

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS - PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Criptococose cutânea, pulmonar e cerebral em pequenos animais

Rodrigo Cruz Alves

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS - PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

Criptococose cutânea, pulmonar e cerebral em pequenos animais

Rodrigo Cruz Alves
Graduando

Prof. Dr. Antônio Flávio Medeiros Dantas
Orientador

Patos, PB
Junho de 2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSTR

A474c Alves, Rodrigo Cruz
Criptococose cutânea, pulmonar e cerebral em pequenos animais
/ Rodrigo Cruz Alves. – Patos, 2014.
38f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) -
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e
Tecnologia Rural.

“Orientação: Prof. Dr. Antônio Flávio Medeiros Dantas”
Referências.

1. *Cryptococcus* ssp. 2. Doenças fúngicas. 3. Gato. 4. Cão
I. Título.

616:619

CDU

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

RODRIGO CRUZ ALVES
Graduando

Monografia apresentada a Universidade Federal
de Campina Grande como requisito para
graduação em Medicina Veterinária.

APROVADA EM ___/___/___

MÉDIA: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Antônio Flávio Medeiros Dantas
ORIENTADOR

Nota

Dr. Fabrício Kleber de Lucena Carvalho
EXAMINADOR I

Nota

Msc. Maria Talita Soares Frade
EXAMINADOR II

Nota

Dedico este trabalho aos meus pais Rumeu (in memória) e Lucia (in memória), são exemplos de caráter, dignidade e permanecerão eternamente em minhas lembranças e, principalmente em meu coração. Obrigado por tudo! Saudades eternas.

Agradecimentos

A Deus pela energia, pela determinação, por me mover e guiar de maneira segura ao meu objetivo.

Aos meus pais Rumeu (in memória) e Lucia (in memória), por estarem, mesmo que ausentes fisicamente, se fazem muito presentes em meu coração e aos meus apelos de socorro e nas minhas vitórias conquistadas. Muito obrigado, pois se cheguei até aqui é por que vocês me deram base de uma boa educação, junto com muita dignidade, carinho, força, diálogo e o principal a união e amor, amo muito vocês!

A minha irmã Luciana, que me acolheu com amor em sua casa e que sempre me incentivou a estudar e estimulou a minha determinação em continuar meus estudos, mesmo após os momentos difíceis em que passamos. “Negona”! Te amo! Ao meu irmão Romario, pela amizade e companheirismo, a quem posso contar em todas as horas, e agradecer por nos presentear com o nascimento de sua filha Anne Sophia “presente de Deus”, que nos trouxe de volta a alegria, felicidade e paz nos unindo e fortalecendo a cada dia.

A minha irmã Lidiane, a quem tenho um amor inexplicável e sempre acreditou em meu potencial, e também me acolheu com amor, carinho, incentivo, e apoio, para que eu chegasse até esta etapa de minha vida, espero um dia retribuir tudo o que você tem feito por mim. “Lili”, nunca me esquecerei de você. Te amo!

Aos meus avôs, em especial meu avô Francisco “Chico Dade”, pelo amor, carinho e incentivo, essa conquista também é do senhor. Aos meus tios Fabiano, Francisco, Francieldo, Fábio, Francimario, Aparecida, Luzenilda e Leonice, a todos meus familiares.

Aos meus cunhados Josivaldo e Gildean, muito obrigado por me acolherem com tanto carinho e pela amizade, vocês são verdadeiros irmãos para mim!

Agradeço a minha namorada Madlliza, pelo carinho, amizade, companheirismo e felicidade. Te amo demais.

Ao prof. Dr. Antônio Flávio, pela orientação, incentivo, paciência, apoio e confiança na elaboração deste trabalho.

A todos os meus colegas, companheiros e irmãos na amizade Laio, João, Múcio, Arthur Wagner, Édipo, Adailson, Hélio, Cainã, Newton, Alisson, Pablo, Lucas, Carlos, Daniel, Luiz Jr, Louis, Caio, Arthur George, Edvaldo, Lamartine, Iriane, Giulliane, Leiliane, Paula, Thais, em especial Clédson “Mofis” que apesar do pouco tempo de amizade nos tornamos verdadeiros irmãos e a quem tenho um carinho enorme.

A Dona Socorro e seu Severino, pelo carinho, amor e me acolherem em sua casa.

A todos do Laboratório de Patologia Animal em especial Talita, Lisanka, Fabricio, Eduardo, Robério, Jefferson e Maria das Neves pela amizade e conhecimentos repassados.

Agradeço a todos os professores por me proporcionarem o conhecimento, manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. Meus eternos agradecimentos.

E finalmente, agradeço a todos que ajudaram direta ou indiretamente para a minha formação. MUITO OBRIGADO a todos vocês!

SUMÁRIO

	Pág
LISTA DE FIGURAS	9
ABSTRACT	11
1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1 Criptococose em cães e gatos	12
2.2 Agente etiológico	12
2.3 Epidemiologia	13
2.4 Patogenia.....	13
2.5 Sinais clínicos	14
2.5.1 Infecção nasal localizada.....	14
2.5.1 Infecção disseminada	14
2.6 Patologia	15
2.6.1 Lesões macroscópicas	15
2.6.2 Lesões microscópicas.....	15
2.7 Diagnóstico	16
2.7.1 Hemograma	16
2.7.2 Radiografia.....	16
2.7.3 Sorologia	17
2.7.4 Citologia e Biópsia.....	17
2.7.5 Cultura Microbiológica	17
2.7.6 Técnicas moleculares	17
2.8 Tratamento e Prognóstico	18
2.9 Diagnóstico diferencial	18
3 MATERIAL E MÉTODOS	20
4 RESULTADOS	21
5 DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÕES	35
7 REFERÊNCIAS	36

LISTA DE FIGURAS

	Pág
Figura 1 - Criptococose nasal em gato. A. Aumento de volume circular na região nasal esquerda, característico de "nariz de palhaço". B. O mesmo animal após o tratamento.	21
Figura 2 - Criptococose nasal em gato. Estruturas redondas a ovais basofílicas, circundadas por um halo claro (<i>setas</i>), conferindo muitas vezes um aspecto de “bolhas de sabão”, características de leveduras de <i>Cryptococcus</i> spp. HE. Obj. 40x.	22
Figura 3 - Criptococose em cão e gatos. A, Pela técnica de HE observam-se leveduras arredondadas, com célula central contendo um núcleo, circundada por um halo claro (<i>setas</i>), conferindo ao tecido um aspecto de “bolhas de sabão”. B, Pela técnica azul Alciano evidencia a cápsula corada fortemente em azul com aspecto radiado (<i>setas</i>). C, Pela prata de Grocott essas estruturas fúngicas foram impregnadas fortemente em preto a marrom principalmente a parede e o núcleo. Observam-se também células em brotamento simples (<i>setas</i>). D, Pelo PAS a célula foi fortemente corada em rósea (<i>setas</i>). Obj. 40x.	23
Figura 4 - Criptococose cutânea em gato. Lesão cutânea ulcerada com superfície irregular e nodular, de coloração avermelhada com áreas esbranquiçadas, na região frontal do nariz da face, estendendo-se do nariz até a base da orelha esquerda.	24
Figura 5 - Criptococose cutânea em gato. Lesão na derme superficial à musculatura adjacente, contendo miríades de estruturas fúngicas (<i>setas</i>) e discreta reação inflamatória. HE. Obj. 40x.	25
Figura 6 - Criptococose cutânea com disseminação para linfonodo retrofaríngeo. Observam-se miríades de leveduras fúngicas (<i>setas</i>) e raros agregados linfoides, causando perda da arquitetura normal do órgão. HE. Obj. 40x.	26
Figura 7 - Criptococose pulmonar em gato. Espessamento dos septos interalveolares associado à presença de estruturas leveduriformes fúngicas, conferindo um aspecto de “bolhas de sabão” (<i>seta</i>). HE. Obj. 20x.	27
Figura 8 - Criptococose pulmonar em cão. Observam-se múltiplas áreas de 0,2 a 0,3cm de diâmetro avermelhadas e elevadas na superfície pleural (<i>setas</i>).	28
Figura 9 - Criptococose cerebral em cão. Espessamento das leptomeninges por material translúcido, gelatinoso e levemente granular, mais acentuado no terceiro ventrículo e no córtex parietal (<i>setas</i>).	29
Figura 10 - Criptococose pulmonar em cão. Verifica-se levedura de <i>Cryptococcus</i> , circundadas por infiltrado inflamatório constituído principalmente por neutrófilos (<i>setas</i>), algumas vezes formando material eosinofílico e radiado denominado <i>Splendore Hoepfle</i> (<i>asterisco</i>). HE. Obj. 40x.	30
Figura 11 - Criptococose cerebral em cão. Verifica-se distensão das leptomeninges com cavitações irregulares e compressão do córtex cerebral adjacente (<i>setas</i>). HE. Obj. 10x.	30
Figura 12 - Criptococose cerebral em cão. Meningite granulomatosa com levedura fúngica no interior de célula gigante multinucleada (<i>seta</i>). HE. Obj. 40x.	31
Figura 13 - Criptococose cerebral em cão. Observa-se dilatação do espaço de Virchow-Robin (<i>seta</i>), contendo leveduras, algumas vezes formando pequenas cavitações no tecido nervoso adjacente. Tálamo. HE. Obj. 40x.	31

RESUMO

ALVES, RODRIGO CRUZ. Criptococose cutânea, pulmonar e cerebral em pequenos animais. UFCG, 2014, 38pg. (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária).

Descrevem-se três casos de criptococose, sendo dois em gatos e um em cão, diagnosticados no Laboratório de Patologia Animal (LPA) do Hospital Veterinário (HV) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2013. No primeiro caso foi observado envolvimento nasal, caracterizando a forma clínica mais comumente diagnosticada em gatos, conhecida como “nariz de palhaço”. No segundo caso, além de envolvimento cutâneo, o gato também apresentava lesões em linfonodo retrofaríngeo e nos pulmões. No cão havia comprometimento pulmonar e cerebral. Macroscopicamente as lesões cutâneas eram semelhantes e caracterizavam-se por áreas ulceradas e esbranquiçadas com secreção serosanguinolenta. Nos pulmões havia áreas avermelhadas elevadas na superfície pleural que se aprofundavam ao corte. No encéfalo do cão havia espessamento das leptomeninges por material translúcido gelatinoso e formações de cavitações, o material era observado comprimindo o tecido nervoso adjacente. Microscopicamente havia inflamação granulomatosa nos tecidos afetados, associada a estruturas leveduriformes fúngicas coradas pela HE, azul Alcino, prata de Grocott e PAS, características de *Cryptococcus* spp. O diagnóstico definitivo de criptococose foi realizado com base nos dados epidemiológicos, clínicos e patológicos característicos, nas quais os microrganismos foram demonstrados e identificados pela morfologia característica do agente, através das técnicas histoquímicas. Com este estudo pode-se comprovar que a criptococose é uma doença esporádica em gatos e cães, na maioria das vezes fatal, diagnosticada no LPA/HV/UFCG no semiárido paraibano, caracterizada por infecção cutânea localizada ou disseminada, afetando principalmente linfonodos regionais, pulmões e encéfalo. Devemos incluí-la no diagnóstico diferencial de outras micoses, patologias cutâneas, pulmonares e encefálicas de cães e gatos da região.

Palavras-chave: *Cryptococcus* spp., doenças fúngicas, gatos, cão.

ABSTRACT

ALVES, RODRIGO CRUZ. Cutaneous cryptococcosis, lung and brain in pets. UFCG, 2014, 38pg. (Work Completion of course in Veterinary Medicine).

Describe three cases of cryptococcosis, two in cats and one dog in, diagnosed at the Laboratory of Animal Pathology (LPA) of the Veterinary Hospital (HV) of the Federal University of Campina Grande (UFCG), from January 2003 to December, 2013. In the first case nasal involvement was observed, characterizing the clinical form most commonly diagnosed in cats, known as "clown nose". In the second case, in addition to skin involvement, the cat also had lesions in retropharyngeal lymph nodes and lungs. The dog had pulmonary and cerebral involvement. Grossly, the skin lesions were similar and were characterized by ulcerated and whitish areas with serosanguineous secretion. Lungs had elevated reddened areas in the pleural surface that deepened the cut. In the brain of the dog had thickening of the meninges by gelatinous translucent material and formation of cavitation, the material was observed compressing the adjacent nervous tissue. Microscopic findings were granulomatous inflammation in the affected tissues, associated with yeast fungal structures stained by HE Alcinoos blue, PAS and Grocott silver, characteristics of *Cryptococcus* spp. The definitive diagnosis of cryptococcosis was based on epidemiological, clinical and pathological characteristics data, in which the microorganisms were demonstrated and identified by characteristic morphology of the agent, through histochemical techniques. With this study we could show that cryptococcosis is a sporadic disease in cats and dogs, most often fatal, diagnosed in LPA/HV/UFCG in Paraiba semiarid, characterized by localized or disseminated skin infection affecting mainly regional lymph nodes, lungs and brain. We include it in the differential of other mycoses, skin, lung and brain diseases of dogs and cats diagnostic region.

Keywords: *Cryptococcus* spp., fungal diseases, cats, dog.

1 INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença infecciosa fúngica considerada incomum, que afeta o homem, gatos, cães, equinos e outras espécies animais. Os agentes etiológicos causadores desta doença incluem o *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii* (TRABULSI, 2008), que são agentes frequentemente associados a fezes de pombos e a folhas de eucalipto, respectivamente (TABOADA, 2004; DATTA et al., 2009). Os fatores predisponentes para esta infecção compreendem as condições que comprometem a imunidade celular do indivíduo, como a terapia com corticosteroides, dentre outras (ZACHARY; McGAVIN, 2013). A sintomatologia varia conforme a localização da lesão (LEGENDRE, 2008). Em gatos são observadas principalmente lesões cutâneas na cabeça e pescoço, e a forma respiratória caracterizada por espirros e às vezes com comprometimento da cartilagem do plano nasal observa-se aspecto de “nariz de palhaço” (TABOADA, 2004). Os cães desenvolvem principalmente sinais neurológicos e oculares (QUINN et al., 2005).

Para o diagnóstico da criptococose são usados diferentes métodos incluindo exames laboratoriais, radiografias, cultura microbiológica, técnicas moleculares, citologia através de exsudato nasal, fluido cefalorraquidiano, exsudato cutâneo ou *imprint*, aspirado de linfonodo, amostra obtida por oculocentese ou sedimento urinário e amostras de biópsia (BIRCHARD; SHERDING, 2008; LEGENDRE, 2008). Dentre os métodos de diagnóstico a histopatologia é de total importância no diagnóstico definitivo, pois contribui na identificação dos microrganismos caracterizando a morfologia das lesões.

Vários casos de criptococose em gatos, cães, equinos são relatados em várias regiões do Brasil incluindo Rio Grande do Sul (PAVARINI et al., 2007) Paraná (MARCASSO et al., 2005), Mato Grosso (PAULA et al., 2014). No semiárido nordestino há descrição de *Cryptococcus* spp, afetando o sistema nervoso de bovino (RIET-CORREA et al., 2012) e cavidade nasal de ovino (SILVA et al., 2010).

Alguns casos de criptococose em animais de companhia têm ocorrido na rotina do Hospital Veterinário (HV) da UFCG, mas não existe nenhum estudo detalhado caracterizando a doença na região. Desta forma, esse trabalho teve como objetivo descrever os achados epidemiológicos, clínicos e patológicos da criptococose ocorrida em gatos e cão.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Criptococose em cães e gatos

Criptococose é a micose sistêmica mais comum de gatos, mas também pode ocorrer em cães e outras espécies, inclusive no homem (BIRCHARD; SHERDING, 2008). É uma infecção subaguda ou crônica, causada por *Cryptococcus* spp. (TRABULSI, 2008). Existem duas variedades, *C. neoformans* var. *gattii* e *C. neoformans* var. *neoformans*.

A imunossupressão da imunidade mediada por célula causada pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) e pelo vírus da leucemia felina (FLV) em gatos ou pela terapia de longa duração com glicocorticoides em cães (ZACHARY; McGAVIN, 2013) ou rickettsianas (erliquiose canina), neoplasia, diabetes melito (GROSS; IHRKE, 1992), má nutrição, debilidade e doenças intercorrentes (MARCASSO et al., 2005), predispõem a infecção ou podem determinar maior gravidade ou prognóstico desfavorável. Infelizmente nem sempre se consegue estabelecer a relação direta, causa-efeito. Contudo, existem relatos de casos clínicos em indivíduos não imunocomprometidos (TRABULSI, 2008).

2.2 Agente etiológico

O *Cryptococcus* é uma levedura saprófita de reprodução por brotamento, distribuída por todo o mundo. O microrganismo é pequeno, medindo de 1 a 7µm de diâmetro e comumente encontra-se circundado por cápsula mucoide, composta por polissacarídeos, e com dimensões variáveis de 1 a 30 µm de diâmetro (TABOADA, 2004). Essa cápsula espessa é fundamental para a patogenicidade do *Cryptococcus* spp, pois inibe a função de plasmócitos, a fagocitose, a migração leucocitária e o complemento. (BIRCHARD; SHERDING, 2008). Com base nos antígenos capsulares, são reconhecidos cinco sorotipos de *C. neoformans*. Os sorotipos A e D são designados *C. neoformans* var. *neoformans*, enquanto sorotipos B e C têm sido designados *C. neoformans* var. *gattii* (QUINN et al., 2005). Alguns isolados possuem características de ambos os sorotipos A e D, e têm sido classificados como um quinto sorotipo, o híbrido AD (SORREL, 2001). Essas duas espécies apresentam diferenças com relação ao habitat natural, à epidemiologia, às características fenotípicas, às manifestações clínicas e à resposta a terapia antifúngica (BOVERS et al., 2008). São inibidos em temperatura acima de 37°C (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

O *C. neoformans* apresenta distribuição cosmopolita, sendo frequentemente isolados de excreções de fezes de aves, especialmente pombos urbanos (FARIAS; XAVIER, 2009), o crescimento do *C. neoformans* fica exacerbado nessas excreções que são ricas em nitrogênio derivado da creatinina (TABOADA, 2004). O *C. gattii* é encontrado principalmente em áreas de plantações de eucalipto em climas tropicais (MACDOUGALL et al., 2007; DATTA et al., 2009).

2.3 Epidemiologia

A criptococose apresenta distribuição mundial. Nos gatos a doença ocorre de 7 a 10 vezes mais do que nos cães (LEGENDRE, 2008).

Postula-se que o hospedeiro natural para o fungo seja uma gramínea comum que as aves, sobretudo os pombos utilizam como alimento, e isso resulta no trânsito de células leveduriformes encapsuladas através de seu trato gastrointestinal, e subsequente ampla dispersão através das fezes (JONES; HUNT; KING, 2000).

A criptococose não é considerada uma doença zoonótica, tendo em vista que o *Cryptococcus* spp. não pode se disseminar no ambiente a partir de lesões no tecido (MALIK et al., 2006). No entanto, há relatos de casos em humanos e em animais podem resultar de uma fonte ambiental comum (MACDOUGALL et al., 2007).

A doença é mais frequente em regiões úmidas e subtropicais. As raças de cães acometidos são relatadas em Cocker spaniel americano, Dinamarquês, Doberman, Pinscher e Labrador retriever. Segundo o estudo realizado por Malik et al. (1995), a idade de maior ocorrência da doença é de 4 anos ou menos. A raça de gato relatada foi a Siamês e a média de idade em que os animais são acometidos é em torno de 2 a 3 anos, sem predominância por sexo em cães, e em gatos os machos são super-representados. Um estudo comprovou que 14% dos cães normais e 7% dos gatos normais apresentam microrganismos criptocócicos nas vias nasais (LEGENDRE, 2008).

2.4 Patogenia

A principal porta de entrada para *C. neoformans* é o trato respiratório, devido à inalação do fungo ou de basidiosporos presentes no ambiente (BIRCHARD; SHERDING, 2008). Uma vez inalados, os microrganismos maiores são filtrados e retidos na árvore respiratória superior, as formas menores (1 a 2µm) são depositadas nos alvéolos (TABOADA,

2004), outro fator importante e a deficiência do sistema imune em evitar a colonização e a invasão tecidual (LEGENDRE, 2008). A criptococose pode causar infecção nasal localizada ou infecção disseminada (BIRCHARD; SHERDING, 2008), onde ocorre disseminação por via hematogênica a partir das vias nasais até o cérebro, olhos, os pulmões e outros tecidos. Outra forma de infecção é por extensão direta até a pele do nariz, os olhos, os tecidos retro-orbitários e os linfonodos regionais (LEGENDRE, 2008) ou por implantação direta do fungo por meio de trauma (ZACHARY; McGAVIN, 2013).

Esse fungo tem forte afinidade pelas meninges e pelo cérebro (JONES; HUNT; KING, 2000). A afinidade é relacionada aos microrganismos virulentos possuem uma via bioquímica. Essa via pode ajudar a proteger o organismo do dano oxidativo no cérebro. Além disso, o fluido cefalorraquidiano carece dos componentes da via alternativa do complemento que se ligam as cápsulas de carboidratos dos microrganismos (ZACHARY; McGAVIN, 2013).

2.5 Sinais clínicos

Os sinais clínicos da criptococose variam, dependendo dos sistemas orgânicos envolvidos (LEGENDRE, 2008). Frequentemente os gatos infectados podem apresentar infecções respiratórias, cutâneas, nervosas e oculares e nos cães geralmente ocorrem doença disseminada com sinais neurológicos e oculares (QUINN et al., 2005).

2.5.1 Infecção nasal localizada

Sintomas de afecção crônica do trato respiratório superior são constatados em até 80% dos gatos com criptococose e em até 50% dos cães (BIRCHARD; SHERDING, 2008). As principais manifestações clínicas são espirros, respiração estertorante e corrimento nasal crônico. O corrimento nasal pode ser unilateral ou bilateral, seroso a mucopurulento ou hemorrágico (TABOADA, 2004).

2.5.1 Infecção disseminada

Em cerca de 40% dos gatos e 20% dos cães é possível notar nódulos firmes distribuídos nos órgãos afetados (BIRCHARD; SHERDING, 2008). Pavarini et al. (2007), no

Rio Grande do Sul descreve um caso de criptococose cerebral em cão com hidrocefalia secundária ao espessamento das leptomeninges pela inflamação granulomatosa.

O SNC é o local mais comum para a infecção por *Cryptococcus* spp no cão. Os sinais clínicos podem ser variáveis, havendo depressão, cegueira, ataxia, andar em círculos, paresia, paralisia e convulsões (TABOADA, 2004), além de desvio da cabeça e déficit de nervos cranianos: Óptico, Facial, Vestibulococlear (BIRCHARD; SHERBING, 2008).

Ocasionalmente, o *Cryptococcus neoformans* afeta o olho. Em 25% dos gatos e 40% dos cães com sinais oculares (BIRCHARD; SHERDING, 2008), os animais afetados apresentam corrimento ocular, neurite óptica, coriorretinite granulomatosa, deslocamento de retina e uveíte anterior. Outros locais de envolvimento são menos frequentes, mas os seguintes órgãos podem ser afetados: linfonodos, ossos, pulmões, rins, coração e baço (TABOADA, 2004).

2.6 Patologia

2.6.1 Lesões macroscópicas

As lesões consistem de massas expansivas de material translúcido mucinoso ou gelatinoso, tecido granulomatoso observado nas narinas (LEGENDRE, 2008) e tumefação firme na ponta do nariz que pode causar deformidade nasal ou facial (BIRCHARD; SHERDING, 2008). Lesões granulomatosas localizadas na cavidade nasal são mais características nos gatos, que podem ulcerar e exsudar material seroso e viscoso (TABOADA, 2004), também chamadas popularmente como “nariz de palhaço”.

Em 25% dos gatos e 75% dos cães, a disseminação hematógena ou a extensão local através da placa cribriforme resultam em meningoencefalite granulomatosa difusa ou semelhante a uma neoplasia (BIRCHARD; SHERDING, 2008). As leptomeninges podem estar espessadas e, às vezes conter nódulos. O exsudato nas meninges afetadas frequentemente tem consistência viscosa, conferida pela cápsula de mucopolissacarídeos dos microrganismos (ZACHARY; McGAVIN, 2013).

2.6.2 Lesões microscópicas

Os achados microscópicos são característicos da enfermidade, consistem de massas de organismos que se proliferam. Esses agentes ocorrem nos tecidos como estruturas

leveduriformes de paredes espessas, de forma ovoide, esférica ou em “forma de taça” (ZACHARY; McGAVIN, 2013) que ocasionalmente exibem um brotamento solitário e são circundados por uma larga cápsula gelatinosa (JONES; HUNT; KING, 2000), a resposta histológica em geral é uma inflamação piogranulomatosa, o infiltrado de células inflamatórias pode ser brando, pois a cápsula polissacáridica interfere na migração neutrofílica (LEGENDRE, 2008). Na forma cerebral, quando afeta as meninges causa dilatação e observa-se microrganismos encapsulados. O conjunto de vários desses microrganismos com suas cápsulas conferem ao tecido um aspecto de “bolhas de sabão” (ZACHARY; McGAVIN, 2013). No parênquima encefálico, podem ser observado malácia, células gitter e infiltrado mononuclear e organismos no interior de macrófagos (RIET-CORREA et al., 2012).

2.7 Diagnóstico

Deve-se considerar a possibilidade de criptococose com base nos sinais clínicos em particular nos gatos. Os resultados dos exames radiográficos e laboratoriais de rotina são variáveis e inespecíficos. Sorologia propicia diagnóstico presuntivo, mas há necessidade de identificação de *Cryptococcus* (BIRCHARD; SHERDING, 2008), biópsia e histopatologia são de total importância no diagnóstico definitivo, pois contribuem na identificação dos microrganismos caracterizando a morfologia das lesões.

2.7.1 Hemograma

Em alguns gatos infectados ocasionalmente pode-se verificar anemia branda (LEGENDRE, 2008), além de neutrofilia e eosinofilia (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

2.7.2 Radiografia

Radiografias laterais da nasofaringe podem identificar o granuloma criptocócico sob o palato mole (LEGENDRE, 2008). Radiografia nasal e Tomografia computadorizada nasal podem revelar aumento de densidade do tecido mole da cavidade nasal e do seio frontal, destruição do osso turbinado e destruição ou expansão do osso nasal (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

2.7.3 Sorologia

Aglutinação em látex ou ELIZA detectam o antígeno da cápsula criptocócica no soro. Poucos são os resultados falso-positivos. A maioria dos animais infectados apresenta títulos mensuráveis do antígeno capsular. A magnitude do título correlaciona-se com o grau de infecção (LEGENDRE, 2008).

2.7.4 Citologia e Biópsia

O diagnóstico definitivo requer a identificação de *Cryptococcus* no exame citológico através de exudato nasal, fluido cefalorraquidiano, exsudato cutâneo ou *imprint*, aspirado de linfonodo, amostra obtida por oculocentese ou sedimento urinário, utilizando-se corante de Gram, periodic acid-Schiff (PAS), azul de metileno, Wright-Giemsa ou em amostra obtida por biópsia corada com mucicarmina, hematoxilina e eosina (HE), PAS, alcian blue, Grocott metanamina de prata (GMS) ou Gridley (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

2.7.5 Cultura Microbiológica

O *Cryptococcus* pode ser cultivado em ágar-dextrose de Sabouraud, utilizando as mesmas amostras mencionadas para citologia. No entanto, o crescimento pode demorar desde alguns dias até seis semanas, limitando a utilidade diagnóstica da cultura (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

2.7.6 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 (YEO; WONG, 2002).

Paschoal et al. (2004) otimizaram a técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase), com o objetivo de utilização para o diagnóstico em laboratório clínico, sendo que foi observado na técnica níveis de sensibilidade e especificidade superiores à cultura e ao exame direto pela tinta nanquim.

Paula et al. (2014) descreveram a ocorrência e caracterização de espécies de *Cryptococcus* em cães e gatos doentes no estado do Mato Grosso, utilizando amostras clínicas

de quatro casos, dois em felinos e dois em caninos, que foram submetidas à análise microbiológica e molecular, os isolados foram positivos no PCR para *C. gattii*, sendo confirmados pelo sequenciamento.

2.8 Tratamento e Prognóstico

O tratamento com antifúngico deve ser avaliado individualmente e com cautela, com base no estado imunológico, na gravidade da infecção e nos efeitos colaterais desses fármacos, principalmente em virtude da toxicidade para pacientes com lesões nos rins e fígado, órgãos responsáveis pela metabolização e eliminação de tais compostos. Visto que comumente estão presentes lesões adicionais, recomenda-se Anfotericina B, 5-flucitosina, e cetoconazol, essa foi utilizada com sucesso no tratamento de casos de criptococose em cães e gatos. Os antifúngicos Cetoconazol, Itraconazol, ou fluconazol podem ser utilizados no tratamento da criptococose nasal e cutânea (TABOADA, 2004). O fluconazol é o tratamento de escolha para criptococose, no entanto, é caro. Tem excelente penetração no SNC e nos olhos, locais preferidos para disseminação de *Cryptococcus* (BIRCHARD; SHERDING, 2008). Alguns autores recomendam a administração de Itraconazol junto com uma refeição gordurosa para maximizar a absorção (LEGENDRE, 2008). O Cetoconazol não é tão efetivo como os outros medicamentos do grupo azol; ademais, os efeitos colaterais são mais frequentes. A Anfotericina B é altamente efetiva no tratamento de criptococose, mas seu uso não é prático, sendo nefrotóxica embora a condição seja parcialmente reversível e não penetrar no SNC e nos olhos (MALIK et al., 2006). A Anfotericina B não é indicada, a menos que a doença esteja disseminada e haja risco de vida, exigindo uma resposta rápida à terapia (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

Tem sido indicado o tratamento com medicamento durante 6 a 12 meses e, pelo menos, dois meses após cura clínica (LEGENDRE, 2008; BIRCHARD; SHERBING, 2008).

Geralmente, o prognóstico para animais com criptococose nasal e cutânea varia de razoável a bom. Em casos de criptococose afetando o sistema nervoso o prognóstico é desfavorável devido ao quadro clínico de meningoencefalite criptocócica (TABOADA, 2004).

2.9 Diagnóstico diferencial

Algumas enfermidades podem cursar com apresentações clínicas semelhantes e devem ser relacionadas no diagnóstico diferencial da criptococose em cães e gatos. Na forma clínica

cutânea da doença, observada mais comumente em gatos, deve-se diferenciar principalmente da esporotricose (GUARNER; BRANDT, 2011) e do carcinoma de células escamosas, que geralmente envolve a pele da região da cabeça. Além dessas, outras afecções que ocorrem no SNC sejam de origem infecciosa ou inflamatória, podem apresentar o mesmo quadro clínico da criptococose cerebral, incluindo encefalite viral, bacteriana, meningoencefalite por protozoário, meningoencefalite granulomatosa e neoplasias (MARCASSO et al., 2005).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os protocolos de biópsias e necropsias de cães e gatos realizadas no Laboratório de Patologia Animal (LPA) do Hospital Veterinário (HV) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2013 em busca de casos confirmados ou suspeitos de criptococose.

Para descrição dos casos foram coletados os dados epidemiológicos, clínicos e patológicos a partir do registro de biópsia e estudados detalhadamente. Para uma melhor descrição epidemiológica e clínica foi revisada a ficha clínica resgatada na clínica médica de pequenos animais. Foram analisados os dados relacionados à raça, sexo, idade, local onde era criado e se havia condições favoráveis à infecção, como a presença de pombos no mesmo ambiente onde era criado o animal ou em áreas próximas, como também a ocorrência de doença anteriormente e o uso de medicamentos.

Para descrição macroscópica foram transcritas as informações contidas nas fichas de biópsias e resgatadas às imagens fotográficas. Para descrição microscópica as lâminas histológicas foram revisadas. As lâminas haviam sido coradas pela coloração de rotina, hematoxilina e eosina. Posteriormente foram confeccionadas lâminas utilizando-se colorações histoquímicas especiais como a impregnação pela prata de Grocott, ácido periódico de Schiff e azul Alciano para caracterização morfológica do fungo.

4 RESULTADOS

No período de janeiro de 2003 a dezembro de 2012 foram realizadas 532 biópsias em cães e 132 em gatos. Dessas, foram diagnosticados dois casos de criptococose em gatos, representando 1,5% dos casos. Nesse mesmo período foram necropsiados 892 cães e 361 gatos, sendo diagnosticado um caso de criptococose em cão, correspondendo a 0,1% dos casos.

O primeiro caso de criptococose de material submetido como biópsia ocorreu no ano de 2010 em um felino SRD, macho, com três anos de idade que foi atendido no HV/UFCG, proveniente do município de Patos, Paraíba, apresentando uma lesão na região nasal esquerda. Segundo informações do proprietário, o animal apresentou essa lesão após ter brigado na rua com outro gato, há 22 dias de evolução. Também relatou que o animal era criado no mesmo ambiente onde havia grande quantidade de pombos. No exame clínico, observou-se que o animal estava ativo, bom estado nutricional, mucosa oral congesta e mucosa ocular esquerda congesta com secreção serosanguinolenta. Os linfonodos submandibulares estavam hipertrofiados e havia aumento de volume de aproximadamente 2,0 cm de diâmetro na região mucocutânea da narina esquerda. Essa lesão era circunscrita e ulcerada com bordos irregulares discretamente elevados, centralmente deprimida com secreção serosanguinolenta e crostas (Fig. 1A). Foi realizada biópsia e o fragmento da lesão foi encaminhado ao Laboratório de Patologia Animal (LPA), para o exame histopatológico.



Figura 1 - Criptococose nasal em gato. **A.** Aumento de volume circular na região nasal esquerda, característico de "nariz de palhaço". **B.** O mesmo animal após o tratamento.

Histologicamente foi observada dermatite e rinite piogranulomatosa ulcerativa e necrosante, localmente extensa, acentuada, associada a estruturas fúngicas leveduriformes

intralesionais. Essa lesão era caracterizada por uma área localmente extensa ulcerada com restos celulares necróticos e acentuado infiltrado inflamatório constituído predominantemente por neutrófilos, linfócitos, plasmócitos, macrófagos epitelioides e poucas células gigantes multinucleadas na derme superficial e profunda. Associada a inflamação havia moderada quantidade de estruturas redondas a ovais basofílicas, circundadas por um halo claro, conferindo muitas vezes um aspecto de “bolhas de sabão”, características de leveduras de *Cryptococcus* spp (Fig. 2).

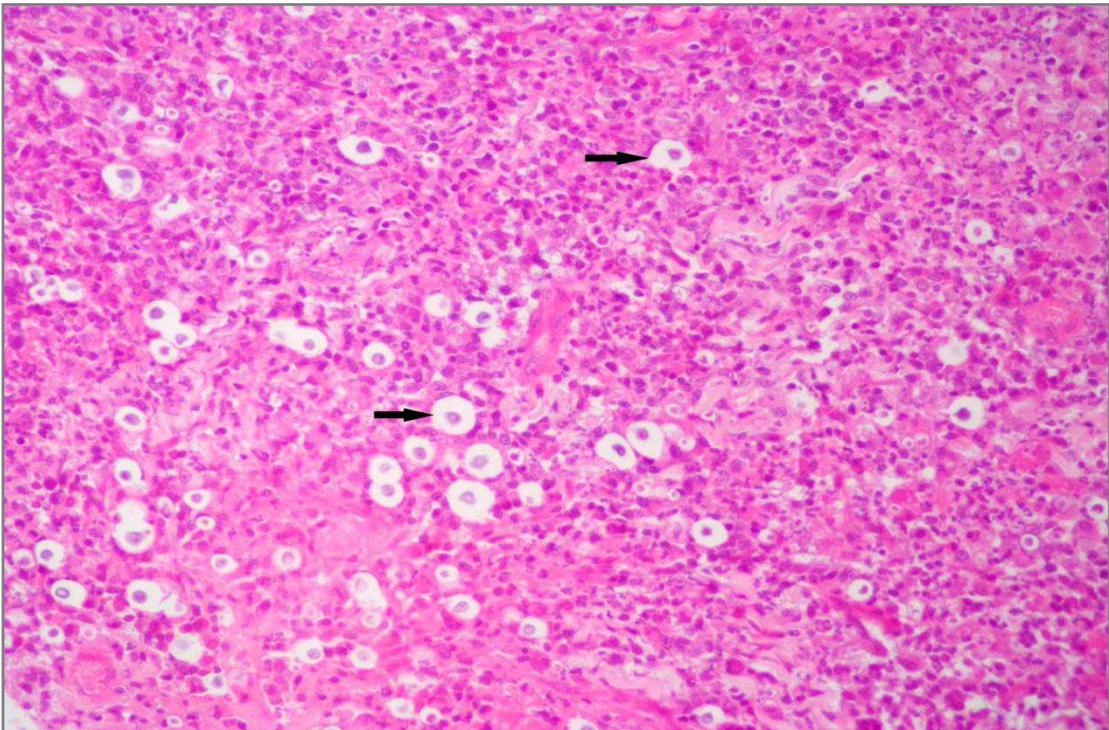


Figura 2 - Criptococose nasal em gato. Estruturas redondas a ovais basofílicas, circundadas por um halo claro (*setas*), conferindo muitas vezes um aspecto de “bolhas de sabão”, características de leveduras de *Cryptococcus* spp. HE. Obj. 40x.

As estruturas fúngicas eram observadas principalmente no citoplasma de macrófagos e células gigantes multinucleadas, mas também observadas raramente livres no tecido. Observou-se também discreta proliferação de tecido conjuntivo fibroso, neovascularização e congestão em meio à reação inflamatória. Pelo azul alciano a cápsula de aspecto radiada foi corada fortemente em azul. Pela prata de Grocott essas estruturas foram impregnadas em preto a marrom, principalmente a parede e o núcleo. Pelo PAS a célula foi fortemente corada em rósea. As células em brotamento foram melhores visualizadas pela prata de Grocott e PAS (Fig. 3).

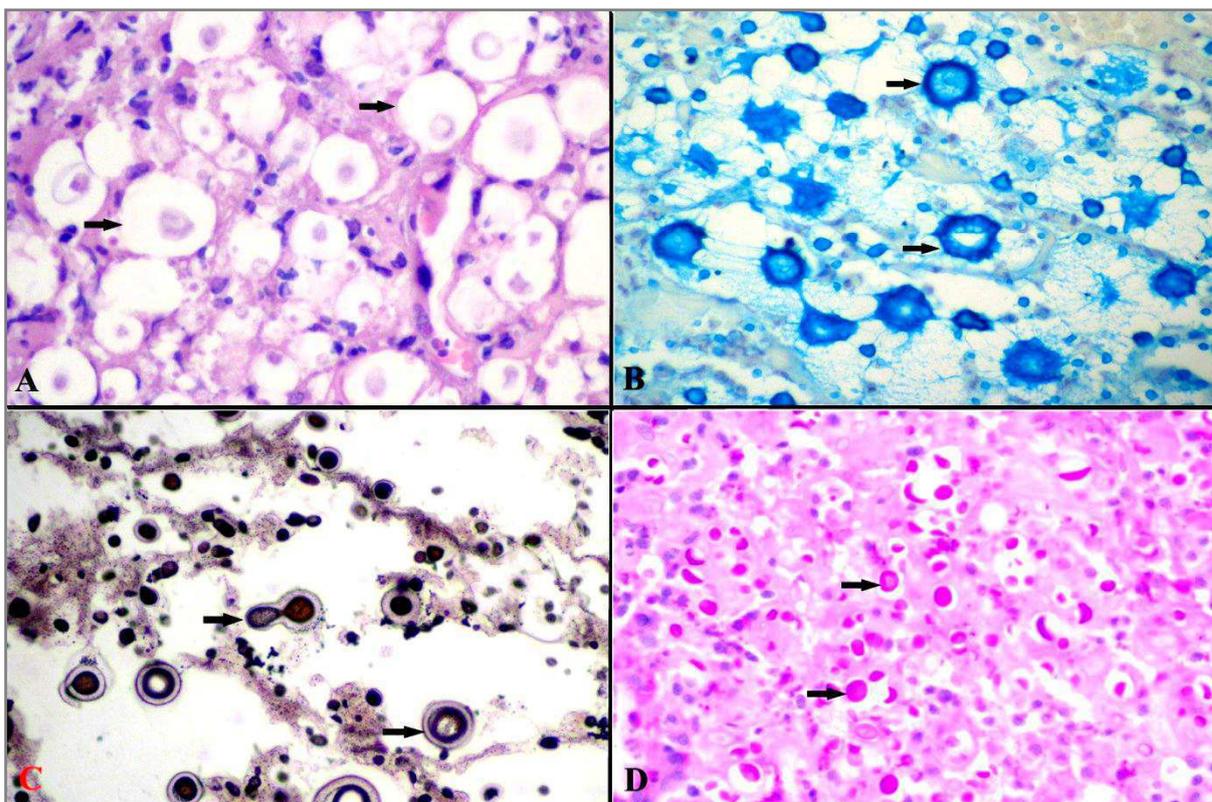


Figura 3 - Criptococose em cão e gatos. **A**, Pela técnica de HE observam-se leveduras arredondadas, com célula central contendo um núcleo, circundada por um halo claro (*setas*), conferindo ao tecido um aspecto de “bolhas de sabão”. **B**, Pela técnica azul Alciano evidencia a cápsula corada fortemente em azul com aspecto radiado (*setas*). **C**, Pela prata de Grocott essas estruturas fúngicas foram impregnadas fortemente em preto a marrom principalmente a parede e o núcleo. Observam-se também células em brotamento simples (*setas*). **D**, Pelo PAS a célula foi fortemente corada em rósea (*setas*). Obj. 40x.

Após a confirmação do diagnóstico de criptococose nasal, foi instituído tratamento com antifúngicos (Itraconazol e Cetoconazol). Além desse protocolo o proprietário informou que alternativamente utilizou diariamente a água da “casca de jurema preta” e em aproximadamente 21 dias após o início do tratamento a lesão regrediu completamente (Fig. 1B), resultando em remissão completa da doença e na cura do paciente.

O segundo caso de criptococose em gato ocorreu no ano de 2012, em um felino SRD, fêmea, de oito meses de idade, que foi atendido em uma clínica veterinária particular localizada no município de João Pessoa no estado da Paraíba. Segundo informações do proprietário o animal foi encontrado na rua, apresentando ferimento extenso, ocupando mais de 60% da face. Foi realizado o tratamento com antibiótico, anti-inflamatório e antifúngico, mas sem resposta satisfatória. Posteriormente foram coletados fragmentos da lesão da face e encaminhados ao LPA da UFCG, para o exame histopatológico. Após alguns dias ocorreu piora no quadro clínico e o animal veio a óbito. A necropsia foi realizada e fragmentos de

órgãos das cavidades torácica e abdominal, além de sistema nervoso central foram enviados para análise histológica.

Macroscopicamente a lesão estava localizada na região frontal da face, estendendo-se da parte medial do nariz até a base da orelha esquerda, medindo aproximadamente 7 cm de diâmetro, caracterizada por bordos irregulares, centralmente ulcerada, superfície nodular irregular esbranquiçada com áreas avermelhadas (Fig. 4). Durante a necropsia não foram descritas alterações macroscópicas nos órgãos cavitários.



Figura 4 - Criptocose cutânea em gato. Lesão cutânea ulcerada com superfície irregular e nodular, de coloração avermelhada com áreas esbranquiçadas, na região frontal do nariz da face, estendendo-se do nariz até a base da orelha esquerda.

Histologicamente havia dermatite, paniculite, miosite e linfadenite piogranulomatosa necrosante, localmente extensa acentuada associada a miríades de leveduras fúngicas intralesionais. Na pele a lesão era semelhante ao primeiro caso e se estendia desde a derme superficial a musculatura adjacente, contendo miríades de estruturas fúngicas e discreta reação inflamatória (Fig. 5).

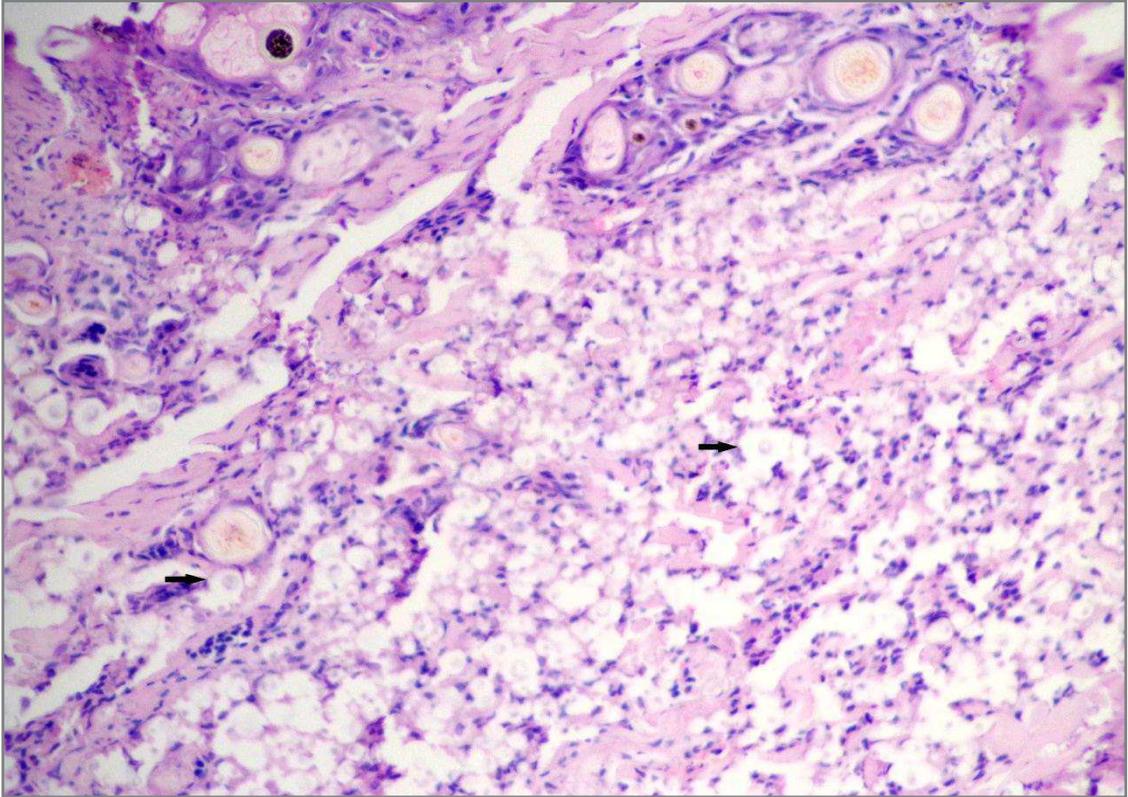


Figura 5 - Criptocose cutânea em gato. Lesão na derme superficial à musculatura adjacente, contendo miríades de estruturas fúngicas (*setas*) e discreta reação inflamatória. HE. Obj. 40x.

No linfonodo (retrofaringeo) havia extensas áreas multifocais a coalescente de necrose, muitos neutrófilos degenerados, discreta inflamação mononuclear (linfócitos, plasmócitos e raros macrófagos), principalmente na cortical externa subcapsular, associada a miríades de leveduras fúngicas e raros agregados linfoides, causando perda da arquitetura normal do órgão (Fig. 6). Também se observou áreas multifocais e discreta de mineralização nas áreas de necrose e discreta formações de trombos.

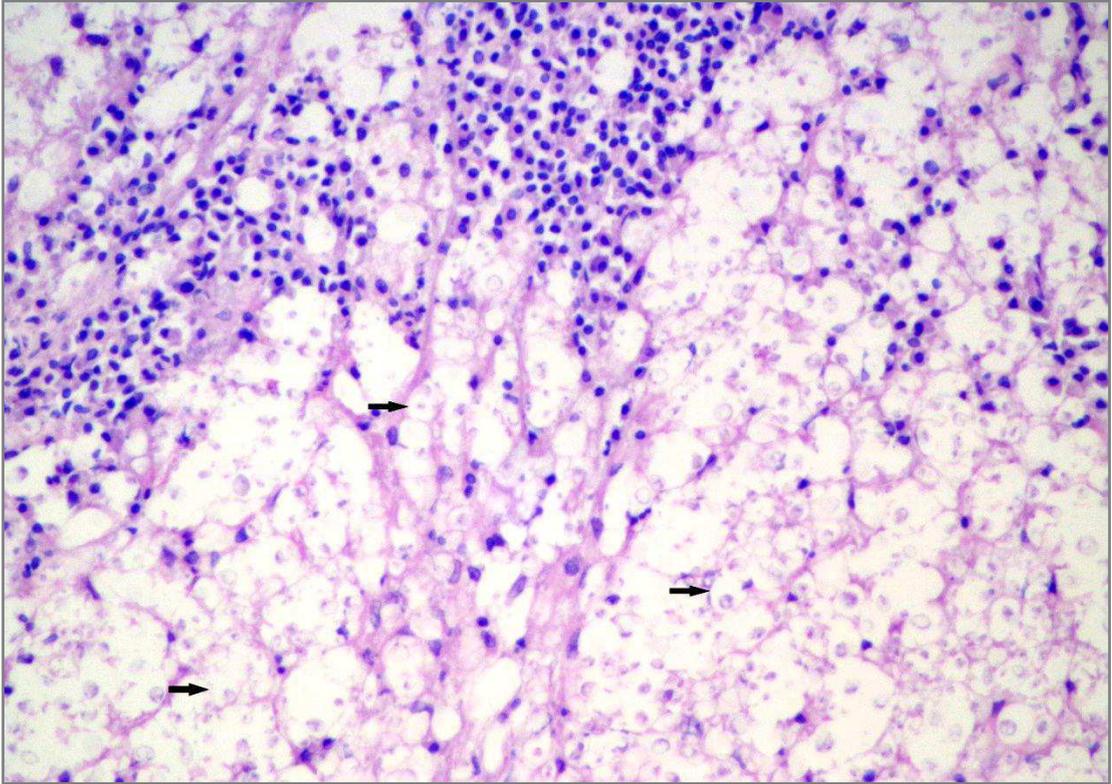


Figura 6 - Criptococose cutânea com disseminação para linfonodo retrofaríngeo. Observam-se miríades de leveduras fúngicas (*setas*) e raros agregados linfóides, causando perda da arquitetura normal do órgão. HE. Obj. 40x.

Nos pulmões havia áreas multifocais discretas com raras estruturas fúngicas, associada à discreta inflamação mononuclear causando espessamento dos septos interalveolares, além de moderada congestão, edema e raros trombos. Em algumas áreas as leveduras apresentam aspecto de “bolhas de sabão”, característico da criptococose (Fig. 7).

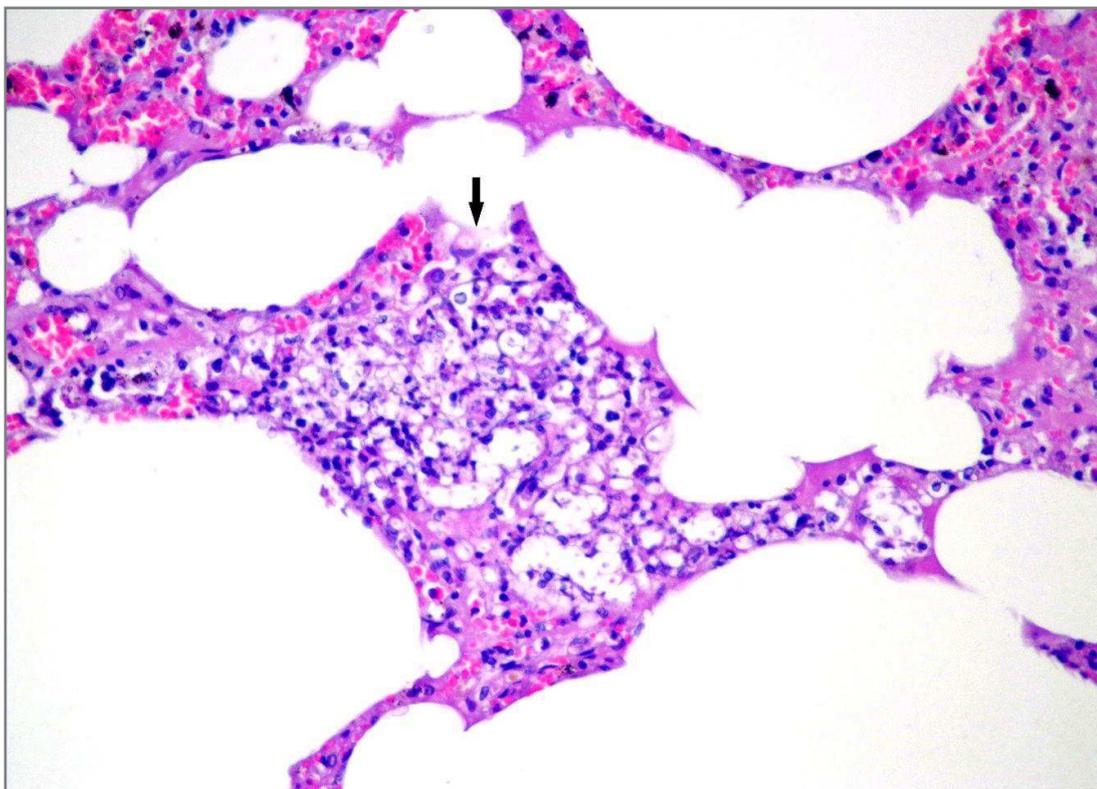


Figura 7 - Criptococose pulmonar em gato. Espessamento dos septos interalveolares associado à presença de estruturas leveduriformes fúngicas, conferindo um aspecto de “bolhas de sabão” (*seta*). HE. Obj. 20x.

O terceiro caso de criptococose ocorreu em um cão da raça Pastor Alemão, macho, de um ano de idade, que foi atendido no ano de 2012 no HV/UFCG, proveniente da zona rural do município de Teixeira, Paraíba. Segundo informação do proprietário o animal apresentava sangramento nasal há cerca de oito dias. Posteriormente evoluiu para decúbito. O animal tinha acesso a ambiente onde havia grande quantidade de pombos. No exame clínico observou-se que o animal apresentava-se em choque, prostrado e com angústia respiratória. As mucosas oculares e oral estavam congestionadas e tinha carrapatos. Foi medicado com doxiciclina devido a suspeita de erliquiose, além de fluidoterapia com solução fisiológica de cloreto sódico e ringer lactato. No hemograma constatou-se policitemia relativa, leucocitose acentuada por neutrofilia, linfopenia, monocitose, plaquetas no limite inferior e negativo para hemoparasitas. Posteriormente, durante a rotina clínica o animal veio a óbito e foi encaminhado para a realização da necropsia.

Macroscopicamente havia áreas avermelhadas irregulares distribuídas na superfície de vários órgãos das cavidades torácica e abdominal. Nos pulmões observaram-se múltiplas áreas de 0,2 a 0,3cm de diâmetro avermelhadas e elevadas da superfície pleural (Fig. 8) que ao corte se aprofundavam discretamente ao parênquima.

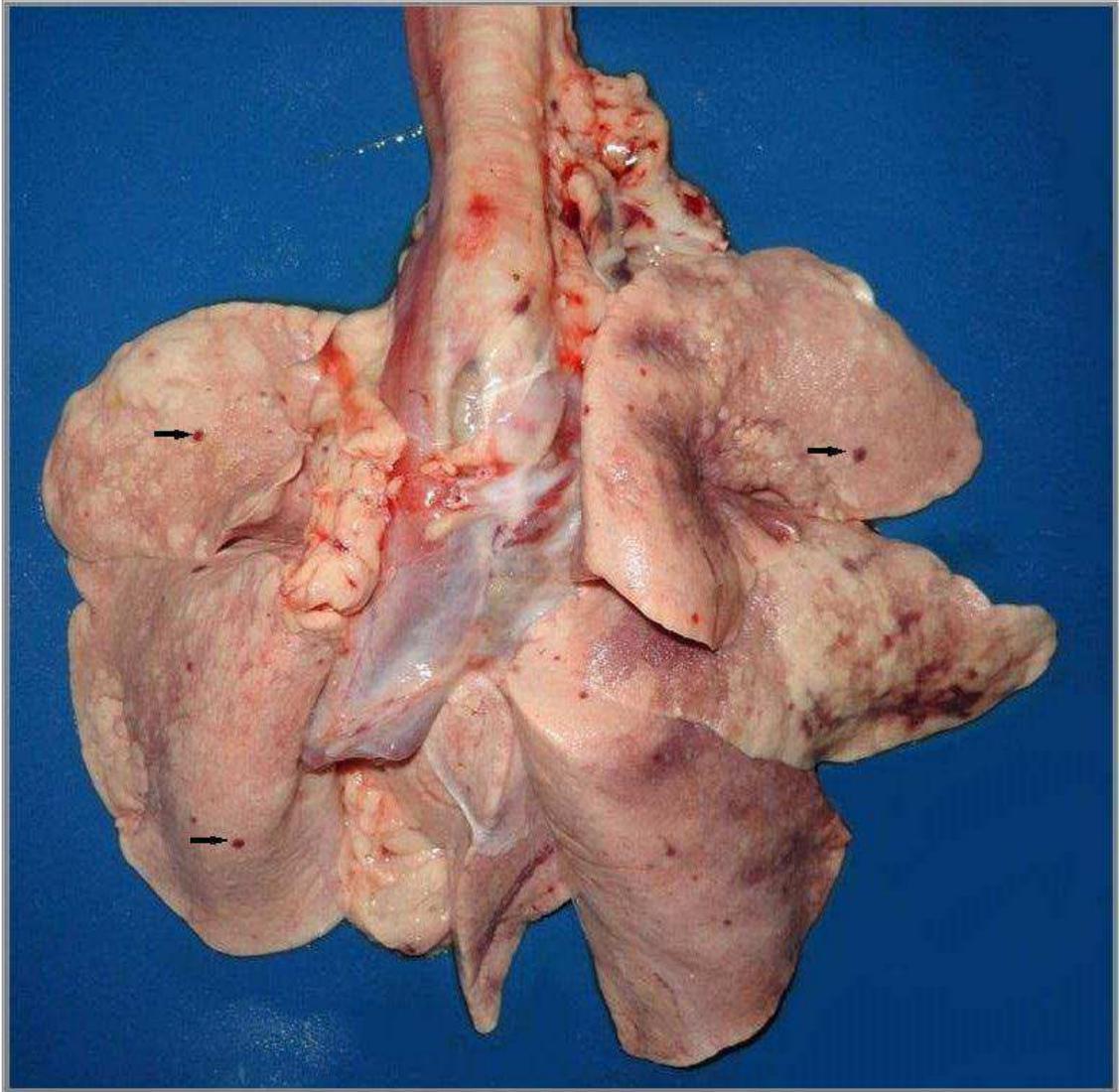


Figura 8 - Criptococose pulmonar em cão. Observam-se múltiplas áreas de 0,2 a 0,3cm de diâmetro avermelhadas e elevadas na superfície pleural (*setas*).

Em cortes transversais seriados do encéfalo havia espessamento das leptomeninges por material translúcido, gelatinoso e levemente granular, mais acentuado no terceiro ventrículo, cerebelo e córtex cerebral (Fig. 9), causando pequenas cavitações irregulares e compressão no tecido nervoso adjacente como tálamo e substância cinzenta cortical.

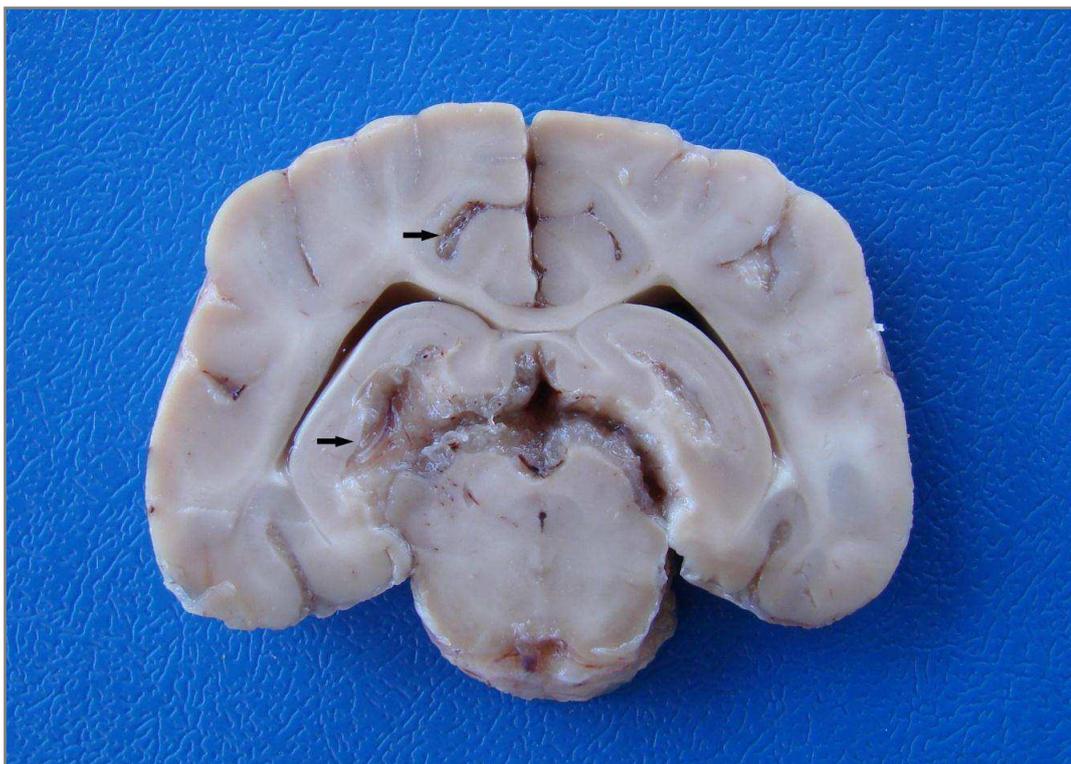


Figura 9 - Criptococose cerebral em cão. Espessamento das leptomeninges por material translúcido, gelatinoso e levemente granular, mais acentuado no terceiro ventrículo e no córtex parietal (*setas*).

Histologicamente havia pneumonia piogranulomatosa, multifocal, discreta e meningoencefalite granulomatosa multifocal, moderada associada a miríades de leveduras fúngicas intralesionais. No pulmão foram observadas áreas multifocais contendo raras leveduras, isoladas ou em grupo de três a quatro na luz de alvéolos e nos septos interalveolares, característica de *Cryptococcus*, circundadas por infiltrado inflamatório constituídas principalmente por neutrófilos, algumas vezes formando material eosinofílico e radiado “*Splendore Hoeppele*” (Fig. 10), além de raras macrófagos. Em algumas áreas as leveduras apresentam a cápsula levemente basofílica. No encéfalo as lesões eram observadas principalmente nas leptomeninges do córtex cerebral, cerebelo, ponte e óbex, além dos ventrículos laterais e no 4º ventrículo. Havia espessamento das leptomeninges por miríades de leveduras fúngicas (Fig. 11), muitas vezes causando múltiplas cavitações com moderado infiltrado inflamatório constituído predominantemente por macrófagos espumosos e células gigantes multinucleadas, além de raros linfócitos e plasmócitos ao redor de vasos sanguíneos. As leveduras foram observadas livres nas cavitações apresentando muitos brotamentos ou no interior de macrófagos espumosos e nas células gigantes (Fig. 12). Em algumas áreas essas alterações eram observadas nas meninges penetrando as circunvoluções, causando cavitações irregulares e compressão do córtex cerebral. Alguns vasos apresentam o espaço de Virchow-

Robin dilatado contendo leveduras, às vezes formando pequenas cavitações na substância branca do cerebelo e no tálamo (Fig. 13).

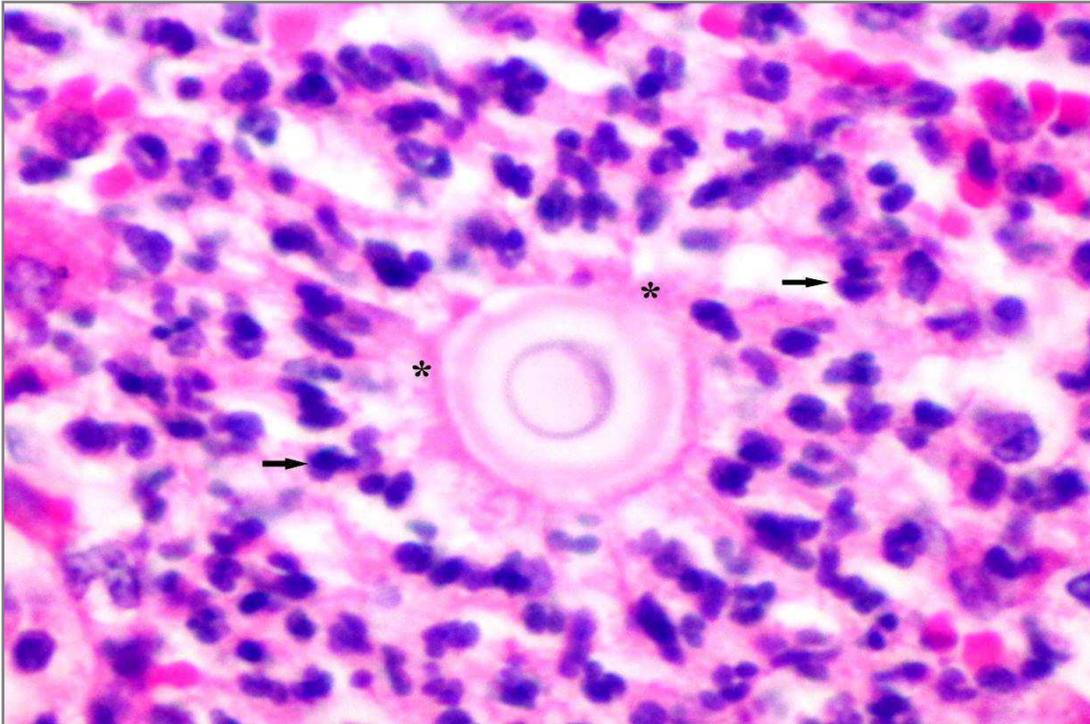


Figura 10- Criptococose pulmonar em cão. Verifica-se levedura de *Cryptococcus*, circundadas por infiltrado inflamatório constituído principalmente por neutrófilos (*setas*), algumas vezes formando material eosinofílico e radiado denominado *Splendore Hoeppele* (*asterisco*). HE. Obj. 40x.



Figura 11 - Criptococose cerebral em cão. Verifica-se distensão das leptomeninges com cavitações irregulares e compressão do córtex cerebral adjacente (*setas*). HE. Obj. 10x.

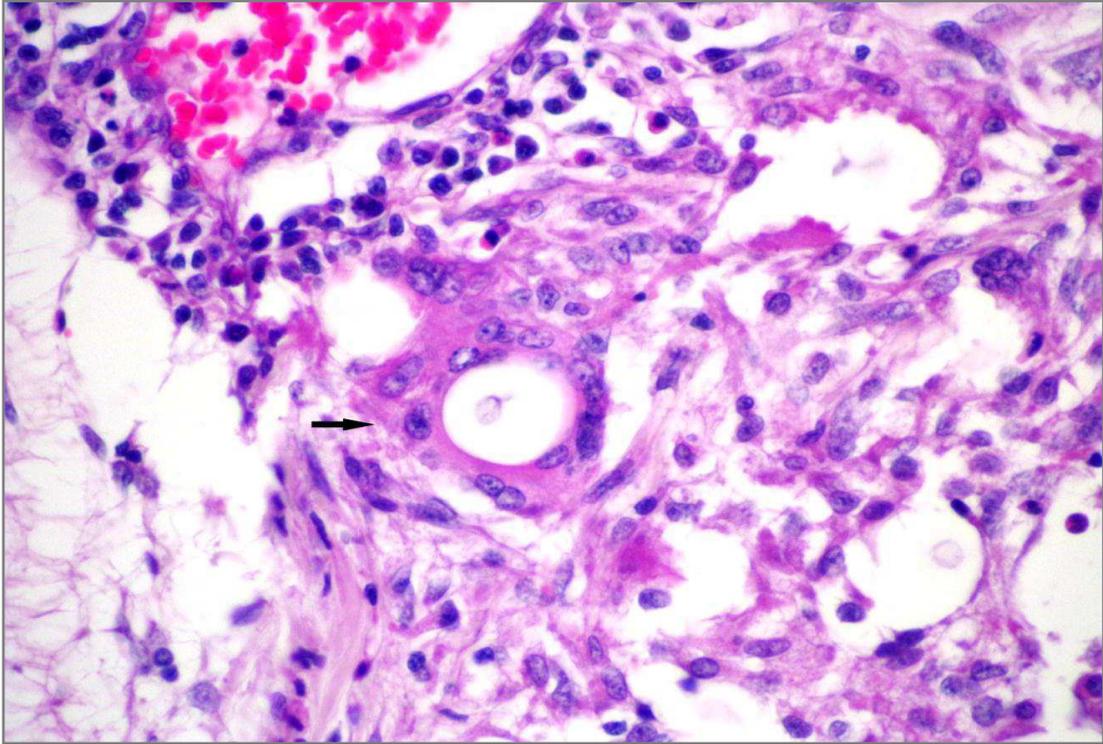


Figura 12 - Criptococose cerebral em cão. Meningite granulomatosa com levedura fúngica no interior de célula gigante multinucleada (*seta*). HE. Obj. 40x.

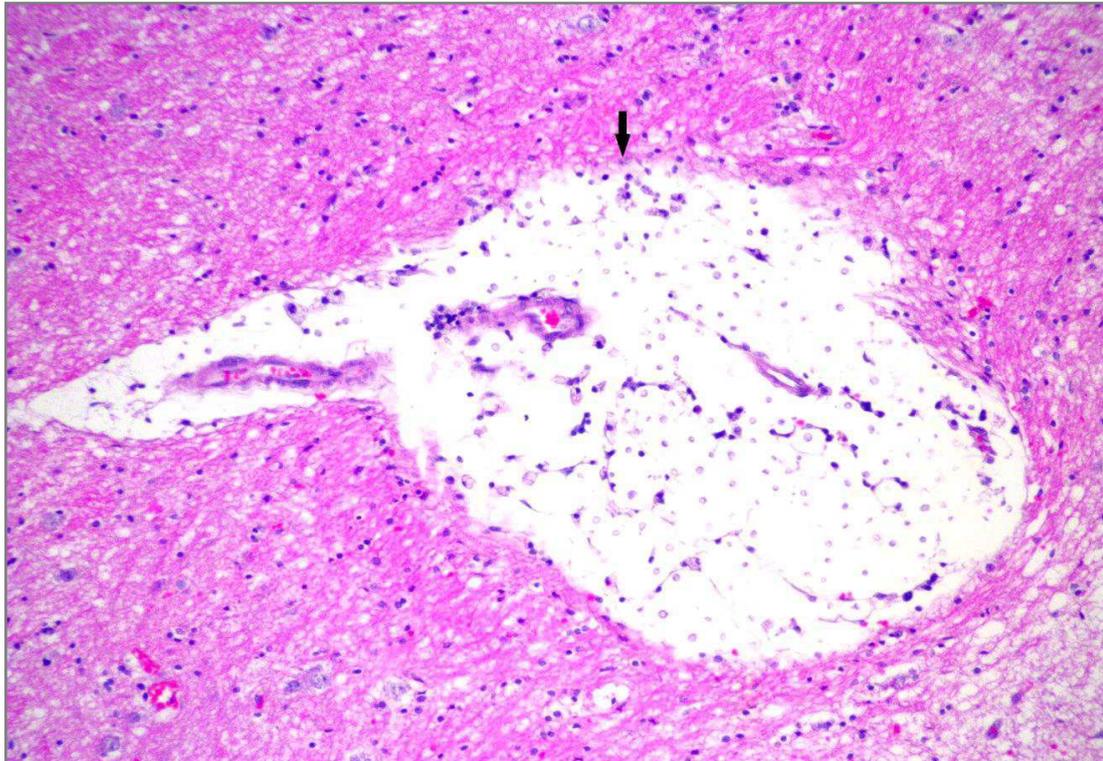


Figura 13 - Criptococose cerebral em cão. Observa-se dilatação do espaço de Virchow-Robin (*seta*), contendo leveduras, algumas vezes formando pequenas cavitações no tecido nervoso adjacente. Tálamo. HE. Obj. 40x.

5 DISCUSSÃO

O diagnóstico definitivo de criptococose foi realizado com base nos dados epidemiológicos, clínicos e patológicos características, nas quais os microrganismos foram demonstrados e identificados pela morfologia característica do agente, através da coloração HE e colorações especiais histoquímicas, como azul Alcino, prata de Grocott e PAS.

A doença ocorre de forma esporádica em gatos (1,5%) e em cão (0,1%) da região, caracterizada por envolvimento nasal, cutâneo ou sistêmico, podendo causar complicações graves que muitas vezes levam à morte dos animais afetados (BYRNES et al., 2011), como observado no segundo e terceiro caso desse estudo.

Nos dois primeiros casos de criptococose em gatos, a infecção provavelmente tenha ocorrido por implantação direta do fungo em decorrência de uma lesão ocasionada por uma briga com outro gato (primeiro caso) e por uma lesão prévia causando disseminação para o pulmão (segundo caso). As infecções cutâneas e subcutâneas podem ocorrer como parte de uma doença disseminada ou por implantação direta do fungo por meio de trauma (ZACHARY; McGAVIN, 2013). No terceiro caso a infecção supostamente ocorreu devido à inalação do fungo, sugerindo a porta de entrada primária afetando o trato respiratório, especialmente o pulmão, causando a disseminação para o encéfalo. A disseminação do patógeno ocorre por via hematogênica pelo tráfego leucocitário da infecção pulmonar até o SNC causando meningoencefalite (BIRCHARD; SHERDING, 2008). Durante a anamnese, os proprietários do primeiro e terceiro caso, relataram que seus animais eram criados no mesmo ambiente onde havia grande quantidade de pombos. A coabitação no mesmo ambiente de pombos (*Columba livia*), que são encontrados tanto em áreas urbanas e áreas rurais no Brasil (PAPPALARDO; MELHEM, 2003), pode ter sido um fator predisponente para a infecção dos animais.

O primeiro caso de criptococose em gato foi observado na região mucocutânea da narina, causando comprometimento na cartilagem no nariz, caracterizando a forma clássica de “nariz de palhaço”, semelhante aos casos descritos por outros autores (TABOADA, 2004). Em relação à recuperação desse animal, acredita-se que a localização e o tamanho da lesão, além da realização da biópsia com retirada de grande parte da lesão, associada ao tratamento com antifúngicos podem ter contribuído para cura do animal.

No segundo caso, além da lesão cutânea, havia comprometimento de linfonodo regional (retrofaríngeo) e disseminação com envolvimento pulmonar, o que pode ter

favorecido para a piora no quadro clínico levando o animal a óbito. No entanto, as infecções do trato respiratório inferior, são menos comuns em gatos, mas podem envolver os pulmões e a pleura. Outros casos também podem ocorrer granulomas fúngicos na pele em torno da cabeça e pescoço e ocasionalmente no SNC (KERL, 2003).

No terceiro caso, não foi observado hidrocefalia secundária ao espessamento das leptomeninges pela inflamação granulomatosa, como descrita em um cão no Rio Grande do Sul por Pavarini et al. (2007). Isso provavelmente está relacionada à menor evolução clínica e ao grau da reação inflamatória moderada observada nesse cão, que não foi significativa para ocasionar obstrução das estruturas responsáveis pela drenagem do fluido cefalorraquidiano para circulação venosa. Em cães, a criptococose manifesta-se principalmente por sinais neurológicos e oftálmicos, sendo menos frequentes os sinais dermatológicos e respiratórios (QUINN et al., 2005).

Os gatos portadores do vírus da imunodeficiência felina (FIV) e pelo vírus da leucemia felina (FLV), frequentemente apresentam imunossupressão, podendo predispor a infecção ou determinar maior gravidade ou prognóstico desfavorável (MALIK, 2006), entretanto, não foi possível confirmar que esses animais eram soropositivos, e acredita-se que pelo fato do segundo animal ter sido de rua e provavelmente ter passado por um longo período de inanição causando sua debilidade, isso possa estar relacionado ao comprometimento da imunidade e conseqüentemente a infecção desse animal. Outro fator predisponente é o uso de terapia de longa duração com glicocorticoides em cães (ZACHARY; McGAVIN, 2013), o que pode ter influenciado na piora e conseqüentemente morte do animal no terceiro caso. Contudo, existem relatos de casos clínicos em indivíduos não imunocomprometidos (TRABULSI, 2008).

Foram observadas variações na quantidade de estruturas leveduriformes entre os casos. No terceiro caso especificamente havia miríades de leveduras nas leptomeninges, conferindo ao tecido um aspecto característico de “bolhas de sabão”, provavelmente devido o fungo ter forte afinidade pelas meninges e pelo cérebro (JONES; HUNT; KING, 2000). A afinidade é relacionada aos microrganismos virulentos possuírem uma via bioquímica. Essa via pode ajudar a proteger o organismo do dano oxidativo, pela produção de melanina no cérebro favorecendo o neurotropismo. Além disso, o fluido cefalorraquidiano carece dos componentes da via alternativa do complemento que se ligam as cápsulas de carboidratos dos microrganismos (ZACHARY; McGAVIN, 2013). A reação inflamatória também foi observada variações relacionadas à quantidade, sendo escassa a acentuada. No entanto, o

infiltrado de células inflamatórias pode ser brando, pois a cápsula polissacarídica interfere na migração neutrofílica (LEGENDRE, 2008).

A esporotricose é a principal doença associada a brigas e apresenta sintomatologia semelhante à criptococose, afetando principalmente a pele, constando como um dos principais diagnósticos diferenciais (GUARNER; BRANDT, 2011), o que levou a princípio, a suspeitar-se dessa doença em função das lesões características, entretanto o fator epidemiológico associado à presença de pombos e as características morfológicas do *Cryptococcus* foram determinantes para o diagnóstico definitivo da doença.

6 CONCLUSÕES

Conclui-se que a criptococose é uma doença esporádica em gatos e cão, na maioria das vezes fatal, diagnosticada no LPA/HV/UFCG no semiárido paraibano, caracterizada por infecção cutânea localizada ou disseminada, afetando principalmente linfonodos regionais, pulmões e encéfalo.

O diagnóstico de criptococose pode ser realizado com base nas lesões microscópicas características, nas quais os microrganismos são demonstrados e identificados pela morfologia característica do agente.

Devemos incluí-la no diagnóstico diferencial de outras micoses, patologias cutâneas, pulmonares e encefálicas de cães e gatos da região.

7 REFERÊNCIAS

BOVERS, M.; HAGEN, F.; BOEKHOUT, T. Diversity of the *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* species complex. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 25, n. 1, p. 4-12, mar 2008.

BYRNES, J. E. et al. *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals. **Microbes and Infection**, v. 13, n. 11, p. 895-907, out 2011.

DATTA, K. et al. Spread of *Cryptococcus gattii* into Pacific Northwest Region of the United States. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 8, p. 1185-1191, aug 2009.

FARIAS, R. O.; XAVIER, M. O. Criptococos. In: MEIRELES M, C. A.; NASCENTE P. S. **Micologia Veterinária**. Ed. Universitária UFPel, Pelotas, RS. 2009. p.191-203.

GROSS, T. E.; IHRKE, P. J. Infectious modular and diffuse granulomatous and pyogranulomatous diseases of the dermis. In: GROSS, T. E.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J. **Veterinary dermatopathology**, St. Louis: Mosby, 1992. p.177-178.

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.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia veterinária**. 6ed. Barueri-SP: Manole, 2000. cap. 11, p. 526-527.

KERL, M. E. Update on canine and feline fungal diseases. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 33, n. 4, p.721-747, jul 2003.

LEGENDRE, A. M. Criptococose. In: TILLEY, L. P.; SMITH JR, F. K. W. **Consulta veterinária em 5 minutos species canina e feline**. 3. ed. Barueri-SP: Manole, 2008. p. 300-301.

MACDOUGALL, L. Spread of *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and detection in the Pacific Northwest, USA. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 42-50, jan 2007.

MALIK, R. et al. Cryptococcosis in dogs: clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment using orally administered fluconazole. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v. 33, p. 291-300, 1995.

MALIK, R.; KROCKENBERGER, M.; O'BRIEN, C. R. Cryptococcosis. In: GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 3ed. Philadelphia. p. 584-598. 2006.

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

PAPPALARDO, M. C.; MELHEM, M. S. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. **Journal of the Institute of Tropical Medicine**. São Paulo. v. 45, n. 6, p. 299-305, nov-dec 2003.

PASCHOAL, R. C. et al. Neurocryptococcosis: diagnosis by PCR Method. **Journal of the Institute of Tropical Medicine**. São Paulo. v. 46, p. 203-207, 2004.

PAULA, D. A. J. et al. Occurrence and molecular characterization of cryptococcosis in dogs and cats in Mato Grosso, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 34, n. 2, p.167-172, fev 2014.

PAVARINI, S. P. et al. Leptomeningite e hidrocefalia causadas por *Cryptococcus* sp. em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 35, n. 3, p. 389-392, nov 2007.

QUINN, P. J. et al. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre-RS: Artmed, 2005. cap. 40, p. 235-237.

RIET-CORREA, F. et al. Bovine cryptococcal meningoencephalitis. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. v. 23, n. 5, p. 1056-1060, nov 2012.

SHERDING, R. G. **Micoses sistêmicas**. In: BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. Clínica de pequenos animais. São Paulo-SP: Roca, 2004. cap. 20, p. 215-222.

SILVA, S. T. G. et al. Nasal cryptococcosis in a sheep in Brazilian Semi-Arid. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 3, n. 2, p. 127-130, sep 2010.

SORRELL, T. C. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. **Medical Mycology**, v. 39, n. 2, p. 155-168, apr 2001.

TABOADA, J. Micoses sistêmicas. In: ETTINGER, J. S.; FELDMAN, C. E. **Tratado de medicina interna veterinária**. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara, 2004. v. 1, cap. 71, p. 494-497.

TRABULSI, L. R.; ALTHERTUM, F. **Microbiologia**. 5ed. São Paulo-SP: Atheneu, 2008. cap. 69, p. 521-523.

YEO, S. F.; WONG, B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive e fungal infections. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 15, n. 3, p. 465-484, jul 2002.

ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D. **Bases da Patologia em Veterinária**. 6ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 1324.