

Paracoccidioidomicosis del sistema nervioso central

ESTUDIO DE 6 CASOS *

JAIME SARAVIA G. **
MAURICIO RESTREPO T. ***
GABRIEL TORO G. ****
IGNACIO VERGARA G. *****

INTRODUCCION:

La paracoccidioidomicosis fue descrita originalmente en el Brasil por Lutz en 1908 y los trabajos de Splendore en 1912 y de Almeida en 1929 definieron las características y la clasificación de Paracoccidioides brasiliensis, su agente causal (1). Esta granulomatosis crónica, conocida también como Blastomicosis Suramericana, es endémica de Suramérica y se ha observado esporádicamente en México y Centroamérica (3). Hasta 1971, en la literatura se han documentado bien aproximadamente

4.500 casos (3) de paracoccidioidomicosis de los cuales, hasta donde llega nuestra información, corresponden unos 260 a Colombia y de ellos los primeros fueron descritos por Méndez en 1950 (4).

El compromiso del sistema nervioso central es una forma secundaria de diseminación hematogena de la enfermedad, descrita la primera vez en Brasil por Pereira y Jacobs en 1919 (5), aunque los primeros tres casos con comprobación histopatológica fueron publicados apenas en 1949 por Azevedo (5). Si bien en nuestro material la frecuencia de compromiso del sistema nervioso central por el Paracoccidioides brasiliensis no alcanza el 11% mencionado en otras series (6, 7, 9) tampoco podríamos considerar a esta forma como una rara excepción. Casi todos los casos de esta micosis con lesión en el sistema nervioso central han sido descritos en el Brasil y son los mejores puntos de referencia las revisiones del tema realizadas por Raphael, Pereira, Sallum y Tenuto en

* Trabajo realizado en las Unidades de Patología Infecciosa y de Neurología del Centro Hospitalario San Juan de Dios Fac. Med. U. Nal. en colaboración con el Instituto Nacional para Programas Especiales de Salud. INPES Bogotá.

** Profesor Asociado de Medicina — Jefe de la Unidad de Patología Infecciosa. Fac. Med. — U. Nal. Bogotá.

*** Estudiante del 8º Semestre — Fac. Med. U. Nal. Bogotá. Becario del INPES.

**** Del Grupo de Patología del INPES y Profesor Asociado de Patología (Neuro-patología) Fac. Med. — U. Nal. — Bogotá.

***** Profesor Asociado de Medicina (Neurología) Jefe de la Unidad de Neurología Fac. Méd. — U. Nal. Bogotá.

Sao Paulo (5-7-9-27-10). En Colombia este es el primer estudio que trata los cuadros neurológicos y las lesiones neuropatológicas causadas por este hongo.

CASUISTICA

Analizamos desde el punto de vista clínico, paraclínico y con comprobación histopatológica por necropsia completa los únicos casos de paracoccidioidomicosis que se han presentando en el lapso de veinte años con compromiso del sistema nervioso central en el Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá, tanto en el archivo de las unidades de Neurología y Neurocirugía como en el Departamento de Patología y en un total de 9.600 autopsias y 93.000 casos quirúrgicos. La historia de nuestros casos se esquematiza en la tabla No. 1 y se resume como sigue:

Caso 1. (H. Clínica 169027). Un hombre de 41 años de edad, natural de Arango (Nariño) y procedente de Caquetá, ingresó en mayo 30/58 enviado por el Hospital de Pasto donde consultó 7 meses antes por presentar, después de una exodoncia, lesiones inflamatorias en la cavidad oral, tos y disfonía, habiendo sido tratado con sulfas y penicilina sin mejoría. Al examen se encontró un paciente desnutrido con disminución del murmullo vesicular, lesiones inflamatorias en los labios, lengua, encías, paladar y adenopatías en el cuello. No presentó alteración neurológica. Los Rx de tórax mostraron gran destrucción de parénquima pulmonar por un proceso nodular crónico, con cavitaciones, enfisema y fibrosis. Una biopsia de las lesiones de la boca demostró paracoccidioidomicosis. Se administraron sulfas y Anfotericina B, pese a lo cual empeoró su estado pulmonar y falleció a los 30 días de hospitalización.

Estudio Postmortem: (A-217/58): Hay avanzada caquexia, se demuestra muy severa paracoccidioidomicosis en pulmones

(1.288 gr.), ganglios linfáticos mediastinales, cervicales y retroperitoneales, cápsulas suprarrenales (30 gr.), boca y faringe. El encéfalo muestra un granuloma de 1 cm. en la parte superior del núcleo lenticular izquierdo y otro de 0.7 cm. homolateral retrolivar (Fig. 1). El P. brasiliensis abunda en las preparaciones.

Caso 2. (H. Clínica 190709). Un hombre de 35 años de edad, agricultor, natural de Guayabal (Cundinamarca) y procedente de Bogotá, ingresó al Hospital en febrero 7/59 por cefalea, vómito, diplopia, tinitus y vértigo de 2 meses de evolución. En este lapso el paciente notó y con carácter progresivo trastornos de la marcha con tendencia a caer hacia la izquierda, adormecimiento de la hemicara derecha, disartria, y temblor involuntario de los miembros izquierdos. Al examen neurológico se encontró paresia del recto externo izquierdo y midriasis del mismo lado, nistagmus horizontal izquierdo, hipoestesia de la mitad izquierda de la cara con pérdida del reflejo corneal del mismo lado; presentaba paresia facial periférica izquierda e hipoacusia del mismo lado. En el sistema motor era muy obvia la disminución de la fuerza y la hipotonía en los miembros izquierdos y había incoordinación, temblor y marcha atáxica con franco aumento de reflejos ósteotendinosos, excepto el patellar que estaba ausente y había clonus del pie. Se notó aumento del polígono de sustentación, signo de Romberg positivo con tendencia a caer hacia atrás y el resto del examen fue negativo. Se diagnosticó un tumor del ángulo ponto-cerebeloso izquierdo; el paciente empeoró y falleció en marzo 11/59, el día 32º de hospitalización.

El LCR mostró Pandy ++. Nonne Appelt +, Proteínas 99 mg., glucosa 91 mg. y cloruros 670 mg. En sangre se observó eosinofilia de 19%. Los Rx simples de cráneo y de mastoides fueron normales. El tratamiento fue esencialmente sintomático.

Estudio Postmortem: (A-109/59). La caquexia es avanzada. Los pulmones, que pesan en conjunto 670 gr. muestran blastomicosis de pequeños nódulos dispersos preferencialmente en los lóbulos basales y el hongo se observa claramente en estas lesiones. El encéfalo es edematoso, pesa 1.475 gr. y presenta en el pedúnculo cerebeloso medio e inferior izquierdo un granuloma de 3.1 cms. (Fig. 2) que tiene la imagen histológica usual del causado por P. brasiliensis: el microorganismo es bien positivo con PAS. Está dilatado el acueducto de Silvio, el 3º y los ventrículos laterales.

CUADRO No. 1

Caso	SEXO	EDAD (AÑOS)	PROCEDENCIA	DIAGNOSTICO CLINICO	PERMANENCIA HOSPITALARIA (días)	ORGANOS COMPROMETIDOS POR P. BRASILIENSIS
1	M	41	Cáquetá	Paracoccidio-domicosis	30	Pulmones, G. linfáticos, Cápsulas suprarrenales, boca, faringe. SN: Granuloma único de 3.2 cm. en (1 cm.) y retrolivar (0.7 cms.).
2	M	35	Guayabal (Cund).	Síndrome Angulo pontocerebeloso	32	Pulmones SN: Granuloma único de 3.2 cm. en pedúnculo cerebeloso medio e inferior izquierdo.
3	M	40	El Peñón (Cund.)	Síndrome Angulo pontocerebeloso	30	Pulmones, G. linfáticos, Cáp. Suprarrenal izq. bazo SN: Granulomas en puente (5 x 2.8 cm.) y otros menores en cerebro, tálamo óptico y corteza cerebral.
4	M	55	Yopal (Casanare)	A. C. V. Trombotico	4	Pulmones, G. linfáticos, Cáp. Suprarrenales, bazo, mucosa gingival, faringe, vía láctea iloocecal, colon. SN: Granuloma único de 2 cm. en cerebelo.
5	M	40	Cimitarra (S. S.)	TBC. Meningea	42	Pulmones, G. linfáticos, Cáp. Suprarrenales, colon. SN: Granuloma único de 2 cm. en putamen derecho.
6	M	45	Puerto Rico (Cáquetá)	TBC. Meningea	15	Pulmones, Cáps. Suprarrenales. SN: Meninxitis de predominio bocal con epéndimitis.

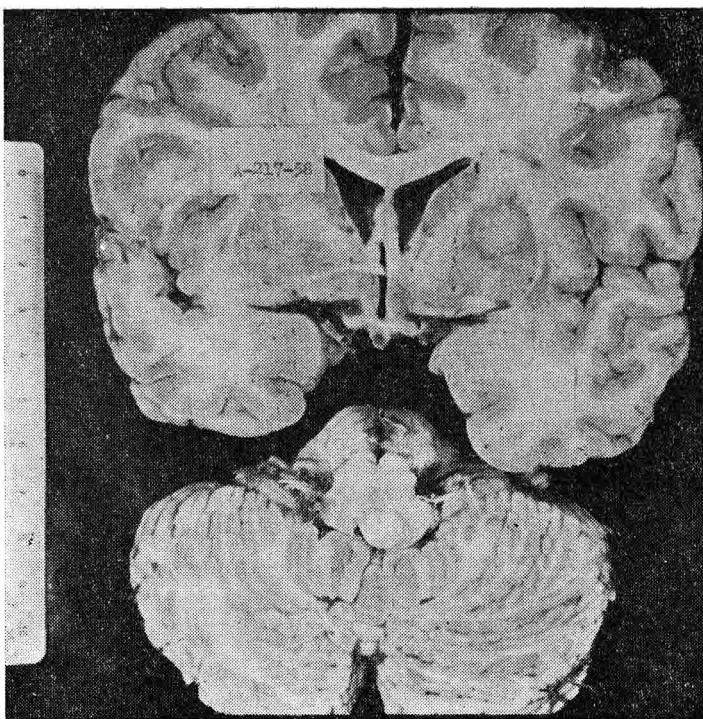


Figura 1
Se observan dos granulomas por *P. brasiliensis*, uno de 1 cm. en el núcleo lenticular izquierdo y el otro homolateral retroolivar de 0.7 cms. en el primer caso.



Figura 2
Se aprecia granuloma único por *P. Brasiliensis* de 3.1 cm. en el pedúnculo cerebeloso medio e inferior izquierdo, en el segundo caso.

Caso 3. (H. Clínica 364156). Un hombre de 40 años de edad, natural de El Peñón (Cundinamarca), ingresó al Hospital en marzo 24/64 por parálisis de la hemicara derecha y diarrea. El cuadro empezó dos meses antes con adormecimiento de la hemicara y la hemilengua derechas, imposibilidad para cerrar el ojo del mismo lado y pérdida progresiva de la agudeza visual. Al examen se encontró, hiperestesia cutánea generalizada, parálisis facial periférica derecha, disminución de la agudeza auditiva del lado derecho y aumento del polígono de sustentación con tendencia a caer hacia la derecha. La expansión pulmonar y murmullo vesicular estaban disminuidos y había estertores basales derechos. La serología fue positiva, el cuadro hemático mostró 11.100 leucocitos con VSG de 57 mm. en una hora. En el LCR se encontró: Proteínas 56.87 mg. y Pandy positivo. Un neumoencefalograma indicó faltante de llenamiento del sistema ventricular.

Se diagnosticó un síndrome del ángulo pontocerebeloso derecho o un glioma del puente y por los Rx. de tórax se sugirió Blastomicosis. El tratamiento fue sintomático, el paciente empeoró progresivamente y falleció a los 30 días de su ingreso.

Estudio Postmortem: (A-201/64). Hay avanzada caquexia y el cadáver, que mide 168 cm. pesa sólo 45 kilos. Se demuestra paracoccidioidomicosis en ambos pulmones (1.175 gm.) ganglios linfáticos intertracheobrónquicos, cápsula suprarrenal izquierda (90 gm.) y bazo. El encéfalo (1.350 gm) presenta varios granulomas causados por el hongo así: el mayor en la protuberancia con mínima extensión al pedúnculo cerebeloso medio derecho mide 5 x 2.8 cm. (Fig. 3); un segundo casi esférico de 1.3 cm. en el polo lateral del hemisferio cerebeloso izquierdo, otro de 1.5 cm. en el talamo óptico derecho y uno de 0.6 cm. netamente cortical en la parte baja del área 6 derecha. En tinción de H. E., PAS y Gomori el P. brasiliensis abunda en todos los órganos comprometidos.

Caso 4. (H. Clínica 496167). Hombre de 55 años de edad, natural y procedente de Yopal (Casanare) a quien 10 días antes de su ingreso a este hospital, en febrero 11/68, se había diagnosticado, por laringoscopio en el INC, una masa vegetante en la unión laringo-faríngea y cuyos Rx. de tórax (febrero 7/68) mostraron condensación parenquimatosa del segmento apical del lóbulo inferior derecho e imágenes aero-ulares en el lóbulo inferior izquierdo. Dos

días antes del ingreso tuvo imposibilidad para hablar seguida de inconciencia. Un año antes había presentado monoplejía transitoria del M. S. I. Al examen se encontró en estupor profundo con respuesta a estímulos dolorosos, paresia facial central derecha y disminución del reflejo corneano de este lado y trismus. Había también hemiparesia espástica izquierda, e hiporreflexia en los miembros izquierdos, signos meningeos e incontinencia de esfínteres. Se encontró hipoventilación basal bilateral y pérdida del borde alveolar izquierdo del maxilar inferior cuya superficie estaba cubierta de costras y pus.

El LCR indicó Pandy positivo, proteínas 47.6 mg., células 24 x mm. Sangre: Hb 10 gm., hematocrito 30%, leucocitos 10.200, VSG 102 mm. por hora. Se hizo diagnóstico de ACV trombótico y carcinoma de faringe; el paciente falleció a los 4 días de hospitalización.

Estudio Postmortem: (A-046/68) El cadáver mide 166 cm. y pesa 50 kilos. Se demuestra paracoccidioidomicosis en ambos pulmones (1.010 gm.) con predominio en el segmento posterosuperior del lóbulo inferior y con pequeños tubérculos diseminados, ganglios linfáticos, cápsulas supra-renales, bazo, mucosa gingival inferior izquierda y lingual, faringe, válvula ileocecal y colon. El encéfalo pesa 1.500 gm., presenta un antiguo infarto hemorrágico de 3.5 cm. de diámetro en el cerebelo, oclusión reciente de la arteria Silvana derecha con infarto isquémico consecuente que posiblemente encubre la antigua lesión responsable de la monoplejia, y un granuloma único de 2 cm. por P. brasiliensis en el cerebelo. El hongo es abundante en las preparaciones (Fig. 4).

Caso 5. (H. Clínica 515623) Hombre de 40 años de edad, natural de Chitaraque (Santander) y procedente de Cimitarra (Santander), ingresó en septiembre 2/68 por cefalea, diarrea, fiebre, vómito, hemianestesia y hemiparesia izquierda, astenia, adinamia y pérdida progresiva de peso; cuadro que ha evolucionado durante 5 meses. El paciente era tosedor crónico. Al examen se encontró hemianopsia homónima izquierda, midriasis y lenta reacción a la luz en el mismo lado. Paresia facial central derecha, hipoacusia bilateral dudosa, reflejo nauseoso disminuido, hemiparesia izquierda con incoordinación y sin alteración del tono muscular. Presentaba anestesia en hemicuerpo y hemicara izquierdos.

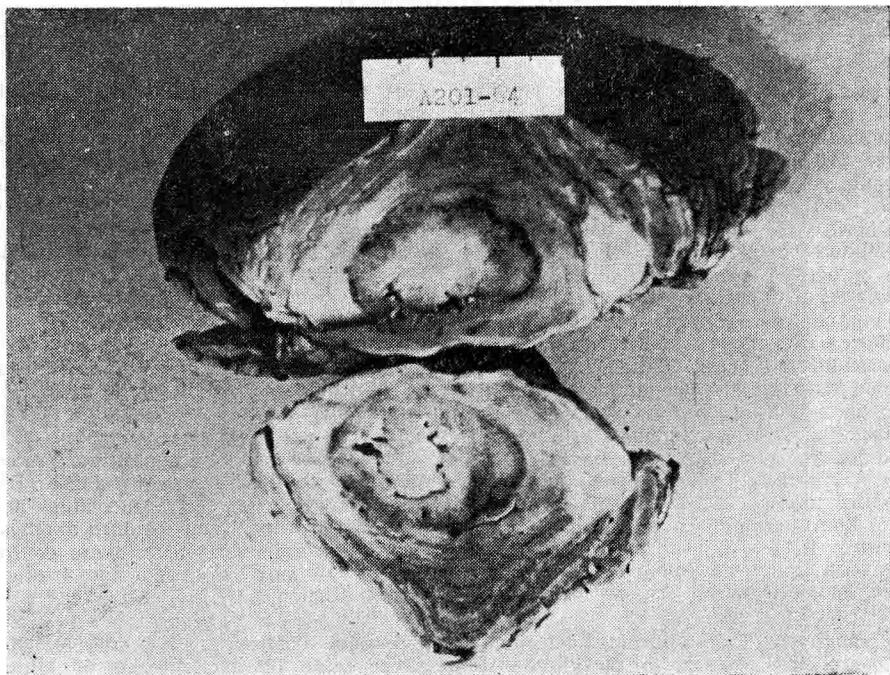


Figura 3

Es interesante la similitud con un tumor, especialmente un meduloblastoma, que ofrece este inmenso granuloma por *P. brasiliensis* del 3er. Caso.

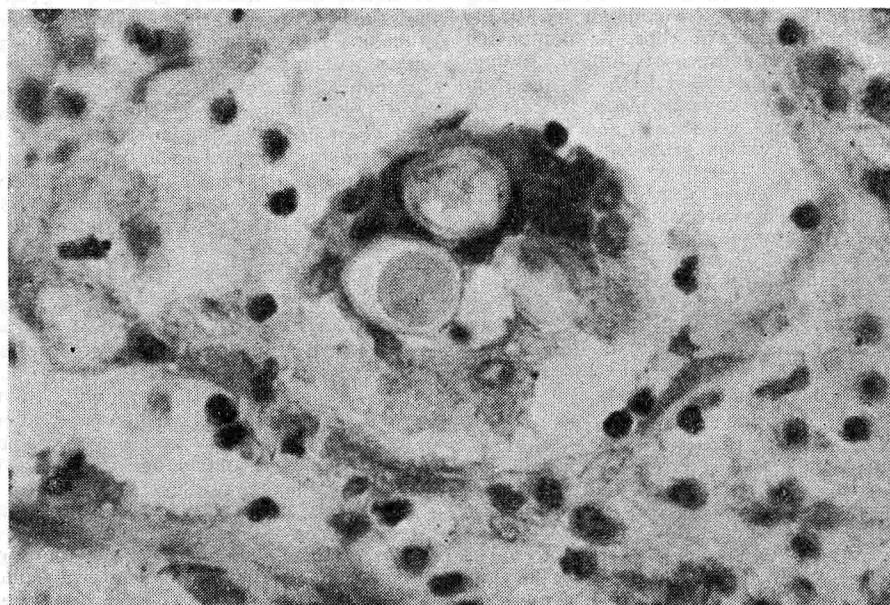


Figura 4

Aspecto del *P. brasiliensis* en corte histológico. Tinción PAS. 450x. - 4º Caso.

El laboratorio mostró hematocrito 36%, VSG 85 mm. en una hora. En el LCR (28 VIII/68): proteínas 67 mg. y Pandy positivo, glucosa 71 mg., cloruros 108 mg. Los Rx de tórax mostraron lesiones infiltrativas micronodulares diseminadas en ambos campos pulmonares. Un EEG inicial estaba difusamente lentificado y 2 subsiguientes fueron normales. Se hizo diagnóstico de TBC meníngea y al ser tratado con tuberculos-táticos experimentó una aparente mejoría pero luego empeoró y falleció a las 6 semanas de hospitalización.

Estudio Postmortem: (A-324/68) Hay caquexia; el cadáver mide 157 cm. y pesa 40 kilos, se nota hiperpigmentación difusa de la piel del tipo visto en síndrome de Addison. Se demuestra paracoccidioidomicosis muy severa en ambos pulmones (1.870 gm.) (Fig. 5), ganglios linfáticos perihiliares y paraaórticos, ambas cápsulas suprarrenales y colon, que presenta ulceraciones múltiples. El encéfalo pesa 1.375 gm. y muestra en el núcleo putamen de recho un granuloma por *P. brasiliensis* de 2 cm. de diámetro (Fig. 5-A). El hongo es muy abundante en todos los órganos afectados.



Figura 5
Severas lesiones pulmonares por *P. brasiliensis*. - Caso 5.

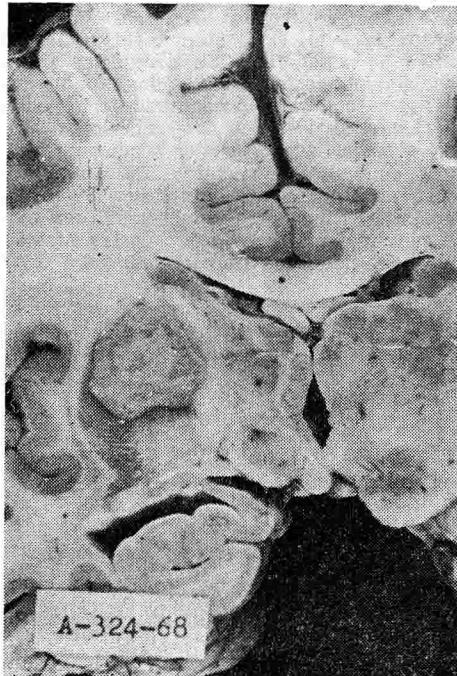


Figura 5-A
Granuloma por *P. brasiliensis* en el núcleo lenticular derecho en el mismo paciente con la lesión pulmonar que ilustra la Fig. 5.

Caso 6. (H. Clínica 631706). Hombre de 45 años de edad, natural de Tibaná (Boyacá) y procedente de Puerto Rico (Caquetá), ingresó en abril 21/72 remitido por el hospital de Neiva. La enfermedad comenzó 5 semanas antes por cefalea, mareo, visión borrosa e incontinencia urinaria. Al examen se encontró flacidez e hiporreflexia bilaterales en los MM. II., dificultad para la marcha con aumento del polígono de sustentación y signos meníngeos dudosos.

El laboratorio mostró: Hb de 11.2% a 12.3%, hematocrito de 33% a 39%, leucocitos 18.200, VSG 64 mm. en una hora. El LCR: Xantocrómico, linfocitos 11 x mm. proteínas 1,060 mg, glucosa 14 mg. cloruros 640 mg., hematies 60 x mm. Los Rx de tórax mostraron neumopatía inflamatoria crónica interpretada como TBC. Los estudios para hongos y BK en esputo fueron negativos y un EEG fue difusamente lento. Se hizo diagnóstico de TBC pulmonar y meníngea y se trató con tuberculos-táticos; el paciente empeoró y falleció a los 15 días de su ingreso.

Estudio Postmortem: (A-208/72) Hay moderada hiponutrición, el cadáver mide 157 cm. y pesa 50 kilos. Se demuestra paracoccidioidomicosis en ambos pulmones (750 gm.) con claro predominio de la lesión en el vértice de los lóbulos superiores, ambas cápsulas suprarrenales y sistema nervioso central. El encéfalo (1250 gm.) presenta una densa meningitis por *P. brasiliensis* de franco predominio basal con moderada ependimitis. En los cortes histológicos del hongo es muy abundante.

DISCUSION

La mayoría de los casos colombianos de paracoccidioidomicosis provienen de las regiones situadas entre los 900 y 2.100 metros de altura sobre el nivel del mar (12-14) y parece que la posibilidad de desarrollar la enfermedad depende esencialmente de la presencia de un defecto en el sistema inmunológico del individuo (13). Todos estos 6 casos son hombres entre los 20 y los 50 años que es la edad más frecuente de aparición de esta enfermedad (11-15-13).

La infección al SN es causada por la diseminación de un foco primario que se sitúa en los pulmones en un 70 a 80 % de los casos (11-6), aunque entre nosotros se ha descrito con notoria frecuencia la lesión primaria en la mucosa orofaríngea (4-16-17-18-19-20-21-22-23). El hongo se puede diseminar a cualquier órgano y tiene, como ya lo señaló Sampaio, predilección especial por las cápsulas suprarrenales tal como se observa en nuestros casos 3º, 4º y 5º y causa en ocasiones manifestaciones de enfermedad de Addison (6) como en nuestro 5º caso. Ocasionalmente la infección está restringida al sistema nervioso (7).

La lesión que el *P. brasiliensis* causa en el SN es un granuloma en el caso de la llamada "forma tumoral" y una inflamación de tipo productivo en el caso de la forma meníngea (25) y se ha reportado un caso de absceso en el cerebelo (28). La vasculitis, con necrosis fibrinolítica y probablemente de tipo alérgico, que este hongo produce (7-9-10-25) y que puede llegar a ocluir los vasos, causaría zonas necróticas y es sin duda un factor importante en la patogénesis de las lesiones (25); de vez en cuando se ha observado ependimitis granulosa (10). El hongo se puede reconocer en su típica forma multigemente, por medio de coloraciones con H. E., Grocott y PAS tanto fuera como dentro de las células gigantes. La ultraestructura del *P. brasiliensis* ha sido ya muy bien estudiada (29).

Se observa clínicamente un síndrome de hipertensión endocraneana y manifestaciones clínicas focales relacionadas con la localización y tamaño de las lesiones, tal como ocurre siempre con las masas que ocupan espacio dentro de la cavidad craneana. La presencia de masa única o múltiple como las observadas en nuestros primeros 5 casos hace que el diagnóstico diferencial con un tumor sea muy difícil o imposible clínicamente. La predilección del hongo por la protuberancia y el cerebelo, que hallamos en 3 de nuestros casos, dos de ellos con un síndrome típico del ángulo pontocerebeloso, ha sido previamente mencionada (25), la similitud clínica de una severa meningitis basal, como la que

tenía el caso 6º, con la meningitis tuberculosa es un hecho reconocido (24) y el compromiso de la medula espinal que se ha comunicado en varias ocasiones (7-5) no ha sido bien estudiado desde el punto de vista histopatológico.

Los métodos paraclínicos serían de poca utilidad para establecer un diagnóstico acertado de infección en el SN si no fuese porque usualmente ésta se acompaña de compromiso pulmonar, donde sí los Rx son un valioso auxiliar. El LCR da resultados inespecíficos (5-9-10-24) con pleocitosis muy variable, proteínas normales o un poco aumentadas y glucosa y cloruros normales o con un ligero descenso y los Rx de cráneo y el EEG son del todo inespecíficos.

La infección por *P. brasiliensis* produce en el huésped un estado de hipersensibilidad retardada que se pone de manifiesto en la prueba intradérmica de la paracoccidioidina; también se pueden detectar anticuerpos fiadores del complemento y precipitininas que no son protectores pero que pueden investigarse siendo de valor epidemiológico y pronóstico aunque su utilidad diagnóstica no es definitiva considerándose de gran valor cuando los datos micológicos aislados no son concluyentes (2-26). Las pruebas inmunológicas en LCR pue-

den ser positivas aunque no haya infección en el SN situación para la cual no se tiene, hasta el momento, una explicación satisfactoria (9-24). El hongo en su fase de levadura se puede cultivar, con muy buen resultado, en Agar —D. T. S.— sangre y ser inoculado en hamster para su reciclamiento (30).

Como se puede observar el diagnóstico de esta entidad es muy difícil a tal punto que casi la totalidad de los casos descritos en la literatura son hallazgos quirúrgicos y/o de autopsias (9) de tal manera que los diagnósticos correctos de infección del SN se han hecho al aparecer un cuadro neurológico en pacientes con lesiones por *P. brasiliensis* comprobadas en otros órganos (9-10), ya que el aislamiento y reconocimiento del hongo a partir del LCR sólo se ha logrado en un caso (9).

El tratamiento de elección es la Anfotericina B por vía intravenosa e intratecal y también, en algunos casos, puede ser útil la cirugía sobre todo si la lesión es única y bien localizada (27). El pronóstico es siempre grave (10) si se tiene en cuenta que la infección del SN implica generalmente un estado de diseminación con severo deterioro sistémico del paciente, hallazgo constante en todos nuestros casos.

RESUMEN

Se hace el primer estudio que entre nosotros analiza la infección al SNC por *P. brasiliensis*. Estudiamos nuestros únicos 6 casos desde el pun-

to de vista clínico paraclínico e histopatológico ya que en todos ellos el diagnóstico fue comprobado por necropsia.

Se discuten brevemente aspectos epidemiológicos, problemas de diagnóstico y tratamiento en forma com-

parativa con la observación de otros autores y se hace una muy amplia revisión bibliográfica.

SUMMARY

This is the first report of *Paracoccidioides brasiliensis* infection of the CNS in Colombia. Six autopsy proved cases are review in their clinical, diagnostic and histopathological as-

pects. The epidemiology of this disease, its diagnostic and therapeutic problems are discussed and the literature is reviewed.

AGRADECIMIENTO

Al doctor Miguel Guzmán por su ayuda en la selección de la bibliografía y por sus muy útiles sugerencias.

BIBLIOGRAFIA

1. Ajello, L.: *Paracoccidioidomycosis: a historical review*. En: Proc. I Pan Amer Symp Paracoccidioidomycosis, Washington, D. C., Pan American Health Organization, 1972, p.3 (PAHO Scientific Publ. No. 254).
2. Fava Netto, C.: *The serology of Paracoccidioidomycosis: present and future trends*. En: Proc I Pan Amer Symp Paracoccidioidomycosis, Washington, D. C., Pan American Health Organization, 1972, p. 209 (PAHO Scientific Publ. No. 254).
3. Mackinon, J.: *Geographical distribution and prevalence of paracoccidioidomycosis*. En: Proc I Pan Amer Symp Paracoccidioidomycosis, Washington, D. C., Pan American Health Organization, 1972, p. 45 (PAHO Scientific Publ. No. 254).
4. Méndez, L. A.: *Blastomycosis Suramericana y otros micosis en Colombia*. Revista del Hospital de la Samaritana. (Bogotá). 4: 3-20, 1950.
5. Pereira, W., Tenuto, R., Raphael, A., Scallum, J.: *Localização Encefálica Da Blastomicose Sul-Americana. Considerações a propósito de 19 casos*. Arq. Neuropsiquiat. (S. Paulo) 23: 113-126, 1965.
6. Sampaio, P. S.: *Clinical manifestations of paracoccidioidomycosis*. En: Proc. I Pan Amer. Symp Paracoccidioidomycosis, Washington, D. C., Pan American Health Organization, 1972, p. 101 (PAHO Scientific Publ. No. 254).
7. Pereira, W., Raphael, A., Scallum, J.: *Lesões Neurologicas na Blastomicose Sul-Americana. Estudo Anatopatológico de 14 casos*. Arq. Neuropsiquiat. (S. Paulo) 23: 93-112, 1965.
8. Camelos, H., Pinto Lima, F., Bittencourt, P., Araujo, R., Abrão, A.: *Blastomicose do sistema nervoso*. Arq. Neuropsiquiat. (S. Paulo). 9: 203-222, 1951.

9. Raphael, A.: **Localização Nervosa de Da Blastomíose Sul-Americana.** Arq. Neuropsiquiat. (S. Paulo) 24: 70-89, 1966.
10. Fetter, B. F., Klintworth, G. K. Hendry, W. S.: **Mycosis of the Central Nervous System.** Williams & Wilkins. p. 148-158, 1967.
11. Angulo, A.: **Paracoccidioidomycosis.** En: Cartilla Micológica. Editorial Sucre Caracas. 2^a Edición. p. 21, 1959.
12. Restrepo A. Espinal, S.: **Algunas consideraciones ecológicas sobre la Paracoccidioidomicosis en Colombia.** Ant. Méd. 18: 433-446, 1968.
13. Padilla Gonçalves, A.: **Epidemiological factors in paracoccidioidomycosis.** En: Proc. I Pan Amer. Symp Paracoccidioidomycosis, Washington, D. C. Pan American Health Organization, 1972, p. 53 (PAHO Scientific Publ. No. 254).
14. Restrepo, A., Uribe, H.: **Hipersensibilidad a Extractos de Paracoccidioides brasiliensis en población Colombiana.** Ant. Méd. 15: 363, 1965.
15. Restrepo, A., Robledo, M., Ospina, S., Restrepo, M. y Correa, A.: **Distribution of Paracoccidioidin Sensitivity in Colombia.** Am. J. Trop. Med. 17: 25-27, 1968.
16. González, S. P. **Blastomycosis Sudamericana.** Salubridad. Año I, No. 3. pp. 55, 1956.
17. Londoño, F.: **La Blastomycosis Sudamericana en Colombia.** Rev. Fac. Med. U. N. Colombia. 25: 101-118, 1957.
18. Restrepo, A., Calle, G., Restrepo, M.: **Contribución al estudio de la Blastomycosis Sudamericana en Colombia.** Informe basado en 25 casos de dicha entidad. Ant. Méd. 13: 26-41, 1963.
19. Alvarez, R.: **La Blastomycosis Suramericana en el Valle del Cauca.** Informe de 33 casos. Ant. Méd. 15: 243-248, 1965.
20. Robledo, M. **Paracoccidioidomycosis.** Ant. Méd. 15: 364-365, 1965.
21. Saravia, J., Rocha, H., Argüello, M.: **Aspectos clínicos y de laboratorio de la Blastomycosis Suramericana.** Rev. Méd. U. N. Colombia. 33: 189-204, 1965.
22. Peña, C. E., Méndez, A.: **Blastomycosis Sudamericana.** Estudio Clínico Patológico de 74 casos. Rev. Fac. Med. U. N. Colombia. 34: 123-134, 1966.
23. Restrepo, A., Robledo, M., Gutiérrez, F., Scambray, M., Castañeda, E., Calle, G.: **Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis). A Study of 39 cases observed in Medellin, Colombia.** Am. J. Trop. Med. 19: 68-76, 1970.
24. Da Silva Lacaz, C., Asis, J., Bittencourt, J. M.: **Micosis Do Sistema Nervoso.** Arquiv. Neuropsiquiat. (S. Paulo) 5: 1-52, 1947.
25. Domínguez, A. **Paracoccidioidosis del Sistema Nervioso Central.** Gaceta Médica Caracas. Nos. 4-6: 377-387, 1961.
26. Restrepo, A.: **Comportamiento Inmunológico de 20 pacientes con Paracoccidioidomycosis.** Ant. Méd. 17: 211-230, 1967.
27. Raphael, A., Pereira, W. C.: **Gramulema Blastomicótico Cerebral.** Relato de un caso tratado quirúrgicamente con anfotericina B. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo. 17: 430-433, 1962.
28. Picado, F., Avila, V., Carvallo, E.: **Consideraciones sobre un caso de Absceso cerebeloso por Paracoccidioides brasiliensis.** Gaceta Méd. de Caracas. Julio-Diciembre. No. 7-12, 371-379, 1967.
29. Carbonell, L.: **Ultrastructure of Paracoccidioides brasiliensis in Culture.** En: Proc. I Pan Amer Symp Paracoccidioidomycosis, Washington, D. C., 1972, p. 21 (PAHO Scientific Public. No. 254).
30. Saravia, G. J.: **Contribution à l'étude expérimentale de l'épidémiologie de la blastomycose sud-américaine.** Buxelles-Medical No. 9: 577-588, 1968.