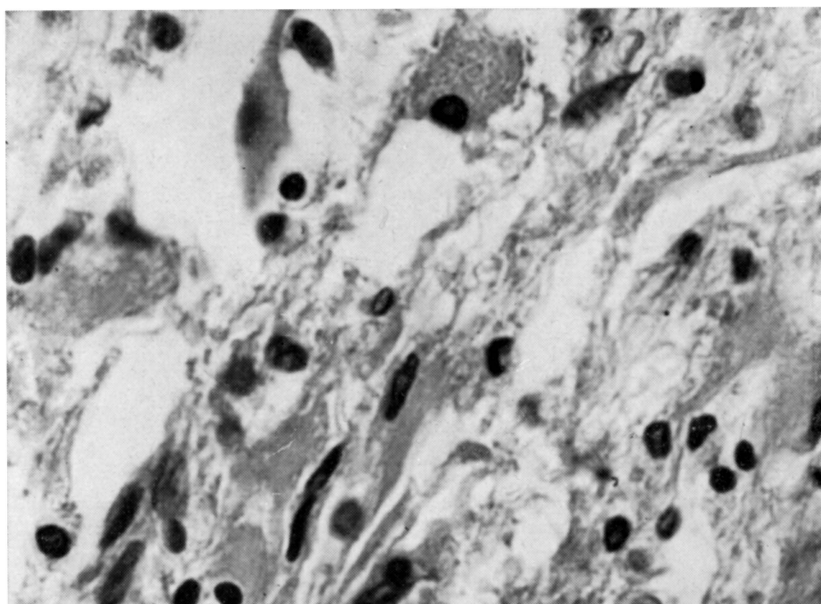


Fig. 13 — (SS-59.287) Tecido nervoso vizinho a um granuloma cerebral. Presença de numerosos astrócitos gemistocísticos (H.E., 350×).

e plasmócitos, que têm tendência especial a localizar-se em tórno de vasos sanguíneos, sendo também encontrados com distribuição difusa ou entremeados com histiócitos nos granulomas. Em alguns casos há confluência dos granulomas, podendo ocorrer necrose central de caseificação. Os polimorfonucleares são raramente observados. Na periferia dos granulomas há proliferação de fibroblastos e deposição de fibras colágenas, numa tentativa de limitação do processo. Os fungos são, na maioria das vezes, abundantes, sendo encontrados livres ou fagocitados por elementos histiocitários. Arterites, com ou sem proliferação dos elementos celulares da íntima, podem ser observadas, chegando a provocar oclusão da luz vascular. No caso SS-61.736 foram verificadas degenerações de células e tratos nervosos do tronco encefálico, provavelmente conseqüentes a essas lesões vasculares. Comprometimento de raízes espinais pode ocorrer, como foi constatado no caso SS-34.892, evidenciando-se a presença de granulomas paracoccidióicos no seu interior⁸. O infiltrado inflamatório não se limita exclusivamente às leptomeninges mas, através dos espaços perivasculares de Virchow-Robin, pode atingir camadas mais ou menos profundas do parênquima nervoso^{9, 13}.

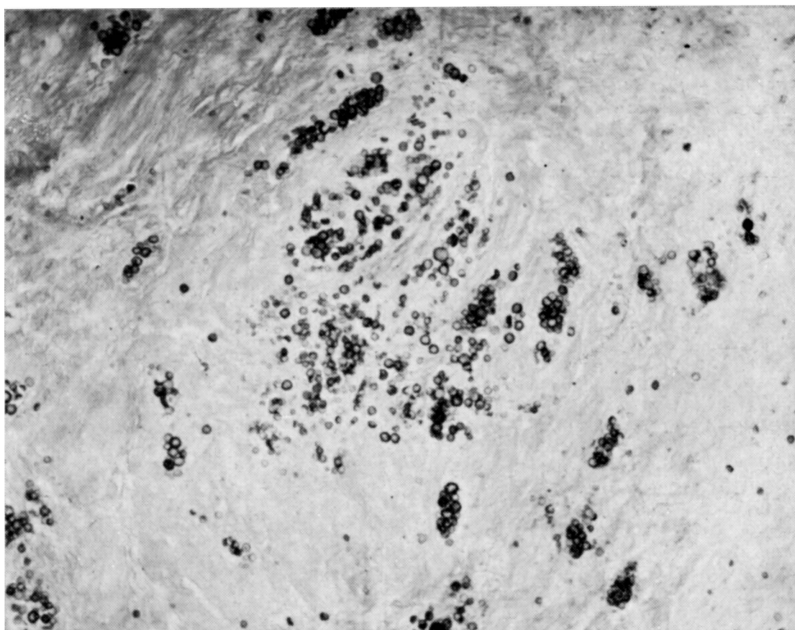


Fig. 14 — (SS-59.287) Granuloma paracoccidióico cerebral, notando-se a abundância de Paracoccidioides brasiliensis (Griedley, 45×).

As lesões encefálicas determinadas pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, variam desde nódulos com menos de um milímetro de diâmetro até volumosas massas que ocupam extensas regiões. Macroscópicamente, apresentam-se

como formações endurecidas que aos cortes mostram contornos nítidos e zona central de cor amarelo-esverdeada ou esbranquiçada com aspecto necrótico. Do ponto de vista histológico exibem os mesmos elementos já referidos nas leptomeningites, formando granulomas. Nesta localização, contudo, a necrose central, caseosa ou gomóide, adquire grandes proporções. Infiltrados linfoplasmocitários são também observados com disposição perivascular. Circunscrevendo os granulomas aparecem fibroblastos e fibras colágenas que limitam e isolam o processo e que são os responsáveis, ao exame macroscópico, por seus nítidos limites periféricos. Os *Paracoccidioides brasiliensis* são abundantes, localizando-se principalmente na periferia das zonas necróticas ou no seio do tecido inflamatório, livres ou fagocitados por elementos histiocitários. O tecido nervoso vizinho aos granulomas exhibe sinais de edema além de lesões degenerativas dos neurônios e da glia. Ocorre também hiperplasia do tecido glial, o que concorre para isolar o processo inflamatório do parênquima encefálico. Endarterites podem aqui também ser encontradas. A obliteração de arteríolas pelo processo inflamatório representa, segundo Dominguez⁹, importante papel na determinação da necrose, que na blastomicose parenquimatosa encefálica é, de regra, exuberante.

O diagnóstico diferencial das lesões determinadas pelo *Paracoccidioides brasiliensis* no sistema nervoso deve ser estabelecido com outros processos granulomatosos micóticos ou bacterianos. Nada existe de específico no infiltrado inflamatório deste processo que permita sua individualização. Somente o encontro do parasita é que autoriza o diagnóstico etiológico do processo¹³.

COMENTÁRIOS

As lesões neurológicas determinadas pelo *Paracoccidioides brasiliensis* não são raras como se pensava. Numerosos trabalhos têm sido publicados relatando o acometimento do neuro-eixo na blastomicose sul-americana, modificando o conceito de que o sistema nervoso seria terreno pouco propício à proliferação do fundo.

Examinando o material do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, coletado até setembro de 1964, constituído de 145 autópsias de pacientes portadores de paracoccidioidomicose, encontramos em 14, lesões do sistema nervoso (9,65%). Esta elevada incidência contradiz a afirmativa de vários autores de ser excepcional a invasão do sistema nervoso na blastomicose sul-americana.

Nesse material a maioria dos casos de neuroblastomicose não foi acompanhada de lesões orgânicas disseminadas, havendo 2 que se apresentaram como formas isoladas da moléstia⁶. Este fato contrapõe-se à freqüente observação de doentes com lesões quase generalizadas, e que têm o sistema nervoso poupado. A nosso ver não existem razões de ordem fisiopatológica para explicar esta contradição, havendo, provavelmente, condições individuais que tornam, em certos casos, o sistema nervoso mais vulnerável à ação do parasita.

Nos 14 casos estudados, encontramos 5 com lesões meningíticas e 9 com granulomas encefálicos. Dos 5 casos com meningite, 3 mostravam exclusivamente acometimento das leptomeninges da base do encéfalo; em um havia também comprometimento da pia-aracnóide da convexidade cerebral e, finalmente, em outro ainda estavam tomadas pelo processo inflamatório as meninges do canal raqueano, assim como raízes espinais.

Os granulomas encefálicos apresentaram-se únicos em 5 casos e múltiplos em 4. A localização mais freqüente foi a cerebral (6 casos), seguindo-se o cerebelo em 2, e o tálamo, ponte e bulbo, em um caso cada um. Acharmos que essa predominância da localização cerebral relaciona-se à maior suplência de sangue que esta região recebe, em virtude de seu maior volume em comparação com as outras porções do encéfalo. A veiculação do parasita fazendo-se por via hematogênica com mais probabilidade atinge as regiões mais irrigadas. Nossas observações contradizem, portanto, a afirmação de Dominguez⁹ de que as lesões paracoccidióicas seriam mais freqüentes no cerebelo e na ponte.

Em nosso material não foram verificadas lesões específicas do parênquima medular. Este fato, contudo, deve ser interpretado com a devida reserva porque o exame pormenorizado deste segmento do neuro-eixo não foi realizado na maioria dos casos.

Do ponto de vista histopatológico as lesões meningíticas apresentam-se como processos inflamatórios do tipo produtivo, com distribuição difusa ou nodular. Seus elementos celulares característicos são os histiócitos, gigantes do tipo Langhans, linfócitos e plasmócitos. Os linfócitos e plasmócitos adotam disposição predominantemente perivascular. Nas formas nodulares há tendência à confluência dos granulomas, podendo ser observadas áreas centrais de necrose caseosa ou gomóide. São encontradas também arterites, determinando degeneração de estruturas nervosas, por oclusão arterial. Os *Paracoccidioides brasiliensis* são geralmente abundantes, sendo encontrados livres ou fagocitados por células histiocitárias. O infiltrado inflamatório penetra pelos espaços perivasculares de Virchow-Robin, atingindo camadas mais ou menos profundas do parênquima nervoso.

As formas parenquimatosas apresentam-se com extensas zonas centrais necróticas, circunscritas pelos mesmos elementos inflamatórios já descritos nas leptomeningites, formando granulomas de tamanhos muito variáveis. Fibroblastos e fibras colágenas envolvem estes granulomas conferindo-lhes limites bastante evidentes. Endarterites podem ser observadas e, segundo Dominguez⁹, desempenham importante papel nos processos de necrose. Os fungos são geralmente abundantes, sendo encontrados sobretudo na periferia das zonas necróticas ou no seio do tecido inflamatório, livres ou fagocitados por elementos histiocitários. O tecido nervoso vizinho aos granulomas apresenta graus variáveis de edema e processos degenerativos de neurônios e da glia, assim como hiperplasia da oligo, micro e astróglia.

O exsudato inflamatório da blastomicose do sistema nervoso não permite, por si só, o diagnóstico etiológico do processo. Somente o encontro do parasita torna-a específica.

SUMMARY

Neurologic involvement in South American blastomycosis. Pathologic study of 14 cases

Several case reports of involvement of the nervous system by *Paracoccidioides brasiliensis* have been published, changing thus the concept that the nervous system would no be adequate to the proliferation of this fungus.

In the material of the Department of Pathology of the University of São Paulo Medical School, collected up to September 1964, 145 cases of paracoccidioidomycosis were found. In 14 of them there were lesions of the nervous system, giving an incidence of 9,65%. This high incidence contradicts the frequent assumption that the involvement of the nervous system in cases of South American blastomycosis is exceptional.

In our material most of the cases of neuroblastomycosis had not systemic lesions, 2 of them having isolated involvement of the nervous system. This fact does not agree with the frequent observation of patients with lesions in all organs but the nervous system. There are no pathophysiologic reasons to explain such contradiction, but it can be assumed that individual conditions, in some cases, make the nervous system vulnerable to the parasite.

Of the 14 cases studied, 5 had lesions of the meninges and 9 had granulomata of the brain. Of the 5 cases with meningitis, 3 had an isolated basilar leptomeningitis; in 1 case lesions of the pia-arachnoid of the brain convexity were also found, and in another one the spinal meninges were also involved as well the spinal roots.

The granulomata of the brain were isolated in 5 cases and multiple in 4. The most frequent site of the lesions was the cerebral hemispheres (6 cases); in 2 cases the cerebellum was involved; the thalamus, pons and medulla were involved in one case each. This predominance of the hemispheric localization must be related to the larger blood supply of this parte of the nervous system, owing to the hematogenic route followed by the parasite. In our material no lesions of the spinal cord were found. However, no definitive conclusions can be drawn, as there was no systematic study of that parte of the nervous system.

From a histopathologic viewpoint the meningeal inflammatory lesions were of the productive type, with a nodular or diffuse distribution. The characteristic cellular elements of this process are the gigantocytes of the Langhans type, the histiocytes, lymphocytes and plasmocytes, the two latter showing a predominant perivascular distribution. In the nodular forms there is a trend to the confluence of the granulomata and focal zones of caseous or gummous necrosis can be found. Arterites also can be found, causing degeneration of the nervous structures. The *Paracoccidioides brasiliensis* are generally abundantly found either free or phagocyted by histiocytes or gigantocytes. The inflammatory infiltrate grows along the Virchow-Robin's spaces, reaching the outer layers of the nervous parenchyma.

The parenchymatous forms present a large central necrotic areas, with the characteristics of caseous or gummous necrosis, surrounded by histiocytes,

gigantocytes, lymphocytes and plasmocytes. Fibroblasts and collagenous fibers surround and limit these granulomata of the encephalic parenchyma. Arterites are also observed and seem to play an importante role in the necrotic processes. The fungi are generally abundant, being found especially at the periphery of the necrotic areas or within the inflammatory tissues, free or phagocyted by histiocytes. In the nervous tissue neighboring the granulomata various degrees of degenerative processes of the neurons and glia are observed, as well as hyperplastic reaction of the oligodendroglia, microglia and astroglia.

The inflammatory reaction of South American blastomycosis of the nervous system is not specific and, by itself, does not permit the etiologic diagnosis of the process. Only the finding of the parasite, with its characteristic forms, make it possible to establish the cause of the lesion.

REFERÊNCIAS

1. AZEVEDO, A. P. — Lesões do sistema nervoso central na doença de Lutz (blastomicose brasileira). O Hospital 36:465-488, 1949.
2. CANELAS, H. M.; PINTO LIMA, F. X.; BITTENCOURT, J. M. T.; ARAUJO, R. P. & ANGHINAH, A. — Blastomicose do sistema nervoso. Arq. Neuro-Psiquiat., 9:203-222, 1951.
3. CUNHA, J. C. P.; MAGALDI, C. & BARROS, C. — Localização nervosa da blastomicose sul-americana. Rev. Bras. Med., 12:3-13, 1955.
4. CUNHA MOTTA, L. — Granulomatose paracoccidióica ("Blastomicose brasileira"). An. Fac. Med. Univ. São Paulo 11:293-309, 1935.
5. CUNHA MOTTA, L. — Granulomatose paracoccidióica ("Blastomicose brasileira"). An. Fac. Med. Univ. São Paulo 13:239-268, 1937.
6. CUNHA MOTTA, L. — Granulomatose paracoccidióica. Forma orgânica isolada. Rev. Hosp. Clín., 11:353-361, 1956.
7. DEL NEGRO, G. — Localização suprarrenal da blastomicose sul-americana. Tese, Fac. Med. Univ. São Paulo, 1961.
8. DEL NERO, G.; ALBUQUERQUE, F. J. M. & CAMPOS, E. P. — Localização nervosa da blastomicose sul-americana. Rev. Hosp. Clín., 9:64-80, 1954.
9. DOMINGUEZ, A. C. — Paracoccidioidosis del sistema nervioso central. Gac. Med. Car., 70:377-387, 1961.
10. FIALHO, A. — Um caso de localização cerebral da micose de Lutz. J. Bras. Neurol., 1:377-383, 1949.
11. LACAZ, C. S.; ASSIS, J. L. & BITTENCOURT, J. M. T. — Micoses do sistema nervoso. Arq. Neuro-Psiquiat., 5:1-52, 1947.
12. LEMMI, O. & PIMENTA, A. M. — Granuloma paracoccidióico cerebral: a propósito de um caso operado. Arq. Neuro-Psiquiat., 18:58-63, 1960.
13. MAFFEI, W. E. — Micoses do sistema nervoso. An. Fac. Med. Univ. São Paulo 19:297-327, 1943.
14. PINTO LIMA, F. X. — Contribuição ao estudo clínico e terapêutico da blastomicose sul-americana. Tese, Fac. Med. Univ. São Paulo, 1952.
15. RAPHAEL, A. & PEREIRA, W. C. — Granuloma blastomicóico cerebral. Relato de um caso tratado cirurgicamente e com anfotericina B. Rev. Hosp. Clín., 17:440-443, 1962.
16. RITTER, F. H. — Tumor cerebral granulomatoso por paracoccidióide. A propósito de 2 casos operados. Arq. Neuro-Psiquiat., 6:352-359, 1948.
17. SAMPAIO, S.A.P. — Tratamento da blastomicose sul-americana com anfotericina B. Tese, Fac. Med. Univ. São Paulo, 1960.