

CRIOCOCOSE EM CÃES - REVISÃO DE LITERATURA

CRYPTOCOCCOSIS IN DOGS - REVIEW LITERATURE

SILVA.Y.A.G.¹; FERNANDES.C.G.¹; THO.J.S.¹; ROMÃO.F.G.²; SOUZA.F.B.²

¹ Discentes em Medicina Veterinária nas Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO

² Docente de Medicina Veterinária nas Faculdades Integradas de Ourinhos –FIO

RESUMO

A criptococose é uma doença fúngica transmitida pelo agente *Cryptococcus neoformans*, que é encontrado em forma de esporos nos solos e nas fezes das pombas e psitacídeos. Essa levedura tem como principal fonte de infecção cães e gatos. A Criptococose em cães ocorre principalmente em cachorros de grandes portes como Doberman, Dogue Alemão e Pastor Alemão. Os órgãos acometidos pelo agente são cavidades nasais, pulmões, sistema nervoso central e olhos. O diagnóstico é feito através da citologia, utilizando corantes específicos para o agente, cultura da secreção nasal ou exame histopatológico. O tratamento é feito através de antifúngicos sistêmicos. O objetivo desse trabalho é fazer uma revisão de literatura dos aspectos etiológicos, epidemiológicos, sinais clínicos e diagnóstico da criptococose.

Palavras-chave: Doença Fúngica. *Cryptococcus neoformans*. Citologia.

ABSTRACT

Cryptococcosis is a fungal disease transmitted by agent *Cryptococcus neoformans* which is found in the form of spores in the soil and in the feces of pigeons and parrots. This yeast has the main source of infection dogs and cats. The Criptococose in dogs occurs in mainly large sized dogs as Doberman, Great Dane and German Shepherd. The organs affected by the agent are nasal cavities , lungs , central nervous system and eyes. Cytological diagnosis is performed by specific dyes for the agent, culture nasal secretion or histopathology. The treatment is through systemic antifungals. The aim of this study is review ehe literature of the etiological and epidemiological aspects , clinical signs and diagnosis of cryptococcosis.

Keywords: Fungous disease. *Cryptococcus neoformans*. Cytology.

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença micótica que acomete principalmente gatos, porém, os cães também são acometidos (CASWELL; WILLIAMS, 2007). Essa doença é causada pelo *Cryptococcus spp.*, que são fungos pertencentes à classe Blastomycetes, que no tecido animal ou em condições ideais em laboratório apresentam-se em formas de leveduras com uma cápsula mucóide (CASTELLÁ et al., 2008). Quatro sorotipos são descritos, sendo os sorotipos A e D pertencentes a *C. neoformans var. neoformans*, *C. neoformans var. grubii*, respectivamente, e os sorotipos B e C pertencentes a *C. gattii* (BOVERS et al., 2008; GUARNER & BRANDT, 2011).

As leveduras são redondas, ovais, de 3,5um de diâmetro, e apresentam uma cápsula mucopolissacarídica espessa. São aeróbios, não fermentadores, formadores de colônias mucóides e possuem crescimento à 37°C (QUINN et al., 2005).

A infecção ocorre principalmente pelo trato respiratório, através da inspiração de leveduras. As principais lesões observadas são na cavidade nasal e pulmões (CASTELLÁ et al., 2008), porém em cães, o sistema nervoso central e olhos são também amplamente acometidos. Além disso, a infecção pode ocorrer na forma de lesões isoladas na pele ou no tecido subcutâneo, decorrentes de inoculação direta do agente (MCGILL et al., 2009).

Os sinais clínicos variam conforme a localização da lesão, incluindo principalmente espirros, aumento de volume da região nasal e sinais neurológicos. A criptococose pode ocorrer em indivíduos imunocompetentes, mas está comumente associada em pacientes com imunodeficiência. (PEREIRA; COUTINHO, 2003).

O objetivo dessa revisão de literatura é descrever as principais características do *Cryptococcus*., bem como os aspectos etiológicos, epidemiológicos, sinais clínicos e diagnóstico da criptococose.

REVISÃO DE LITERATURA

O primeiro caso descrito no Brasil de criptococose canina foi relatada no ano de 1983, em que se obteve o diagnóstico somente após a morte do animal (HONSHO et al., 2003; KOMMERS et al., 2005). As principais raças mais predisposta à doença são: Dogue Alemão, Pastor Alemão, Doberman, Cocker e Labrador (MALIK et al., 1995; TILLEY et al., 2003).

O *Cryptococcus neoformans* é uma levedura de comportamento oportunista que possui forma arredondada, medindo aproximadamente 3,5um de diâmetro.

Apresenta um cápsula mucopolissacarídica espessa que confere resistência à dessecação. (PEREIRA & COUTINHO, 2003). Essa cápsula representa um importante fator de virulência ao organismo, pois inibe a função plasmocitária, a fagocitose, a migração leucocitária e o sistema complemento do hospedeiro. (SHERDING, 2003).

Essa levedura apresenta os sorotipos A e D pertencentes a *C. neoformans var. neoformans*, *C. neoformans var. grubii*, respectivamente, e os sorotipos B e C pertencentes a *C. gattii* (BOVERS et al., 2008; GUARNER & BRANDT, 2011), os

quais diferem em aspectos bioquímicos, ecológicos, antigênicos e genéticos. (REOLON et al., 2004).

O *Cryptococcus neoformans* é cosmopolita, podendo ser encontrado no solo, em frutas, na mucosa oronasal e na pele de animais e pessoas saudáveis. (HONSHO et al., 2003). O solo rico em excretas de aves é um importante fator de transmissão e os pombos assumem o papel de reservatórios no ambiente urbano, uma vez que estes, disseminam o fungo e ao mesmo tempo estão protegidos da infecção devido sua elevada temperatura corporal, o que inibe a replicação do microrganismo. (PEREIRA & COUTINHO, 2003).

A infecção da criptococose se dá pela inalação dos organismos transportados pelo ar, como os esporos ou leveduras dissecadas pela exposição ambiental. Esses esporos alojam-se no trato respiratório superior, ou se depositam nos alvéolos pulmonares. (PEREIRA & COUTINHO, 2003). O agente ainda pode alcançar outros órgãos através da via hematogena, sendo os locais mais comumente afetados o sistema nervoso central, a pele, linfonodos, ossos/articulações, olhos, coração, fígado, baço, rins, tireóides e até a próstata. (BIVANCO et al., 2006).

Em cães, o sistema nervoso central e os olhos são os mais afetados pela doença (LARSSON et al., 2003). Os sinais clínicos podem se dividir em quatro síndromes principais em cães e gatos: Síndrome neurológica, respiratória, ocular e cutânea (QUEIROZ, 2008).

A síndrome neurológica, que é mais comum em cães pode ser apresentada como uma meningoencefalomielite, onde os sinais neurológicos apresentados, estão relacionados ao local onde ocorreu a lesão (WILKINSON, 1988). Depressão, desorientação, vocalização, diminuição da consciência, ataxia, espasticidade, andar em círculos, paresia, paraplegia, convulsões, dilatação pupilar, agressividade, nistagmo, cegueira, surdez, perda de olfato e dor cervical são sinais característicos da síndrome neurológica (HONSHO et al., 2003).

A síndrome respiratória é mais comum em gatos e causa estertores respiratórios, corrimento nasal, dispnéia inspiratória e espirros. Pode ocorrer a formação de massas firmes ou pólipos no tecido subcutâneo, principalmente sobre a região nasal, dando um aspecto característico de “nariz de palhaço” (PEREIRA & COUTINHO, 2003; MARCASSO et al., 2005).

Já na síndrome ocular, os sinais mais observados são uveíte anterior, hemorragia de retina, edema pupilar, blefaroespasma, opacidade da córnea, edema da íris e cegueira (HONSHO et al., 2003; LARSSON et al., 2003).

A síndrome cutânea, que também ocorre principalmente nos gatos, é pouco comum em cães, e é caracterizada por lesões na cabeça e pescoço. Observa-se erosões e ulcerações, as quais podem ser nasais, linguais, palatinas, gengivais, labiais, podais e no leito ungueal (MARCASSO et al., 2005).

A dificuldade na determinação de um diagnóstico presuntivo de criptococose pode estar associada à diversidade na sua apresentação clínica e na distribuição das lesões (FARIA & XAVIER, 2009). O reconhecimento das características morfológicas e histoquímicas das leveduras de *Cryptococcus spp.* são as principais ferramentas de identificação do agente fúngico (GUARNER & BRANDT, 2011).

O diagnóstico definitivo é realizado na identificação do agente por citologia, cultura do exsudato nasal, fluido cerebral, tecidos como pele, unhas e linfonodos ou através de exame histopatológico (HONSHO et al., 2003).

O exame citológico possui uma acurácia de 83,3% em relação aos resultados do histopatológico (GUEDES et al., 2000). As leveduras tem como corantes específicos a mucicarmina de mayer e ácido periódico de Schiff (PAS), fazendo com que ocorra uma melhor visualização das leveduras na citologia (Figura 1) (GLAUCO J.N.; GALIZA et al., 2014).

No cultivo celular é utilizado ágar específicos para levedura como ágar sabouraud e ágar malte sem ou com cloranfenicol (MINAMI, 2003). A histopatologia se apresenta em duas formas a granulomatosa ou gelatinosa (BERENGUER, 1996). Na neropsia, macroscopicamente se observa alterações nos olhos, linfonodos, sistema nervoso central e respiratório, principalmente os seios nasais e pulmões (HONSHO et al., 2003).

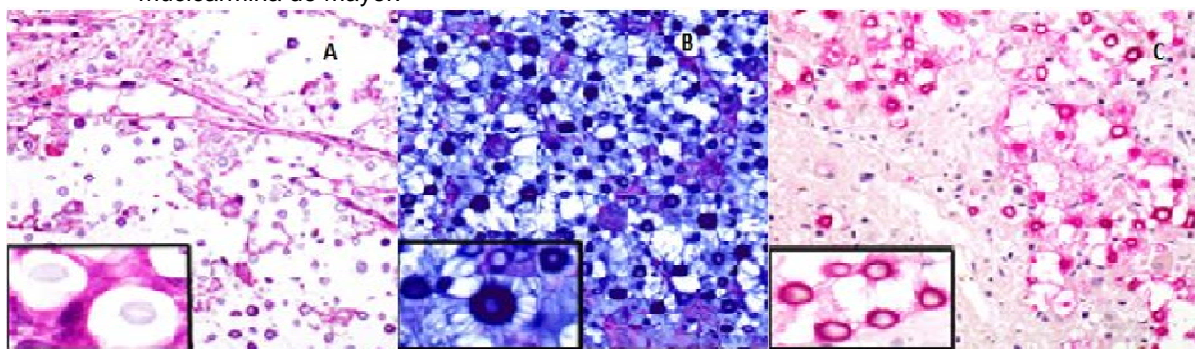
O teste sorológico é realizado pelo método de aglutinação em partículas de látex e ELISA, fazendo uso de amostras de soro, urina ou líquido (CORRÊA et al., 2002). A prova de latex, possui pouca sensibilidade e especificidade podendo provocar falsos positivos e falsos negativos no exame, podendo utilizar a técnica de ELISA em conjunto (BIVANCO et al., 2006).

Os principais diagnósticos diferenciais são patologias que apresentam o mesmo quadro clínico, como cinomose, encefalite bacteriana, meningoencefalite protozoária (toxoplasmose, neospora, hepatozoose), e neoplasias (MARCASSO et al., 2005).

O tratamento veterinário preconizado é realizado com a utilização de antifúngicos sistêmicos como anfotericina B, fluocitosina, cetoconazol, itraconazol, fluconazol, isoladamente ou em associações (LARSSON et al., 2003).

A utilização da anfotericina B, cetoconazol e flucitosina para o tratamento da criptococose para a síndrome neurológica em cães não gerou resultados satisfatórios por não alcançarem concentrações adequadas sem a ocorrência de efeitos adversos. O Itraconazol e fluconazol são bastante disponíveis e possuem boa penetração no sistema nervoso central, entretanto a utilização desses fármacos ainda não foi amplamente testada (PEREIRA & COUTINHO, 2003).

Figura 1. (A) Leveduras de *Cryptococcus sp.* arredondadas com célula central circundada por uma cápsula que não se cora, conferindo ao tecido um aspecto de "lesão em bolha de sabão". No detalhe a célula da levedura levemente basofílica circundada por uma cápsula espessa não corada (hematoxilina e eosina); (B) Leveduras fortemente coradas em azul. No detalhe a levedura apresentou cápsula com aspecto radiado externamente e parede fortemente corada (azul Alciano); (C) Leveduras coradas através dos corantes de PAS (Ácido Periódico Schiff) e mucicarmina de mayer.



Fonte: Glauco J.N. Galiza et al., 2014

Figura 4: Somente as células das leveduras coraram fortemente nas colorações do ácido periódico de Schiff. (APUD: Glauco J.N. et. al, 2014)

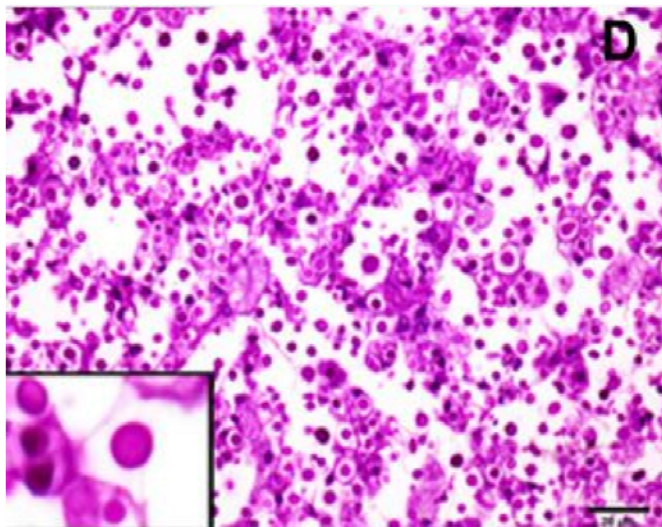


Figura 5. Coloração Grocott. (APUD: Glauco J.N. et. al, 2014)

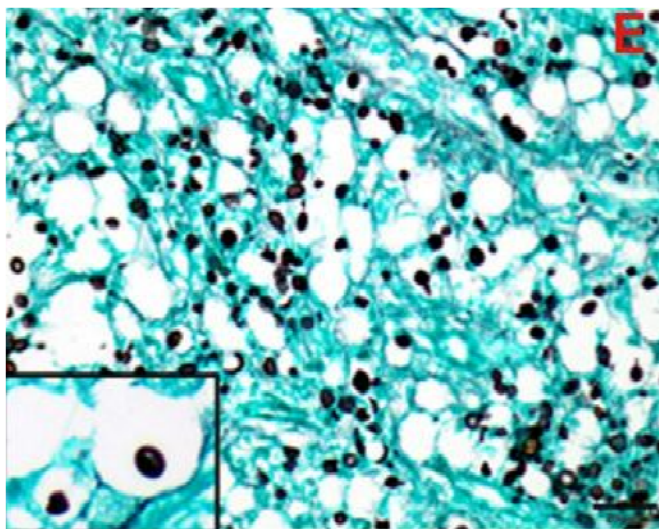


Figura 6. Coloração Fontana-Masson. (APUD: Glauco J.N. et. al, 2014)

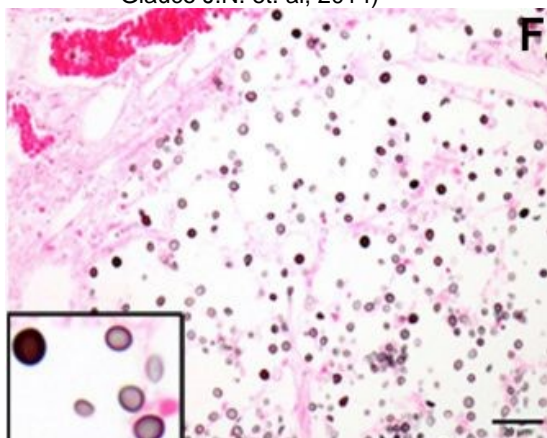
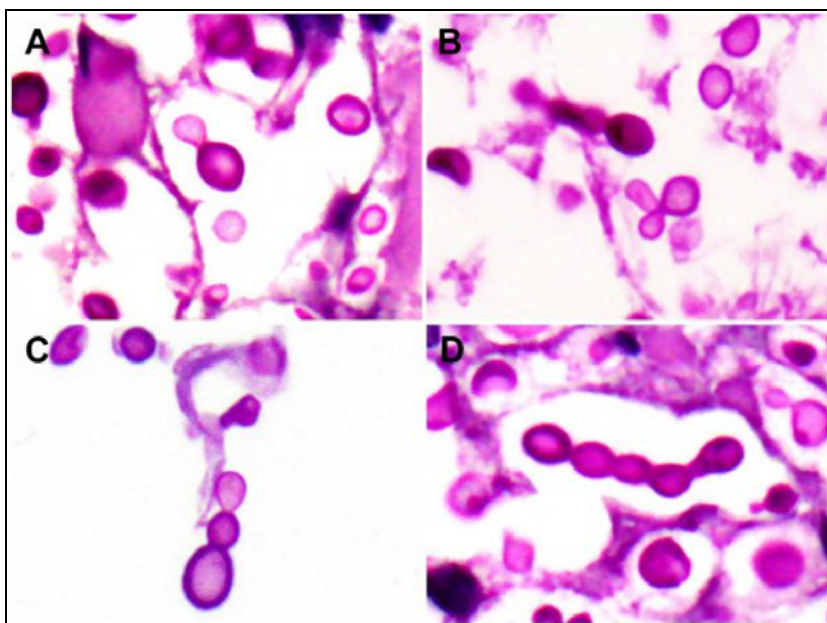


Figura 7: (A) Observa-se brotamento único em base estreita. (B) Uma célula com dois brotamentos. (C,D) Brotamentos em base estreita formando uma cadeia (ácido periódico de Schiff).



CONCLUSÃO

A criptococose em cães é uma patologia fúngica causada pelo agente *Cryptococcus Neoformans*, que tem como principal ação tropismo pelo sistema nervoso central provocando alterações comportamentais além de levar o animal a morte. Esse agente infeccioso é oportunista, pois necessita que o animal esteja imunossuprimido para que ocorra sua patogenia. Seu diagnóstico fidedigno é o citológico acompanhado com o cultivo celular, exame histopatológico e teste

sorológicos. O tratamento do animal com alterações nervosas, tem grande chance de ficar sequelas, então seu tratamento passa a ser paliativo.

Por tanto deve se buscar mais estudos sobre criptococose em cães por haver poucos casos existente. Além disso buscar forma de diagnósticos rápidos e conclusivos para que se realize o tratamento antes que atinja o sistema nervoso central e assim evitando óbito do animal.

REFERÊNCIAS

- BIVANCO, F.C.; MACHADO, C.A.S.; MARTINS, E.L. Criptococose cutânea. **Arq. Med. ABC**, v.31, n.2, p. 102-9, 2006.
- BOVERS, M.; HAGEN, F.; BOEKHOUT, T.. Diversity of the *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex. **Revta Iberoam. Micol.** 25:S4-S12, 2008.
- CASTELLÁ, G; ABARCA M.L. & CABAÑES F.J. Criptococosis y animales decompañía. **Revta Iberoam. Micol.** 225:S19-S24, 2008.
- CASWELL, J.L & WILLIAMS, K.J. 2007. **Infectious diseases of the respiratory system**, p.579-650. In: Maxie M.G. (Ed.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol.2. 5th ed. Saunders Elsevier, St Louis.
- CORRÊA, M.P.S.C.; SEVERO, L.C.; OLIVEIRA, F. M.; IRION K. & LONDERO A.T. 2002. The spectrum of computerized tomography (CT) findings in central nervous system (CNS) infection due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in immunocompetent children. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 44, n. 5, p. 283-287.
- FARIAS, R.O.; XAVIER, M.O. 2009, **Criptococose**, p.191-203. In: Meireles M.C.A. & Nascente P.S. (Eds), *Micologia Veterinária*. Ed. Universitária UFPel, Pelotas, RS.
- GUARNER, J.; BRANDT, M. Histopathologic Diagnosis of Fungal Infections in the 21st Century. **Clin. Microbiol. Rev.** v. 24, n. 2, p. 247-280. 2011.
- GLAUCO, J.N.; GALIZA et al. *KommersPesq*. Características histomorfológicas e histoquímicas determinantes no diagnóstico da criptococose em animais de companhia, **Vet. Bras.** v. 34, n. 3, p. 261-269, 2014.
- HONSHO, C. S.; MINE, S. Y.; ORIÁ, A. P.; BENATO, N.; CAMACHO, A. A.; ALESSI, A. C.; LAUS, J. L. Generalized systemic cryptococcosis in a dog after immunosuppressive corticotherapy. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v. 55, n. 2, p. 155-159, 2003.

- LARSSON, C.E., et al. Canine ocular cryptococcosis: a case report. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 55, n. 5, p. 533-538, 2003.
- MARCASSO, R.A.; SIERRA, S.; ARIAS, M.V.B.; BRACARENSE, A.P.F.R.L.; YAMAMURA, A.A.M.; BIASI, F.; LOPES B.A.; AMUDE A.M. & CORTÊZ D.E.A. Criptococose no sistema nervoso de cães - relato de três casos, **Semina: Ciências Agrárias**, v. 26, 2, p. 229-238, 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, 2008
- MINAMI, P.S. **Micologia métodos laboratoriais de diagnóstico das micoses**. São Paulo: Manole,2003. 199 p.
- MCGILL, S.; MALIK, R.; SAUL, N.; BEETSON, S.; SECOMBE, C.; ROBERTSON, I. & IRWIN, P. Cryptococcosis in domestic animals in Western Australia: a retrospective study from 1995-2006. **Med. Mycol.** v. 47, p. 625-639, 2009.
- OLIVEIRA, I.A. **Pesquisa de criptococose em cães atendidos no Hospital de clínicas veterinárias da UFRGS, Porto Alegre, Brasil**. Disponível em <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/7074?locale=pt_BR> Acesso em: 18 de agosto de 2015.
- PEREIRA A. P. C. & COUTINHO S. D. A. Criptococose em cães e gatos – revisão. **Rev. Clin. Vet.**, v. 8, n. 45, p. 24-32, 2003.
- PEREIRA, M.C. **Criptococose- relato de caso**. Disponível em: <<http://qualittas.com.br/uploads/documentos/Criptococose%20-%20Michele%20C ou tinho%20Pereira.pdf>> Acesso em: 18 de agosto de 2015.
- REOLON, A.; PEREZ, L. R. R.; MEZZARI, A. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v.40, n.5, p.293-8, 2004.
- SHERDING, R. G. Micose sistêmicas. In: BICHARD, S. J. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. São Paulo, 1998. p.156-7.
- QUINN,P.J et al. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**, Porto Alegre: Artmed, 2005.
- WILKINSON, G. T. Cryptococcosis. In: BARLOUGH, J. E. (Ed.). **Manual of Small Animal Infectious Diseases**. Nova York: Churchill Livingstone, 1988. p. 319-326.
- XIE, S.; SAOB, R.; BRAUNA, A.; BOTTONEA, E.J. Difference in *Cryptococcus neoformans* cellular and capsule size in sequential pulmonary and meningeal infection: a postmortem study. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.** v. 73, n. 49-52, 2012.