

CRÍPTOCOCOSE

Alina OSUNA, Adelino CARRAGOSO, Ana LEMOS, Maria Luísa MOCHO,
Orlando GASPAR

RESUMO

A infecção por *Cryptococcus neoformans* é uma infecção oportunista, que ocorre sobretudo em doentes com imunodeficiência celular e cuja incidência aumentou drasticamente desde o advento da infecção ao VIH. Raramente esta infecção tem sido relatada em doentes com deficiência na imunidade humoral. Apresentamos dois casos de infecção a *Cryptococcus neoformans* de evolução fatal: um doente com criptococose disseminada que levou ao diagnóstico de SIDA; e uma doente com mieloma múltiplo de cadeias leves k em estágio III-B que se apresentou com uma meningite em simultâneo a *Cryptococcus neoformans* e *Listeria monocytogenes*.

SUMMARY

CRYPTOCOCCOSIS

Cryptococcus neoformans infection is an opportunistic infection affecting mainly patients lacking cell mediated immunity whose incidence has dramatically risen with the advent of HIV infection. This infection has rarely been reported in patients with humoral immunity deficiencies. We report two patients with *Cryptococcus neoformans* infection with a fatal outcome: a man with disseminated cryptococcosis leading to the diagnosis of AIDS; and a woman with stage III- B K light chains multiple myeloma presenting with meningitis to both *Cryptococcus neoformans* and *Listeria monocytogenes*.

A.S., A.C., A.L., M.L.M., O.G:
Serviço de Medicina 2. Hospital de São Teotónio. Viseu

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma infecção fúngica sistémica causada por *Cryptococcus neoformans*, levedura capsulada de distribuição mundial. Afecta sobretudo os doentes com deficiência de células T, tendo aumentado drasticamente a sua incidência desde o aparecimento da infecção ao VIH.

Apresentamos dois casos, ambos de evolução fatal. O primeiro caso de um doente no qual a manifestação inaugural e diagnóstica de SIDA foi uma infecção generalizada a *Cryptococcus neoformans* (meningite, pneumonite e fungemia). O segundo caso é o de uma doente com mieloma múltiplo (MM) de cadeias leves k em estágio III-B que se apresentou com meningite simultaneamente a *Cryptococcus neoformans* e *Listeria monocytogenes*.

O primeiro caso apresenta a particularidade da apresentação de uma infecção oportunista grave em doente com imunodepressão severa secundária a infecção pelo VIH até então desconhecida. O segundo caso apresenta como particularidade o facto de a meningite criptocócica surgir numa doença que cursa sobretudo com défice de imunidade humoral na qual raramente está descrita esta infecção oportunista¹.

CASO CLÍNICO 1

Homem de 39 anos de idade recorreu ao hospital por queixas com 10 dias de evolução de febre, cefaleia, tosse não produtiva, toracalgia à direita de características pleuríticas e anorexia. Referia antecedentes de paludismo e de pneumonia. Era fumador, tinha hábitos etílicos moderados e história de comportamento sexual de risco. Negava uso habitual de fármacos.

Estava consciente, orientado e colaborante, febril, desidratado, em estabilidade hemodinâmica e eupneico. No exame físico salientar apenas a auscultação pulmonar com diminuição do murmúrio vesicular na base do hemitórax direito. O exame neurológico não evidenciou sinais neurológicos focais nem sinais meníngeos.

A radiografia do tórax mostrou condensação nodular no lobo inferior do pulmão direito (Figura 1). Analiticamente, apresentava leucocitose $17,4 \times 10^9/L$ com neutrofilia 93,4%, anemia normocrómica e normocítica com hemoglobina 12,2 g/dl, hiponatremia 123 mEq/L e proteína C reactiva 3,4 mg/dL.

Instituiu-se antibioterapia endovenosa para pneumonia adquirida na comunidade com β -lactâmico e macrólido, após colheitas de sangue para hemoculturas. No segundo dia de internamento, teve um episódio de perda transitória do conhecimento com instalação de vertigem e diplopia,



Fig. 1 – Rx tórax PA: Condensação nodular no lobo inferior do pulmão direito.

apresentando no dia seguinte hipoacusia bilateral, amaurose do olho direito, diminuição da acuidade visual do olho esquerdo e monoparésia do membro superior esquerdo. Mantinha a ausência de sinais meníngeos.

A TAC cerebral foi normal. Procedeu-se a punção lombar (PL), com saída de líquido cefalo-raquidiano (LCR) hipertenso e claro, cujo estudo citoquímico mostrou 3 leucócitos/ μL com predomínio de mononucleares, glicorraquia 59 mg/dL e proteinorraquia 54 mg/dL. A coloração com tinta-da-china foi positiva para a presença de *Cryptococcus*, o antígeno criptocócico foi positivo com um título superior a 1:1000, e a cultura positiva para *Cryptococcus neoformans* (Figura 2). A pesquisa de VDRL foi negativa, bem como a pesquisa de *Listeria monocytogenes*, BK, antígenos capsulares bacterianos, VCM, VHS e vírus JC. Instituiu-se terapêutica com anfotericina B (An-B) lipossómica endovenosa.

Houve isolamento nas hemoculturas de *Cryptococcus neoformans*. As serologias para o VIH e o VHC foram positivas e a imunofenotipagem linfocitária mostrou linfócitos T CD4+ $<25/\mu L$ (0,3%). A RMN cerebral mostrou ligeiro hipossinal em T1 com padrão granular envolvendo os núcleos caudado e lenticulares direitos, sem efeito de massa, podendo traduzir infecção oportunista. A TAC torácica mostrou consolidação parenquimatosa no lobo inferior do pulmão direito com múltiplas cavitações, derrame pleural bilateral e múltiplas adenopatias mediastínicas e do hilo pulmonar direito (figura 3).

Manteve-se a terapêutica com An-B lipossómica, e acrescentou-se trimetopim-sulfametoxazol para profilaxia de pneumonia a *pneumocystis jiroveci*. O doente faleceu no segundo dia de terapêutica dirigida em quadro de hi-

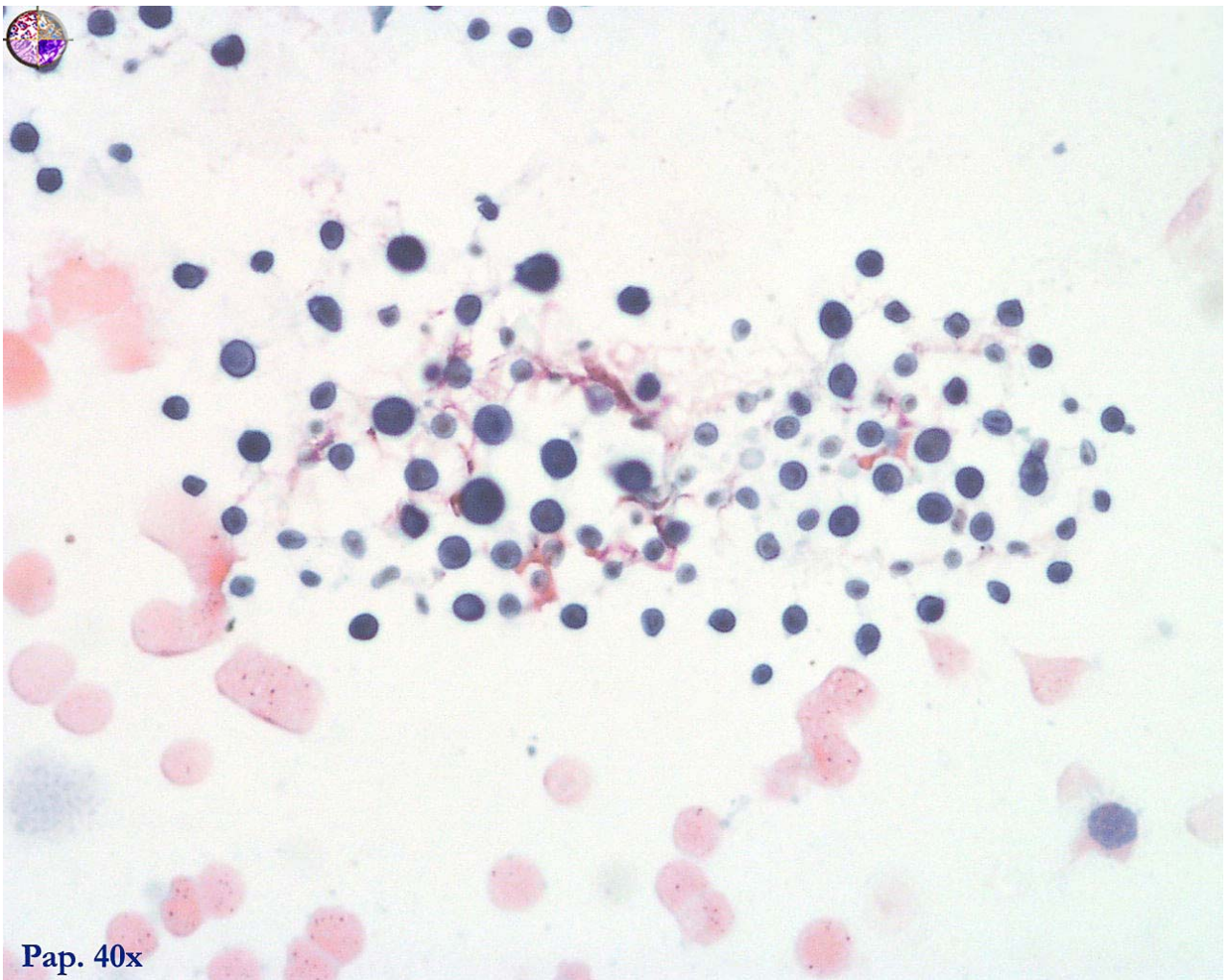


Fig. 2 – *Cryptococcus neoformans* em LCR. (HE 40x)



Fig. 3 – TAC torácica: Consolidação parenquimatosa no lobo inferior do pulmão direito com múltiplas cavitações, derrame pleural bilateral e múltiplas adenopatias mediastínicas e do hilo pulmonar direito.

pertensão intracraniana, hipertensão diastólica e insuficiência cardiorrespiratória.

CASO CLÍNICO 2

Mulher de 59 anos de idade foi levada ao Serviço de Urgência do nosso hospital por história com algumas horas de evolução de cefaleias intensas, calafrios, confusão mental e convulsões. Havia-lhe sido diagnosticado um ano antes um MM de cadeias leves k, estágio III-B, encontrando-se a fazer tratamento de quimioterapia de segunda linha com vincristina, doxorrubicina e dexametasona (VAD). Apresentava insuficiência renal crónica avançada, tendo sido submetida durante 6 meses a tratamento dialítico regular suspenso cerca de três meses antes por melhoria da função renal.

Objectivamente, a doente estava febril (40° C), com depressão do estado de consciência (GCS = E2V3M5 = 10), com sinais meníngeos (rigidez da nuca, sinais de Kernig

e Brudzinsky), sem sinais neurológicos focais. Apresentou duas convulsões tónico-clónicas generalizadas durante a observação.

A TAC cerebral foi normal. Foi feita PL, com saída de LCR hipertenso e turvo. O estudo citoquímico do LCR mostrou glicorraquia 50 mg/dL, proteinorraquia 457 mg/dL e pleocitose 271 células/ μ L (80% polimorfonucleares). A coloração da tinta-da-china foi positiva para *Cryptococcus* e o antígeno criptocócico foi positivo (não foi disponibilizado título pelo Laboratório). A pesquisa de antígenos capsulares bacterianos foi negativa.

Iniciou-se terapêutica endovenosa com An-B lipossómica, ceftriaxone e ampicilina em doses meníngeas. Dois dias depois, a cultura do LCR e as hemoculturas foram positivas para *Listeria monocytogenes*. A pesquisa de antígeno criptocócico no sangue foi negativa, não tendo havido isolamento de *Cryptococcus neoformans* nas hemoculturas. A serologia do VIH foi negativa; não foi feito o estudo de sub-populações linfocitárias no sangue periférico. Apresentava uma pan-hipogamaglobulinemia severa.

Manteve-se a terapêutica com An-B lipossómica e Ampicilina. A doente apresentou agravamento neurológico progressivo com estado de mal epiléptico, que motivou admissão em Cuidados Intensivos para indução de coma barbitúrico. Faleceu ao 11º dia de internamento.

DISCUSSÃO

A Criptococose tem-se convertido, a nível mundial, na infecção fúngica letal mais comum nos doentes com SIDA, sendo prevalente na África, nomeadamente na África Central²⁻⁴, onde as possibilidades de recurso à terapêutica antiretroviral são escassas.

Causada pelo *Cryptococcus neoformans*, a infecção tem uma expressão clínica distinta no doente imunocompetente e no imunocomprometido. No primeiro, surge como uma infecção subclínica, localizada e a maioria das vezes assintomática. Já no doente imunocomprometido ocorre geralmente disseminação sistémica, tendo predilecção pelo SNC.

Existem casos descritos associados a linfoma, leucemia, transplante de órgãos sólidos, LES, diabetes, síndrome de Cushing, sarcoidose e ao uso de corticoides e drogas imunossupressoras, mas com o advento da SIDA na década de 1980, o número de casos tem aumentado drasticamente. Há estudos que indicam que 6-10% destes doentes com alteração dos linfócitos T desenvolvem criptococose⁵ afectando nomeadamente doentes com valores de CD4 baixos (<50 céls/ μ L)^{6,7}, sendo em muitos deles a primeira indicação de SIDA. Num estudo francês a criptococose

foi a doença inicial definidora de SIDA em 63% dos doentes⁸; noutro realizado no Zimbabué foi-o em 88%⁹ e noutro num hospital da Zâmbia em 91%⁴.

O *Cryptococcus neoformans* é um fungo leveduriforme ubíquo envolvido numa cápsula de polissacárido. Existem duas variantes diferentes: *Cryptococcus neoformans* var *neoformans*, serotipos A, D e AD cujo reservatório principal são as excreções de aves, nomeadamente os pombos, e *Cryptococcus neoformans* var *gatti*, serotipos B e C, isolados dos eucaliptos. A variante *neoformans* é a principal responsável pela criptococose humana, causando 90% das infecções nos imunocomprometidos¹⁰ (mesmo em áreas em que a variante *gatti* é endémica)¹¹, comportando-se como uma infecção grave e com alta mortalidade apesar da terapêutica. A variante *gatti* afecta basicamente indivíduos imunocompetentes¹¹.

O SNC é o órgão mais atingido na criptococose; outros órgãos envolvidos são o pulmão, olhos, pele, próstata e ossos. O pulmão é a principal porta de entrada para a infecção fúngica^{11,14}. A pneumonia criptocócica pode variar desde uma infecção nodular assintomática a um síndrome de dificuldade respiratória grave (ARDS). Os sintomas clássicos de pneumonite incluem tosse, febre, expectoração ou sintomas pleuríticos. A radiografia do tórax pode revelar infiltrados focais ou difusos mimetizando uma pneumonia por *Pneumocitis jiroveci*, massas que podem sugerir carcinomas, estando descritos também adenopatias hilares e mediastínicas, derrames pleurais e mais raramente cavitações e empiema pelural^{11,14}.

Depois de inalado o fungo, é desencadeada uma resposta imune, elemento que determina o curso da infecção. Se a contagem de linfócitos T CD4 for baixa produz-se disseminação da doença com especial predilecção pelo SNC (65-94% dos doentes com VIH positivo associado a criptococose pulmonar)¹⁴⁻¹⁷. Num estudo retrospectivo, 78% dos doentes com meningite criptocócica tiveram criptococose pulmonar nos quatro meses precedentes¹⁸. A criptococemia também precede frequentemente a invasão ao SNC e pode persistir por um período de 1-16 semanas apesar do tratamento¹⁹.

A apresentação clínica mais frequente da criptococose é a meningo-encefalite^{5,12,13}. O tempo de aparecimento dos sintomas até ao diagnóstico varia entre dias e meses, pelo que o reconhecimento da doença em doentes com VIH requer um alto índice de suspeição. O quadro clínico é subagudo e insidioso, caracterizado por cefaleias de moderada intensidade, que vão sendo cada vez mais incapacitantes, febre, e mais raramente alteração do estado mental. Frequentemente os sinais clássicos de irritação meníngea (rigidez da nuca, vómitos ou fotofobia) estão ausen-

tes ao exame objectivo e as análises laboratoriais de rotina não revelam alterações significativas.

O estudo imagiológico do SNC é importante para evidenciar possíveis massas que contra-indiquem a realização da PL para estudo do LCR. Devem igualmente ser pedidas serologias no sangue para analisar a presença de antígenos de *Criptococcus* que se detectam em mais de 99% dos casos com títulos > 1:2048^{13,20}. O diagnóstico definitivo da meningite criptocócica (MC) é realizado segundo um dos seguintes métodos^{7,21,22}: 1) visualização do fungo no LCR usando tinta-da-China (sensibilidade 75-85%); 2) detecção de antígeno de *Criptococcus* nos testes de aglutinação no LCR (sensibilidade 95%); 3) cultura positiva do LCR para *C. neoformans*.

No estudo do liquor, um aspecto a ter em conta é o facto da fórmula do LCR poder ser inexpressiva⁸, revelando habitualmente o exame citológico contagem baixa de células (<50 cél/ μ L) com predomínio de mononucleares, com níveis de proteínas ligeiramente anormais, podendo ser a concentração de glicose normal ou baixa. Outro factor de grande importância é a elevada pressão de abertura, quase 70% dos doentes apresentam uma pressão de abertura superior a 200 mmH₂O²³. O aumento da pressão intracraniana (PIC), que pode ser devida a edema cerebral, efeito de massa, ou obstrução na absorção do liquor, está associada à presença de abundantes fungos e à ausência de resposta do hospedeiro. A hipertensão intracraniana contribui para a elevada morbi-mortalidade da MC. As complicações incluem hidrocefalia, papiledema, disfunção cerebelosa, convulsões e demência, défices motores e sensoriais, nomeadamente hipoacusia e diminuição da acuidade visual (esta última pode ser devida a inflamação directa do nervo óptico ou a neuropatia óptica compressiva secundária a PIC elevada²³⁻²⁵). Deve-se estar alerta, nomeadamente na primeira semana após o diagnóstico, para um aumento da PIC como causa de amaurose, coma e convulsões^{22,25}. A principal intervenção para a redução da PIC é remoção diária de 20-30 ml de liquor mediante PL podendo-se suspender quando a PIC for normal durante vários dias. Nos casos em que os défices neurológicos são persistentes ou progressivos apesar desta terapêutica está indicada a realização de uma derivação ventrículo-peritoneal²⁰⁻²⁵. Não está demonstrado que o uso do manitol e da acetazolamida tragam algum benefício ao tratamento da PIC elevada resultante da MC. A terapêutica com corticoides não é recomendada; um estudo demonstrou que o uso de altas doses de corticoides estava associado a agravamento clínico e morte precoce²³.

O tratamento antifúngico específico segundo as *guidelines* actuais é a An-B na dose de 0.7-1mg/kg/d

endovenosa, associado ou não²⁶ a 5-flucitosina (5-FC) 100mg/kg/d oral fraccionada em quatro doses e administrado durante duas semanas seguidos de 400 mg/dia oral de fluconazol (ou itraconazol, embora menos efectivo) até completar 10 semanas de tratamento ou até o LCR estar estéril. Num estudo randomizado²⁷ verificou-se que o regime combinado de An-B + 5-FC tinha maior acção fungicida que a An-B em monoterapia ou que o regime triplo de An-B + 5FC + fluconazol. Dada a nefrotoxicidade da An-B, a função renal tem que ser monitorizada e a preparação lipídica mostrou-se efectiva e menos tóxica. O fármaco também pode ser administrado por via intratecal, estando reservado para aqueles em que a via endovenosa está contra-indicada. As reacções adversas secundárias à administração do fármaco (febre ou calafrios) podem ser tratadas com paracetamol, difen-hidramina ou corticoides 30 minutos antes da perfusão.

Devido ao alto risco de recidiva da criptococose, o fluconazol deve ser mantido como profilaxia secundária na dose de 200 mg/d. Antes da terapêutica antiretroviral de alta eficácia (HAART) estar disponível, era recomendada a profilaxia indefinida; actualmente o consenso geral é que a profilaxia secundária pode ser descontinuada se a contagem de CD4 aumentar em termos absolutos e percentuais, isto é, se os CD4 forem superiores a 200 cél/ μ L e permanecerem nestes níveis após 12-18 meses com HAART^{21,22}. A profilaxia primária não é recomendada nas actuais *guidelines*; embora haja autores que preconizam que devia realizar-se com fármacos tipo azóis nomeadamente em doentes infectados com VIH e com acesso limitado a HAART²⁸. Nos doentes com SIDA, a antigenemia do *Criptococcus* no sangue pode servir de rastreio em doentes febris, sendo um teste positivo uma evidência presuntiva de criptococose²⁹, devendo-se iniciar tratamento com fluconazol.

Com as recomendações actuais de tratamento antifúngico em regime duplo aliado à HAART o prognóstico dos doentes tem melhorado substancialmente. Há estudos que demonstram um declínio da criptococose em países desenvolvidos com acesso a HAART; no entanto, a incidência mantém-se elevada em indivíduos de origem africana e com poucos recursos económicos^{30,31}. A mortalidade mantém-se num intervalo de 6-15%^{5,13,27,32,33}. Sem tratamento a sobrevida média dos doentes com MC é apenas de quatro dias³⁴; com tratamento a mortalidade reduz-se para 5-10% na primeira semana com alguns casos fulminantes^{5,20}, estando associada a um aumento da PIC. Durante o tratamento inicial 10-25% dos doentes morrem, sendo a mortalidade de 30-60% no primeiro ano³⁵. Os parâmetros clínicos e laboratoriais preditores de morte

durante a terapêutica inicial incluem alteração do estado mental, título de antigénios no liquor superior a 1:1024 e contagem de leucócitos no liquor inferior a 20 cél/ μ L¹³. A hipertensão diastólica, provavelmente reflexo da hipertensão intracraniana, também está associada a morte precoce nestes doentes³⁶. A redução da PIC mediante drenagem pode aliviar os sintomas e está associado a um melhor prognóstico. Num estudo em que se tentou avaliar a aderência às orientações relativamente ao tratamento da PIC elevada em doentes com MC verificou-se que, quanto maior o desvio das recomendações, pior era o prognóstico neurológico³⁷.

Têm sido relatados efeitos paradoxais nos doentes que começam HAART logo após terem iniciado terapêutica para infecções oportunistas. Com a rápida queda da carga vírica em resposta ao tratamento antiretroviral, desenvolve-se uma exuberante resposta imune que altera o curso da infecção oportunista, podendo aparecer como uma infecção localizada contrariamente à apresentação disseminada que habitualmente teria ou reaparecendo ou agravando os sintomas, com evolução potencialmente fatal. Estes relatos têm levado muitos clínicos a evitar a prescrição de HAART nos primeiros 2-3 meses a seguir ao diagnóstico de criptococose, a fim de evitar a síndrome de reconstituição imunológica³⁸.

A pandemia causada pela infecção VIH/SIDA constitui um dos maiores problemas de saúde pública mundial e actualmente estão-se unindo esforços para tentar travar a epidemia. Em Portugal, até Março de 2007, estavam notificados 31.132 doentes nos vários estádios da infecção³⁹, número este subestimado, pois muitos casos estão ainda por diagnosticar.

No nosso primeiro doente existia uma imunodepressão severa e até então desconhecida e chegou aos serviços médicos com uma infecção oportunista grave, com desenvolvimento rápido de manifestações neurológicas, sendo o quadro respiratório prévio provavelmente a infecção inicial. Revelou-se hipertensão intracraniana como causa das alterações neurológicas, e ainda HTA diastólica, como a causa de morte precoce no segundo dia de tratamento específico.

O segundo caso mostra que, apesar de muito menos frequente, a criptococose também surge em doentes com imunodepressão não relacionada com o VIH. Não é contudo usual ocorrer em doente com MM, doença em que há sobretudo défice de imunidade humoral¹. A nossa doente apresentava um défice de imunidade humoral em virtude da existência de MM com pan-hipogamaglobulinemia, embora se possa admitir a co-existência de défice de função das células T pelo uso de corticóide em doses altas no regime de quimioterapia utilizado.

Perante estes dois casos dramáticos, propomos que:

1) Se incluam estratégias para a prevenção e detecção precoce dos doentes infectados pelo VIH e se estabeleçam programas agressivos para grupos de risco;

2) Se esteja alerta para a possibilidade de a criptococose poder surgir em doentes não infectados com o VIH, sobretudo naqueles que têm défices da imunidade celular.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- MENDPARA SD, USTUN C, KALLAB AM, MAZZELLA FM, BILODEAU PA, JILLELLA AP: Cryptococcal meningitis following autologous stem cell transplantation in a patient with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:259-260
- BEKONDÍ C, BERNEDE C, PASSONE N et al: Primary and opportunistic pathogens associated with meningitis in adults in Bangui, Central African Republic in relation to human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Infect Dis* 2006;10:387-395
- BOGAERTS J, ROUVROY D, TAELEMAN H et al: AIDS-Associated cryptococcal meningitis in Rwanda (1983-1992): Epidemiologic and diagnostic features. *J Infection* 1999;39:32-37
- MWABA P, MWANSA J, CHINTU C et al: Clinical presentation, natural history and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad. Med J* 2001;77:769-773
- CHUCK SL, SANDE MA: Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:794-99
- PINNER RW, HAJJEH RA, POWDERLY WG: Prospects for preventing cryptococcosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl 1):S103-7
- WILKS D: Neurological complications of HIV. *Medicine* 2005;33(6):22-3
- DARRAS-JOLY C, CHEVRET S, WOLFF M et al: *Cryptococcus neoformans* infection in France: epidemiologic features of and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:369-76
- HEYDERMAN RS, GANGAIDZO IT, HAKIM JG et al: Cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients in Harare, Zimbabwe. *Clin Infect Dis* 1998;26:284-9
- Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 1995;21:28-36
- MITCHELL TG, PERFECT JR: Cryptococcosis in the Era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans* *Clin Microbiol Rev* 1995;8:515-548
- CLARK RA, GREER DL, ATKINSON W et al: Spectrum of *Cryptococcus neoformans* in 68 patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990;12:768
- SAAG MS, POWDERLY WG, CLOUD GA et al: and the NIAID

- Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group: Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1992;326:83-9
14. CAMERON ML, BARTLETT JA, GALLIS HA, WASKIN HA: Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991;13:64-7
 15. WASER L et al. Pulmonary cryptococcosis in AIDS. *Chest* 1987; 92:692
 16. CLARK RA, GREER DL, VALAINIS GT, HYSLOP NE: Cryptococcus neoformans pulmonary infection in HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3:480
 17. MEYOHAS MC, ROUX P, BOLLENS D et al: Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS *Clin Infect Dis* 1995;21:628
 18. DRIVER JA, SAUNDERS CA, HEINZE-LACEY B, SUGAR AM: Cryptococcal pneumonia in AIDS: is cryptococcal meningitis preceded by clinically recognizable pneumonia? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum retrovirol* 1995;9:168-71
 19. ROZEMBAUM R, GONÇALVES AJ: Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994;18:369-80
 20. VAN DER HORST CM, SAAG MS, CLOUD GA et al and the NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. et al: Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15-21
 21. SAAG MS, GRAYBILL RJ, LARSEN RA et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease *Clin Infect Dis* 2000;30:710-8
 22. PORTEGIES P, SOLOD L, CINQUE P et al: Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection *Eur J Neurol* 2004;11:297-304
 23. GRAYBILL JR, SOBEL J, SAAG M et al and The NIAID: Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54
 24. DENNING DN, ARMSTRONG RW, LEWIS BH, STEVENS DA: Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991;91:267-72
 25. REX JH, LARSEN RA, DISMUKES WE, CLOUD GA, BENNETT JE: Catastrophic visual loss due to Cryptococcus neoformans meningitis. *Med (Baltimore)* 1993;72:207-224
 26. DE LALLA F, PELLIZER G, VAGLIA A et al: Amphotericin B as primary therapy for Cryptococcosis in patients with AIDS: reliability of relatively high doses administered over a relatively short period. *Clin Infect Dis* 1995;20:263-6
 27. BROUWER AE, RAJANUWONG A, CHIERAKUL W et al: Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004;363:1764-7
 28. CANTEY PT, STEPHENS DS, RIMLAND D: Prevention of cryptococcosis in HIV-infected patients with limited access to highly active antiretroviral therapy: evidence for primary azole prophylaxis. *HIV Med* 2005;6:253-259
 29. FELDMESER M, HARRIS C, REICHBERG S et al: Serum cryptococcal antigenemia in patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;23:827-30
 30. MIRZA SA, PHELAN M, RIMLAND D et al: The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population based active surveillance from 2 large metropolitan areas 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003;36:789-794
 31. DROMER F, MATHOULIN-PE'LISSIER S, FONTANET A, RONIN O, DUPONT B, LORTHOLARY O: Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre and post-HAART eras. *AIDS* 2004;18:555-562
 32. ROBINSON PA, BAUER M, LEAL MA et al: Early mycological treatment failure in AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:82
 33. LORTHOLARY O, POIZAT G, ZELLER V et al: Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20:2183
 34. MAHER D, MWANDUMBA H: Cryptococcal meningitis in Lilongwe and Blantyre. *J Infect* 1994;28:59-64
 35. POWDERLY WG: Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;17:837-842
 36. FAN-HARVARD P, YAMAGUCHY E, SMITH SM, ENG RH: Diastolic hypertension in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *Am J Med* 1992;93:347
 37. SHOHAM S, COVER C, DONEGAN N, FULNECKY E, KUMAR P: Cryptococcus neoformans meningitis at 2 hospitals in Washington, DC: Adherence of Health Care Providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2005;40:477-479
 38. LORTHOLARY O, FONTANET A, MEMAIN N, MARTIN A, SITBON K, DROMER F: Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 2005;19:1043-9
 39. Dados do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge apresentados no HIV Meeting Point '07, Lisboa. Junho 2007