

O pulmão na criptococose: estudo retrospectivo de 53 casos e revisão da literatura

Ronaldo Rozenbaum¹, Adrelírio José Rios Gonçalves¹, Alba Regina Machado Vieira¹

1. Do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro.

Pulmão-RJ 1; 92-96, 1991.

Resumo

Foi realizado estudo retrospectivo analisando as manifestações clínicas, os achados radiológicos de tórax e os aspectos histopatológicos de 53 pacientes com envolvimento pulmonar na criptococose, distribuídos em três grupos, de acordo com a presença ou ausência de condições predisponentes: 1) sem comprometimento imunológico evidente; 2) portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida; 3) com outras doenças e/ou uso de drogas imunossupressoras. A patogenia, as manifestações clínico-patológicas, o diagnóstico e o tratamento da micose são também revistos.

Summary

A restiopective study of the clinical manifestations, the chest radiographic findings and the histopathological aspects of 53 patients with pulmonary involvement in cryptococcosis is presented. The patients were classified in to three groups, according to the presence of associated predisposing cotidions to the mycosis: 1) nonimmunosuppressed patients; 2) AIDS patients; 3) those with other diseases and/or users of immunosuppressive drugs. The pathogenic mechanisms, clinicopathological manifestations, diagnosis and treatment of the mycosis are also reviewed.

Introdução

A criptococose é micose cosmopo-

lita causada pelo *Cryptococcus neoformans*. Determinantes antigênicos da cápsula mucopolissacáride do fungo permitem distinguir quatro sorotipos: A, B, C e D. O fungo apresenta duas variedades, cada uma delas correspondendo a dois sorotipos: *C. neoformans* var. *neoformans* (A e D) e *C. neoformans* var. *gattii* (B e C). O *C. neoformans* var. *neoformans* é cosmopolita; sua ocorrência na natureza varia com as regiões geográficas na dependência dos reservatórios naturais do fungo. Nos grandes centros, a presença de pombos parece ser responsável pela disseminação e urbanização da variedade *neoformans*; sua ocorrência no ambiente domiciliar e/ou colonizando o trato respiratório indicam que a exposição do homem a esta variedade seja freqüente^(1,2). A criptococose causada pelo *C. neoformans* var. *neoformans* acomete predominantemente hospedeiros imunossuprimidos, sugerindo o comportamento oportunista desta variedade. A criptococose causada pelo *C. neoformans* var. *gattii* é prevalente em regiões tropicais e subtropicais; só recentemente esta variedade foi isolada da natureza em associação com *Eucalyptus camaldulensis*⁽³⁾. Os casos de criptococose causados pela variedade *gattii* ocorrem principalmente em hospedeiros não imunossuprimidos sugerindo comportamento semelhante a outros patógenos primários.

Os locais e a ampla distribuição do *C. neoformans* var. *neoformans* em natureza fazem admitir que a infecção primária por esse agente seja subestimada, ocorra muito cedo na vida do hospedeiro e que repetidas reinfecções sejam comuns. É presumível que

num hospedeiro normal essas infecções e/ou reinfecções tenham curso assintomático ou, ocasionalmente, manifestem-se por sintomas inespecíficos e regredam espontaneamente. É possível que nas áreas endêmicas fatos semelhantes ocorram com o *C. neoformans* var. *gattii*.

A criptococose descrita na sua forma disseminada, acometendo pacientes com doenças subjacentes, foi considerada rara e grave, Baker e Haugen⁽⁴⁾ descreveram lesões curadas espontaneamente, Littman e Zimmerman⁽⁵⁾ publicaram monografia revisando os conhecimentos sobre a micose. Conti-Diaz⁽⁶⁾ demonstrou experimentalmente a possibilidade da infecção por via aerógena; Salyer e cols.⁽⁷⁾ e Baker⁽⁸⁾ descreveram o complexo primário pulmonar na criptococose; Ajello⁽⁹⁾, Kaufman e Blumer⁽¹⁰⁾ alertaram para a maior prevalência da doença e para o trato respiratório como porta de entrada da infecção. Nas últimas décadas, sua incidência vem-se ampliando devido ao crescente conhecimento da micose por parte dos médicos, ao aumento da população de indivíduos imunossuprimidos inerente ao progresso da medicina e, após a década de 80, à epidemia da AIDS, quando se observou uma grande elevação do número de casos de criptococose.

Adquirida comumente por inalação, a criptococose pode ser classificada nas seguintes formas clínicas: forma pulmonar regressiva, forma pulmonar progressiva e forma disseminada. Na presente série de casos, são analisados alguns aspectos do envolvimento pulmonar na micose.

Material e métodos

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de 53 pacientes com envolvimento pulmonar por criptococose. De acordo com a presença de condições predisponentes, os 53 pacientes foram divididos em três grupos: Grupo 1 — 35 (66,0%) doentes sem comprometimento imunológico evidente clínico-laboratorialmente; Grupo 2 — 7 (13,2%) portadores da AIDS, segundo critério do Center for Disease Control (USA, 1987); Grupo 3 — 11 (20,8%) pacientes com outras doenças subjacentes e/ou uso de drogas imunossupressoras (etilismo — 3; colagenoses/uso de corticóide — 3; diabetes mellitus — 2; linfoma — 1; cirrose — 1; insuficiência renal — 1). Nos hospedeiros "não-imunossuprimidos" (Grupo 1), o diagnóstico de envolvimento pulmonar foi considerado de certeza, quando confirmado por estudo histopatológico de material de autópsia e, presuntivo, naqueles casos em que havia lesão radiológica compatível e visualização/cultivo do fungo em secreções respiratórias ou em sítio extrapulmonar. No grupo de pacientes com AIDS (Grupo 2), todos apresentaram comprovação histopatológica ou visualização/cultivo do fungo no líquido pleural. Entre os pacientes portadores de outras doenças e/ou uso de drogas imunossupressoras, com exceção de dois casos (etilistas), houve confirmação pelo exame histopatológico. A forma clínica da micose foi estabelecida por critério clínico e/ou anatomopatológico. O tempo do início dos sintomas e o tipo de manifestação clínica da micose se referem à época da admissão. As radiografias do tórax e o estudo histopatológico foram revistos.

Resultados

A idade dos pacientes variou de dois a 81 anos, sendo o valor da mediana de 37 anos; 40 pacientes pertenciam ao sexo masculino. No grupo de pacientes sem comprometimento imunológico evidente, houve predomínio do sexo masculino na proporção de 6,7:2; nos demais grupos, a proporção entre os sexos não diferiu significativamente daquela observada em decorrência das condições subjacentes. Trinta e cinco casos ocorreram em doentes "não-imunossuprimidos", sete em portadores da AIDS e onze em pacientes com outras doenças ou em uso de drogas imunossupressoras;

TABELA 1
Envolvimento pulmonar em 53 pacientes com criptococose
Manifestações clínicas na internação

Sinais/Sintomas	Não evidente	Condição predisponente		Total
		AIDS	Outras doenças / Drogas	
	(n=35) %	(n=7) %	(n=11) %	(n=53) %
Assintomáticos	54.3	14.3	36.4	45.3
Tosse	37.1	71.4	45.5	43.4
Dor torácica	22.9	42.9	54.5	32.1
Dispneia	5.7	42.9	27.3	15.1
Expectoração	11.4	14.3	27.3	15.1
Hemoptóicos	11.4	—	9.1	9.4

n — número de pacientes.

houve comprovação anatomopatológica em 34 casos, dos quais 14 foram submetidos à autópsia (Tabela 1) e 20 à biópsia de pulmão.

No grupo de doentes sem comprometimento imunológico evidente, a micose limitou-se ao pulmão em 10 (28,5%) pacientes, todos com evolução favorável; disseminação para o sistema nervoso central favorável; disseminação para o sistema nervoso central ocorreu em 24 (68,6%) pacientes, acompanhada de uma taxa de letalidade de 41,7%. A maioria dos doentes não apresentou sintomas respiratórios na internação; quando sintomáticos, tosse de dor torácica foram as manifestações mais frequentes (Tabela 1). Dos 34 pacientes com estudo da radiologia torácica, 24 (70,6%) apresentaram lesão nodular ou massa (Tabela 2); a lesão foi única em 21 casos e múltipla em três. Vinte e dois dentre 35 doentes obtiveram alta e 18 foram acompanhados por períodos que

variaram de dois meses a 14 anos, com média de 39 meses. Após tratamento com antifúngicos, houve regressão total das lesões em seis pacientes, parcial em seis, permanecendo inalterada em um; quatro outros doentes foram tratados com ressecção cirúrgica e antifúngicos, sem recidivas; e em um paciente houve regressão espontânea da lesão. Os pacientes que persistiram com lesão pulmonar após o tratamento, com exceção de um (portador de lesão encefálica), não apresentaram disseminação (ou reativação) para o sistema nervoso central.

Os doentes com criptococose e AIDS apresentaram disseminação da micose para outros órgãos, com exceção de um deles, no qual a única evidência de envolvimento extrapulmonar foi o isolamento, em cultivo de líquido pleural, de *C. neoformans* e *N. tuberculosis*. Tosse, dor torácica e dispneia foram as manifestações res-

TABELA 2
Criptococose — Achados da radiologia do tórax na internação em 52 pacientes

Achados radiológicos	Não evidente	Condição predisponente		Total
		AIDS	Outras doenças / Drogas	
	(n=34) %	(n=7) %	(n=11) %	(n=52) %
Nódulo — Massa	70.6	—	63.6	59.6
Infiltrado alveolar	20.6	—	18.2	17.3
Infiltrado intersticial	—	28.6	9.1	5.8
Infiltrado misto	5.9	42.9	—	9.6
Cavitação	5.8	14.3	9.1	7.7
Derrame pleural	2.9	28.6	9.1	7.7
Adenomegalia hilar/mediastinal	—	—	9.1	1.9
Normal	2.9	14.3	9.1	5.8

n — número de pacientes.

* radiologia do tórax não foi realizada em um dos pacientes com envolvimento pulmonar.

piratórias mais freqüentes. Infiltrado misto (intersticial e alveolar) foi o achado radiológico mais comum (Tabela 2).

No grupo de pacientes portadores de outras doenças e/ou em uso de drogas imunossupressoras, a criptococose limitou-se ao pulmão em três dos 11 pacientes, dos quais um faleceu após a disseminação miliar pulmonar, comprovada por biópsia transbrônquica. Não foi possível realizar a autópsia. Os oito pacientes restantes tiveram disseminação para o SNC (6 casos) e/ou outros órgãos, com uma taxa de letalidade relacionada à micose de 50,0%. Quatro dentre os 11 pacientes (etilismo — dois; diabetes mellitus — um; artrite reumatóide/corticóide — um) foram acompanhados por períodos que variaram de três meses a oito anos, com uma média de 64 meses. O doente diabético apresentou regressão total da lesão após uso do antifúngico mas desenvolveu tuberculose pulmonar dois anos após;⁽¹¹⁾ o outro, com artrite reumatóide, após suspensão do corticóide e tratamento com imidazólicos, evoluiu satisfatoriamente com regressão parcial da lesão; o terceiro persistiu com a lesão apesar do tratamento clínico; e o doente restante foi submetido à ressecção cirúrgica. Nódulo ou massa foi o achado radiológico mais comum.

O exame do escarro e do lavado brônquico foi realizado em 12 dos 35 pacientes não imunossuprimidos que apresentavam envolvimento pulmonar; destes, em nove (75,0%) o fungo foi evidenciado no exame direto e/ou cultivo. O exame da secreção pulmonar não foi feito em nenhum dos pacientes portadores da AIDS com envolvimento pulmonar pela criptococose. Em quatro dentre os onze pacientes com outras doenças ou em uso de drogas imunossupressoras e também com envolvimento pulmonar pela micose, foi realizada pesquisa do fungo no escarro e secreções brônquicas, sendo o fungo evidenciado em três deles.

Em 34 (64,2%) dos 53 casos de acometimento pulmonar na micose, houve estudo histopatológico. Lesões residuais representadas por nódulos pequenos, envoltos por cápsula fibrosa. Com ou sem calcificação, contendo escassos elementos fúngicos, por vezes degenerados, constituíram achado casual de necrópsia em dois casos ("não imunossuprimidos") e de peça cirúrgica em um (linfoma).

O exame histopatológico mostrou envolvimento pulmonar em três doentes com radiologia do tórax normal; todos exibiam reação inflamatória discreta. Na nossa causística, os achados radiológicos, constituídos por nódulos ou massa de contornos bem definidos, correlacionaram-se histopatologicamente com: 1) a presença de inúmeros elementos fúngicos capsulados com reação inflamatória mínima e, mais raramente, necrose no interior do conglomerado de microrganismos; 2) reação inflamatória linfomononuclear com presença de células gigantes tipo Langhans e/ou corpo estranho; 3) lesão mista (cística e granulomatosa). "Massas infiltrativas" ou massas de limites imprecisos corresponderam, em regra, a reação granulomatosa tissular; adenomegalia hilar e mediastinal ocorreu em um dos pacientes. *Cryptococcus neoformans* deficientes em cápsula usualmente determinam resposta inflamatória granulomatosa nos hospedeiros imunocompetentes; em dois dos casos de criptococose pulmonar¹¹, comunicação pessoal, o estudo histopatológico evidenciou elementos fúngicos com cápsula discreta ou ausente, intra- ou extracelulares, simulando *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis* ou formas pequenas de *Paracoccidioides brasiliensis*. Na AIDS, predominou padrão de pneumonite intersticial, com presença de elementos fúngicos no septo alveolar e no interior de vasos; *C. neoformans* intra-alveolares foram comumente observados. Os dados da autópsia de cartoze pacientes com envolvimento pulmonar pela criptococose são apresentados no quadro 1.

A resposta histopatológica na criptococose pulmonar varia com: 1) estágio evolutivo da infecção; 2) condição subjacente do hospedeiro; 3) tratamento. Chamamos a atenção que a maior parte dos nossos pacientes encontravam-se em uso de antifúngicos na época do estudo histopatológico.

Discussão

A criptococose manifesta-se predominantemente na idade adulta e parece resultar, na maior parte das vezes, da reativação de lesão pulmonar quiescente. Nesta série de casos, o envolvimento pulmonar em três crianças de dois, três e onze anos indica que a exposição ao fungo pode ocorrer precocemente.

A infecção pulmonar pelo *C. neo-*

formans, no hospedeiro normal, apresenta curso usualmente regressivo e assintomático; raramente assume caráter progressivo ou dissemina-se à órgãos extrapulmonares. A micose, na sua forma progressiva, é freqüentemente reconhecida após a disseminação para sítio extrapulmonar. Sendo a meningoencefalite a manifestação clínica encontrada mais comumente nessa micose, também na nossa causística a maioria dos pacientes sem comprometimento imunológico evidente apresentava disseminação para o sistema nervoso central. O envolvimento pulmonar e o acontecimento concomitante de sítio extrapulmonar são mais freqüentes nos hospedeiros imunocomprometidos⁽¹⁴⁾. Nesta série, todos os pacientes com AIDS e envolvimento pulmonar apresentaram disseminação para sítios extrapulmonares.

Mais da metade dos pacientes sem comprometimento imunológico evidente, 14,3% dos doentes portadores da AIDS e 36,4% dos que tinham outras doenças ou estavam em uso de drogas imunossupressoras não apresentaram sintomas respiratórios na época da internação.

Tal como refere a literatura,^(15,16) nódulo ou massa, comumente com localização subpleural, foi o achado radiológico mais freqüente nos pacientes "não imunossuprimidos" (Grupo 1) e nos portadores de outras doenças e/ou em uso de drogas imunossupressoras (Grupo 3); não houve localização preferencial de lobos ou segmentos pulmonares. Cavitação, derrame pleural ou adenomegalia hilar/mediastinal predominaram nos pacientes imunossuprimidos (grupos 2 e 3). Nos doentes com AIDS, infiltrado intersticial, alveolar, misto e derrame pleural foram os achados mais freqüentes.

A resposta histopatológica do hospedeiro à micose é processo dinâmico e dependente da interação do estado imunitário do hospedeiro; do sítio acometido, e do estágio evolutivo da doença. O *C. neoformans* pode persistir por meses ou anos em lesões quiescentes sob vigilância imunológica contínua. Em caso de perda dos mecanismos de controle, a reativação pode ocorrer. Lesões pulmonares em atividade geralmente correspondem a dois tipos histopatológicos; lesões granulomatosas e císticas. As lesões granulomatosas podem evoluir para lesões císticas e vice-versa, e muitas ve-

QUADRO I

Dados da autópsia de catorze pacientes com envolvimento pulmonar pela criptococose

Nº do caso	Condição predisponente	Forma clínico-patológica	Radiologia do tórax	Espécime clínico exame direto e/ou cultivo	Sítios envolvidos	Óbito relacionado à criptococose	Achados histopatológicos
Sexo Idade							
Caso nº 1 Masc 16 a	—	Disseminada	Infiltrado alveolar	LCR	Pulmão + SNC	Sim	Pulmão — reação granulomatosa com células gigantes e, por vezes, fibrose central SNC — leptomeningite com reação granulomatosa onde se observam células gigantes, vasculite e necrose.
Caso nº 2 Masc 24 a	—	Disseminada	NR	LCR	Pulmão + SNC + Pâncreas + Fígado + Supra-renal	Sim	Pulmão — alvéolos com numerosos Cn com cápsula, livres ou fagocitados por M. alveolares; ausência de reação inflamatória adicional; pleomorfismo acentuado dos elementos fúngicos; ocasionais formas alongadas; áreas de ruptura de septos e formação de cistos. SNC — leptomeninge espessada com presença de Cn pleomórficos, sem reação inflamatória; presença de cistos no córtex cerebral.
Caso nº 3 Masc 30 a	—	Disseminada	Infiltrado alveolar bilateral	LCR	Pulmão	Sim	Pulmão — numerosos Cn com cápsula em meio a material mucinoso nas luzes alveolares; reação inflamatória ausente SNC — leptomeninge espessada; inúmeros cistos gelatinosos em substância nigra, núcleos da base e cérebro
Caso nº 4 Fem 32 a	—	Disseminada	Normal	LCR	Pulmão + SNC + Mediastino + Miocárdio + Pâncreas + Supra-renal + Testículo + Linfonodo	Sim	Pulmão — numerosos Cn com cápsula preenchendo alvéolos em meio a abundante material mucinoso; reação inflamatória escassa SNC — leptomeninge com infiltrado inflamatório mononuclear e polimorfonuclear, presença de cistos gelatinosos no parênquima cerebral
Caso nº 5 Masc 35 a	—	Disseminada	Normal	LCR	Pulmão + SNC + Gânglio paratraqueal + Endocárdio + Fígado Baço + Pâncreas + Supra-renal + Testículo + Linfonodo	Sim	Pulmão — Cn com cápsula discreta nas luzes alveolares em meio a material mucóide com pouca reação inflamatória crônica; Cn também presentes no interstício SNC — leptomeninge com reação inflamatória crônica granulomatosa; presença de Cn com cápsula discreta, dentro e fora de células gigantes.
Caso nº 6 Fem 64 a	—	Pulmonar	Massa	—	Pulmão	Não	Pulmão — numerosos Cn de cápsula discreta à ante nas luzes alveolares com pleomorfismo acentuado, em meio à fibrina, hemácias discreta reação inflamatória mononuclear.
Caso nº 7 Masc 66 a	—	Pulmonar	Nódulo	—	Pulmão	Não	Pulmão — nódulo com fibrose periférica, calcificações difusas e presença de Cn
Caso nº 8 Fem 34 a	AIDS	Disseminada	Normal	LCR	Pulmão + SNC + Gânglio mediastinal + Fígado + Baço + Supra-renal + Linfonodo	Sim	Pulmão — áreas com septos alveolares espessados, onde observam-se vasos com Cn pleomórficos predominando formas com cápsulas discretas e, por vezes, atpetando o endotélio vascular, reação inflamatória linfoplasmocitária de permeio; presença de lesões compatíveis com CMV SNC — leptomeninge espessada; com congestão vascular e presença de numerosos Cn, com discreta reação inflamatória
Caso nº 9 Masc 34 a	AIDS	Disseminada	Infiltrado alveolar + intersticial	LCR	Pulmão + SNC + Coração + Rim + Fígado + Baço + Supra-renal + Tireóide + Hipófise + Pâncreas + Linfonodo + Intestino	Sim	Pulmão — Cn com cápsula discreta ou ausente preenchendo alvéolos; ausência de reação inflamatória; presença de Cn nas luzes dos vasos do septo alveolar SNC — leptomeningite apresentando Cn com cápsula discreta, ausência de reação inflamatória
Caso nº 10 Masc 52 a	AIDS	Disseminada	Infiltrado alveolar e intersticial	—	Pulmão + SNC + Gânglio hiliar e paratraqueal + Fígado + Baço + Tireóide + Supra-renal + Linfonodo	Sim	Pulmão — numerosos Cn com cápsula, livres ou fagocitados por células multinucleadas com citoplasma xantomatoso nas luzes alveolares e também em septo; presença das células citomegálicas SNC — leptomeninge espessada com congestão vascular e presença de numerosos Cn com cápsula discreta; microcistos disseminados no córtex, substância branca e núcleos da base.
Caso nº 11 Fem 19 a	AIDS	Disseminada	Infiltrado alveolar bilateral + derrame pleural (padrão de SARA)	LCR	Pulmão + SNC + Coração + Fígado + Baço + Rim + Linfonodo	Sim	Pulmão — numerosos Cn com cápsula nas luzes alveolares com presença de fibrina e hemácias; septos alveolares levemente espessados SNC — leptomeninge espessada com presença de Cn com cápsula e reação inflamatória discreta.
Caso nº 12 Fem 32 a	LES + Imunossupressor	Disseminada	Infiltrado alveolar localizado	—	Pulmão + Coração + Rim + Supra-renal + Pâncreas (**)	Sim	Pulmão — numerosos Cn, na maior parte com cápsula, presentes nas luzes alveolares; discreta reação inflamatória PMN; áreas com septos alveolares espessados onde se observam elementos fúngicos também presentes nas estruturas vasculares SNC — NR.
Caso nº 13 Fem 36 a	Glomerulonefrite proliferativa	Disseminada	Normal	—	Pulmão + Supra-renal	Não	Pulmão — alguns Cn presentes nas luzes alveolares e brônquias, acompanhados de discreta reação inflamatória
Caso nº 14 Masc 41 a	Linfoma Hodgkin + imunossupressor	Disseminada	Nódulo	LCR Lesão de pele	Pulmão + SNC + Pele	Não	Pulmão — lesão residual granulomatosa "toruloma" SNC — torulose focal localizada em núcleos da base

NR — não realizado. LCR — líquido cefalorraquidiano. SNC — sistema nervoso central

zes tais lesões coexistem.

O cultivo e o estudo histopatológico de cortes seriados de tecido pulmonar e linfonodos hilares são importantes na investigação de possíveis focos residuais ou quiescentes responsáveis pela reativação e/ou disseminação da micose.

Referências bibliográficas

1. Duperval R, Hermans PE, Brewer NS et al.: Cryptococcosis with emphasis on the significance of isolation of *Cryptococcus neoformans* from the respiratory tract. *Chest*, 72: 13-19, 1977.
2. Randhawa HS, Paliwal DK: Survey of *Cryptococcus neoformans* in the respiratory tract of patients with bronchopulmonary disorders and in the air. *Sabouradia*, 17: 399-404, 1979.
3. Ellis DH, Pfeiffer TJ: Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J. Clin. Microbiol.*, 28: 1642-1644, 1990.
4. Baker RD, Haugen RK: Tissue changes and tissue diagnosis of cryptococcosis. A study of 26 cases. *Am J. Clin. Pathol.*, 25: 14-24, 1955.
5. Littman ML, Zimmerman LE: Cryptococcosis. New York, Grune & Stratton, 1956.
6. Conti-Diaz IA: Cryptococcosis generalizada del raton por instilation nasal. *Arch Soc. Biol. Montevideo*, 23: 63-67, 1958.
7. Salyer WR, Salyer DC, Baker RD: Primary complex of *Cryptococcus* and pulmonary lymph nodes. *J. Infect. Dis.*, 130: 74-77, 1974.
8. Baker RD: The primary pulmonary lymph node complex of cryptococcosis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 65: 83-92, 1976.
9. Ajello L: The medical mycological iceberg. In Pan American Health Organization. Proceedings of the International Symposium on the Mycoses, Washington DC, pp. 3-12, 1970 (PAHO Scientific Publication No. 205).
10. Kaufman L, Blumer S: Cryptococcosis the awakening giant. In: Pan American Health Organization. Proceedings of the IV International Conference on the Mycoses, Washington DC, pp 176-184. 1978 (PAHO Scientific Publication No. 356).
11. Capone D, Rios Gonçalves AJ, Andrade EM et al.: Criptococose pulmonar por *Cryptococcus neoformans* não capsulado. *J Bras Med* 50: 67-70, 1986.
12. Farmer SG, Komorowski RA: Histologic response to deficient *Cryptococcus neoformans*. *Arch. Pathol.*, 96: 383-386, 1973.
13. Harding SA, Scheld WM, Feldman PS et al: Pulmonary infection with capsule deficient *cryptococcus neoformans*. *Virchows Arch.*, 362: 113-118, 1979.
14. Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S: The evolution of pulmonary cryptococcosis. *Ann. Intern. Med.*, 94: 611-616, 1981.
15. Feigin DS: Pulmonary cryptococcosis: radiologic-pathologic correlates of its three forms. *Am. J. Roentgenol.*, 141: 1263-1272, 1983.
16. Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE et al: Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *Am. J. Roentgenol.*, 142: 983-996, 1984.

Agradecimentos

Às Instituições:
Hospital dos Servidores do Estado — RJ;
Instituto de Tisiologia e Pneumologia da UFRJ;
Hospital UNiversitário Clementino Fraga Filho da UFRJ;
Hospital Estadual São Sebastião — RJ;
Hospital Universitário Pedro Ernesto — UFRJ;
Hospital Evandro Chagas — FIOCRUZ;
Hospital Central do Exército — RJ;
Clínica Bambina;
Hospital Geral Jacarepaguá Cardoso Fontes.

Aos:
Dr. Alberto Thomaz Londero;
Dr. Ezmar Marquez Andrade;
Dr. Domênico Capone;
Dr. Afrânio Lineu Kritski;
Dr. Feliciano de Azevedo;
Dra. Ana Maria Miranda Pinto;
Dr. Francisco Duarte;
Dr. João Carlos Corrêa;
Dr. Luiz Filipe Mascarenhas;
Dr. Paulo Roberto G. Sampaio de Lacerda.
A Maria José Small pela revisão do português.