

Diagnóstico de criptococose pulmonar simulando quadro clínico de neoplasia em paciente imunocompetente na Amazônia brasileira: relato de caso

Diagnosis of pulmonary cryptococcosis simulating neoplasia in an immunocompetent patient in the Brazilian Amazon: case report

Diagnóstico de criptococosis pulmonar simulando una neoplasia en un paciente inmunocompetente de la Amazonia brasileña: presentación de un caso

DOI:10.34119/bjhrv7n2-199

Originals received: 02/26/2024

Acceptance for publication: 03/11/2024

Gabriel Pereira Ávila

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Endereço: Rod. Josmar Chaves Pinto, km 02, Macapá – Amapá

E-mail: gabrielavila4@hotmail.com

Matheus Gouveia Lourenço

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Endereço: Rod. Josmar Chaves Pinto, km 02, Macapá – Amapá

E-mail: mgouveia001@gmail.com

Emanuel Veríssimo Figueiredo

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Endereço: Rod. Josmar Chaves Pinto, km 02, Macapá – Amapá

E-mail: emanuelvfi@gmail.com

Luane Magalhães Pinheiro

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Endereço: Rod. Josmar Chaves Pinto, km 02, Macapá – Amapá

E-mail: luanemp20@yahoo.com.br

Henaiana Solanne Lucien da Silva

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Endereço: Rod. Josmar Chaves Pinto, km 02, Macapá – Amapá

E-mail: henaiana@yahoo.com.br

Elza Maria Rezende de Almeida

Mestra em Ensino em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Endereço: Rod. Josmar Chaves Pinto, km 02, Macapá – Amapá

E-mail: elzar_ap@yahoo.com.br

RESUMO

Criptococose é uma doença infecciosa de distribuição mundial, causada pelo fungo encapsulado *Cryptococcus* spp. O sítio mais comumente afetado é o sistema nervoso central (criptococose meningoencefálica) e o sistema respiratório (criptococose pulmonar), ainda, sua manifestação é mais frequente em paciente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O presente estudo relatou um caso clínico de criptococose pulmonar em um paciente do sexo masculino, 72 anos, procedente da cidade de Afuá - PA, que esteve internado em hospital público na cidade de Macapá - AP. Se justifica a realização deste relato pelo reconhecimento do quadro clínico da referida patologia ser variável e por ser semelhante a outras doenças, causando em muitos casos, o equívoco diagnóstico. Neste trabalho, devido a suspeita inicial de neoplasia pulmonar, foi decidido realizar procedimento de videopleuroscopia, e em seguida, análise microscópica da peça colhida, com visualização de focos de infiltrado inflamatório com caracteres de *Cryptococcus* spp. Porém, somente o resultado do estudo complementar de imuno-histoquímica confirmou a criptococose pulmonar: com antígeno AE1AE3 negativo, CD68 positivo em histiócitos e marcadores Grocott e Mucicarmim positivo em microorganismos. Inicou-se a terapia com fluconazol, e posteriormente, foi utilizado anfotericina B desoxicolato. A evolução clínica do paciente foi satisfatória, obtendo sua alta hospitalar com ausência de sintomas.

Palavras-chave: pneumopatias fúngicas, *Cryptococcus* spp, imunocompetência.

ABSTRACT

Cryptococcosis is an infectious disease with worldwide distribution, caused by the encapsulated fungus *Cryptococcus* spp. The most commonly affected site is the central nervous system (meningoencephalic cryptococcosis) and the respiratory system (pulmonary cryptococcosis), and its manifestation is more frequent in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. This study reports a clinical case of pulmonary cryptococcosis in a 72-year-old male patient from the city of Afuá - PA, who was admitted to a public hospital in the city of Macapá - AP. This report is justified by the fact that the clinical picture of this pathology varies and is similar to other diseases, often causing misdiagnosis. In this study, due to the initial suspicion of pulmonary neoplasia, it was decided to carry out a videopleuroscopy procedure, followed by microscopic analysis of the specimen collected, with visualization of foci of inflammatory infiltrate with characteristics of *Cryptococcus* spp. However, only the result of the complementary immunohistochemistry study confirmed pulmonary cryptococcosis: with negative AE1AE3 antigen, positive CD68 in histiocytes and positive Grocott and Mucirnamim markers in microorganisms. Therapy with fluconazole was started, followed by amphotericin B deoxycholate. The patient's clinical course was satisfactory and he was discharged from hospital with no symptoms.

Keywords: pneumopathies fungal, *Cryptococcus* spp, immunocompetence.

RESUMEN

La criptococosis es una enfermedad infecciosa mundial causada por el hongo encapsulado *Cryptococcus* spp. El sitio más comúnmente afectado es el sistema nervioso central

(criptococosis meningoencefálica) y el sistema respiratorio (criptococosis pulmonar), y su manifestación es más frecuente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El presente estudio relata un caso clínico de criptococosis pulmonar en un paciente de sexo masculino, de 72 años de edad, oriundo de la ciudad de Afuá - PA, que fue internado en un hospital público de la ciudad de Macapá - AP. Este relato se justifica por el hecho de que el cuadro clínico de esta patología es variable y semejante a otras enfermedades, causando muchas veces diagnósticos erróneos. En este estudio, debido a la sospecha inicial de neoplasia pulmonar, se decidió realizar un procedimiento de videopleuroscopia, seguido de análisis microscópico de la muestra, que mostró focos de infiltrado inflamatorio con las características de *Cryptococcus* spp. Sin embargo, sólo el resultado del estudio complementario de inmunohistoquímica confirmó la criptococosis pulmonar: con antígeno AE1AE3 negativo, CD68 positivo en histiocitos y marcadores Grocott y Mucicarmim positivos en microorganismos. Se inició tratamiento con fluconazol y posteriormente con anfotericina B desoxicolato. La evolución clínica del paciente fue satisfactoria y fue dado de alta sin síntomas.

Palabras clave: neumopatías fúngicas, *Cryptococcus* spp, inmunocompetencia.

1 INTRODUÇÃO

A criptococose, doença infecciosa conhecida também como Torulose, Blastomicose europeia e Busse-Buschke, é distribuída globalmente e originada pelo fungo encapsulado do gênero *Cryptococcus* spp., pertencente à família Tremellaceae. Esta afecção afeta seres humanos, animais domésticos e selvagens, sendo esse primeiro provocado principalmente pelas espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (KWON-CHUNG, 2014; MAZIARZ, 2016).

No ambiente, essas espécies de *Cryptococcus* spp. são comuns em excrementos de aves, solo contaminado e cavidades de árvores, especialmente em climas quentes, como nas zonas tropicais e subtropicais (KWON-CHUNG, 2014; MAZIARZ, 2016). No Brasil, a criptococose é endêmica nas regiões Norte e Nordeste, acometendo principalmente crianças e adultos jovens. O fungo *C. neoformans* foi encontrado em eucaliptos, plantas nativas e tocas de tatu no Nordeste, enquanto o *C. gattii* em espécies de eucaliptos e plantas amazônicas (BARBOSA JUNIOR et al., 2013; SCHÜTZ, 2021).

Quanto à apresentação clínica da doença, esta varia conforme a região afetada, sendo o sistema nervoso central (SNC) e os pulmões os sítios de maior acometimento. A criptococose pulmonar é assintomática em até 50% dos casos, mas pode haver sintomas pulmonares, tais como tosse (22,3%), hemoptise/expectoração (6%), dor torácica (10,4%), febre (23%) e, em alguns casos, insuficiência respiratória aguda. Por outro lado, os sintomas relacionados ao SNC podem-se apresentar sob forma meningoencefálica, manifestando-se através de cefaleia, confusão, náuseas, vômitos, deficiência visual e auditiva (CHANG, 2021).

A via típica de infecção humana pelo *Cryptococcus* spp. ocorre pela inalação de propágulos infecciosos, como células de leveduras mal encapsuladas ou basidiósporos, depositados nos alvéolos pulmonares provenientes de reservatórios ambientais (MAZIARZ, 2016; XIN, 2022). As células podem ser eliminadas pelo sistema imunológico ou causar infecção pulmonar latente, com o potencial de resultar em infecção pulmonar isolada ou disseminação hematogênica para o SNC, sistema músculo-esquelético, pele e tecidos moles, dependendo da resposta imunológica do hospedeiro (HOWARD-JONES, 2022; KOHNO, 2015).

A patologia causada pelo *C. neoformans* é predominantemente identificada em indivíduos imunocomprometidos, embora também seja registrada em algumas pessoas que não manifestam deficiências imunológicas conhecidas. Em contrapartida, a espécie *C. gattii* foi considerada um patógeno em pacientes aparentemente imunocompetentes (KASSAZA, 2022), podendo em casos raros ocorrer a coexistência de criptococose pulmonar e câncer central de pulmão (YAO et al., 2020).

Alguns sinais da doença podem se assemelhar a neoplasias, doenças pulmonares infiltrativas e até mesmo tuberculose, o que pode resultar em atrasos no diagnóstico, especialmente em pacientes imunocompetentes. Em indivíduos sem comprometimento imunológico, a apresentação pode ser como um criptococoma isolado (HOWARD-JONES, 2022; MAZIARZ, 2016), quadros estes, pouco comuns na prática clínica.

Neste contexto, o relato de caso exposto no presente trabalho chama a atenção para um caso de criptococose pulmonar em paciente imunocompetente, mostrando a dificuldade na interpretação de manifestações clínicas e fechamento de diagnóstico diferencial, uma vez que existem quadros clínicos semelhantes em outras patologias.

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), e aprovado sob nº CAAE 74891023.1.0000.0003. O participante deste estudo concedeu a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), enquanto a Direção da Instituição Hospitalar afiliada à UNIFAP emitiu o Termo de Anuência.

2 RELATO DO CASO

Paciente A.S.L, sexo masculino, 72 anos, procedente de Afuá, no estado do Pará, profissão de laminador, viúvo, tabagismo social (sem carga tabágica precisa). Previamente hígido, apresentou sintomatologia inicial de tosse secretiva de aspecto hialino e, posteriormente, purulento associada a quadro de episódios febris esporádicos não aferidos. Ao

buscar e receber atendimento em serviço de urgência e emergência, o quadro foi conduzido como síndrome gripal de seguimento ambulatorial.

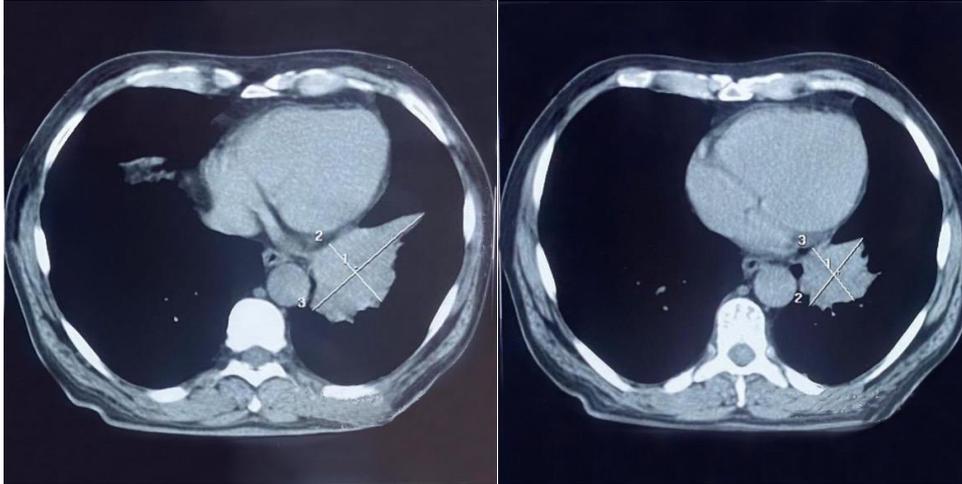
Após um mês, acrescido ao quadro clínico citado anteriormente, evoluiu com hemoptise, cefaleia holocraniana, sintomas urinários (jato fraco e disúria) e perda ponderal não intencional (cerca de 8kg em um mês). Então, o paciente se deslocou para Macapá, no estado do Amapá, e deu entrada no hospital de emergência Dr. Osvaldo Cruz no dia 26 de maio de 2023, apresentando as queixas anteriormente citadas. Assim, foi realizada a internação e a solicitação de exames laboratoriais e radiológicos para investigação etiológica minuciosa.

A princípio, aventou-se as hipóteses de doença oncológica ou doença infecciosa. Aos exames laboratoriais, apresentou leucocitose de $11.500/\text{mm}^3$, com neutrofilia de $6.900/\text{mm}^3$, proteína C reativa de 31,3 mg/L e sódio sérico de 125 mmol/L. Além disso, sorologias não reagentes para HIV 1 e 2, hepatite C e B e VDRL. Também se obteve os resultados de antígeno prostático específico (PSA) total de 49,78 ng/mL, PSA livre de 2,36 ng/mL, relação total/livre 5%; e por fim pesquisa de bacilo ácido-álcool resistente (BAAR) negativa.

Foram realizadas radiografia de tórax em incidência pósterio-anterior que revelaram exiguidade de achados específicos. No entanto, a tomografia computadorizada de tórax sem contraste (Imagem 1), realizada no dia 02 de junho de 2023, apresentou achado de massa homogênea com contornos espiculados medindo 98 x 53 mm no lobo inferior do pulmão esquerdo com possibilidade de diagnóstico de carcinoma pulmonar. Além disso, diante das queixas urinárias associadas a fatores de risco e PSA aumentado, foi realizado uma ultrassonografia da próstata que evidenciou forma lobulada determinando abaulamento do assoalho vesical, dimensões aumentadas e textura homogênea e de peso 77,1 g.

Imagem 1: Imagens do toráx do paciente produzidas através de tomografia computadorizada sem contraste na janela mediastinal, apresentando massa pulmonar homogênea representada por área hipodensa, com borda bem definida e de contorno irregular, medindo 98 x 53mm.

Imagem 1: Imagens do toráx do paciente produzidas através de tomografia computadorizada sem contraste na janela mediastinal, apresentando massa pulmonar homogênea representada por área hipodensa, com borda bem definida e de contorno irregular, medindo 98 x 53mm.



Fonte: Prontuário do paciente (2023).

Subsequente ao exame de imagem, foi solicitada sua transferência para o Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, onde o paciente foi admitido no dia 08 de junho de 2023. Em sua nova admissão, o enfermo referiu cefaleia holocraniana recorrente, hemoptise e anorexia. Ao exame físico, o paciente apresentava-se emagrecido, sonolento, febril e responsivo. Assim, foram repetidos os exames sorológicos realizados em sua última internação - com manutenção de resultados não reagentes - e outros exames laboratoriais - com persistência do sódio plasmático abaixo do limite inferior para os padrões de normalidade. Esta hiponatremia, por sua vez, foi definida como hipotônica euvolêmica e foi conduzida como síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH).

Em relação ao achado da ultrassonografia de próstata, se realizou uma tomografia de abdome e pelve para complementação, na qual não foram relatados achados adicionais. O quadro foi avaliado pela equipe de urologia que conduziu o caso como hiperplasia prostática benigna e orientou acompanhamento ambulatorial.

Nesse panorama, prosseguiu-se a investigação da massa pulmonar com a realização de broncoscopia. Em discussão com equipe da cirurgia torácica, o histopatológico de peça colhida apresentou sinais de antracose pulmonar. Por alta suspeição diagnóstica de neoplasia pulmonar, foi decidido realizar procedimento de videopleuroscopia. Após análise microscópica da peça colhida, foram visualizados focos de infiltrado inflamatório com caracteres de *Cryptococcus* spp. e foi sugerido estudo complementar com imuno-histoquímica.

Nos dias subsequentes, os resultados dessa investigação apresentaram antígeno AE1AE3 negativo, CD68 positivo em histiócitos e marcadores Grocott e Mucicarmim positivo em microorganismos. Nesse espectro, foi descrito a presença de numerosas estruturas fúngicas

com cápsula mucinosa e brotamentos de base estreita, associadas a resposta inflamatória de padrão histiocítico espumoso, com necrose focal e destruição da arquitetura pulmonar usual. Assim, foi estabelecido o diagnóstico de criptococose pulmonar, sem associação com neoplasia. O tratamento instituído foi com fluconazol 400 mg por via endovenosa, uma vez ao dia, por 15 dias. A hiponatremia e episódios febris continuaram a ocorrer, devido a isto, se optou por modificar o tratamento para anfotericina B desoxicolato 50mg ao dia, objetivando dose acumulada de 1000 mg. Por conseguinte, a evolução clínica do paciente foi satisfatória, obtendo sua alta hospitalar assintomático. Foram realizadas orientações ao paciente e familiares sobre o quadro e acerca do seguimento ambulatorial com os serviços de pneumologia e infectologia.

3 DISCUSSÃO

O caso do paciente A.S.L é complexo, apresentando uma evolução sintomática notável ao longo do tempo, o que demanda uma abordagem diagnóstica e terapêutica cuidadosa. É relevante destacar que, atualmente, a incidência da criptococose tem registrado um aumento significativo, sendo a infecção por HIV responsável por mais de 80% dos casos (ANDRADE, 2022). Entretanto, o presente relato descreve uma situação atípica em um paciente imunocompetente, inicialmente diagnosticado como uma síndrome gripal e posteriormente considerado como uma neoplasia pulmonar.

No início do quadro clínico, o paciente relatou febre e tosse, progredindo para a manifestação de hemoptise, perda de peso, anorexia, diarreia e cefaleia holocraniana. Além disso, apresentou sintomas urinários, incluindo disúria e jato fraco. No exame físico, não foram observadas alterações relevantes relacionadas ao quadro pulmonar, uma vez que a expansibilidade torácica era simétrica, o frêmito toracovocal estava presente, e os murmúrios vesiculares eram audíveis bilateralmente, sem ruídos adventícios.

Por apresentar manifestações clínicas sugestivas de acometimento pulmonar na evolução, o paciente foi submetido inicialmente à baciloscopia para pesquisa de BAAR em escarro e à sorologia para o HIV, com a intenção de descartar as hipóteses de tuberculose e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), respectivamente. O estudo realizado por QU e colaboradores (2020), por exemplo, apontou que cerca de 44% dos pacientes imunocompetentes com criptococose são diagnosticados como tuberculose ou câncer. Este achado mostra que equívocos iniciais de diagnóstico em relatos similares são comuns devido ao viés do não comprometimento imunológico do paciente (QU et al., 2020). Ambas as análises realizadas no presente relato, portanto, se revelaram negativas e não havia outros indícios de imunossupressão. Tipos diferentes de sorologias também tiveram suas amostras negativas.

O paciente mencionado relata que, antes do surgimento dos sintomas clínicos, teve contato com aves e pombos em Afuá, onde reside. Este relato levantou a hipótese que, apesar de o paciente ser imunocompetente, os problemas respiratórios que o acometeram poderiam ter relação com a rotina na qual levava, que incluía a exposição ao solo contaminado por excrementos de pássaros com provável inalação de propágulos infecciosos, que segundo Santos e colaboradores (2021) é a principal via de transmissão do *Cryptococcus* spp.

O diagnóstico conclusivo da criptococose é estabelecido através do isolamento do *Cryptococcus* spp. a partir de uma amostra clínica ou pela identificação direta do fungo. Em casos de infecções relacionadas ao HIV, o exame microscópico direto no líquido cefalorraquidiano é positiva em 70-90% dos pacientes. Para os demais pacientes, o diagnóstico confiável pode ser alcançado por meio da detecção ou cultura do antígeno criptocócico (CrAg). Ademais, a identificação histopatológica dos agentes fúngicos também é um método diagnóstico fundamental por identificar as estruturas e contribuir com o diagnóstico diferencial (LIMPER, 2017; ANDRADE, 2022).

Em hospedeiros humanos sem comprometimento imunológico, cerca de um terço dos pacientes apresenta uma infecção pulmonar isolada com sintomas inespecíficos ou ausentes. Os achados radiológicos são importantes para definir o diagnóstico da criptococose instalada nos pulmões, que abrange a visualização de massa pulmonar isolada até massas subpleurais e consolidações com padrão de broncograma aéreo (MAZIARZ, 2016; HOWARD-JONES, 2022). A tomografia computadorizada de tórax, portanto, revelou uma descoberta que orientou a investigação sobre a origem do quadro clínico em questão, exigindo a realização de broncoscopia e videopleuroscopia para esclarecer a causa subjacente, com suspeita de malignidade.

Importante ressaltar que o *Cryptococcus* spp. não produz toxinas, portanto a infecção não resulta em destruição tecidual, hemorragia, necrose, infarto, fibrose ou calcificação, mas sim no aumento das células de levedura que ocupam espaço e exercem compressão sobre o tecido circundante (MAZIARZ, 2016; XIN, 2022). Neste sentido, a análise histopatológica e microscópica da amostra descartou possíveis causas neoplásicas, evidenciando áreas de antracose e infiltrado inflamatório com características do *Cryptococcus* spp. O estudo complementar com imuno-histoquímica foi realizado, confirmando o diagnóstico de criptococose pulmonar. Em seguida, o paciente foi acompanhado e tratado pelo especialista em pneumologia.

A terapia antifúngica considerada padrão-ouro para meningite criptocócica envolve a administração combinada de desoxicolato de anfotericina B (D-AmB; 0,7–1,0 mg/kg por dia)

e flucitosina (100 mg/kg por dia, divididos em quatro doses) nas duas primeiras semanas. Após esse período, é indicado o uso de fluconazol (400–800 mg por dia durante 8 semanas, seguido por 200 mg por dia), com a duração mínima do tratamento estendendo-se por um ano e persistindo até a reconstituição imunológica (LIMPER, 2017; ANDRADE, 2022). Alternativas terapêuticas seria a utilização, por via oral, de itraconazol ou voriconazol (200 mg duas vezes ao dia) e posaconazol (400 mg duas vezes ao dia) nos casos em que o fluconazol não estiver disponível ou for contraindicado (FISHER et al., 2016).

Alguns relatos semelhantes ao observado neste trabalho utilizaram o tratamento medicamentoso de primeira escolha descrito, com algumas variações no tempo de tratamento ou dose do fármaco, na qual em geral apresentaram resposta terapêutica eficiente (YANG et al., 2019; DAI et al., 2024). Segundo a literatura, apesar da melhora dos sintomas com o tratamento antifúngico, as lesões pulmonares residuais podem levar anos, havendo a necessidade de rastreamento contínuo da evolução do quadro (FISHER et al., 2016). No caso em questão não foi diferente, a abordagem terapêutica adotada resultou em uma melhoria clínica significativa do paciente, culminando na alta hospitalar, com acompanhamento ambulatorial posterior.

4 CONCLUSÃO

O caso clínico relatado nessa pesquisa evidencia a complexidade diagnóstica da criptococose pulmonar em pacientes imunocompetentes. Nesta situação, o quadro manifestado levantou a princípio uma hipótese de lesões neoplásicas pulmonares. Para um diagnóstico apropriado, a análise meticulosa através de exames laboratoriais, exames de imagem e procedimentos invasivos se mostrou crucial.

Novas investigações prospectivas controladas são imprescindíveis para aprofundar o entendimento da progressão natural da criptococose pulmonar em pacientes imunocompetentes. Além disso, estudos mais aprofundados sobre essa condição permitirão estabelecer orientações e diretrizes mais precisas para o diagnóstico precoce, e conseqüentemente, a definição do tratamento adequado de forma eficiente.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, R. B.; MAGRO, R. V. I. C.; SOUZA, R. M. A.; SALDANHA, R. de C. O.; BRAZ, R. F.; OLIVEIRA, C. C. de; BRITO, C. D. G. da S.; RODRIGUES, C. M.; OLIVEIRA, C. A. de; ALVES, D. C. L.; FERREIRA, A. C. H.; MOURA, G. D. L.; ARAUJO, I. V.; GABRIEL, Ítalo W. D. M.; ROSA, J. P. V.; FERREIRA, L. T.; MELO, L. S.; OLIVEIRA, R. M. de; GARCIA, L. J. P.; FERREIRA, C. J.; SOUSA, G. S.; FRIGERI, N. C. Pulmonary cryptococcosis. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n.5, p. 18656-18667, 2022. DOI:10.34119/bjhrv5n5-073
- BARBOSA JUNIOR, A. M.; SANTOS, B. F. O.; CARVALHO E. O.; MÉLO, D. L. F. M.; TRINDADE, R. C.; STOIANOFF, M. A. R. Biological activity of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* from clinical and environmental isolates. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 49, p. 160-168, 2013. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442013000300002>
- CHANG, C.C.; HALL, V.; COOPER, C.; GRIGORIADIS, G.; BEARDSLEY, J.; SORRELL, T.C.; HEATH, C.H. Consensus guidelines for the diagnosis and management of cryptococcosis and rare yeast infections in the haematology/oncology setting, 2021. **Internal Medicine Journal**, v. 51, p. 118-142, 2021. <https://doi.org/10.1111/imj.15590>
- DAI, Q.; WANG, Y.; YING, Q.; YE, Q. Cryptococcosis with pulmonary cavitation in an immunocompetent child: a case report and literature review. **BMC Infections Diseases**. v. 24. n. 162. 2024. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09061-1>
- FISHER, J. F.; VELENCIA-REY, P. A.; DAVIS, W. B.. Pulmonary Cryptococcosis in the immunocompetent patient – many questions, some answers. **Open Forum Infections Diseases**. v. 3. n. 3. 2016. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw167>
- HOWARD-JONES, A.R.; SPARKS, R.; PHAM, D.; HALLIDAY, C.; BEARDSLEY, J.; CHEN, S.C.-A. Pulmonary cryptococcosis. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 11, p. 1156, 2022. <https://doi.org/10.3390/jof8111156>
- KASSAZA, K.; WASSAWA, F.; NIELSEN, K.; BAZIRA, J. Diversidade genotípica e doenças de *Cryptococcus neoformans* resultados entre os pacientes com VIH em África. **Diário de Fungos**. v. 8. n. 734. 2022. <https://doi.org/10.3390/jof8070734>
- KOHNO, S.; KAKEYA, H.; IZUMIKAWA, K.; MIYAZAKI, T.; YAMAMOTO, Y.; YANAGIHARA, K.; MITSUTAKE, K.; MIYAZAKI, Y.; MAESAKI, S.; YASUOKA, A.; TASHIRO T.; MINE M.; UETANI M.; ASHIZAWA K. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 21, n. 1, p. 23-30, 2015.:<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.08.025>
- KWON-CHUNG K. J.; FRASER A. J.; DOERING T. L.; WANG Z.; JANBON G.; IDNURM A.; BAHN Y. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the etiologic agents of cryptococcosis. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 4, n. 7, p. a019760, 2014. DOI: 10.1101/cshperspect.a019760

LIMPER, A. H.; ADENIS, A.; LE T.; HARRISON, T. S. Fungal infections in HIV/AIDS. **The Lancet Infectious Diseases** , v. 11, pág. e334-e343, 2017. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30303-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30303-1)

MAZIARZ, E. K.; PERFECT, J. R. Cryptococcosis. **Infectious Disease Clinics**, v. 30, n. 1, p. 179-206, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.006>

QU, J.; ZHANG, X.; LU, Y.; LIU, X.; LV, X. Clinical analysis in immunocompetent and immunocompromised patients with pulmonary cryptococcosis in western China. **Scientific reports**. v. 10. n. 9387. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66094-7>

SANTOS, E. F.; FIGUEIREDO, E. F.G. Criptococose: consequência da infecção por *Cryptococcus neoformans* em pacientes com AIDS no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, 2021. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22591>

SCHÜTZ, F. S. et al. Criptococose pulmonary: relato de caso. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 21898-21903. 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n5-282

XIN, Z.; LI, B.; XUE, W.; LIN, W.; ZHAO, Q.; ZHANG, X. Pulmonary cryptococcosis mimicking lung cancer: 3 case report. **International journal of surgery case reports**, v. 94, p. 106973, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.106973>

YANG, B.; LEE, H.; LEE, T.; KIM, S-H.; KIM, M. Y.; JEONG, B.H.; SHIN, S.; KIM, S.; LEE, K. S.; KNON, O. J.; KIM, H.. The use of surgery in a real-world clinic to diagnose and treat pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients. **Journal of Thoracic Disease**. v. 11. n. 4. p. 1251-1260. 2019. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.04.17>

YAO, K.; QIU, X.; HU, H.; HAN, Y.; ZHANG, W.; XIA, R.; WANG, L.; FANG, J.. Pulmonary cryptococcosis coexisting with central type lung cancer in an immunocompetent patient: a case report and literature review. **BMC Pulmonary Medicine**. v. 20. n. 161. 2020. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01200-z>