

PARACOCCIDIOIDOMICOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Análise de 13 casos

Walter J. Fagundes-Pereyra¹, Gervásio Teles Cardoso Carvalho²,
Alfredo de Miranda Góes³, Francisco das Chagas Lima e Silva⁴, Atos Alves de Sousa²

RESUMO - A paracoccidiodomicose (PCM) é infecção granulomatosa sistêmica, causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, prevalente na América Latina, particularmente no Brasil. Acomete o sistema nervoso central (SNC) em 10% dos casos. Foram estudados 13 pacientes com paracoccidiodomicose no SNC, entre 1991 e 2001, com ênfase para os aspectos clínicos, neuroradiológicos e terapêuticos. Onze pacientes eram do sexo masculino (84,6%) e dois do feminino (15,4%), com idade entre 30 e 71 anos ($M=47,1 \pm 11,6$ Me= 46). Os sintomas mais frequentes foram déficits motores (53,8%), alterações cognitivas (53,8%), emagrecimento (46,1%), cefaléia (46,1%) e crises convulsivas (46,1%). O diagnóstico foi confirmado pela detecção do *P. brasiliensis* no SNC. Todos os pacientes apresentavam a forma granulomatosa e quatro (30,8%) tinham a forma meningoencefalítica associada. Todos foram estudados com tomografia computadorizada (TC) de crânio e um caso com ressonância magnética (RM) encefálica. Dez pacientes (76,9%) realizaram sorologia para o HIV, todos com resultados negativos. A anfotericina B foi utilizada em 12 casos (92,3%), em um deles por via intratecal. Em oito casos (61,5%) o sulfametoxazol-trimetropim foi utilizado; em dois (15,4%) a sulfadiazina e pirimetamina, e o fluconazol, cetoconazol e itraconazol, cada um deles em um paciente. Seis pacientes (46,1%) morreram e sete evoluíram satisfatoriamente. O tempo de seguimento variou de 2 a 74 meses ($M=30,9$). Conclui-se que as manifestações clínicas assim como os exames de imagem na PCM do SNC são inespecíficos.

PALAVRAS-CHAVE: paracoccidiodomicose, sistema nervoso central, *Paracoccidioides brasiliensis*.

Central nervous system paracoccidiodomycosis: analysis of 13 cases

ABSTRACT - Paracoccidiodomycosis (PCM) is a systemic granulomatous disease caused by *Paracoccidioides brasiliensis*, prevalent in Latin America, particularly in Brazil. Central nervous system (CNS) involvement occurs in about 10% of cases. Thirteen patients with PCM involving CNS were studied considering clinical manifestation, neuroradiology and treatment modalities. Age ranged from 30 to 71 years-old ($M=47.1 \pm 11.6$ Me= 46). There were eleven men and two women. The most frequent symptoms were motor deficits (53.8%), cognitive disturbance (53.8%), weight loss (46.1%), headaches (46.1%) and seizures (46.1%). The diagnosis was confirmed by the demonstration of *P. brasiliensis*. Granulomatous forms were present in all patients. Four (30.8%) of them had also meningeal involvement (mixed form). Computerized tomography (CT) scans were obtained in all cases and magnetic resonance imaging (MRI) was used in one case. Serology for HIV was done in ten patients (76.9%), and all the tests were negatives. Amphotericin B was used in twelve patients (92.3%), one of them by intraventricular infusion. In eight patients (61.5%), trimethopim and sulfamethoxazole were used, and, in two (15.4%), sulfadiazine and pirimetamine. Fluconazole, ketoconazole and itraconazole were each one used in a different patient as well. Six patients died (46.1%) and seven (53.9%) had satisfactory outcome. The follow-up period ranged from 2 to 74 ($M=30.9$) months. In conclusion, the CNS involvement in paracoccidiodomycosis is more frequent and more serious than thought before. The clinical manifestations, CT scans and MRI findings are not specific of paracoccidiodomycosis.

KEY WORDS: Paracoccidiodomycosis, central nervous system, *Paracoccidioides brasiliensis*.

Clinica Neurológica e Neurocirúrgica da Santa Casa de Belo Horizonte - Belo Horizonte MG, Brasil: ¹Mestre em Medicina pela Santa Casa de Belo Horizonte; doutorando em Neurocirurgia pela Escola Paulista de Medicina - UNIFESP, Professor do Centro Universitário de Vila Velha (UVV); ²Serviço de Neurocirurgia Santa Casa de Belo Horizonte, Professor da Faculdade de Ciências Médicas; ³Professor Doutor do Departamento de Bioquímica e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); ⁴Coordenador do Programa de Pós-graduação da Santa Casa de Belo Horizonte.

Recebido 25 Junho 2005, recebido na forma final 26 Outubro 2005. Aceito 30 Novembro 2005.

Dr. Walter J. Fagundes-Pereyra - Rua Walter Jose Pasolini 100 - 29050-490 Vitória ES - Brasil. E-mail: walter@neurocirurgia.com

A paracoccidiodomicose (PCM) é doença endêmica no Brasil, que acomete o sistema nervoso central (SNC) em mais de 10% dos casos¹⁻³. Apesar dessa incidência, não se observa na literatura número correspondente de casos. Os trabalhos que envolvem a PCM e o sistema nervoso são raros e, usualmente, se restringem a relatos de casos clínicos isolados.

A doença é grave, com taxa de mortalidade de até 53%^{4,5}, suas manifestações clínicas são inespecíficas e o diagnóstico é cercado de dificuldades. Além de simular outras doenças, a PCM no SNC muitas vezes não é lembrada no conjunto dos diagnósticos diferenciais das lesões encefálicas, evidenciadas nos exames de imagem. O tratamento ideal ainda não está bem estabelecido, variando de acordo com a experiência do autor, com resultados inconstantes.

O presente estudo tem como objetivo analisar 13 casos clínicos de PCM com acometimento do SNC, com ênfase para os aspectos clínicos e neuroradiológicos, considerando a evolução dos pacientes após tratamento.

MÉTODOS

Foram estudados treze pacientes portadores de PCM acometendo o SNC, atendidos na Clínica Neurológica e Neurocirúrgica da Santa Casa de Belo Horizonte, entre 1991 e 2001. Três pacientes foram tratados em outros serviços (Hospital Santa Rita, Hospital Santa Helena e Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Alfenas).

Trata-se de estudo de série de casos clínicos, que incluiu acompanhamento de pacientes prospectivamente e revisão dos prontuários médicos, exames laboratoriais e de imagem. A partir de informações contidas nas fichas de internação, os pacientes foram contactados pelo telefone e convidados a retornar ao Hospital para nova avaliação que, de acordo

com as condições do paciente, incluía: exame clínico; tomografia computadorizada (TC) de crânio; exame do líquido com pesquisa de fungos; radiografia de tórax e ressonância magnética (RM).

A escala de resultados de Glasgow e a escala de seguimento de Karnofsky foram utilizadas para a avaliação dos pacientes durante o acompanhamento.

A biópsia estereotáxica foi realizada com objetivo de obter material para estudo histopatológico da lesão. O procedimento foi realizado com a utilização de aparelho de estereotaxia (CRW, Radionics, Inc. Mass. EUA). As amostras de tecido nervoso incluídos em parafina foram estudadas através de microscopia óptica, em diferentes aumentos, nas colorações de Grocott, hematoxilina e eosina e impregnação pela prata.

O projeto deste trabalho foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte, tendo sido aprovado.

Os cálculos estatísticos foram realizados com auxílio do programa Epi-info, versão 2000 (Centers of Disease Control, Chicago, USA, 2001). O teste do qui-quadrado e o teste t de Student foram utilizados, com as correções de Fisher e de Yates, quando os valores eram menores que cinco. Os valores de p foram considerados significativos quando $p < 0,05$, respeitando um limite de confiança de 95% de Cornfield.

RESULTADOS

Onze pacientes eram do sexo masculino (84,6%) e dois do feminino (15,4%). A idade variou de 30 a 71 anos ($M = 47,1 \pm 11,6$ Me = 46). Todos eram brancos.

Nove pacientes (69,2%) eram provenientes do interior do Estado de Minas Gerais, dois (15,4%) da Capital e dois de outros Estados.

Todos os pacientes eram de classe social baixa, baseado em suas profissões: seis lavradores (46,1%), dois motoristas (15,4%), uma faxineira (7,7%), uma

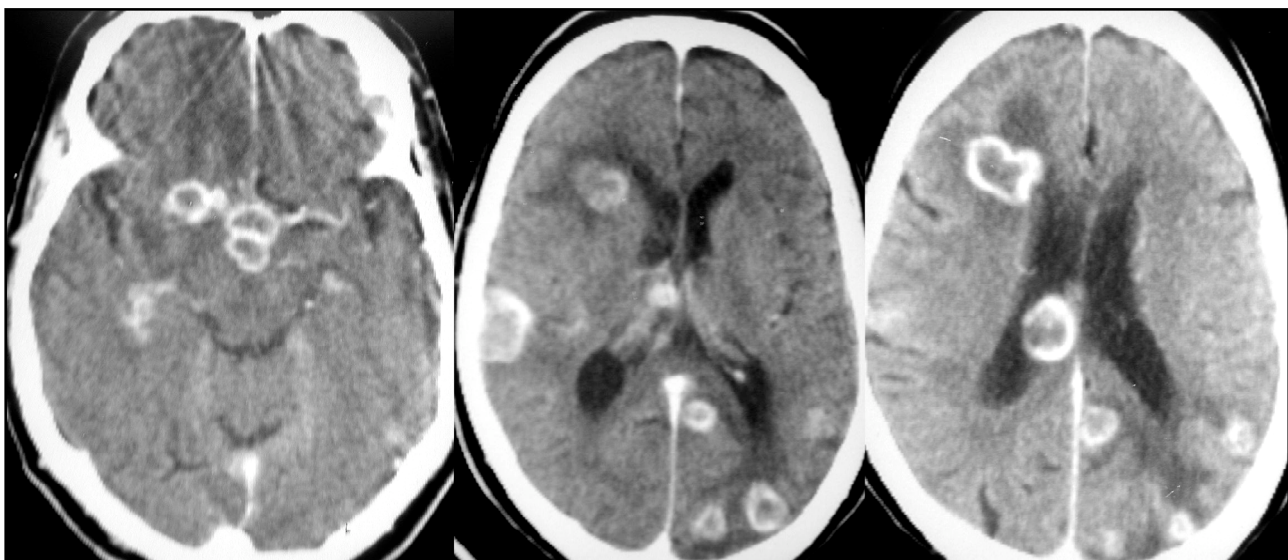


Fig 1. TC de crânio em corte axial, com contraste. Lesões múltiplas com captação anelar de contraste, em região supratentorial.

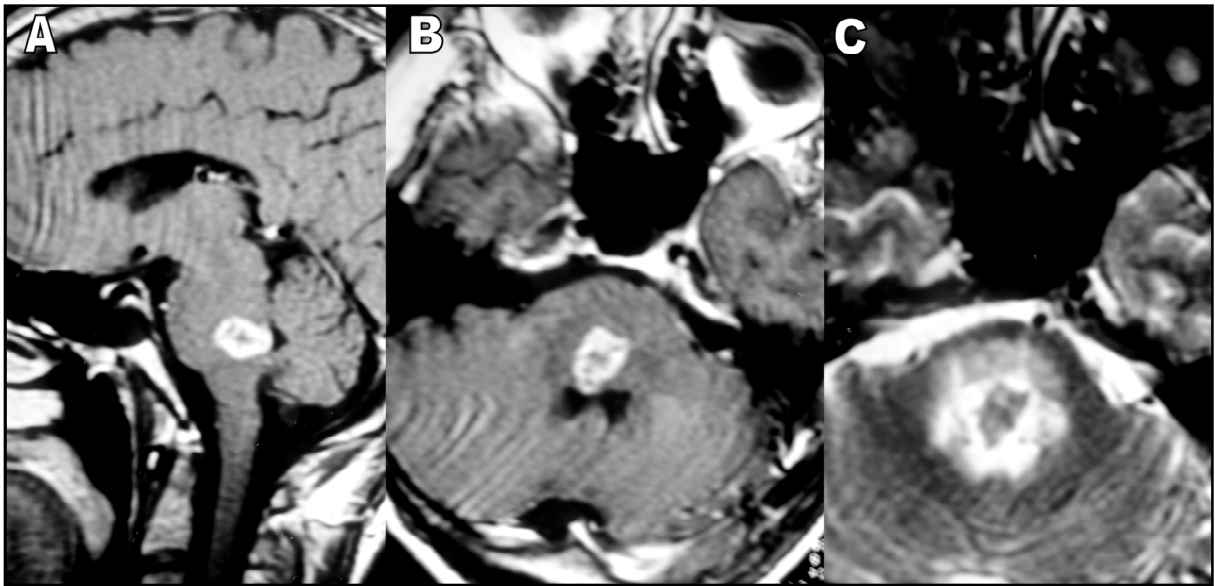


Fig 2. RM do encéfalo mostrando granuloma na ponte. Corte sagital (A) e axial (B) em T1, com gadolínio e em T2 (C).

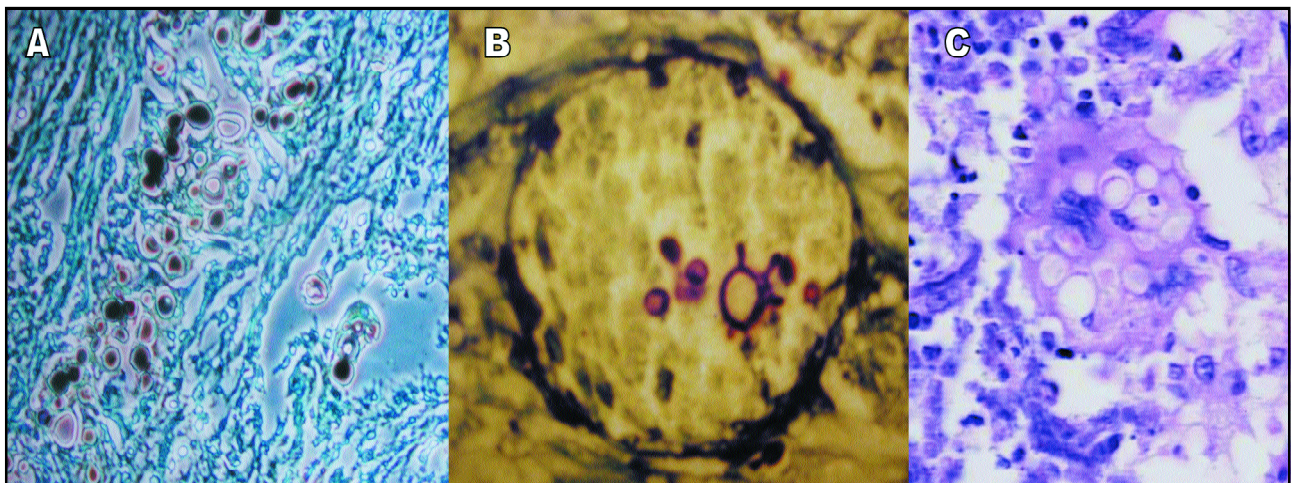


Fig 3. Cortes histológicas demonstrando o *P. brasiliensis*. Coloração de Grocott, 200X, A, Prata (600X), B, e HE (200X), C.

do lar (7,7%), um pedreiro (7,7%), um vendedor e um aposentado.

Os mais frequentes sintomas foram déficits motores (53,8%), alterações cognitivas (53,8%), emagrecimento (46,1%), além de cefaléia (46,1%) e crises convulsivas (46,1%).

Todos os pacientes foram estudados por meio de TC de crânio. Em cinco casos (38,5%) foram realizados exame do líquido e apenas um paciente foi submetido a RM do encéfalo. Foram encontradas 24 lesões encefálicas. O número de lesões variou de uma a dez ($M=2,63 \pm 2,61$ $Me=2$). Quanto ao aspecto do granuloma na TC de crânio, a maioria das lesões apresentava-se hipodensa ou isodensa com anel hiperdenso e hipercaptante, com área de edema circunjacente

(Fig 1). Na RM do encéfalo, a lesão granulomatosa foi evidenciada com área central hipointensa e halo hiperintenso e hipercaptante, nas seqüências ponderadas em T1. Em T2, apresentou-se isointensa, com área hiperintensa ao redor (Fig 2)

As lesões parenquimatosas encefálicas apresentaram-se sob a forma de granulomas em todos os casos. Em sete pacientes as lesões eram solitárias (53,8%), enquanto nos outros seis eram múltiplas (46,1%). A maioria dos granulomas era supratentorial (66,7%). A localização mais comum foi nos hemisférios cerebrais (41,7%), seguidos pelo cerebelo (16,6%) e intraventricular (12,5%).

A forma meningoencefalítica associada à granulomatosa (forma mista) foi observada em quatro casos

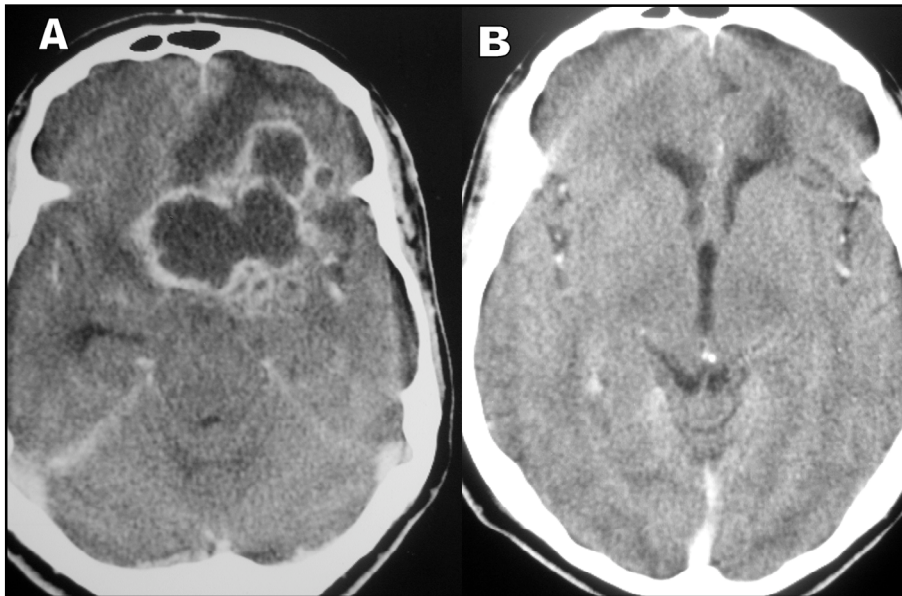


Fig 4. TC de crânio de paciente tratado de PCM no SNC, forma granulomatosa. A) Corte axial, com contraste; B) Após dois anos de tratamento.

(30,8%). Nenhum dos casos apresentou a forma meningoencefalítica isolada.

Em todos os casos foi confirmada a presença do fungo no SNC, seja por estudo histológico (84,6%) (Fig 3), estudo do líquido (7,7%) ou em ambos (7,7%).

O líquido mostrou alterações inespecíficas, como aumento de proteínas e pleocitose discreta.

Dez pacientes (76,9%) foram submetidos a sorologia para o HIV, todos com resultados negativos.

Sete pacientes (53,8%) apresentavam acometimento pulmonar e encefálico concomitante; dois apresentavam acometimento do encéfalo e da pele (15,4%), um do encéfalo e da orofaringe (7,7%), um do encéfalo e da laringe (7,7%) e dois somente do encéfalo (15,4%).

Em oito pacientes (61,5%), optou-se pela biópsia estereotáxica da lesão, e, em quatro (30,8%), pela cirurgia aberta. Um paciente apresentou-se com hidrocefalia.

O tratamento medicamentoso foi realizado em todos os casos, variando conforme o paciente. As seguintes drogas foram utilizadas na terapêutica: anfotericina B, Sulpametoxazol - Trimetoprim (SMT), sulfadiazina e pirimetamina, cetoconazol, fluconazol e itraconazol. Em doze casos (92,3%) foi utilizada a anfotericina B (um deles por via intratecal); em oito (61,5%), o SMT; em dois (15,4%) sulfadiazina e pirimetamina, e fluconazol, cetoconazol e itraconazol, cada um deles utilizado em um paciente.

Todos os pacientes tratados foram avaliados após o início da terapêutica, de acordo com a escala de

resultados de Glasgow (Tabela 1). Um dos pacientes, portador de forma mista, logo após o diagnóstico, evoluiu rapidamente para coma e morte.

O tempo de seguimento variou de 2 a 74 meses ($M=30,9\pm 27,3$ Me=36).

Na avaliação de controle do tratamento, realizada em tempos diferentes após o início do tratamento, 2 (15,4%) pacientes foram avaliados somente com

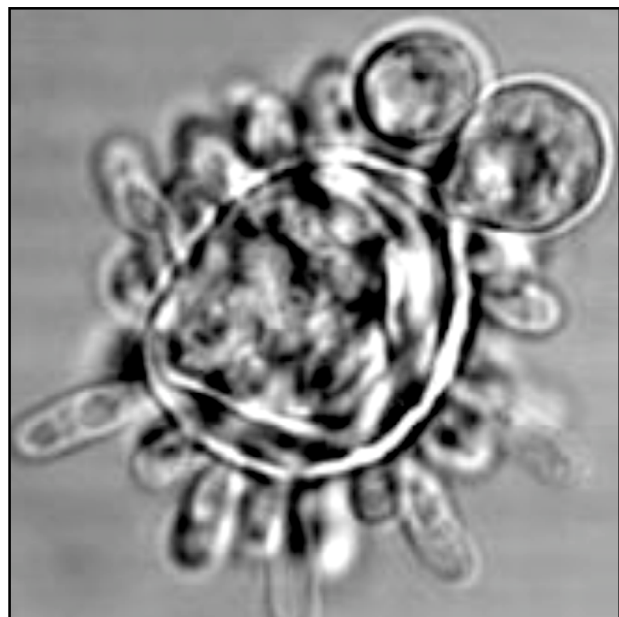


Fig 5. Microscopia confocal mostrando aspecto característico do *P. brasiliensis* ("Mickey Mouse" e "roda de leme"). (Profª. Drª. Maria de Fátima Leite, UFMG).

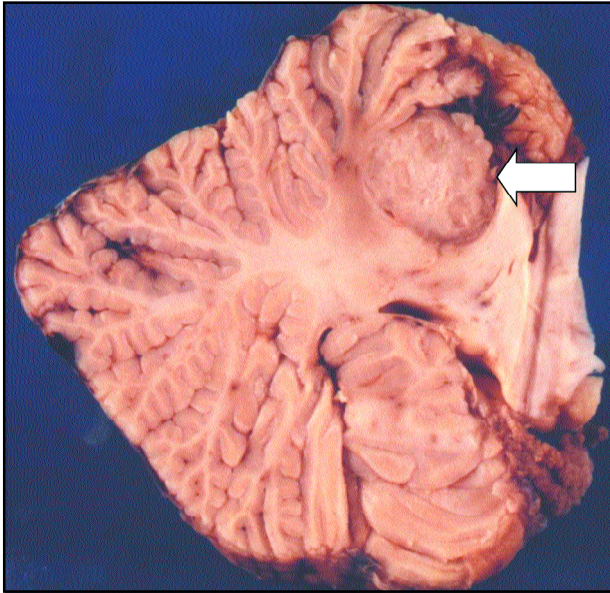


Fig 6. Peça de necrópsia mostrando granuloma por *P. brasiliensis*, no segmento superior do vermis cerebelar (Seta). (Prof. Dr. José Eydmar Homem Pittella, UFMG).

Tabela. Avaliação de treze pacientes com PCM no SNC, após tratamento, de acordo com a Escala de Resultados de Glasgow.

Grau	N (%)
V	4 (30,7)
IV	2 (15,3)
III	1 (7,7)
II	-
I	6 (46,1)

exame clínico; 9 (69,2%) com exame clínico e TC de crânio e 2 (15,4%) com exame clínico, TC de crânio e estudo do líquido.

Nos pacientes reavaliados com TC de crânio, em 4 (30,8%) as lesões desapareceram (Fig 4), em 1 (7,7%) houve diminuição importante, em 1 (7,7%) diminuição discreta e em 5 (38,5%) não se alteraram. Em nenhum caso houve aumento do tamanho da lesão após o início da terapêutica.

Na última avaliação, seis pacientes haviam morrido (46,1%), um não foi encontrado e seis foram avaliados de acordo com a escala de seguimento de Karnofsky, sendo dois (15,4%) com 100 e quatro (30,1%) com 90 pontos.

Os óbitos não estiveram relacionados à idade dos pacientes ($p=0,35$), nem ao número de lesões que apresentavam ($p=0,54$).

DISCUSSÃO

A PCM foi descrita no Brasil por Adolf Lutz⁶, em 1908. Seu agente etiológico, o fungo dimórfico foi descrito por Splendore⁷ e classificado por Almeida⁸ como *Paracoccidioides brasiliensis* (Fig 5). O termo blastomicose sul-americana não é apropriado, pois a moléstia não se restringe à América do Sul e pode levar a confusão na literatura mundial com a blastomicose (outra doença). Assim, o termo paracoccidioidomicose parece o mais apropriado⁵, além de contemplar o fator etiológico. Esta doença é endêmica na América do Sul e Central, tendo sua maior incidência no Brasil, que é responsável por 80 % dos casos reportados mundialmente. Acomete mais homens que mulheres, na proporção de 11:1³, com idade entre 20 e 50 anos^{4,3,9}. Além dos fatores inerentes ao hospedeiro, principalmente em relação à resposta imunológica, parece haver ainda condições relacionadas ao fungo que, em conjunto, vão determinar a virulência do *P. brasiliensis*, e, portanto, a forma clínica e a gravidade da doença. Um dos antígenos que tem sido associado à virulência do fungo é o gp 43, que pode indicar cepa mais infectante, determinando forma mais invasiva e disseminada da micose^{10,11}.

O envolvimento do SNC pode variar de 9,9% a 27,3% dos casos, de acordo com as características do estudo^{1,2,12-14}. Hutzler *et al.* encontraram cinco casos com acometimento sintomático do SNC em 40 pacientes com PCM (12,5%), estudados com TC de crânio¹⁵. Em necrópsias, o acometimento do SNC chega a 27,3%^{4,16-18} (Fig 6). A variação no comprometimento do SNC é decorrente de nem todos os pacientes com PCM serem submetidos a investigação neurológica, além das dificuldades de diagnóstico na ausência de lesões prévias em outros tecidos^{19,20}. O fungo afeta mais comumente a região supratentorial¹², principalmente os hemisférios cerebrais, considerando sua disseminação hematogênica. Entretanto, pode também atingir cerebelo, plexo coróide, tronco encefálico, medula espinal e meninges^{4,13,14,21-26}. O acometimento do SNC ocorre na fase crônica progressiva da doença, usualmente a partir da terceira década de vida, conforme observado no presente estudo, em que todos os pacientes tinham mais de 30 anos de idade ($M=47,1$). Curiosamente, todos os pacientes da presente casuística eram da raça branca.

No SNC, o *P. brasiliensis* provoca reação granulomatosa no parênquima e reação inflamatória nas meninges, levando à meningite crônica^{20,25}, sendo raros os casos subagudos que podem ser fulminantes^{15,26,27}.

Ao contrário das observações de Lacaz et al.²⁸⁻³¹ a forma granulomatosa foi a mais freqüentemente encontrada, como também observado por Pereira et al.^{32,33}. Estes últimos não observaram associação entre as duas formas de apresentação. Aqui a forma mista ocorreu em 30,8% dos pacientes. Observou-se no presente estudo maior porcentagem de lesões múltiplas (46,1%), quando comparado à literatura (Pereira et al. 28,6%³² e Rodacki et al. 33%)²⁵. Hipertensão intracraniana, déficits dos nervos cranianos, déficits motores, distúrbios de marcha, alterações da consciência e crises convulsivas são as manifestações clínicas mais freqüentes^{3,4,34,35}.

O diagnóstico da PCM é estabelecido por meio da detecção direta do fungo. O acometimento encefálico pode ser diagnosticado por biópsia ou ressecção cirúrgica do granuloma, estudo do líquido e cultura^{4,23,25,35,36}. As alterações observadas no líquido são inespecíficas^{24,25,33}. As lesões paracoccidiodílicas ativas do SNC, de apresentação isolada e exclusiva, podem, como na tuberculose, ocorrer após a cicatrização das lesões primárias de outros órgãos, persistindo assim como lesão única metastática¹⁶, o que pode dificultar o diagnóstico. Nenhum dos exames de imagem apresenta características que permitam definir o diagnóstico da PCM^{2,4,25,37,38}. A RM define melhor a lesão¹² por isso é o exame de escolha, embora poucos casos tenham sido estudados com RM^{2,12}.

A PCM no SNC pode ser de fácil diagnóstico, quando associada ao acometimento de outros órgãos e, mais especificamente, quando o diagnóstico prévio daquelas lesões já estiver estabelecido. Caso contrário, quando a lesão encefálica ocorre isoladamente, o diagnóstico é difícil. A maioria dos diagnósticos da literatura se deve a achado cirúrgico ou de necropsia^{25,33,39}. No presente trabalho, em apenas três casos, o paciente já apresentava diagnóstico prévio de PCM por lesões em outros focos. Os outros dez pacientes da casuística foram submetidos a biópsia estereotáxica. Em um dos casos foram necessárias três biópsias até a confirmação do diagnóstico.

Muitos casos descritos na literatura não apresentam confirmação histológica, ou seja, trata-se de paciente com diagnóstico de PCM que apresenta sintomas neurológicos, com lesões encefálicas aos exames de imagem. Nestes casos, é possível que a obtenção de material para estudo histológico não seja imperiosa, entretanto, parece desejável, particularmente naqueles doentes imunossuprimidos. Plá et al. encontraram 22 casos de neuroparacoccidiodomicose publicados até 1994 e Salaki et al. encontraram mais

de 40 casos de PCM⁴⁰. Na revisão da literatura, realizada no presente estudo, foram encontrados 129 casos previamente publicados de PCM no encéfalo, incluindo os 13 aqui analisados. O desenvolvimento dos métodos de imagem e dos conhecimentos sobre a PCM têm levado a aumento progressivo do número de diagnósticos. Outro fator sugerido é a utilização cada vez maior de biópsia estereotáxica⁴¹. Assim como outros autores²⁵, observou-se aqui marcante predominância do sexo masculino ($p < 0,001$). É provável que isto se deva à proteção fornecida pelos hormônios femininos, uma vez que os estrogênios inibem o crescimento do fungo *in vitro*⁹. Na forma granulomatosa, o diagnóstico diferencial deve incluir: toxoplasmose, neoplasias, particularmente, gliomas malignos e tumores metastáticos, tuberculose, abscessos bacterianos, neurocisticercose, além das outras micoses como criptococose e histoplasmose^{4,23,25,39}. A forma meningoencefálica deve incluir as meningoencefalites, particularmente, aquela da tuberculose^{2,42}.

O tratamento da PCM no SNC pode variar de acordo com a experiência do autor, com o número, tamanho e localização das lesões, além de outros fatores, como o estado clínico do doente, particularmente no que se refere à presença de co-morbidades e outros órgãos envolvidos. Pereira et al. operaram seis (66,7%) dos seus nove casos, com quatro óbitos (66,7%)³². Obtiveram o mesmo índice de mortalidade nos pacientes tratados apenas com medicação. Existem evidências de que a terapêutica eficiente, instituída em tempo hábil, é crucial para reduzir os efeitos devastadores desta doença e possibilitar a cura^{42,43}. O atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento, contribui para evolução desfavorável⁴. Os melhores resultados evidenciados no presente trabalho, referem-se a três pacientes: o primeiro submetido a biópsia estereotáxica, seguida de tratamento medicamentoso, inicialmente com anfotericina B e de manutenção com sulfametoxazol-trimetropim por três anos. Os outros dois pacientes foram submetidos a cirurgia para exérese da lesão, seguida do mesmo esquema medicamentoso por mais de dois anos. Nestes casos, os pacientes tiveram boa evolução sem evidencia de lesão residual nos exames de controle. Assim, de acordo com esta pequena experiência, e com dados da literatura, parece que quando a lesão for acessível do ponto de vista cirúrgico, comprimir o sistema ventricular ou o tronco encefálico e o paciente apresentar condições clínicas adequadas, deve-se optar pelo tratamento cirúrgico, com objetivo de remover a lesão. Uma vez firmado o diagnóstico, deve-se iniciar medicação antifúngica o mais precoce-

mente possível. Vale frisar que não se deve negligenciar o tratamento medicamentoso, que, usualmente é o de escolha, e mesmo nos casos em que se impõe o tratamento cirúrgico, deve-se iniciar a medicação precocemente, pois a manipulação dos granulomas pode provocar a disseminação da moléstia¹⁹.

Optou-se pelo tratamento inicialmente com anfotericina B, por sua potente ação antifúngica^{42,44}. A associação SMT é utilizada como terapêutica complementar. Recomenda-se iniciar o tratamento com anfotericina B (0,6 mg/kg/dia, por via endovenosa, seguida do SMT (2400/480 mg/dia, via oral) até o desaparecimento da lesão. Caso a biópsia estereotáxica ou a intervenção cirúrgica não sejam possíveis, o tratamento medicamentoso deve ser instituído. Morato-Fernandez et al. relataram a ocorrência de possível resposta inflamatória perigranulomatosa cerebral, relacionada à destruição do fungo, após o tratamento com cetoconazol, sugerindo a associação de corticóides²⁴.

Parece lícito supor que existam algumas características que pioram o prognóstico dos pacientes com acometimento do SNC: idosos, doenças associadas, envolvimento multisistêmico e a forma meningoencefalítica associada à hidrocefalia. O tamanho da lesão parece não estar diretamente relacionado ao prognóstico, ao contrário de sua localização. Fatores imunológicos podem favorecer o comprometimento do SNC¹⁹. Neste estudo, não se observou PCM associada à AIDS. As taxas de morbimortalidade relativas à doença são altas⁴, particularmente nos casos de acometimento do SNC, podendo atingir até 53% dos casos¹⁹. Desta forma torna-se obrigatório, além do exame neurológico dos pacientes com PCM, a investigação com exames de imagem.

Conclui-se que o acometimento do SNC na PCM é grave, com alta taxa de mortalidade. As manifestações clínicas assim como os achados dos exames de imagem são inespecíficos o que não permite direcionar o diagnóstico etiológico. O tratamento deve ser instituído o mais precocemente, com anfotericina B, seguida de manutenção com sulfametoxazol-trimetopim, até o desaparecimento da lesão. A cirurgia deve ser considerada de acordo com a localização da lesão e o estado clínico do doente. Novos estudos são necessários, visando aumentar os conhecimentos sobre essa doença e seu agente etiológico, que ainda provoca um número considerável de vítimas.

Agradecimentos – Ao Dr. Márcio Guilherme Rosa, Dr. Edvaldo José Cardoso, Dr^a. Daniela Hildebrand e ao Dr. Marcelo Rugani, pelo gentil fornecimento de material para

a composição deste trabalho. Ao Dr. Marcílio Monteiro Catarino e Dr. Eduardo França Palhares pela colaboração na coleta de dados.

REFERÊNCIAS

1. Bazan C, Rinaldi MG, Rauch RR, Jenkins R. Fungal infections of the brain. *Neuroimaging Clin N Am* 1991;1:57-67.
2. Magalhães ACA, Bacheschi LA, Caramelli P. Paracoccidioidomicose do sistema nervoso central: estudo de 5 casos por ressonância nuclear magnética. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1993;48:94-97.
3. Duarte ALWP, Barufá G, Terra HBG, Renck DV, Moura D, Petrucci C. Paracoccidioidomicose sistêmica com envolvimento do sistema nervoso central. *Rev Soc Bras Med* 1999;2:439-442.
4. Plá MDP, Hartung C, Mendoza P, Stukanoff A, Moreno MJ. Neuroparacoccidioidomycosis: case reports and review. *Mycopathologia* 1994;127:139-144.
5. Nóbrega JPS, Mattosinho-França LC, Spina-França A. Neuroparacoccidioidomicose. In Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM (eds). *Paracoccidioidomicose*. São Paulo: Savier - Ed. da Universidade de São Paulo 1982:221-227.
6. Lutz A. Uma micose pseudococcídia localizada na boca e observada no Brasil: contribuição ao conhecimento das hyphoblastomicoses americanas. *Bras Med* 1908;22:121-124.
7. Splendore A. Blastomicoses americanas. *Bras Med* 1910; 24:153-157.
8. Almeida F. Estudos comparativos do granuloma coccidióidico nos Estados Unidos e no Brasil: novo gênero para o parasito brasileiro. *An Fac Med São Paulo* 1930;5:125-142.
9. Camargo EE, Sato MK, Del Negro GMB, Lacaz CS. Radiometric detection of metabolic activity of amphotericin B and diethylstilbestrol. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1987;29:289-294.
10. Diniz SN, Cisalpino OS, Koury MC, Andrade GMQ, Nogueira MGS, Góes AM. In vitro human immune reactivity of fast protein liquid chromatography fractionated Paracoccidioides brasiliensis soluble antigens. *Microbes Infect* 1999;1:353-360.
11. Fagundes - Pereyra WJ. Central nervous system paracoccidioidomycosis: analysis of 13 cases with immunofluorescence of gp43 antigen (Abstract). *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:984.
12. Duarte RD, Maia AL, Duarte JA, Furtado CD. Paracoccidioidomicose cerebral: relato de um caso e revisão da literatura. *Rev Pes Med* 1997;31:37-41.
13. Moura LP, Raffin CN, Del Negro G, Ferreira MS. Paracoccidioidomicose evidenciando comprometimento medular tratada com sucesso por fluconazol. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:82-86.
14. Raphael A. Localização nervosa da blastomicose sul-americana. *Rev Hosp Clin (São Paulo)* 1966;24:69-90.
15. Hutzler RU, Brussi MLP, Capitani CML, Lima SS. Acometimento neurológico da paracoccidioidomicose, avaliado pela tomografia computadorizada do crânio. *Rev Paul Med* 1985;103:243-244.
16. Pereira JM, Jacobs F. Um caso de blastomicose cutânea com acessos epiléticos. *Ann Paul Med Cirurg* 1919;10:217-219.
17. Maffei WE. Micoses do sistema nervoso. *An Fac Med S Paulo* 1943; 29:297-322.
18. Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM. Paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana). São Paulo, Ed. Universidade de São Paulo, Sarvier, 1982.
19. Nóbrega JPS. Micoses do sistema nervoso central. *Arq Bras Neurocirurg* 1982;1:157-171.
20. Ritter FH. Tumor cerebral granulomatoso por Paracoccidioides: a propósito de 2 casos operados. *Arq Neuropsiquiatr* 1948; 6:352-354.
21. Dominguez AC. Paracoccidioidosis del sistema nervioso central. *Gazeta Med Caracas* 1961;70:377-387.
22. Braga FM, Okamura M. Blastomicose medular: apresentação de um caso. *Seara Med Neurocir (São Paulo)* 1973;1:435-441.
23. Inza MA, Negroni R, Monteverde PA, Luca-Telli N, Anderson A. Paracoccidioidomycosis con localización restringida al sistema nervioso. *Rev Neurol Argent* 1985;11:71-77.
24. Morato-Fernandez RN, Beraldo PSS, Masini M, Costa PHC. Paracoccidioidomicose de localização intramedular e cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 1991;49:192-197.
25. Rodacki MA, Toni G, Borba LA, Oliveira GG. Paracoccidioidomycosis of the central nervous system: CT findings. *Neuroradiology* 1995; 37:636-641.

26. Colli BO, Assirati JA Jr, Machado HR. Intramedullary spinal paracoccidioidomycosis. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54:466-473.
27. Lorenzoni PJ, Chang MR, Paniago AMM, Salgado PR. Meningite paracoccidioidomicótica. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:1015-1018.
28. Lacaz CS, Assis JL, Bittencourt JMT. Micoses do sistema nervoso. *Arq Neuropsiquiatr* 1947;5:1-52.
29. Lacaz CS. *Paracoccidioidomycose brasiliensis*: morfologia, ciclo evolutivo, manutenção em vida saprófita, biologia, virulência, posição sistemática. In Del Negro, G, Lacaz, CS, Fiorilho A M (eds). *Paracoccidioidomycose*. São Paulo: Savier - Ed. da Universidade de São Paulo; 1982:11-21.
30. Lacaz CS, Vidal MSM, Pereira CN. Paracoccidioides brasiliensis: a mycologic and immunochemical study of two strains. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1999; 41:2-14.
31. Lemmi O, Pimenta AM. Granuloma paracoccidioidico cerebral: a propósito de um caso operado. *Arq Neuropsiquiatr* 1960; 18:58-63.
32. Pereira WC, Tenuto RA, Raphael A, Sallum J. Localização encefálica da blastomicose sul-americana: considerações a propósito de 9 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1965;23:113-126.
33. Pereira WC, Raphael A, Sallum J. Lesões neurológicas na blastomicose sul-americana. Estudo anátomo-patológico de 14 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1965;23:95-112.
34. Guerreiro CAM, Chulue SS, Branchini MLN. A new treatment for large cerebral paracoccidioidomycosis. *Arq Neuropsiquiatr* 1987; 45:419-423.
35. Campos EP, Bonasser F, Ceruti C Jr, Salles PFC. Itraconazol e fluconazol em 3 pacientes com neuro-paracoccidioidomycose. *Folha Med* 1996; 112:173-176.
36. Carvalho CRR, Kairalla RA, Carvalho RS Filho, Saldiva PHN, Barbas JV Filho, Romeiro-Neto MM. O lavado bronco-alveolar nas pneumopatias intersticiais pulmonares. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ S Paulo* 1987; 42:110-114.
37. Minguetti G. Tomografia computadorizada dos granulomas blastomicrocíticos encefálicos. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1983; 25:99-107.
38. Minguetti G, Madalozzo LE. Paracoccidiodal granulomatosis of the brain. *Arch Neurol* 1983; 40:100-102.
39. Noleto PA, Lima DB, Pinto JR, Soares MS, Montagna N, Lacerda PR. Paracoccidioidomycose: diagnóstico diferencial com tumor cerebral. *Ars Cvrandi* 1983; 16:88-96.
40. Salaki JS, Louria DB, Chmel H. Fungal and yeast infections of the central nervous system: a clinical review. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:108-132.
41. Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut JC. Pineal region tumors and the role of stereotatic biopsy: review of the mortality, morbidity and diagnostic rates in 370 cases clinical study. *Neurosurgery* 1996; 39:907-914.
42. Silva CEAP, Cordeiro AF, Gollner MA, Cupolilo SMN, Filgueiras-Quesado M, Curzio MF. Paracoccidioidomycose do sistema nervoso central. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58:741-747.
43. Wittig EO, Kasting G, Leal R. Neuroblastomycose: registro de três casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1968; 26:73-79.
44. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed., New York: Churchill Livingstone, 2000.