

## MENINGITE CRIPTOCÓCICA: ASPECTOS CLÍNICOS, EVOLUTIVOS E HISTOPATOLÓGICOS SEGUNDO A CONDIÇÃO PREDISPONENTE

**Adhemar M. Fiorillo†, Regina Helena P. Lima,  
Roberto Martinez, Carlos E. Levy,  
Oswaldo M. Takayanagui e José Barbieri Neto**

*Dezessete casos consecutivos de meningite criptocócica foram analisados depois de divididos em 3 grupos: I. três pacientes sem imunodeficiência; II. seis pacientes com doença primária: neoplasia (3), diabetes (2) e alcoolismo (1); III. oito pacientes que desenvolveram criptococose depois de 18 a 67 meses de submetidos a transplante renal e imunossupressão medicamentosa. A duração mediana da sintomatologia antes do diagnóstico foi maior no Grupo II (53 dias) do que nos Grupos I (25 dias) ou III (28 dias). Rigidez de nuca, comprometimento de pares cranianos e papiledema foram mais comuns no Grupo I do que nos Grupos II ou III, mas febre e sinais neurológicos focais foram observados apenas nos doentes destes últimos grupos. Apesar do predomínio de linfócitos na maioria dos casos, foi mais freqüente nos pacientes com rim transplantado a presença de neutrófilos no líquido cefalorraquiano. A mortalidade tardia foi maior nos pacientes com doença primária e, dos casos que receberam tratamento antifúngico efetivo, tiveram melhor prognóstico os pacientes com transplante renal. Encontrou-se o criptococo nos tecidos dos 8 casos necropsiados, notando-se também a formação de granulomas, exceto em 2 doentes do Grupo II. As diferenças observadas entre os Grupos sugerem que o quadro clínico, a evolução e os achados necroscópicos da meningite criptocócica são modificados de acordo com o tipo de imunodeficiência do paciente.*

**Palavras-chaves:** Criptococose. Meningite. Transplante renal. Intecção oportunista.

A infecção produzida pelo *Cryptococcus neoformans* provoca amplo espectro de resposta do hospedeiro, compreendendo desde casos assintomáticos à meningoencefalite ou à criptococose generalizada<sup>11</sup>. A virulência do agente apresenta importância menor na patogenia da doença quando comparada ao estado imune do hospedeiro, sendo que os quadros mais graves usualmente são os dos pacientes com imunidade celular comprometida<sup>14</sup>. Em virtude do uso mais generalizado de drogas imunossupressoras, a população de indivíduos com alterações iatrogênicas de defesa imune tem aumentado e, com ela, tem crescido a freqüência das infecções criptocócicas, em especial a meningite<sup>9 15 18 19</sup>. A casuística brasileira compreende um número signifi-

cativo de pacientes e, embora haja relatos de casos de criptococose pulmonar, a forma meningítica ou meningoencefalítica tem sido a mais freqüente<sup>5 7 17 20</sup>.

No presente relato, correspondente a casos de meningite criptocócica, buscou-se avaliar a presença e o tipo de condição predisponente como fatores modificadores da infecção. Para isto, realizou-se uma análise comparativa de aspectos clínicos, evolutivos, histopatológicos e do líquido cefalorraquiano (LCR) em 3 grupos de pacientes: sem imunossupressão aparente ou com imunodeficiência relacionada a doença coexistente ou ao uso de imunossupressores após transplante renal.

### MATERIAL E MÉTODOS

No período de 1969 a 1985 foram internados 17 doentes com meningite ou meningoencefalite criptocócica no Serviço de Moléstias Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Estado de São Paulo). Efetuou-se a análise das manifestações e da evolução da criptococose nestes doentes após dividi-los em três grupos, de acordo com a existência e o tipo de condição predisponente à infecção fúngica: Grupo I - sem

Trabalho dos Departamentos de Clínica Médica e de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

† Falecido em 13/07/89.

Correspondência para: Dr. Roberto Martinez. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina. 14049 Ribeirão Preto, SP.

Recebido para publicação em 02/10/87.

imunodeficiência aparente: 3 doentes do sexo feminino, com idade entre 27 e 40 anos. Grupo II – com doença primária potencialmente causadora de imunodeficiência secundária: 6 doentes com idade entre 17 e 69 anos, sendo 5 do sexo masculino e 1 do feminino. Grupo III – em uso de drogas imunossupressoras depois de submetidos a transplante renal: 8 doentes com idade entre 23 e 41 anos, 6 do sexo masculino e 2 do feminino. A imunossupressão vinha sendo feita com azatioprina (3 a 5mg/kg de peso/dia, inicialmente, mantendo-se após 1 a 2mg/kg/dia) e prednisolona ou prednisona (1,2 a 1,5mg/kg de peso/dia no início, reduzindo-se gradativamente até a dose de manutenção de 0,25 a 0,50mg/kg/dia).

O diagnóstico da criptococose foi realizado pelo teste da tinta da China (tinta Nankin – Rotring – Pelikan) e pela cultura do LCR (meios de cultura BHI e ou Sabouraud), identificando-se o *C. neoformans* pela assimilação de carboidratos e pelo teste da urease. O método direto permitiu a demonstração dessa levedura no LCR em 13 casos e no escarro em 1 caso; isolou-se o criptococo na cultura de LCR de 14 pacientes e do sangue de 2 pacientes. O exame necroscópico foi o único método diagnóstico do caso nº 9 (Grupo II).

O tratamento específico para 13 doentes consistiu de anfotericina B em dose total de 830mg a 4790mg, 9 dos quais receberam também 5 – fluorci-

tosina, em dose diária de 3g a 8g e dose total de 136g a 616g. Três outros pacientes (nºs 10, 13 e 14 do Grupo III) faleceram depois de poucos dias do início do tratamento. O doente nº 9 do Grupo II não recebeu terapia anti-fúngica.

As lâminas histopatológicas correspondentes aos casos autopsiados foram revisadas quanto à presença de leveduras e de processo inflamatório e formação de granulomas. Além da coloração hematoxilina-eosina, utilizou-se também das colorações mucicarmin e PAS para aumentar a sensibilidade da pesquisa de fungos em tecidos sem inflamação.

## RESULTADOS

### *Tipo e duração da condição predisponente*

No grupo II, a condição predisponente consistiu de doença neoplásica (3 casos), diabetes melito (2 casos) e alcoolismo (1 caso), os quais estavam presentes desde 4 meses a muitos anos antes da criptococose (Tabela 1). A radioterapia efetuada no paciente nº 4 e a quimioterapia no paciente nº 9 podem ter contribuído para o surgimento da infecção oportunista. No Grupo III, os 8 doentes desenvolveram criptococose depois de 18 a 67 meses (mediana = 41 meses) do transplante renal e de imunossupressão medicamentosa (Tabela 1).

Tabela 1 – Meningite criptocócica: dados clínicos e epidemiológicos de doentes sem imunossupressão (Grupo I), com doença primária associada (Grupo II) ou com imunossupressão após transplante renal (Grupo III).

Grupo	Paciente	Idade (anos)	Sexo	Fator predisponente		Tempo de doença (dias)
				Tipo	Duração	
I (n=3)	1	27	F	–	–	25
	2	40	F	–	–	18
	3	39	F	–	–	25
II (n=6)	4	69	M	Câncer de bexiga	4 meses	75
	5	17	F	Diabetes melito	11 anos	20
	6	44	M	Diabetes melito	36 meses	365
	7	38	M	Doença de Hodgkin IIIA	7 anos	30
	8	56	M	Alcoolismo crônico	47 anos	180
	9	64	M	Leucemia linfóide aguda	8 meses	20
III (n=8)	10	23	M	Transplante renal	53 meses	8
	11	35	M	Transplante renal	27 meses	50
	12	25	M	Transplante renal	19 meses	8
	13	24	M	Transplante renal	42 meses	10
	14	41	M	Transplante renal	44 meses	90
	15	32	F	Transplante renal	18 meses	90
	16	36	M	Transplante renal	40 meses	8
	17	29	F	Transplante renal	67 meses	45

### Período de doença

O período entre o início da sintomatologia da criptococose e seu diagnóstico variou de 18 a 25 dias (mediana: 25 dias) no Grupo I, 20 a 365 dias (mediana: 53 dias) no Grupo II e 8 a 90 dias (mediana: 28 dias) no Grupo III (Tabela 1).

### Sintomatologia

Conforme mostra a Tabela 2, 94% dos doentes queixaram-se de cefaléia e 65% de náuseas e vômitos. Menos freqüentes, porém de maior importância no diagnóstico foram as alterações de comportamento (desorientação, confusão mental, apatia, agitação) em 47% dos casos, as alterações do estado de consciência (sonolência, torpor, coma) em 35%, a rigidez de nuca em 41%, as alterações de nervos cranianos (paralisia

facial, estrabismo, desvio ocular) em 24% e o papiledema em 29% dos doentes. Também foram mencionados ou observados: fotofobia, diplopia, crise convulsiva, hipo ou hiperreflexia, parestesia, distúrbio da marcha, alteração do equilíbrio, afasia e incontinência urinária. Nenhuma das pacientes do Grupo I teve febre mas apresentaram rigidez de nuca, papiledema e alteração de nervos cranianos em maior proporção do que nos outros grupos. No Grupo III, inversamente, 75% dos doentes tinham febre, mas somente a minoria dos casos mostrava rigidez de nuca, papiledema e alteração de pares cranianos. O Grupo II, embora com menor ocorrência de febre entre os pacientes, mostrou-se comparável ao Grupo III. O doente nº 16 (Grupo III) tinha apenas sintomatologia respiratória e nenhuma manifestação neurológica, sendo a infecção do sistema nervoso comprovada em exame líquórico.

Tabela 2 – Sintomatologia dos 17 pacientes com meningite criptocócica

Sintomatologia	Grupos de Pacientes							
	I Sem imunossupressão		II Doença primária		III Transplante renal		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Cefaléia	3	100	6	100	7	88	16	94
Náuseas e vômitos	2	67	3	50	6	75	11	65
Febre	0	0	2	33	6	75	8	47
Alteração do comportamento	1	33	3	50	4	50	8	47
Rigidez de nuca	2	67	2	33	3	38	7	41
Alteração da consciência	1	33	3	50	2	25	6	35
Papiledema	2	67	2	33	1	13	5	29
Alteração de pares cranianos	2	67	0	0	2	25	4	24
Alterações visuais	1	33	0	0	2	25	3	18
Crise convulsiva	0	0	1	17	1	13	2	12
Outras alterações neurológicas	0	0	3	50	3	38	6	35

### Líquido cefalorraquiano

O exame do LCR foi realizado em 16 casos (Tabela 3). Dois doentes tinham mais de 1000 células/mm<sup>3</sup>, mas os outros 14 apresentaram celularidade entre 33 e 328 células/mm<sup>3</sup>. Predominaram as células mononucleares, com exceção dos pacientes

nºs 2 (Grupo I), 10, 11 e 13 (Grupo III). Hiperproteinorraquia moderada foi encontrada em 15/16 casos e a glicorraquia era inferior a 50mg% em 7/16 casos. Comparando os 3 grupos de doentes, verificou-se tendência a maior proporção de neutrófilos no LCR dos pacientes do Grupo III.

Tabela 3 Citologia e bioquímica do líquido cefalorraquiano inicial de 16 doentes com meningite criptocócica.

Grupo	Paciente	Nível de punção	Nº de células (por mm <sup>3</sup> )	Neutrófilos (%)	Linfócitos (%)	Monócitos (%)	Proteínas (mg/dl)	Glicose (mg/dl)
I	1	LO	175	1	98	1	108	71
	2	SO	1830	49	48	0	176	17
	3	LO	149	0	100	0	20	58
	Mediana:		175	1	98	0	108	58
II	4	SO	75	0	100	0	69	47
	5	LO	33	0	100	0	63	18
	6	LO	126	0	93	7	149	45
	7	SO	1600	0	98	2	105	40
	8	SO	48	1	96	3	63	89
Mediana:		75	0	98	2	69	45	
III	10	SO	44	76	22	2	63	55
	11	LO	328	64	32	4	56	78
	12	SO	37	0	100	0	33	62
	13	LO	273	67	33	0	82	62
	14	SO	121	15	85	0	97	67
	15	SO	150	9	71	20	30	38
	16	LO	62	0	100	0	54	54
	17	LO	74	19	81	0	83	44
Mediana:		98	17	76	0	60	59	

Obs.: Paciente nº 2: LCR com 3% de eosinófilos; Paciente nº 9: não foi colhido LCR; LO = lombar; SO = suboccipital.

#### Complicações

Além do agravamento das manifestações da meningite em alguns casos, durante a hospitalização foram frequentes as infecções respiratórias, de vias urinárias e outras infecções piogênicas, ocorrendo também hemorragia digestiva (3 casos) e insuficiência

renal (1 caso). Outras complicações decorreram mais diretamente da criptococose: hidrocefalia (5 casos), trombose da artéria cerebral anterior direita (1 caso), amaurose (1 caso) e paraplegia (1 caso) (Tabela 4). Não foram observadas diferenças quanto à incidência de complicações nos Grupo I, II e III.

Tabela 4 - Meningite criptocócica: complicações, evolução e achados necroscópicos em doentes sem imunossupressão (Grupo I), com doença primária associada (Grupo II) ou com imunossupressão após transplante renal (Grupo III).

Grupo	Paciente	Complicações	Evolução	Órgãos envolvidos - necropsia
I	1	Hidrocefalia	Cura	-
	2	Broncopneumonia	Óbito	Meninge, plexo, coróide, pulmão
	3	Paraplegia - Infecção urinária Pneumonia - Insuficiência renal	Óbito	Meninge, cérebro, medula espinhal, pulmão, vesícula, hipófise
II	4	-	Cura	-
	5	Hidrocefalia - Otite - Inf. urinária	Cura	-
	6	Hidrocefalia - Pneumonia - Meningite bacteriana - Hemorragia digestiva	Óbito	Necropsia não realizada
	7	Infecção urinária	Óbito	Meninge, cérebro
	8	-	Cura	-
	9	Pneumonia - Choque séptico	Óbito	Meninge, cérebro, pulmão, rim, pâncreas
III	10	-	Óbito	Meninge, cérebro, pulmão, coração
	11	Amaurose	Cura	-
	12	Sinusite - Inf. urinária - Hemorragia digestiva	Cura	-
	13	Hidrocefalia - Trombose de artéria cerebral anterior D	Óbito	Meninge, encéfalo
	14	-	Óbito	Necropsia não realizada
	15	Hidrocefalia - Infecção urinária	Cura*	Meninge, cérebro, abscesso subcutâneo*
	16	Pneumonia - Hemorragia digestiva	Óbito	Meninge, cérebro, pulmão
17	Infecção urinária	Cura	-	

(\*) Recidiva da criptococose e óbito 19 meses após o primeiro episódio.

## Mortalidade

Considerando a evolução imediata de todos os doentes, verificou-se mortalidade de 67% no Grupo I, 50% no Grupo II e 50% no Grupo III (Tabela 4). Tomando apenas os 13 doentes, efetivamente tratados, as taxas correspondentes de mortalidade alteram-se para 67% (2/3), 40% (2/5) e 20% (1/5). No período entre 3 e 24 meses do final do tratamento faleceram mais 2 pacientes do Grupo II (nº 4, de causa desconhecida, e nº 8, após recidiva da criptococose) e 1 do Grupo III (nº 15, de criptococose e septicemia)

## Achados necroscópicos

Realizou-se a necrópsia em 8 pacientes (em um dos quais, após o segundo episódio de criptococose). O sistema nervoso estava comprometido nos 8 casos e em 6 deles o criptococo foi identificado também em outros tecidos, particularmente nos pulmões (5 casos) (Tabela 4). Observou-se lesão granulomatosa ao menos em um dos tecidos infectados em 2/2 casos do Grupo I e em 4/4 casos do Grupo III. Quanto ao grupo II, ou não havia reação inflamatória (paciente nº 7) ou esta era do tipo inespecífico (paciente nº 9).

## DISCUSSÃO

O conjunto de dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e anátomo-patológicos da presente casuística não difere do relatado anteriormente para outras séries de pacientes. Em 82% dos doentes a criptococose apresentou-se como infecção oportunista, quer no período de imunossupressão após transplante renal, quer associando-se à moléstias pré-existentes e potencialmente causadoras de defeitos na imunidade celular e na fagocitose. Dentre estas, são conhecidos fatores predisponentes da criptococose a doença de Hodgkin e outras doenças linfoproliferativas<sup>9 11</sup> e o diabetes melito<sup>2 11</sup>. O alcoolismo crônico e a cirrose hepática igualmente facilitam o desenvolvimento da criptococose<sup>16 21</sup>. Estas doenças estavam presentes por tempo bastante variável antes do surgimento da infecção fúngica, desde alguns meses até muitos anos antes. Nos 8 pacientes submetidos à transplante renal e imunossupressão com azatioprina e corticosteróides o período mediano entre a cirurgia e a instalação da meningite foi de 41 meses. Schroter e cols.<sup>19</sup> observaram período comparável (mediana igual a 48 meses) em 8 transplantados que tiveram esta infecção, mas nos 10 casos relatados por Gallis e cols.<sup>6</sup> o período mediano foi somente de 11 meses. Em todos os 8 pacientes do Grupo III a criptococose manifestou-se no período pós transplante tardio, tal como delimitado por Rubin e cols.<sup>18</sup>.

Nos casos com doença coexistente foi mais longo

o período mediano entre o início da sintomatologia e o diagnóstico da criptococose, cujas manifestações iniciais provavelmente foram confundidas com as da moléstia primária. O curto período de sintomatologia antecedendo o diagnóstico (8 a 10 dias) verificado em 4 doentes com transplante renal pode ter resultado da maior atenção médica que recebem ou indicar formas graves de infecção, considerando-se que 3/4 faleceram. A meningoencefalite criptocócica pode ter curso fulminante em pacientes imunossuprimidos após transplante renal<sup>6</sup>, tipo de evolução que ocorreu em um desses 4 casos.

A síndrome de hipertensão intracraniana predominou no quadro clínico dos 3 grupos de doentes, como tem sido observado em outras séries de pacientes<sup>4 21</sup>. Em relação ao grupo de pacientes não imunossuprimidos, os demais doentes apresentaram menor frequência de rigidez de nuca, de papiledema e de envolvimento de pares cranianos, porém neles foram mais comuns a febre e vários tipos de distúrbios neurológicos. Estes dados sugerem alteração do processo reacional ao criptococo, incluindo reação imune celular de menor intensidade, menos fribrosante, nos pacientes com doença primária e nos que recebem drogas imunossupressoras. O único paciente sem sintomatologia neurológica provavelmente tinha a meningite em fase de instalação, secundária ao foco pleuro-pulmonar e criptococemia.

A comparação da citologia do LCR mostrou tendência à maior participação dos neutrófilos na reação inflamatória dos doentes com transplante renal. Neutrófilos em proporções variadas também foram encontrados no LCR da maioria dos doentes de outras casuísticas<sup>6 19</sup>. Isto seria explicável pelo estágio inicial da meningite em alguns pacientes e, talvez, pela modificação da resposta inflamatória decorrente da ingestão crônica de corticosteróides. Entretanto, como se verificou com um caso do Grupo I, pacientes não imunossuprimidos, ocasionalmente apresentam predomínio de neutrófilos no LCR<sup>17 20</sup>.

A mortalidade no conjunto dos pacientes (52,9%) é semelhante às relatadas no Brasil por Nóbrega e cols.<sup>13</sup> (50,0%), por Gonçalves e cols.<sup>7</sup> (55,6%) e por Kritski e cols.<sup>10</sup> (50,0%). As complicações, principalmente a hipertensão intracraniana e as infecções piogênicas constituem a causa imediata do óbito em pacientes com ou sem condição predisponente<sup>12 14</sup>. Embora a evolução imediata tenha sido comparável nos 3 grupos de pacientes, nos meses seguintes aumentou o número de óbitos entre aqueles com doença primária pré-existente, confirmando o pior prognóstico da meningite criptocócica nesta situação clínica<sup>2 3</sup>. A mortalidade entre os pacientes com transplante renal (50,0%) se aproxima da verificada em 17 casos do Hospital das Clínicas de São Paulo (41,0%)<sup>12</sup> e em outros países (36,0-60,0%)<sup>6 8</sup>.

Tomando-se apenas os 13 pacientes que receberam doses eficazes de antifúngicos, o prognóstico imediatamente após a terapia ou tardio foi mais favorável ao grupo com transplante renal.

A necrópsia de casos de meningoencefalite criptocócica tem mostrado que a infecção geralmente não se restringe ao sistema nervoso, encontrando-se o criptococo também nos pulmões e mesmo em outros tecidos onde sua presença não era suspeitada<sup>7 11</sup>. Nos doentes não imunossuprimidos e naqueles com transplante renal notou-se reação granulomatosa ao fungo, mas um paciente com doença de Hodgkin e outro com leucemia aparentemente não tinham condições imunológicas para a formação do granuloma. Na criptococose pulmonar, Baker<sup>1</sup> também notou a falta de reação granulomatosa nos doentes com deficiência imunológica.

Concluindo, ao serem cotejados os grupos de doentes sem imunossupressão, com doença coexistente ou submetidos a transplante de rim, foram observadas diferenças no quadro clínico e líquido, na evolução e nos achados necróticos da meningoencefalite criptocócica as quais sugerem que certas características da infecção fúngica possam ser alteradas pela presença e de acordo com o tipo de condição predisponente.

#### SUMMARY

*Seventeen consecutive cases of cryptococcal meningitis diagnosed at Hospital das Clínicas of Ribeirão Preto Medical School (São Paulo State-Brazil) between 1969 and 1985 were reviewed. For analysis the patients were separated in 3 groups: I. three patients without immunodeficiency; II. six patients with associated disease: cancer (3), diabetes (2) and alcoholism (1); III. Eight renal transplant recipients that developed cryptococcosis after 18 to 67 months of immunosuppression with steroids and azathioprine. The median interval between onset of symptoms and diagnosis of infection was greater in Group II (53 days) than in Groups I (25 days) or III (28 days). Neck stiffness, cranial nerve involvement and papilledema were more frequent in Group I than in Group II or III, but fever and focal neurological signs were observed only in patients of two last groups. Cerebrospinal fluid examination showed a mild lymphocytic pleocytosis in most patients, but transplant cases had polymorphonuclear cells more frequently. Late mortality was higher in patients with underlying disease and the prognosis was better for transplant patients that received effective antifungal therapy. Besides cryptococci, autopsy findings in 8 cases revealed granuloma formation in tissues, except in patients of Group II (2 cases). The differences between the groups suggest that clinical charac-*

*teristics, evolution and postmortem findings of the cryptococcal meningitis are changed according to type of immunodeficiency presented by the patient.*

*Key-words: Cryptococcosis. Meningitis. Renal transplant. Opportunistic infection.*

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baker RD. The primary pulmonary lymph node complex of cryptococcosis. The American Journal of Clinical Pathology 65:83-92, 1976.
2. Butler WT, Alling DW, Spickard A, Utz JP. Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis. A follow-up study of forty patients. The New England Journal of Medicine 270:59-67, 1964.
3. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. Annals of Internal Medicine 80:176-181, 1974.
4. Edwards VE, Sutherland JM, Tyrer JH. Cryptococcosis of the central nervous system: epidemiological, clinical and therapeutic features. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 33:415-425, 1970.
5. Farias da Silva W, Travassos F, Codeceira Jr A, Rego JF. Criptococose do sistema nervoso central. Considerações a respeito de 5 casos. Neurobiologia 31:174-185, 1968.
6. Gallis HA, Bernan RA, Cate TR, Hamilton JD, Gunnels JC, Stickel DL. Fungal infection following renal transplantation. Archives of Internal Medicine 135:1163-1172, 1975.
7. Gonçalves AJR, Lopes PFA, Pinto AMM, Lazera M, Menezes JA, Cunha RQ, Pereira AA, Wanke B, Braga MP, Clemente HA, Duarte F. Criptococose: estudo de 27 casos observados no Hospital dos Servidores do Estado - INAMPS e no Hospital Estadual São Sebastião - Rio de Janeiro. Jornal Brasileiro de Medicina 46:43-63, 1984.
8. Hellman RN, Hinrichs J, Sicard G, Hoover R, Golden P, Hoffsten P. Cryptococcal pyelonephritis and disseminated cryptococcosis in a renal transplant recipient. Archives of Internal Medicine 141:128-130, 1981.
9. Hooper DC, Pruitt AA, Rubin RH. Central nervous system infection in the chronically immunosuppressed. Medicine 61:166-188, 1982.
10. Kritski AL, Gonçalves AR, Rozembaum R, Artus MC, Nogueira SA, Andrade EM, Clemente H. Criptococose do sistema nervoso central. Relato de seis casos e revisão da literatura. Revista Brasileira de Neurologia 22:171-178, 1986.
11. Lewis JL, Rabinovich S. The wide spectrum of cryptococcal infections. American Journal of Medicine 53:315-322, 1972.
12. Nóbrega JPS. Contribuição para o estudo do emprego da anfotericina B no tratamento da neurocriptococose em pacientes submetidos a transplante renal. Tese de Dou-

- toramento, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1987.
13. Nóbrega JP, Livramento JA, Machado LR, Spina-França A. Criptococose do sistema nervoso central: avaliação da terapêutica por anfotericina B, 5-fluorocitosina e miconazole em 18 casos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 37:28-33, 1979.
  14. Perfect JR, Durack DT, Gallis HA. Cryptococemia. *Medicine* 62:98-109, 1983.
  15. Peterson PK, Ferguson R, Fryd DS, Balfour Jr HH, Rynasiewicz J, Simmons RL. Infectious diseases in hospitalized renal transplant recipients: a prospective study of a complex and evolving problem. *Medicine* 61:360-372, 1982.
  16. Pincus MR, Silva-Hutner M, Rebatta G, Branwood AW. Disseminated cryptococcosis in an asymptomatic alcoholic man. *Archives of Internal Medicine* 141:796-797, 1981.
  17. Reis-Filho JB, Neves AC, Zymberg ST, Oliveira RMC. O líquido cefalorraquiano inicial nas meningitecefalites por *Cryptococcus neoformans*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 27:173-178, 1985.
  18. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *American Journal of Medicine* 70:405-411, 1981.
  19. Schröter GP, Temple DR, Husberg BS, Weil III R, Starzl TE. Cryptococcosis after renal transplantation: report of ten cases. *Surgery* 79:268-277, 1976.
  20. Spina-França A, Silva JB. Diagnóstico e tratamento da criptococose do sistema nervoso central. Considerações sobre 16 casos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria (São Paulo)* 26:115-126, 1968.
  21. Yu YL, Nau YN, Woo E, Wong KL, Tse B. Cryptococcal infection of the nervous system. *The Quarterly Journal of Medicine* 66:87-96, 1988.