

## Descrição clínica de um caso de Criptococose associado a Linfoma Não Hodgkin de células B

Clinical description of a case of Cryptococose associated with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma

Descripción clínica de un caso de Criptocococo asociado con Linfoma No Hodgkin de células B

Lucas Ribeiro Souza<sup>1</sup>, Rodrigo Silveira de Almeida<sup>1</sup>, Camila Moreira Carvalho Dias<sup>1</sup>, Flávia de Lima Franco<sup>2</sup>, Isadora Letícia Ribeiro Melo<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Demonstrar uma abordagem de um paciente presumivelmente imunocompetente no início do trabalho, porém com diagnóstico de Linfoma tipo B não Hodgkin feito no decorrer do tratamento da Criptococose. **Detalhamento de caso:** O caso descrito trata-se de um paciente do sexo masculino, 48 anos, com diagnóstico de neurocriptococose, o qual apresentava sintomatologias principais de cefaleia intensa, hiporexia, confusão mental, prostração e picos febris. Ao exame físico, observou-se sinais de meninginismo associado a linfadenomegalia inguinal bilateral e esplenomegalia grau II, sem demais alterações. Perante a clínica foram solicitados exames laboratoriais e de imagem, os quais complementaram e auxiliaram para a conclusão diagnóstica de neurocriptococose. Posteriormente, foi instituído tratamento com anfotericina B e fluconazol, ambos endovenosos. **Considerações finais:** Por ser uma doença que afeta mais indivíduos imunodeficientes, principalmente HIV positivos, também acomete imunocompetentes, atingindo os pulmões variando desde sintomas insignificantes até quadros respiratórios prolongados. O paciente em questão apresentou boa evolução clínica ao tratamento, e segue em acompanhamento ambulatorial. Uma vez sendo uma patologia negligenciada, seriam necessárias informações para estudos mais especializados, levando ao diagnóstico precoce e, por conseguinte a uma conduta adequada e efetiva.

**Palavras-chave:** Criptococose, Linfoma não-hodgkin, Covid-19, Fluconazol, Anfotericina.

### ABSTRACT

**Objective:** To demonstrate an approach of a patient who was presumed immunocompetent at the beginning of the study, but with a diagnosis of non-Hodgkin type B lymphoma made during treatment of cryptococcosis. **Case details:** The case described is a 48-year-old male patient diagnosed with neurocryptococcosis, who presented major symptoms of severe headache, hyporexia, mental confusion, deterration and febrile peaks. On physical examination, signs of meninginism associated with bilateral inguinal lymphadenomegaly and grade II splenomegaly were observed, without further alterations. Laboratory and imaging tests were requested before the clinic, which complemented and assisted for the diagnostic conclusion of neurocryptococcosis. Subsequently, treatment was instituted with amphotericin B and fluconazole, both intravenous. **Final considerations:** Because it is a disease that affects more immunodeficient individuals, especially HIV positive, it also affects immunocompetent individuals, reaching the lungs ranging from insignificant symptoms to prolonged respiratory conditions. The patient in question presented good clinical evolution to treatment, and continues under outpatient follow-up. Once it is a neglected pathology, information would be needed for more specialized studies, leading to early diagnosis and, consequently, to an adequate and effective conduct.

**Keywords:** Cryptococcosis, Lymphoma non-Hodgkin, Covid-19, Fluconazole, Amphotericin.

<sup>1</sup> Santa Casa de Misericórdia de Passos (SCMP), Passos - MG.

<sup>2</sup> Universidade do José Rosário Vellano (UNIFENAS). Alfenas - MG.

## RESUMEN

**Objetivo:** Demostrar un abordaje de un paciente que se presumía inmunocompetente al inicio del estudio, pero con un diagnóstico de linfoma no Hodgkin tipo B realizado durante el tratamiento de cryptococosis.

**Detalles del caso:** El caso descrito es un paciente varón de 48 años diagnosticado de neurocriptococosis, que presentaba síntomas importantes de cefalea severa, hiporexia, confusión mental, desterración y picos febriles. En la exploración física se observaron signos de meninginismo asociados a linfadenomegalia inguinal bilateral y esplenomegalia grado II, sin alteraciones adicionales. Se solicitaron pruebas de laboratorio e imágenes ante la clínica, que complementaron y ayudaron para la conclusión diagnóstica de la neurocriptococosis. Posteriormente, se instituyó el tratamiento con ampotericina B y fluconazol, ambos intravenosos. **Consideraciones finales:** Debido a que es una enfermedad que afecta a individuos más inmunodeficientes, especialmente VIH positivos, también afecta a individuos inmunocompetentes, llegando a los pulmones que van desde síntomas insignificantes hasta afecciones respiratorias prolongadas. El paciente en cuestión presentó una buena evolución clínica al tratamiento, y continúa bajo seguimiento ambulatorio. Una vez que se trata de una patología desatendida, se necesitaría información para estudios más especializados, que conduzcan a un diagnóstico precoz y, en consecuencia, a una conducta adecuada y eficaz.

**Palabras clave:** Criptococosis, Linfoma no-hodgkin, Covid-19, Fluconazol, Anfotericina.

## INTRODUÇÃO

A Criptococose, doença fúngica sistêmica, é causada por *Cryptococcus spp.* (*C. neoformans* ou *C. gattii*), sendo o *C. neoformans* o principal responsável pela infecção. A epidemiologia demonstra maior prevalência em regiões tropicais e subtropicais, podendo apresentar um quadro clínico agudo, subagudo e crônico. Tal doença afeta mais indivíduos imunodeficientes, principalmente HIV positivos, mas pode também acometer indivíduos imunocompetentes, sendo afetados respectivamente o primeiro grupo por *C. neoformans* e *C. gattii* (NYAZIKA TK, et al., 2018; LIMA AC, et al., 2017).

Este tipo de fungo tem tropismo principalmente pelo Sistema Nervoso Central (SNC), causando episódio de meningoencefalite, contudo, o foco primário são os pulmões, com período de incubação de 6 meses, possuindo disseminação por meio da via hematogênica, podendo acometer pele, olhos e próstata (NYAZIKA TK, et al., 2018; RIBEIRO AS e CERQUEIRA CTR, 2019).

A taxa de mortalidade é alta nesta patologia, sendo a segunda causa de mortalidade por micoses sistêmicas no Brasil, além de ser responsável por 15% da mortalidade no grupo de paciente portadores do vírus da imunodeficiência humana (RUDNIK CRB, et al., 2015).

Dada a relevância desta doença, principalmente em pacientes imunocomprometidos, e a escassez de informações, uma vez que a neurocriptococose tornou-se notificação compulsória apenas em 2020 (RUDNIK CRB, et al., 2015).

O objetivo deste estudo foi demonstrar uma abordagem de um paciente presumivelmente imunocompetente no início do trabalho, porém com diagnóstico de Linfoma tipo B não Hodgkin feito no decorrer do tratamento da Criptococose.

## DETALHAMENTO DE CASO

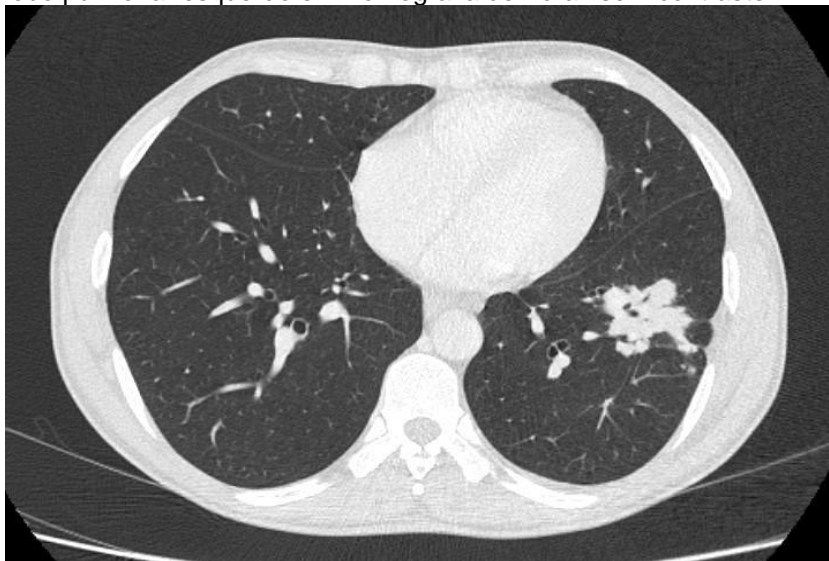
Este é um estudo de caso apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Parecer 5.374.170 e CAAE 57863422.9.0000.8043), tendo a concordância do paciente com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Paciente masculino, 48 anos, morador de zona rural, portador de hipotireoidismo, com quadro de cefaleia intensa holocraniana, principalmente em região occipital, associada a hiporexia, confusão mental, prostração e picos febris de 39°C há 20 dias, sem resposta a analgésicos orais e endovenosos. Foi admitido ao serviço de emergência com quadro descrito para investigação neurológica e infecciosa.

Ao exame físico, observou-se sinais de meninginismo associado a linfadenomegalia inguinal bilateral e esplenomegalia grau II, tendo demais sistemas e sinais vitais sem alterações. Foram solicitados rastreio infeccioso laboratorial, radiografia de tórax, Tomografia de Crânio (TC) sem contraste e punção com análise de líquido (bioquímica, citologia e pesquisa de fungos).

Durante avaliação de exames, paciente apresentava rotina laboratorial sem alterações de função renal, eletrólitos (Sódio, potássio e magnésio) e sem alterações infecciosas (Hemograma e proteína C reativa). Observado na radiografia de tórax nos cortes posteroanterior e perfil uma lesão espiculada de cerca de 3 cm em região de lobo médio de pulmão esquerdo. Foi solicitado tomografia de tórax sem contraste após posterior análise de radiografia, evidenciando uma massa espiculada em região de transição de ápice e lobo médio de pulmão esquerdo, com formações expansivas sólidas, de contornos irregulares associada a pequenos nódulos irregulares dispersos no parênquima pulmonar intersticialmente, sugestivos de neoplasia (**Figura 1**).

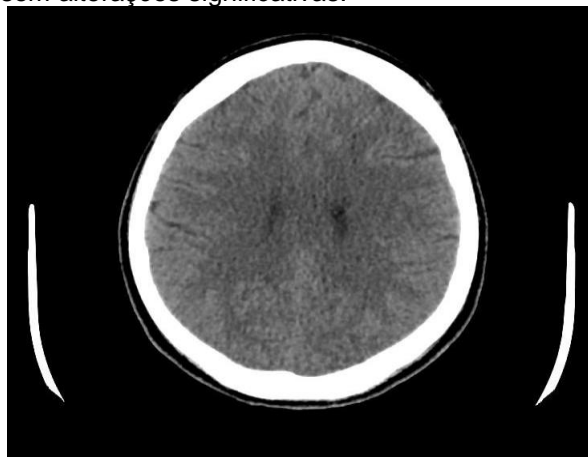
**Figura 1** - Presença de formação expansiva irregular hiperdensa em lobo pulmonar esquerdo em Tomografia de Tórax sem contraste.



**Fonte:** Souza LR, et al., 2022; imagens extraídas do sistema de radiologia, com a devida autorização do paciente.

Foi realizado tomografia de crânio sem contraste devido às alterações neurológicas, porém não se observou alteração aguda no exame de imagem.

**Figura 2** - Tomografia de Crânio sem contraste sem alterações significativas.



**Fonte:** Souza LR, et al., 2022; imagens extraídas do sistema de radiologia, com a devida autorização do paciente.

A análise do líquido revelou celularidade de  $60/\text{mm}^3$  de leucócitos, com predomínio de linfócitos, hiperproteinorraquia, hipoglicorraquia e lactato de  $2,9\text{mmol/L}$ .

Foram iniciados analgésicos endovenosos (Dipirona e Tramadol) associado a antibioticoterapia empírica com Ceftriaxone e antiretroviral empírico Aciclovir, enquanto se aguardava a pesquisa de fungos e cultura do líquido. Após pesquisa positiva para fungos e ausência de crescimento bacteriano em cultura, foi realizado pesquisa direta de fungos, demonstrando presença de estruturas com morfologia de *Cryptococcus sp.*

Suspensos tratamentos empíricos e iniciados Fluconazol endovenoso associado a Anfotericina B 50mg endovenosa 24/24 horas.

Após 4 dias de tratamento iniciado, paciente apresentou quadro de confusão mental, extremidades frias, cefaleia holocraniana intensa e rebaixamento do nível de consciência associado a bradicardia, sendo levado à sala de emergência. Durante estabilização do quadro, foi necessário a introdução de Dobutamina 5 mg/hora, restabelecendo perfusão periférica e frequência cardíaca em 4 dias. Houve suspensão de Dobutamina e retorno aos cuidados em enfermaria.

Durante o decorrer de 13 dias do tratamento com antimicrobianos citados, paciente evoluiu com piora de função renal e alteração de enzimas hepáticas específicas, evoluindo creatinina basal de 0,5 mg/dl para 1,4 mg/dl, além de enzima Alanina Aminotransferase (ALT) de 19 U/L para 165 U/L. Foi optado então pela suspensão do Fluconazol e Anfotericina B, sendo iniciado Anfotericina B Complexo Lipídico 200 mg endovenosa de 24/24 horas apenas, associado a vigilância hepática e renal. Houve o retorno aos valores basais de creatinina e ALT.

Com a estabilização do quadro, prosseguiu-se com a biópsia de linfadenomegalia inguinal, sendo demonstrado no estudo anatomopatológico doença linfoproliferativa, sugerindo avaliação da peça com estudo de imunohistoquímica.

Após 22 dias de tratamento hospitalar, paciente apresentou tremores de extremidades, calafrios, picos febris de  $39^\circ\text{C}$  e aumento de Proteína C Reativa, sem alterações importantes em hemograma, sendo iniciado empiricamente Cefepime por 7 dias. Foi solicitado pesquisa de antígeno SARS-CoV-2 em swab nasal, sendo positivo para o vírus.

Paciente seguiu em acompanhamento em Enfermaria de Isolamento da Covid por 21 dias sem necessidade de oxigenioterapia complementar.

Durante o isolamento do paciente em unidade de tratamento de SARS-CoV-2, paciente apresentou picos febris e piora do quadro clínico (prostração e cefaleia), sendo iniciado Meropenem por 7 dias.

Coletado novo Líquor Cefalorraquidiano para controle de neurocriptococose no trigésimo dia de Anfotericina B Complexo Lipídico, sendo positiva a pesquisa para fungos. Optamos pelo aumento de dose de Anfotericina B Complexo Lipídico para 300 mg ao dia.

No quadragésimo terceiro dia de Anfotericina B Complexo Lipídico, com novo Líquor Cefalorraquidiano para controle de neurocriptococose, manteve-se positiva a pesquisa para fungos. Optamos pelo aumento de Anfotericina B Complexo Lipídico para 400 mg ao dia associado ao retorno de Fluconazol 200 mg via endovenosa de 12 em 12 horas.

Foi solicitado avaliação da equipe de Hematologia devido ao resultado de imuno-histoquímica de Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, sendo optado pelo controle de neurocriptococose antes de iniciar tratamento oncológico.

Devido ao aumento de transaminases hepáticas após início de Fluconazol (ALT 171), o Fluconazol endovenoso foi suspenso, mantendo apenas o tratamento com Anfotericina B Complexo Lipídico.

Coletado novo Líquor Cefalorraquidiano para controle de neurocriptococose no sexagésimo quinto dia de Anfotericina B Complexo Lipídico, sendo optado por controle de neurocriptococose de forma ambulatorial com esquema de antifúngico endovenoso em hospital, associado a acompanhamento no ambulatório de doenças oncológicas.

Durante acompanhamento ambulatorial, foram solicitados exames de rastreamento para início de tratamento, sendo um deles a biópsia de medula óssea, demonstrando apenas infiltrado mononuclear com fibrose no exame anatomopatológico e infiltração medular por Linfoma não Hodgkin B difuso rico em T/Histiócitos.

Foi optado por início de esquema Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona (RCHOP), com boa resposta clínica e laboratorial, diminuindo os picos febris e a hepatoesplenomegalia do paciente. Paciente segue em acompanhamento.

## DISCUSSÃO

A criptococose, descrita no caso acima, causada por um fungo encapsulado, possui maior prevalência em áreas urbanas, predominando nas regiões com temperatura mais elevada (TEODORO DT, et al., 2021; LIMA SRT, et al., 2021). O criptococo (especialmente da espécie *neoformans*) pode ser encontrado em excretas de aves com alto teor de nitrogênio, principalmente de pombos, enquanto a espécie *gatti* é mais frequentemente identificada em madeira em decomposição, oco de árvores, restos vegetais de eucalipto e de diversas espécies de árvores tropicais (RIBEIRO AS e CERQUEIRA CTR, 2019).

O foco de infecção primária ocorre por meio da inalação do fungo no meio ambiente, acometendo os pulmões, podendo resultar desde em uma infecção assintomática até um quadro clínico de via aérea inferior, como grave pneumonia. Além disso, há a contaminação por via hematogênica, podendo afetar o SNC e outros órgãos (NYAZIKA TK, et al., 2018; LIMA SRT, et al., 2021). O paciente habitava em zona rural, não apresentando nenhuma comorbidade que o torna suscetível à doença.

As principais características clínicas desta patologia incluem meningoencefalite subaguda ou crônica, cursando com cefaleia intensa e sinais meníngeos que podem estar presentes, além de febre, convulsões, sintomas visuais, alterações do estado mental e déficit neurológico focal. (LIMA AC, et al., 2017; LIMA SRT, et al., 2021; DUARTE SBL, et al., 2017).

Já em indivíduos imunocompetentes, a infecção pode afetar apenas os pulmões variando desde sintomas insignificantes até quadros respiratórios prolongados com tosse seca, dispneia, dor pleurítica, dentre outros. (LIMA AC, et al., 2017; RIBEIRO AS e CERQUEIRA CTR, 2019). No relato acima, o doente apresentou manifestações clínicas condizentes com a infecção pelo criptococo, sendo elas: cefaleia, confusão mental, prostração, febre alta e sinais de meningismos.

Episódios de criptococose com ausência de comorbidades, mas com sintomas típicos, ou fatores de risco não identificáveis, como exemplo HIV negativo ou indivíduos não transplantados, podem por sua vez atrasar o tratamento, resultando em um pior prognóstico (GOMES ATM, et al., 2021). Para os quadros de meningoencefalite, geralmente o líquido apresenta discreto aumento de leucócitos com predomínio linfocitário, proteinorraquia aumentada e glicorraquia reduzida. (LIMA AC, et al., 2017; HELLER HM, et al., 2020).

A investigação para confirmar a etiologia pode ser realizada por meio de cultura com pesquisa direta ou estudo histopatológico em amostras de líquido, sangue, escarro ou outros tecidos aparentemente infectados, constatando a presença de levedura (LIMA AC, et al., 2017; TEODORO DT, et al., 2021). Outra forma de análise do fungo seria a coloração com tinta nanquim, teste de látex e cultura Sabouraud (LIMA AC, et al., 2017).

Os exames solicitados para elucidação diagnóstica demonstraram aumento de leucócitos, com predomínio de linfócitos, hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia, sendo, portanto concordantes aos descritos na literatura. Além disso, apresentou pesquisa direta para fungos positiva e presença de estruturas com morfologia de criptococcus. Ademais, o líquido quando relacionado ao nível de consciência rebaixado e aos baixos níveis de glicose, pode ser um fator de mau prognóstico (LIMA SRT, et al., 2021)

Para casos diagnosticados, a realização de exames radiológicos é essencial para identificação de criptococomas ou sinais de hidrocefalia (LIMA AC, et al., 2017). A visualização de áreas com infartos em TC ou ressonância magnética, há a contribuição no diagnóstico sindrômico (HELLER HM, et al., 2020). Além disso, os achados principais na radiografia simples e tomografia de tórax seriam: nódulos e massas (mais comuns em pacientes HIV negativos), consolidação do espaço aéreo e padrão intersticial (mais comum em pacientes HIV positivos) (RIBEIRO AS e CERQUEIRA CTR, 2019).

No caso descrito observou-se tanto na radiografia quanto na tomografia de tórax a presença de uma massa espiculada em região de transição de ápice e lobo médio de pulmão esquerdo. Enquanto na TC de crânio não foram constatadas alterações agudas. É essencial a eliminação de outros tipos de diagnósticos, tais como tuberculose, carcinoma brônquico, meningite bacteriana ou virótica, manifestações cutâneas e sistêmicas (RIBEIRO AS e CERQUEIRA CTR, 2019; GOMES ATM, et al., 2021).

A respeito do tratamento, a literatura preconiza o uso de anfotericina B e fluconazol endovenosos por meses, sendo o uso de anfotericina B indicado por 4 semanas, associado ou não a flucitosina, necessitando repetidas punções lombares para confirmar a ausência de fungos do líquor e monitorização da hidrocefalia (LIMA AC, et al., 2017). Posteriormente há a consolidação do tratamento com fluconazol por 8 semanas, seguido da manutenção com baixa dose por um período de 6 a 12 meses (LIMA AC, et al., 2017; BRAMBILLA VR, et al., 2020).

Quando estas terapias fúngicas não estiverem disponíveis, como nos países em desenvolvimento, a monoterapia com fluconazol com altas doses seria uma opção (NUNES TR, et al., 2021). O acompanhamento laboratorial periódico com especialista deve ser realizado junto aos exames de imagem para averiguar a evolução do quadro e possível cura (RIBEIRO AS e CERQUEIRA CTR, 2019). O paciente foi tratado com fluconazol e anfotericina B, respectivamente endovenosos.

Contudo, após início do tratamento, paciente evoluiu com confusão mental, extremidades frias, cefaleia holocraniana intensa e rebaixamento do nível de consciência associado a bradicardia, e após alguns dias apresentou piora de função renal e alteração de enzimas hepáticas específicas. Segundo Teodoro DT, et al. (2021), as complicações devido ao uso destes medicamentos são nefrotoxicidade, elevação de aminotransferases, neutropenia, toxicidade hematológica, creatinina elevada, anemia, hipocalcemia e infecções oportunistas, logo, a importância dos cuidados intensivos perante ao tratamento. Além disso, pode ocorrer um distúrbio hidroeletrólítico, afetando por exemplo os cardiomiócitos, resultando em prolongamento na repolarização refletido no eletrocardiograma por depressão de ST-T e presença de ondas U e, posteriormente aumento do intervalo QT (PIMENTA LOS, et al., 2020).

A Covid-19 além de causar danos alveolares, promove uma imunossupressão e diminuição das células TCD4+ e TCD8+, tornando esses indivíduos mais susceptíveis a infecções oportunistas fúngicas (RUDNIK CRB, et al., 2020). Diante à pandemia da Covid-19, a suspeição dessa patologia frente a sintomatologias respiratórias ou piora clínica de pacientes que já estavam tratando alguma outra doença deve sempre ser colocada em pauta (HELLER HM, et al., 2020). De acordo com as características clínicas iniciais do paciente relatado e sua evolução clínica, percebe-se que a Covid-19 é um diagnóstico coincidente e até mesmo tenha ocorrido pelo quadro debilitado em que o paciente se encontrava devido a infecção fúngica que estava sendo tratada.

Segundo Wang RY, et al. (2017), estudos abordando as infecções criptocócicas em doenças hematológicas são raros, e estes concluem que tanto as condições malignas quanto as não malignas são fatores de risco para a infecção. Há relatos na literatura de pacientes em tratamento imunossupressor para neoplasias hematológicas, os quais podem como consequência favorecer a um maior risco para criptococose, acometendo principalmente o pulmão e o SNC, devido a maior incidência dessa patologia em paciente usuários crônicos de corticoide, portadores de doença reumatológicas, transplantados e diabéticos (NUNES TR, et al., 2021; WANG RY, et al., 2017).

Ainda assim, a presença do Linfoma Não Hodgkin pode contribuir, mesmo sem a terapia imunossupressora, com o aparecimento desta infecção oportunista (CASTRALLI HA, et al., 2021). No caso presente, a neoplasia que o paciente era portador poderia ser um dos fatores de risco que teria contribuído para o surgimento da neurocriptococose.

O tratamento com o fluconazol pode causar hepatotoxicidade, contudo, com baixas taxas de elevação das aminotransferases, propondo que casos graves sejam raros (SCHMITT JV, et al., 2013). Desta maneira, por ser hepatotóxicos, ao iniciar a terapia com esta medicação, a monitorização da função hepática é importante, sendo necessária a solicitação laboratorial das enzimas hepáticas alanina aminotransferase, aspartato

aminotransferase, gama-glutamilttransferase e fosfatase alcalina, avaliando, se alterados, a possibilidade de alterar a dose desta medicação (SILVA RS, et al., 2021). Mediante a alteração laboratorial apresentada pelo paciente devido ao uso do fluconazol, o mesmo foi suspenso temporariamente.

Medidas para melhorar o tratamento com antifúngicos incluem registrar antifúngicos em países sub e não desenvolvidos, melhorar estimativa de vida em meningite criptocócica, incluir todos as drogas utilizadas na terapêutica na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde, otimizar o tratamento já existente, estimular pesquisa a respeito de novos tratamentos (LIMA SRT, et al., 2021).

Após o diagnóstico de Linfoma não Hodgkin do paciente, entende-se que esta doença poderia ser a responsável pela imunossupressão do mesmo, tornando-o susceptível a infecções oportunistas e até mesmo dificultando a melhora clínica e a resposta às terapias propostas para a doença fúngica. Como já descrito, a criptococose acomete mais regiões tropicais e subtropicais, e desse modo, países pouco desenvolvidos, tornando-se uma doença negligenciada, ou seja, com pouca notificação compulsória. Por consequência, há poucos dados epidemiológicos acerca dos indivíduos acometidos, sendo necessária uma coleta de informações mais ampla, associada ao diagnóstico mais precoce, estudos mais aprofundados sobre a patologia, obtendo informações que auxiliam na prevenção e condutas terapêuticas mais eficientes.

## REFERÊNCIAS

1. BRAMBILLA VR, et al. Relato de um caso típico de criptococose cutânea primária em paciente imunocompetente- uma entidade rara e distinta. *Diagn. Tratamento*, 2020; 20-24.
2. CASTRALLI HA, et al. Criptococose disseminada em linfoma não hodgkin recidivado: relato de caso. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2021; 43: 1.
3. DUARTE SBL, et al. Magnetic resonance imaging findings in central nervous system cryptococcosis: comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *Radiol Bras.*, 2017; 50(6).
4. GOMES ATM, et al. Manifestações dermatológicas associadas ao HIV: uma revisão de literatura. *Revista de Ensino, Ciência e Inovação em Saúde*, 2021; 2(1): 1-8.
5. HELLER HM, et al. Case 40-2020: A 24-year-old male with a headache and Covid-19. *New England Journal of medicine*, 2020; 383 (26): 2572-2580.
6. LIMA AC, et al. Neurocriptococose por *Cryptococcus gattii* resistente a fluconazol em imunocompetente. *Rev Soc Bras Clin Med*, 2017; 15(2):124-6.
7. LIMA SRT, et al. Neurocriptococose em paciente imunocompetente: um relato de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(5): e7287.
8. NUNES TR, et al. Cryptococcal Meningitis in an HIV-Negative Puerperal Woman. *Case Rep Infect Dis*, 2021.
9. NYAZIKA TK, et al. Epidemiology and etiologies of cryptococcal meningitis in Africa, 1950–2017: protocol for a systematic review. *BMJ Open*, 2018; 8(e020654): 1-4.
10. PIMENTA LOS, et al. Vasculite do sistema nervoso central secundária a Neurocriptococose – Relato de Caso. *Vittalle*, 2020; 32(2): 173-179.
11. RIBEIRO AS, CERQUEIRA CTR. Criptococose disseminada em paciente imunocompetente: Relato de Caso. *Rev. UNINGÁ, Maringá*, 2019; 56(4): 164-170.
12. RUDNIK CRB, et al. Achados Epidemiológicos de Neurocriptococose em Pacientes Imunocompetentes: Relato de Casos de um Hospital Público de Joinville, Brasil. *Rev. epidemiol. Controle infecç*, 2020; 10(3): 1-11.
13. SCHMITT JV, et al. Aspectos gerais das interações medicamentosas com antifúngicos sistêmicos em um estudo amostral retrospectivo. *An Bras Dermatol*, 2013; 88(3): 482-5.
14. SILVA RS, et al. Interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais. *J Bras Patol Med Lab*, 2021; 57: 1-15.
15. SONG G, et al. Co-infecções fúngicas associadas à pandemia global de COVID-19: uma perspectiva clínica e diagnóstica da China. *Micopatologia*, 2020; 1-8.
16. TEODORO DT, et al. Neurocriptococose: uma doença que não abre espaço para negligência em pacientes HIV positivos. *Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza*, 2021; 1.
17. WANG RY, et al. Cryptococcosis in patients with hematological diseases: a 14-year retrospective clinical analysis in a Chinese tertiary hospital. *BMC infectious diseases*, 2017; 17(1): 463.