

CURSO DE ODONTOLOGIA

Mariana Mähler Rost

**CRÍPTOCOCOSE RELACIONADA À IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA DO
RECEPTOR IL-12, ESTUDO DE CASO**

Santa Cruz do Sul

2017

Mariana Mähler Rost

**CRÍPTOCOCOSE RELACIONADA À IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA DO
RECEPTOR IL-12, ESTUDO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Odontologia da Universidade de Santa Cruz
do Sul – UNISC, como requisito parcial para obtenção
do título de cirurgiã-dentista.

Orientadora: Prof. Dra. Michele Gassen Kellermann

Santa Cruz do Sul
2017

Mariana Mähler Rost

**CRIOCOCOSE RELACIONADA À IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA DO
RECEPTOR IL-12, ESTUDO DE CASO**

Este trabalho foi submetido ao Curso de Odontologia da Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, como requisito parcial para obtenção do título de cirurgião-dentista.

Dra. Michele Gassen Kellermann
Professora Orientadora

Dra. Suziane Raupp
Professora Examinadora

Me. Edilson Fernando Castelo
Professor Examinador

Santa Cruz do Sul
2017

AGRADECIMENTOS

À minha querida mãe, Neusa, e aos meus amados e sempre lembrados avô, Romualdo Mähler (*in memoriam*), e pai, Luis Carlos Rost (*in memoriam*), que me proporcionaram o bem mais valioso que se pode ter na vida, o estudo. Agradeço eternamente por todo amor, carinho e compreensão que me deram enquanto presentes de corpo e alma. Fizeram com que eu me tornasse um ser humano melhor, pois me ensinaram desde cedo como altruísmo, humildade e gratidão são importantes.

Às minhas estimadas avós, Inga e Wanda, que me cuidaram com muito carinho enquanto meus pais trabalhavam para poder proporcionar tudo o que tenho hoje.

Ao meu namorado, Emerson, pelo incentivo, amor e motivação, principalmente quando me via sem saber o que fazer. Sempre acreditou no meu potencial e que eu conseguiria alcançar todos os meus objetivos.

À minha professora orientadora, Dr^a. Michele Kellermann, por aceitar encarar este importante desafio, agradeço imensamente pela paciência e pelos ensinamentos compartilhados nesta fase e ao longo do curso, também.

Ao professor Dr. Leo Kraether Neto, por ceder o caso, e estar sempre disposto a retirar minhas dúvidas sobre meu trabalho de conclusão e também a tudo o que fosse preciso para meu crescimento intelectual e como futura profissional.

À minha querida amiga e professora, Dr^a. Suziane Raupp, que esteve presente em todos os momentos em que me sentia desmotivada e sem norte, sempre soube me escutar e me erguer nos momentos difíceis. Obrigada pelas conversas diárias, por cada palavra de motivação e pelos momentos de descontração. Você fez toda a diferença!

À professora Me. Sônia Renner Hermes, que possui um coração imenso, constantemente me acolheu no curso, e também me apoiou a ir atrás do meu sonho de cursar Odontologia.

À Daniele Dallemole, que realizou as colorações deste caso clínico, e também a professora Dr^a. Jane Dagmar Pollo Renner, por clarear minhas idéias e disponibilizar seu tempo para sanar minhas dúvidas.

Aos demais professores do curso de Odontologia da Universidade de Santa Cruz do Sul, sempre dispostos a contribuir para a minha formação, muitos destes se tornaram, além de inspirações, amigos muito queridos!

Aos meus amigos e amigas e colegas do curso, vocês foram um presente que a vida me trouxe. Sorriram, choraram, comemoraram comigo e me deram o prazer de ter suas companhias. Torço muito pelo sucesso de cada um(a) de vocês e espero que nossa amizade perdure por toda a vida!

À coordenação, aos funcionários da clínica e de todo o bloco de Odontologia, pela vivência maravilhosa que tivemos. Vocês serão sempre lembrados com muito carinho!

Aos pacientes queridos e compreensivos, pela paciência e colaboração. E a todos que de alguma forma contribuíram para que este sonho se tornasse realidade.

MUITO OBRIGADA! ESTA CONQUISTA É DE TODOS VOCÊS!

Eu não podia imaginar as coisas que me aconteceriam, o início foi incerto, confuso e incomum, onde todos os estranhos fariam parte da minha vida, onde todos os cantos teriam histórias escondidas. Aqui passei os melhores anos de minha vida, fiz amigos, muitos dos quais me acompanharão para sempre. Por isso tenho que comemorar!

Este é um momento especial! É hora de olhar para trás e ver por tudo o que já passei. Sem dúvida, muitas tristezas e conflitos, mas, felizmente, por inúmeros bons momentos, de alegria, de vitórias e de cumplicidade.

Devo esquecer aqueles que me impuseram obstáculos infundados e agradecer àqueles que me impulsionaram adiante. É hora, mais do que nunca, de valorizar as amizades e os conhecimentos adquiridos aqui.

(Autor desconhecido)

RESUMO

A Criptococose é uma micose sistêmica causada por fungos do gênero *Cryptococcus*. Paciente do sexo feminino compareceu à consulta médica relatando náuseas, vômito, diarreia e perda de peso acentuada. Submeteu-se a laparotomia exploratória, identificando linfonodo inflamatório e edema de alças intestinais. No exame físico foram detectadas linfonodomegalias cervicais e supraclaviculares. Diversos exames complementares fizeram-se necessários, dentre eles, o exame laboratorial para investigação de susceptibilidade mendeliana para Micobacteriose. Assim, identificou-se que a paciente apresentava deficiência do receptor de interleucina 12 (IL-12). Sabe-se que a imunodeficiência primária por deficiência do receptor IL-12 predispõe a infecções por fungos, bactérias e micobacteriose atípica. A paciente compareceu à consulta odontológica com presença de nódulo consistente em dorso de língua, sendo realizada biópsia excisional. Após exame histológico, confirmou-se diagnóstico definitivo de Criptococose associada à deficiência do receptor de interleucina 12, compatível com a história médica pregressa. A paciente foi medicada com Itraconazol e Sulfametoxazol/Trimetropim.

Palavras-chave: *Cryptococcus*, Criptococose, Imunodeficiência, Interleucina 12.

ABSTRACT

Cryptococcosis is a systemic mycosis caused by fungi of the genus *Cryptococcus*. Female patient attended the medical consultation reporting nausea, vomiting, diarrhea and marked weight loss. Through exploratory laparotomy, inflammatory lymph nodes and edema of intestinal loops were identified. Cervical and supraclavicular lymph node enlargement were detected during the physical examination. Several complementary exams were necessary, including investigation of Mendelian susceptibility for mycobacteriosis. It was identified that the patient had interleukin 12 (IL-12) receptor deficiency. Primary immunodeficiency by IL-12 receptor deficiency predisposes to fungal, bacterial, and atypical mycobacterial infections. Recently, the patient attended the dental consultation presenting a consistent nodule on the back of the tongue, and an excisional biopsy was performed. After histopathological examination, a definitive diagnosis of Cryptococcosis associated with the IL-12 receptor deficiency was confirmed, compatible with the previous medical history. The patient was medicated with Itraconazole and Sulfamethoxazole/Trimethoprim.

Keywords: Cryptococcosis, *Cryptococcus*, Immunodeficiency, Interleukin 12.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Aspecto clínico inicial da lesão em dorso de língua	22
Figura 2 - Macrófagos contendo leveduras esféricas em seu interior, H&E com aumento médio	24
Figura 3 - Leveduras ovóides envolvidas por halo claro representando a cápsula (A). Levedura com brotamento simples (B). Coloração de Grocott-Gomori, Grande aumento	24
Figura 4 - Coloração com PAS exibindo elementos fúngicos	25
Figura 5 - Leveduras ovóides exibindo membrana corada em verde com Azul astra, grande aumento	25
Figura 6 - Elementos fúngicos apresentando membrana corada em vermelho com Mussicarmim de Mayer	26
Figura 7 - Peça cirúrgica, medindo 12 x 9 x 9 milímetros	26
Figura 8 - Foto clínica após duas semanas da realização da biópsia, evidenciando ausência da lesão	27

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1	Doenças fúngicas orais.....	11
2.2	Criptococose.....	11
2.2.1	Prevalência.....	13
2.2.2	Etiologia.....	14
2.2.3	Características clínicas	14
2.2.4	Características histopatológicas.....	15
2.2.5	Diagnóstico	16
2.2.6	Tratamento e prognóstico.....	17
2.3	Imunodeficiência primária	18
2.4	Deficiência do receptor interleucina 12	18
3	METODOLOGIA.....	21
3.1	Delineamento do estudo	21
3.2	Seleção do material bibliográfico.....	21
3.3	Descrição do caso clínico.....	21
3.3.1	História médica pregressa	22
3.3.2	Diagnóstico da lesão oral	23
3.3.3	Tratamento	26
3.3.4	Prognóstico.....	27
4	DISCUSSÃO	28
5	CONCLUSÃO.....	32
	REFERÊNCIAS	33
	ANEXOS	
	ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido	36

1 INTRODUÇÃO

A Criptococose é uma micose sistêmica causada por fungos de duas variedades, *Neoformans* e *Gatti* (LOPES et al., 1997). A doença é adquirida por aspiração/inalação de esporos de *Cryptococcus* através dos pulmões. Nos pacientes imunocomprometidos, é comum a propagação da infecção, que costuma apresentar sinais iniciais como vômito, febre, náusea, cefaleia e rigidez no pescoço. Cerca de 10% a 15% dos casos desenvolvem lesões cutâneas, que costumam se apresentar como pápulas ou pústulas eritematosas, podendo ulcerar. Lesões orais são raras nos casos de Criptococose, porém, quando presentes, se encontram em forma de úlceras crateriformes, que costumam não cicatrizar (NEVILLE, 2016).

Sabe-se que a imunodeficiência primária por deficiência do receptor interleucina 12 predispõe a infecções por fungos, bactérias e micobacteriose atípica. A IL-12 é uma citocina secretada pelos linfócitos B, neutrófilos, células dendríticas e macrófagos, após a ativação por células apresentadoras de antígenos (HEUFLER et al., 1996; CARVALHO et al., 2003).

Na Odontologia, as infecções fúngicas devem dispor de muita atenção pelo cirurgião-dentista, pois os pacientes, usualmente, apresentam infecções mais significativas do que as superficiais, e que poderão ser sugestivas de uma doença sistêmica mais grave (TELLES; KARKI; MARSHALL, 2017).

Diversas situações necessitam intervenção multidisciplinar, onde os cirurgiões-dentistas atuem em conjunto com os demais profissionais da área da saúde, em razão de que muitas doenças podem apresentar sinais na cavidade oral, e estas contribuem ativamente para um diagnóstico provável ou definitivo.

Assim, este estudo de caso tem intenção de relacionar a Criptococose à imunodeficiência primária do receptor de IL-12 e suas eventuais manifestações orais, devido à escassez de material relacionado a este assunto na literatura.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doenças fúngicas orais

As infecções fúngicas na cavidade oral possuem diferentes etiologias, patogênese e aspectos clínicos. Podem envolver pacientes imunocomprometidos e imunocompetentes, com fatores predisponentes comuns, como diabetes, por exemplo, ou que possuam algum tipo de comprometimento do sistema imunológico, podendo causar diversos tipos de lesões. Dentre as micoses mais comuns na cavidade oral está a candidíase, que afeta, principalmente, pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Estas micoses, também, podem ser observadas em diabéticos, tabagistas, usuários de próteses dentárias e pacientes com câncer (IATTA et al., 2009). A transmissão de fungos de pessoa para pessoa é rara, com exceção da candidíase (VISHWAJEET et al., 2014).

Nos últimos anos, outros tipos de micoses estomatológicas raras foram percebidas, particularmente em indivíduos imunocomprometidos. Estas micoses são causadas, sobretudo, por microrganismos difusos em meio à natureza, tais como leveduras de *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces* e outros. As bases de surgimento desses organismos são multifatoriais. Atualmente, alguns fungos que antes eram restritos a uma determinada localização geográfica, em função do deslocamento de indivíduos, são descritos agora em diversos países (IATTA et al., 2009). A infecção por fungos na cavidade oral não é incomum, porém, o *Cryptococcus* raramente infecta este local (MOHAMAD et al., 2010).

Estas micoses, em geral, podem exibir uma localização oral primária ou secundária em formas mais graves. Também podem ser disseminadas como as provocadas por *Cryptococcus* ou outros fungos, como *Candida albicans* e *Paracoccidioides brasiliensis*, por exemplo (IATTA et al., 2009).

2.2 Criptococose

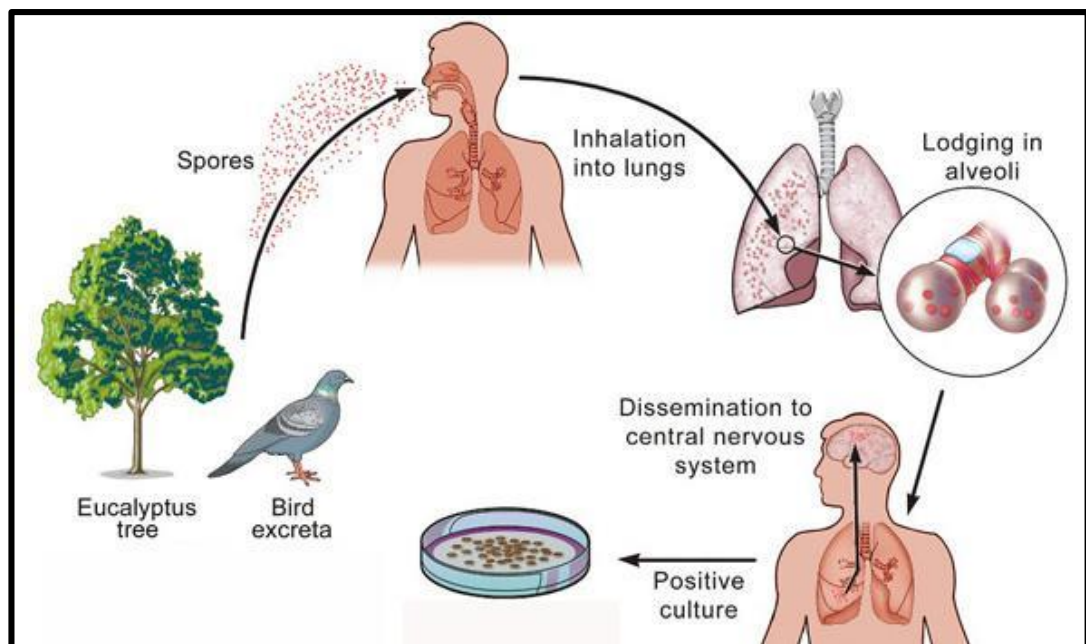
A Criptococose é uma micose de natureza sistêmica causada por fungos de duas variedades, *Cryptococcus Neoformans* e *Cryptococcus Gatti*, e está entre as doenças mais comuns que acometem imunodeprimidos. Pode afetar pacientes HIV (Vírus da

Imunodeficiência Humana) positivos, mas é observada, principalmente, em pacientes com SIDA (LOPES et al., 1997; IATTA et al., 2009).

A doença pode ocorrer através de inalação de esporos do agente etiológico, que podem estar presentes nas fezes de animais como pombos e morcegos, em solos e frutas contaminadas. Quando presentes nas fezes, estas podem estar protegidas dos raios de sol e de altas temperaturas. Assim, o microrganismo consegue sobreviver por muito mais tempo, causando a dispersão, no ar, das partículas liberadas do substrato biológico, facilitando a propagação do microrganismo e sua inalação por humanos (GENTIL et al., 2016).

De evolução grave e fatal, a doença tem como sítio primário o pulmão, e costuma ocasionar meningoencefalite, processo inflamatório que atinge as meninges e o cérebro, no qual o fungo se dissemina sistemicamente por via hematogênica ou linfática. Pode ser seguida de focos secundários nos ossos, rins, suprarrenal, dentre outros (KON et al., 2008). Após a manifestação pulmonar inicial, a infecção tende a evoluir e podem ocorrer focos aleatórios extrapulmonares, como mencionado anteriormente. A doença possui chance de reativação, após anos, por condições de imunodepressão celular (BRASIL, 2012).

Ciclo de transmissão da Criptococose



Fonte: <http://criptococosenafenmagem.blogspot.com.br/2009/11/como-e-transmitido.html>

2.2.1 Prevalência

A Criptococose é considerada doença potencialmente fatal, especialmente para os hospedeiros imunodeprimidos, podendo afetar crianças e adultos, porém, apresenta predileção por adultos de meia idade e pelo sexo masculino (CORRÊA et al., 1999; GENTIL et al., 2016).

A infecção que ocorre pela variação (*var*) *Neoformans* é denominada oportunista, cosmopolita, e está associada à imunodepressão, enquanto a *var. Gattii* está ligada à prevalência em indivíduos imunocompetentes, e que não apresentam doenças de base aparentes. A *var. Gattii* é consideravelmente menos freqüente no mundo do que a *var. Neoformans*. O motivo seria que a *var. Neoformans* pode ser encontrada mundialmente, enquanto a *var. Gattii* costuma ser observada em regiões tropicais e subtropicais (KWON-CHUNG et al., 2014).

Estudos sobre a distribuição global destas espécies (*var. Gattii* e *var. Neoformans*) demonstram que a maioria dos casos ocorre na África e na Ásia, seguidas das Américas Central e do Sul. O Brasil é o quarto país com maior número de casos isolados (COGLIATI, 2013).

Em 4,4% dos casos, a Criptococose ocorre como a primeira manifestação oportunista no Brasil, quando o paciente é portador da SIDA. A incidência da doença aumentou a partir da década de 1980, com a expansão do HIV (KON et al., 2008).

No Brasil, nas regiões Sul e Sudeste, predomina a Criptococose associada à SIDA, pela *var. Neoformans*, e a letalidade é de 35% a 40%. Casos relacionados à *var. Gattii*, vindos ou não de outras regiões do país, ocorrem esporadicamente também nas regiões Sul e Sudeste (BRASIL, 2012).

O nível de mortalidade relacionada à Criptococose, de maneira geral, envolvendo imunodeprimidos e imunocompetentes, em países desenvolvidos é estimado em 10%, podendo chegar a 43% nos países em desenvolvimento, com média de sobrevivência de 14 dias (KON et al., 2008). Nos pacientes com SIDA, a taxa de mortalidade é de 40%, fato que ocorre devido à dificuldade de cura, possíveis recidivas e, também, possibilidade de associação a outras complicações infecciosas que o paciente já esteja apresentando (IATTA et al., 2009).

2.2.2 Etiologia

Os agentes causadores desta micose estão presentes em diferentes áreas ambientais. Podem ser inalados através de esporos presentes em fezes de animais, como pombos ou morcegos, e também podem estar presentes em solos contaminados e árvores, ocasionando infecção primária do sistema respiratório (KON et al., 2008).

A var. *Gatti* pode ser observada em regiões subtropicais e tropicais, encontra-se em meios campestres, restos vegetais e árvores, e está ligada à indivíduos imunocompetentes. A var. *Neoformans* é encontrada, principalmente, em fezes de pombos e outras aves, mas também pode estar presente em ocos de árvores. É denominada como oportunista, cosmopolita e está associada à imunodepressão (LOPES et al., 1997; KON et al., 2008; KWON-CHUNG et al., 2014).

2.2.3 Características clínicas

O órgão frequentemente mais acometido é o pulmão, podendo ocorrer ausência de sintomatologia significativa, inicialmente. No entanto, alguns pacientes podem referir sintomas semelhantes a um quadro gripal. Nos pacientes imunodeprimidos, a disseminação da infecção é muito comum, afetando meninges, próstata, pele, ossos e outros sítios (SOUSA, 2013).

A manifestação clínica mais comum é a infecção do sistema nervoso central (SNC), seguida de óbito. Embora todos os órgãos do corpo possam estar envolvidos, o paciente pode apresentar diversos sintomas, que podem ser: dor torácica, linfadenopatias, febre, mal estar, rigidez na nuca, comprometimento ocular, pneumonia, produção de escarro, hemoptise e perda de peso. Dependendo dos órgãos afetados, pode manifestar também um quadro raro, que são lesões cutâneas – Criptococose Cutânea Primária (CCP). Estas lesões cutâneas são secundárias à disseminação hematogênea ou, raramente, causadas pela inoculação direta da pele. Consistem em pápulas, placas infiltradas, edemas, abscessos e úlceras (BIVANCO; MACHADO; MARTINS, 2006).

Como já apresentado anteriormente, o *Cryptococcus* também pode causar micoses orais, embora isto seja raro, pois a localização oral é secundária a uma

infecção sistêmica mais grave. Os locais mais afetados são o palato, a língua, a gengiva, a mucosa oral e a tonsilar (SAMARANAYAKE, 1992; MEHRABI et al., 2005; MOHAMED et al., 2010). Para diagnosticar corretamente estas manifestações orais, precisa-se de um correto exame clínico e anamnese. Em grande parte dos casos, o exame histopatológico é de suma importância para identificar os agentes etiológicos, com o intuito de se firmar, confirmar ou afastar um ou mais diagnósticos ou hipóteses diagnósticas (IATTA et al., 2009).

2.2.4 Características histopatológicas

Os exames histopatológicos detectam a invasão fúngica de tecidos e vasos, e são métodos importantes para a definição e o diagnóstico de determinadas patologias. Na Criptococose, os cortes microscópicos, geralmente, se apresentam como resposta inflamatória granulomatosa ao microrganismo (GUARNER; BRANDT, 2011).

A histopatologia da doença varia conforme o estado imunológico do paciente. Nos imunocompetentes, formam-se granulomas típicos no local da infecção Criptocócica, células gigantes multinucleadas contendo *Cryptococcus* em formas ovóides. Nos imunodeprimidos, o *Cryptococcus* se apresenta em forma de leveduras com alguns brotamentos associados com macrófagos reativos. Também se observa leve infiltrado linfocítico e neutrofílico (DEEPA et al., 2014).

Normalmente, as leveduras apresentam-se como circulares ou ovóides, variando de 4 a 10 micrômetros de diâmetro, com brotamento único ou duplo, de base estreita (GLICK et al., 1987; QUEIROZ et al., 2008; NEVILLE, 2016; GUARNER; BRANDT, 2011).

Uma cápsula polissacarídica espessa deixa este organismo com uma aparência característica, apresentando um espaço claro ao redor dele. Estes achados podem ser visualizados em cortes corados em Hematoxilina e Eosina (H&E) (GUARNER; BRANDT, 2011).

A cápsula dos brotamentos aparece separada das células mães, e a estrutura polissacarídica cora-se com Azul de alcian e Mucicarmim de Mayer. Como com outras leveduras, a parede deste organismo cora com Grocott-Gomori e PAS (Ácido Periódico de Schiff). Além disso, os *Cryptococcus* coram com Fontana-Masson porque contêm melanina. Ao corar estas espécimes com esta coloração para melanina, os microrganismos apresentam-se acastanhados, o que é característico dos

Cryptococcus. Em alguns pacientes com Criptococose, as leveduras produzem uma cápsula polissacarídica menor, e assim, estes organismos podem se assemelhar a outras leveduras de tamanho similar, como a *Candida spp.*, o *Histoplasma* e o *Paracoccidioides brasiliensis* (GUARNER; BRANDT, 2011).

2.2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da Criptococose depende da experiência do médico para detectar os sinais da doença, e é realizado através do quadro clínico e da anamnese. Pois esta traz dados importantes sobre hábitos de vida, condição socioeconômica e outras doenças, fatores que podem servir para constatar a possibilidade de contato direto com o agente infectante (SOUSA, 2013; GENTIL et al., 2016).

Também podem ser realizados exames radiográficos, teste de escarro, urina, aspirados de lesões, fragmentos teciduais, hemogramas, entre outros. O teste sorológico de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), também pode ser utilizado para a detecção de antígenos e anticorpos (BIVANCO; MACHADO; MARTINS, 2006). Normalmente, os achados hematológicos não são sugestivos (LACAZ et al., 2002; GENTIL et al., 2016).

As técnicas moleculares, como o método de PCR (reação em cadeia polimerase), são mais recentes e úteis para a identificação da variedade do fungo. Permitindo resultados mais rápidos e precisos do que os usualmente utilizados, estas são de grande importância, devido à gravidade da doença e à urgência em se iniciar a terapia medicamentosa (PEDROSO; CANDIDO, 2006). O isolamento em cultura do microrganismo, seguido de provas bioquímicas, também pode ser útil quando se tem a intenção de descobrir a variedade do fungo. Esta técnica costuma ser mais demorada do que a técnica molecular (KON et al., 2008).

O exame para diagnóstico definitivo mais sugerido é o histopatológico. Através da microscopia pode-se observar a morfologia típica do fungo (QUEIROZ et al., 2008). Diversas colorações podem ser úteis para identificar o fungo, como H&E, Grocott-Gomori, Mucicarmim de Mayer, Fontana-Masson, Azul de alcian, Azul astra e PAS. O Mucicarmim de Mayer tem capacidade de diferenciar o *Cryptococcus* de outros fungos com tamanho e forma similar (PEDROSO; CANDIDO, 2006; GAZZONI; PEGAS; SEVERO, 2008; WADA et al., 2008; GUARNER; BRANDT, 2011).

O citoplasma fúngico aparece em cor magenta brilhante quando corado por PAS. Em coloração com Mucicarmim de Mayer, os microrganismos coram-se em azul e a cápsula em vermelho (QUEIROZ et al., 2008; GUARNER; BRANDT, 2011; DEEPA et al., 2014). A coloração da cápsula com Azul de alcian permite diferenciar o *Cryptococcus* de outros fungos, como o *Histoplasma* e o *Paracoccidioides brasiliensis*. Com Azul de alcian a cápsula se cora em verde no *Cryptococcus* (GLICK et al., 1987).

O corante Azul de astra pode ser substituído pelo Azul de alcian, pois ambos possuem excelente contraste de coloração e afinidade pelas mesmas estruturas, sem apresentar grandes diferenças nos resultados finais obtidos. O Azul de alcian costuma ser mais utilizado devido à dificuldade de se obter o corante Azul de astra (LUQUE; SOUSA; KRAUS, 1996).

As cápsulas não se coram pela H&E e demonstram células esféricas ou ovais, com parede fina rósea ou azul pálido. Esta coloração apresenta dificuldade em diferenciar algumas células pequenas e não encapsuladas (QUEIROZ et al., 2008; GENTIL et al., 2016).

2.2.6 Tratamento e prognóstico

O tratamento da Criptococose pode ser de extrema dificuldade, visto que grande parte dos pacientes já apresentam algum problema de saúde (NEVILLE, 2016). A farmacoterapia depende da forma clínica e da severidade da doença, da imunidade do hospedeiro e do sítio da infecção. Pode-se administrar a droga de escolha, que é a Anfotericina B, na fase de fortalecimento do fungo e, também, pode ser administrado Fluconazol e Itraconazol (BRASIL, 2012).

A Anfotericina B é considerada a droga de escolha para o tratamento desta patologia e pode ser utilizada tanto na meningite criptocócica quanto em outras formas de Criptococose (QUEIROZ et al., 2008; SOUSA, 2013; KWON-CHUNG et al., 2014). Mesmo em tratamentos eficazes com estas drogas, o médico deve estar atento, devido ao grande número de recidivas desta doença. Principalmente, quando se trata de pacientes portadores de SIDA, nos quais a chance de óbito aumenta, consideravelmente, após o diagnóstico de Criptococose (SOUSA, 2013).

2.3 Imunodeficiência primária

As Imunodeficiências primárias (IDP) são causadas por defeitos no desenvolvimento do sistema imune ou genéticos, e podem estar presentes em diversas situações clínicas. O organismo não consegue produzir suas defesas (anticorpos, algum tipo de célula ou proteína) e a memória imunológica apresenta falhas, conseqüentemente, o indivíduo fica mais suscetível a infecções causadas pelos mesmos vírus. As IDP são comumente raras e podem resultar em um ou mais quadros clínicos de doenças, podendo envolver infecção em adultos saudáveis. Geralmente, são diagnosticadas na infância, embora em algumas situações só se manifestem na idade adulta (CASANOVA et al., 2008).

Indivíduos portadores deste tipo de imunodeficiência costumam apresentar maior predisposição a infecções, neoplasias e doenças autoimunes. As IDP consistem em um grupo com mais de 150 doenças que, normalmente, são hereditárias, mas que também podem ser causadas por erros genéticos de células do sistema imunológico. Os pacientes podem exibir sintomas de grau leve à grave (CARVALHO et al., 2011). O diagnóstico definitivo é realizado através de hemograma e outros testes sorológicos, o tratamento é direcionado para diminuir e controlar as infecções, tendo como objetivo repor os componentes faltantes ou deficientes do sistema imune, via transferência adotiva ou transplante de medula óssea (OCHS; PETRONI, 2017).

2.4 Deficiência do receptor interleucina 12

Citocina é o termo geral para nomear as moléculas envolvidas na sinalização entre as células no decorrer da resposta imune. As interleucinas são o maior grupo de citocinas e são produzidas, principalmente, através dos linfócitos T. Porém, também podem ser produzidas por outras células, tais como macrófagos ou células teciduais, e possuem uma grande variedade de funções, das quais a maioria se relaciona com a estimulação da divisão e da diferenciação celular. Cada uma destas interleucinas atua em um grupo específico de células que apresentam receptores para elas (DEL VECCHIO et al., 2007).

Se houver uma falha durante a interação das citocinas com seu receptor, e na via de sinalização da célula ativada, poderão ocorrer defeitos, na maioria das vezes

graves, que impossibilitem a ação nas células específicas, impedindo, assim, a exterminação dos agentes infecciosos (PICARD; CASANOVA, 2004).

A IL-12 é uma citocina multifuncional. As citocinas regulam a imunidade inata e são proteínas secretadas pelas células da imunidade natural e adquirida, produzidas em resposta aos antígenos. Esta interleucina é uma reguladora chave nas respostas imunes, está envolvida na proteção contra neoplasias e diversos vírus, fungos e bactérias. Sua função é estimular a produção de outra citocina, chamada interferon gamma (IFN- γ), através das células *Natural Killers* (NK) e dos linfócitos T (DEL VECCHIO et al., 2007).

O IFN- γ tem função antiviral, antiparasitária e atua como mediador entre várias células, que ajudam a defender o organismo contra infecções causadas por microrganismos agressores, inibindo ou interferindo na multiplicação destes. Para que se tenha um correto funcionamento do IFN- γ com as células, este precisa se ligar ao seu receptor específico, para então desempenhar corretamente suas funções (LAWRENCE; FLORES; CARVALHO, 2006).

A IL-12 ativa é correspondente a duas subunidades (p40 e p35) que, juntas, formam a p70. Ela atua em um receptor específico situado nas células NK e linfócitos T ativados. Este receptor contém duas subunidades $\beta 1$ e $\beta 2$. Depois da IL-12 ter se ligado ao seu receptor, os mecanismos de sinalização ocorrem e estimulam a liberação de IFN- γ por meio destas células, promovendo, assim, uma maior citólise e a ligação da imunidade inata e adaptativa, através da ativação de células NK e dos linfócitos T (LAWRENCE; FLORES; CARVALHO, 2006).

Os pacientes que apresentam ausência de resposta à IL-12 possuem defeitos nas células NK e linfócitos T. O que torna a produção de IFN- γ reduzida em função do baixo estímulo da IL-12, diminuindo, assim, a imunidade mediada por IFN- γ e tornando o organismo menos capacitado para lutar contra doenças (CARVALHO et al., 2003; LAWRENCE; FLORES; CARVALHO, 2006).

Portanto, deve ser considerado o diagnóstico diferencial em pacientes doentes e que apresentem outras infecções características da imunidade mediada por células, como toxoplasmose, histoplasmose e outras. A produção das citocinas pode ser corrigida através de suplementação, como a terapia adicional com IFN- γ , que estimula a produção de IL-12 por macrófagos e a expressão de receptores funcionais de IL-12 pelos linfócitos T. Os interferons induzem a um estado antiviral que protege as células-alvo contra grande parte dos tipos de vírus, bactérias e fungos, estimulando, direta ou

indiretamente, vários mediadores da resposta imunológica, desempenhando, assim, importante papel na defesa do hospedeiro (LAMMAS; CASANOVA; KUMARARATNE, 2000).

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Este trabalho caracteriza-se como um estudo de caso.

3.2 Seleção do material bibliográfico

A seleção do material bibliográfico deu-se através das seguintes palavras-chave: *Cryptococcus*, Criptococose, *Cryptococcosis*, *Cryptococcus*, imunodeficiência, interleucina 12, interleukin 12, immunodeficiency, interleukin 12.

Foram realizadas buscas em bases de dados, tais como: Scielo (Scientific Eletronic Library Online), PubMed (Publicações Médicas) e Portal de Periódicos da Capes. Também foram realizadas pesquisas através de livros da biblioteca da UNISC. Este estudo tomou por base a literatura científica nacional e internacional, nos idiomas português e inglês.

3.3 Descrição do caso clínico

Paciente, sexo feminino, 40 anos, trabalhadora rural, residente no município de Sobradinho, compareceu para consulta odontológica/estomatológica na Universidade de Santa Cruz do Sul em novembro de 2016, queixando-se de uma alteração no dorso da língua, com ausência de sintomatologia. Durante a anamnese, a paciente relatou doença sistêmica rara (imunodeficiência primária do receptor IL-12), diagnosticada e tratada, no serviço de Infectologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). No decorrer do exame físico intra oral, identificou-se nódulo firme e indolor (FIGURA 1) em linha média posterior do “V” lingual. A paciente foi submetida a uma biópsia excisional para condução do diagnóstico definitivo da lesão bucal, pois esta poderia estar associada à doença sistêmica referida pela paciente.

Figura 1 - Aspecto clínico inicial da lesão em dorso de língua



Fonte: Acervo Universidade de Santa Cruz do Sul

3.3.1 História médica progressa

Durante a investigação estomatológica, foram coletadas informações precisas, advindas de um laudo-resumo relatado pela equipe de medicina interna do serviço médico do HUSM, responsável pelo tratamento médico da paciente. Em setembro de 2014, a paciente apresentou o primeiro quadro clínico grave, com diarreia líquida sem restos patológicos, náuseas, vômito e perda inexplicável de 25 kg sem motivos aparentes. A partir de então, iniciou-se investigação a respeito de seu problema de saúde.

Em janeiro de 2015, foi realizada laparotomia exploratória, por conta de linfonodomegalias peritoneais e ascite. Foram coletados linfonodos para análise histopatológica, cujo resultado identificou discreta reação inflamatória. Durante o procedimento, percebeu-se edema de alças intestinais.

A paciente foi reinternada em abril de 2015, com persistência do quadro febril. O exame físico demonstrou linfonomegalias supraclaviculares e cervicais. Sobre os exames complementares para diagnóstico definitivo, na tomografia computadorizada de abdome, foi constatado hepatoesplenomegalia, líquido ascítico em pequena quantidade, trombose venosa profunda (TVP), femoral esquerdo e linfonodos necróticos abdominais (provável origem infecciosa).

No ecocardiograma foi observado derrame pericárdico discreto. A tomografia computadorizada de tórax mostrou embolia pulmonar bilateral, com áreas de infarto adjacente. A paciente submeteu-se à biópsia de linfonodo cervical e o resultado mostrou macrófagos com incontáveis bacilos no citoplasma e numerosos histiócitos com citoplasma espumoso/consistente, com *Micobacterium genavense*, e ausência de granulomas nos cortes examinados.

Na pesquisa de Bacilo Ácido Álcool Resistente (BAAR), o achado foi positivo nas fezes, no escarro e na medula. A medula óssea foi biopsiada em função da Pancitopenia. Diante da exploração cirúrgica e dos exames laboratoriais, estabeleceu-se o diagnóstico como Micobacteriose Disseminada Atípica (linfonodal, intestinal, pulmonar e medula óssea).

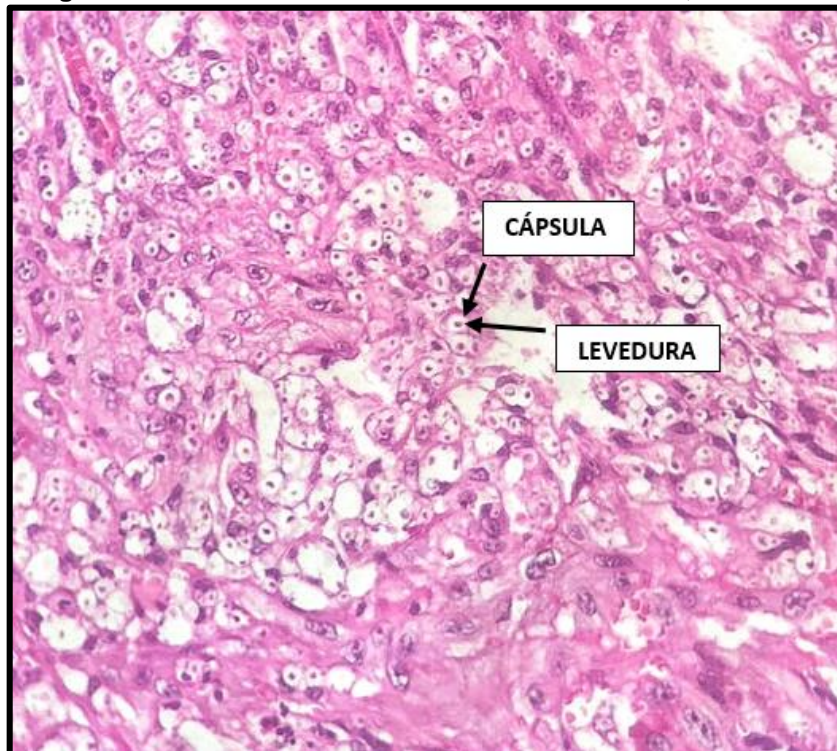
A pesquisa imunológica comprovou deficiência do receptor de interleucina 12, responsável por todas as repercussões infecciosas, verificadas nos exames complementares

Em novembro de 2016, a paciente compareceu ao atendimento na Estratégia de Saúde da Família (ESF) de Sobradinho - RS, e foi encaminhada para o curso de Odontologia, na Universidade de Santa Cruz do Sul.

3.3.2 Diagnóstico da lesão oral

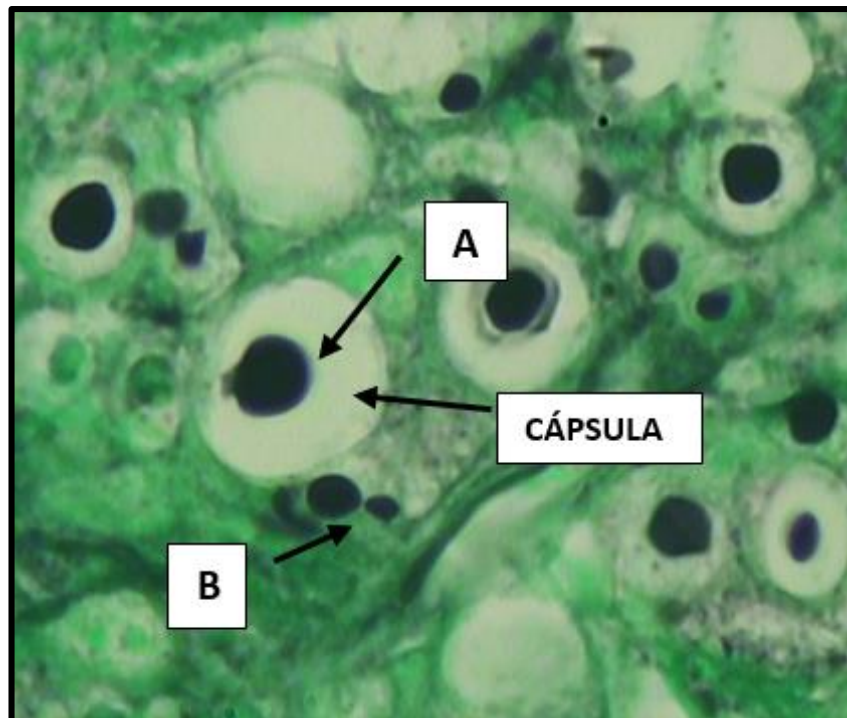
O diagnóstico definitivo da lesão oral foi confirmado através de análise histopatológica junto ao laboratório da Universidade de Santa Cruz do Sul. O exame microscópico revelou reação inflamatória rica em macrófagos com presença de microrganismos esféricos em seu interior (FIGURA 2). A coloração de Grocott-Gomori demonstrou levedura esférica com presença de brotamentos (FIGURA 3). Em PAS, se observou infiltrado inflamatório rico em macrófagos com leveduras em seu interior (FIGURA 4). Essa cápsula se corou em verde com coloração de Azul astra, sugerindo a presença de *Cryptococcus* (FIGURA 5). Uma espessa cápsula mucopolissacarídica, que se corou em vermelho com Mucicarmim de Mayer, circunda a levedura (FIGURA 6).

Figura 2 - Macrófagos contendo leveduras esféricas em seu interior, H&E com aumento médio



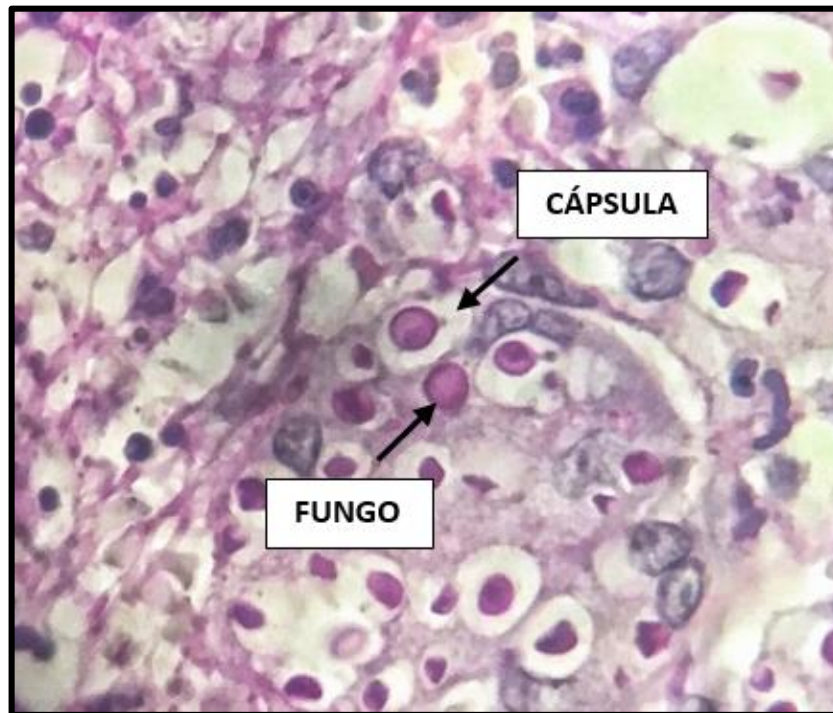
Fonte: Acervo Universidade de Santa Cruz do Sul

Figura 3 - Leveduras ovóides envolvidas por halo claro representando a cápsula (A). Levedura com brotamento simples (B). Coloração de Grocott-Gomori, Grande aumento



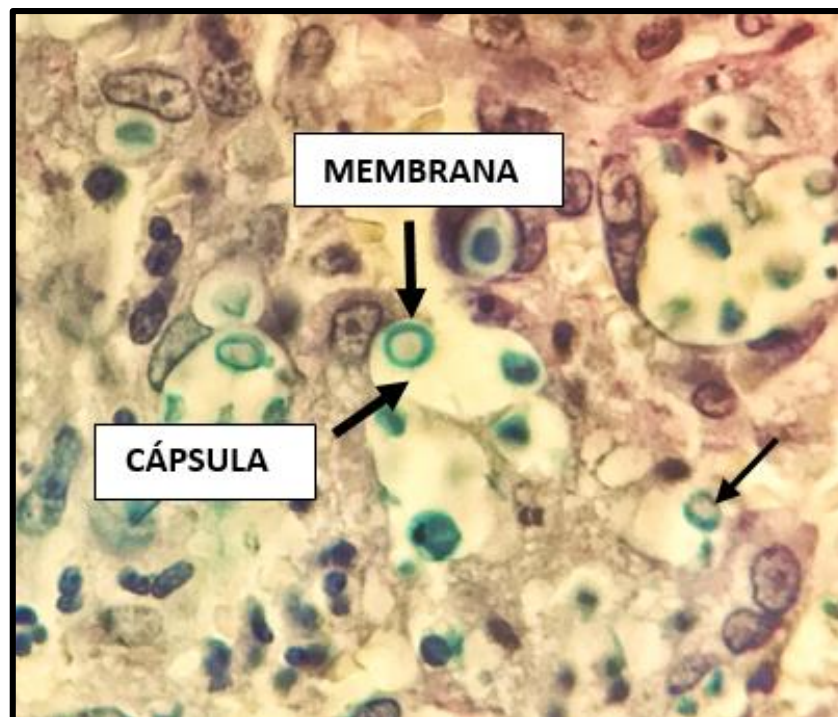
Fonte: Acervo Universidade de Santa Cruz do Sul

Figura 4 - Coloração com PAS exibindo elementos fúngicos



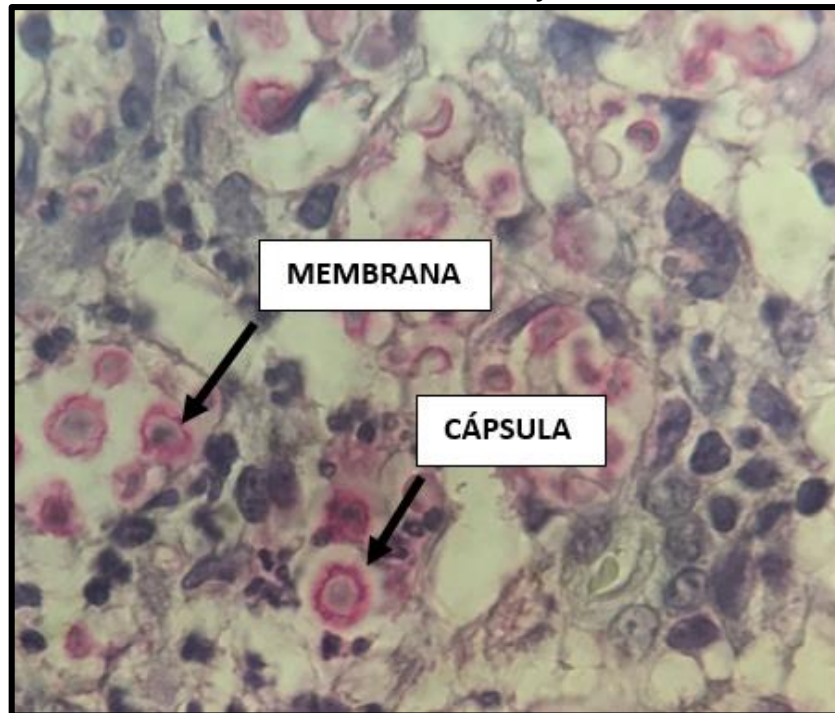
Fonte: Acervo Universidade de Santa Cruz do Sul

Figura 5 - Leveduras ovóides exibindo membrana corada em verde com Azul astra, grande aumento



Fonte: Acervo Universidade de Santa Cruz do Sul

**Figura 6 - Elementos fúngicos apresentando membrana corada em vermelho com
Mussicarmim de Mayer**



Fonte: Acervo Universidade de Santa Cruz do Sul

3.3.3 Tratamento

A biópsia excisional foi o tratamento definitivo da lesão em dorso de língua (FIGURA 7) e (FIGURA 8). A paciente foi encaminhada a um infectologista para realizar seguimento do caso, sendo administradas as seguintes medicações: Itraconazol e Sulfametoxazol/Trimetropim.

Figura 7 - Peça cirúrgica, medindo 12 x 9 x 9 milímetros



Fonte: Acervo Universidade de Santa Cruz do Sul

Figura 8 - Foto clínica após duas semanas da realização da biópsia, evidenciando ausência da lesão



Fonte: Acervo Universidade de Santa Cruz do Sul

3.3.4 Prognóstico

Não foi possível seguir com a preservação do caso, por dificuldade de contato com a paciente. Última consulta de retorno foi realizada em novembro de 2016, com ausência de lesão. A Criptococose possui grandes chances de recidivas, principalmente, em consequência de seu quadro de IDP. Seu estado de saúde, também, a torna mais susceptível a diversas doenças, e pode desenvolver resistência medicamentosa.

4 DISCUSSÃO

A Criptococose é uma doença fúngica grave, que pode afetar indivíduos imunocompetentes, sendo mais comum em imunodeprimidos, principalmente em portadores da SIDA (LOPES et al., 1997; KON et al., 2008; IATTA et al., 2009; BRASIL, 2012; SOUSA, 2013; GENTIL et al., 2016; TELLES; KARKI; MARSHALL, 2017). Esta condição pode causar alterações no trato respiratório e SNC (BIVANCO; MACHADO; MARTINS, 2006). O presente caso diferencia-se da maioria dos estudos de casos descritos na literatura, tendo em vista que a paciente não possuía SIDA, o que foi comprovado por exames complementares.

Diferentes autores mencionam que as lesões orais nos casos de Criptococose são, relativamente, raras e pouco descritas na literatura. Podendo ser relacionadas a uma infecção disseminada proveniente dos pulmões, sobretudo em pacientes com SIDA. Os achados orais, quando presentes, exibem aspecto ulcerado semelhante ao carcinoma. Estas lesões costumam apresentar-se como nódulos e ulcerações superficiais. E podem ser observadas no palato mole e duro, na faringe, gengiva, língua, mucosa oral e tonsilar. Destes sítios citados, supõem-se que os mais envolvidos sejam a língua e o palato. (SAMARANAYAKE, 1992; MEHRABI et al., 2005; MUZYKA 2005; IATTA et al., 2009; MOHAMAD et al., 2010; NEVILLE, 2016; TELLES; KARKI; MARSHALL, 2017).

No caso exposto, a paciente exibia massa ulcerativa indolor em dorso de língua de aproximadamente 10mm. Foi realizada uma biópsia excisional da lesão para confirmar o diagnóstico definitivo.

Evidencia-se que os profissionais da área da saúde devam estar cientes da raridade destas manifestações micóticas orais. Por esta razão, a história médica destes pacientes é de extrema importância para realizar um diagnóstico preciso e precoce, o que, na maioria das vezes, é bastante difícil, em função do comprometimento imunológico do paciente e da presença de outras doenças já existentes. A inespecificidade de sinais e sintomas em alguns casos de Criptococose, podem levar o clínico a não suspeitar desta infecção ou confundi-la com outra enfermidade. Assim, a doença toma proporções maiores e o paciente pode vir a óbito se esta não for tratada a tempo.

A morfologia típica do fungo permite um diagnóstico definitivo de Criptococose através da microscopia, que identifica o agente agressor (LACAZ et al 2002;

QUEIROZ et al., 2008). Histologicamente, em geral, os cortes de uma lesão criptocócica exibem uma resposta inflamatória granulomatosa ao microrganismo. É uma inflamação rica em macrófagos, que apresenta microrganismos em seu interior (GLICK et al., 1987; PEDROSO; CANDIDO, 2006; QUEIROZ et al., 2008; BIVANCO; MACHADO; MARTINS, 2008; KWON-CHUNG et al., 2014; GENTIL et al., 2016). As leveduras podem apresentar-se circulares ou ovoides, com 4 a 10 micrômetros de diâmetro e envolvidas por halo claro representando a cápsula (NEVILLE, 2016). O *Cryptococcus* pode ser muito semelhante, morfológicamente, a outros fungos, como o *Pneumocystis carinii*, o *Histoplasma* e o *Paracoccidioides brasiliensis*. Para diferenciar estes microrganismos deve-se utilizar colorações especiais, como o Mucicarmim de Mayer, o Azul de alcian e o Fontana-Masson (GUARNER; BRANDT, 2011).

Ressalta-se, que não se pode utilizar somente técnicas básicas para o diagnóstico da Criptococose, como o H&E, por exemplo, que é um método rotineiro utilizado em laboratórios, porque esta técnica não permite diferenciar claramente as características do *Cryptococcus* das de outros fungos. Justifica-se o uso de técnicas ditas como específicas ou especiais nestes casos, como Mucicarmim de Mayer e Fontana-Masson, devido a possibilidade de confundir o fungo com outros de morfologia semelhante. Estas duas colorações podem ser utilizadas para confirmação do diagnóstico.

Nos achados microscópicos relativos ao presente caso, observaram-se reações ricas em macrófagos contendo microrganismos esféricos no seu interior, os quais são relatados por diversos autores (GLICK et al., 1987; PEDROSO; CANDIDO, 2006; QUEIROZ et al., 2008; BIVANCO; MACHADO; MARTINS, 2008; KWON-CHUNG et al., 2014; GENTIL et al., 2016). Para fechar o diagnóstico do caso, realizaram-se diversas colorações: Grocott-Gomori, H&E, Mucicarmim de Mayer, PAS e, também, Azul astra. A coloração com Azul astra sugeriu fortemente o diagnóstico de Criptococose, pois essa coloração cora especificamente a membrana do *Cryptococcus* em verde. Caso o microrganismo fosse *Paracoccidioides brasiliensis*, fungo que se assemelha morfológicamente ao *Cryptococcus*, a membrana iria se corar em azul. Neste estudo, foi utilizado o Azul de astra, que tem uma estrutura química muito semelhante ao Azul de alcian e, desta forma, tem afinidade pelas mesmas estruturas. É importante ressaltar que uma coloração pode ser substituída pela outra (LUQUE; SOUSA; KRAUS, 1996).

Acredita-se que a infecção Criptocócica, e a lesão oral referente à mesma, possua relação direta com sua deficiência do receptor IL-12, pois esta pode propiciar o surgimento de infecções por fungos e bactérias. A IL-12 está envolvida na maior susceptibilidade à infecção por micobactérias não tuberculosas, e sua baixa produção e ligação ao receptor geram estímulo fraco para a produção de IFN- γ . Desta forma, estes pacientes tornam-se mais propensos a uma variedade de doenças, que podem ser ocasionadas por vírus, bactérias e fungos (LAWRENCE; FLORES; CARVALHO, 2006).

O tratamento para a Criptococose baseia-se em terapia medicamentosa com antifúngicos, e dependerá da forma clínica da doença e da sua severidade. A droga de escolha é a Anfotericina B, porém também pode-se administrar Fluconazol e Itraconazol (IATTA et al., 2009; KON et al., 2008; BRASIL, 2012; SOUSA, 2013; GENTIL et al., 2016; TELLES; KARKI; MARSHALL, 2017). No presente caso, a paciente fez uso de Itraconazol e Sulfametoxazol/Trimetropina como antibioprofilaxia fúngica. Os medicamentos foram prescritos pelo médico.

A terapia medicamentosa deveria ser realizada administrando-se, concomitantemente, antifúngicos e IFN- γ . Por este motivo, foi recomendado pelo médico que a paciente realizasse uso de IFN- γ durante toda a vida, visto que os interferons induzem a um estado antiviral e protegem as células-alvo contra grande parte dos tipos de vírus, desempenhando importante papel na defesa do hospedeiro (LAMMAS; CASANOVA; KUMARARATNE, 2000). A paciente, ainda, não teve acesso a essa medicação, pois a mesma não é produzida e distribuída no Brasil. Caso não receba tratamento com brevidade, aumentam as chances de não se obter respostas adequadas aos tratamentos farmacológicos e, também, agravam-se os riscos de infecção por outros agentes oportunistas, levando a um elevado risco de óbito.

A limitação deste estudo foi o acompanhamento da paciente em função da mesma residir na área rural de outro município, tendo-se dificuldade de contato. No presente momento, não é possível saber se a doença recidivou, nem como encontra-se o estado imunológico da paciente. O fato de não estar realizando o uso de IFN- γ também é preocupante, como já relatado anteriormente. Pode-se considerar, ainda, uma limitação, o fato de não se ter conseguido realizar testes de cultura, assim como PCR para diferenciar a variação do fungo (*Neoformans* ou *Gatti*). Porém, como já descrito neste trabalho, diversos autores afirmam que a var. *Gatti* ocorre em maior frequência nos imunocompetentes e a var. *Neoformans* ocorre, em quase em todos

os casos, nos imunodeprimidos (LOPES et al., 1997; CORRÊA et al., 1999; PEDROSO; CANDIDO, 2006; KON et al., 2008; IATTA et al., 2009; KWON-CHUNG et al., 2014; GENTIL et al., 2016). Como foi observado que a paciente apresentava forte quadro de imunodepressão, presume-se que a var. *Neoformans* é a que está presente.

Glick et al. (1987), relataram o primeiro caso de Criptococose com lesões orais, porém, o paciente era portador de SIDA. Mehrabi et al. (2005) também relatam um caso semelhante ao de Glick et al. (1987). Já Mohamad et al. (2010) descrevem um caso envolvendo um paciente com Criptococose e lesão oral que não apresentava SIDA, somente dor durante a deglutição de alimentos. Esta odinofagia pode ser um sintoma comum da Criptococose.

Durante a pesquisa bibliográfica não foram encontrados estudos de casos que apresentassem todas as peculiaridades presentes neste caso, envolvendo uma paciente com deficiência do receptor IL-12, Criptococose e lesão oral relacionada à mesma. Por este motivo, acredita-se que este seja o primeiro trabalho na literatura que relata um caso de Criptococose relacionada à imunodeficiência primária por deficiência do receptor IL-12.

5 CONCLUSÃO

Com base no caso clínico apresentado, conclui-se que:

- A correta anamnese, e o conhecimento da história médica do paciente são de suma importância para se estabelecer um diagnóstico preciso;

- Para um diagnóstico definitivo, se houver lesão oral, é necessário realizar o exame histopatológico, utilizando-se mais de uma coloração para descartar outros fungos semelhantes ao *Cryptococcus*;

- Nos achados microscópicos, foram encontradas reações inflamatórias ricas em macrófagos com presença de leveduras ovoides/esféricas em seu interior, com predomínio de brotamentos simples.

REFERÊNCIAS

- BIVANCO, F. C.; MACHADO, C. A. S.; MARTINS, E. L. Criptococose cutânea. *Arquivos Médicos do ABC*, Santo André, v. 31, n. 2, p. 102-109, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Unidade de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória e Imunopreveníveis. *Vigilância e epidemiológica da Criptococose*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- CARVALHO, B. T. C. et al. Imunodeficiências primárias na prática clínica do especialista em alergia e imunologia clínica do Brasil. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, São Paulo, v. 34, n. 6, p. 241-250, 2011.
- CARVALHO, B. T. C. et al. Sepsis por *Salmonella* associada à deficiência do receptor da interleucina-12 (IL-12R β 1). *Jornal de Pediatria*, Porto Alegre, v. 79, n. 3, p. 273-276, 2003.
- CASANOVA, J. L. et al. Revisiting human primary immunodeficiencies. *Journal of Internal Medicine*, v. 264, n. 2, p. 115-127, Aug 2008.
- COGLIATI, Massimo. Global Molecular Epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: an atlas of the molecular types. *Scientifica*, v. 2013, p. 1-23, 2013.
- CORRÊA, M. P. S. C. et al. Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 32, n. 5, p. 505-508, set./out. 1999.
- DEEPA, A. G. et al. Uncommon opportunistic fungal infections of oral cavity: a review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, v. 18, n. 2, p. 235-243, May 2014.
- DEL VECCHIO, M. et al. Interleukin-12: biological properties and clinical application. *Clinical Cancer Research*, v. 13, n. 16, p. 4677-85, Aug. 2007.
- GAZZONI, A. F.; PEGAS, K. L.; SEVERO, L. C. Técnicas histopatológicas no diagnóstico de criptococose por *Cryptococcus* deficiente de cápsula: relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 41, n. 1, p. 76-78, jan./fev. 2008.
- GENTIL, F. A. et al. Criptococose: relato de caso. *Acta Biomedica Brasiliensia*, Itaperuna, v. 7, n. 2, dez. 2016.
- GLICK, M. et al. Oral manifestations of disseminated *Cryptococcus neoformans* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, v. 64, n. 4, p. 454-459, Oct. 1987.
- GUARNER, J.; BRANDT, M. E. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 24, n. 2, p. 247-280, Apr. 2011.

HEUFLER, C. et al. Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon- γ production by T helper 1 cells. *European Journal of Immunology*, v. 26, n. 3, p. 659-668, Apr. 1996.

IATTA, R. et al. Rare mycoses of the oral cavity: a literature epidemiologic. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v. 108, n. 5, p. 647-655, Nov. 2009.

KON, A. S. et al. Consenso em criptococose – 2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 41, n. 5, p. 524-544, set./out. 2008.

KWON-CHUNG, K. I. et al. Cryptococcus neoformans and cryptococcus gattii, the etiologic agentes of cryptococcosis. *Cold Springs Harbor Perspectives in Medicine*, v. 4, n. 7, p. 1-27, 2014.

LACAZ, C. S. et al. Primary cutaneous cryptococcosis due to *cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotype b, in na immunocompetent patient. *Revista do instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 225-228, July/Aug. 2002.

LAMMAS, D. A.; CASANOVA, J. L.; KUMARARATNE, D. S. Clinical consequences of defects in the IL-12 dependent interferon-gamma (IFN- γ) pathway. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 121, n. 3, p. 417-425, Sept. 2000.

LAWRENCE, T. C.; FLORES, J. V. F.; CARVALHO, B. T. C. Citocinas e o defeito microbicida de leucócitos. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 167-175, 2006.

LOPES, J. O. et al. Criptococose não associada à Aids no Rio Grande do Sul: relato de oito casos e revisão de literatura sul-riograndense. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 30, n. 5, p. 369-372, set./out. 1997.

LUQUE, R.; SOUSA, H. C.; KRAUS, J. E. Métodos de coloração de Roeser (1972) – modificado – e Kropp (1972) visando a substituição do azul de astra por azul de alciano 8gs ou 8gx. *Acta Botanica Brasilica*, Feira de Santana, v. 10, n. 2, p. 199-212, 1996.

MEHRABI, M. et al. Mucocutaneous manifestation of cryptococcal infection: reporto f a case and review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 63, n. 10, p. 1543-1549, Oct. 2005.

MOHAMAD, I. et al. Cryptococcosis: a rare fungal infection of the tongue. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, v. 41, n. 5, p. 1188-1191, Sept. 2010.

MUZYKA, Brian C. Oral fungal infections. *Dental Clinics of North America*, v. 49, n. 1, p. 49-65, Jan. 2005.

NEVILLE, B. W. et al. Infecções fúngicas e protozoárias. Criptococose. In: _____. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 207-208.

OCHS, H. D.; PETRONI, D. From clinical observations and molecular dissection to novel therapeutic strategies for primary immunodeficiency disorders. *American Journal of Medical Genetics Part A [online version]*, p. 1-20, 2017.

PEDROSO, R. S.; CANDIDO, R. C. Diagnóstico laboratorial da criptococose. *NewsLab*, v. 77, p. 94-102, 2006.

PICARD, C.; CASANOVA, J. L. Inherited disorders of cytokines. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 16, n. 6, p. 648-658, Dec. 2004.

QUEIROZ, J. P. A. F. et al. Criptococose – uma revisão bibliográfica. *Acta Veterinária Brasília*, Mossoró, v. 2, n. 2, p. 32-38, 2008.

SAMARANAYAKE, Lakshman P. Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, v. 73, n. 2, p. 171-180, Feb. 1992.

SOUSA, Romulo Pereira de Moura. *Cryptococcus neoformans e Cryptococcus gattii: quimiotipagem e correlação com criptococose em hospitais públicos de João Pessoa-PB*. 2013. 61 f. Monografia (Curso de Farmácia)–Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

TELLES, D. R.; KARKI, N.; MARSHALL, W. Oral fungal infections: diagnosis and management. *Dental Clinics of North America*, v. 61, n. 2, p. 319-349, Apr. 2017.

VISHWAJEET, K. et al. Oral fungal infections: a review. *Unique Journal of Medical and Dental Sciences*, v. 2, n. 4, p. 151-154, 2014.

WADA, R. et al. Granulomatous prostatitis due to *Cryptococcus neoformans*: diagnostic usefulness of special stains and molecular analysis of 18S rDNA. *Prostate cancer and prostatic diseases*, v. 11, n. 2, p. 203-206, 2008.

ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CRÍPTOCOCOSE RELACIONADA À IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA DO RECEPTOR IL- 12

O estudo pretende relatar um caso de Criptococose em paciente com imunodeficiência primária por deficiência do receptor Interleucina -12, relacionada à predisposições por fungos, bactérias e micobactérias atípicas. Este trabalho demonstrará a importância do conhecimento das manifestações clínicas da Criptococose oral pelo Cirurgião Dentista visando um correto diagnóstico e tratamento desta patologia.

Será um estudo do tipo relato de caso que visa apresentar as características clínicas, microscópicas e a forma de tratamento das patologias apresentadas pela paciente. A sua participação na pesquisa consiste em autorizar a apresentação dos dados da sua patologia, não oferecendo risco à sua integridade moral, física e mental. Tem como benefícios, trazer mais informações sobre a sua doença e forma de tratamento, bem como estabelecer o seu correto diagnóstico.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios, assim como das alternativas às quais poderia ser submetido, todos acima listados. Ademais, declaro que, quando for o caso, autorizo a utilização de minha imagem e voz de forma gratuita pelo pesquisador, em quaisquer meios de comunicação, para fins de publicação e divulgação da pesquisa, desde que eu não possa ser identificado através desses instrumentos (imagem e voz).

Fui, igualmente, informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação de meu cuidado e tratamento;
- da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;
- do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando;

O Pesquisador Responsável por este Projeto de Pesquisa é Michele Gassen Kellermann (Fone 51-3717 7377). O presente documento foi assinado em duas vias de igual teor, ficando uma com o voluntário da pesquisa ou seu representante legal e outra com o pesquisador responsável.

O Comitê de Ética em Pesquisa responsável pela apreciação do projeto pode ser consultado, para fins de esclarecimento, através do telefone: 051 3717 7680.

Data 16/15/2017

Reni H. Haver Proderick

Nome e assinatura do Paciente ou Voluntário

Nome e assinatura do Responsável Legal, quando for o caso

Mariana Uchida 2017

Nome e assinatura do responsável obtenção do presente consentimento