

CRÍPTOCOCOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

EXPERIÊNCIA ATUAL DO SERVIÇO DE NEUROLOGIA DA
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

DANTE R. GIORGI *

JOÃO BAPTISTA DOS REIS **

ANTONIO BEI **

JOÃO BAPTISTA DOS REIS FILHO ***

A criptococose, também conhecida como torulose, é uma doença infecciosa do homem, de natureza cosmopolita, com evolução sub-aguda ou crônica, causada por um fungo que mostra predileção para o sistema nervoso central. Entre as micoses disseminadas do homem a criptococose é aquela que mais freqüentemente compromete o sistema nervoso central e, como causa de morte por agentes micóticos, ela ocupa o segundo lugar, logo depois da histoplasmose⁶⁷. Entre os 220 casos da literatura revistos por Carton e Mount²⁷, 178 mostravam sofrimento do sistema nervoso central (81%). Esta afinidade peculiar do criptococo foi atribuída à presença no encéfalo e no líquido cefalorraqueano (LCR) de quantidades ótimas de vitaminas e outras substâncias⁶⁵. Enquanto o soro humano normal tem propriedade anti-criptocócica⁶⁷, o LCR normal não tem poder inibidor e é, na verdade, um bom meio nutritivo para o criptococo.

Esta é uma doença grave, de ocorrência relativamente rara, que até há pouco tempo era invariavelmente fatal. Antigamente o diagnóstico era feito na maioria dos casos depois da autópsia, porém modernamente o diagnóstico em vida tornou-se a regra geral, sendo entretanto provável que o número de casos seja muito maior que o relatado¹¹⁹. Conquanto se verifique com o correr dos anos um número progressivamente maior de comunicações, não há entretanto evidências de um aumento de sua incidência. O que provavelmente existe é um melhor conhecimento desta entidade, um estado de alerta permanente por parte do médico e melhores meios de diagnóstico^{90, 110}. Também não há evidências de aumento de sua incidência devido ao uso difundido dos medicamentos modernos, particularmente antibióticos e córtico-esteróides,

Trabalho do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina: * Chefe de Clínica Neurológica; ** Professor Adjunto; *** Assistente Voluntário.

como acontece com a candidíase e a aspergilose¹²⁰. Esta doença foi por vezes denominada blastomicose européia, porém ela não está limitada à Europa, tendo sido descrita em todas as partes do mundo 1, 11, 18, 24, 25, 27, 33, 35, 51, 56, 63, 88, 91, 92, 97, 107, 110.

A instalação da criptococose no homem depende de sensibilidade individual, raça, clima e profissão¹⁰⁷. Ela ocorre em geral desde 10 a 70 anos de idade, na maioria entre 30 a 50 anos, sendo excepcional em pacientes com menos de 10 anos^{22, 33, 63, 67, 88}. Em relação ao sexo, há evidente predomínio da incidência no homem, podendo-se considerar a relação 2:1 como muito aproximada^{22, 33, 63, 67}; entretanto, entre os pacientes de cor preta, parece haver igualdade para os dois sexos¹⁰⁷. Todas as raças estão sujeitas a esta doença, porém ela mostra maior predileção para o homem branco^{67, 107}. A criptococose acomete freqüentemente pacientes cuja resistência geral à infecção está diminuída como consequência de doenças ou condições mórbidas pré-existentes, tais como moléstia de Hodgkin, leucemia, diabete melito, sarcóide de Boeck, tuberculose, anemia aplástica, pêfigo foliáceo, esquistossomose e terapêutica prolongada por córtico-esteróides^{31, 37, 62, 64, 67, 76, 105, 120}. É provável que as alterações séricas existentes nestes pacientes perturbem a propriedade anti-criptocócica do soro e facilitem a instalação e progresso da criptococose no organismo⁶⁷. Butler e col.²² verificaram a existência de doenças associadas em 20 dentre 40 observações revistas.

A criptococose não é transmitida de homem ou animal para homem^{103, 107}. É provável que a porta de entrada habitual seja o pulmão, pois é freqüente a observação de uma infecção das vias respiratórias preceder as manifestações da criptococose do sistema nervoso central^{56, 66}. Entretanto há casos em que não se consegue demonstrar uma lesão pulmonar e, por isso, deve-se admitir a possibilidade de outros pontos de partida da infecção como a pele, a mucosa do naso-faringe e, ocasionalmente, os intestinos³³.

O agente causador desta micose é o *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin, 1901. Este fungo foi isolado por Busse²⁰ em 1894 e recebeu sucessivamente diversas denominações³³: *Saccharomyces* sp. Busse, 1894; *Saccharomyces neoformans* Sanfelice, 1895; *Cryptococcus hominis* Vuillemin, 1901; *Torula neoformans* Weis, 1902; *Torula histolytica* Stoddard e Cutler, 1916; *Cryptococcus histolyticus* Castellani, 1928; *Cryptococcus meningitidis* Dodge, 1935; *Debaryomyces hominis* Todd e Hermann, 1936. Na nomenclatura alemã encontra-se o termo *Torulopsis neoformans*⁵⁶. O diagnóstico micológico baseia-se fundamentalmente na morfologia característica deste fungo. O criptococo é um cogumelo unicelular, que mede 5 a 20 micra de diâmetro, de forma oval ou arredondada, dotado de paredes grossas. Em líquidos orgânicos e em tecidos este fungo apresenta-se envolto por ampla cápsula gelatinosa e refringente, que permite distingui-lo facilmente de outras leveduras. Ele se reproduz por brotos e esta característica, juntamente com a cápsula, constituem os elementos básicos do diagnóstico morfológico. A prova cultural em meio de Sabouraud revela o desenvolvimento fácil em temperatura ambiente ou a 37°C. O criptococo cultivado reproduz-se por brotos porém, aqui, os organismos não apresentam mais a cápsula característica. Não há formação de micélios nem de esporos e este fungo tem pouca tendência a fermentar os açúcares. A sua

patogenicidade é demonstrada pela inoculação em camundongo¹⁰², observando-se a formação de massas gelatinosas no mesentério, ocorrendo a morte em 3 a 4 semanas³³. Há espécies não patogênicas que são facilmente reconhecidas por não se desenvolverem à temperatura de 37°C¹¹⁹. Evans⁴³, com base em absorção de aglutininas, descreveu três tipos sorológicos de *Cryptococcus neoformans*, denominados A, B e C.

O criptococo é um fungo relativamente inerte e pode permanecer no tecido por longo tempo sem determinar uma resposta inflamatória apreciável¹¹⁹. As formas histopatológicas podem ser de uma meningite, meningoencefalite ou granuloma. A forma granulomatosa pode ser solitária ou estar associada a leptomeningite. Nas formas generalizadas numerosos órgãos são atingidos: pulmões, rins, baço, glândula suprarrenal, gânglios abdominais e brônquicos, amígdalas, tecido subcutâneo, pele e sistema nervoso central⁶³. Há dois tipos principais de lesão¹⁰: gelatinosa e granulomatosa. As lesões mais precoces são do tipo gelatinoso e as lesões mais tardias são do tipo granulomatoso. Na lesão gelatinosa observam-se os fungos conglomerados com pequena reação inflamatória no tecido; na lesão granulomatosa verifica-se reação tissular com macrófagos, células gigantes, células linfocitárias e fibrose. A criptococose não é habitualmente doença supurativa e a assim chamada caseificação descrita na criptococose é muito diferente daquela observada na tuberculose. Em cortes histológicos este fungo pode ser bem evidenciado pela sua cápsula gelatinosa, que aparece distintamente como uma zona não corada que o circunda, e pela presença de organismos em fase de brotamento.

O criptococo está amplamente difundido na natureza, sendo provável que muitos o inalem porém somente poucos indivíduos venham a apresentar uma infecção. É possível que o criptococo cultivado no escarro de algumas pessoas aí viva uma existência saprofítica^{56, 63, 107, 119}. Ele foi identificado no pêssego, no leite e no solo. Emmons⁴⁰ isolou-o pela primeira vez do solo e depois^{41, 42} demonstrou a ocorrência freqüente de cepas virulentas em excrementos de pombo, o que foi confirmado por Kao e col.⁵⁸ e Littman e col.⁶⁶. As cepas isoladas do solo, comparadas com aquelas de pacientes com meningite criptocócica, apresentavam muitas características comuns⁶⁶. Muchmore e col.⁷⁸ mostraram uma correlação entre a ocorrência de três casos de meningite criptocócica em uma pequena comunidade e a presença deste fungo em excreta de pássaro na vizinhança da moradia de um destes pacientes. As habitações de aves, particularmente pombos, fornecem provavelmente a principal fonte de infecção humana e animal. O pombo que não é susceptível à infecção experimental carrega entretanto mecanicamente o fungo. As medidas para a prevenção da criptococose devem incluir o controle dos pombos, de outras aves e a descontaminação dos locais por eles habitados, fazendo-se a pulverização de suas moradias com solução alcalina⁶⁷.

As manifestações clínicas nas formas leptomeníngicas são polimorfas e a cefaléia é o sintoma mais comum²². Em geral o início é gradual, com cefaléia frontal intermitente, depois mais forte e contínua; por vezes o início é súbito com cefaléia forte e vômitos. Tonturas, estado vertiginoso, rigidez e dor na nuca são freqüentes. Com o progredir da doença surgem distúrbios mentais³³. Algumas vezes é possível a suspeita clínica quando na anamnese existir uma

moléstia pulmonar não identificada que precedeu o quadro da meningo-encefalite.

O diagnóstico depende do isolamento e identificação do fungo no LCR ou na peça anatômica obtida por biópsia pós-craniotomia. No sangue não se observa uma reação leucocitária proporcional à gravidade da infecção⁹² e a lesão pulmonar não mostra uma imagem característica ao exame radiológico, que pode sugerir processo tuberculoso ou tumoral^{33, 39, 56}.

O exame do LCR é de grande importância no diagnóstico em vida da meningo-encefalite criptocócica conforme demonstram as observações de Cabieses²⁴ e Parrillo⁸², cujos pacientes só tiveram o diagnóstico feito muito tardiamente. As alterações do LCR^{22, 33, 54, 56, 77, 89, 90, 116} são caracterizadas por hipertensão, presença de retículo fibrinoso, por vezes xantocromia, hipercitose moderada ou elevada, hiperproteinose e hipoglicorraquia. As células são do tipo linfo-monocitário predominante e o número de granulócitos neutrófilos é mais elevado nas fases evolutivas e torna-se muito pequeno na fase de cronicidade. Com o agravamento da doença verifica-se que a taxa de glicose diminua progressivamente, enquanto que a taxa das proteínas torna-se cada vez mais elevada. O criptococo é facilmente demonstrável ao exame direto pelo método da tinta china e/ou pela cultura em meio de Sabouraud. As modificações citológicas e químicas do LCR são idênticas àquelas observadas em pacientes com meningite tuberculosa e só é possível o diagnóstico diferencial depois do achado do fungo. O LCR pode por vezes ser turvo sem haver grande reação celular, o que indica a intensa proliferação do cogumelo. Reis e Bei⁹⁰ observaram dois casos em que a citologia global era inferior a 20 células por mm³ e, entretanto, o LCR era turvo. Em geral os criptococos estão presentes em grande número tendo sido observado até 1.800 elementos por milímetro cúbico⁹⁰. Em casos de criptococose com localização limitada à medula espinal e sem leptomeningite, com bloqueio do espaço subaracnóideo, observa-se xantocromia, taxa de proteínas muito elevada, sendo negativa a pesquisa de criptococos³⁷. Na forma granulomatosa pura o LCR pode ser normal⁶⁸.

O método da tinta china e a prova cultural em meio de Sabouraud são muito eficazes para o diagnóstico da criptococose quando aplicado ao LCR, porém nem sempre são utilizáveis e nem sempre são suficientemente sensíveis em outros líquidos e materiais suspeitos, quando a criptococose estiver localizada fora do sistema nervoso central. Daqui surgiu a necessidade de uma prova sorológica⁵³. O *Cryptococcus neoformans* foi sempre considerado pobre como antígeno e a pesquisa de anticorpos no soro humano foi sempre decepcionante. Esta aparente pobreza antigênica foi atribuída à sua ampla cápsula que isola o corpo do parasito do tecido do hospedeiro^{15, 33, 56, 59}. Entretanto, atualmente sabe-se que o criptococo produz bastante antígeno, sendo possível a elaboração de soro de coelho hiperimune após injeções repetidas de organismos inteiros de criptococo^{6, 43, 95}. Os líquidos orgânicos de pacientes com criptococose são ricos em antígeno que é representado pelo polisacarídeo existente em sua cápsula, o qual é de difícil metabolização por parte do hospedeiro e pode permanecer nas células e tecidos por longo tempo. A absorção do anti-

soro com solução purificada do polisacarídeo criptocócico remove a sua capacidade de reagir contra os líquidos do paciente⁸⁰. É provável que o abundante antígeno criptocócico neutralize o anticorpo a medida que vai se formando durante a fase de atividade da doença tornando-o de difícil demonstração pelos métodos comuns de pesquisa⁹⁶. Nos líquidos do corpo humano e do camundongo foi demonstrado que a presença do antígeno precedeu à do anticorpo^{6, 79, 80}, verificando-se que a quantidade de antígeno era grande, pois a reação era positiva⁷⁹ até a diluição de 1:400.

Assim, o diagnóstico sorológico da criptococose é um fato estabelecido¹¹⁴, permitindo o diagnóstico mais precoce e sendo particularmente útil em casos obscuros de meningites¹¹⁵. Diversas técnicas foram descritas, entre as quais a da hemaglutinação⁸⁶, a das partículas sensibilizadas de latex¹⁹, a reação de fixação de complemento e a de aglutinação em lâmina¹¹⁴ e a técnica da imunofluorescência¹¹³. Na interpretação dos resultados das reações sorológicas deve-se considerar que o antígeno criptocócico circulante sugere doença em atividade e a sua diminuição indica fase de recuperação⁶⁷. Os anticorpos criptocócicos só são observáveis depois de terminado o tratamento, quando a prova cultural é negativa e o título do antígeno criptocócico diminuiu. A presença de anticorpos parece indicar um estado de recuperação ou de diminuição da intensidade da infecção, isto é, um bom prognóstico^{53, 67, 114}. Assim, as reações sorológicas podem servir para orientar a terapêutica e prever a recaída¹⁷. Entretanto, o criptococo parece ser sorologicamente correlacionado a outros fungos podendo, por isso, ocorrer reações cruzadas⁸⁶. A prova da reação cutânea ainda está sujeita a críticas porque não se dispõe de um antígeno ideal⁶⁷.

No diagnóstico diferencial das infecções crônicas do sistema nervoso central é necessário pensar sempre na criptococose⁷¹. Nas formas com leptomeningite a criptococose apresenta um quadro clínico que sugere meningite, meningo-encefalite ou lesão que ocupa espaço e muitos autores^{27, 63, 67, 74, 88, 90, 119} referem-se à confusão diagnóstica com a meningite tuberculosa. As manifestações clínicas na forma granulomatosa pura são delimitadas e indicam uma lesão focal encefálica ou espinal, sugerindo tumor, abscesso, hematoma ou hérnia discal^{27, 37, 39, 67}.

Antigamente, não havendo um tratamento realmente eficaz, a evolução era fatal, ocorrendo o óbito em geral dentro de 3 meses a 1 ano. Entretanto, há na literatura^{63, 74, 93} a citação de casos de pacientes que permaneceram vivos durante 5 e até mesmo 10 anos. Dentre os 220 casos revistos por Carton e Mount²⁷, apenas um paciente podia ser considerado curado. Diversos autores^{39, 72, 118} relataram a cura ou melhoria clínica de pacientes tratados com sulfadiazine ou actidione. Porém, em geral, a doença evoluía inexoravelmente para o êxito letal, por vezes com períodos de remissão e recrudescências variáveis. O efeito benéfico da punção lombar para o alívio da hipertensão intracraniana era assinalado por todos. Os mais variados agentes terapêuticos foram experimentados: iodeto de potássio, piretotapia, radioterapia, vacinoterapia, penicilina, estreptomina, sulfas diversas, actidione e polimixina B^{27, 23, 29, 36, 55, 56, 81, 88, 91, 94, 119}.

Somente depois do advento da Anfotericina B é que começaram a ser divulgados resultados terapêuticos realmente bons, com cura clínica e esterilização do LCR^{8, 46, 73, 93}. Spickard e col.¹⁰⁵ relataram que 53% de seus pacientes estavam curados após a primeira série de tratamento e que apenas 17% deles não havia apresentado resposta terapêutica favorável. Butler e col.^{22, 23} observaram cura em mais que 50% de seus pacientes. Conquanto eficaz para o tratamento da meningite criptocócica, a Anfotericina B é, entretanto, tóxica e deve ser utilizada com cuidados. Butler e col.^{21, 23} estudaram a nefro-toxicidade da Anfotericina B em 81 pacientes com diversas formas de micose e verificaram perturbação da função renal em 82% deles, observando que o sofrimento renal está em relação com a quantidade de medicamento administrada. Para atenuar estes efeitos tóxicos^{47, 67} recomenda-se fazer as injeções intravenosas em dias alternados, na dose de 1 mg/kg peso corporal, diluído em soro glicosado a 5%, gota a gota, durante 6 horas, e fazer provas para avaliar o estado funcional dos rins. Por motivos da elevada incidência de reações colaterais, a medicação intratecal deve ser reservada aos pacientes que apresentam recaída ou que não respondem à terapêutica intravenosa habitual ou não a toleram¹⁰⁵. Williams¹¹⁷ aconselhou iniciar a medicação intratecal com quantidade muito pequena do medicamento, isto é, 0.025 mg, aumentando-a progressiva e lentamente até 0.1 mg, tentando depois maior dose até o máximo tolerado. Segundo Butler e col.²², a recaída foi observada mais freqüentemente entre aqueles pacientes cujo LRC inicial apresentava hipercitose e hiperproteinose moderadas do que entre aqueles com acentuados aumentos do número de células e da taxa de proteínas. A recaída não se correlacionou com o tempo de doença anterior ao início do tratamento, nem com a persistência do fungo nos exames sucessivos e nem com a intensidade das alterações do LCR durante o tratamento.

Sem dúvida, a Anfotericina B diminuiu muito a mortalidade na meningite criptocócica, porém o seu uso está limitado pela sua toxicidade e pelas lesões renais que determina. Por esse motivo há necessidade de um novo medicamento antimicótico que possa ser utilizado com mais liberdade. A 5-fluorocitosina é um novo agente terapêutico que se mostrou eficaz na infecção criptocócica experimental. Ela apresenta a grande vantagem de ser muito bem tolerada pelos pacientes. As comunicações de diversos autores^{44, 52, 75, 109, 115} mostram alguns resultados animadores e outros negativos, sendo necessário experiência em maior número de pacientes para se ter uma apreciação de seu real valor no tratamento da criptococose.

O tratamento da forma granulomatosa pura é cirúrgico, devendo ser ulteriormente apoiado pelo tratamento medicamentoso.

A literatura brasileira sobre a criptococose já é bastante numerosa. O primeiro caso descrito no Brasil foi verificado no Estado de São Paulo em 1941 por Almeida e Lacaz¹. Em 1944 foi comunicado o segundo caso, também neste mesmo Estado². Em 1949, duas novas observações foram publicadas, uma em São Paulo e outra no Rio Grande do Sul^{32, 34}. Em 1952, foi descrito o quinto caso, este observado no Rio de Janeiro⁴⁵. Em 1955, Almeida⁸ afirmava que tinha conhecimento da existência de 18 casos no Brasil, até esta

data. Reis e Bei^{89, 90} demonstraram a importância do exame direto do sedimento pelo método da tinta china nos trabalhos de rotina do LCR para o diagnóstico em vida da criptococose. A primeira observação de um paciente com criptococose do sistema nervoso central tratado com a Anfotericina B e curado segundo o critério da normalização clínica e do LCR foi comunicada por Giorgi e col.⁴⁹ em 1959. Silva^{98, 99} revelou a presença de *Cryptococcus neoformans* em solos da Bahia e em excremento em ninhos de pombo. Numerosos outros investigadores nacionais relataram novas observações clínicas ou apresentaram estudos anátomo-patológicos e resultados terapêuticos 4, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 26, 30, 31, 38, 48, 50, 60, 61, 69, 70, 76, 83, 84, 85, 87, 100, 101, 104, 106, 108, 111, 112.

O propósito do presente trabalho é fazer um resumo da literatura e relatar a experiência do Serviço de Neurologia da Escola Paulista de Medicina sobre a criptococose do sistema nervoso central.

MATERIAL E MÉTODOS

O material deste estudo é representado por 36 observações das quais 35 são de pacientes com meningite ou meningo-encefalite criptocócica, reunidos no período de 1953-1972, todos com o diagnóstico em vida pela identificação do fungo no LCR, e uma observação de um paciente com forma granulomatosa pura espinal, cujo diagnóstico foi feito depois da intervenção cirúrgica e exame histo-patológico. Os primeiros casos observados foram anteriormente comunicados^{49, 50, 89, 90}. Este material é agora estudado globalmente do ponto de vista da incidência, idade, sexo, e terapêutica, da qual foi excluído o caso com forma granulomatosa pura, por ter tido tratamento neuro-cirúrgico, o que não constitui objetivo deste trabalho. O diagnóstico pelo exame do LCR não é aqui discutido por já ter sido considerado em publicação anterior.⁹⁰ O tratamento pela Anfotericina B foi feito na dose de 1 mg/kg peso corporal, diluída em 500 a 800 ml de solução glicosada a 5% associada a 2 ml de novalgina e de corticóide, por via venosa, gota a gota, num ritmo de 10 a 15 gotas por minuto, em dias alternados, até a dose máxima de 1 gr por tratamento, sob dependência do estado funcional dos rins, que pode determinar a interrupção precoce desta administração. Depois de um tempo de descanso variável, em geral 1 semana a 1 mês, é feito o segundo curso de tratamento, seguindo estas mesmas instruções. Por motivos de reações secundárias por vezes sérias, a via intratecal, por punção lombar, somente foi utilizada em alguns pacientes, tendo-se tomado a precaução de iniciar a administração do medicamento com quantidade mínima para avaliar a tolerância, e aumentando progressivamente até 1 mg, dissolvido em 10 ml de água destilada, repetindo-se as injeções em dias alternados. Em um dos últimos pacientes observado, foi utilizada a 5-Fluorocitosina associada à Anfotericina B ou isoladamente, na fase final. Os exames clínicos e do LCR foram feitos repetidamente para orientar o plano de tratamento e avaliar os resultados obtidos. O critério de cura e alta hospitalar basearam-se na normalização clínica e do LCR.

RESULTADOS

Como consequência da introdução do método de pesquisa direta do fungo pela tinta china na rotina dos exames do LCR a partir do ano de 1953, o diagnóstico da criptococose foi feito com relativa regularidade em alguns dos pacientes que procuraram o Serviço de Ambulatório ou se internaram no Hospital São Paulo (Quadro 1).

A idade dos pacientes variou de 11 a 59 anos, conforme o quadro 2. Dentre os 36 pacientes, apenas 8 pertenciam ao sexo feminino. Os 12 primeiros pacientes observados foram tratados apenas sintomaticamente ou com o Actidione ou erroneamente

Ano	1953-1957	1958-1962	1963-1967	1968-1972
N.º casos	12	6	10	8

Quadro 1 — *Criptococose do SNC — Incidência (36 pacientes)*

como meningite tuberculosa, e apenas um deles sobreviveu para depois ter o diagnóstico corrigido, para mais tarde se beneficiar do tratamento com a Anfotericina B.

Idade	N.º casos
11 — 19	4
20 — 29	6
30 — 39	10
40 — 49	12
50 — 59	4

Quadro 2 — *Criptococose do SNC — Idade (36 pacientes)*

A partir de 1957, com a possibilidade do uso deste medicamento, foram tratados 24 pacientes e os resultados obtidos estão resumidos no quadro 3.

Resultados	N.º pacientes
Curados	11
Óbitos	5
Evolução ignorada	8

Quadro 3 — *Criptococose do SNC — Tratamento (24 pacientes)*

COMENTÁRIOS

O estudo da incidência mostra uma distribuição relativamente homogênea, parecendo indicar que não houve aumento de incidência. Dentre os 12 pacientes do período 1953-1957, dois tinham sido internados nos anos de 1951 e 1952 e estavam em tratamento com o diagnóstico provável de meningite tuberculosa, que posteriormente foi corrigido. Em relação à idade este material não diverge daquele referido na literatura, porém em relação ao sexo verifica-se um predomínio masculino de 3,5:1.

Durante a administração da Anfotericina B, os pacientes apresentam calafrios, tremores, cefaléia e dor local. Entretanto os efeitos tóxicos mais graves são predominantemente renais, devendo-se fazer o controle da função dos rins durante todo o período de tratamento, retirando-se o medicamento

quando surgirem sinais de insuficiência renal. A via intratecal foi utilizada diversas vezes, porém sempre por punção lombar e somente naqueles pacientes que não toleravam a introdução intravenosa ou por motivo de recaídas da doença, e ela se revelou muito eficaz como processo auxiliar. Em geral o LCR não se normalizava depois da primeira série de injeções; entretanto, depois da segunda série os pacientes que respondiam ao tratamento mostraram regressão progressiva das alterações inflamatórias. A citologia global e a taxa de glicose foram os primeiros elementos do exame do LCR a se normalizarem, enquanto a taxa de proteínas só se normalizava mais tardiamente. Em geral, com duas séries de tratamento consegue-se a cura. Os exames sucessivos do LCR durante o tratamento permitem avaliar a boa orientação terapêutica. Os quadros 4 e 5 mostram a regressão progressiva das alterações do LCR em pacientes que responderam bem ao tratamento e se curaram. Ao contrário, o quadro 6 mostra as oscilações e persistência das alterações do LCR em um caso grave, em que não foram obtidos resultados favoráveis, mesmo com vários esquemas de tratamento.

Data 1962	Citologia (mm ³)	Proteínas (mg %)	Glicose (mg %)	Criptococos (mm ³)
16/06	260	64	41	24
30/06	115	26	64	2
30/07	80	84	48	0,1
21/08	85	46	71	0,1
21/11	6	19	59	0

Quadro 4 — Caso MC, 29 anos, sexo feminino, branca. Meningite criptocócica tratada e curada com Anfotericina B. Evolução do LCR durante o tratamento.

Data 1962	Citologia (mm ³)	Proteínas (mg %)	Glicose (mg %)	Criptococos (mm ³)
9/03	190	155	8	1,0
27/03	12	82	48	0,1
2/04	5	68	61	0
1/05	1	48	60	0

Quadro 5 — Caso N.F., 59 anos, sexo masculino, branco. Meningite criptocócica tratada e curada com Anfotericina B. Evolução do LCR durante o tratamento.

A 5-Fluorocitosina foi utilizada no tratamento do paciente da observação n.º 35, em associação com a Anfotericina B. Ela foi administrada por via oral, na dose de 2 a 5 g diárias. Este paciente curou-se. É necessário entretanto, no futuro, reunir maior experiência com este novo medicamento para se poder concluir sobre o seu valor. Atualmente, parece aconselhável o seu

emprego associado à Anfotericina B, para se conseguir os melhores resultados. O seu uso isolado só é recomendável aos pacientes com perturbação da função renal ou em mau estado geral.

Data	Citologia (mm ³)	Proteínas (mg%)	Glicose (mg%)	Criptococos (mm ³)
16/11/72	57	26	35	85
Anfotericina B intravenosa				
22/11/72	150	42	21	90
4/12/72	100	37	31	110
26/01/73	80	54	37	800
Anfotericina B intravenosa + intratecal				
7/02/73	150	88	38	7
16/02/73	140	84	33	4
12/03/73	90	61	50	2

Quadro 6 — Caso J.B.P.F., 11 anos, sexo masculino, negro. Meningo-encefalite criptocócica, diagnóstico tardio, tratada com Anfotericina B, porém sem resultados favoráveis. Óbito. Evolução do LCR durante o tratamento.

RESUMO E CONCLUSÕES

Os autores ressaltam a importância da pesquisa de criptococo em todos os pacientes com quadro clínico de meningite, meningo-encefalite ou hipertensão intracraniana não identificados, associados a um quadro inflamatório no líquido cefalorraqueano. Procedendo sistematicamente esta pesquisa pelo exame a fresco, pelo método da tinta china, no líquido cefalorraqueano, os autores fizeram o diagnóstico em vida de 35 pacientes, durante o período 1953-1972. Além destes, foi observado um outro caso com a forma granulomatosa pura, o que perfaz 36 observações. A distribuição cronológica destes casos no correr destes 20 anos de observação foi relativamente uniforme, não se justificando a hipótese de um aumento de sua incidência. As idades dos pacientes estavam compreendidas entre 11 e 59 anos, a maioria entre 30 e 50; apenas 8 pertenciam ao sexo feminino. Dos primeiros 12 pacientes da época em que não se dispunha de meios terapêuticos, apenas um sobreviveu para se beneficiar ulteriormente. Com o advento da Anfotericina B tornou-se possível o tratamento de 24 destes pacientes que apresentavam a forma de meningite ou meningo-encefalite. Foi obtida a cura, com normalização clínica e do líquido cefalorraqueano, de 11 pacientes; 8 pacientes não completaram o tratamento, tendo se retirado do Hospital depois das primeiras melhorias, ignorando-se, por isso, a evolução final; 5 pacientes faleceram. A 5-fluorocitosina foi experimentada em um dos últimos pacientes desta série, em asso-

ciação com a Anfotericina B, de modo que os autores não têm experiência sobre o valor real deste novo medicamento.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Central nervous system cryptococcosis. Experience of the Neurological Department of Escola Paulista de Medicina.

The authors emphasize the importance of the search of cryptococcus in every patient with signs and symptoms of meningitis, meningo-encephalitis or intracranial hypertension and with inflammatory changes in the spinal fluid. With this idea in mind, they have performed the India ink test in the spinal fluid of every patient in the 1953-1972 period and were able to make the diagnosis of cryptococcal meningitis in 35 cases. Furthermore, there was another case with granuloma localized in the spinal cord. These 36 cases were distributed more or less regularly during these 20 years of observation, suggesting that there was no increase in the incidence. The age of the patients ranged between 11 and 59 years, mostly between 30 and 50 years. Only 8 of them were female patients. Of the 12 patients seen at the time when there was no real treatment, only one outlived to get the benefit of modern therapy. When amphotericin B was available, 24 patients with cryptococcal meningitis were treated and 11 had a successful outcome with spinal fluid normalization; 8 patients have not finished the complete series of injections and left hospital after the first clinical improvements; finally, 5 patients have failed to improve and had a fatal outcome. The authors have no experience with 5-fluorocytosine, because they used it only in one case and in association with amphotericin B.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, F. & LACAZ, C.S. — Micosse pelo *Cryptococcus neoformans*. Primeiro caso observado em São Paulo. An. Paul. Med. Cir. (São Paulo) 42:385, 1941.
2. ALMEIDA, F.; LACAZ, C. S. & SALLES, F. M. — Blastomicose do tipo Busse-Buschke (granulomatose criptocócica, torula infection, torulosis). Segundo caso observado em São Paulo. An. Fac. Med. Univ. São Paulo 20:115, 1944.
3. ALMEIDA F. — Comentários sobre a criptococose. Rev. Paulista Med. (São Paulo) 48:196, 1956.
4. AMORIM, M. F. & PASQUALUCCI, M. E. A. — Lesões do sistema nervoso central na torulose. Rev. Paulista Med. (São Paulo) 48:196, 1956.
5. AMORIM, M. F. & PASQUALUCCI, M. E. A. (1958) — Citado por Pasqualucci, M. E. A.⁸⁸.
6. ANDERSON, K. & BEECH, M. — Serological tests for the early diagnosis of cryptococcal infection. M. J. Australia 2:601, 1958.
7. ANDRADE, Z. A. — Criptococose pulmonar localizada. Arq. Brasil. Med. (Rio de Janeiro) 47:367, 1957.
8. APPELBAUM, E. & SHTOKALKO, S. — Cryptococcus meningitis arrested with amphotericin B. Ann. Int. Med. 47:346, 1957.
9. ATAIDE, L.; BENICIO, A. & CARNEIRO, L. S. — Criptococose do sistema nervoso: registro de um caso. Neurobiologia (Recife) 20:227, 1958.
10. BAKER, R. D. & HAUGEN, R. K. — Tissue changes and tissue diagnosis in cryptococcosis. Amer. J. Clin. Path. 25:14, 1955.

11. BALKISHNA, N.; RAO, B. N. & LILAUWALA, N. F. — Cryptococcosis of the central nervous system: report of a case. *Indian J. Surg.* 14:10, 1952.
12. BECKER, P. F. L. — Criptococose. Apresentação de um caso associado a granulomas esquistossomóticos. *Rev. Goiana Med.* 6:207, 1960.
13. BECKER, P. F. L. — Criptococose (torulose). *O Hospital* (Rio de Janeiro) 61:1257, 1962.
14. BEHMER, O. A.; FREITAS NETO, A. G. — Método de coloração do cryptococcus neoformans. *Atualidades Médicas* (São Paulo) 5:68, 1969.
15. BENHAM, R. W. — Cryptococci: their identification by morphology and by serology. *J. Infect. Dis.* 57:255, 1935.
16. BENHAM, R. W. — The genus *Cryptococcus*. *Bact. Rev.* 20:189, 1956.
17. BENNETT, J. E.; HASENCLEVER, H. F. & TYNES, B. S. — Detection of cryptococcal polysaccharide in serum and spinal fluid: value in diagnosis and prognosis. *Trans. Assoc. Amer. Physicians* 77:145, 1964.
18. BERGMAN, F.; BRUN, A.; d'ELIA, G.; WALLERSTRÖM, A. & ANGSTRÖM, T. — Cryptococcosis in Sweden. *Acta Neurol. Scandinav.* 43:594, 1967.
19. BLOOMFIELD, N.; GORDON, M. A. & ELMENDORF, D. F. Jr. — Detection of cryptococcus neoformans antigen in body fluids by latex particle agglutination. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 114:64, 1963.
20. BUSSE, O. (1895) — citado por Conant, N. F. e col.³³.
21. BUTLER, W. T.; BENNETT, J. E.; ALLING, D. W.; WERTLAKE, P. T.; UTZ, J. P. & HILL, G. J. — Nephrotoxicity of Amphotericin B: early and late effects in 81 patients. *Ann Int. Med.* 61:175, 1964.
22. BUTLER, W. T.; ALLING, D. W.; SPICKARD, A. & UTZ, J. P. — Diagnostic and prognostic values of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis: a follow-up study of 40 patients. *New England J. Med.* 270:59, 1964.
23. BUTLER, W. T. — Pharmacology, toxicity, and therapeutic usefulness of amphotericin B. *J.A.M.A.* 195:371, 1966.
24. CABIESES, F.; RAVENS, J. R. & EIDELBERG, E. — Meningitis por torula histolítica. *Rev. Neuro-Psiquiat.* (Lima, Peru) 14:90, 1951.
25. CABIESES, F. — Torulosis. Estudio clínico-patológico de cuatro casos. 1.º Congreso Pan-Americano Neurologia, Lima, Peru, 1963.
26. CARDOSO, J. P. — Identificação de *Cryptococcus neoformans* de casos humanos em Minas Gerais. *O Hospital* (Rio de Janeiro) 68:209, 1965.
27. CARTON, C. A. & MOUNT, L. A. — Neurosurgical aspects of cryptococcosis. *J. Neurosurg.* 8:143, 1951.
28. CARTON, C. A. — Treatment of central nervous system cryptococcosis: a review and report of four cases treated with actidione. *Ann. Int. Med.* 37:123, 1952.
29. CARTON, C. A. & LIEBIG, C. S. — Treatment of central nervous system cryptococcosis. *Arch. Int. Med.* 91:773, 1953.
30. CARVALHO, A.; ROMEIRO NETO, M.; BARBAS FILHO, J. V. & BEHMER, O. A. — Torulose pulmonar. *Rev. Hosp. Clínicas* (São Paulo) 16:263, 1961.
31. CHAVES, E.; LOPES, A. Q.; SILVA, M. P. & SILVA, J. A. G. — Pulmonary and meningeal cryptococcosis complicated with lung schistosomiasis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 14:222, 1972.
32. CLAUSELL, D. T. — Infecção primitiva do sistema nervoso central por *Torulopsis neoformans* (*Torula histolytica*). Relato de um caso. *An. Fac. Med. Porto Alegre* 9:71, 1949.
33. CONANT, N. F.; MARTIN, D. S.; SMITH, D. T.; BAKER, R. D. & CALLAWAY, J. L. — *Manual of Clinical Mycology*. Saunders, Philadelphia, 1944.
34. CORTEZ, J. M. — Criptococose pulmonar (Blastomicose europela). *An. Paul. Med. Cirurgia* (São Paulo) 58:315, 1949.
35. CRONE, J. T.; DEGROAT, S. A. F. & WAHLIN, J. G. — *Torula* infection. *Am. J. Path.* 13:863, 1937.
36. CRUM, W. B. & SCHNEIDER, J. P. — Meningitis due to *cryptococcus hominis*: report of a case treated with candidicin. *J. Philad. Gen. Hosp.* 4:93, 1953.
37. DAVIDSON, S. — Cryptococcal spinal arachnoiditis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31:76, 1968.

38. DUARTE, E. — Criptococose generalizada: apresentação de um caso com autópsia completa. *O Hospital* (Rio de Janeiro) 43:345, 1953.
39. EISEN, D.; SHAPIRO, I. & FISCHER, J. B. — A case of cryptococcosis with involvement of lungs and spine. *Canad. M. A. J.* 72:33, 1955.
40. EMMONS, C. W. — Isolation of cryptococcus neoformans from soil. *J. Bact.* 62:685, 1951.
41. EMMONS, C. W. — Saprophytic sources of cryptococcus neoformans associated with the pigeon (*Columba livia*). *Am. J. Hyg.* 62:227, 1955.
42. EMMONS, C. W. — Prevalence of cryptococcus neoformans in pigeon habitats. *Public Health Rep.* 75:362, 1960.
43. EVANS, E. E. — An immunologic comparison of twelve strains of *Cryptococcus neoformans* (*Torula histolytica*). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 71:644, 1949.
44. FASS, R. J. & PERKINS, R. L. — 5-Fluorocytosine in the treatment of cryptococcal and candida mycoses. *Ann. Int. Med.* 74:535, 1971.
45. FIALHO, A. — Sobre um caso de micose pulmonar e meningea produzida pelo *Cryptococcus neoformans* (Torulose). *Brasil Med.* (Rio de Janeiro) 66:201, 1952.
46. FITZPATRICK, M. J.; RUBIN, H. & POSER, C. M. — The treatment of cryptococcal meningitis with amphotericin B, a new fungicidal agent. *Ann. Int. Med.* 49:249, 1958.
47. FITZPATRICK, M. J. & POSER, C. M. — Management of cryptococcal meningitis. *Arch. Int. Med.* 105:69, 1960.
48. FURTADO, T. A. — Criptococose: seis primeiros casos observados em Minas Gerais e tratamento de dois casos pela Anfotericina B. *O Hospital* (Rio de Janeiro) 62:151, 1962.
49. GIORGI, D.; PUPO, P. P.; REIS, J. B. & LIMA, J. G. C. — Tratamento da criptococose do sistema nervoso com a Amphotericin B. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 17:377, 1959.
50. GIORGI, D. & REIS, J. B. — Criptococose do sistema nervoso. Revisão de 20 casos observados na Escola Paulista de Medicina. *Rev. Paulista Med.* (São Paulo) 65:226, 1964.
51. GOLDBERG, L. — *Torula* infection of the central nervous system: a report of a case with necropsy findings. *J. Lab. Clin. Med.* 26:299, 1941.
52. GONYEA, E. F. — Cisternal puncture and cryptococcal meningitis. *Arch. Neurol.* 28:200, 1973.
53. GORDON, M. A. & VEDDER, D. K. — Serologic tests in diagnosis and prognosis of cryptococcosis. *J.A.M.A.* 197:961, 1966.
54. GREENFIELD, J. G.; MARTIN, J. P. & MOORE, M. T. — Meningoencephalitis due to *Cryptococcus meningitidis* (*Torula histolytica*). *Lancet*, 2:1154, 1938.
55. HALL, B. D. & MARRIES, R. E. — Treatment of cryptococcosis with terramycin. *U.S.A. Forces Med. J.* 4:1061, 1953.
56. HOIGNÉ, R.; BEER, K. & COTTIER, H. — Über Torulose. *Schweiz. Med. Wschr.* 87:97, 1957.
57. IGEL, H. J. & BOLANDE, R. P. — Humoral defense mechanism in cryptococcosis: substance in normal human serum, saliva and cerebrospinal fluid affecting the growth of *Cryptococcus neoformans*. *J. Infect. Dis.* 116:75, 1966.
58. KAO, C. J. & SCHWARZ, J. — The isolation of *Cryptococcus neoformans* from pigeon nests. *Amer. J. Clin. Path.* 27:652, 1957.
59. KLIGMAN, A. M. — Studies of the capsular substance of *Torula histolytica* and the immunologic properties of *Torula* cells. *J. Immunol.* 57:395, 1947.
60. LACERDA, P. R. G. S. — Criptococose pulmonar. *Bol. Centro Est. Hosp. Serv. Est.* (Rio de Janeiro) 19:43, 1967.
61. LAURIA, L. & TEIXEIRA, R. S. — Criptococose na Bahia. *Gaz. Med. Bahia* 71:132, 1971.
62. LEPOW, H.; RUBENSTEIN, L.; CHU, F. & SANDRA, J. — A case of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis complicating Boeck's sarcoid. *Pediatrics* 19:377, 1957.
63. LEVIN, E. A. — *Torula* infection of the central nervous system. *Arch. Int. Med.* 59:667, 1937.

64. LITTMAN, M. L. & ZIMMERMAN, L. E. — Cryptococcosis. Grune & Stratton, New York, 1956.
65. LITTMAN, M. L. (1958) — Citado por Littman, M.L. e col.⁶⁶.
66. LITTMAN, M. L. & SCHNEIERSON, S. S. — Cryptococcus neoformans in pigeon excreta in New York City. Amer. J. Hyg. 69:49, 1959.
67. LITTMAN, M. L. & WALTER, J. E. — Cryptococcosis. Current status. Amer. J. Med. 45:922, 1968.
68. LIU, C. T. — Intracerebral cryptococcic granuloma. Case report. J. Neurosurg. 10:686, 1953.
69. LONGO, P. W. & DINIZ, H. B. — Considerações clínicas sobre a criptococose do sistema nervoso central. Rev. Paulista Med. (São Paulo) 48:196, 1956.
70. MAGALDI, C.; AMATO NETO, V. & MONTEIRO, D. C. M. — Criptococose. A propósito de um caso de forma pulmonar isolada e de outro em associação com toxoplasmose. Proc. VII Int. Cong. Trop. Med. & Malaria, Vol. III, pág. 142, 1963, Rio de Janeiro.
71. MAGRUDER, R. G. — A report of three cases of Torula infection of the central nervous system. J. Lab. Clin. Med. 24:495, 1939.
72. MARSHALL, M. & TEED, R. W. — Torula histolytica meningoencephalitis; recovery following bilateral mastroidectomy and sulfonamidetherapy. J.A.M.A. 120:527, 1942.
73. MARTIN, W. J.; NICHOLS, D. R.; SVIEN, H. J. & ULRICH, J. A. — Cryptococcosis. Arch Int Med 104:4, 1959.
74. MATHEIS, H. — Die Cryptococose (Torulose) des Nervensystems. D. Zeit. Nerven. 180:595, 1960.
75. MCGILL, P. E.; SEQUEIRA, R.; JINDANI, A.; NGULI, E. T.; FORRESTER, A. T. T. & FULTON, W. F. M. — 5-fluorocytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. East African Med. J. 46:663, 1969.
76. MELLO, R. P. & TEIXEIRA, G. A. — Criptococose em fase inicial de disseminação. O Hospital (Rio de Janeiro) 61:355, 1962.
77. MERRITT, H. H. & FREMONT-SMITH, F. — The Cerebrospinal Fluid. Saunders, Philadelphia, 1938.
78. MUCHMORE, H. G.; RHOADES, E. R.; NIX, G. E.; FELTON, F. G. & CARPENTER, R. E. — Occurrence of cryptococcus neoformans in the environment of three geographically associated cases of cryptococcal meningitis. New England J. Med. 268:1112, 1963.
79. NEILL, J. M. & KAPROS, C. E. — Serological tests on soluble antigens from mice infected with cryptococcus neoformans and sporotrichum schenckii. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73:557, 1950.
80. NEILL, J. M.; SUGG, J. Y. & McCAULEY, D. W. — Serologically reactive material in spinal fluid, blood, and urine from a human case of cryptococcosis (torulosis). Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77:775, 1951.
81. PADBERG, F. & MARTIN, J. — Torulosis of the brain. J. Neurosurg. 9:307, 1952.
82. PARRILLO, O. J. — Disseminated mycotic disease: report of three cases. J.A.M.A. 144:747, 1950.
83. PASQUALUCCI, M. E. A. — Ocorrência de lesões tumoriformes na criptococose cerebral e de outros órgãos. O Hospital (Rio de Janeiro) 58:139, 1960.
84. PEREIRA, V. G.; MARINELI, D. & CINTRA, A. B. U. — Criptococose disseminada (torulose). Considerações acerca de um caso atípico. Rev. Hosp. Clinicas (São Paulo) 12:455, 1957.
85. PIMENTA, A. M. & ALBERNAZ-FILHO, P. M. — Aspectos neurocirúrgicos da criptococose. Rev. Paulista Med. (São Paulo) 48:196, 1956.
86. POLLOCK, A. Q. & WARD, L. M. — A hemagglutination test for cryptococcosis. Amer. J. Med. 32:6, 1962.
87. QUEIROZ, R. — Torulose pulmonar. Rev. Paulista Med. (São Paulo) 50:67, 1957.
88. REEVES, D. L.; BUTT, E. M. & HAMMACK, R. W. — Torula infection of the lungs and central nervous system. Arch. Int. Med. 68:57, 1941.

89. REIS, J. B. & BEI, A. — Diagnóstico da criptococose pelo exame do líquido cefalorraqueano. *Rev. Paulista Med.* (São Paulo) 48:196, 1956.
90. REIS, J. B. & BEI, A. — O líquido cefalorraqueano no diagnóstico da criptococose do sistema nervoso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 14:201, 1956.
91. ROANTREE, W. B. & DUNKERLEY, G. E. — Meningoencephalitis due to *Cryptococcus neoformans*; report of a case. *Lancet* 262:1274, 1952.
92. ROSE, F. C.; GRANT, H. C. & JEANES, A. L. — Torulosis of the central nervous system in Britain. *Brain* 81:542, 1958.
93. RUBIN, H.; LEHAN, P. H.; FITZPATRICK, M. J. & FURCOLOW, M. L. — Amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis. *Antibiotics Annual 1957/1958*, pag. 71-74.
94. RUBINSTEIN, P. — Criptococomicosis o torulosis. *In Micoses Broncopulmonares*. Ed. Beta, Buenos Aires, 1954.
95. SALVIN, S. B. — Quantitative studies on serologic relationships of fungi. *J. Immunol.* 65:617, 1950.
96. SALVIN, S. B. — Current concepts of diagnostic serology and skin hypersensitivity in mycoses. *Amer. J. Med.* 27:97, 1959.
97. SHAW, F. W. & REID, J. D. — Fungi and fungous diseases. *J. Lab. Clin. Med.* 26:256, 1941.
98. SILVA, M. E. — Ocorrência de *Cryptococcus neoformans* e *Mycrosporium gypseum* em solos da Bahia, Brasil. *Bol. Fund. Gonçalo Moniz (Bahia)* 17:1, 1960.
99. SILVA, M. E. & PAULA, L. A. — Isolamento de *Cryptococcus neoformans* de excrementos e ninhos de pombos (*Columba livia*) em Salvador, Bahia (Brasil). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 5:9, 1963.
100. SILVA, N. N. — Criptococose cutânea. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 44:375, 1953.
101. SILVA, W. F.; TRAVASSOS, F.; CODECERA JR., A. & REGO, J. F. — Criptococose do sistema nervoso central. *Neurobiologia (Recife)* 31:174, 1968.
102. SMITH, G. W.; MOSBERG JR., W. H.; MANGANIELLO, L. O. J. & ALVAREZ, J. A. — Torulosis of the central nervous system in the laboratory animal. *Bull. Sch. Med. Maryland* 38:32, 1953.
103. SMITH, D. L. T.; FISCHER, J.B. & BARNUM, D.A. — Generalized cryptococcus neoformans infection in a dog. *Canad. M.A.J.* 72:18, 1955.
104. SOERENSEN, B.; CORREA, H.C.S. & SALIBA, A.M. — Criptococose associada a moléstia de Hodgkin. *Rev. Brasil. Cir.* 44:225, 1962.
105. SPICKARD, A.; BUTLER, W. T.; ANDRIOLE, V. & UTZ, J.P. — The improved prognosis of cryptococcal meningitis with amphotericin B therapy. *Ann. Int. Med.* 58:66, 1963.
106. SPINA-FRANÇA, A. & SILVA, J. B. — Diagnóstico e tratamento da criptococose do sistema nervoso central. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 26:115, 1968.
107. SUTHERLAND, J. M. & EDWARDS, V. E. — Geomedical aspects of neurological cryptococcosis. *Proc. Australian Ass. Neurol.* 9:99, 1973.
108. TAFURI, W. L.; RASO, P. — Contribuição ao estudo da criptococose (*Cryptococcus neoformans*). Relato do primeiro caso autopsiado em Minas Gerais. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 66:125, 1964.
109. TASSEL, D. & MADOFF, M. A. — Treatment of candida sepsis and cryptococcus meningitis with 5-fluorocytosine. *J.A.M.A.* 206:830, 1968.
110. TAY, C.H.; CHEW, W.L.S. & LIM, L.C.Y. — Cryptococcal meningitis: its apparent increased incidence in the far east. *Brain* 95:825, 1972.
111. TOGNOLA, W.; LUCCA, F. & MARLET, J. M. — Criptococose do sistema nervoso central. Relato de dois casos. *J. Brasil. Med.* (Rio de Janeiro) 20:42, 1971.
112. TOLOSA, A.; SPINA-FRANÇA, A. & LACAZ, C. S. — Criptococose do sistema nervoso central. Registro de um caso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 14:171, 1956.
113. VOGEL, R. A.; SELLERS, T.F. & WOODWARD, P. — Fluorescent antibody techniques applied to the study of human cryptococcosis. *J.A.M.A.* 178:921, 1961.
114. WALTER, J.E. & JONES, R.D. — Serodiagnosis of clinical cryptococcosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 97:275, 1968.

115. WATKINS, J. S.; CAMPBELL, M. J.; GARDNER-MEDWIN, D.; INGHAM, H.R. & MURRAY, I.G. — Two cases of cryptococcal meningitis, one treated with 5-fluorocytosine. *Brit. Med. J.* 3:29, 1969.
116. WATTS, J. W. — Torula infection: a review and report of two cases. *Amer. J. Path.* 8:167, 1932.
117. WILLIAMS, T. W. — Treatment of mycotic meningitis. *Modern Treatment* 4:951, 1967.
118. WILSON, H. M. & DURYEY, A. W. — Cryptococcus meningitis (torulosis) treated with a new antibiotic (actidione). *Arch. Neurol. Psychiat.* 66:470, 1951.
119. WILSON, J. W. — Cryptococcosis. *J. Chronic Dis.* 5:445, 1957.
120. ZIMMERMAN, L. E. — Fatal fungus infections complicating other diseases. *Amer. J. Clin. Path.* 25:46, 1955.

*Departamento de Neurologia e Neurocirurgia — Escola Paulista de Medicina —
Caixa Postal 7144 — 01000 São Paulo SP — Brasil.*