

Meningoencefalitis por cryptococcus neoformans (Torula histolítica). Reporte de 4 casos.

Por los Dres.:

OTTO HERNÁNDEZ-COSSÍO, LUIS SIMÓN y CANTÓN, RAFAEL

ESTRADA GONZÁLEZ

Hernández Cossío, O., et al. *Meningoencefalitis por cryptococcus neoformans: Reporte de 4 casos y revisión de algunos aspectos*. Rev. Cub. Med. 10: 5, 1971.

Se presentan 4 casos de meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*, haciendo una revisión de la literatura. Discutimos los aspectos clínicos, de evolución, patológicos y pronósticos de esta entidad. Se señalan las alteraciones electroencefalográficas en la torulosis y se discute su posible relación con la administración de anfotericin. La terapéutica a emplear es analizada, haciendo énfasis en el tratamiento con manitol, de la hipertensión intracraneal en estos pacientes. Destacamos las alteraciones del LCR y su valor diagnóstico. Así como la importancia de tener en cuenta esta posibilidad ante todo caso sospechoso de meningoencefalitis TB con un conteo celular de menos de 50.

Desde rae *Busse y Buschke*¹ la descubrieron en 1895, esta patología fue considerada como bastante rara y de pronóstico fatal, habiendo aumentado en - los últimos años el número de casos reportados en la literatura.

El agente causal es el *Cryptococcus neoformans*, un hongo levaduriforme y gemonte con una cápsula de gran tamaño, que lleva vida libre en el suelo y en las heces de las aves,² principalmente de las palomas,^{3,4,5} constituyendo la primera causa de meningoencefalitis micótica.⁶

La puerta de entrada más frecuente es la pulmonar, pero las vías oral y cutánea también son citadas.⁷ Aproximadamente el 30% de los casos de cryptococcosis se asocian a enfermedades del sistema reticuloendotelial (*Hodgkin*, etc),⁸ también se han citado unidos a diabetes,⁹ sarcoidosis, tuberculosis,¹⁰

moniliasis,¹¹ y en pacientes bajo tratamiento esteroide^{12,12} o con otros medicamentos inmunosupresores. Hay un caso reportado con timoma, miastenia y trastornos inmunológicos,¹⁴ lo que hace suponer que en estos enfermos con trastornos de la capacidad inmunitaria hay un aumento en la susceptibilidad a la infección.¹⁵

En el presente trabajo se reportan los únicos 4 casos habidos en el Instituto de Neurología entre un total de 42,000 pacientes.

CASOS REPORTADOS

CASO 1

M. S. D., femenino, de 17 años, que ingresó el 26-1-67 procedente de una zona campesina de Matanzas. Tres años atrás había presentado un proceso febril, con sintomatología respiratoria que fue diagnosticado como TB pulmonar y cedió con tratamiento en seis meses; hace ocho meses tuvo una infección renal con edemas generalizados y desde hacia dos meses señalaba astenia marcada acompañada de cefalea punzante, difusa y con vómitos. Pocos días después notó desviación hacia dentro del ojo izquierdo y diplopía. Todo este cuadro se presentó desde su nicio con fiebre y erupción en la pierna derecha.

2 Residente de Neurología, Instituto de Neurología, 29 y D, Vedado, Habana 4.

(*³) Jefe del Dpto. de Neurofisiología Aplicada.

4 Neuropatólogo. Director del Instituto.

Al examinarla se observaron lesiones ulceradas, costrosas e hiperpigmentadas en la pierna derecha. (Fig. 1). Presentaba estupor superficial con desorientación, disminución global de la fuerza muscular, hipotonía y Babinski derecho. El reflejo corneal estaba disminuido, habiendo paresia de ambos rectos externos, ausencia de reflejos fotomotores y consensúales, papiledema bilateral y rigidez nucal marcada.

Los exámenes complementarios mostraron 3 390 000 hematíes, hemoglobina 7,2 g, hema- tócrita 27 vol, eritrosedimentación 40 mm, glicemia 102 mg, urea 38 mg, leucocitos 10 900, 1 stabkerniger, 73 segmentados, 2 monocitos, 23 linfocitos. El LCR obtenido el día siguiente a su ingreso tenía 65 células con un 95% de linfocitos, glucosa 25 mg, proteínas 38 mg y cloruro 105 mEq/L, encontrándose *Cryptococcus neoformans* al examen en tinta china (Fig. 2), en la electrofóresis de proteínas la serina estaba disminuida con aumento marcado de la gamma, la curva de oro coloidal fue de tipo luético. Los rayos X de tórax estaban dentro de límites normales, en el cráneo apareció un aumento de las impresiones digitiformes con porosis del dorso y suelo se- lar, evidencia de hipertensión endocraneal crónica. La angiografía carotídea izquierda fue normal. El EEG fue anormal: lento generalizado permanente, con muy ligero predom- inio posterior izquierdo, no pudiendo hablarse de

localización neta.

El día de su ingreso se pensó en una menin- goencefalitis de posible etiología TB, señalándose también la posibilidad de un absceso por los signos de lateralización. Al examinar el LCR se precisó el diagnóstico de torulosis, comenzando tratamiento con anfotericín B. Su estado general continuó empeorando y al día siguiente se añadió anisocoria por midria- sis izquierda y dificultad respiratoria que disminuyó al traqueostomizarla. Un nuevo EEG, enero 31, siguió anormal, lento generalizado permanente (Fig. 3). Seis días después comenzó a mejorar la conciencia, y en el curso de un status hemiclónico derecho se obtiene un EEG anormal, paroxístico focal izquierdo. Posteriormente vuelve a empeorar con disminución de la fuerza muscular en miembro inferior izquierdo y aumento de la presión endocraneana, falleciendo.

Le fueron administrados como dosis total 330 mg de anfotericín en 28 días, durante todo este tiempo la urea aumentó en relación con el tratamiento, llegando a 56 mg, siendo la dosis máxima utilizada de 25 mg. Presentó fiebre en tres ocasiones.

En la autopsia general sólo se observaron lesiones degenerativas tubulares del riñón y una cirrosis hepática del tipo posnecrótico con signos de hepatitis activa.



Fig. 1. — Lesiones ulceradas, costrosas e hiperpigmentadas en pierna derecha.

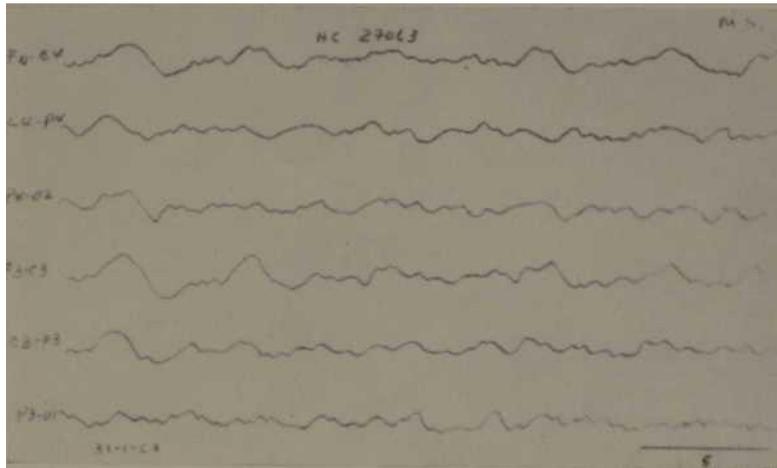


Fig. 2. — *Cryptococcus neoformans* tal como se ven en una preparación ile LCR con tinta china. Obsérvese el grosor de su cápsula y la típica división de estas levaduras.

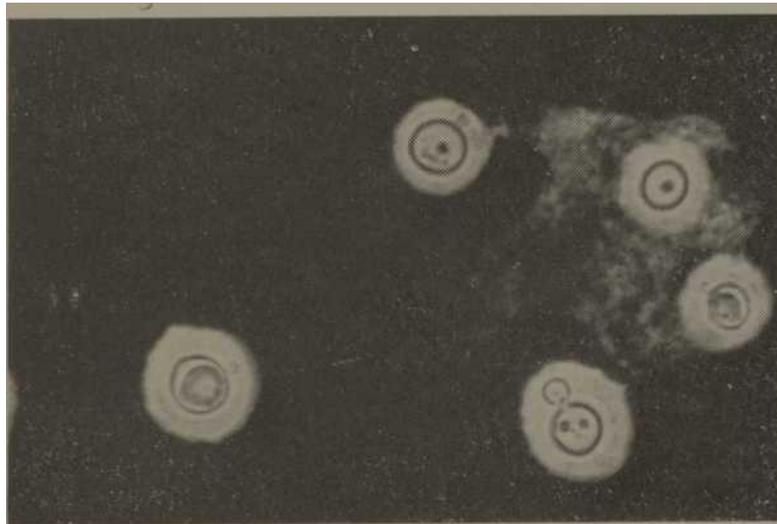


Fig. 3. — Caso 1. Electroencefalogramia con trazado anormal: Theta-Delta generalizado permanente, de moderado voltaje (31-1-67).

Descripción macroscópica del encéfalo: Leptomeninges de aspecto lechoso. Hernia cerebelosa bilateral. No se observan alteraciones macroscópicas en los vasos. La corteza de las circunvoluciones temporales superior y media aparece reblandecida en una zona de varios centímetros, como en las lesiones de infarto. Los cortes vértico-transversales muestran numerosas lesiones pequeñas, como quistes de color grisáceo, gelatinosos, que se localizan preferentemente

en la cabeza de ambos núcleos caudados, putamen, tálamo izquierdo y sustancia gris cortical. El encéfalo aparece edematoso con las cavidades ventriculares obliteradas (Fig. 4).

Descripción microscópica: Se examinaron numerosos fragmentos de la corteza cerebral, cerebelo y núcleo caudado, coloreados por los métodos de hematoxilinaeosina, tricrómica de Masson, Schiff y plata metanamina de Gomori.

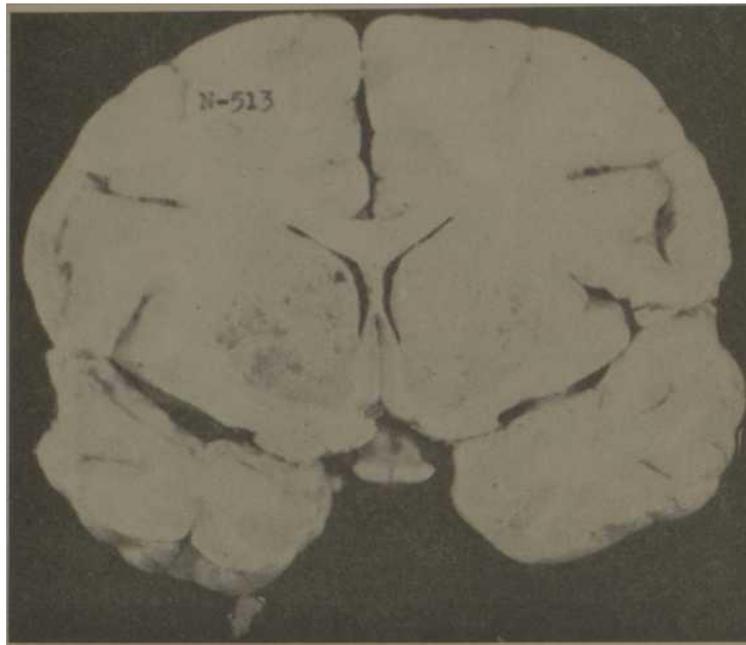


Fig. 4. - Corte verticotransversal mostrando las lesiones pseudoquísticas del núcleo caudado y putamen de ambos lados. Obsérvese el reblandecimiento de la corteza de la primera circunvolución temporal derecha.

La lesión más constante y predominante fue una leptomeningitis con gran reacción macrofágica, poca fibrina y moderados acúmulos de linfocitos cerca de la superficie glial. La formación de granulomas con células gigantes es particularmente abundante y estas últimas suelen tener entre 12 y 20 núcleos y algunos cryptococci capsulados en su interior. Otro hecho destacable es la acentuada trabeculización de la leptomeninges con formación de pequeñas cavidades areolares bordeadas por macrófagos y rellenas de cryptococcus (Fig. 5 y 6). También llama la atención el fácil "despegamiento" de la meninge de la superficie glial cortical, con formación de una barrera glial densa".

Dentro del parénquima las lesiones tienen un carácter focal, aunque son numerosas. La lesión mínima se caracteriza por una reacción macrofágica y débilmente linfocitaria en el espacio perivascular, con presencia de cryptococcus en los macrófagos o libres entre las trabéculas que éstos forman. Un estadio más avanzado, muestra una gran hinchazón redondeada del espacio perivascular, con compresión del vaso (arteriola o vénula indistintamente) debido a una marcada proliferación de los macrófagos, con sus microquistes llenos

de cryptococcus (Fig. 7 y 8). La reacción linfocitaria es generalmente muy ligera.

En una fase más avanzada se rompe la barrera piagial y la lesión toma un aspecto multilocular por crecimiento o multiplicación de los "microquistes" en las zonas de rotura de la barrera piagial. Es generalmente en esta fase que aparecen ya formaciones granulomatosas más definidas con formación de células gigantes similares a las observadas en la leptomeninges.

Estas lesiones parenquimatosas predominan en la sustancia gris de la corteza cerebral y en el núcleo caudado. No las observamos en la corteza cerebelosa ni en la sustancia blanca subcortical, predominando en las zonas más superficiales de la corteza. Por crecimiento y coalescencia llegan a adquirir varios milímetros de diámetro, sobre todo las observadas en el núcleo caudado.

En la sustancia gris y blanca de todos los cortes examinados pudo apreciarse una movilización bastante intensa de la microglia en bastón, así como fenómenos de degeneración aguda y subaguda de pirámides corticales y sobre todo de las células de Purkinje del cerebelo.

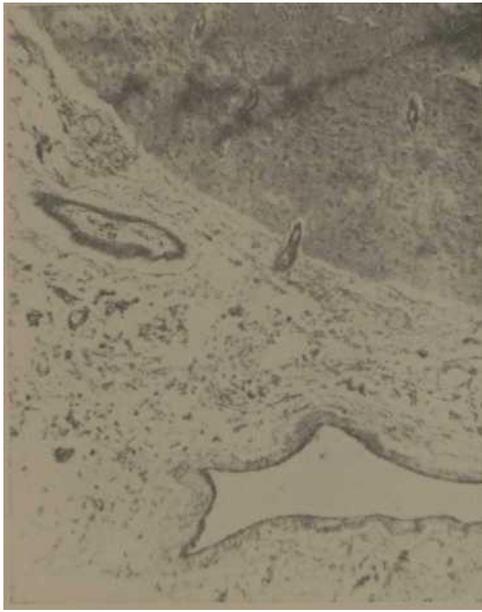


Fig. 5. — Fisto panorámica de la corteza cerebral. Obsérvese el engrosamiento leptomenín-geo, con poca celularidad y sin lesiones vasculares (coloración de Schiff).

Los vasos tanto leptomenígeos como intracerebrales no mostraron la reacción hiperplástica tan común en otras meningoencefalitis.

En el resto de las vísceras no se encontraron *Cryptococcus*, solamente una bronconeumonía aguda severa bacteriana y una cirrosis posnecrótica con actividad inflamatoria inespecífica.

CASO 2

M.P. S., femenino, de quince años, estudiante, que ingresó el 3-2*68, procedente de una región campesina de Los Palacios. Con antecedentes de haber tenido contacto con palomas, comenzó un mes antes a presentar cefalea difusa, intensas, acompañadas de anorexia, astenia y constipación marcada, haciéndose más intensa con el paso de los días.

Diez días más tarde notó diplopia, y una semana después vómitos abundantes con sensación de tensión en el ojo derecho. Esa misma noche presentó disminución de la fuerza muscular en el miembro superior derecho y disartria, durando esto unos treinta minutos. Una semana después es ingresada

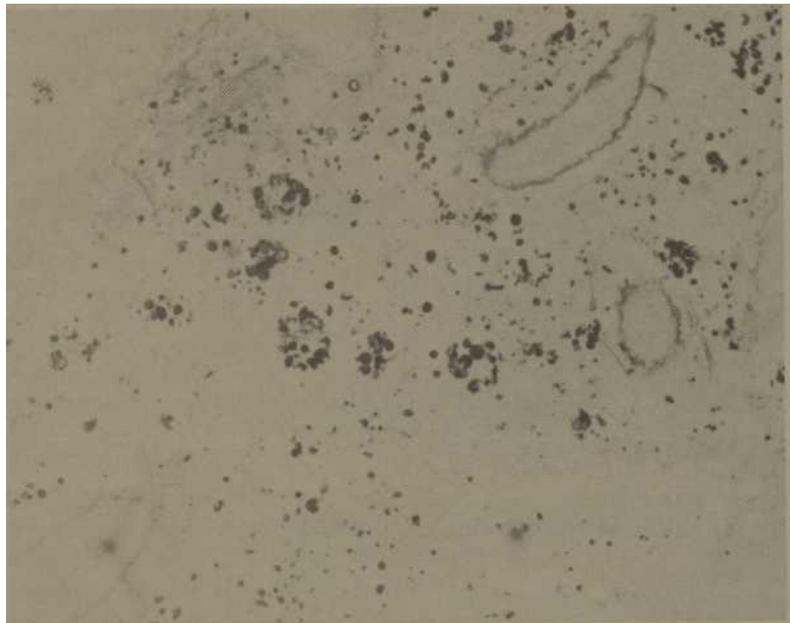


Fig. 6. — Vista a pequeño aumento de la leptomeninges cortical en una preparación de plata metenamina de Gomari. Obsérvese la gran cantidad de *Cryptococcus neoformans* encerrados en las criptas trabeculares y libres. Nótese también la ausencia de reacción



Fig. 7. – Microquiste perivascular de la corteza cerebral. Hacia la extremidad superior izquierda se observa otro similar. Puede apreciarse la extraordinaria semejanza de esta lesión "in-tracerebral" con la de la leptomeninges (coloración de Schiff).

en el Hospital Fajardo, donde le realizan punción lumbar, obteniendo un LCR opalescente y a goteo rápido; al examen físico presentaba fiebre obnubilación, disminución global de la fuerza muscular, papiledema bilateral, paresia del recto externo izquierdo y rigidez nuchal, por lo que la trasladan a nuestro hospital, donde se le encontró además paresia facial central derecha.

El hemograma mostró 4 300 000 hematíes, hemoglobina 11,6 gm, g, hematócrito 39 vol, eritrosedimentación 28 mm, leucocitos 7 900, 76 segmentados, 2 monocitos, 22 linfocitos, glicemia 96 mg, urea 27 mg, BAAR negativo. El LCR tenía una presión de 450 mm con aspecto turbio, 650 células/mm,³ linfocitos 99%, polimorf. 1%, glucosa 51 mg, proteínas 57 mg, Pandy XX, cloruros 112 mEq/L. Los rayos X de cráneo y tórax fueron normales. El EEG era anormal, lento moderado generalizado (Fig. 9).

Dos días después del ingreso presentó signos meníngeos discretos, acompañados de un aumento en la intensidad de los síntomas, coincidente con un aumento en la presión del LCR, iniciándose tratamiento con manitol, con lo que se logró el alivio de los síntomas



Fig. 8. – La anterior a mayor aumento. Obsérvese la "rotura" del límite pia-glial por crecimiento del seudoquiste perivascular (coloración de Schiff).

y la normalización de la presión endocraneana. En ella se planteó una meningitis TB, pensándose como segunda posibilidad la de una torulosis. Se le comenzó tratamiento antituberculoso y el 12-2 el fondo de ojo era normal, habiendo disminuido la parálisis del sexto par, apareciendo en «1 EEG tendencia a la normalización. El 23-3 se obtuvo el resultado de la inoculación de LCR al ratón, encontrando una tórula patógena, por lo que se inicia tratamiento con antofericín B, lográndose una rápida desaparición de la fiebre con disminución progresiva de los síntomas. En el curso del tratamiento las cifras de nrea llegaron hasta 56 mg. En total le fueron administrados 1 200 mg de antofericín de forma alternante en el curso de tres meses.

Al alta, el examen físico y el LCR eran normales, con un EEG muy ligeramente lento, generalizado (Fig. 10). Actualmente se mantiene asintomática, sin arrastrar secuelas de su enfermedad.

CASO 3

F. S. S., un empleado administrativo de 54 años, procedente del reparto Mantilla, en la ciudad de La Habana, quien con antecedentes

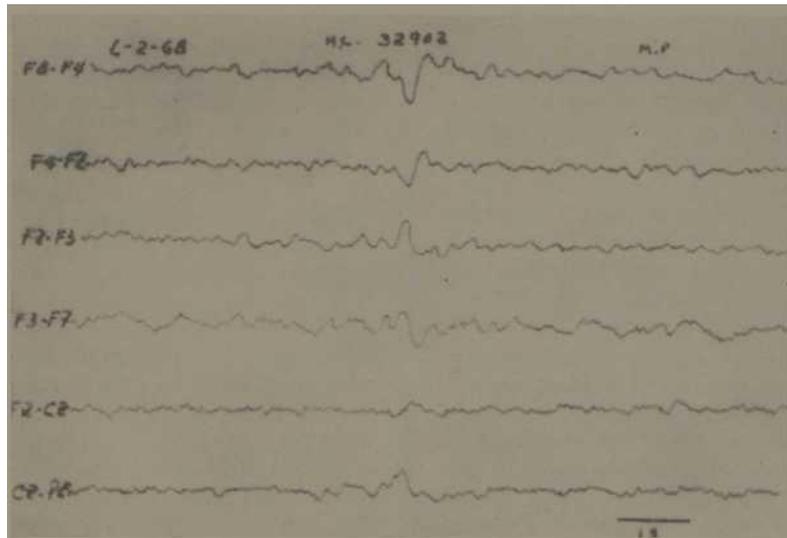


Fig. 9.—Caso 2. Trazado anormal; lento moderado generalizado (tres días después de su ingreso).

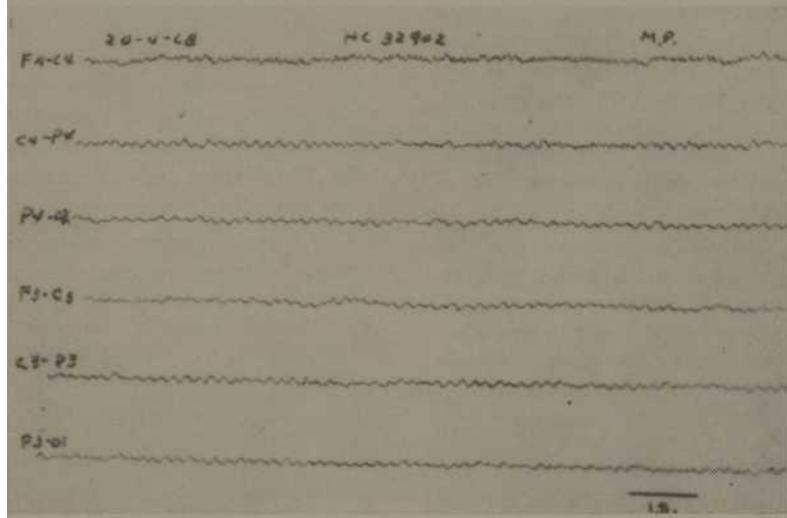


Fig. 10. — Caso 2. Continúa muy ligeramente lento generalizado, monótono (20-68), dos meses y medio después.

de haber tenido contacto con aves, fue operado diez años atrás por mastoiditis bilateral. Desde hacía dos meses comenzó a perder de peso y a presentar cefaleas frontoccipitales, intensas, acompañadas de vómitos precedidos por náuseas. Un mes después se añadió fiebre de 39°C. Al examen encontramos un enfermo con muy mal estado general, que presentaba parálisis facial periférica izquierda, secuela de su

mastoidectomía, disminución global de la fuerza muscular, papiledema bilateral con pequeñas hemorragias superficiales y exudado denso, escaso, en retina. Además, la agudeza auditiva estaba marcadamente disminuida de forma bilateral.

Los complementarios mostraron 4 640 000 hematíes, hemoglobina 12 g, hematócrito 42 vol, eritrosedimentación 53 mm, leucocitos

8 200, segmentados 79, monocitos 1, linfocitos 20, glicemia 116 mg, urea 40 mg, urocultivo negativo. El LCR se obtuvo el quinto día después de su ingreso, con una presión de 370 mm de agua, 10 células, glucosa 25 mg, proteínas 52 mg, Pandy X, cloruros 113 mEq/L, observándose *Cryptococcus neoformans* en tinta china. Los rayos X mostraron un cráneo normal y en el tórax reforzamiento de la trama hilar, más marcado hacia los vértices. El EEG fue anormal, lento fluctuante generalizado (Fig. 11).

Al ingreso se consideró como un síndrome de hipertensión intracraneal y al examinar el LCR se encuentran los elementos de una meningoencefalitis de etiología micótica, iniciándose tratamiento con anfotericina B, presentando escalofríos y fiebre junto con la administración de la dosis inicial. Posteriormente se siguió utilizando este medicamento en días alternos, correspondiéndose su uso con elevaciones de la urea sanguínea hasta 55 mg, observando una ligera mejoría. Al mes de su ingreso comenzó nuevamente con vómitos, cefalea y debilidad, se repitió la PL, encontrando un LCR claro, transparente, con presión de 270 mm, 37 células, glucosa 50 mg, proteínas 72 mg, Pandy XXX, cloruros 111 mEq/L, la electroforesis de proteínas señaló una elevación marcada de las gammaglobulinas con disminución de la albúmina. No se observaron tórulas en tinta china.

El día 18-6, los vómitos se hacen más frecuentes, manteniéndose así hasta el 23-6, en que mostró trastornos de la conducta y obnubilación, acompañados de una respiración

irregular. Al día siguiente hace un cuadro de íleo paralítico seguido de trastornos cardiorrespiratorios, falleciendo. El anfotericina B le fue suministrado de forma intermitente durante cuarenta días, llegando a una dosis máxima de 75 mg/día, con una dosis total de 1 g.

Descripción macroscópica del encéfalo: Exudado purulento en la convexidad leptomenígea con ligero engrosamiento fibroso de la misma. No se observaron hernias ni lesiones vasculares. Los cortes verticotrversales mostraron una discreta hidrocefalia interna asimétrica, zonas de reblandecimiento en ambos núcleos caudados y lenticulares, así como pequeñas áreas de aspecto quístico en la unión de la sustancia gris y blanca de la corteza cerebral de menos de 1 mm. de diámetro (Fig. 12).

El estudio bacteriológico del exudado purulento que cubría al cerebelo aisló a un *Aerobacter cloacae*.

Se examinaron numerosas secciones de la corteza cerebral, tálamo, corteza hipocámpica y corteza cerebelosa, que fueron tratados por los mismos métodos de coloración que en el caso 1. Las lesiones leptomenígeas presentaron el mismo cuadro histopatológico, aunque en algunas secciones se observó una reacción fibroblástica más acentuada hacia las zonas superficiales (aracnoides).

Las lesiones parenquimatosas también presentaron idénticas características al caso anterior, aunque aparentemente menos numerosas. Fue bien evidente la conservación de la ar-

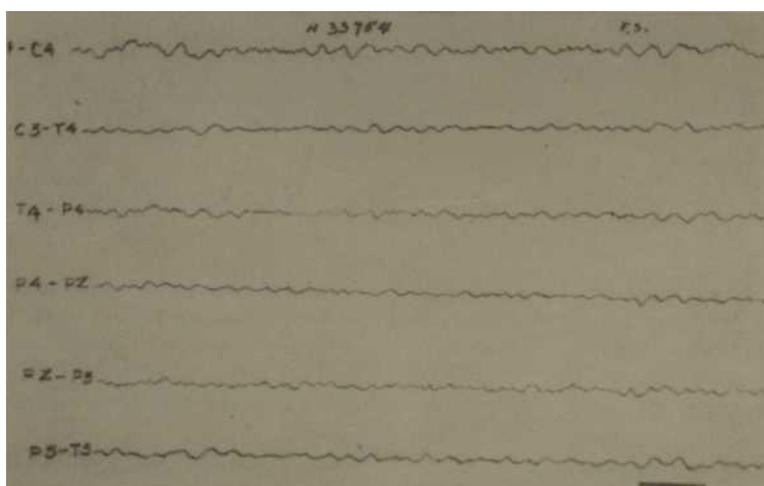


Fig. 11. - Caso 3. Trazado anormal: lento fluctuante (theta) generalizado.

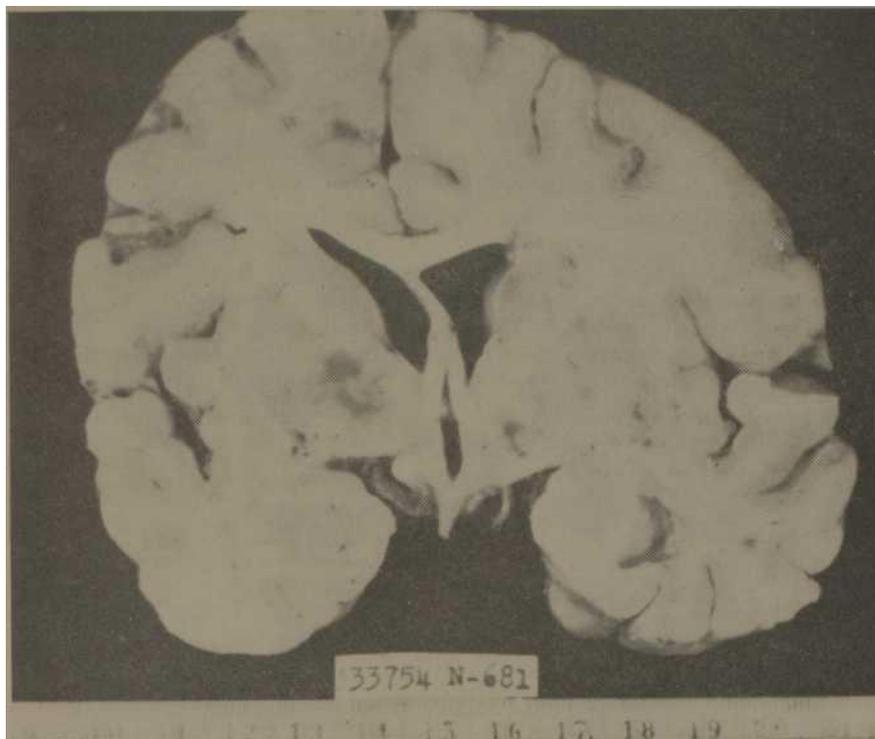


Fig. 12. – Corte vértico-transversal del cerebro, mostrando múltiples lesiones de necrosis en el núcleo caudado izquierdo, ambos núcleos lenticulares, sustancia **blanca** hemisférica y corteza gris.

uiteetura cortical, aun en las zonas contiguas a los pseudoquistes perivascuales.

En este caso se observó otro tipo de lesión inflamatorio, de naturaleza embólica, en la sustancia blanca subcortical y caracterizada por necrosis aguda de numerosas arteriolas, con émbolos bacterianos estafilocócicos, edema, necrosis e infiltración a polinucleares neutrófilos del tejido circundante. Estos focos de encefalitis supurativa en fase muy inicial, se encontraron repartidos por la sustancia blanca subcortical y el tálamo.

Al igual que en el caso anterior, no se hallaron *Cryptococcus* en las otras visceras examinadas, aunque en el riñón se encontró una severa nefritis intersticial aguda con numerosos microabscesos piógenos; en el ligado había focos de necrosis aguda perivascular con cúmulos de polinucleares; en los ganglios traqueobronquiales una adenitis crónica granulomatosa con caseosis de tipo tuberculoso, y en el pulmón atelectasia subpleural con fibrosis y antracosis marcada unida a signos de bronquitis y peribronquitis aguda.

CASO 4

P. A. S., un chofer de cuarenta años, procedente de la ciudad de Matanzas, quien desde hacia seis meses se quejaba de cefalea difusa, pulsátil, intensa en ocasiones, que fue interpretada como una migraña, cediendo al tratamiento con analgésicos. Un mes antes de su ingreso le reaparece de forma continua, acompañada de mareos, náuseas y astenia, por lo que fue visto en el cuerpo de guardia, donde le encontraron un papiledema incipiente y le realizaron PL, obteniendo un LCR turbio, de 310 mm de agua de presión. Ya en la sala se le encontró además bradipsiquia, bradilalia, exoftalmos izquierdo y adenopatía inguinal.

Tenía una hemoglobina de 13,5 g, hematocrito 46 vol, eritrosedimentación 35 mm, leucocitos 7 700, segmentación 63, eosinófilos 2, linfocitos 35, glicemia 116 mg, urea 43 mg, creatinina 1 mg, PFH normales, transaminasa glutámico-pirúvica 37,5 Us, electroforesis de proteínas en sangre con aumento de las gammaglobulinas y disminución de la albúmina.

El LCR fue de 300 mm de presión, con 405 células, 99% de linfocitos, proteínas 85 mg, glucosa 16,2 mg. cloruro 118 mEq/L, Pandy XX. A los rayos X el tórax era normal y en cráneo había porosis del dorso selar. El EEG fue normal (Fig. 13).

Al ingreso se plantean las posibilidades de una meningoencefalitis TB o por tórula y se inicia tratamiento anti-TB y con manitol, habiendo una ligera mejoría, que es seguida de un empeoramiento con convulsiones e inconciencia. Días después se aísla tórula en LCR y se comienza tratamiento con anfotericín B, continuando además con manitol. En el

inicio de la terapéutica antimicótica el EEG se hizo anormal, lento de bajo voltaje generalizado (Fig. 14), apareciendo rigidez nuczal, trastornos demenciales, agitación psicomotriz, pérdida de peso y fiebre de 40 °C que se atribuyó al medicamento. También en el curso del tratamiento hizo una anemia marcada con Tetero y disminución del potasio en la sangre con un medulograma que mostró hipoplasia de los sistemas erito y granulopoyéticos que se interpretó como una médula séptica, necesitando transfusión sanguínea. La urea llegó a 5 mlg no alterándose la creatinina. El LCR se fue normalizando progresivamente, hacién-

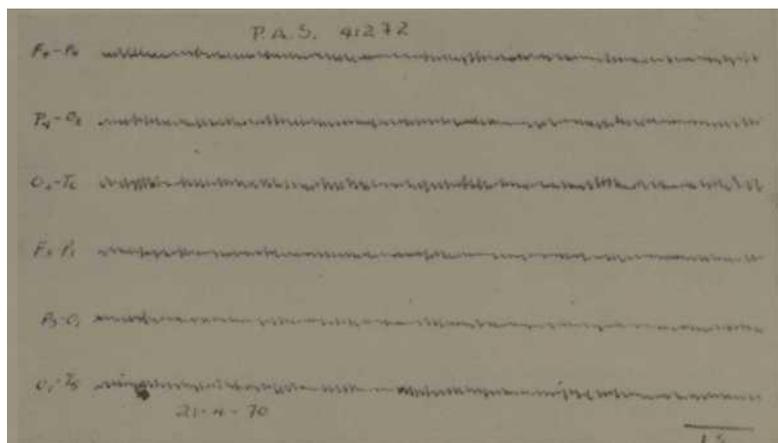


Fig. 13.—Caso 4. Trazado normal a su ingreso. Hay una discreta asimetría de voltaje por artefacto.

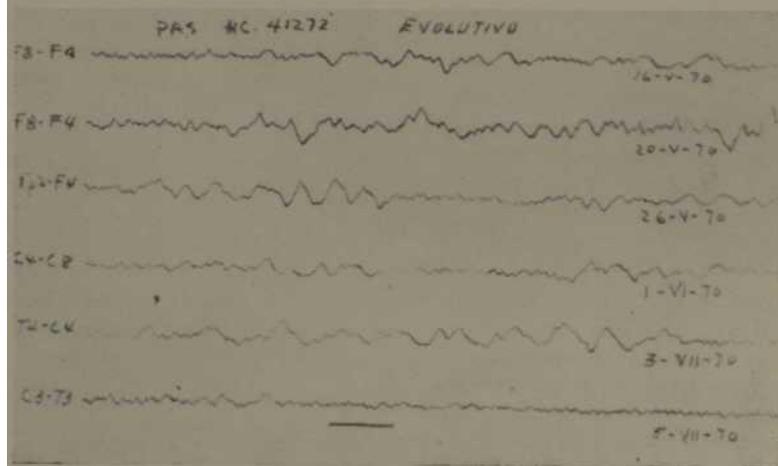


Fig. 14.—Caso 4. Trazados sucesivos después de iniciado el tratamiento antimicótico. Las muestras indican lentificación progresiva hasta el 3-7-70. Ese día se suspendió el anfotericín B con rápida normalización del EEG, que dos días más tarde sólo muestra escasísima participación de elementos

lentos.

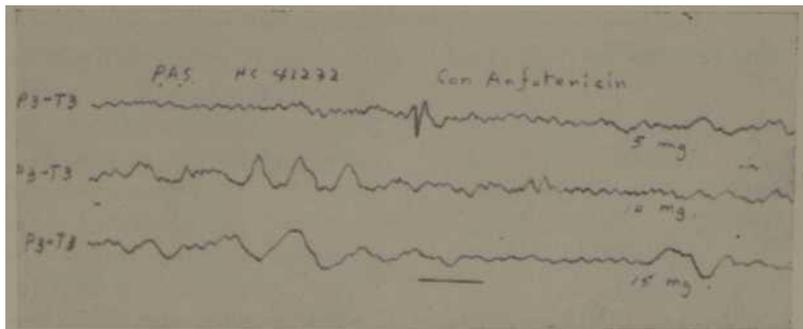


Fig. 15.—Caso 4. Ante la sospecha de que las modificaciones del EEG del paciente eran atribuibles, por lo menos parcialmente, a la acción del anfericín, una semana después de terminado el tratamiento se realiza un nuevo trazado durante el cual se le administran 15 mg del medicamento. La presente combinación está hecha de muestras EEG al terminar de inyectar 5-10 y 15 mg. Aparentemente hay cierto paralelismo entre las cantidades inyectadas y la lentificación progresiva del trazado.

dose negativo a tórula y al cesar la administración de anfericín desaparece la fiebre y se continúa recuperando lentamente. Mostrando al alta una gran mejoría de las funciones psíquicas superiores. Actualmente se encuentra bien, sin manifestaciones seculares. La dosis total de anfericín fue de 1 765 mg, con dosis máximas de 50 mg, teniendo una duración el tratamiento de dos meses.

Manifestaciones clínicas y evolución

Son frecuentes las cefaleas,² vómitos, astenia y pérdida de peso, así como fiebre en aguja y trastornos mentales del tipo de excitación, confusión e irritabilidad los que son notados comúnmente por la familia.

Puede haber toma de los nervios craneales, siendo frecuente el papiledema¹³ y en menor grado la atrofia óptica. También se encuentra diplopía, fotofobia, trastornos de la marcha, hemiplejía¹⁷ y rigidez nucal.¹⁸

En ocasiones la localización de las lesiones puede hacer pensar en un tumor encefálico^{19,20,21} y otras veces manifestaciones de compresión medular.²² Pueden simular además meningitis tuberculosas, parálisis general, abscesos cerebrales, etc.

En conclusión, podemos decir que no hay hechos clínicos que caractericen etiológicamente a esta entidad;²³ pero evidentemente se manifiesta siempre por un cuadro de encefalopatía subaguda febril con signos meníngeos y alteraciones frecuentes de pares craneales. Nuestros 4 casos concurren a examen entre los 30 y 60 días de iniciado el cuadro clínico; en todos la cefalea fue el primer síntoma, seguido de fiebre y alteración del estado general con asistencia marcada. En todos el cuadro meníngeo era bien claro a su ingreso.

Por todos estos hechos, puede afirmarse, que el cuadro clínico es indistinguible de cualquiera otra meningoencefalitis subaguda granulomatosa del tipo tuberculoso. Pueden ayudar en el diagnóstico diferencial los antecedentes negativos de TB y el contacto prolongado con aves, especialmente palomas.

Pueden por su evolución clasificarse en las 2 formas siguientes:

1. Formas agudas: con síntomas de comienzo súbito curso rápido y muerte frecuente en pocas semanas.
2. Formas crónicas: de inicio menos dramático y evolución en varios

Esta última forma crónica, señalada por varios autores,²³ no ha sido vista por nosotros.

PATOLOGIA

Las formas de cryptococcosis del sistema nervioso central fueron clasificadas por *Freeman*²¹ atendiendo a los hallazgos patológicos como:

1. Forma puramente meníngea, en la cual se encuentran exudados en la hase del cerebro y difusamente en espacio subaracnoideo. En leptomeninges aparece como una meningitis granulomatosa, similar a otras micosis y que difiere de la TB en que es menor el exudado y más abundante en células gigantes y tejido conectivo.⁶ Se caracteriza por una inflamación crónica con necrosis, angeitis y tejido de granulación, hallándose tórulas con cápsulas en casos agudos²⁵ que con el tratamiento la pierden. Esta forma se halla en todos los casos.
2. Forma perivascular, que frecuentemente conomita con la anterior, probablemente representa una secuela de la enfermedad meníngea, con invasión parenquimatosa. Apareciendo un aspecto en panal de la corteza, ganglios basales y tálamo. Es probable que los espacios perivascuales hayan sido invadidos por extensión directa desde el espacio subaracnoideo.
3. Forma embólica, con lesiones de forma, tamaño y número variable, ocupando la sustancia blanca, los ganglios basales y el cerebelo principalmente, aunque en algunos casos son muy abundante en la corteza. Siendo producidas por vía bemática.

Además de localizarse en encéfalo pueden aparecer lesiones a nivel medular con iguales características.

Basados en nuestros hallazgos neuropatológicos podemos hacer los siguientes comentarios: Parece evidente que la lesión predominante es leptomeníngea y que probablemente el proceso inflamatorio comienza aquí, extendiéndose posteriormente por los espacios perivascuales dentro del parénquima. No hemos encontrado evidencias de una posible propagación embólica. A diferencia de lo que hemos observado en la meningoencefalitis tuberculosa, la reacción exudativa es muy pobre en fibrina y relativamente pobre en linfocitos y otras células redondas. También es muy escasa la reacción fibroblástica y estuvo ausente totalmente todo tipo de reacción hiperplástica en los vasos.

La edad probable de las lesiones es bastante similar en ambos casos, 90 días y 116 días respectivamente, si consideramos desde el comienzo de los síntomas neurológicos hasta el fallecimiento. Si bien este tiempo de evolución pudiera explicar algunas de las características histopatológicas (pobre reacción exudativa, escasa fibrina, etc.) sin embargo no todas las lesiones pueden considerarse en la misma fase, sobre todo las parenquimatosas, y en todas es igualmente pobre este tipo de respuesta, que es bien diferente a lo que se observa en la meningoencefalitis tuberculosa.²⁶ Esto desde luego marcha de acuerdo con lo escaso del conteo celular del LCB de estos casos. Si se comparan también las lesiones meningoencefálicas tuberculosas de edades similares, la reacción esclerógena e hiperplástica vascular es bien diferente.

Puede decirse de nuestros casos, que el elemento reactivo más importante —en esta fase del proceso— es el macrófago, con muy poca actividad linfocitaria y que la reacción de vecindad en el tejido cerebral contiguo a los pseudoquistes perivascuales es muy pobre o nula, lo cual posiblemente facilita mucho el crecimiento del proceso.

Algunos observadores (*Freeman*) han señalado la desaparición de la cápsula en los *Cryptococcus* de los casos tratados, pero en nuestros 2 casos esto no se cumple a pesar de que al fallecer llevaban 2 y 40 días de tratamiento con una dosis total de 330 y 1,000 mg. respectivamente.

En uno de los casos (Caso 3) se encontró una lesión granulomatosa en los ganglios traqueobronquiales. La presencia de caseosis y marcada antracosis en estas lesiones y la ausencia de *Cryptococcus* permite asegurar como diagnóstico más probable la tuberculosis. En este paciente también se encontraron lesiones hepáticas típicas de una cirrosis postnecrótica con hepatitis activa cuya etiología desconocemos.

Unido a esto había una sépticopiohemia con localizaciones múltiples en encéfalo, riñones, hígado, pulmones, etc. y que probablemente se desarrolla dentro del marco de escasa reactividad inmunológica de estos pacientes.

RAYOS X

Ha sido señalada la aparición de calcificaciones cerebrales de tipo punteado y difuso en áreas que se corresponden con las lesiones, casi siempre en recién nacidos,²⁷ similares a las que se observan en la toxoplasmosis, habiéndose observado en adultos en un solo caso por *Lili*²⁸ en forma de una masa calcificada frontal que se correspondió con un granuloma, también se pueden ver defectos osteolíticos en el cráneo.²⁹ *Lehrer*⁷ describe en un neumoencefalograma el aspecto irregular, corrugado, de los ventrículos por la incidencia de granulomas periventriculares^{30*81} así como otro con un aspecto pseudoatrófico por aumento del espacio

subaracnoideo. También se pueden observar desplazamientos de los vasos cerebrales producidos por masas quísticas de *Cryptococcus*.³²

En nuestros casos sólo se halló en uno alteraciones radiológicas pulmonares, y en dos alteraciones craneanas. Las primeras de carácter inespecífico y las segundas evidencia, del cuadro de hipertensión intracraneal.³³

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Su estudio constituye el elemento más valioso para precisar el diagnóstico, mostrando con frecuencia:

1. Una elevación por encima de 200 mm de agua en su presión.
2. Aumento en el número de células, aunque nunca por encima de 600 por milímetro cúbico,³⁴ con predominio linfocitario. Aunque es conveniente recordar que a veces se confunden los blastos con células (*Vidal*).³¹
3. Proteínas usualmente mayores de 40 mg.
4. Azúcar disminuido, muchas veces con cifras menores a 40 mg.
5. Cloruros disminuidos.

Hasta aquí sus características son similares a las que presenta en las meningoencefalitis tuberculosas, pero su diagnóstico le permite precisar.

6. El estudio en contraste con tinta china, que permite observar al microscopio la presencia de torulas histolíticas. Para lo cual se coloca entre cobre y porta una gota de LCR centrifugado y una gota de tinta china.³⁵
7. El cultivo en medio de Saboureaud, donde se aísla también el hongo.
8. La inoculación al ratón, siendo esta prueba más tardía en la obtención de sus resultados.³⁰

A pesar de que se ha valorado la presencia de alcohol en LCR como elemento diagnóstico de estas micosis, Wilson le quita valor al señalar su presencia en sujetos normales.

TRATAMIENTO

A lo largo del tiempo se han utilizado muchos medicamentos, entre ellos las sulfas,³⁸ el actidione^{39,40} etc., sin que hayan demostrado mucha eficacia. Desde el descubrimiento por *Guld, Stout* y colaboradores del anfotericín B (Fungizone), éste ha manifestado ser un agente terapéutico de amplia acción en enfermedades micóticas^{41,24,43,44,46,46}

Se ha señalado en el laboratorio su acción fungicida contra el *Cryptococcus neoformans* en concentraciones de 0,1 microgramo por ml. Como complicaciones por su uso podemos mencionar la fiebre, náuseas, vómitos, cefaleas, anemia,⁴⁷ agitación sicomotora, tromboflebitis severas y toxicidad hepática y renal^{48,49,50,51,52}, que se manifiesta en aumentos de las cifras de urea y creatinina⁵⁵ en sangre, con rápida normalización al suspender la medicación. Como índice de daño hepático queremos destacar el aumento de la transaminasa comprobado en el caso 4.

Para su administración utilizamos preferentemente la vía endovenosa, disolviendo en 500 ó 1000 ml de dextrosa al 5% inicialmente 1 mg del medicamento,⁵⁴ aumentando diariamente a razón de 5-10 mg por día, hasta lograr dosis de 1-1,5 mg/kg de peso por día. Considerándose como dosis óptimas totales las de 2-3 g.

Es útil el añadir de 5-50 mg de heparina a la infusión para prevenir la flebitis; así también 5-50 mg de hemisuccinato de eortisona para disminuir las reacciones al medicamento.⁵⁵ En casos de reacciones muy severas se puede uti-

lizar el anfotericín en días alternos, ya que se ha comprobado que niveles adecuados persisten en la sangre por más de 48 horas.

El alto número de reacciones con el uso intratecal hace que se deje para los casos de recaídas, o que no responden al tratamiento endovenoso o no toleran esta vía; también se debe usar cuando persiste el *cryptococcus* en LCR después de un mes de tratamiento EV. Para ello se utiliza de 0,25 a 1 mg del fármaco que se administra mezclándolo tras la punción lumbar con 15 rnl de LCR e inyectando lentamente, siendo precedida por la inyección intratecal de 20 mg de hidrocortisona. Junto con esto, se deben utilizar antibióticos de amplio espectro por vía sistémica. La inyección del anfotericín se hará en estos casos tres veces a la semana, no pasando de 15 mg como dosis total. También se puede utilizar por vía intracisternal.⁵⁶

Witorsch, Williams y *Ommaya*⁵⁷ han usado para su inyección intraventricular, un reservorio subcutáneo unido a un catéter que a través de un agujero de trépano llega al ventrículo lateral, en el que introducen por inyección el medicamento señalando mejores resultados que los obtenidos por punción lumbar.

Durante el curso del tratamiento deberán controlarse por exámenes seriados la urea, creatinina, potasio, hemoglobina, hematócrito y transaminasa glutamicopirúvica en sangre. Si la urea llegase a 50 mg o la creatinina a 3 mg se discontinúa hasta la normalización de estas cifras.

La hipoealiemia se tratará con suplementos de potasio y a pesar de que nosotros hemos transfundido por anemia severa, otros la consideran reversible y no lo hacen.

Hay que resaltar fie forma destacada la importancia de llevar a cali3 el tratamiento simult3neo de la hipertensi3n intracraneal que acompa1a a esta patolog1a. Para ello hemos utilizado el manitol a las dosis habituales, con cuyo deshidratante osm3tico los resultados han sido 3ptimos.

Ultimamente se viene reportando el uso de la 5-fluorocytosina^{55>50} como agente antimic3tico de baja toxicidad y respuesta cl1nica satisfactoria en esta infecci3n. Sin embargo, a1n no tenemos experiencia con este medicamento.

PRONOSTICO

De los 220 casos reportados por Cart3n,²⁰ 178 tuvieron manifestaciones neu- rol3gicas, falleciendo el 86% de 3stos, aunque podemos a1adir que correspondieron a 3pocas en las que no hab1a agentes terap3uticos de acci3n espec1fica. Mientras que Rubin⁶⁰ s3lo tuvo dos fallecidos entre diez pacientes, con seis mejor1as francas usando el anfoteric1n, nosotros hemos tenido una mortalidad del 50%.

Es de gran inportancia la detecci3n precoz de las reca1das, por cuanto el tratamiento a tiempo significa mucho para el pron3stico vital. Por ello se ha recomendado el seguimiento mediante ex3menes frecuentes que incluyen el del LCR⁵¹ por no menos de cuatro a1os posterior al alta, aconsejando el siguiente esquema:

Primer a1o, 4 punciones lumbares con examen del LCR (1 cada 3 meses) ; segundo a1o, 3 punciones lumbares con examen del LCR (1 cada 4 meses) ; tercer a1o, 2 punciones lumbares con examen del LCR (1 cada 6 meses) ; cuarto a1o, 1 puncci3n lumbar con examen del LCR.

Los dos casos egresados satisfactoriamente que hemos reportado se mantienen despu3s de tres a1os y ocho meses, respectivamente, sin reca1das, siendo su estado actual satisfactorio, lo que les permite llevar una vida normal.

CONCLUSIONES

El *Cryptococcus neoformans* (T3rula) provoca una meningoencefalitis sub- aguda indistinguible cl1nicamente de la provocada por el bacilo tuberculoso. En nuestro pa1s sigue siendo m3s frecuente esta 3ltima, aunque su disminuci3n en los 3ltimos a1os probablemente ha hecho aumentar la frecuencia relativa de la primera.

Cl1nicamente puede ayudar a sospechar la "torulosis", si a la ausencia de datos sobre tuberculosis se agrega un contacto del paciente con aves y especialmente palomas. Tambi3n puede ser un indicio el bajo conteo celular en el LCR.

El diagn3stico positivo es f3cil y seguro de hacer si se buscan los *Cryptococcus* con tinta china entre cobre y portaobjeto, y si desde luego, se siembra el LCR en medio de Saboureaud.

Del estudio patol3gico en dos de nuestros casos parece deducirse que la entrada al sistema nervioso es primariamente men1gea y que posteriormente se hace encef3lica por invasi3n de los espacios perivasculares. Tambi3n encontramos evidencias de invasi3n intraventricular.

La progresi3n del proceso es bastante lenta y parece ser muy significativa la ausencia de alteraciones vasculares si se compara con las meningoencefalitis tuberculosas o por *Hemophilus influenzae*, del mismo tiempo de evoluci3n.

Para deducir conclusiones terap3uticas nuestra experiencia es muy escasa, pero hemos ganado la impresi3n de que la combinaci3n del tratamiento anfoteric1n + manitol ayuda a la supervivencia del per1odo cr1tico de severa hipertensi3n intracraneal por el que pagan estos pacientes.

Nuestros dos casos sobrevivientes, uno tiene

3 años de alta (caso 1) y el otro 8 meses (caso 4) y se mantienen totalmente asintomáticos sin evidencia de recidiva.

Las alteraciones EEG mostradas por nuestros pacientes, se pueden atribuir no sólo a las

lesiones producidas por la torula o la hipertensión, comprobándose la estrecha asociación con la administración del anfotericín que causa un rápido enlentecimiento del trazado electroencefalográfico.

SUMMARY

Hernández-Cossio, O., et al. *Meningoencephalitis by cryptococcus neoformans (flystolitic Torula). Report of four cases.* Rev. Cub. Med. 10: 5, 1971.

Four cases of meningoencephalitis by *Cryptococcus neoformans* are presented, inaking a review of the literature. The clinical, pathological and prognostic aspects of this entity, as well as its evolution, are discussed. The electroencephalographic alterations in the toru- losis are pointed ont, and its possible connection with the administration of Amphotericin is discussed. The treatment to be applied is analyzed emphasizing the treatment with manitol, of the intracranial hypertension in these patients. The alterations of the CSF and its diag. nostic valué are emphasized, as well as tbe importance to bear in mind this possibility in front of any case suspicious of TB meningoencephalitis with a cellular count of less than 50.

RESUME

Hernández-Cossio, O., et al. *Meningoencéphulite pur Cryptococcus neoformans. (Torule liis- tolitique). Ruyport de quntre cas.* Rev. Cub. Med. 10: 5, 1971.

On présente quatre cas de meningoencéphalite par *Cryptococcus neoformans*, faisant une révision de la littérature. On discute les aspects cliniques, pathologiques et pronostiques de cette entité. On signale les altérations electroencéphalographiques dans la torulose, et on discute sa possible rélation avec l'administralion de Amphotericine. On analyse la théra- péutique á être employée, signalant le traitement avec manitol pour rhyptension intra- cranienne chez ces patients. Nous signalons les altérations du LCR et leur valeur diagnostique, ainsi que l'importance d'avoir présente cette possibilité devant tout cas soup. (jonneux de meningoencéphalite TB avec un comptage cellulaire de moins de 50.

FE3ME

lepHaujies Koccno 0. ,h Hp. Hehshtoetmetfajnr t 33 3a KpmiTOKOKyc Heoijop waHc . CoÓÓmeHHe " cJiyNaM E Hsyiemie HenoTopio: acneKTOB . Rev. Cub. M*d. 10: 5» 1971.

IlKa3HBaeM 5 cJiy^aií MeHHHroeHneqajmTa H3 3a KpiEiTOKOK.yc HeoqopMaHC, cpejian jniTepaTypHoi aHami3 . JIHCKyTEpoBajm KjmHBraeckKHe 3BOJiiioiaoHHie naTOJiorineckHe h npoHOcTiiMecxpie acneKTii stoü Ó0jie3Hii . nojrépKiiBa— ron>cfl aiskTpoeHie^ajiorpaipirqeckHe HapymeHHe npn Tyü0ji03e h EHCKyTH— pyeTBCH B03f.i0KH0e cooTHomeHee co BEeiemieM aHáoTepiimiHOM . IlpnMeHH- eMaá TepaneBTiiKa aHara3)ipyeTBCH oópaiuaH ocooñ BHÍn.iaHes Ha Jieneime BHyTpeMepenHoro nmepTeHujifl othx óojibhex MaHHTOJiOM . IlOTépKiiBaeM - HapyineHHé JI U P h ero OTarHocTiraecRoñ neHHOCTt , Tai< Kan 3imeHie h MeTB B BZJiy 3TOT B03M05KH0CTB nepejl BCCX n0Ji03puTejIBHHX CJIVMaHX TJÓep Kyjié3Horo MeHHHroeHuejajiHTa c nejyjiplHOM CHHTaHiew MeHee 50 .

Septiembre Octubre. 1971

BIBLIOGRAFIA

1. —Daniel, P. M.; Schiller, and Vollum, R. L.: Torulosis of the central nervous system: Report of 2 cases, *Lancet*. 1: 53, 1949.
2. —Jawetz, E.: *Manual de Microbiología Médica*. Ediciones R, La Habana, 1969.
3. —Litluin, M. L.: *Cryptococcosis* (torulosis). Current concepts and therapy, *Am. J. Med.* 27: 976, 1959.
4. —IXewberry, W. M.; IT aller, J. E.; Chandler, J. W, and Tosh, F. E.: Epidemiologic study of *Cryptococcus neoformans*, *Ann. Int. Med.* 67: 724, 1967.
5. —Walter, J. S., and Yee, R. B.: Factors that determine tile growth of *Cryptococcus neoformans* in avian excreta, *Amer. J. Epidem.* 88: 445, 1968.
6. —Adams, R. D.: *Introduction to Neuro-pathology*, McGram Hill, New York, 1968.
7. —Lehrer, 11.; Larson, P., and McGarry, P.: *Cryptococcal meningoencephalitis*. *Radio-logy*. 88: 531, 1967.
8. —Gendel, Il. R.; Ende, M., and Norman, S. L.: *Cryptococcosis: A review with special reference to apparent association with Hodgkin's disease*, *Am. J. Med.* 9: 343, 1950.
9. —Butler, W. T., et al.: Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis, *New Eng. J. Med.* 59: 270, 1964.
10. —Chomicki, J.: Coexistence of pulmonary and meningeal cryptococcosis: Report of a case, *J. Dis. Chest.* 50: 214, 1966.
11. —Mosberg, W. H., and Arnold, J. G.: Torulosis of the central nervous system. Review of literature and report of five cases, *Ann. Int. Med.* 32: 1153, 1950.
12. —Goldsten, E., and Rumbo, O. TV.: *Cryptococcal infection following steroid therapy*, *Ann. Int. Med.* 56: 114, 1962.
13. —Harris, T. R.; Blumenfeld, H. B.; Crut-hirds, T. /', and McCall, C. B.: Coexisting sarcoidosis and cryptococcosis, *Arcli. Int. Med.* 115: 637, 1965.
14. —Rowiland, L. P.; Grijffiths, C. O., and Kabat, E. A.: Myasthenia gravis, thymoma and cryptococcal meningitis, *New Eng. J. Med.* 273 : 620, 1965.
15. —Adamson, D. M., and Cozad, G. C.: Effect of antilymphocyte serum on animáis experimentally infected with *Histoplasma capsulatum* or *Cryptococcus neoformans*, *J. Bact.* 100: 1271, 1969.
16. —Khodadoust, A. A., and Payne, J. W.: *Cryptococcal (torular) retinitis: A clinicopathologic case report*, *Amer. J. Ophthal.* 67: 745, 1969.
17. —Aberjeld, D. C., and Gladstone, J. L.: *Cryptococcal meningoencephalitis present- ing with hemiplegia of sudden onset*, *JAMA.* 202: 1150, 1967.
18. —Martin. J., and Padberg, F.: *Torulosis of the hrain*. *Arcli. Neurol. Psychiat.* 62: 679, 1949.
19. —Alajouanine, T.; Houdart, R., et Drouhet, E.: *Les formes chirurgicales spinales de la torulose*, *Rev. Neurol.* 88: 153, 1953.
20. —Cartón, C. A., and Mount, L. A.: *Neuro- surgical aspect of cryptococcosis*, *J. Neu- rosurg.* 8: 143, 1951.
21. —Swanson, Il. S., and Smith, W. A.: *To- rular granuloma simulating cerebral tumor. Report of two cases*, *Arch. Neurol. Psychiat.* 51: 426, 1944.
22. —Ley, A.; Jacas, R., and Oliveras, C.: *To- rula granuloma of the cervical spinal cord*, *J. Neurosurg.* 8: 327, 1951.
23. —If Ufe, J. N., and Jacobson, G.: *Roentgen manifestations of torulosis (cryptococcosis)*, *Am. J. Roentgenol.* 79: 216, 1958.
24. —Freenuin, IT.: *Torula meningo-encepha- litis*, *Tr. Am. Neurol. A.* 56: 203, 1930.
25. —Carnecchia, B. M., and Kurtzke J. F.: *Fatal toxic reaction to amphotericin B, in torular meningoencephalitis*. *Arch. Neurol.* 3: 464, 1960.
26. —Estrada, R.: *Meningoencefalitis tuberculosa*, *Arch. Hosp. Univ.* 3: 213, 1951.
27. —Neuhauser, E. B., and Tucker, A.: *Roentgen changes produced by diffuse torulosis in newborn*, *Am. J. Roentgenol.* 59: 805, 1948.
28. —Lili, C. T.: *Intracerebral cryptococcosis granuloma. Case report*, *J. Neurosurg.* 12: 306, 1953.
29. —Reeves, D. L.: *Cryptoeocic (torula) granuloma of the skull. Case report*, *J. Neurosurg.* 27: 70, 1967.
30. —Manganiello, L., and Nichols, P.: *Intra- ventricular torula granuloma*, *J. Neuro- sung.* 12: 306, 1955.
31. —Vidal, R.: *Comunicación personal*.
32. —Rish, B. L., and Meacham, W. F.: *Intra- cerebral cystic toruloma. Case report*, *J. Neurosurg.* 28: 603, 1968.
33. —Berni, M., e Brighi, W.: *O-servazioni su di un caso di criptococcosi generalizzata*, *Minerva Pediat.* 22: 837, 1970.
34. —Stiles, W. Il .. and Curtiss, A. N.: *Torula meningoencephalitis: Observation of cere- brospinal fluid*, *JAMA.* 116: 1633, 1941.
35. —Pascual, J.; Estrada, R.; Mas, P., y Fe- rrer, H.: *Nomenclatura, clasificación y estudio clínico de las infecciones del sistema nervioso*, Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, La Habana, 1969.
36. —Curbelo, A., y colab.: *Septicemia y meningitis a Cryptococcus neoformans*, *Arch. Hosp. Univ.* 9: 324, 1957.
37. —Wilson, D. E.; Williams, T. N., and Ben- nett, J. E.: *Further experience with the alcohol test for cryptococcal meningitis*, *Amer. J. Med. Sci.* 252: 532, 1966.

38. — *Marshall, Ai., and Teed. R. W.* *Tórula histolytica meningoencephalitis. Recovery following bilateral mastoidectomy and sulfonamide therapy, JAMA. 120: 527, 1942.*
39. — *Cartón, C. A.:* Treatment of central nervous system cryptococcosis: A review and report of four cases treated with actidione, *Ann. Int. Med. 37: 123, 1952.*
40. — *Wilson, H. M., and Duryea, A.:* Cryptococcus meningitis (torulosis) treated with a new antibiotic, actidione, *Arch. Neurol. Psychiat. 66: 470, 1951.*
41. — *Applebaum, E., and Shokalko, S.:* Cryptococcus meningitis arrested with Amphotericin B, *Ann. Int. Med. 47: 346, 1957.*
42. — *Drutz, D. J.; Spickard, A.; Rogers, D. F., and Koenig, M. G.:* The treatment of disseminated mycotic infections: A new approach to Amphotericin B therapy, *Am. J. Med. 45: 405, 1968.*
43. — *Furcolow, M. L.:* Use of Amphotericin B in blastomycosis, cryptococcosis and histoplasmosis, *Med. Clin. N. Amer. 47: 1119, 1963.*
44. — *Seabury, J. H., and Dascomb, H. E.:* Experiences with Amphotericin B for the treatment of systemic mycoses, *Arch. Int. Med. 102: 960, 1958.*
45. — *Turner, D. J., and Wadlington, W. H.:* Blastomycosis in childhood: treatment with Amphotericin B and a review of the literature, *J. Pediat. 75: 708, 1969.*
46. — *Wilson, J. W.* Therapy of systemic fungous infections in 1961, *Arch. Int. Med. 108: 292, 1961.*
47. — *Utz, J. P.:* Amphotericin B, toxicity, *Ann. Int. Med. 61: 334, 1964.*
48. — *Bell, N. H.; Andriole, V. T.; Sabesin, S. M., and Utz, J. P.:* On the nephrotoxicity of Amphotericin B in man, *Amer. J. Med. 33: 64, 1962.*
49. — *Titler, W. T.; Bennett, J. E.; Alling, D. W.; Wertlake, P. T.; Utz, J. P., and Hill, G. J.:* Nephrotoxicity of Amphotericin B: early and late effects in 81 patients, *Ann. Int. Med. 61: 344, 1964.*
50. — *Iovine, G.; Berman, L. B.; Halikis, D. N. Moivrey, F. H.; Chapelle, E. Hand Pierson, H. W.:* Nephrotoxicity of Amphotericin B, *Arch. Int. Med. 112: 853, 1963.*
51. — *Reynolds, E. S.; Tomkiewicz, Z. M., and Dammin, G. J.:* The renal lesion related to Amphotericin B treatment for coccidioidomycosis, *Med. Clin. N. Amer. 47: 1149, 1967.*
52. — *Takacs, F. J.; Tomkiewicz, Z. T., and Merrill, J. P.:* Amphotericin B nephrotoxicity and irreversible renal failure. *Ann. Int. Med. 59: 716, 1963.*
53. — *Miller, R. P., and Bates, J. II.:* Amphotericin B toxicity, *Ann. Int. Med. 71: 1089, 1969.*
54. — *Utz, J.:* Antimicrobial therapy in systemic fungal infections, *Am. J. Med. 39: 826, 1965.*
55. — *Spickard, A., et al.:* The improved prognosis of cryptococcal meningitis with Amphotericin B therapy, *Ann. Med. 58: 66, 1963.*
56. — *McIntyre, H. B.:* Cryptococcal meningitis. A case successfully treated by [cisternal] administration of Amphotericin B with a review of recent literature, *Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 32: 213, 1967.*
57. — *Witorsch, P.; Williams, T. W. Omotiy, A. K., and Utz, J. P.:* Intraventricular administration of Amphotericin B: Use of subcutaneous reservoir in four patients with mycotic meningitis, *JAMA. 194: 699, 1965.*
58. — *Tassel, D., and Madoff, M. A.:* Treatment of Candida sepsis and Cryptococcus meningitis with 5-fluorocytosine, *JAMA. 206: 830, 1968.*
59. — *Webb, A. J., et al.:* Torulosis glabrata septicaemia treated with 5-fluorocytosine, *Lancet. 1: 839, 1970.*
60. — *Rubin, Hand Furcolow, M.:* Promising results in cryptococcal meningitis, *Neurol. 8: 590, 1958.*
61. — *Sarosi, G. A.; Parker, J. D.; Doto, I. L., and Tosh, F. E.:* Amphotericin B in cryptococcal meningitis. Long-term results of treatment, *Ann. Int. Med. 71: 1079, 1969.*
62. — *Edwards, V. E.; Sutherland, J. M., and Tyrer, J. H.:* Cryptococcosis of the central nervous system: epidemiological, clinical, and therapeutic features, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33: 415, 1970.*