



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

GABRIELA SANTOS DE SANTANA

CRIOCOCOSE FELINA: RELATO DE CASO

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA
JULHO - 2016

GABRIELA SANTOS DE SANTANA

CRIOPTOCOCOSE FELINA: RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão submetido ao Colegiado de Graduação de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Médico Veterinário.

Orientadora: Prof. Dra Flávia Santin

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA

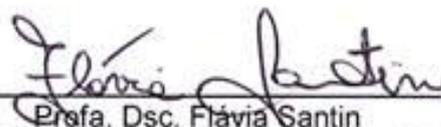
JULHO - 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

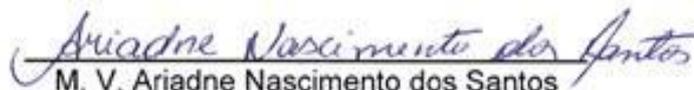
COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

GABRIELA SANTOS DE SANTANA

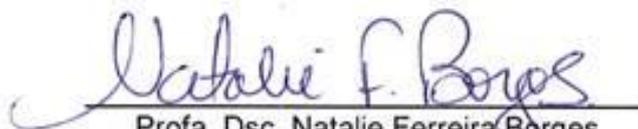
CRIPTOCOCOSE FELINA: RELATO DE CASO



Profa. Dsc. Flávia Santin
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



M. V. Ariadne Nascimento dos Santos
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Profa. Dsc. Natalie Ferreira Borges
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, 20 de julho de 2016.

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

Epígrafe

“É a nossa atitude no início de uma tarefa difícil, que, mais do que qualquer outra coisa, vai afetar o seu resultado bem sucedido”.

William James

SANTANA, Gabriela Santos de, **Criptococose Felina**: relato de caso
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2016.
Orientadora: Flávia Santin

Resumo

A criptococose é uma doença fúngica sistêmica causada por duas espécies do basidiomiceto encapsulado, *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, que acomete o homem, mamíferos domésticos e silvestres. O agente pode ser frequentemente isolado de excrementos de aves e inúmeras fontes ambientais. A infecção ocorre por via respiratória e dissemina-se então por via hematogênica aos vários tecidos, incluindo o Sistema Nervoso Central. O presente estudo analisa um caso de criptococose observado em um felino doméstico (*Felis catus*), SRD, com 5 anos de idade, que foi atendido no Serviço Médico Veterinário (SEMEVE), Salvador, Bahia. O animal apresentava sinais de comprometimento respiratório e neurológico. Ao exame radiográfico de tórax notou-se quatro formações nodulares em pulmão, realizou-se citologia aspirativa em um dos nódulos a fim de investigar sua etiologia, que revelou presença de microrganismos capsulados compatíveis com *Cryptococcus* spp. O diagnóstico de criptococose foi firmado com base nas características histomorfológicas típicas do fungo.

Palavras-Chaves: Felino, Criptococose, *Cryptococcus* spp., Citologia aspirativa.

SANTANA, Gabriela Santos de, **Cryptococcosis Feline**: a case report
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2016.
Advisor: Flávia Santin

Abstract

Cryptococcosis is a systemic fungal disease caused by two species of encapsulated basidiomycete, *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, that affects humans, domestic and wild mammals. The agent can often be isolated from bird droppings and numerous environmental sources. Infection occurs via the respiratory route, and then spreads via hematogenous to various tissues including the Central Nervous System. This study analyzes a case of cryptococcosis observed in a domestic cat (*Felis catus*), mixed breed, 5 years old, who was treated at the Veterinary Medical Service (SEMEVE), Salvador , Bahia. The animal showed signs of respiratory impairment and neurological. The chest X-ray was noted four nodular formations in lung, aspiration cytology was performed on one of the nodes in order to investigate its aetiology, which revealed the presence of encapsulated microorganisms compatible with *Cryptococcus* spp. The diagnosis of cryptococcosis was made based on the typical morphometric characteristics of the fungus.

Key Words: Feline, cryptococcosis, *Cryptococcus* spp., aspiration cytology.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1- Representação esquemática da célula de <i>Cryptococcus</i> spp.	16
Figura 2 - Fotografia de felino com aumento de volume da região nasal, devido a granuloma causado pela infecção por <i>Cryptococcus</i> spp., gerando lesão conhecida como “nariz de palhaço”	23
Figura 3 - Imagem microscópica de <i>Cryptococcus</i> spp. corado pela tinta nanquim	26
Figura 4 - Cultura de <i>Cryptococcus neoformans</i> . (A) Ágar Sabouraud dextrose; (B) Ágar semente de níger.....	28
Figura 5- Diferenciação de <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Cryptococcus gattii</i> em meio CGB (ágar canavanina-glicina-azul de bromotimol)	28
Figura 6 - Radiografia digital de tórax de felino, macho, 5 anos, S.R.D.: incidência (A) latero-lateral direita e (B) ventrodorsal. Visualização de imagens arredondadas e radiopacas (setas).....	36
Figura 7 - Fotomicrografia de aspirado de nódulo pulmonar de felino, macho, 5 anos, S.R.D. Criptococose. Numerosas leveduras, ovais a arredondadas, compatíveis com <i>Cryptococcus</i> spp. (setas).....	38
Figura 8 - Fotomicrografia de aspirado de nódulo pulmonar de felino, macho, 5 anos, S.R.D. Criptococose. Numerosas leveduras, ovais e arredondadas, compatíveis com <i>Cryptococcus</i> spp. (PAS, 400X)..	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina

FELV – Vírus da Leucemia Felina

PIF – Peritonite Infeciosa Felina

SEMEVE – Serviço Médico Veterinário

ISHAM - Congresso Internacional de Micologia Médica e Humana

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNC - Sistema Nervoso Central

ME – Meningoencefalite

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

HE - Hematoxilina-eosina

PAS - Ácido Periódico de Schiff

CGB - Ágar canavanina-glicina-azul de bromotimol

PCR - Reação em cadeia pela polimerase

SRD - sem raça definida

cm - centímetro

µm – micrômetro

LISTA DE SÍMBOLOS

% – Porcentagem

® – marca registrada

° – graus

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 ETIOLOGIA	15
3.2 EPIDEMIOLOGIA	17
3.3 TRANSMISSÃO	18
3.4 PATOGENIA	19
3.5 SINAIS CLÍNICOS	22
3.6 DIAGNÓSTICO	24
3.6.1 Diagnóstico Presuntivo	24
3.6.2 Diagnóstico Definitivo	25
3.6.2.1 Exame Citológico	25
3.6.2.2 Exame Histopatológico	26
3.6.2.3 Cultura Microbiológica	27
3.6.2.4 Técnicas Moleculares	27
3.6.3 Diagnóstico Diferencial	29
3.7 TRATAMENTO	29
3.8 PROGNÓSTICO	30
4 MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 HISTÓRICO E ANAMNESE	31
4.2 EXAME FÍSICO E CONDUTA CLÍNICA	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
6 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença infecciosa fúngica, sistêmica, subaguda a crônica, cosmopolita, que pode acometer seres humanos, animais silvestres e mamíferos domésticos, principalmente o cão e o gato (STRADIOTO, 2010; RONDELLI et al, 2010); sem predisposição evidente por sexo ou raça (MARCASSO et al, 2005)

É uma doença micótica importante em animais de companhia, afetando principalmente os felinos (GALIZA et al, 2014b). Sendo considerada, por Pereira et al (2013), a micose sistêmica mais comum nesta espécie. No Brasil, em animais de companhia, o primeiro caso de criptococose foi descrito em gato doméstico em 1971 (CHAGAS, 1971 apud OLIVEIRA, NOBRE & FERREIRO, 2005).

O agente causador da criptococose é uma levedura saprófita do gênero *Cryptococcus*. Sabe-se que existem cerca de 39 espécies de leveduras que fazem parte desse gênero, sendo que duas delas causam doença com mais frequência: *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gattii*. O *C. gattii* era anteriormente conhecido como *C. neoformans* var. *gattii*. Outras espécies, em particular *Cryptococcus laurentii* e *Cryptococcus albidus*, raramente causam doença em seres humanos, cães ou gatos, mas podem estar emergindo em consequência de imunocomprometimento (JACOBS & MEDLEAU, 2015).

Estas leveduras são encontradas em solo, frutos e vegetais em decomposição, apresentando como reservatório as fezes das aves, principalmente pombos (ARANHA & ZAPPA, 2009), nas quais pode permanecer viável por no mínimo dois anos se não exposto a ambiente seco ou luz solar (MARCASSO et al, 2005).

A criptococose é considerada uma infecção fúngica oportunista, podendo ocorrer em indivíduos imunocompetentes, porém afeta principalmente indivíduos com o sistema imunológico comprometido (OLIVEIRA, NOBRE & FERREIRO, 2005). Diversos fatores têm sido associados à criptococose em animais, dentre eles: debilidade, desnutrição, uso prolongado de corticosteróides e infecções virais como aquelas

causadas pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) e da leucemia felina (FeLV) (KOMMERS et al, 2005).

A principal porta de entrada da contaminação é o sistema respiratório, o qual é mais comumente afetado, mas pode ocasionalmente ocorrer de forma disseminada (KOMMERS et al, 2005). Após atingir os pulmões, os microrganismos se disseminam por via hematogena (RONDELLI et al, 2010; LAPPIN, 2015). De acordo com Petraglia (2008), a doença pode apresentar diversas formas, dentre elas a respiratória, tegumentar e nervosa, com variados sinais clínicos. As lesões mais características desta enfermidade nos gatos são lesões granulomatosas localizadas na cavidade nasal, também chamadas popularmente como “nariz de palhaço”. Sendo que em caninos e humanos a doença tem apresentação generalizada.

Larsson et al (2000) referiram que, com relação à saúde pública, a criptococose não é considerada uma antropozoonose clássica, pois o agente não sofre aerolização a partir dos meios de cultura ou de tecidos infectados. Sendo assim, a transmissão entre animais e seres humanos é improvável.

2 OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivos relatar um caso clínico de um felino doméstico acometido por criptococose, atendido no Serviço Médico Veterinário (SEMEVE), bem como realizar revisão de literatura atualizada acerca da enfermidade, tendo em vista a importância desta doença na rotina de atendimento clínico veterinário

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ETIOLOGIA

O agente etiológico da criptococose é um fungo da classe Blastomycetes, família Cryptococcaceae, gênero *Cryptococcus*, espécie *Cryptococcus neoformans* (ECHER, 2015), a forma assexuada do basidiomiceto *Filobasidiella neoformans*, uma levedura encapsulada (REOLON; PEREZ & MEZZARI, 2004). A espécie está subdividida em três variedades e cinco sorotipos: *C. neoformans* var. *grubii* (sorotipo A), *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipos D e AD) e *C. neoformans* var. *gattii* (sorotipos B e C). Essas variedades diferem quanto à apresentação clínica, habitat e características epidemiológicas (JULIANO, SOUZA & SCHEIDE, 2006; MARTINS et al, 2008).

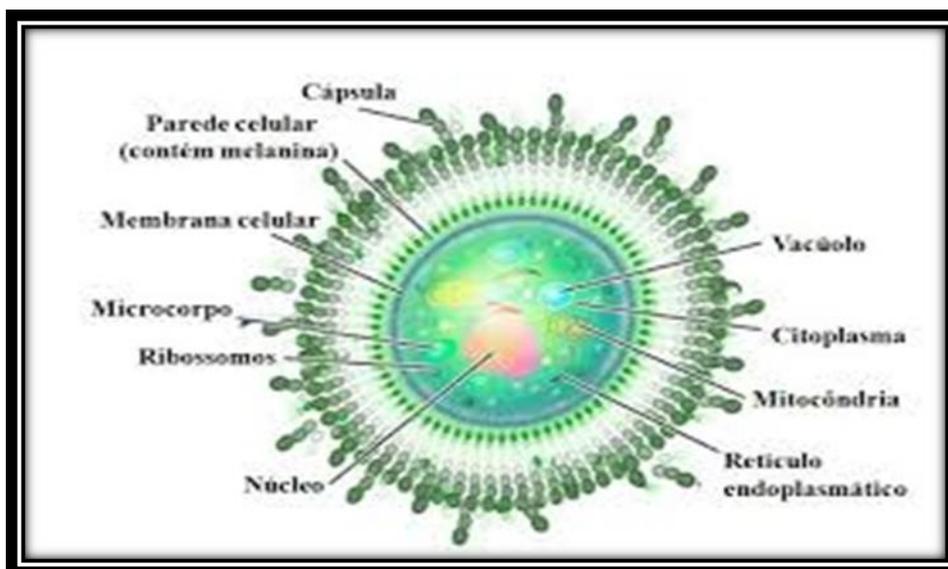
Desde os primeiros isolamentos de *Cryptococcus* sua taxonomia tem sido revista, buscando-se um consenso. Foi adotada a seguinte classificação para esse fungo na sua forma anamórfica durante o 16º Congresso Internacional de Micologia Médica e Humana (ISHAM), realizado no ano de 2006 em Paris: gênero *Cryptococcus*, compreendendo duas espécies: *C. neoformans* e *C. gattii*. A espécie *C. neoformans* possui duas variedades: *neoformans* (sorotipo D) e *grubii* (sorotipo A), além do híbrido (sorotipos AD). Já a espécie *C. gattii* possui os sorotipos B e C (KWON-CHUNG & VARMA, 2006).

Este patógeno oportunista é cosmopolita e ocorre em frutas, mucosa oronasal, pele de animais e pessoas saudáveis e, principalmente, em solo rico em excretas de aves, onde pode permanecer viável por mais de dois anos (MARCASSO et al., 2005).

Morfologicamente, *Cryptococcus* apresenta-se como uma levedura haploide, arredondada, ovalada ou elipsóide, medindo cerca de 3 a 8 µm de diâmetro, caracterizada por uma cápsula polissacarídea (Figura 1) (PEDROSO & CANDIDO, 2006), que apresenta espessura variável; em ambiente natural a cápsula é fina e

pequena, enquanto em tecidos infectados revela-se espessa (BIVANCO et al., 2006).

Figura 1 – Representação esquemática da célula de *Cryptococcus* spp.



Fonte: https://posstrictosensu.iptsp.ufg.br/up/59/o/Orionalda_Fernandes_-_2010.pdf?1348489803

O componente capsular predominante é glucuronoxilomanana, determinante dos sorotipos A, B, C, D e AD. A capacidade de produção de melanina com formação de colônias marrons em meios com extrato de sementes de níger é característica de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, não ocorrendo em outras espécies do gênero *Cryptococcus*, nem outras leveduras de interesse médico, com raras exceções (KON, 2008).

A reprodução do *C. neoformans* e *C. gattii* é assexuada, ocorrendo por brotamento único ou múltiplo, de colo estreito, estando à grande maioria dos isolados clínicos e ambientais presentes na forma anamórfica haploide. Entretanto, essa levedura pode reproduzir-se sexuadamente, correspondendo ao estado perfeito, denominado de *Filobasidiella neoformans*, forma anamorfa *C. neoformans* e *Filobasidiella bacillispora*, forma anamorfa *C. gattii* (CASALI et al., 2001).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Em 1970, a criptococose foi denominada como um “sleeping giant” entre as micoses sistêmicas em humanos, devido sua baixa incidência. Com a pandemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), a ocorrência e a severidade dos casos clínicos desta micose aumentaram consideravelmente, gerando diversas pesquisas sobre o assunto (OLIVEIRA, NOBRE & FERREIRO, 2005).

Segundo Petraglia (2008), a criptococose ocorre com menor frequência nos cães em relação aos gatos. No Brasil, a enfermidade é mais frequente em gatos do sexo masculino (75%) e com idade superior a quatro anos (62%).

A epidemiologia da criptococose depende diretamente da espécie envolvida, sendo *C. neoformans* o principal causador da doença em indivíduos imunocomprometidos (PAPPALARDO & MELHEM 2003). No entanto, *C. gattii*, além de afetar hospedeiros imunossuprimidos, causa a doença em indivíduos imunocompetentes (GALIZA et al, 2014a).

Cryptococcus neoformans tem distribuição cosmopolita e está relacionada a fontes ambientais como solos contaminados naturalmente com excretas de aves, principalmente pombos (*Columba livia*) (FARIA et al, 2010; REOLON, PEREZ & MEZZARI, 2004). As fezes de aves são a fonte de infecção mais importante para homens e animais e os pombos assumem papel relevante como reservatório do agente no ambiente urbano (JULIANO, SOUZA & SCHEIDE, 2006).

O pombo comum (*Columba livia domestica*) é uma ave exótica de origem européia, introduzida no Brasil no século XVI. Essa ave é encontrada em grande número nos centros urbanos devido a diversos fatores como a facilidade de encontrar alimento e abrigo, além da grande capacidade de adaptação e de sua prolificidade. Esta espécie tem o hábito de viver em grupos, abrigo-se e construindo seus ninhos em locais altos como prédios, torres, sótãos, beirais de janelas, entre outros. Alimentam-se preferencialmente de grãos, mas aproveitam bem os restos de alimentos e lixo encontrados em locais públicos como, por exemplo, praças e

parques (FARIA et al, 2010). As aves dificilmente se infectam com *Cryptococcus*, uma vez que apresentam temperatura interna de 42°C responsável pela inibição da multiplicação fúngica (FRANÇA, 2015). O principal problema é que o *C. neoformans* permanece viável nas fezes secas dessa ave durante muitos anos, tornando-se um reservatório de partículas infectantes passíveis de inalação (BARONI et al., 2006). Aliado a este fato, a manutenção de animais selvagens ou exóticos em cativeiro é uma atividade bastante comum no Brasil, sendo os passeriformes e psittaciformes muito populares como animais de estimação, tornando-se um fator de risco para a ocorrência da criptococose (LUGARINI, 2007).

Cryptococcus gattii tem sido isolado do ambiente principalmente em regiões tropicais e subtropicais, mas áreas de clima temperado e frio devem ser incluídas em sua distribuição. Seu habitat natural foi inicialmente descrito na Austrália, associado a restos vegetais de *Eucalyptus camaldulensis*. No entanto, recentemente tem sido observada a presença de *C. gattii* em ocos de diferentes árvores como *Cassia grandis*, *Senna multijuga* e *Ficus microcarpa*, independente de sua variedade, indicando novas fontes naturais desse fungo (KON, 2008). Dessa forma, sabe-se que eucaliptos não representam habitat natural específico nem associação específica com *Cryptococcus gattii*, observando-se diferentes padrões geográficos de ocorrência com nicho de biodegradação natural de madeira, fornecendo substrato para o crescimento da levedura (OLIVEIRA, NOBRE & FERREIRO, 2005). No Brasil, foi isolado de árvores típicas das matas das regiões Norte e Nordeste, porém, no ambiente antrópico, pode ser atribuído ao crescimento em pedaços de madeira (PETRAGLIA, 2008).

3.3 TRANSMISSÃO

O ambiente é considerado a fonte de infecção para animais e humanos, os quais adquirem a doença por meio da inalação de basidiósporos ou leveduras desidratadas do *C. neoformans* provenientes de fontes saprofíticas ambientais

facilmente dispersadas pelo ar, sendo os primeiros resistentes às condições ambientais e apontados como prováveis propágulos infectantes, que no tecido do hospedeiro, convertem-se à forma de leveduras (KON, 2008). Cezar (2012) relata que também pode haver infecção através da inoculação cutânea direta.

A infecção primária ocorre no sistema respiratório, afetando mais frequentemente a cavidade nasal do que os pulmões (KOMMERS et al, 2005; HONSHO et al, 2003), contudo pode ocorrer infecção pulmonar (CEZAR, 2012). Esse fungo pode disseminar-se sistemicamente por via hematogena ou linfática, atingindo diversos órgãos (MENDONÇA et al., 2002). De acordo com Lappin (2015), o sistema nervoso central também pode ser infectado por extensão direta através da placa cribriforme da cavidade nasal. E Galiza (2014a) informa que a infecção pode ocorrer apenas na forma de lesões solitárias na pele ou no tecido subcutâneo, decorrentes de inoculação cutânea direta do agente.

Segundo Juliano, Souza & Scheide (2006), os sítios teciduais de infecção não favorecem a aerolização desse fungo, por isso a transmissão entre mamíferos doentes é pouco provável.

3.4 PATOGENIA

Segundo Lugarini (2007) e Bivanco, Machado & Martins (2006), o trato respiratório é a habitual porta de entrada para o fungo, através da inalação de propágulos infectantes. Em seguida, os esporos alojam-se no trato respiratório superior, onde grandes partículas são aprisionadas, e as menores podem atingir os alvéolos pulmonares (PEREIRA & COUTINHO, 2003). Inicialmente observa-se um quadro pulmonar geralmente regressivo caracterizando a fase de primo-infecção. Por disseminação hematogena, pode atingir outros órgãos, todavia tem predileção pelo Sistema Nervoso Central (SNC), globo ocular, linfonodos e tecido cutâneo (HONSHO et al., 2003; LAPPIN, 2015). Conforme Coelho (2009), a disseminação também pode ocorrer por via linfática.

A patogênese da Criptococose é determinada por três fatores principais: o status imunológico do hospedeiro, a virulência da cepa e o tamanho do inóculo. A relativa importância de cada fator como determinante de doença clínica permanece incerta, entretanto assegura-se que a complexidade dessas interações determina a apresentação final (FRANÇA, 2015).

A disseminação da infecção e a apresentação do quadro clínico estão intimamente relacionadas ao grau de imunidade do hospedeiro (HONSHO et al., 2003; FRANÇA, 2015). Os animais imunossuprimidos, à semelhança dos humanos, são os mais comumente afetados pela criptococose (KOMMERS et al., 2005). Nos animais, estados de má nutrição (MENDONÇA et al, 2002) ou a imunossupressão causada por drogas (glicocorticóides, quimioterápicos), vírus (da leucemia e da imunodeficiência felina), infecções por rickettsias (erliquiose canina) e doenças debilitantes como neoplasias e insuficiências orgânicas predispõem a infecção ou pode determinar maior gravidade ou pior prognóstico (PAPPALARDO & MELHEM, 2003; PEREIRA, 2013).

Após ter entrado no organismo do hospedeiro, os fungos encontram uma série de mecanismos, inespecíficos (da imunidade inata) e específicos (da imunidade adquirida) que tentam eliminá-los a qualquer custo, atuando através de um padrão de resposta Th1 e com liberação de citocinas por estímulos de macrófagos (KON, 2008).

Para garantir sobrevivência e replicação o *C. neoformans* e *C. gattii* possuem diversas estratégias para evadir dos mecanismos de destruição de microrganismos intra e extracelulares e desenvolveram a capacidade de modular a resposta imune contra eles por meio da expressão de fatores de virulência que permitem invasão tecidual, fontes nutricionais e mecanismos de escape e agressão às defesas do hospedeiro contribuindo para sua patogenicidade. Dentre os principais fatores de virulência destacam-se a cápsula polissacarídica, a produção de melanina, a termotolerância (conferindo capacidade de crescimento a 37° C) e a produção de enzimas (PEDROSO & CANDIDO, 2006; FRANÇA, 2015).

A cápsula polissacarídea é considerada o fator de maior virulência do fungo, e atua protegendo o fungo da fagocitose, reduzindo a diminuição da apresentação de antígenos nas células T, levando a diminuição da resposta imunológica do hospedeiro, além de prejudicar a resposta leucocitária, interferindo na presença dos componentes do sistema complemento, impedindo a ligação dos receptores CR3 dos leucócitos (REOLON, PEREZ & MEZZARI, 2004). Além disto, protege o microrganismo tanto da dessecação no solo quanto do sistema imunológico do hospedeiro (COELHO, 2009), absorve e neutraliza opsoninas e outros anticorpos protetores; bem como bloqueia a quimiotaxia de neutrófilos e monócitos (CAMPOS & BARONI, 2010).

Através da enzima difenoloxidase, o fungo é capaz de sintetizar a melanina (pigmento hidrofóbico, negativamente carregado e de alto peso molecular), que apresenta atividades antioxidantes e resistência aos efeitos fungicidas da radiação ultravioleta. A melanina atua protegendo a célula fúngica da ação de agentes oxidantes, gerados pelo fluxo de radicais livres pelas células de defesa imunológicas. O tropismo do fungo pelo SNC pode ser explicado em parte pela habilidade do fungo em converter as catecolaminas norepinefrina e dopamina para produção de melanina (FRANÇA, 2015).

C. neoformans e *C. gattii* são capazes de produzir, tanto em meio de cultura, quanto durante a infecção, o poliol D-manitol, que é utilizado e também secretado pelo fungo. A biossíntese do manitol pelo fungo protege a célula do stress ambiental – oxidativo e térmico, protege do ataque mediado por polimorfonucleares, além de atuar como um controlador da osmolaridade (REOLON, PEREZ & MEZZARI, 2004).

Ambas as espécies de *Cryptococcus*, *neoformans* e *gattii*, são capazes de produzir a lacase, o que permite a colonização na madeira, principalmente em estado avançado de decomposição (BALTAZAR & RIBEIRO, 2008; FILIÚ et al, 2002).

3.5 SINAIS CLÍNICOS

Esta afecção se caracteriza como uma micose sistêmica, subaguda a crônica e apresenta quatro síndromes principais que podem ocorrer isoladas ou associadas em um mesmo animal – síndromes respiratória, nervosa, tegumentar e ocular - gerando inúmeros sinais clínicos (MARCASSO et al, 2005; QUEIROZ et al, 2008; COELHO et al, 2009; CEZAR, 2012).

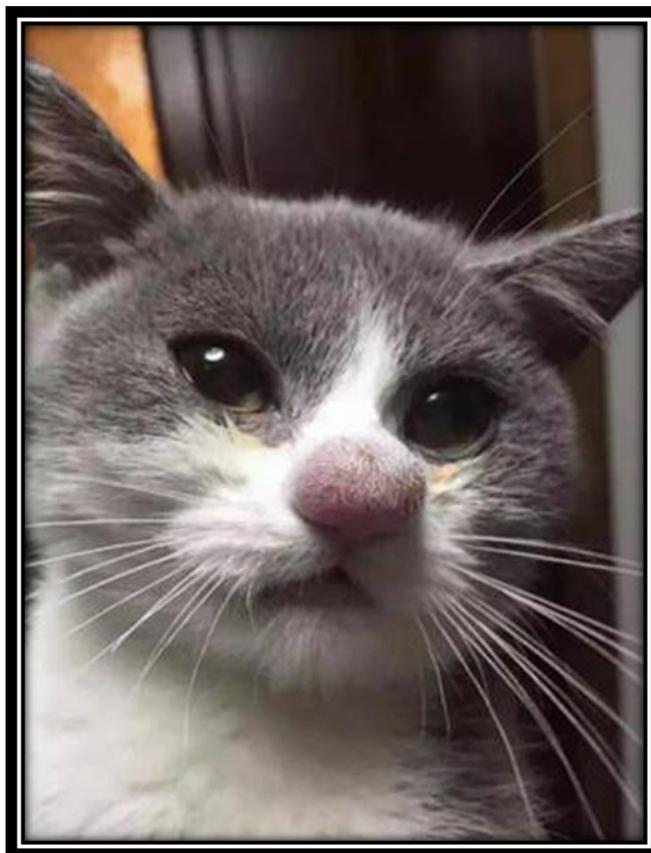
A aves raramente desenvolvem criptococose clínica, pois sua alta temperatura corporal inibe a replicação do fungo (FRANÇA, 2015). A doença no gato geralmente aparece de forma localizada em comparação com caninos e humanos em que a doença é generalizada. O motivo para essa diferença é que os seios nasais dos gatos possuem uma filtragem mais eficiente de pequenas partículas (CEZAR, 2012).

Os sinais clínicos presentes na síndrome respiratória incluem estertores respiratórios, corrimento nasal unilateral ou bilateral mucopurulento, seroso ou sanguinolento, dispneia inspiratória e espirros (ARANHA & ZAPPA, 2009). Nessa síndrome, que ocorre com mais frequência nos felinos domésticos, observada em pelo menos 50% dos gatos com a doença, formam-se massas firmes ou pólipos no tecido subcutâneo, principalmente sobre a região nasal, conferindo um aspecto característico de “nariz de palhaço” (Figura 2) (COELHO et al, 2009). Linfadenopatia mandibular é detectada na maioria dos felinos com rinite. Lesões pulmonares usualmente não resultam em sintomas, embora possam ser detectadas através de radiografias torácicas, tomografias ou necropsia. Cães podem apresentar tosse (PEREIRA & COUTINHO, 2003; CEZAR, 2012).

Cryptococcus spp. tem predileção pelo sistema nervoso central. As alterações neurológicas são importantes do ponto de vista clínico, pois as lesões são persistentes e podem levar homens e animais a óbito (PEREIRA & COUTINHO, 2003). A síndrome neurológica manifesta-se como uma meningoencefalomielite difusa ou focal ou formação de granuloma focal, estando os sinais clínicos relacionados ao local da lesão (QUEIROZ et al, 2008; MARCASSO et al., 2005). Observa-se principalmente depressão, desorientação, vocalização, diminuição da

consciência, espasticidade, andar em círculos, anisocoria, dilatação pupilar, déficit visual, cegueira, surdez, perda de olfato, dor cervical, ataxia progredindo para paresia, paraplegia e convulsões (HONSHO et al., 2003; ARANHA & ZAPPA, 2009). Coelho (2009) relata que nota-se o envolvimento do SNC em aproximadamente 25% dos gatos afetados pela criptococose. Já em cães, o SNC é acometido em 50 a 80% dos casos, nesta espécie é o local mais comum para a infecção. Em humanos, a meningoencefalite (ME) é a forma clínica mais comumente diagnosticada, ocorrendo em mais de 80% dos casos, quer sob forma isolada ou associada ao acometimento pulmonar (CENTRO DE CONTROLE DE ZONOSSES, 2016).

Figura 2 – Fotografia de felino com aumento de volume da região nasal, devido a granuloma causado pela infecção por *Cryptococcus* spp., gerando lesão conhecida como “nariz de palhaço”



Fonte:

http://www.adoteumronrom.com.br/?fb_comment_id=1055273201184184_1057345114310326#!Doen%C3%A7as-f%C3%BAngicas-em-felinos/gx49i/570030310cf21ff2b5fdc483

A síndrome cutânea ocorre principalmente na pele do pescoço e cabeça de gatos, sendo pouco comum em cães, e consiste em nódulos múltiplos, firmes, indolores, de crescimento rápido que tendem a ulcerar e drenar exsudato serosanguinolento (LARSSON et al, 2003).

Na síndrome ocular os achados clínicos mais frequentemente observados são uveíte anterior, coriorretinite granulomatosa (QUEIROZ et al, 2008; ARANHA & ZAPPA, 2009), hemorragia de retina, edema papilar, neurite óptica, midríase, fotofobia, blefarospasmo, opacidade de córnea, edema inflamatório da íris e/ou hifema, cegueira (HONSHO et al, 2003; LARSSON et al, 2003).

3.6 DIAGNÓSTICO

Na clínica veterinária, além da anamnese e achados do exame físico, para o diagnóstico da criptococose são usados diferentes métodos dependendo da manifestação clínica, como citologia, sorologia, histopatologia e isolamento fúngico (COELHO et al, 2009; RONDELLI et al, 2010).

3.6.1 Diagnóstico presuntivo

Segundo Petraglia (2008), as lesões macroscópicas não são diagnósticas, mas frequentemente são bastante características da enfermidade. Embora possam surgir na forma de nódulos típicos de outras moléstias granulomatosas, frequentemente as lesões consistem de massas expansivas de material translúcido mucinoso ou gelatinoso.

Os achados hematológicos e bioquímicos normalmente são inespecíficos. Em geral, os resultados do hemograma completo são: anemia normocítica normocrômica, leucocitose por neutrofilia ou uma monocitose ocasionais (CEZAR, 2012). Os perfis

bioquímicos podem revelar hiperproteinemia, mas geralmente mostram-se alterados apenas quando há envolvimento sistêmico dos órgãos (STRADIOTO, 2010).

No estágio inicial da doença, as radiografias revelam aumento na densidade do tecido mole em um ou ambos os lados da cavidade nasal. Devido a expansão de granulomas, pode haver lise óssea no osso nasal, causando distorção da cavidade nasal (MONTROYA & ZAMOURA, 2009; ECHER, 2015). Em pulmão os principais achados radiográficos são nódulos isolados ou múltiplos, massas de localização subpleural e consolidação com broncograma aéreo (SEVERO, GAZZONI & SEVERO, 2009).

Os testes sorológicos proporcionam um diagnóstico presuntivo com base na detecção do antígeno capsular polissacarídeo no soro, no LCR (Líquido Cefalorraquidiano) ou na urina, usando-se a técnica de aglutinação em látex ou ELISA (REOLON, PEREZ & MEZZARI, 2004; STRADIOTO, 2010). São provas que apresentam alta sensibilidade e especificidade, porém há relatos da ocorrência de resultados falso positivos ou falso negativos (BIVANCO, MACHADO & MARTINS, 2006; LUGARINI, 2007).

A necropsia pode fornecer dados complementares no diagnóstico dessa doença. Os órgãos frequentemente afetados pela infecção são os olhos, sistema nervoso central e respiratório, principalmente os seios nasais e pulmões (HONSHO et al., 2003; QUEIROZ et al, 2008).

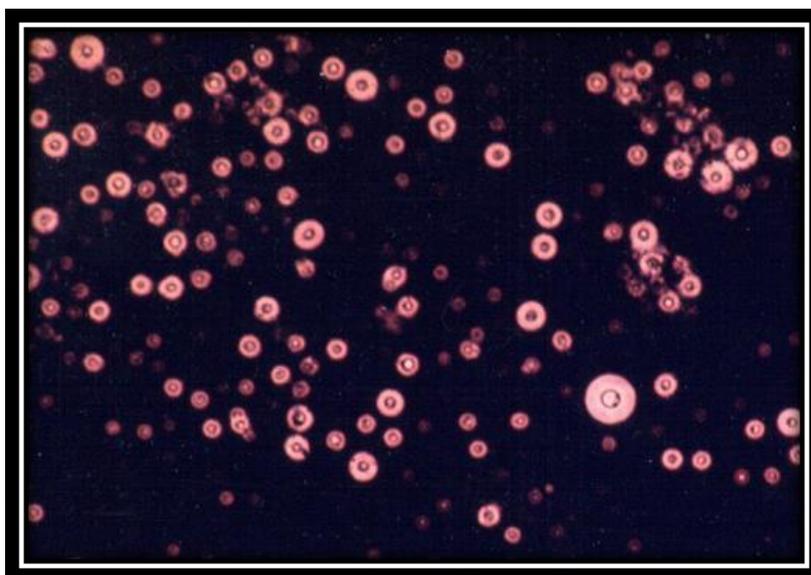
3.6.2 Diagnóstico definitivo

3.6.2.1 Exame Citológico

Para realização de exame citopatológico utiliza-se líquor, exsudatos, aspirados teciduais, humor aquoso e fragmentos de biopsia, processados por imprint, e corados pelo Wright, Gram ou tinta-da-china (nanquim) (QUEIROZ et al, 2008; COELHO et al, 2009). Com o corante de Wright Modificado ou Novo Azul de Metileno, os microrganismos aparecem como leveduras pequenas (3,5 a 7 μm) de

cor azul clara ou escura, com cápsulas claras e espessas. Com o corante de Gram eles aparecem violeta e com uma cápsula vermelho clara (CEZAR, 2012). Nas preparações com nanquim o fungo aparece não corado em um fundo escuro, evidenciando a coloração negativa da cápsula (Figura 3) (KOMMERS et al, 2005). As principais vantagens do procedimento são a rapidez e a facilidade de execução. Quando bem realizado, permite a obtenção de um diagnóstico definitivo (FERREIRA et al., 2007; PETRAGLIA, 2008; STRADIOTO, 2010).

Figura 3 – Imagem microscópica de *Cryptococcus* spp. corado pela tinta nanquim, o fungo aparece não corado em um fundo escuro, evidenciando a coloração negativa da cápsula



Fonte: <http://anatpat.unicamp.br/bineucryptococose.html>

3.6.2.2 Exame Histopatológico

Para o exame histopatológico amostras teciduais podem ser coradas empregando a hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS), azul alciano, metenamina argêntica, Masson-Fontana e pelo eletivo mucicarmin de Mayer (QUEIROZ et al. 2008). A espessa cápsula de polissacarídeos não se cora pela HE, apresentando

um aspecto característico de “bolhas de sabão”. A cápsula pode ser visualizada histologicamente pelas colorações de PAS, azul alciano ou mucicarmina. Dessa forma, a morfologia típica do fungo permite o diagnóstico definitivo de criptococose através da microscopia. Além disso, brotamentos de base estreita são comumente observados nas lesões causadas pelo *C. neoformans* (KOMMERS et al., 2005; PEREIRA et al, 2013).

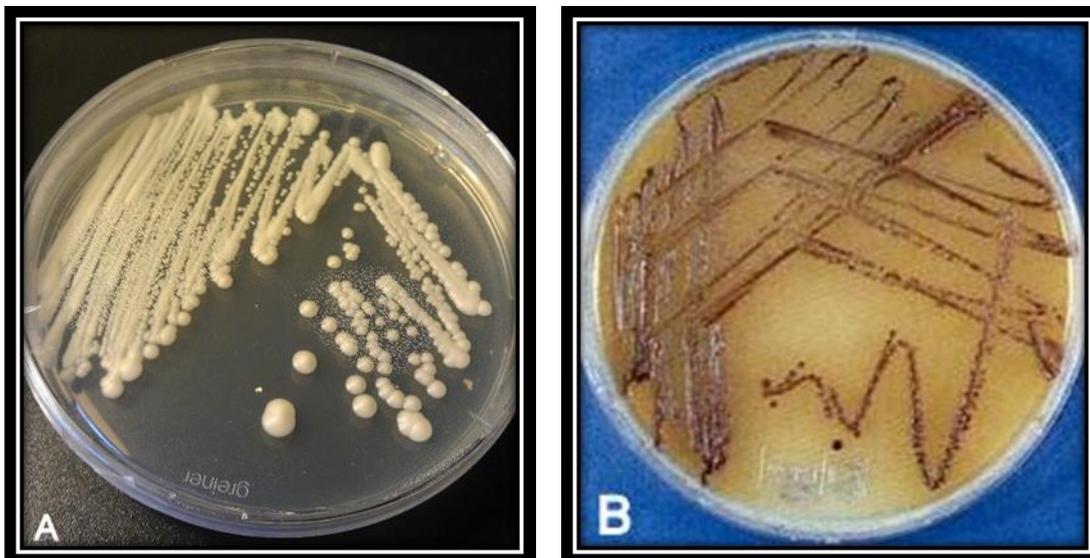
3.6.2.3 Cultura Microbiológica

A cultura é o exame comprobatório da doença. *Cryptococcus* spp. pode ser cultivado em vários meios sem adição de impedientes como a ciclo-heximida, utilizando as mesmas amostras mencionadas para citologia (LARSSON et al., 2003). Pode crescer em temperaturas entre 25°C e 37°C, mas cresce melhor a 30°C, a termotolerância máxima é de 40°C. Em ágar-dextrose de Sabouraud, colônias mucóides de tonalidade creme podem ser observadas em 48-72h de incubação (figura 4 – A). Ou as colônias podem apresentar-se com coloração marrom quando cultivadas em ágar Níger (figura 4 – B). A habilidade de utilizar a glicina como fonte de carbono e nitrogênio e a resistência a canavalina azul de bromotimol permite a separação de *Cryptococcus gattii* do *Cryptococcus neoformans*, no meio de CGB (ágar canavanina-glicina-azul de bromotimol) (KON, 2008). Microscopicamente, os organismos são caracterizados por corpo leveduriforme de paredes espessas, de forma ovóide ou esférica, que ocasionalmente exibe um brotamento solitário e é circundado por uma larga cápsula gelatinosa (STRADIOTO, 2010).

3.6.2.4 Técnicas Moleculares

Os métodos de identificação moleculares são mais recentes e são úteis em estudos epidemiológicos, para a identificação da variedade, do sorotipo, e variações individuais de cepas (PEDROSO & CANDIDO, 2006). Embora não seja a técnica mais empregada na rotina clínica, a reação em cadeia pela polimerase (PCR) tem sido utilizada com bons resultados em centros de pesquisa. Esta técnica demonstrou níveis de sensibilidade e especificidade (PETRAGLIA, 2008).

Figura 4 - Cultura de *Cryptococcus neoformans*. (A) em Ágar Sabouraud dextrose, colônias mucoides de tonalidade creme; (B) em Ágar semente de níger, colônias com coloração marrom.



Fonte (A): <http://www.medical-labs.net/morphologic-features-of-yeast-colonies-2818/>

Fonte (B): <https://www.studyblue.com/notes/note/n/mycology/deck/14246753>

Figura 5 – Diferenciação de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* em meio CGB (ágar canavanina-glicina-azul de bromotimol). *C. gattii* altera a cor do meio de cultura para azul, e *C. neoformans* mantém a cor do meio inalterada.



Fonte: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/diagnosis.html>

3.6.3 Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial devem constar outras patologias que manifestem o mesmo quadro clínico, sejam elas infecciosas ou inflamatórias, como: infecções fúngicas sistêmicas (histoplasmose, coccidioidomicose e blastomicose) (PEREIRA et al, 2013), encefalite viral (cinomose), encefalite bacteriana, meningoencefalite protozoária (toxoplasmose, neospora, hepatozoose), rickettsia, meningoencefalite granulomatosa e neoplasias (MARCASSO et al., 2005; QUEIROZ et al., 2008; COELHO et al, 2009).

3.7 TRATAMENTO

Na terapêutica veterinária para criptococose são recomendados antifúngicos sistêmicos como anfotericina B, cetoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol ou 5-fluocitosina como medicação única e em várias combinações (RONDELLI, 2010; LAPPIN, 2015). A combinação sinérgica de antifúngicos tem diversas vantagens, incluindo o potencial para diminuição do desenvolvimento de resistência às drogas, um amplo espectro antifúngico e uma redução potencial na dose e toxicidade de cada medicamento (FRANÇA, 2015).

A eleição da terapia adequada depende da disponibilidade da droga, da localização da infecção e dos efeitos colaterais que podem ser observados em cada indivíduo (MONTROYA & ZAMOURA, 2009).

A anfotericina B normalmente não é indicada por conta de seus efeitos colaterais, a menos que seja necessária devido a doença disseminada, com risco de morte, requerendo uma resposta rápida ao tratamento. A flucitosina atravessa a barreira hematoencefálica mais eficientemente e deve ser utilizada em combinação com outras drogas antifúngicas, geralmente com a anfotericina B, uma vez que existe a possibilidade de resistência quando utilizada como monoterapia. O fluconazol, itraconazol ou cetoconazol podem ser utilizados como agentes únicos em caninos

ou felinos com doença sem risco de morte (LAPPIN, 2015; JACOBS & MEDLEAU, 2015).

O Itraconazol possui poucos efeitos colaterais, sendo o tratamento inicial de escolha para cães e gatos quando não há risco iminente de morte e tampouco de envolvimento no SNC. Já o cetoconazol é eficiente em alguns felinos, mas comumente leva à inapetência, vômito, diarreia, perda de peso e aumento nas atividades das enzimas hepáticas em alguns cães e gatos. Em geral, é pouco efetivo no tratamento de micose ocular e do sistema nervoso central (CEZAR, 2012).

O uso do Fluconazol é o tratamento de escolha para criptococose com infecção ocular ou do SNC. Ele é eliminado por excreção renal e deve ser usado com cautela nos pacientes com prejuízo da função renal (ARANHA & ZAPPA, 2009).

Como o Voriconazol tem sido associado à toxicidade do SNC em gatos, o fármaco não deve ser usado em substituição ao itraconazol ou fluconazol para tratamento desta doença (LAPPIN, 2015).

O tratamento deve ser continuado por pelo menos 1 a 2 meses após a resolução prévia da doença clínica, podendo ter mais de noventa dias de protocolo terapêutico. Em geral, o prognóstico é bom para gatos sem envolvimento do sistema nervoso central, sendo reservado para pacientes com envolvimento neurológico (CRIVELLENTI & CRIVELLENTI, 2012; ECHER, 2015).

3.8 PROGNÓSTICO

Em geral, o prognóstico é bom para felinos sem envolvimento do sistema nervoso central, sendo reservado para pacientes com envolvimento neurológico. O prognóstico também é favorável para felinos submetidos ao tratamento com itraconazol ou à combinação de anfotericina B e flucitosina (CEZAR, 2012).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 HISTÓRICO E ANAMNESE

Foi atendido no Serviço Médico Veterinário (SEMEVE), localizado em Salvador/BA, no dia 26/04/2016, um felino doméstico (*Felis catus*), macho, sem raça definida (S.R.D.), com 5 anos e 4 meses de idade.

A tutora informou que foi ao Hospital Veterinário particular a fim de obter segunda opinião a respeito do quadro clínico que seu animal apresentava, pois o mesmo havia sido levado a uma clínica veterinária particular, que efetuou tratamento sem sucesso e por fim indicou eutanásia.

Relatou-se que o felino há 15 dias havia iniciado quadro de tosse, foi levado à veterinário particular onde foi prescrito Agemoxi® (sem informação de dose e frequência), porém, após alguns dias de tratamento não houve melhora da tosse, e o animal evoluiu para apatia, hiporexia, prostração, ataxia e apresentou episódio de convulsão. Retornou à clínica, na qual fez exames complementares, o hemograma resultou em hemoconcentração sem desvio e os bioquímicos não exibiram alterações. Foi administrado Beta Trinta® (dipropionato e fosfato dissódico de betametasona) e Diazepam anal, e prescrito Gardenal® gotas e aplicação de fluidoterapia subcutânea. Animal teve relativa melhora, ficou em estação, porém com andar cambaleante e se alimentou. No entanto, após quatro dias voltou à prostração e convulsões, tutora o levou para avaliação com neurologista que indicou manter o fenobarbital, e se não houvesse melhora efetiva recomendou a eutanásia.

A tutora relatou possuir mais 16 felinos na residência que coabitavam com o paciente, mas que se apresentavam saudáveis. O animal estava desverminado adequadamente, porém nunca havia recebido imunização para qualquer enfermidade.

4.2 EXAME FÍSICO E CONDUTA CLÍNICA

O paciente quando chegou à clínica, encontrava-se em decúbito lateral, apresentando depressão/estupor, com midríase não responsiva à luz, reflexo pupilar ausente e reflexo palpebral presente. Na auscultação cardiopulmonar detectou-se estertores pulmonares. Demais parâmetros físicos encontravam-se dentro da normalidade, com mucosas normocoradas, normohidratação e temperatura retal de 37,1°C.

Diante do quadro, suspeitou-se de processo infeccioso ou intoxicação. Para obter diagnóstico e tratamento do animal, foram solicitados internamento por no mínimo 48h, hemograma, radiografia torácica, sorologia para FIV (Vírus da imunodeficiência felina), FeLV (Vírus da leucemia felina) e PIF (Peritonite infecciosa felina) e ultrassonografia abdominal. Por restrição financeira, a proprietária concordou apenas com o internamento e o exame radiográfico, sendo as outras solicitações negadas.

Ao efetivar o internamento do animal foi instituída oxigenioterapia e realizado acesso venoso para fluidoterapia com Ringer lactato e administração de medicamentos, foi realizada atropina em dose baixa devido a suspeita de intoxicação não ser descartada; Doxiciclina, como antibiótico de amplo espectro para afecções de trato respiratório em gatos; Ranitidina, para proteção gástrica; e Dexametasona em dose anti-inflamatória.

Posteriormente, o paciente foi encaminhado para o setor de imagens da SEMEVE, para realização de exame radiográfico, no qual observou-se quatro imagens de formações nodulares em pulmão. Perante os achados, com intuito de investigar a etiologia destes nódulos, foi realizado procedimento de citologia aspirativa guiada por ultrassonografia, para coleta de material e posterior análise microscópica. As lâminas foram encaminhadas para um laboratório de análises clínicas, onde foram aplicados os métodos de coloração de hematoxilina-eosina, panótico rápido e ácido periódico de Schiff (PAS), nas quais visualizou-se grande quantidade de leveduras com morfologia característica de *Cryptococcus* spp., o que permitiu instituir o diagnóstico de Criptococose. Porém, em poucas horas após internamento, o felino

evoluiu para depressão e parada respiratória e veio a óbito, antes mesmo do diagnóstico ter sido firmado. A proprietária não autorizou realização de necropsia e efetuou retirada do corpo do hospital.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com Petraglia (2008), a criptococose ocorre mais frequentemente nos gatos em relação aos cães. No Brasil, existem mais relatos em gatos do sexo masculino, representando 75% dos casos registrados, e com idade superior a quatro anos, representando 62%. Lappin (2015) comenta que em um estudo realizado na Austrália, as raças Siamês, Himalaio e Ragdoll representaram maior número, mas não há estudos que comprovem existência de predisposição racial, de sexo ou faixa etária para gatos ou cães desenvolverem a doença. Os achados no presente estudo são concordantes com o primeiro autor, em relação à espécie, ao sexo e idade, pois trata-se de um felino, macho, com 5 anos. Por outro lado, no que diz respeito à raça não foi observada relação.

Por apresentar diversas formas, dentre elas a nervosa, tegumentar, ocular e respiratória, os sinais clínicos e sintomas da criptococose são variados, porém o gato apesar de ser o animal mais acometido pela doença criptocócica, quando infectado geralmente apresenta a forma localizada em trato respiratório superior, que não é grave se comparada a caninos e a humanos que desenvolvem a doença generalizada, devido ao fato de que os seios nasais dos gatos possuem uma filtragem mais eficiente de pequenas partículas. Os sinais de comprometimento pulmonar são raros (CEZAR, 2012; FARIA, 2010; ECHER, 2015). Sendo assim, o caso em estudo, por se tratar de um felino, apresentou uma forma incomum de criptococose com envolvimento sistêmico, exibindo infecção pulmonar e provavelmente disseminação neurológica, revelando que a doença generalizada é infrequente nesta espécie, mas pode ocorrer.

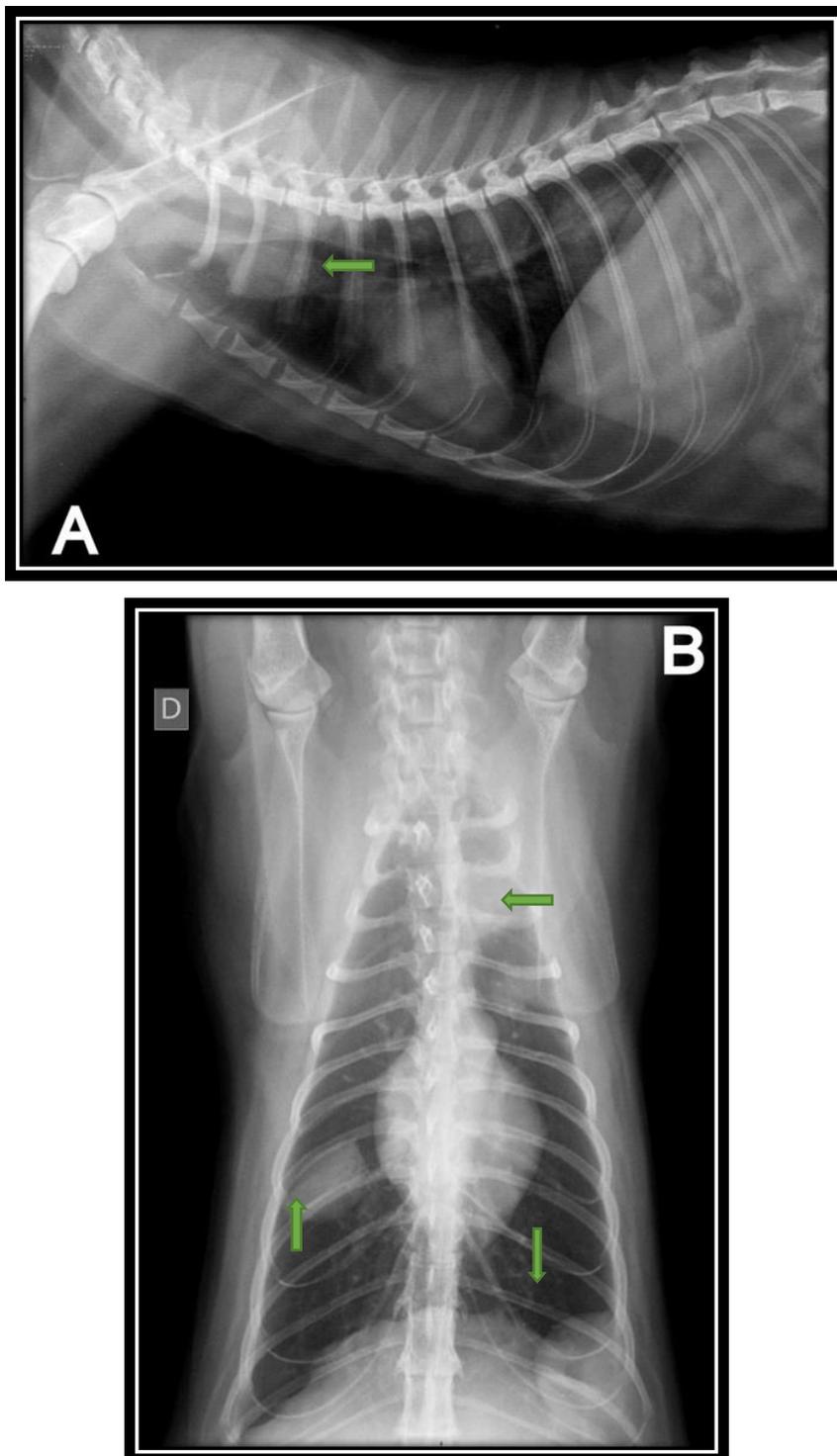
O diagnóstico de meningite criptocócica em gatos é incomum. É uma infecção potencialmente fatal, principalmente em pacientes imunocomprometidos. Os sinais de envolvimento do sistema nervoso podem incluir ataxia, depressão, andar em círculo, paresia, paralisia, mudança de comportamento, convulsões, aparente perda de olfato, cegueira e déficits dos nervos cranianos; porém, são achados inconclusivos, por serem inespecíficos (COELHO et al, 2009). Outras afecções, de origem infecciosa e inflamatória, podem causar o mesmo quadro clínico, como por exemplo, encefalite viral, bacteriana, meningoencefalite por protozoário, rickettsia,

meningoencefalite granulomatosa, neoplasias e devem fazer parte do diagnóstico diferencial (MARCASSO et al, 2005). Os sinais clínicos apresentados pelo paciente, que envolveram apatia, hiporexia, depressão, ataxia, convulsões, evoluindo para estupor, com midríase não responsiva à luz e reflexo pupilar ausente, sugerem disseminação do fungo para o sistema nervoso central, porém para confirmação de meningite criptocócica havia necessidade de exames complementares, como citológico do líquido ou histopatológico após necropsia, os quais não foi possível realizar.

Honsho et al (2003); Martins et al (2008) e Rondelli et al (2010), relataram casos de cães diagnosticados com criptococose e que haviam anteriormente sido submetidos a corticoterapia imunossupressora devido a outras suspeitas diagnósticas, demonstrando o caráter oportunista do *Cryptococcus* spp. Neste caso não foi possível relação com tratamento por corticoides, pois não foi informado à anamnese a dose e frequência utilizadas do Beta trinta®, mas a utilização do mesmo pode ter contribuído para o agravamento do quadro clínico. A imunossupressão não é tão evidente na maior parte dos cães e gatos acometidos, e a infecção pode ocorrer devido a mecanismos do próprio agente, que conferem patogenicidade ao mesmo (MARCASSO et al, 2005).

Realizou-se exame radiográfico em duas incidências, latero lateral direita (Figura 5 - A) e ventro dorsal (Figura 5 - B), nas quais foi possível visibilização de quatro imagens amorfas, tendendo a arredondadas, de radiopacidade elevada e limites definidos, duas delas localizadas em topografia de porção cranial do lobo pulmonar cranial esquerdo (cada uma delas medindo cerca de 2,2cm e 1,5cm em seu maior eixo), uma em topografia de lobo pulmonar médio direito (medindo cerca de 2,8cm em seu maior eixo) e a outra localizada no lobo pulmonar caudal esquerdo, adjacente ao ângulo costofrênico correspondente (que mede cerca de 3,0cm em seu maior eixo). Suspeitou-se de granulomas, abscessos ou neoplasias pulmonares, com sugestão de prosseguir na investigação propedêutica para conclusão diagnóstica a partir de análise citológica e/ou histopatológica.

Figura 5 – Radiografia digital de tórax de felino, macho, 5 anos, S.R.D.: incidência (A) latero-lateral direita e (B) ventrodorsal. Visualização de imagens arredondadas e radiopacas (setas).



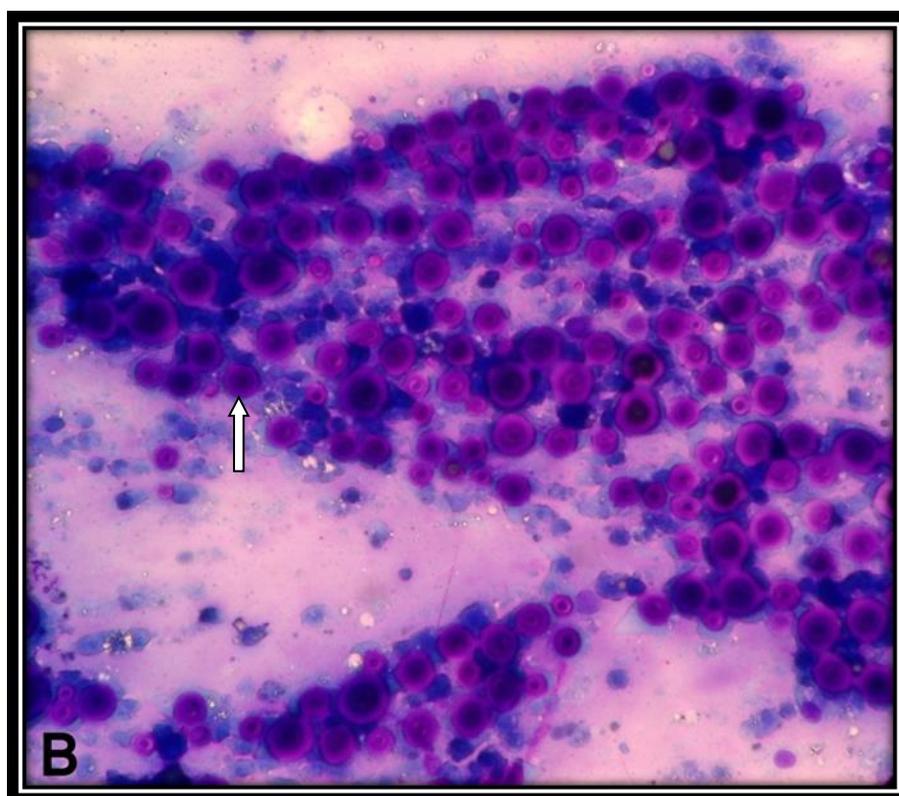
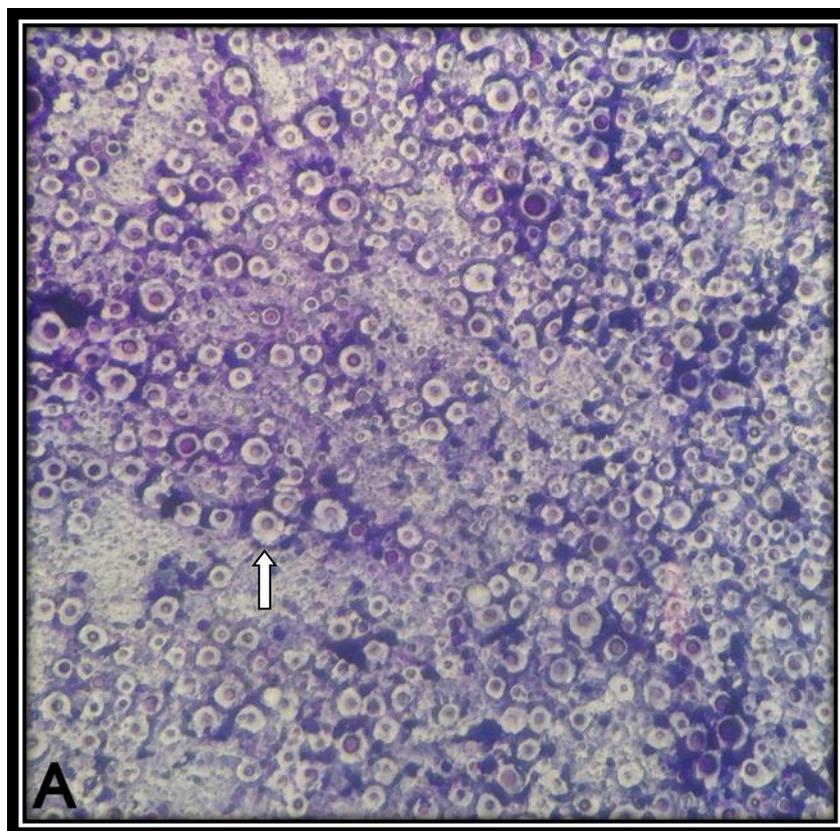
Imagens gentilmente cedidas pelo Serviço Médico Veterinário (SEMEVE)

Segundo Severo, Gazzoni & Severo (2009), os principais sinais radiológicos da criptococose pulmonar são nódulos isolados ou múltiplos, massas de localização subpleural e consolidação com broncograma aéreo, podendo clínica e radiologicamente simular câncer de pulmão. Kommers et al (2005) relataram um caso de criptococose pulmonar granulomatosa em um equino, no qual nos pulmões, havia múltiplos nódulos com 0,5-3,0cm de diâmetro distribuídos aleatoriamente. Ao corte, esses nódulos eram macios, amarelados e gelatinosos.

Optou-se por realização de citologia aspirativa para análise de conteúdo presente nas formações pulmonares. Foi efetuada citologia no nódulo localizado no lobo pulmonar caudal esquerdo, da qual obteve-se material gelatinoso esbranquiçado a transparente. Foram feitas lâminas com o conteúdo, encaminhadas a um laboratório de análises clínicas, no qual foram coradas pelos métodos de hematoxilina-eosina (figura 6 - A), panótico rápido (figura 6 - B) e pelo ácido periódico de Schiff (PAS) (Figura 7). Ao serem analisadas por microscopia óptica revelaram grande quantidade de leveduras arredondadas extracitoplasmáticas, por vezes apresentando brotamento. Estes organismos apresentavam dimensões variáveis. Raríssimos mononucleares e polimorfonucleares foram observados. Concluindo-se compatibilidade com infecção por *Cryptococcus* spp.

O exame citológico pode ter uma acurácia de 83,3% em relação aos resultados do histopatológico (GUEDES et al, 2000). Martins et al. (2008) relataram a citologia aspirativa de nódulo cervical em um cão Labrador com sintomatologia neurológica como sendo um método diagnóstico eficiente, condizente com os resultados citológicos encontrados no presente estudo. O paciente não necessitou de sedação/anestesia, nem de eventuais incisões para o procedimento, o que tornou o método prático, simples e barato. A citologia se mostrou, neste caso, uma alternativa rápida e eficaz para o reconhecimento in vivo de *Cryptococcus* spp., possibilitando o diagnóstico da doença.

Figura 4 – Fotomicrografia de aspirado de nódulo pulmonar de felino, macho, 5 anos, S.R.D. Criptococose. Numerosas leveduras, ovais a arredondadas, compatíveis com *Cryptococcus* spp. (setas). (A) HE, 100x; (B) Panótico, 400x.



Imagens gentilmente cedidas pelo Serviço Médico Veterinário (SEMEVE)

Figura 5 - Fotomicrografia de aspirado de nódulo pulmonar de felino, macho, 5 anos, S.R.D. Criptococose. Numerosas leveduras, ovais a arredondadas, compatíveis com *Cryptococcus* spp. (setas). PAS, 400X.

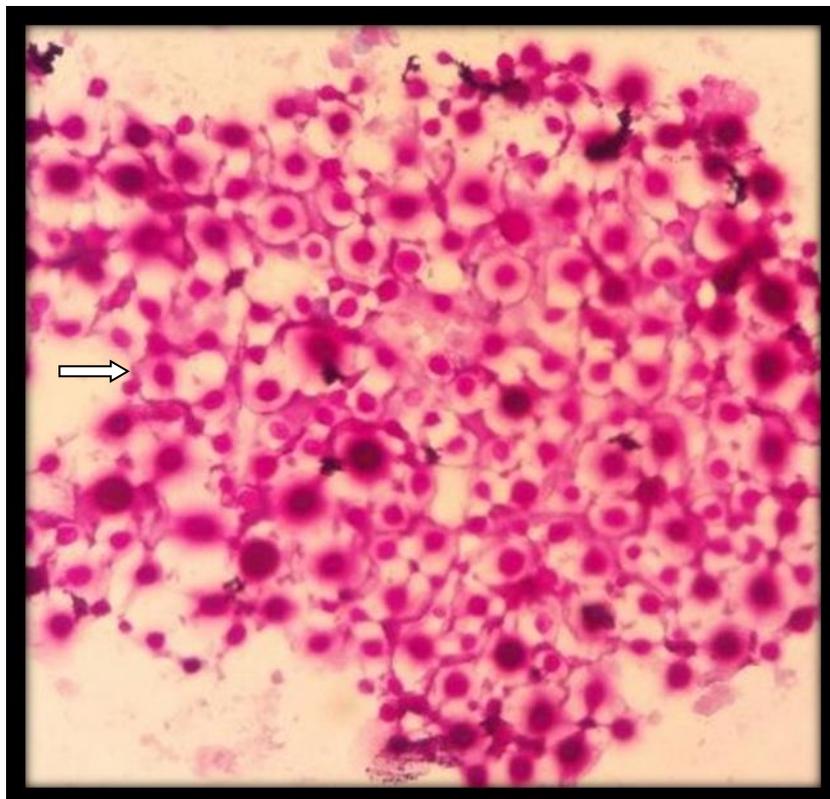


Imagem gentilmente cedida pelo Serviço Médico Veterinário (SEMEVE)

O diagnóstico definitivo pode ser obtido pela morfologia típica do fungo identificado nas lesões microscópicas. Essas lesões consistem de massas de microrganismos com corpo leveduriforme de paredes espessas, de forma ovóide ou esférica, circundado por uma larga cápsula gelatinosa composta por mucina (COELHO et al, 2009), que não se cora pela hematoxilina-eosina, conferindo assim o aspecto vacuolizado, conhecido como “lesão em bolha de sabão” (KOMMERS et al, 2005). Esse padrão morfológico das leveduras de *Cryptococcus* spp. visualizado no caso relatado, tem sido descrito como característico por diversos autores, como por exemplo em casos estudados por Galiza et al (2014 a) e Pereira et al (2013).

Filiú et al (2002) comprovaram a contaminação de excretas de aves de cativeiro por *C. neoformans*, na cidade de Campo Grande-MS, com elevadas concentrações do

fungo, o que revela a existência de fontes ambientais. Nestes locais o fungo pode ser disperso no ar e, subsequentemente, inalado. Stradioto (2010) refere que o hábito de criação de aves em cativeiro, tão comum no Brasil, aumenta as chances de sucesso de sobrevivência do fungo, uma vez que a higienização incorreta de gaiolas e viveiros, ou a falta dela, permite a presença de resíduos e substratos para o crescimento do microrganismo. No caso relatado, após diagnóstico final de Criptococose, a proprietária do animal foi contatada a fim de ser alertada sobre a zoonose, e informou que existe próximo à sua residência um local de criação de pombos, sendo esta a possível fonte de infecção do felino.

Acredita-se que em virtude da similaridade dos sintomas da criptococose com outros agentes infecciosos, que esta doença seja sub-diagnosticada na rotina clínica. Entretanto, o diagnóstico precoce da doença, permite a instituição de terapia adequada, favorecendo o prognóstico (MARCASSO et al, 2005). No presente caso, houve rápida evolução do quadro, culminando com a morte do animal em poucas horas após internamento no hospital veterinário, antes mesmo do diagnóstico definitivo e instituição de terapia apropriada.

6 CONCLUSÃO

Baseado em dados de literatura e nos resultados obtidos, conclui-se que a criptococose é uma enfermidade potencialmente fatal. Sendo o diagnóstico precoce importante para o prognóstico. As alterações radiográficas, associadas à citologia aspirativa e achados microscópicos, promoveram a conclusão do caso, o diagnóstico definitivo foi possível baseando-se na morfologia específica do agente.

REFERÊNCIAS

- ARANHA, A. R.; ZAPPA, V. Criptococose. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, ano VII, n.12, jan, 2009 – periódicos semestral.
- BALTAZAR, L. M.; RIBEIRO, M. A. Primeiro isolamento ambiental de *Cryptococcus gattii* no Estado do Espírito Santo. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.41, n.5, p.449-453, set-out, 2008.
- BARONI, F.A.; et al. *Cryptococcus neoformans* strains isolated from church towers in Rio de Janeiro city, RJ, Brazil. Rev. Inst. Med. trop., São Paulo, v.48, n.2, p.71-75, march-april, 2006.
- BIVANCO, F. C.; MACHADO, C. D. S.; MARTINS, E. L. Criptococose cutânea. Arq. Med. ABC, v.31, n.2, p.102-9, 2006.
- CAMPOS, F.L.; BARONI, F.A. Isolados de *Cryptococcus neoformans*, *C. gattii* e *C. laurentii* produtores de protease e fosfolipase. Revista de Patologia Tropical, v.39, n.2, p.83-89, abr.-jun., 2010.
- CASALI, A. K. et al. *Cryptococcus neoformans*: aspectos moleculares e epidemiológicos. Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento, n.20, p.34-37, maio/junho, 2001.
- Centro de Controle de Zoonoses - Prefeitura de Pelotas/RS. Criptococose. Disponível em: < <http://www.pelotas.rs.gov.br/centro-zoonoses/zoonoses/arquivos/zoonoses-criptococose.pdf> > Acesso em: 27 maio 2016.
- CEZAR, K. G. Criptococose em felinos – revisão de literatura. (Monografia). Especialização em Clínica Médica de Pequenos Animais. UFERSA – Universidade Federal Rural do Semi-árido. Porto Alegre, RS, 2012.
- CHAGAS, W.A. et al. Criptococose cutânea em gato doméstico: descrição de um caso. Rev Bras Med Vet, v. 1, p. 5-12, 1971.
- COELHO, H. E. et al. Meningite felina associada à *Cryptococcus neoformans* no município de Uberaba-MG – relato de caso. Veterinária Notícias, Uberlândia, v.15, n.1, p.29-34, jan./jun. 2009.
- CRIVELLENTI, L.Z.; CRIVELLENTI, S.B. Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais. p.525, São Paulo: Ed. Medivet, 2012.
- ECHER, G. Relatório de estágio curricular supervisionado em medicina veterinária. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. Departamento de Estudos Agrários. Curso de Medicina Veterinária. P.19-24. Ijuí, RS, Brasil, 2015.

FARIA, R. O. et al. Ocorrência de *Cryptococcus neoformans* em excretas de pombos na Cidade de Pelotas, Estado do Rio Grande do Sul. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.43, n.2, p.198-200, mar-abr, 2010.

FERREIRA, R. R.; et al. Infecções fúngicas do trato respiratório de cães e gatos. Acta Scientiae Veterinariae, v.35, supl.2, p.285-288, 2007.

FILIÚ, W. F. O. et al. Cativeiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.35, n.6, p.591-595, nov-dez, 2002.

FRANÇA, J. S. Características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais da criptococose no Distrito Federal no período de 2006 a 2013. (Dissertação). Mestrado em medicina tropical. Faculdade de Medicina. Universidade de Brasília. Brasília/DF, 2015.

GALIZA, G. J. N. et al. Características histomorfológicas e histoquímicas determinantes no diagnóstico da criptococose em animais de companhia. Pesq. Vet. Bras. v.34, n.3, p.261-269, março 2014. (a)

GALIZA, G. J. N. et al. Ocorrência de micoses e pitiose em animais domésticos: 230 casos. Pesq. Vet. Bras. v.34, n.3, p.224-232, março 2014. (b)

HONSHO, C. S. et al. Criptococose sistêmica generalizada em cão após corticoterapia imunossupressora. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, Belo Horizonte, v.55, n.2, p.1-9, abr.2003.

JACOBS, G. J.; MEDLEAU, L. Criptococose. In: GREENE, C. E. Doenças Infeciosas em Cães e Gatos. 4 ed., p. 653. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2015.

JULIANO, R. S.; SOUZA, A. I.; SCHEIDE, R. Criptococose Felina. Revista de Patologia Tropical. v.35, n.1, p.65-70, Jan-abr, 2006.

KWON-CHUNG, K. J.; VARMA, A. 2006. Do major species concepts support one, two or more species within *Cryptococcus neoformans*? FEMS Yeast Research, v.6, p.574-587.

KOMMERS, G. D. et al. Criptococose pulmonar granulomatosa em um equino. Ciência Rural, Santa Maria, v.35, n.4, p.938-940, jul-ago, 2005.

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

LAPPIN, M. R. Criptococose. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (Eds.). Medicina interna de pequenos animais. 5 ed. p.1360-1363. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

LARSSON, C.E. Criptococose felina: aspectos clínico-epidemiológicos. In: I Simpósio Brasileiro de Micologia sobre Micoses Animais. Porto Alegre, RS. Resumos. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, p.72-73, 2000.

LARSSON, C. E. et al. Canine ocular cryptococcosis: a case report. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., Belo Horizonte, v.55, n.5, p.533-538, 2003.

LUGARINI, C. Isolamento de *Cryptococcus neoformans* a partir de excretas de passeriformes e psittaciformes no estado do Paraná. (Dissertação). Mestrado em Ciências veterinária, Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, 2007.

MARCASSO, R. A. et al. Criptococose no sistema nervoso de cães – relato de três casos. Semina: Ciências Agrárias, Londrina, v.26, n.2, p.229-238, abr./jun. 2005.

MARTINS, D. B. et al. Diagnóstico de criptococose canina pela citologia aspirativa por agulha fina. Ciência Rural, Santa Maria, v.38, n.3, p.826-829, mai-jun, 2008.

MENDONÇA, C. S.; et al. Criptococose na cavidade oral de um gato doméstico – relato de caso. Arq. Ciên. Vet. Zool. UNIPAR, Emuarama, v.5, n.2, p.257-263, jul-dez, 2002.

MONTOYA, Z.M., ZAMORA, V.G. Isolamento de *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* em um felino doméstico-relato de caso. Revista de Medicina Veterinária, n.18, p.53-61, Jul. – dez., 2009.

OLIVEIRA, I. A.; NOBRE, M. O.; FERREIRO, L. Pesquisa de criptococose em cães atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS, Porto Alegre, Brasil. Acta Scientiae Veterinariae. v.33 n.3, p.253-258, 2005.

PAPPALARDO, M. C. S. M.; MELHEM, M. S. C. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo, v.45, n.6, p.229-305, nov-dec 2003.

PEDROSO, R.S.; CANDIDO, R.C. Diagnóstico laboratorial da criptococose. Newslab. ed.77, p.94-102, 2006. Disponível em: <
https://www.researchgate.net/publication/267970049_Diagnostico_Laboratorial_da_Criptococose> Acesso em: 01 jun. 2016.

PEREIRA, A. P. C.; COUTINHO, S. D. A. Criptococose em cães e gatos – revisão. Revista Clínica Veterinária, São Paulo, v.8, n.45, p.24-32, jul./ago., 2003.

PEREIRA, M. F. et al. Aspectos clínicos e anatomopatológicos da criptococose nasal com disseminação sistêmica em cão: relato de caso. Medicina Veterinária, Recife, v.7, n.2, p.7-15, 2013.

PETRAGLIA, F. Relato de um caso de criptococose em gato. (Monografia). Especialização “latu sensu” em clínica médica e cirúrgica de pequenos animais, Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro: 2008.

QUEIROZ, J. P. A. F. et al. Criptococose – uma revisão bibliográfica. Acta Veterinaria Brasilica, v.2, n.2, p.32-38, 2008.

REOLON, A.; PEREZ, L. R. R.; MEZZARI, A. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Bras. Patol. Med. Lab., v.40, n.5, p.293-8, outubro 2004.

RONDELLI, M. C. H. et al. Criptococose diagnosticada por *imprints* de lesões em mucosa oral em cão. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.62, n.5, p.1271-1274, 2010.

SEVERO, C. B.; GAZZONI, A. F.; SEVERO, L. C. Criptococose pulmonar. J. Bras. Pneumol., v.35, n.11, p.1136-1144, 2009.

STRADIOTO, E. A. Criptococose felina: relato de caso e revisão bibliográfica. (Monografia). Especialização “Lato Sensu” do Curso de Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais. Universidade Castelo Branco. Campinas, 2010.