



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM
INFECTOLOGIA



Trabalho de Conclusão da Residência Médica

**NEUROCRIPCOCOSE ASSOCIADA A SÍNDROME
DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA PÓS-INFECCIOSA
EM INDIVÍDUO IMUNOCOMPETENTE: UM RELATO
DE CASO**

Nathalie Soares Sanches

Salvador - Bahia
2024

NEUROCRIPCOCOSE ASSOCIADA A SÍNDROME DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA PÓS-INFECCIOSA EM INDIVÍDUO IMUNOCOMPETENTE: UM RELATO DE CASO

Nathalie Soares Sanches

Trabalho de Conclusão de Residência Médica do Programa de Infectologia, apresentado à Comissão de Residência Médica (COREME) do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), como pré-requisito obrigatório para obter o título de especialista em Infectologia.

Orientadora: Mônica Borges Botura Oliveira

Salvador - Bahia
2024

RESUMO

A meningite criptocócica é uma doença complexa e com alta taxa de mortalidade. A evolução desfavorável pode ocorrer com síndrome de resposta inflamatória pós-infecciosa (PIIRS – do inglês *post-infectious inflammatory response syndrome*), uma complicação temida e ainda pouco compreendida, que evidencia a importante interface deste fungo com a resposta imune de cada indivíduo. Este relato de caso descreve a história clínica de um paciente imunocompetente, diagnosticado com neurocriptococose causada por *Cryptococcus gattii*, evoluindo após início do tratamento com PIIRS, uma ativação imunológica disfuncional que traz ainda mais desafios ao manejo desta infecção.

Descritores: meningite criptocócica; criptococose cerebral; neurocriptococose; *Cryptococcus*; *Cryptococcus gattii*; síndrome de resposta inflamatória pós infecciosa; resposta imunológica.

ABSTRACT

Cryptococcal meningitis is a complex disease with a high mortality rate. Unfavorable evolution can occur with postinfectious inflammatory response syndrome (PIIRS), a feared and poorly understood complication that shows the important interface of this fungus with each individual's immune response. This case report describes the clinical history of an immunocompetent man, diagnosed with neurocryptococcosis caused by *Cryptococcus gattii*, that developed PIIRS after starting treatment, a dysfunctional immunological activation that brings even more challenges to the management of this infection.

Keywords: Cryptococcal meningitis; cerebral cryptococcosis; neurocryptococcosis; *Cryptococcus*; *Cryptococcus gattii*; Infectious inflammatory response syndrome; Immunological response.

Sumário

1. Introdução.....	6
2. Métodos.....	7
3. Relato de caso.....	7
4. Discussão.....	8
5. Conclusão.....	11
Referências bibliográficas	11

1. Introdução

A meningite criptocócica é uma doença fúngica altamente prevalente no mundo, em especial em países com elevada taxa de infecção pelo vírus HIV ^[1]. Mesmo em indivíduos imunocompetentes, representa importante etiologia de acometimento infeccioso meníngeo, sendo de até 33% o número de mortes associadas à doença neste grupo ^[2]. As espécies do complexo *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* são as duas principais responsáveis por causar doença no ser humano. São leveduras de distribuição universal no meio ambiente ao redor do mundo ^[3]. Neurocriptococose causada por *C. gattii* em indivíduos sem imunossupressão conhecida é especialmente relatada nos trópicos, notadamente Austrália, Ásia e América do Sul ^[4].

A infecção ocorre pela inalação dos esporos ou leveduras dissecadas pela via aérea superior, havendo contenção do microrganismo nos linfonodos pulmonares por longo período, podendo ocorrer disseminação pelo corpo ^[1]. A disseminação para o tecido cerebral ocorre quando existe um fator facilitador que afete a resposta imunológica ^[4]. Existe um “tropismo” do *Cryptococcus spp.* pelo sistema nervoso central (SNC), explicado por fatores de virulência especificamente associados ao fungo. Um exemplo é a presença da enzima fenol oxidase, característica única de *C. neoformans* e *C. gattii*, que catalisa compostos fenólicos como catecolaminas, ricamente distribuídas no tecido neural, gerando melanina como produto antioxidante, a qual se acumula na parede celular fúngica e confere proteção à fagocitose e radicais livres ^[19].

A mortalidade desta micose sistêmica segue elevada mesmo em países de maior poder econômico e mesmo após o estabelecimento da terapia antirretroviral (TARV) altamente eficaz nos casos associados ao HIV ^[5]. Nos pacientes imunocompetentes, a evolução da doença pode ser ainda pior, com taxa de mortalidade mostrando-se até maior em alguns estudos, provavelmente por diagnóstico mais tardio e resposta imunológica disfuncional ^[6].

Alguns indivíduos com sistema imunológico presumidamente saudável evoluem com complicação conhecida como síndrome de resposta inflamatória pós-infecciosa (PIIRS – do inglês *post-infectious inflammatory response syndrome*), apresentação clínica que ocorre após o início do tratamento antifúngico direcionado ^[1, 7]. Esta entidade se apresenta com deterioração clínico-radiológica após melhora inicial estabelecida com o tratamento, se caracterizando por resposta celular a antígenos criptocócicos e aumento de citocinas inflamatórias, como interferon gama (IFN- γ) e interleucina 6 (IL-6) ^[7, 8]. Assemelha-se à síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) que ocorre nos pacientes com HIV/AIDS após início de TARV, ocasionada pela reativação da imunidade celular de linfócitos T, mas difere por não incitar ativação efetiva de macrófagos, levando a dissociação macrófagos/células T. Não há tratamento fortemente indicado, mas a maioria dos estudos apontam para o uso prolongado de corticoesteroides, e a conduta terapêutica é geralmente individualizada ^[1, 4, 7, 8].

Neste trabalho será apresentado o caso clínico de um paciente sem imunodeficiência conhecida que foi diagnosticado com criptococose disseminada, acometendo pulmão e SNC, através de cultura de

líquor que identificou *Cryptococcus gattii*, evoluindo com quadro clínico compatível com síndrome de resposta inflamatória pós-infecciosa.

2. Métodos

Este estudo foi realizado através da revisão de prontuário médico, com avaliação de dados clínicos, laboratoriais e radiológicos pertinentes, registro fotográfico dos métodos diagnósticos, e posterior revisão da literatura relacionada ao tema investigado. O paciente avaliado neste relato de caso assinou Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após explanação dos objetivos atrelados ao trabalho, com garantia de proteção dos seus dados pessoais e preservação da divulgação de informações.

3. Relato de caso

Trata-se de paciente de 46 anos, sexo masculino, previamente hígido, natural e procedente de Campo Formoso/Bahia, internado no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) em 20/11/2023 para investigação de cefaleia iniciada há 3 meses da admissão. Havia relato de cefaleia holocraniana de intensidade progressiva, associada a tosse seca e perda de 23 quilos no período. Referia ainda instabilidade postural, hipoacusia auditiva e zumbido bilateral, além de visão turva, evoluindo progressivamente com confusão mental e alteração de atenção e memória. Antes do internamento, realizou tomografia computadorizada (TC) de crânio solicitada por neurologista a nível ambulatorial, com resultado dentro da normalidade. Diante da intensificação dos sintomas, passou por nova avaliação clínica ambulatorial, com realização adicional de TC de tórax, esta com achados ditos sugestivos de tuberculose pulmonar, sendo então orientado internamento em serviço terciário para investigação apropriada. Em relação a dados epidemiológicos, o paciente é morador de zona rural, com acesso a saneamento básico, e tinha contato diário com criatório de galinhas em seu quintal. Trabalhava com construção civil, e negou contato com pessoas portadoras de doenças infectocontagiosas.

No internamento, repetiu tomografia de crânio, sendo evidenciadas múltiplas imagens nodulares em ambos os hemisférios cerebrais, isodensas ao parênquima encefálico, com intenso realce ao meio de contraste e associadas a edema vasogênico, acometendo ainda região nucleocapsular bilateral e talâmica esquerda, sem sinais de hipertensão intracraniana. Já a TC de tórax revelou opacidade nodular consolidativa em segmento ápico-posterior esquerdo, associado a padrão de vidro fosco e opacidades centrolobulares com aspecto de árvore em brotamento. Após exame de imagem, foi realizada primeira punção líquórica, com resultado mostrando hipoglicorraquia (glicose 5,0 mg/dL) e hiperproteiorraquia (proteínas totais 829,3 mg/dL) importantes, e citologia de 128 células, à custa de linfócitos em sua maioria. Pesquisa microbiológica inicial totalmente negativa: cultura para fungos e micobactérias, tinta da China, pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e teste rápido molecular para tuberculose

(TRM-TB) negativos. Realizadas também sorologias, todas não reagentes, incluindo duas testagens para HIV.

Diante do contexto clínico, exames de imagem e estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) sugestivos, optado por iniciar terapia empírica para tuberculose disseminada com esquema padrão (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol – RIPE) associado a corticoterapia com Dexametasona em 24/11/2023. Paciente evoluiu com persistência de cefaleia de forte intensidade, sendo então submetido a nova coleta de LCR em 05/12/2023, este vindo com tinta da China positiva, mantendo hipoglicorraquia, hiperproteiorraquia e citologia elevada. Resultado de cultura para fungos foi positivo para *Cryptococcus gattii*. Foi suspenso, então, esquema RIPE e corticoide, e instituído tratamento para criptococose disseminada com Anfotericina B lipossomal 5 mg/kg/dia e Flucitosina 100 mg/kg/dia em 06/12/2023, e definido tempo de tratamento de indução mínimo de 6 semanas, diante da existência de criptococomas. A partir da terapia direcionada, houve melhora clínica significativa, com redução progressiva dos parâmetros inflamatórios liquóricos e negatificação permanente de culturas subsequentes.

Em torno da 5ª semana de tratamento, o paciente apresentou recorrência de sintomas, com predominância de cefaleia diária, instabilidade postural, zumbido, piora importante de acuidade auditiva e confusão mental. O estudo do LCR, que vinha em melhora de padrão inflamatório, voltou a apresentar aumento de citologia e proteiorraquia, mantendo-se estéril. Repetida então RNM de crânio, a qual revelou nítida piora do aspecto das lesões, evidenciada por piora inflamatória associada aos múltiplos criptococomas cerebrais. Diante de deterioração clínico-radiológica-laboratorial, e conhecendo a história natural da doença criptocócica associada a *C. gattii* em imunocompetentes, foi feita suspeita diagnóstica de síndrome de resposta inflamatória pós-infecciosa (PIIRS), e iniciada em 20/01/2024 corticoterapia com Dexametasona na dose de 16 mg/dia, além de prolongar fase de indução do tratamento com Anfotericina B e Flucitosina até a 8ª semana.

O paciente evoluiu então com nova melhora clínica gradual, traduzida também por tendência à normalização dos parâmetros estudados no LCR. Foi realizado desmame lento de corticoide, e transicionada terapia antifúngica para fase de consolidação com Fluconazol 900 mg/dia em 31/01/2024. Recebeu alta hospitalar em 10/02/2024, em boas condições clínicas, sem cefaleia ou confusão mental, persistindo apenas perda auditiva parcial. Segue em acompanhamento ambulatorial com a Infectologia, mantendo-se em bom estado geral, com boa adesão à terapia de manutenção e controle de imagem satisfatório.

4. Discussão

A neurocriptococose é uma manifestação grave da infecção causada pelo fungo *Cryptococcus spp* [1, 4, 13]. A evolução da doença com síndrome de resposta inflamatória pós-infecciosa (PIIRS) torna o quadro ainda mais desafiador, sendo uma complicação temida em imunocompetentes e cada vez mais relacionada a um incremento de mortalidade neste grupo. Este relato descreve o caso de um homem sem

imunossupressão conhecida, com diagnóstico de meningite criptocócica causada por *C. gattii*, tratada com esquema de primeira linha, evoluindo com deterioração clínica paradoxal diagnosticada como PIIRS.

A interface com o sistema imunológico é muito relevante quando se trata de criptococose cerebral e PIIRS [7, 18]. *Cryptococcus spp.* são fungos ubíquos em nosso meio e se comportam patologicamente como um agente oportunista. A apresentação de doença neurológica depende da disseminação da levedura pela circulação, vencendo a barreira hematoencefálica e estabelecendo-se no SNC [1]. Em geral, indivíduos imunocompetentes conseguem manter o foco de infecção primária no pulmão em estado de latência, sem manifestar doença ativa. Fatores que afetem a resposta imunológica do indivíduo, como alterações primárias da imunidade ou alterações imunes secundárias a infecções, notadamente o vírus HIV, ou a medicações imunomoduladoras, podem contribuir para a instalação da doença [15]. Da mesma maneira, depende de uma reação muito individual do sistema imunológico a ocorrência da síndrome de resposta inflamatória pós-infecciosa, que se caracteriza por uma ativação disfuncional da imunidade [1, 4, 6, 8, 15].

PIIRS é, portanto, uma resposta imunológica disfuncional a antígenos do *Cryptococcus* que ocorre após o tratamento efetivo da infecção, já na fase “estéril” da doença, sendo estes antígenos liberados após a morte do microrganismo pelo agente antifúngico [1, 4, 6, 7, 8, 15, 18]. Caracteriza-se por ativação de exuberante resposta celular Th1, com liberação de IFN- γ , IL-6 e CD27, acompanhada de desregulação na ativação de macrófagos, gerando uma dissociação macrófago-linfocitária [8]. Esta dissociação leva à persistência de antígenos no tecido neural, pela ausência de atuação macrofágica efetiva e consequente inflamação tecidual pela resposta celular ativada, gerando manifestação clínica paradoxal [4, 18].

Os mecanismos envolvidos nesta evolução específica ainda não são totalmente conhecidos, aventando-se a existência de erros de sinalização da via de ativação macrofágica nos indivíduos que apresentam a síndrome, sem que exista uma condição claramente imunossupressora diagnosticada. Além disso, a própria ocorrência de infecção neurológica pelo *Cryptococcus* em pessoas presumidamente saudáveis, especialmente por *C. gattii*, pode estar atrelada a defeitos sutis e específicos da imunidade, associados, por exemplo, a polimorfismos genéticos que predisponham a disseminação do fungo [14]. No caso relatado neste trabalho, não foi possível aprofundar a investigação de defeitos da imunidade.

Não há associação bem estabelecida entre a infecção pela espécie *C. gattii* e a ocorrência de PIIRS, embora casos com esta combinação, como o deste relato, sejam observados em imunocompetentes. Estudos indicam que a doença neurológica por *C. gattii* costuma ter instalação mais aguda, curso mais grave e pior prognóstico que a causada por *C. neoformans*, apesar de prevalecer em indivíduos sem prejuízos no sistema imunológico [11, 14]. Wang Y et al. investiga em seu trabalho a correlação entre fatores imunológicos séricos e a PIIRS na meningite criptocócica em imunocompetente.

A contagem basal de neutrófilos, IL-6, IgM e D-dímero foi associada a evolução com PIIRS, sendo interrogado o possível uso destes dados como fatores preditores desta síndrome inflamatória ^[10].

A manifestação clínica esperada na PIIRS é a piora de sintomas neurológicos pré-existentes, como cefaleia, vômito e tontura, após uma melhora inicial adquirida com o tratamento antifúngico, já em etapa terapêutica de culturas negativas. Em especial, se observa piora de sintomas auditivos, como perda progressiva de acuidade auditiva e zumbido ^[10]. Esta piora paradoxal se acompanha de piora igualmente observada nos exames de imagem, principalmente na ressonância magnética de crânio. O diagnóstico, portanto, é clínico-radiológico, e a análise do LCR corrobora a suspeita ao evidenciar novo aumento de parâmetros inflamatórios, como hiperproteinorraquia e pleocitose e, mais especificamente, altos níveis de IL-6 e CD25 associados à presença de células do sistema imune ativadas pela resposta linfocitária ^[20]. A glicorraquia em geral é baixa, mas não tão consumida quanto na fase de infecção não tratada. É importante afastar persistência de infecção confirmando ausência de leveduras viáveis no LCR, através de culturas sequenciais e, de forma mais rápida e moderna, através de painéis moleculares e sequenciamento metagenômico. Cabe ressaltar que o uso do teste de antígeno criptocócico (CrAg) não diferencia PIIRS de recaída ou persistência de infecção, pois pode permanecer reagente por meses ou anos ^[20, 21]. O paciente deste estudo teve a apresentação clínica e radiológica clássica aqui descrita.

O plano terapêutico dos pacientes com esta complicação costuma ser individualizado, já que não existem estudos suficientes sobre o tema para definir um tratamento padrão. De maneira geral, o tratamento mais observado nos casos relatados na literatura envolve corticoterapia, com intuito de controlar os efeitos neuroinflamatórios gerados pela ativação imune desregulada, havendo boa taxa de resposta ^[16]. É importante mencionar que esta estratégia pressupõe culturas prévias do líquido negativas e, portanto, controle da carga fúngica. Há descrição de sucesso com uso de dexametasona, prednisona, metilprednisolona, não havendo então evidência de superioridade entre essas drogas ^[15, 16]. Não parece haver alteração do curso da PIIRS com a mudança ou prolongamento da terapia antifúngica em si ^[7]. No caso aqui relatado, foi optado por prolongar a terapia de indução até obter pelo menos uma cultura de LCR posterior ao início de corticoide mostrando ausência de crescimento fúngico, levando em consideração também a existência de múltiplas lesões em parênquima cerebral, consideradas de mais difícil tratamento. A melhora sintomática do paciente foi observada gradualmente, em conjunto com a melhora dos parâmetros inflamatórios (pleocitose e hiperproteinorraquia) do LCR obtido em punções posteriores.

A mortalidade desta importante causa de meningite em nosso meio segue elevada ^[1, 2, 4, 5], tanto entre os pacientes com HIV/AIDS, quanto entre os pacientes HIV-negativo, que engloba um grupo dividido em dois perfis de pacientes: os indivíduos com imunossupressão secundária à doenças ou ao uso de medicações imunossupressoras, como transplantados de órgão sólido, pacientes onco-hematológicos ou com doença autoimune, e os pacientes ditos imunocompetentes, exemplificado pelo paciente descrito neste relato. O curso mais grave e o pior prognóstico da neurocriptococose em

indivíduos hígidos vem sendo associado a uma resposta imunológica celular mais robusta, que gera neuroinflamação mais intensa, e ao diagnóstico mais tardio, levando a tratamento em uma fase mais avançada da doença. A possível ocorrência de PIIRS neste grupo se consolida como uma complicação temida, associada a ativação desregulada da imunidade e pior prognóstico ^[1, 4, 18].

5. Conclusão

Este relato ilustra a complexa relação entre a patogênese da meningite criptocócica e a orquestragem realizada pelo sistema imunológico de cada indivíduo em sua apresentação e complicações ^[4, 7, 18]. A síndrome de resposta inflamatória pós-infecciosa (PIIRS) representa a importância do entendimento cada vez mais aprofundado das nuances clínicas determinadas pela resposta imune de cada um, incluindo imunocompetentes ^[10].

O diagnóstico precoce desta complicação muda o desfecho clínico da criptococose cerebral e deve ser lembrado em caso de deterioração clínica após controle de carga fúngica no LCR ^[1, 8, 11]. É comum observar atraso de diagnóstico e tratamento da própria etiologia fúngica, principalmente em locais com indisponibilidade de propedêutica diagnóstica, com demora na identificação microbiológica do fungo por cultura ou tinta da China. Antes da confirmação da infecção por *Cryptococcus*, é frequente na prática médica ser iniciado tratamento empírico de tuberculose devido aos achados muitas vezes semelhantes no quadro clínico, estudo do líquido e exames de imagem ^[7]. O caso aqui relatado ilustra este cenário, pois a cultura positiva para *C. gattii* só ocorreu no LCR da segunda punção lombar, realizada por persistência dos sintomas neurológicos durante terapia empírica para tuberculose. Fica interrogado, já que os dados não são categóricos na literatura, se existiu associação entre a espécie isolada neste caso com a apresentação mais exuberante e posterior evolução com PIIRS. Conforme também observado em outros relatos de caso, houve boa resposta à corticoterapia ^[16].

Este estudo reforça o desafio que a doença criptocócica neurológica ainda representa no mundo, devido a sua alta taxa de mortalidade. Avanços vêm sendo feitos acerca de estratégias diagnósticas, como a expansão da utilização do teste rápido de detecção de antígeno criptocócico (CrAg) ^[17] e a identificação por técnicas moleculares, bem como no entendimento das complexas relações deste fungo com a resposta imunológica humana. Ainda assim, existem lacunas a serem preenchidas sobre o tema, em especial no que se refere a PIIRS. Mais trabalhos são necessários para entender melhor a sua patogênese e identificar possíveis fatores preditores, para assim instituir tratamento precoce e, com isso, melhorar o desfecho clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Meya DB, Williamson PR. Cryptococcal disease in diverse hosts. *N Engl J Med*. 2024.
- 2) Pyrgos V, et al. Epidemiology of cryptococcal meningitis in the US: 1997–2009. *PLoS ONE*. 2013.
- 3) Alanio A, Vernel-Pauillac F, Sturny-Leclère A, Dromer F. *Cryptococcus neoformans* host adaptation: toward biological evidence of dormancy. *mBio*. 2015.
- 4) Williamson P, Jarvis J, Panackal A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis, and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017.
- 5) Tenforde MW, Mokomane M, Leeme T, et al. Advanced human immunodeficiency virus disease in Botswana following successful antiretroviral therapy rollout: incidence of and temporal trends in cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017.
- 6) Panackal AA, et al. Fighting the monster: applying the host damage framework to human central nervous system infections. *mBio*. 2016.
- 7) Kulkarni A, Philip VJ, Varghese GK, Nagendra CV. Cryptococcal postinfectious inflammatory response syndrome in an immunocompetent host. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019.
- 8) Williamson PR. Post-infectious inflammatory response syndrome (PIIRS): dissociation of T-cell-macrophage signaling in previously healthy individuals with cryptococcal fungal meningoencephalitis. *Macrophage (Houst)*. 2015.
- 9) Shi ZW, Chen Y, Ogoke KM, Strickland AB, Shi M. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: from clinical studies to animal experiments. *Microorganisms*. 2022.
- 10) Wang Y, Wei H, Shen L, et al. Immunological predictors of post-infectious inflammatory response syndrome in HIV-negative immunocompetent cryptococcal meningitis. *Front Immunol*. 2022.
- 11) Lan J, Lv L, Ye L, Wang T, et al. Post-infectious inflammatory response syndrome in an HIV-negative patient after *Cryptococcus gattii* meningoencephalitis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2023.
- 12) Liu J, Liu J, Qin BE, Yao S, et al. Post-infectious inflammatory response syndrome in an HIV-negative immunocompetent elderly patient with cryptococcal meningitis: a case report and literature review. *Front Immunol*. 2022.
- 13) World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 2022.
- 14) Yang DH, England MR, Salvator H, et al. *Cryptococcus gattii* species complex as an opportunistic pathogen: underlying medical conditions associated with the infection. *mBio*. 2021.

- 15) Elsegeiny W, Marr KA, Williamson PR. Immunology of cryptococcal infections: developing a rational approach to patient therapy. *Front Immunol*. 2018.
- 16) Anjum S, Dean O, Kosa P, et al. Outcomes in previously healthy cryptococcal meningoencephalitis patients treated with pulse taper corticosteroids for post-infectious inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2021.
- 17) Jitmuang A, Panackal AA, Williamson PR, Bennett JE, Dekker JP, Zelazny AM. Performance of the cryptococcal antigen lateral flow assay in non-HIV-related cryptococcosis. *J Clin Microbiol*. 2016.
- 18) Panackal AA, Wuest SC, Lin YC, et al. Paradoxical immune responses in non-HIV cryptococcal meningitis. *PLoS Pathog*. 2015.
- 19) Wang Y, Aisen P, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* melanin and virulence: mechanism of action. *Infect Immun*. 1995.
- 20) Ssebambulidde K, Anjum SH, Hargarten JC, et al. Treatment recommendations for non-HIV associated cryptococcal meningoencephalitis including management of post-infectious inflammatory response syndrome. *Front. Neurol*. 2022.
- 21) Musubire A, Kagimu E, et al. Complex Decisions in HIV-Related Cryptococcosis: Addressing Second Episodes of Cryptococcal Meningitis. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2024.