

# Desafios no diagnóstico e manejo da neuroparacoccidioidomicose associada à tuberculose pulmonar

Challenges in the diagnosis and management of neuroparacoccidioidomycosis associated with pulmonary tuberculosis



Yago Caetano de Sousa Almeida<sup>1\*</sup>

Zarifa Khoury<sup>2</sup>

Natália Totti Martins<sup>1</sup>

Renata Bacic Palhares<sup>3</sup>

Evelyn Lepka de Lima<sup>1</sup>

Abimael Coutinho da Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Infectologia Emílio Ribas  
- São Paulo - SP - Brasil.

<sup>2</sup> Instituto de Infectologia Emílio Ribas,  
Micose sistêmicas - São Paulo - SP  
- Brasil.

<sup>3</sup> Instituto de Infectologia Emílio Ribas,  
Patologia - São Paulo - SP - Brasil.



Submetido: 4 janeiro 2024

Aceito: 30 janeiro 2024

Publicado: dia mês ano

## \*Autor para correspondência:

Yago Caetano de Sousa Almeida

E-mail: yagooc.almeida@gmail.com

DOI: 10.5935/2764-734X.e20240135

## RESUMO

A paracoccidioidomicose é uma das micoses sistêmicas mais relevantes da América Latina, principalmente no Brasil, onde há a maior prevalência. O acometimento do sistema nervoso central é uma complicação grave da doença e requer identificação e tratamento precoce, a fim de que se obtenha a cura clínica efetiva. Os tratamentos atuais são prolongados, com considerável toxicidade e, somados à gravidade dos casos, resultam em elevadas taxas de morbiletalidade. O presente relato refere-se a um paciente sem imunodepressão prévia conhecida com acometimento do sistema nervoso central pelo fungo *Paracoccidioides* spp. associado à tuberculose com acometimento exclusivamente pulmonar. Embora inicialmente equivocado, o diagnóstico se deu por meio de comprovação anatomopatológica e o tratamento inicial foi instituído com dose de ataque de anfotericina B lipossomal, seguida de consolidação com fluconazol em alta dose, com boa evolução clínica.

**Descritores:** Infecções fúngicas invasivas; Infecções fúngicas do sistema nervoso central; Paracoccidioidomicose; Relato de caso.

## ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is one of the most relevant systemic mycoses in Latin America, especially in Brazil where it has the highest prevalence. Central nervous system involvement is a serious complication of the disease and requires early identification and treatment to achieve an effective clinical cure. Current treatments are prolonged, with considerable toxicity and, adding to the severity of the cases, result in high morbidity rates. The present report refers to a patient with no known previous immunodepression who presented with central nervous system infection by the fungus *Paracoccidioides* spp., associated with pulmonary only tuberculosis. Although initially misdiagnosed, the disease was confirmed by pathology and the initial treatment consisted of a loading dose of liposomal amphotericin B, followed by consolidation with high-dose fluconazole. The patient had a good clinical course.

**Headings:** Invasive Fungal Infections; Central Nervous System Fungal Infections; Paracoccidioidomycosis; Case Report.

## INTRODUÇÃO

Dentre as doenças infecciosas que podem acometer o sistema nervoso central (SNC), uma de grande relevância no Brasil é a paracoccidioidomicose (PCM), micose sistêmica causada por um fungo termodimórfico, relacionada às atividades agrícolas, com incidência e prevalência subestimadas devido à obrigatoriedade da sua notificação ser restrita a alguns estados (somente desde 2021) e não em todo o território nacional. Estima-se que cerca de 80% dos casos de PCM no mundo são registrados no Brasil, particularmente nos estados de São

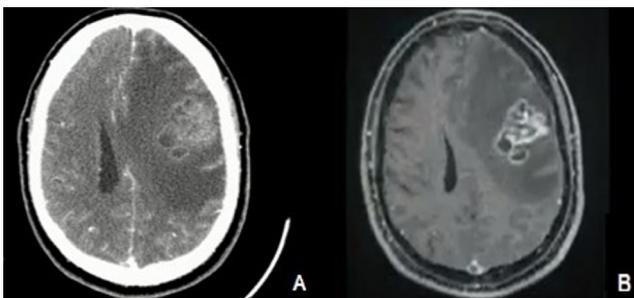
Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e Rondônia<sup>1</sup>. O acometimento do SNC pelo *Paracoccidioides* spp. provoca uma doença granulomatosa potencialmente grave, mais frequente em pacientes do sexo masculino com idade superior a 30 anos, imunocomprometidos leves e portadores de pneumopatias crônicas<sup>2</sup>.

Nesse artigo relatamos o caso de um paciente imunocompetente com neuroparacoccidiodomicose (NPMC) e tuberculose pulmonar concomitante, cujo quadro clínico arrastou-se por meses até a definição diagnóstica correta e a instituição do tratamento farmacológico adequado.

## RELATO DE CASO

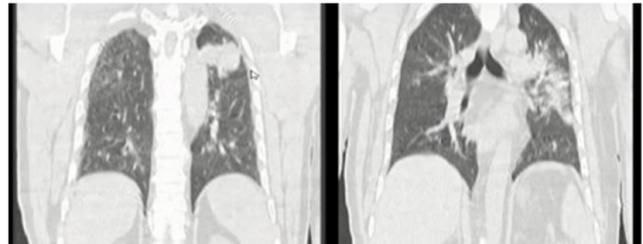
Trata-se de um paciente do sexo masculino, 46 anos, branco, solteiro, natural e procedente do interior do Estado de São Paulo (SP), previamente dislipidêmico, ex-tabagista (22 maços/ano) e etilista (duas a três doses de cachaça por dia). Sua profissão era caminhoneiro e transitava na macrorregião de Campinas/SP, nunca tendo saído deste estado. Negou hábitos como se alimentar de carne de caça, todavia referiu contato frequente com terra durante toda a infância, que já havia ingerido carne de tatu e que, durante a vida adulta, trabalhou numa olaria como atividade secundária por um curto período de tempo.

A queixa clínica inicial foi de hemiparesia direita progressiva, sem implicações nas suas atividades básicas e instrumentais da vida diária, motivo pelo qual não procurou atendimento médico desde o início do quadro. Ao longo de aproximadamente 40 dias, entretanto, evoluiu com desvio da rima labial à direita seguida de crise convulsiva tônico-clônica generalizada, com liberação esfinteriana, sendo então levado para o pronto-socorro em caráter de urgência. Nessa ocasião, realizou tomografia computadorizada (TC) de crânio que revelou uma tumoração em região frontal esquerda, com edema adjunto melhor evidenciado na ressonância magnética (RM) - Figuras 1A e 1B.



**Figura 1. A.** tomografia computadorizada de crânio evidenciando tumoração em região frontal esquerda. **Figura 1B:** ressonância magnética destacando a lesão expansiva com grande edema adjunto.

A primeira hipótese formulada foi neoplasia do SNC metastática, desta forma indicou-se uma tomografia computadorizada do tórax (em busca do sítio primário) que revelou uma massa no segmento ápico-posterior do lobo superior do pulmão esquerdo (Figura 2), a qual se estendia até a região supra-hilar correspondente.



**Figura 2.** Tomografia de tórax com opacidade heterogênea no lobo superior esquerdo estendendo-se até o hilo, de contornos e limites parcialmente bem delimitados e morfologia ovalada, medindo 3,2 x 4,5 x 2,6 cm<sup>3</sup>.

O paciente foi submetido, então, à biópsia estereotáxica do encéfalo, cujo estudo anatomopatológico revelou “processo inflamatório caracterizado por infiltrado linfo-histiocitário que esboça granulomas, com densos acúmulos de neutrófilos e piócitos, áreas de necrose e numerosas estruturas fúngicas arredondadas de diferentes tamanhos, compatíveis com *Coccidioides immitis*”. Iniciou-se terapia antiazólica com itraconazol 200mg ao dia e o paciente recebeu alta logo após para seguimento ambulatorial – o uso associado de corticoides não foi relatado. Evoluiu satisfatoriamente por quatro meses, até apresentar recorrência dos sintomas neurológicos manifestada por cefaleia e déficit cognitivo leve, com perda de memória recente. Por esse motivo foi encaminhado para avaliação e seguimento em serviço especializado, onde foi reinternado para investigação adicional.

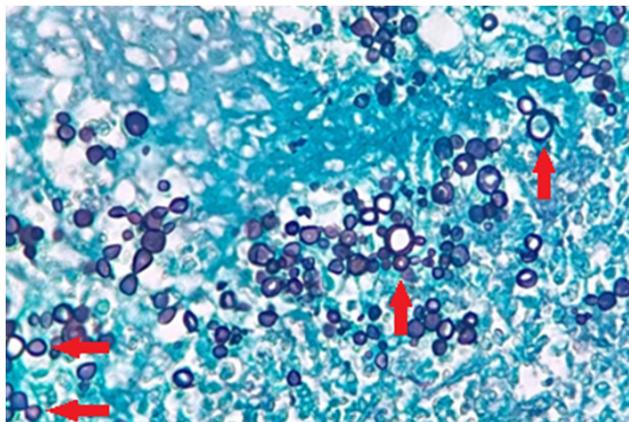
Nessa nova internação hospitalar foi admitido em bom estado geral, estável hemodinamicamente e eupneico em ar ambiente, vigil e com a cognição preservada. Ao exame neurológico, entretanto, foi observada discreta alteração de marcha em dimídio direito, com força motora grau IV proporcionada à direita e grau V à esquerda, sem alterações significativas em reflexos profundos. Considerando válido o diagnóstico previamente estabelecido de coccidiodomicose, optou-se por modificar o tratamento para fluconazol endovenoso (900mg ao dia) por sua melhor penetração no SNC, bem como atualizar as imagens de crânio e tórax. Em comparação aos achados tomográficos realizados na primeira internação, há quatro meses, constatou-se regressão parcial do edema da lesão no crânio, sem involução significativa da imagem pulmonar. A análise do

líquido cefalorraquidiano (LCR) obtido por punção lombar apresentou parâmetros bioquímicos e de celularidade dentro da normalidade. A pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no LCR foi negativa, bem como o teste rápido molecular para *Mycobacterium tuberculosis* (TRM-TB). Foram coletadas sorologias para micoses sistêmicas (paracoccidioidomicose, aspergilose e histoplasmose) que resultaram todas negativas, assim como as sorologias para HIV, sífilis e hepatites virais.

Ainda com o objetivo de excluir a possibilidade de uma neoplasia pulmonar subjacente (considerando que a presença de massa não é apresentação comum na coccidioidomicose), foi realizada broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar (LBA) e biópsias transbrônquicas. O exame endoscópico foi normal e a pesquisa de BAAR no LBA foi negativa, porém o TRM-TB com o sistema GeneXpertMtb/RIF® foi positivo, com baixos níveis de detecção, sensível à rifampicina. O resultado tardio da cultura para micobactérias identificou crescimento de *M. tuberculosis*, cujo teste de sensibilidade confirmou sensibilidade à rifampicina e à isoniazida. As culturas para bactérias e fungos do LBA foram negativas, enquanto as biópsias transbrônquicas revelaram somente inflamação crônica inespecífica na mucosa brônquica e antracose focal no parênquima pulmonar adjacente, sem granulomas. Foi instituído tratamento para tuberculose pulmonar com o esquema básico preconizado pelo Ministério de Saúde do Brasil, de acordo com o peso o paciente: quatro comprimidos coformulados de "RIPE" (cada comprimido com rifampicina 150mg, isoniazida 75mg, pirazinamida 400mg e etambutol 275mg).

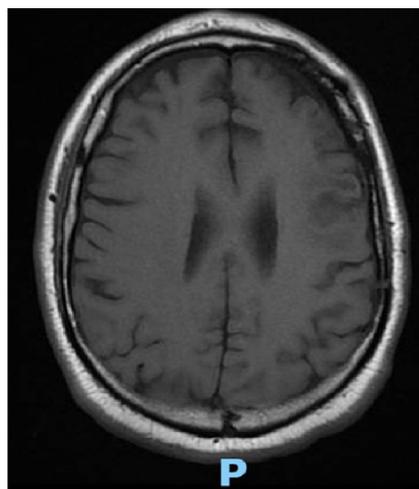
O paciente manteve-se estável clinicamente e apresentou melhora do quadro de hemiparesia à direita, a qual foi atribuída à introdução do fluconazol. Recebeu alta após 30 dias de internação com terapia antifúngica via oral (fluconazol 900mg/dia) e RIPE para seguimento ambulatorial precoce.

No retorno ambulatorial, o paciente trouxe o bloco de parafina com a biópsia estereotáxica que havia sido realizada na primeira internação, a pedido da equipe médica atual, para revisão histológica. O novo laudo emitido descreveu os achados como "extensas áreas de necrose permeadas por infiltrado inflamatório misto, composto por linfócitos e histiócitos por vezes esboçando reação granulomatosa, e por polimorfonucleares. Em meio ao processo observam-se numerosas estruturas fúngicas leveduriformes com grande variabilidade de tamanho, algumas exibindo esporulação múltipla, com afinidade em coloração histoquímica pelo método de Grocott. Pesquisa negativa para BAAR na coloração pelo método Zielh-Nielsen. Conclusão: Paracoccidioidomicose, com imuno-histoquímica positiva para *Paracoccidioides brasiliensis* (Figura 3).



**Figura 3.** Corte histológico em coloração de Grocott evidenciando numerosas estruturas fúngicas leveduriformes com grande variabilidade de tamanho, algumas exibindo esporulação múltipla ou brotamento em "roda de leme" (setas).

Diante deste novo diagnóstico específico, o paciente foi reinternado para tratamento de indução com anfotericina B lipossomal: recebeu a dose total de 40mg/kg em sete dias, saindo de alta hospitalar em uso oral de fluconazol 900mg ao dia. Evoluiu sem recidiva dos sintomas neurológicos motores decorridos já seis meses de acompanhamento ambulatorial, com controle de imagem denotando melhora lenta, porém progressiva da lesão cerebral (Figura 4). O tratamento da tuberculose foi completado nestes seis meses, mantendo-se o paciente sempre assintomático do ponto de vista respiratório. A programação proposta é a de manter o seguimento ambulatorial por no mínimo mais dois anos, com avaliações clínicas trimestrais e exames radiológicos repetidos a cada seis meses.



**Figura 4.** Controle de imagem (RM de crânio) após três meses de tratamento, denotando melhora radiológica parcial em comparação às imagens obtidas no início do quadro.

## DISCUSSÃO

Nas últimas duas décadas tem-se observado um aumento significativo de infecções fúngicas com acometimento do sistema nervoso central (SNC) em pacientes imunossuprimidos<sup>3</sup>, porém a sua real incidência em pacientes imunocompetentes é desconhecida: os estudos clínicos nem sempre incluem avaliações neurológicas completas com exames laboratoriais e de imagem, assim como autópsias (obviamente representativas apenas de doenças disseminadas que culminaram em óbito) não costumam incluir a medula espinhal<sup>3</sup>.

De qualquer forma, o diagnóstico e tratamento dessas condições é bastante desafiador. As manifestações clínicas são muitas vezes inespecíficas e difíceis de distinguir de outras afecções infecciosas e até mesmo de etiologias não infecciosas, sobretudo as cerebrovasculares e neoplásicas<sup>4</sup>. O diagnóstico preciso e a instituição de medidas terapêuticas adequadas são decisivos para o curso clínico dos doentes e podem impedir desfechos desfavoráveis, como óbito ou sequelas de significativo impacto na qualidade de vida das pessoas afetadas<sup>5</sup>. Perpassados os desafios diagnósticos, o próximo passo é a escolha do fármaco adequado para cada infecção, pois é necessário que haja boa penetração da barreira hemato-encefálica e atividade antifúngica eficaz contra o agente específico<sup>6</sup>.

O envolvimento do SNC em pacientes com paracoccidiodomicose ocorre entre 9,9% e 27,3% dos casos identificados<sup>2</sup>. Essa variação pode ser explicada pelas diferentes metodologias diagnósticas empregadas para a identificação das lesões neurológicas causadas pelo fungo e nos permite inferir que a incidência da NPMC deve ser ainda maior e mais subestimada, visto que muitas vezes os recursos diagnósticos e de estadiamento são limitados. Apesar de serem comumente associadas a hospedeiros imunocomprometidos, micoses sistêmicas com disseminação para o SNC também afetam indivíduos aparentemente imunocompetentes, como ocorreu nesse caso. De toda forma, estas apresentações acarretam expressiva morbimortalidade, o que comumente se deve ao retardo diagnóstico e consequente demora no início de terapia adequada<sup>4</sup>.

A inalação de propágulos fúngicos é a forma de contaminação usual da PCM e a disseminação inicial a partir dos alvéolos ocorre pelas vias hematogênica e linfática, ou seja, a doença no SNC é secundária. A NPMC pode ocorrer isoladamente, mas o comprometimento concomitante de outros órgãos é comum: o pulmão costuma estar acometido entre 61 e 83% destes casos<sup>7</sup>. Além disso, é frequente a associação da paracoccidiodomicose com

outras doenças pulmonares de evolução crônica, como a tuberculose. A frequência dessa associação varia de 5,5 a 19%, podendo ocorrer simultânea ou sequencialmente<sup>8</sup>. Esse fato também leva a atrasos diagnósticos devido à apresentação clínica semelhante de ambas as infecções e à maior tendência da tuberculose ser privilegiada no raciocínio clínico, muitas vezes até merecendo tratamento empírico, sem confirmação diagnóstica. Também é comum o encerramento precoce das investigações após a identificação de um agente etiológico possível, sem que haja a suspeição de coinfeção. Esse fenômeno deve ser sempre aventado diante de um curso clínico caracterizado por aparente melhora inicial (decorrente do tratamento de uma das infecções), seguida de uma estagnação ou piora do quadro, não esperada.

Além da tuberculose, as diferentes doenças fúngicas invasivas, mais notadamente as micoses endêmicas, também podem gerar uma variedade de manifestações clínicas semelhantes entre si, sendo estratégico nesse contexto buscar outros fatores de risco epidemiológico<sup>9</sup>. No caso aqui relatado, por exemplo, o paciente não apresentava fatores de risco bem definidos para a coccidiodomicose, o primeiro diagnóstico aventado, tal como frequentar regiões endêmicas. O paciente referia contato com carne de tatu na infância, no entanto a região geográfica e o tempo transcorrido até o surgimento dos sintomas não são compatíveis com infecção por *Coccidioides* spp., cujo período de incubação é curto, de uma a quatro semanas, chegando a anos somente em pacientes imunocomprometidos<sup>10</sup>, outra característica ausente no nosso paciente.

A confirmação etiológica de PCM foi possível através da revisão histológica das biópsias da lesão cerebral, com foco nas colorações específicas para visualização do patógeno – não são raros, entretanto, diagnósticos equivocados quando baseados exclusivamente na estrutura morfológica dos microrganismos, como foi no nosso caso<sup>6</sup>. Assim como a PCM apresenta estruturas leveduriformes com esporulação múltipla que, tipicamente, adquirem o aspecto em “roda de leme”, na coccidiodomicose observam-se esférulas contendo endósporos múltiplos que, nas suas formas mais imaturas, podem ser confundidas com as duas espécies atualmente reconhecidas causadoras da PCM (*P. brasiliensis* e *P. lutzi*)<sup>3</sup>. Ademais, as espécies de *Coccidioides* spp. são morfológicamente indistintas, sendo necessários métodos moleculares para sua determinação fidedigna<sup>11</sup>. Enquanto *C. immitis* é a espécie mais prevalente na América do Norte, *C. posadasii* é de maior importância no restante do continente, tendo áreas endêmicas no nordeste brasileiro, mais notadamente nos estados do Ceará, Piauí, Maranhão e Bahia<sup>9</sup>.

A NPCM apresenta o granuloma como sendo o padrão mais frequente de imagem, o que pode ajudar a diferenciá-la de outras causas de lesões cerebrais únicas ou múltiplas, embora seja pouco específico<sup>12</sup>. Na TC, esta lesão é hipodensa, com margens irregulares, realce periférico irregular de espessura variável, associado a edema perilesional. Na RM, normalmente apresenta sinal hipointenso predominante em T2, em decorrência do aumento da deposição de ferro, devido a elementos fúngicos e hemorragias<sup>13</sup>. Mais recentemente, pesquisadores brasileiros descreveram o “sinal da estrela de Belém”: um nódulo excêntrico mural, com realce pós-contraste, observado em lesões maiores que 1,2cm e que desaparece com o tratamento<sup>14</sup>.

Lesões expansivas múltiplas no parênquima cerebral (consideradas como “forma pseudotumoral”) são mais frequentes na NPCM, chegando em algumas casuísticas a 87,5% dos casos. Por isso os sintomas mais comuns são crises convulsivas e sinais neurológicos focais, com ou sem cefaleia<sup>7,15</sup>, tal como aconteceu com o nosso paciente. Já as infecções do SNC por coccidioidomicose manifestam-se mais como meningite, sendo o realce leptomeníngeo das cisternas basilares (91%) o achado de imagem mais comum, seguido da hidrocefalia (78%) e de anormalidades espinhais (86%). Por isso a clínica da coccidioidomicose é mais caracterizada por cefaleia holocraniana progressiva, distúrbios cognitivos e de marcha e, na ausência de intervenção terapêutica adequada, evolução para progressivo rebaixamento de nível de consciência<sup>11,16</sup>.

Outro método importante para confirmação diagnóstica das infecções fúngicas no SNC é a cultura. No entanto, as amostras podem ser inadvertidamente contaminadas por bactérias que diminuem a sensibilidade do teste, motivo pelo qual todos os meios de cultivo devem conter antibióticos<sup>9</sup>. *Paracoccidioides* spp. é um fungo de crescimento lento e a positividade das culturas pode levar de três a quatro semanas. Convém ressaltar que a suspeição prévia de PCM é crucial, sendo que o laboratório local deve ser avisado em relação ao tempo de cultivo das amostras, além de tomar as medidas de biossegurança cabíveis devido ao potencial risco biológico de manipulação desse fungo<sup>9</sup>.

O tratamento da NPMC deve levar em conta fatores como a disponibilidade dos fármacos no serviço, a experiência dos prescritores com as drogas ativas contra o fungo, o estado clínico e as comorbidades do paciente, bem como o grau de acometimento da doença<sup>1,17</sup>. Além disso, deve-se atentar para as particularidades de cada medicação, principalmente a sua biodisponibilidade

e penetração na barreira hematoencefálica. Nesse contexto, as sulfonamidas, particularmente a associação sulfametoxazol-trimetropim, têm sido usadas com maior frequência<sup>1</sup>. Outra opção adotada em nosso serviço é o fluconazol em doses elevadas (600 a 1.200mg/dia), pois também apresenta excelente penetração da barreira hematoencefálica e é amplamente disponível no Sistema Único de Saúde brasileiro. A anfotericina convencional e suas formulações lipídicas são reservadas para os estados mais graves<sup>18</sup>.

## CONCLUSÃO

O caso aqui relatado evidencia os desafios no diagnóstico da infecção pelo *Paracoccidioides* spp. no SNC em um paciente imunocompetente. Os sintomas são pouco específicos e semelhantes a outras doenças de diferentes etiologias, sejam elas infecciosas ou não. As imagens de processos expansivos no SNC em concomitância com achados radiográficos de acometimento pulmonar podem ser sugestivos de neoplasia metastática, sendo este o motivo imperativo de se realizar biópsias das lesões. O diagnóstico inicialmente estabelecido no nosso paciente, entretanto, foi um equívoco por ter sido exclusivamente histológico e ter sido atribuído a outro fungo patogênico. A concomitância de tuberculose pulmonar, outro achado relativamente frequente na prática clínica, também contribuiu para confundir o raciocínio diagnóstico. Todos esses percalços ocasionaram o retardo no tratamento adequado oferecido ao paciente, reforçando a importância de uma investigação mais abrangente incluindo a análise de fatores de risco epidemiológicos, a história clínica e a realização precoce de exames complementares e específicos.

*“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”*

## REFERÊNCIAS

1. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Telles FQ, Kono A, Paniago AMM, et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017. *Epidemiol Serv Saúde*. 2018;27(spe):e0500001. DOI: 10.5123/S1679-49742018000500001

2. Fagundes-Pereyra WJ, Carvalho GTC, Góes ADM, Silva FCL, Sousa AA. Paracoccidiodomicose do sistema nervoso central: análise de 13 casos. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2006;64(2a):269-76. DOI: 10.1590/S0004-282X2006000200018
3. Hahn RC, Hagen F, Mendes RP, Burger E, Nery AF, Siqueira NP, et al. Paracoccidiodomycosis: current status and future trends. *Clin Microbiol Rev.* 2022 Sep;35(4):e00233-21. DOI: 10.1128/cmr.00233-21
4. Cambuzzi E, Pêgas KL, Nascimento GBC, Silva JNAM, Zandoná NB, Kus WP, et al. Multifocal pseudotumorous form of neuroparacoccidiodomycosis in an immunocompetent patient: a clinicopathological review based on a case report. *Arq Bras Neurocir* 2021;40(2):e195-e9. DOI: 10.1055/s-0040-1719005
5. Schwartz S, Kontoyiannis DP, Harrison T, Ruhnke M. Advances in the diagnosis and treatment of fungal infections of the CNS. *Lancet Neurol.* 2018 Apr;17(4):362-72. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30030-9
6. Nathan CL, Emmert BE, Nelson E, Berger JR. CNS fungal infections: a review. *J Neurol Sci.* 2021 Mar;422:117325. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117325
7. Vilela MDC, Pedrosa VSP, Teixeira AL. Paracoccidiodomicose com comprometimento do sistema nervoso central: revisão sistemática da literatura. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009 Dec;42(6):691-7. DOI: 10.1590/S0037-86822009000600016
8. Quagliato Junior R, Grangeia TA, Massucio RA, Capitani EM, Rezende SM, Balthazar AB. Association between paracoccidiodomycosis and tuberculosis: reality and misdiagnosis. *J Bras Pneumol.* 2007 Jun;33(3):295-300. DOI: 10.1590/s1806-37132007000300011
9. Peçanha-Pietrobom PM, Tirado-Sánchez A, Gonçalves SS, Bonifaz A, Colombo AL. Diagnosis and treatment of pulmonary coccidiodomycosis and paracoccidiodomycosis. *J Fungi (Basel).* 2023;9(2):218. DOI: 10.3390/jof9020218
10. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Geertsma F, Hoover SE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidiodomycosis. *Clin Infect Dis.* 2016 Jul;63(6):e112-e46. DOI: 10.1093/cid/ciw360
11. Deus Filho A. Capítulo 2: coccidiodomicose. *J Bras Pneumol.* 2009 Sep;35(9):920-30. DOI: 10.1590/S1806-37132009000900014
12. Oliveira VF, Magri MMC, Levin AS, Silva GD. Systematic review of neuroparacoccidiodomycosis: the contribution of neuroimaging. *Mycoses.* 2023 Feb;66(2):168-75. DOI: 10.1111/myc.13525
13. Costa RS, Cruz Junior LCH, Souza SR, Ventura N, Corrêa DG. Insights into magnetic resonance imaging findings in central nervous system paracoccidiodomycosis: a comprehensive review. *Res Rep Trop Med.* 2023;14:87-98. DOI: 10.2147/RRTM.S391633
14. Santana LM, Peçanha PM, Falqueto A, Kruschewsky WLM, Grão-Velloso TR, Gonçalves SS, et al. "Star of Bethlehem sign" in the analysis of the evolution of brain lesions during and after treatment for neuroparacoccidiodomycosis. *Radiol Bras.* 2023 Jul/Aug;56(4):195-201. DOI: 10.1590/0100-3984.2023.0030
15. Rosa Junior M, Amorim AC, Baldon IV, Martins LA, Pereira RM, Campos RP, et al. Paracoccidiodomycosis of the central nervous system: CT and MR imaging findings. *Am J Neuroradiol.* 2019;40(10):1681-8. DOI: 10.3174/ajnr.A6203
16. Jackson NR, Blair JE, Ampel NM. Central nervous system infections due to coccidiodomycosis. *J Fungi.* 2019;5(3):54. DOI: 10.3390/jof5030054
17. Pedrosa VSP, Lyon AC, Araújo SA, Velloso JMR, Pedrosa ERP, Teixeira AL. Paracoccidiodomycosis case series with and without central nervous system involvement. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 Oct;45(5):586-90. DOI: 10.1590/S0037-86822012000500009
18. Almeida SM, Queiroz-Telles F, Teive HAG, Ribeiro CE, Werneck LC. Central nervous system paracoccidiodomycosis: clinical features and laboratorial findings. *J Infect.* 2004 Feb;48(2):193-8. DOI: 10.1016/j.jinf.2003.08.012