

Síndrome inflamatória da reconstituição imune associada à meningite criptocócica: fatores de risco e biomarcadores

Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with cryptococcal meningitis: risk factors and biomarkers

Vânia Maria Sabadoto Brienze¹, Júlio César André¹, Elisabete Liso¹, Irina Vlasova St. Louis²

RESUMO

Introdução: Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI) se apresenta como uma resposta imune exagerada que ocorre durante uma restauração imune desregulada em pacientes imunocomprometidos em estágio avançado da infecção pelo HIV quando iniciam tratamento com antirretrovirais. Qualquer patógeno oportunista pode provocar este tipo de desordem durante a restauração imune. **Objetivo:** Identificar os recentes avanços nos fatores de risco e nos biomarcadores moleculares de prognóstico e diagnóstico da Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune associada à meningite criptocócica para melhor compreender sua imunopatogênese. **Método:** Revisão de escopo conforme a proposta de *Joana Briggs Institute*. A busca foi realizada por dois pesquisadores independentes nas bases de dados PubMed e do Google Acadêmico, por meio de descritores e/ou seus sinônimos. **Resultados:** A busca resultou em 240 artigos. Destes, 36 foram excluídos por serem repetidos; 1 utilizou modelos animais; 3 eram sobre pacientes soronegativos para o HIV; 8 não eram sobre *Cryptococcus*; 3 falavam sobre tuberculose e 1 sobre criptococose pulmonar. Foram destacados estudos que analisaram fatores de risco e biomarcadores, no sangue / plasma e líquido cefalorraquidiano, que podem esclarecer a imunopatogênese da Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune associada à criptococose. **Conclusão:** Apresentamos uma revisão dos estudos realizados sobre fatores de risco em biomarcadores no sangue e líquido cefalorraquidiano que podem auxiliar no diagnóstico de Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune na meningite criptocócica. Esses fatores de risco e biomarcadores podem ser usados para identificar pacientes que seriam submetidos a um monitoramento clínico mais rigoroso e com ajuste dos protocolos de tratamento em pacientes com AIDS coinfetados com *Cryptococcus*.

Palavras-Chave: Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; HIV; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Meningite Criptocócica; Biomarcadores; Líquido Cefalorraquidiano.

ABSTRACT

Introduction: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) presents itself as an exaggerated immune response during an unregulated immune restoration in immunocompromised patients in an advanced stage of HIV infection when starting treatment with antiretrovirals. Any opportunistic pathogen can cause this type of disorder during immune restoration. **Objective:** To identify recent advances in risk factors and molecular biomarkers of prognosis and diagnosis of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome associated with cryptococcal meningitis to understand its immunopathogenesis better. **Methods:** Scope review as proposed by Joana Briggs Institute. Two independent researchers searched the PubMed and Google Scholar databases, using descriptors and their synonyms. **Results:** The search resulted in 240 articles. Of these, we excluded 36 duplicated articles; 1 used animal models; 3 were about seronegative patients for HIV; 8 were not about *Cryptococcus*; 3 were about tuberculosis and one about pulmonary cryptococcosis. We focused on studies that analyzed risk factors and biomarkers in blood/plasma and cerebrospinal fluid, which may clarify the immunopathogenesis of the Inflammatory Immune Reconstitution Syndrome associated with cryptococcosis. **Conclusion:** We present a review of studies on risk factors in biomarkers of the discoveries in blood and cerebrospinal fluid that can assist in the diagnosis of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in cryptococcal meningitis. These risk factors and the use of these biomarkers can be used to identify patients at risk who would be subjected to more rigorous clinical monitoring and adjustment of treatment protocols in AIDS patients co-infected with *Cryptococcus*.

Keywords: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; Acquired Immunodeficiency Syndrome; HIV; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Meningitis, Cryptococcal; Biomarkers; Cerebrospinal Fluid.

Contribuição dos autores: VMSB coleta, tabulação, delineamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito. JCA delineamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito. EL delineamento do estudo e redação do manuscrito. IVSL orientação do projeto.

Contato para correspondência:

Vânia Maria Sabadoto Brienze

E-mail:

vania.brienze@hospitaldebase.com.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 18/02/2021

Aprovado: 14/06/2021



INTRODUÇÃO

Cryptococcus spp. são a mais comum causa de meningite em adultos e uma das principais causas de mortalidade relacionadas ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no mundo, com uma mortalidade global estimada em 181.100

mortes por ano¹. Em países com recursos limitados, a criptococose é responsável por 40% de todas as hospitalizações e mortes nos estágios avançados da infecção pelo HIV². A Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI) associada com criptococose (C-SIRI) é

uma complicação comum que se manifesta após o início da terapia antirretroviral (TARV)³. A SIRI criptocócica apresenta-se como uma reação imune pró-inflamatória exagerada e desregulada, que acompanha a redução da carga viral e o início da recuperação das células TCD4+ no sangue periférico. Aproximadamente 25% dos pacientes coinfectados com HIV e *Cryptococcus* desenvolvem a Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune associada à meningite criptocócica (MC-SIRI), nos primeiros quatro meses de tratamento com TARV, com uma taxa média de mortalidade que varia de 10 a 20%⁴.

Existem duas formas reconhecidas de MC-SIRI. A primeira forma é a SIRI "desmascarada", em que indivíduos virgens de TARV manifestam meningite criptocócica (MC) previamente não diagnosticada, após iniciar a TARV⁴. Os sintomas neurológicos da MC-SIRI desmascarada são causados por aumento da pressão intracraniana (HIC) e por inflamação, como cefaleia de forte intensidade, vômitos, deficiência visual (diplopia, fotofobia, cegueira), perda auditiva, convulsões, ataxia ou afasia⁵. Podem ocorrer alterações do estado mental como alterações de personalidade e comportamento, confusão, alucinações e, em casos raros, letargia. MC-SIRI desmascarada é geralmente diagnosticada dentro de duas a seis semanas do início da TARV e apresenta alta mortalidade⁶. O diagnóstico prévio da infecção criptocócica é essencial para a prevenção da MC-SIRI desmascarada.

A segunda forma, é a SIRI "paradoxal", que ocorre durante a indução da terapia antifúngica^{3,7}. As melhorias no diagnóstico da MC e a introdução de protocolos de terapia antifúngica antes do início da TARV, aumentaram consideravelmente os casos de MC-SIRI³. As manifestações clínicas se apresentam com sintomas de agravamento das funções neurológicas causadas por HIC e processo inflamatório⁷. MC-SIRI paradoxal manifesta, em média, um a seis meses após o início da TARV, e ocorre no início da resposta clínica e microbiológica ao tratamento antifúngico e ao tratamento antirretroviral⁷. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser útil para diagnosticar e prever a MC-SIRI paradoxal⁸.

Nesta revisão, destacamos evidências para diminuir os fatores de risco para MC-SIRI e os biomarcadores moleculares de diagnóstico e prognóstico para melhor compreender a sua imunopatogênese. Novos biomarcadores podem ajudar a identificar pacientes de risco, o que justificaria a necessidade clínica de melhoria do monitoramento laboratorial e ajuste dos protocolos de tratamento em pacientes com HIV co-infectados com *Cryptococcus* spp.

Assim, o objetivo deste estudo foi abordar estudos realizados com foco nos fatores de risco e nos biomarcadores moleculares de prognóstico e diagnóstico da MC-SIRI para melhor compreender sua imunopatogênese.

Identificar os recentes avanços nos fatores de risco e nos biomarcadores moleculares de prognóstico e diagnóstico da Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune associada à meningite criptocócica para melhor compreender sua imunopatogênese.

MÉTODOS

Estudo realizado por meio de revisão de escopo, conforme a proposta do *Joanna Briggs Institute* (JBI)⁹. Adaptando-se aos nossos propósitos, a estrutura desta revisão consistiu em seis principais etapas consecutivas: 1) identificação da questão/objetivo de pesquisa; 2) identificação de estudos relevantes, que viabilizassem a amplitude e abrangência dos propósitos da revisão; 3) seleção de estudo, conforme os critérios predefinidos; 4) mapeamento de dados; 5) sumarização dos resultados, por meio de uma análise temática qualitativa em relação ao objetivo e pergunta; 6) apresentação dos resultados, identificando as implicações para a prática ou pesquisa.

A busca foi realizada por dois pesquisadores independentes (pesquisador principal e o pesquisador externo), conforme critérios do JBI, nas bases de dados PubMed e do Google Acadêmico, por meio dos descritores e/ou seus sinônimos. Foram realizados os cruzamentos entre os descritores "*imune reconstitution inflammatory syndrome*"; "*cryptococcal meningitis*"; "*cryptococcosis*"; "*biomarkers*"; "*cerebrospinal fluid*"; "*risk factors*", utilizando operadores booleanos "AND" e "OR".

Após a realização da busca, foram incluídas as pesquisas realizadas nos idiomas inglês, espanhol e português, com abordagem quantitativa e qualitativa, estudos primários, revisões sistemáticas, metanálises e/ou metassínteses, livros e *guidelines*, publicados em fontes indexadas, que atendessem ao objetivo da pesquisa; não foram incluídos os artigos em idiomas diferentes dos estabelecidos, publicações de opiniões, consensos, retrações, editoriais, websites e propagandas veiculadas em mídias. As buscas foram executadas entre os meses de março a outubro de 2020, período no qual todas as publicações foram acessadas, colocando como limite a data base retrospectiva de 2016. Segundo o guia para condução sistemática de revisões de escopo, este tipo de revisão é particularmente útil para reunir literatura com evidências emergentes, visto que são adequadas para abordar questões além daquelas relacionadas à eficácia ou experiência de uma intervenção, fornecendo uma visão geral das evidências existentes. Assim, alguns artigos mais antigos se mostraram importantes e foram incluídos. A estratégia de busca foi desenvolvida pelo primeiro autor (pesquisador principal).

RESULTADOS DA SELEÇÃO

A busca resultou em 240 artigos identificados por meio de pesquisa de banco de dados. Não foram buscados artigos em outras fontes. Destes, 36 foram excluídos por serem repetidos; 1 utilizou modelos animais; 3 eram sobre pacientes soro negativos para o HIV; 8 não eram sobre *Cryptococcus*; 3 falavam sobre tuberculose; e 1 de cripto pulmonar. Dos 188 artigos restantes utilizamos 63 nesta revisão, que foram incluídos por apresentarem estudos com evidências relacionadas aos objetivos do nosso trabalho. Foram incluídos os artigos publicados mais recentemente. Alguns, anteriores à nossa data limite, também foram incluídos devido à importância das análises apresentadas – que não foram replicadas posteriormente.

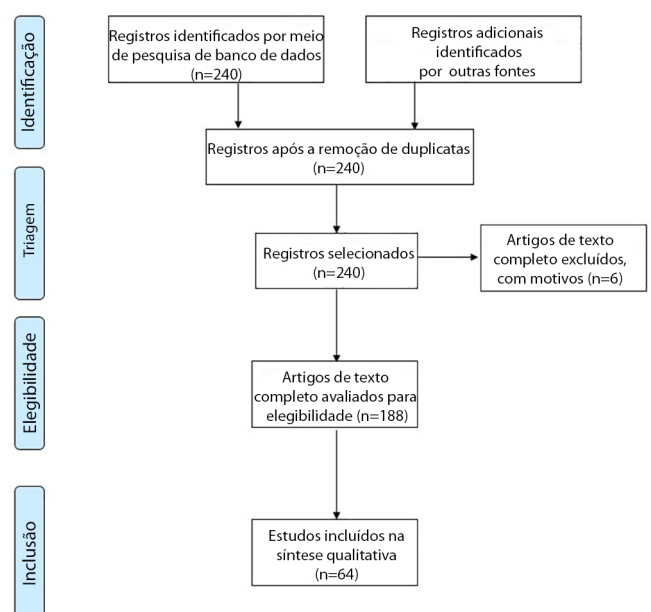


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos artigos do escopo da pesquisa, de acordo com o modelo PRISMA.

CONTEÚDO DA REVISÃO

Os dados analisados nos possibilitaram identificar os fatores de risco e os biomarcadores existentes para MC-SIRI. Os fatores de risco associados à MC-SIRI incluem um estado avançado de imunossupressão e alta carga fúngica criptocócica no início da TARV¹⁰ e podem ser divididos em 3 categorias: relacionados ao hospedeiro; relacionados ao patógeno e relacionados ao tratamento.

Fatores de risco relacionados ao hospedeiro

Estes fatores são considerados importantes e englobam os casos de SIRI associados à TARV para os vários patógenos oportunistas que acometem pessoas com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)⁵. Ocorre uma melhora no estado imunológico dos pacientes imunocomprometidos, geralmente acompanhado por um desequilíbrio na reconstituição imunológica. Estes pacientes apresentam contagens muito baixas de células TCD4+ no sangue (< 100 células CD4+/ μ L)⁴ e alta contagem na carga viral do HIV (> 100.000 cópias/mL de sangue)¹¹. Também apresentam níveis basais diminuídos de anticorpos IgM plasmáticos e IgM antifúngico (GXM-IgM ou β -glucano ligado a IgM) específicos para *Cryptococcus* spp.¹² e falta de citocinas pró inflamatórias no sangue e no LCR. Entre os biomarcadores basais prontamente disponíveis, também são preditivos de SIRI, baixas concentrações de hemoglobina (< 8,5 g/dL) e altos níveis de proteína C reativa (PCR >32 mg/dL) ou dímero-D (> 3,89 μ L/mL)⁴.

Mais recentemente, foram avaliados perfis transcriptômicos e várias vias moleculares foram propostas como potenciais biomarcadores basais¹⁰. Fatores genéticos como polimorfismo de nucleotídeo único subunidade alfa do receptor de interleucina 7 (IL7RA) pode afetar a predisposição para o desenvolvimento de SIRI¹³. Os polimorfismos alélicos (ex., no gene CYP2C19) podem ser considerados como fatores específicos do paciente que afetam a atividade fungicida da droga, toxicidade e o nível de inflamação (ex., PCR ou níveis de albumina)¹⁴. Estes dados estão sumarizados na [Figura 2](#).

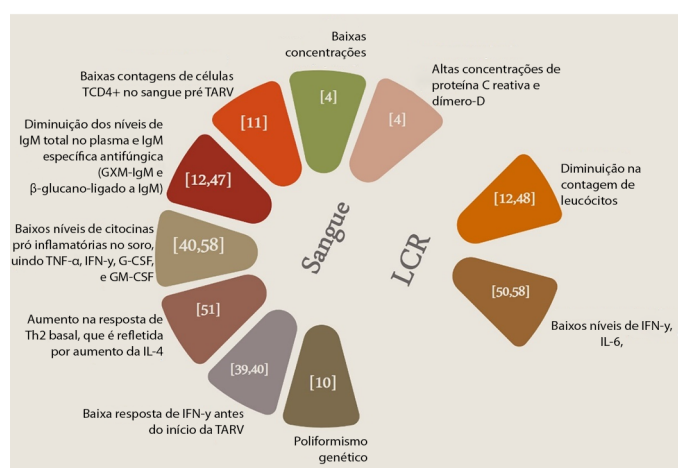


Figura 2. Fatores de risco MC-SIRI relacionados ao hospedeiro. Comparação de diferentes estudos que correlacionam os fatores de risco para MC-SIRI e o LCR e perfis sanguíneos em pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica (MC).

Fatores de risco relacionados ao patógeno

Diferenças genômicas nos fatores de virulência do patógeno, como a cápsula polissacarídica, a síntese de melanina e a secreção de enzimas extracelulares (fosfolipases, lacase e urease) podem fundamentar a suscetibilidade diferencial a drogas e a virulência de *Cryptococcus* spp. desempenhando importante papel na severidade

da MC e MC-SIRI¹⁵. A diversidade genética de um complexo de espécies de *Cryptococcus neoformans* tem sido investigada por várias ferramentas moleculares e esses achados sugerem que algumas cepas possuem vantagens metabólicas como susceptibilidade a antifúngicos^{16,17}. Espécies mutantes de HIV também desempenham papel na resistência aos medicamentos baseados em inibidores da transcriptase reversa e em alterações da resposta imune após o início da TARV¹⁸.

Um esforço colaborativo internacional tem sido feito nos últimos anos para o desenvolvimento de ensaios de *point-of-care* em ambientes com recursos limitados¹⁹⁻²⁰. A antigenemia criptocócica (CrAg+) no soro, LCR ou outros fluidos biológicos é sempre detectada em pacientes assintomáticos que subsequentemente desenvolvem CM-SIRI²¹⁻²³. A mortalidade também é maior em pacientes imunocomprometidos com CrAg+ após o início da TARV, e com níveis de células TCD4+ inversamente correlacionados aos títulos de CrAg^{24,25}. O ensaio imunocromatográfico, como o ensaio de fluxo lateral (LFA, IMMY Diagnostics, Norman, OK, United States), utiliza anticorpos monoclonais conjugados e tem como alvo o antígeno polissacarídeo criptocócico capsular glucuronoxilomanano (GXM). LFA no LCR é um teste rápido com alta sensibilidade e especificidade no LCR (100% e 99,8%, respectivamente)²⁶. O *panel nested-PCR multiplex FilmArray™ Meningitis/Encephalitis (ME)* (BioFire / bio Mérieux, Salt Lake City, United States) aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) foi recentemente introduzido na prática clínica de rotina e pode detectar e diferenciar o DNA de *C. neoformans* e *C. gattii* (entre outros patógenos)²⁷. Técnicas moleculares isotérmicas, como o LAMP (*Loop-mediated isothermal AMPLification*), tem contribuído para melhorar o diagnóstico de doenças fúngicas. A técnica de LAMP é baseada no princípio da amplificação isotérmica de ácido nucléico simples para identificar espécies de *Cryptococcus* dos isolados de cultura de LCR, visando a região do espaçador transcrito interno (ITS) e o gene CAP59. O ensaio LAMP tem alta especificidade para os genótipos moleculares VNI, VNII e VNIII do *C. neoformans*, e é capaz de diferenciar do *C. gattii* e outras espécies fúngicas²⁸. LAMP não requer instrumentação dispendiosa de laboratório para ser executado podendo assim, no futuro, ser introduzido como um ensaio de *point-of-care*.

A cultura permanece o padrão ouro para avaliar o patógeno vivo no sangue ou LCR, medindo o crescimento de unidades formadoras de colônias (UFC/mL) em ágar Sabouraud dextrose, por 48 horas, a 30°C. Um parâmetro de prognóstico importante, como a atividade fungicida precoce (EFA), pode ser calculado a partir de culturas recorrentes durante a fase de indução do tratamento. A depuração microbiológica é medida como \log_{10} da depuração de leveduras de *Cryptococcus*/mL de LCR e serve como um importante preditor de aumento de mortalidade, incluindo as de SIRI²⁹. Os isolados cultivados podem ser subsequentemente sorotipados pelo ensaio de PCR (Reação em cadeia da polimerase) em tempo real e a diversidade genotípica podem ser desvendadas pelo polimorfismo dos fragmentos amplificados (AFLP) ou polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição (RFLP)^{16,30}. A tipagem molecular revelou que os genótipos, a suscetibilidade às drogas e a virulência das espécies de *Cryptococcus* variaram entre os diferentes continentes e em diferentes países³¹. Entretanto, estudos recentes não encontraram correlação entre a suscetibilidade aos antifúngicos e os riscos de morte para resultados terapêuticos na coorte de pacientes com AIDS gravemente imunossuprimidos³². A [Figura 3](#) mostra um resumo destes dados.

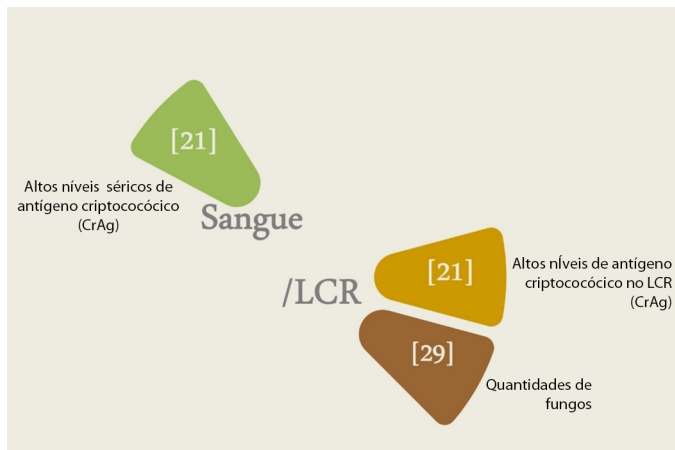


Figura 3. Fatores de risco MC-SIRI relacionados ao patógeno. Comparação de diferentes estudos que correlacionam os fatores de risco para MC-SIRI e o LCR e perfis sanguíneos em pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica (MC).

Fatores de risco relacionados ao tratamento

A combinação de vários regimes antifúngicos foi testada e comparada, na obtenção da melhor atividade fungicida no menor período de tempo, levando-se em consideração a disponibilidade e acessibilidade das drogas terapêuticas³³⁻³⁴. No entanto, uma duração menor entre o tratamento antifúngico de indução e o início da TARV pode predispor os pacientes a eventos fatais de C-SIRI. A explicação proposta é um tempo insuficiente para a obtenção da depuração microbiológica³⁵.

Uma combinação de medicamentos antirretrovirais altamente ativos parecem ter efeitos imunomoduladores, mas em alguns casos aumenta a incidência de SIRI, dependendo de fatores específicos do paciente³⁶. A rápida diminuição da carga viral do HIV na TARV (redução > 2.5 log), ao longo de 4 semanas quando comparada a carga viral pré TARV, foi também identificada como um fator de risco para ativação do sistema imune do hospedeiro e SIRI^{11,37}. Após o início da TARV, a confirmação da resposta virológica é altamente recomendada para o diagnóstico de falha de tratamento ou respostas abaixo do esperado, mas não é essencial para a previsão de SIRI³⁸.

Assim, a rápida ativação imune celular, que conduz os sintomas de MC-SIRI, é determinada por uma combinação de diversos fatores como a predisposição imunológica do hospedeiro, a carga do antígeno microbiano e a eficácia das drogas (TARV e antifúngicos). Uma sumarização das informações é mostrada na **Figura 4**.

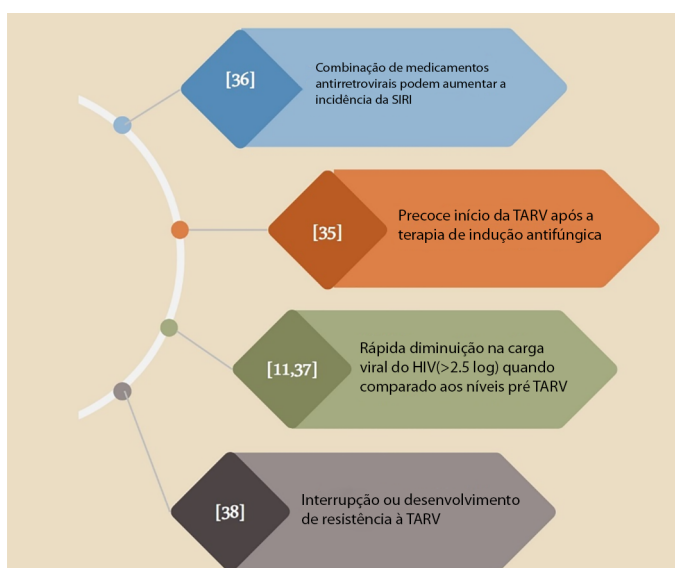


Figura 4. Fatores de risco MC-SIRI relacionados ao tratamento. Comparação de diferentes estudos que correlacionam os fatores de risco para MM-SIRI em pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica (MC).

Biomarcadores no sangue (plasma e soro) na MC-SIRI

Perfis transcriptômicos sanguíneos foram usados para caracterizar alterações na expressão gênica induzida pela TARV nos pacientes MC-HIV, comparando os que desenvolveram MC-SIRI paradoxal e aqueles que não desenvolveram¹⁰. A análise desses perfis mostrou que antes de iniciar a TARV, os pacientes que desenvolveram MC-SIRI exibiram uma diminuição significativa na expressão de transcritos que codificam interferons do tipo I (IFN I) e proteínas de defesa antivirais¹⁰. A observação precoce de altos níveis plasmáticos de CD40L solúvel, que é conhecido por suprimir a produção de IFN α , pode explicar a deficiência de IFN I em pacientes com CM-SIRI³⁹. Antes da TARV, os pacientes com MC-SIRI também mostraram uma redução na expressão do gene do interferon-gama (IFN γ) e secreção de IFN γ pelas células mononucleares estimuladas em resposta às manoproteínas criptocócicas⁴⁰. Um estudo mais recente que se concentrou em casos fatais de MC-SIRI, identificou que a expressão basal de IFN γ estava elevada em pacientes que morreram. Assim, a expressão de componentes de vias de defesa antiviral, como interferons tipo I/II e genes induzidos por IFN, poderia ser usada como um biomarcador preditivo de MC-SIRI fatal e não fatal¹⁰.

A ativação dos granulócitos sanguíneos, principalmente neutrófilos, foi correlacionado com alta mortalidade, refletindo o estresse oxidativo sistêmico gerado por essas células efectoras de vida curta do sistema imunológico inato⁴¹. Verificou-se que biomarcadores transcriptômicos para granulócitos ativados (por exemplo, oxidases, arginase, integrinas, etc) precedem os eventos MC-SIRI que são acompanhados por marcadores de destruição de tecido (por exemplo, metaloproteinases de matriz)¹⁰. Os marcadores de ativação de monócitos (por exemplo, CD14 solúvel) no plasma correlacionam-se positivamente com os níveis de IL-6, proteína C reativa, amiloide sérica A e dímero D, e estão associados às taxas de mortalidade⁴². Estudos também mostraram que uma porcentagem maior de monócitos CD14+CD16++ ativados produzem grandes quantidades de Fator de Necrose Tumoral (TNF α) e IL-6, independentemente da coestimulação com IFN γ ⁴³. Frequências mais altas de monócitos sanguíneos CD14+CD86+ ou CD14+HLA-DR ativados também foram observadas em pacientes com MC-SIRI que não conseguiram depurar os *Cryptococcus* do LCR pré TARV⁴⁴. Além disso, macrófagos ativados podem abrigar uma replicação viral residual durante a TARV devido à expressão aumentada de transportadores de efluxo⁴⁵. Isso pode representar uma fonte de citocinas pró inflamatórias como IL-6, que podem ser medidas no sangue dos pacientes durante a MC-SIRI⁴⁶.

O aumento de quimiocinas e integrinas no sangue periférico precede a MC-SIRI e pode ser usada para monitorar os pacientes quanto à reconstituição imune patológica¹⁰. Os níveis plasmáticos de citocinas como IL-6, IL-18, TNF α , IL-5, IFN α , IL-7, IL-17, GM-CSF, CCL11 e CXCL10 também estão aumentados em pacientes que desenvolvem MC-SIRI⁴⁶⁻⁴⁸. A associação entre citocinas e MC-SIRI reflete uma resposta imune sistêmica relacionada a eventos que ocorrem na parte central do sistema nervoso (PCSN)⁴⁸. Para aliviar a tempestade de citocinas durante o MC-SIRI, vários produtos biológicos baseados em anticorpos foram estudados. O CXCR7 foi recentemente proposto como um potencial receptor-alvo terapêutico em monócitos CD14+CD16++ para limitar a inflamação no SNC, controlando a entrada de monócitos ativados na PCSN⁴⁹.

O número absoluto basal (pré-TARV) de células B no sangue periférico não é diferente entre os pacientes que desenvolveram ou não MC-SIRI. No entanto, os baixos níveis plasmáticos de anticorpos IgM secretados contra os antígenos polissacarídeos criptocócicos

(glucuronoxilomanano – GXM, laminarina e pustulano) representam a função deficiente das células B e aumentando o risco de MC-SIRI¹². A fraca resposta de anticorpos aos antígenos criptocócicos indica um papel importante na depuração de antígenos criptocócicos mediada por anticorpos^{47,50}. O sangue periférico de pacientes que tiveram evoluções fatais revelou respostas de monócitos induzidas por GXM- e LPS (CD16+/-HLA-DR^{low}), redução de TNF α , mas aumento na produção de IL-6, IL-10, CXCL10⁵⁰. A linfopenia grave, associada à diminuição da fagocitose e da apresentação de antígenos bem como uma falha em ativar adequadamente os linfócitos T e reduzir a carga antigênica, resulta em uma resposta exagerada durante a fase inicial da reconstituição das células TCD4+⁵¹. A interação IL-7/IL-7R desempenha um papel homeostático na sobrevivência e aumento das células T durante a fase inicial da recuperação imunológica e os níveis plasmáticos anormais de IL-7 estão fortemente associados com MC-SIRI⁴⁴. O desequilíbrio das citocinas pode causar uma diferenciação anormal das células T helper 0 (Th0) nos tipos Th1 e Th2, prejudicando a resposta imune adaptativa ao *Cryptococcus*⁵². Futuros estudos de genotipagem de citocinas e genes de receptores de citocinas podem revelar a ligação entre o polimorfismo de nucleotídeo único em pacientes com AIDS e a predisposição a distúrbios de reconstituição imunológica, como SIRI^{53,54}.

Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano na MC-SIRI

Lesão do SNC são características da MC e MC-SIRI. Evidências indicam o envolvimento da inflamação da micróglia e o recrutamento de células T naïve no cérebro durante a restauração imunológica⁵⁵.

O LCR com pouca resposta inflamatória celular no início da TARV são preditivas de MC-SIRI⁴⁷. Em pacientes com MC-HIV, concentrações baixas de IFN γ , IL-5, IL-6 e G-CSF no LCR estão associadas a maior carga fúngica, células TCD4-CD8- diminuídas e mortalidade aumentada⁵⁶. Nos casos graves de MC, os monócitos/macrófagos infectados frequentemente expressam outros marcadores de ativação (p. ex., CD206, CD163, CD200) que são incapazes de erradicar *Cryptococcus* spp. do LCR permitindo que invadam o SNC⁵⁷. No exame de associações entre o fenótipo imune e os resultados clínicos, particularmente morte e MC-SIRI, as respostas imunes do LCR mostraram duas vias divergentes. A primeira é a via imune protetora que ocorre com o aumento nos níveis pré TARV de IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF α e IFN γ ⁵⁸. Essas citocinas podem aumentar o tráfego de células TCD4+ e células mieloides para o SNC e o LCR. Esta via visa diminuir a carga fúngica e melhorar a depuração do *Cryptococcus*. A segunda via é representada por altos níveis de citocinas CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α) e GM-CSF que são secretadas por monócitos do SNC e estão associados a ocorrência de MC-SIRI⁵⁸. Pacientes com MC e alterações neurológicas que desenvolvem MC-SIRI durante TARV, apresentam no início da terapia antifúngica, um aumento de TCD8+ que expressam os receptores CXCR3 e CCR5 bem como aumento nas razões CCL2/CXCL10 e CCL3/CXCL10 no LCR⁵⁹. A passagem de células TCD8+ e quimiocinas para o LCR através da barreira hematoencefálica danificada é provavelmente acelerado pela inflamação crônica⁵⁹. Biomarcadores de ativação específicos de macrófagos solúveis (por exemplo, sCD163, sCD14, CCL3) que são abundantes no LCR de pacientes que estão em maior risco de mortalidade por MC-SIRI, também sugerem envolvimento de macrófagos/microgliais no recrutamento de células citotóxicas para o SNC durante a patogênese da MC-SIRI⁶⁰.

Além de infecções oportunistas, os pacientes com infecções avançadas por HIV sofrem de doenças neurocognitivas (HAND) associadas ao HIV. A MC exacerba o comprometimento neurocognitivo nesses pacientes. Os pacientes com HAND já exibem uma alta porcentagem de células T expressando TNF α e IFN γ , níveis aumentados de sCD163, sCD14 e têm baixa capacidade de degranulação de células TCD8+CD107+. Assim, a carga criptocócica adicional pode exagerar as respostas imunes do LCR, o influxo e a retenção de células imunes ativadas e mediadores pró inflamatórios, que contribuem para o aumento da pressão intracraniana durante a patogênese da MC-SIRI⁶¹.

Com base na avaliação de 21 biomarcadores, foi sugerido que monócitos ativados e monócitos residentes na PCSN têm expressão de quimiocina e produção de citocinas distintas⁶². Os macrófagos também podem estar presentes em diferentes estados de polarização no sangue periférico e na PCSN. Embora não estejam prontamente disponíveis em seres humanos, os macrófagos residentes na PCSN podem ser a fonte mais relevante de biomarcadores pró inflamatórios e os principais condutores da imunopatologia.

CONCLUSÃO

Foi revisada a síndrome inflamatória da reconstituição imune em pacientes com HIV e criptococose, quanto à apresentação clínica, fatores de risco e os biomarcadores. Os dados sobre a imunopatogênese da síndrome inflamatória da reconstituição imune associada à meningite criptocócica são derivados de análises de alguns parâmetros imunológicos, como interferons, interleucinas, biomarcadores transcriptômicos, anticorpos IgM e células T helper. Serão necessários mais estudos para se concluir se a linha de base e a cinética da resposta inflamatória, antes e durante a C-SIRI, podem ajudar na identificação de painéis de biomarcadores que podem ser clinicamente úteis. Embora muitas pesquisas estejam sendo feitas sobre mecanismos que modulam a imunopatogênese da MC-SIRI, nenhum biomarcador foi validado com nível de evidência suficiente para entrar na prática clínica, pois algumas técnicas são dispendiosas, necessitando de laboratórios próprios para a execução. O desenvolvimento de medicamentos antifúngicos eficazes, terapias imunomoduladoras complementares e a melhoria da saúde dos pacientes em países com recursos limitados deve ser uma prioridade nas próximas décadas.

REFERÊNCIAS

1. Mpoza E, Rajasingham R, Tugume L, Rhein J, Nabagalla MS, Ssewanyana I, et al. Cryptococcal antigenemia in human immunodeficiency virus antiretroviral therapy-experienced ugandans with virologic failure. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 Out [acesso em 2020 Abr 14];23;71(7):1726-31. doi: 10.1093/cid/ciz1069
2. Tenforde MW, Gertz AM, Lawrence DS, Wills NK, Guthrie BL, Farquhar C, et al. Mortality from HIV-associated meningitis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* [periódico na Internet]. 2020 Jan [acesso em 2020 Abr 14];23(1):e25416. doi: 10.1002/jia2.25416
3. Gaillat A, Calin R, Imbert S, Ollivier M, Guillot H, Fekkar A, et al. Distinct paradoxical inflammatory reaction followed by postantiretroviral therapy immune reconstitution syndrome in cryptococcal meningitis. *AIDS* [periódico na Internet]. 2018 Out [acesso em 2020 Abr 14];32(16):2434-6. doi: 10.1097/QAD.0000000000001994
4. Sereti I, Sheikh V, Shaffer D, Phanuphak N, Gabriel E, Wang J, et al. Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 Ago [acesso em 2020 Mai 15];71(3):652-60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz877>
5. Dellière S, Query R, Candon S, Ramaert B, Aguilar C, Lanterrier F, et al. Understanding pathogenesis and care challenges of immune reconstitution inflammatory syndrome in fungal infections. *J Fungi (Basel)* [periódico na Internet]. 2018 Dez [acesso em 2020 Abr 14];4(4):139. doi: 10.3390/jof4040139
6. Rhein J, Hullsiek KH, Evans EE, Tugume L, Nuwagira E, Ssebambulidde K, et al. Detrimental outcomes of unmasking cryptococcal meningitis with recent art initiation. *Open Forum*

- Infect Dis [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Abr 14];5(8):1-7. doi: 10.1093 / ofid / ofy122
7. Wu G, Guo X, Wang Y, Hu Z. Clinical and radiographic features of cryptococcal neoformans meningitis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Sci Rep* [periódico na Internet]. 2020 Dez [acesso em 2020 Abr 14];10(1):9948. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67031-4>
 8. Kalinoski T, Malenfant J, Yim C, Jeng A. Case report: a case of severe cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome presenting with brain and intradural abscesses in an HIV patient. *Am J Trop Med Hyg* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Abr 14];103(2):713-8. doi: 10.4269/ajtmh.20-0028
 9. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc* [periódico na Internet]. 2015 Set [acesso em 2020 Abr 20];13(3):141-6. doi: 10.1097/XEB.0000000000000050
 10. Vlasova-St Louis I, Chang CC, Shahid S, French MA, Bohjanen PR. Transcriptomic predictors of paradoxical cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Open Forum Infect Dis* [periódico na Internet]. 2018 Jul [acesso em 2020 Abr 20];5(7):1-10. doi: 10.1093/ofid/ofy157
 11. Dutertre M, Cuzin L, Demonchy E, Puiglièse P, Joly V, Valantin MA, et al. Initiation of antiretroviral therapy containing integrase inhibitors increases the risk of IRIS requiring hospitalization. *J Acquir Immune Defic Syndr* [periódico na Internet]. 2017 Set [acesso em 2020 Abr 20];76(1):e23-6. doi: 10.1097/QAI.0000000000001397
 12. Yoon HA, Nakouzi A, Chang CC, Kuniholm MH, Carreño LJ, Wang T, et al. Association between plasma antibody responses and risk for cryptococcus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2019 Jan [acesso em 2020 Abr 14];219(3):420-8. doi: 10.1093/infdis/jiy447
 13. Resino S, Navarrete-Muñoz MA, Blanco J, Pacheco YM, Castro I, Berenguer J, et al. IL7RA rs6897932 polymorphism is associated with better cd4+ T-cell recovery in HIV infected patients starting combination antiretroviral therapy. *Biomolecules* [periódico na Internet]. 2019 Jun [acesso em 2020 Mai 14];9(6):233. doi: 10.3390/biom9060233
 14. Dote S, Sawai M, Nozaki A, Naruhashi K, Kobayashi Y, Nakanishi H. A retrospective analysis of patient-specific factors on voriconazole clearance. *J Pharm Heal Care Sci* [periódico na Internet]. 2016 Abr [acesso em 2020 Mai 14];2:10. doi: 10.1186/s40780-016-0044-9
 15. Gerstein AC, Jackson KM, McDonald TR, Wang Y, Lueck BD, Bohjanen S, et al. Identification of pathogen genomic differences that impact human immune response and disease during cryptococcus neoformans infection. *MBio* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Mai 20];10(4):1-22. <https://doi.org/10.1128/mBio.01440-19>
 16. Barião PHG, Tonani L, Cocio TA, Martinez R, Nascimento É, Von Zeska Kress MR. Molecular typing, in vitro susceptibility and virulence of *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* species complex clinical isolates from south-eastern Brazil. *Mycoses* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Mai 14];63(12):1341-51. doi: 10.1111/myc.13174
 17. Herkert PF, Meis JF, Lucca de Oliveira Salvador G, Rodrigues Gomes R, Aparecida Vicente V, Dominguez Muro M, et al. Molecular characterization and antifungal susceptibility testing of *Cryptococcus neoformans sensu stricto* from southern Brazil. *J Med Microbiol* [periódico na Internet]. 2018 Abr [acesso em 2020 Jul 12];67(4):560-9. doi: 10.1099/jmm.0.000698
 18. Beck IA, Levine M, McGrath CJ, Bii S, Milne RS, Kingoo JM, et al. Pre-treatment HIV-drug resistance associated with virologic outcome of first-line NNRTI-antiretroviral therapy: A cohort study in Kenya. *EClinicalMedicine* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 12];18:1-7. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10023>
 19. Pullen MF, Kakooza F, Nalintya E, Kiragga AN, Morawski BM, Rajasingham R, et al. Change in plasma cryptococcal antigen titer is not associated with survival among human immunodeficiency virus-infected persons receiving preemptive therapy for asymptomatic cryptococcal antigenemia. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 Jan [acesso em 2020 Jul 12];70(2):353-5. doi: 10.1093/cid/ciz418
 20. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal meningitis diagnostics and screening in the era of point-of-care laboratory testing. Kraft CS, editor. *J Clin Microbiol* [periódico na Internet]. 2019 Set [acesso em 2020 Abr 14];57(1):e01238-18. doi: 10.1128/JCM.01238-18
 21. Wake RM, Britz E, Sriruttan C, Rukasha I, Omar T, Spencer DC, et al. High cryptococcal antigen titers in blood are predictive of subclinical cryptococcal meningitis among human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Abr 14];66(5):686-92. doi: 10.1093/cid/cix872
 22. Longley N, Jarvis JN, Meintjes G, Boule A, Cross A, Kelly N, et al. Cryptococcal antigen screening in patients initiating art in south africa: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Abr 14];62(5):581-7. doi: 10.1093/cid/civ936
 23. Mamuye AT, Bornstein E, Temesgen O, Blumberg HM, Kempker RR. Point-of-care testing for cryptococcal disease among hospitalized human immunodeficiency virus-infected adults in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Abr 14];95(4):786-92. doi: 10.4269/ajtmh.15-0857
 24. Wake RM, Govender NP, Omar T, Nel C, Mazanderani AH, Karat AS, et al. Cryptococcal-related mortality despite fluconazole preemptive treatment in a cryptococcal antigen screen-and-treat program. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Mai 15];70(8):1683-90. doi: 10.1093/cid/ciz485
 25. Rajasingham R, Meya DB, Greene GS, Jordan A, Nakawuka M, Chiller TM, et al. Evaluation of a national cryptococcal antigen screening program for HIV-infected patients in Uganda: a cost-effectiveness modeling analysis. *PLoS One* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Mai 15];14(1):1-17. doi: 10.1371/journal.pone.0210105
 26. Anjum S, Williamson PR. Clinical aspects of immune damage in cryptococcosis. *Curr Fungal Infect Rep* [periódico na Internet]. 2019 Set [acesso em 2020 Mai 15];13(3):99-108. doi: 10.1007/s12281-019-00345-7
 27. Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. *J Clin Microbiol* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Mai 15];56(4):e01927-17. doi: 10.1128/JCM.01927-17
 28. Stivanelli P, Tararam CA, Trabasso P, Levy LO, Melhem MSC, Schreiber AZ, et al. Visible DNA microarray and loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for the identification of *Cryptococcus* species recovered from culture medium and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Brazilian J Med Biol Res* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 18];53(11):1-9. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209056>
 29. Pullen MF, Hullsiek KH, Rhein J, Musubire AK, Tugume L, Nuwagira E, et al. Cerebrospinal fluid early fungicidal activity as a surrogate endpoint for cryptococcal meningitis survival in clinical trials. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 18];71(7):e45-9. doi: 10.1093/cid/ciaa016
 30. Hagen F, Jensen RH, Meis JF, Arendrup MC. Molecular epidemiology and in vitro antifungal susceptibility testing of 108 clinical *Cryptococcus neoformans sensu lato* and *Cryptococcus gattii sensu lato* isolates from Denmark. *Mycoses* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Jul 18];59(9):576-84. doi: 10.1111/myc.12507
 31. Prakash A, Sundar G, Sharma B, Hagen F, Meis JF, Chowdhary A. Genotypic diversity in clinical and environmental isolates of *Cryptococcus neoformans* from India using multilocus microsatellite and multilocus sequence typing. *Mycoses* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 18];63:284-93. <https://doi.org/10.1111/myc.13041>
 32. O'Connor L, Van Anh D, Chau TTH, Chau NVV, Huong LNP, Wolbers M, et al. Antifungal susceptibility does not correlate with fungal clearance or survival in AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 Out 14 [acesso em 2020 Jul 18];[in press]. doi: 10.1093/cid/ciaa1544
 33. Boyer-Chammond T, Temfack E, Alano A, Jarvis JN, Harrison TS, Lortholary O. Recent advances in managing HIV-associated cryptococcal meningitis. *F1000Research* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Jul 18];8:1-7. doi: 10.12688/f1000research.17673.1
 34. Li Y, Huang X, Qin Y, Wu H, Yan X, Chen Y. What is the most appropriate induction regimen for the treatment of hiv-associated cryptococcal meningitis when the recommended regimen is not available? Evidence from a network meta-analysis. *Frontiers Pharmacol* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 18];11:1-11. doi: 10.3389/fphar.2020.00963
 35. Beyene T, Zewde AG, Balcha A, Hirpo B, Yitbarik T, Gebissa T, et al. Inadequacy of high-dose fluconazole monotherapy among cerebrospinal fluid cryptococcal antigen (CrAg)-positive human immunodeficiency virus-infected persons in an ethiopian crag screening program. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Jul 18];65(12):2126-9. doi: 10.1093/cid/cix613
 36. Psychogiou M, Basoulis D, Tsikala-Vafea M, Vlachos S, Kapelios CJ, Daikos GL. Integrase strand transfer inhibitors and the emergence of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Curr HIV Res* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Jul 18];15(6):405-10. doi: 10.2174/1570162X15666171122155708
 37. Wijting IEA, Wit FWNM, Rokx C, Leyten EMS, Lowe SH, Brinkman K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrase inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinicalMedicine* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Jul 18];17:1-10. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.11.003>
 38. Ryom L, Cotter A, Miguel R, Béguelin C, Podlekareva D, Arribas JR, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 18]; 21(10):2167-24. doi: 10.1111/hiv.12878.
 39. Tennert K, Schneider L, Bischof G, Korn K, Harrer E, Harrer T, et al. Elevated CD40 ligand silences α interferon production in an HIV-related immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* [periódico na Internet]. 2013 [acesso em 2020 Jun 30];27(2):297-9.
 40. Chang CC, Lim A, Omarjee S, Levitz SM, Gosnell BI, Spelman T, et al. Cryptococcosis-IRIS is associated with lower cryptococcus-specific IFN- γ responses before antiretroviral therapy but not higher T-cell responses during therapy. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2013 [acesso em 2020 Mai 15];208(6):898-906. doi: 10.1093/infdis/jit271
 41. Musubire AK, Meya DB, Rhein J, Meintjes G, Bohjanen PR, Nuwagira E, et al. Blood neutrophil counts in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis: association with mortality. *PLoS One* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Mai 15];13(12):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0209337
 42. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2011 [acesso em 2020 Mai 15];203(6):780-90. doi: 10.1093/infdis/jiq118
 43. Meya DB, Okurut S, Zziwa G, Cose S, Bohjanen PR, Mayanja-Kizza H, et al. Monocyte phenotype and IFN- γ -inducible cytokine responses are associated with cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Fungi (Basel)* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Abr 15];3(2):28. doi: 10.3390/jof3020028
 44. Akiilimali NA, Muema DM, Specht C, Chang CC, Moosa MYS, Levitz SM, et al. Cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is associated with dysregulation of IL-7/IL-7 receptor signaling pathway in t cells and monocyte activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* [periódico na Internet]. 2019 Abr [acesso em 2020 Abr 15];80(5):596-604. doi: 10.1097/QAI.0000000000001946
 45. He H, Buckley M, Britton B, Mu Y, Warner K, Kumar S, et al. Polarized macrophage subsets differentially express the drug efflux transporters MRP1 and BCRP, resulting in altered HIV production. *Antivir Chem Chemother* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Abr 15];26:1-7. doi: 10.1177/2040206617745168
 46. Rateni L, Lupo S, Racca L, Palazzi J, Ghersevich S. Assessing endocrine and immune parameters in human immunodeficiency virus-infected patients before and after the immune

- reconstitution inflammatory syndrome. *Arch Endocrinol Metab* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Abr 15];62(1):64-71. <https://doi.org/10.20945/2359-399700000010>
47. Meya DB, Okurut S, Zziwa G, Cose S, Boulware DR, Janoff EN. HIV-Associated cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome is associated with aberrant t cell function and increased cytokine responses. *J Fungi (Basel)* [periódico na Internet]. 2019 Maio [acesso em 2020 Abr 15];5(2):1-15. doi: 10.3390/jof5020042
48. Akilimali NA, Chang CC, Muema DM, Reddy T, Moosa MYS, Lewin SR, et al. Plasma but not cerebrospinal fluid interleukin 7 and interleukin 5 levels pre-antiretroviral therapy commencement predict cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Abr 15];65(9):1551-9. doi: 10.1093/cid/cix598
49. Veenstra M, Williams DW, Calderon TM, Anastos K, Morgello S, Berman JW. Frontline science: CXCR7 mediates CD14 + CD16 + monocyte transmigration across the blood brain barrier: a potential therapeutic target for NeuroAIDS. *J Leukoc Biol* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Abr 15];102(5):1173-85. doi: 10.1189/jlb.3HI0517-167R
50. Scriven JE, Graham LM, Schutz C, Scriba TJ, Wilkinson KA, Wilkinson RJ, et al. Agglucuronoxylomannan-associated immune signature, characterized by monocyte deactivation and an increased interleukin 10 level, is a predictor of death in cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Abr 15];213(11):1725-34. doi: 10.1093/infdis/jiw007
51. Meya DB, Manabe YC, Boulware DR, Janoff EN. The immunopathogenesis of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: understanding a conundrum. *Curr Opin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Mai 15];29(1):10-22. doi: 10.1097/QCO.0000000000000224
52. Mohei H, Kellampalli U, Louis IVS. Immune reconstitution disorders: spotlight on interferons. *Int J Biomed Investig* [periódico na Internet]. 2019 Jun [acesso em 2020 Mai 15];2(1):1-21. doi: 10.31531/2581-4745.1000119
53. Ceausu A, Rodríguez-Gallego E, Peraire J, López-Dupla M, Domingo P, Viladés C, et al. IL-7/IL-7R gene variants impact circulating IL-7/IL-7R homeostasis and ART-associated immune recovery status. *Sci Rep* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Jun 30];9:15722. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52025-8>
54. Kannambath S, Jarvis JN, Wake RM, Longley N, Loyse A, Matzaraki V, et al. Genome-wide association study identifies novel colony stimulating factor 1 locus conferring susceptibility to cryptococcosis in human immunodeficiency virus-infected South Africans. *Open Forum Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jun 30];7(11):1-10. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa489>
55. Neal LM, Xing E, Xu J, Kolbe JL, Osterholzer JJ, Segal BM, et al. CD4+ T cells orchestrate lethal immune pathology despite fungal clearance during cryptococcus neoformans meningoencephalitis. *MBio* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Jun 30];8(6):e01415-17. doi: 10.1128/mBio.01415-17
56. Scriven JE, Graham LM, Schutz C, Scriba TJ, Wilkinson KA, Wilkinson RJ, et al. The CSF immune response in HIV-1-associated cryptococcal meningitis: macrophage activation, correlates of disease severity, and effect of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Jun 30];75(3):299-307. doi: 10.1097/QAI.0000000000001382
57. Panackal AA, Wuest SC, Lin YC, Wu T, Zhang N, Kosa P, et al. Paradoxical immune responses in non-hiv cryptococcal meningitis. *PLoS Pathog* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2020 Jun 30];11(5):1-27. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004884>
58. Jarvis JN, Meintjes G, Bicanic T, Buffa V, Hogan L, Mo S, et al. Cerebrospinal fluid cytokine profiles predict risk of early mortality and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLOS Pathog* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2020 Jun 30];11(4):e1004754. doi: 10.1371/journal.ppat.1004754
59. Chang CC, Omarjee S, Lim A, Spelman T, Gosnell BI, Carr WH, et al. Chemokine levels and chemokine receptor expression in the blood and the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients with cryptococcal meningitis and cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2013 Nov [acesso em 2020 Jun 30];208(10):1604-12. doi: 10.1093/infdis/jit388
60. Scriven JE, Rhein J, Hullsiek KH, Von Hohenberg M, Linder G, Rolfes MA, et al. Early ART after cryptococcal meningitis is associated with cerebrospinal fluid pleocytosis and macrophage activation in a multisite randomized trial. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2020 Jun 30];212(5):769-78. doi: 10.1093/infdis/jiv067
61. Schrier RD, Hong S, Crescini M, Ellis R, Pérez-Santiago J, Spina C, et al. Cerebrospinal fluid (CSF) CD8+ T-cells that express interferon-gamma contribute to HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *PLoS One* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2020 Abr 15];10(2):e0116526 doi: 10.1371/journal.pone.0116526
62. Okafor EC, Hullsiek KH, Williams DA, Scriven JE, Rhein J, Nabeta HW, et al. Correlation between blood and CSF compartment cytokines and chemokines in subjects with cryptococcal meningitis. *Mediators Inflamm* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Abr 15];2020:8818044 <https://doi.org/10.1155/2020/8818044>
63. Beardsley J, Hoang NLT, Kibengo FM, Tung NLN, Binh TQ, Hung LQ, et al. Do intracerebral cytokine responses explain the harmful effects of dexamethasone in human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis? *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Abr 15];68(9):1494-1501. doi: 10.1093/cid/ciy725