

Criptococose

Cryptococcosis

Priscila Pereira - Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Federal do Paraná – Setor Palotina; priscila.pereira.w@gmail.com

Jéssica Crespi Sabadin – Residente de Patologia Clínica da Universidade Federal do Paraná – Setor Palotina;

Luciana Wolfran – Acadêmica de Medicina Veterinária na Universidade Federal do Paraná – Setor Palotina;

Silvia Cristina Osaki – Professora Doutora da Universidade Federal do Paraná – Setor Palotina

Pereira P; Sabadin JC; Wolfran L; Osaki SC. Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 5 (14); 6-9.

Resumo

A criptococose é uma doença fúngica sistêmica, causada pelo *Cryptococcus neoformans*, capaz de infectar o homem, mamíferos domésticos e animais silvestres. As fezes de aves são fontes de infecção e os pombos assumem papel importante como reservatório do agente no ambiente urbano. A inalação de esporos é a principal forma de infecção, tanto nos animais como em humanos. Os sinais clínicos são variáveis conforme os órgãos acometidos e as lesões causadas, relacionados com o estado imune do hospedeiro.

Palavras-chave: zoonose, fungo, pombo, imunidade

Abstract

Cryptococcosis is a systemic fungal disease caused by *Cryptococcus neoformans*, which is able to infect man, domestic mammals and wild animals. The birds faeces are source of infection and the pigeons are important as agents infection in the urban environment. The inhalation of spores is the major form of infection, in animals and humans.

Clinical signs are variable depending on the organs involved and the injuries caused, related to immune host status.

Keywords: zoonosis, fungus, pigeon, immunity

Introdução

As doenças fúngicas, também conhecidas como micoses, resultam da invasão dos tecidos por fungos e podem ser classificadas de acordo com o local da lesão (1,2). Este patógeno oportunista ocorre em frutas, mucosa oronasal, pele de animais e pessoas saudáveis e, principalmente, no solo rico em excreta de aves, onde pode permanecer por mais de dois anos (3). O agente causador da criptococose é um fungo da classe *Bastomycetes*, família *Cryptococcaceae*, gênero *Cryptococcus*, espécie *Cryptococcus neoformans* (5). Morfologicamente, *Cryptococcus ne-*

oformans é uma levedura arredondada, ovalada ou elipsóide, geralmente envolta por cápsula de mucopolissacarídeo (6). 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 (4). As duas principais espécies que causam doença no homem e nos animais são *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (6).

As variedades *neoformans* e *grubii* são cosmopolitas, costumam ser encontradas no solo, em frutas e podem estar presentes na mucosa oronasal e na pele de indivíduos saudáveis. As fezes de aves são fonte de infecção e os pombos assumem papel importante como reservatório do agente no ambiente urbano (7). É frequentemente relatado que as excretas envelhecidas de aves oferecem um substrato orgânico mais favorável para o desenvolvimento do fungo, pois possuem menor quantidade de bactérias e, desta forma, a competição pelo crescimento é reduzida, contribuindo assim para a elevada densidade populacional de células de *C. neoformans* neste substrato (8). Essas variedades são mais comuns em indivíduos imunocomprometidos. O *C. neoformans* var. *gattii* ocupa um habitat específico. No Brasil, foi isolado de árvores típicas das matas das regiões Norte e Nordeste, porém, no ambiente antrópico, pode ter-se adaptado a crescer em pedaços de madeira. Produz infecção principalmente em indivíduos imunocompetentes (7).

No Brasil, a doença é mais frequentemente relatada em animais com idade de 4 anos (62%), em machos (75%) e animais da raça Siamesa (60%). Criptococose canina é mais frequente em animais

de 1 a 7 anos de idade. Não há nenhuma predisposição relacionada com o sexo, mas algumas raças parecem ser mais suscetíveis, como: Pinscher, Doberman, Dog Alemão e o Cocker Spaniel (9).

A doença não apresenta fonte de infecção característica, pois o fungo se mantém na natureza através da sua multiplicação no próprio ambiente, e não em um hospedeiro animal vertebrado (9).

A principal forma de instalação é por via inalatória, tanto em seres humanos como em animais. As leveduras e/ou basidiósporos do fungo são inalados e atingem preferencialmente o trato respiratório superior (10), onde as grandes partículas são aprisionadas e as menores podem atingir os alvéolos pulmonares (11), podendo produzir infecção pulmonar (10). O micro-organismo se dissemina para sítios extrapulmonares por via hematogênica. O sistema nervoso central também pode estar infectado por extensão direta através da placa cribriforme da cavidade nasal (12).

A cápsula de *C. neoformans* é um importante fator de virulência, onde seus componentes capsulares são associados a diminuição da migração de leucócitos aos sítios de lesão contribuindo para a disseminação hematogênica (13).

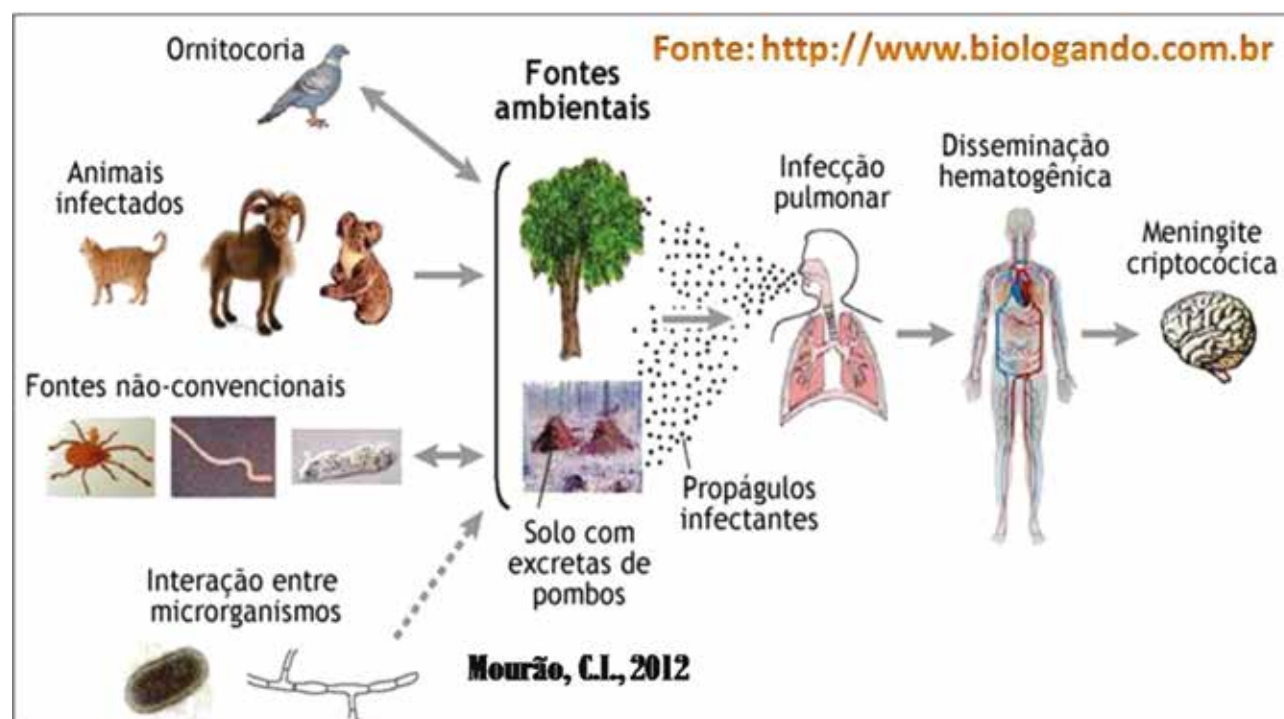


Figura 1: Esquema demonstrativo do ciclo do *C. neoformans*, desde sua penetração no organismo até a instalação nos órgãos.

Sinais clínicos

A doença pode afetar o trato respiratório (principalmente a cavidade nasal), sistema nervoso central, olhos e pele (14). Os sinais clínicos são variáveis conforme os órgãos acometidos e as lesões causadas (15). O estabelecimento de um quadro clínico e disseminação da infecção têm uma estreita relação com a imunidade do hospedeiro (16).

A síndrome respiratória, mais frequente no gato, caracteriza-se por respiração estertosa, corrimento nasal mucopurulento, seroso ou sanguinolento, dispnéia inspiratória e espirros. Pode ocorrer a formação de massas firmes ou pólipos no tecido subcutâneo, principalmente sobre a cartilagem do plano nasal, levando ao aspecto de “nariz de palhaço” (11). Em cães é prevalente a presença de tosse (3). A síndrome ocular manifesta-se com uveíte, coriorretinite, neurite óptica, opacidade de córnea, edema de íris e hifema (16).

A forma cutânea ocorre principalmente no pescoço e cabeça e consistem de nódulos múltiplos, firmes, indolores, de crescimento rápido que tendem a ulcerar e drenar exsudato serosanguinolento (17). A infecção da pele e tecido subcutâneo é considerada como uma manifestação de doença disseminada (18)

A síndrome neurológica, mais comum em cães, pode apresentar-se como uma meningoencefalomielite, estando os locais neurológicos relacionados com o local da lesão (19). O envolvimento do sistema nervoso central é descrito em aproximadamente 25% dos gatos afetados e comumente resultam de disseminação hematogênica. Foram descritas lesões no cérebro e medula espinhal causando meningoencefalite ou mielite granulomatosa respectivamente (17). Quando o sistema nervoso central é afetado, os sinais geralmente são crônicos e podem incluir convulsões, cegueira e alterações comportamentais.

Os pássaros raramente desenvolvem criptococose clínica, pois sua alta temperatura corporal inibe a replicação do fungo (12).

Diagnóstico

O método mais indicado para o diagnóstico é a pesquisa do antígeno polissacarídeo circulante no soro ou líquido, através da prova do latex. Essa prova possui alta sensibilidade e especificidade. A detecção de antígenos específicos dessa levedura também pode ser obtida pela técnica imunoenzi-

mática ELISA (20).

Os achados hematológicos e bioquímicos normalmente não são sugestivos. O diagnóstico definitivo é baseado na identificação do agente por citologia e cultura do exudato nasal, líquido e tecidos como pele (21). 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 de violeta e com uma cápsula vermelho clara (18). No exame histológico, o *Cryptococcus neoformans* é facilmente evidenciado pelo halo claro, vazio, que aparece em torno dos elementos fúngicos representados pela cápsula, que não é corada. O mucicarmin de Mayer especial para fungos é o único corante que tem afinidade com a cápsula, tornando-a róseo avermelhada (9).

O criptococcus pode ser cultivado em ágar-dextrose de Sabouraud. 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 (5).

No diagnóstico diferencial devem constar outras patologias que manifestem o mesmo quadro clínico, sejam elas infecciosas ou inflamatórias, como encefalite viral (cinomose) encefalite bacteriana, meningoencefalite protozoária (toxoplasmose, neosporose), meningoencefalite granulomatosa, rickettsia e neoplasias (3).

Tratamento

O itraconazol é o medicamento de escolha para o tratamento da criptococose em cães e gatos, quando não há risco iminente de morte e sinais neurológicos. O fluconazol é a droga de eleição para pacientes que apresentem alterações no sistema nervoso central, pois atravessa a barreira hematoencefálica. 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 felinos e cães (10) (Quadro 1).

A anfotericina B é um potente medicamento antifúngico de amplo espectro e início de ação rápida. Como medicação única ele é moderadamente efetivo contra criptococose. Por isso, geralmente não é indicado, exceto nos casos de doença disseminada com risco à vida (10).

Fármaco	Dose (mg/kg)	Via de administração	Intervalo	Tempo de tratamento
Itraconazol	10	VO	SID	4-8 semanas
Fluconazol	10	VO	SID	4-8 semanas
Cetoconazol	50 gatos 10-20 cães	VO	SID BID	4-8 semanas 4-8 semanas
Anfotericina B	0,15	IV	QOD	4-8 semanas

Quadro 1: Medicação, dose, via de administração e tempo de tratamento das drogas utilizadas para o tratamento de criptococose. (Fonte: o autor).

Prognóstico

Em geral, o prognóstico é bom para gatos sem envolvimento do sistema nervoso central, sendo reservado para pacientes com envolvimento neurológico (10). O prognóstico também é favorável para pacientes submetidos ao tratamento com itraconazol ou à combinação de anfotericina B e flucitosina (18). A criptococose nasal e cutânea geralmente é solucionada sem tratamento. (12).

Conclusão

As micoses são doenças de notificação não compulsória, por este motivo não podemos afirmar o número exato de casos e muitas vezes a doença não é diagnosticada por falta de conhecimento. É necessário o uso de medidas profiláticas como umidificar as fezes de pássaros presentes no quintal, antes de varrer, eliminar abrigos para as aves sinantrópicas e uso de equipamentos de proteção individual, como máscaras, para criadores de aves, a fim de diminuir as chances de contaminação com o fungo.

Referências

- Sant'ana, J.F.; Maia, F. C. L.; Gomes, F.J.B.; Silveira, A. B. 1999. Criptococose em felino. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 51(4):333-334.
- Lester SJ, Kowalewich NJ, Barlett KH, Krockenberger MB, Fairfax TM, Malik R. Clinicopathologic features of an unusual outbreak of cryptococcosis in dogs, cats, ferrets and bird: 38 cases. *J Am Vet Med Assoc* 225: 1716-1722, 2004.
- 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. 2005. Criptococose no sistema nervoso de cães - relato de três casos. *Semina: Ciências Agrárias*, 26(2):229-238.
- Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. *J Clin Microbiol* 37: 838-840, 1999.
- Stradioto, E. A P. Criptococose felina Relato de caso e revisão bibliográfica. Campinas, 2010. 21 p. especialização "latu sensu" do curso de clínica médica e cirúrgica de pequenos animais, Universidade Castelo Branco.
- Pedroso, R.S.; Candiso, R.C. Diagnóstico laboratorial da criptococose. *NewsLab*. 2006,ed.77,p.94-102. Disponível em: <www.newsLab.com.br/ed_antiores/77/art03/art03.pdf PEDROSO 2006> Acesso em: 20 de setembro de 2014.
- Severo LC, Oliveira FM, Silva VB. Diferenças clínicas, epidemiológicas e ecológicas entre duas variedades de *Cryptococcus neoformans*. *Rev Med Santa Casa* 9: 1672-1686, 1998.
- Reolon, A.; Perez, L. R. R.; Mezzari, A. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2004, v. 40, p. 293-298.
- Petraglia, F. Relato de um caso de criptococose em gato. Rio de Janeiro, 2008. 30 p. Relato de caso- especialização "latu sensu" do curso de clínica médica e cirúrgica de pequenos animais, Universidade Castelo Branco.
- Sherding, R. G.; Micoses sistêmicas. In: BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G. *Manual Saunders: Clínica de pequenos animais*. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap.20, p.209-222.
- 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.
- Lapping, M. R. Infecções micóticas polissistêmicas. In: NELSON, R. W.; COUTO, C.G. *Medicina interna de pequenos animais*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Cap.13, p. 1249-1257.
- Steenbergen, J.N., Casadevall, A. 2003. The origin and maintenance of virulence for the human pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. *Mycopathol Mycol Appl* 19: 143-145.
- Barth, R. R. S.; Bruch, W. S.; Castr, R. C. C.; Heidjen, K. M. V. Levantamento prospectivo da ocorrência de *Cryptococcus neoformans* nas narinas de gatos portadores ou não de doenças respiratórias atendidos no hospital veterinário e fazenda escola da Faculdade comunitária de campinas-unidade III e região de campinas. *Anuário de produção de iniciação científica discente*, v. XI N. 12, p. 253-262, 2008.
- Correa,W.M.*Enfermidades Infecciosas dos Mamíferos Domésticos*, 2. ed., p. 451-453, Rio de Janeiro: Nedsdi, 1992.
- Larsson, C.E., Otsuka, M., Michalany, N.S., Barroa, P.S.M., Gambale, W. Safatle, A.M.V. 2003. Canine ocular cryptococcosis: a case report. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 55(5):533-538.
- Coleho, H. E., Moura, L.R.; Orpinelli, S.R.T.; Kock, G.P.; Machado, F.M.E.; Junior, A.F. Meningite felina associada a *Cryptococcus neoformans* no município de Uberaba-MG-Relato de caso. *Veterinária Notícias*, v. 15. n. 1, p. 29-34, jan.-jun. 2009. Disponível em: <www.vetnot.famev.ufu.br> Acesso em: 20 de setembro 2014.
- Grace, S.F.; Criptococose. In: NORSWORTHY, G.D; CRYSTAL, M.A; GRACE, S.F; TILLEY, L.P. *O Paciente Felino*. 3. ed. São Paulo: Roca, 2009. Cap.26, p. 56-59.19. Wilkinson, G. T. *Cryptococcosis*. In: BARLOUGH, J. E.(Ed.). *Manual of Small Animal Infectious Diseases*. Nova York: Churchill Livingstone, 1988. p. 319-326.
- Bivanco F.C., Machado C.D.S. & Martins E.L. 2006. Criptococose cutânea. *Arq. Méd. ABC*, 31(2):102-9.
- Honsho, C. S., Mine, S.Y., Oria, 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.

Recebido para publicação em: 04/03/2016.

Enviado para análise em: 02/09/2016.

Aceito para publicação em: 03/12/2017.