

MENINGITE FELINA ASSOCIADA À *Cryptococcus neoformans* NO MUNICÍPIO DE UBERABA-MG - RELATO DE CASO

Humberto Eustáquio Coelho¹, Léa Resende Moura², Stiwens Roberto Trevisan Orpinelli³,
Guilherme Peracini Kock⁴, Flávia Maria Esteves Machado¹, Arthur Francisco Júnior³

RESUMO

Cryptococcus neoformans é o agente causal da criptococose, uma doença infecciosa que acomete várias espécies animais. É uma zoonose e 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 SNC. O *C. neoformans* possui afinidade especial pelas leptomeninges e pelo tecido nervoso do SNC, mas pode também afetar outros tecidos do organismo. Dentre os animais domésticos, felinos, caninos, equinos e bovinos podem apresentar envolvimento do sistema nervoso. O objetivo foi relatar um caso de meningite causada por *Cryptococcus neoformans* observada em um felino doméstico (*Felis catus*), persa, com 3,5 anos de idade, atendido no Hospital Veterinário da UNIUBE, Uberaba-MG. O animal veio a óbito e as lesões foram confirmadas por exames anátomo-patológicos. Após a necropsia realizou-se a colheita de material para exame histopatológico, que revelou a presença de microrganismos capsulados com características sugestivas de *Cryptococcus neoformans*.

Palavras-chave: *Cryptococcus neoformans*, fungo, meningite, felino.

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença infecciosa fúngica, diagnosticada em todo o mundo. Acomete diferentes espécies animais, inclusive o homem e é causada por uma levedura saprófita (WOLF; TROY, 1997).

O fungo pertence à classe Blastomycetes, família Cryptococcaceae, gênero *Cryptococcus*

espécie *Cryptococcus neoformans*. A fase leveduriforme é encontrada no homem e animais doentes (OLIVEIRA, 1997). A cápsula espessa é fundamental para patogenicidade desse microrganismo, pois inibe a função plasmocitária, fagocítica, a migração leucocitária e o sistema complemento (NOSANCHUK; CASADEVALL, 1997) protegendo o microrganismo tanto da dessecação no solo quanto do sistema imunológico do hospedeiro (WOLF; TROY, 1997).

O contato inicial com o hospedeiro ocorre por inalação de propágulos viáveis aerossolizados provenientes de fontes ambientais saprófitas (PERFECT; CASADEVALL, 2002). Em seguida, os esporos alojam-se no trato respiratório, onde grandes partículas são aprisionadas, e as menores podem atingir os alvéolos pulmonares (WOLF; TROY, 1997; PEREIRA; COUTINHO, 2003). Tem sido proposto que os microrganismos penetram no organismo via sistema respiratório, onde iniciam uma infecção, possivelmente pulmonar, disseminando-se através do sangue aos vários tecidos, incluindo o sistema nervoso central (CARLTON; MCGAVIN, 1998). Conforme Wolf; Troy (1997), a disseminação também pode ocorrer por via linfática.

Esta afecção se caracteriza como uma micose sistêmica, subaguda a crônica (SANT'ANA et al., 1999) e apresenta quatro síndromes principais que podem estar associadas em um mesmo animal, gerando inúmeros sinais clínicos e sintomas. A síndrome respiratória é a mais frequente no gato e caracteriza-se por respiração estertorosa, corrimento nasal unilateral ou bilateral seroso, mucopurulento ou sanguinolento (JERGENS et al., 1986; WOLF; TROY, 1997), dispnéia respiratória e espirros (PEREIRA; COUTINHO, 2003). Podem-se formar massas firmes no tecido subcutâneo, principalmente sobre a cartilagem do plano nasal, levando ao

¹ Médico Veterinário. Professor Doutor. Universidade de Uberaba - UNIUBE. Av. Nenê Sabino, 1801, Bairro Universitário. Uberaba-MG, 38055-500.coelhoheust@yahoo.com.br

² Médica Veterinária. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias - UFU.

³ Médico Veterinário. Professor Doutor. Faculdade Anhanguera. Anápolis-GO.

⁴ Acadêmico. UNIUBE.

aspecto de "nariz de palhaço" (WILKINSON, 1988; PEREIRA; COUTINHO, 2003). A síndrome ocular manifesta-se por uveíte anterior, coriorretinite, neurite óptica, fotofobia, blefarospasmo, opacidade de córnea, edema inflamatório da íris e hifema (WILKINSON, 1988; LARSSON et al., 2003). A síndrome cutânea ocorre principalmente em peles do pescoço e cabeça de gatos e consistem de nódulos múltiplos, firmes, indolores, de crescimento rápido que tendem a ulcerar e drenar exsudato serosanguinolento (WILKINSON, 1988).

Nota-se o envolvimento do SNC em aproximadamente 25% dos gatos afetados e comumente resultam de disseminação hematogêna (WOLF; TROY, 1997). Foram descritas lesões no cérebro e medula espinal (WOLF; TROY, 1997; LARSSON, 2000) causando meningoencefalite ou mielite granulomatosa, respectivamente (SHERDING, 2003). Os sinais clínicos mais comumente observados são ataxia, depressão, andar em círculo, paresia, paralisia, mudança de comportamento, convulsões, aparente perda de olfato, cegueira (WOLF; TROY, 1997; LARSSON, 2000) e déficits dos nervos cranianos. Dentre esses destacam-se os II, VII e VIII pares (SHERDING, 2003). De acordo com Taboada (2004), em cães, o SNC é acometido em 50 a 80% dos casos. Nesta espécie é o local mais comum para a infecção (WOLF; TROY, 1997).

Na clínica veterinária, além da anamnese, os achados do exame físico, a realização de exames complementares, como citopatológico, sorológico, histopatológico e o isolamento fúngico auxiliam no diagnóstico. Para realização de exame citopatológico utiliza-se líquido, exsudatos, aspirados teciduais, humor aquoso e fragmentos de biopsia processados por imprint, corados pelo Wright, Gram ou tinta-da-china. Já o exame sorológico é realizado pelo método de aglutinação em partículas de látex e ELISA, com uso de amostras de soro, urina ou líquido. Para o exame histopatológico fragmentos de tecidos podem ser processados conforme a rotina e corados, por meio de diferentes corantes, como HE, PAS, azul alciano, metenamina argêntica, Masson-Fontana e pelo eletivo mucicarmin de Mayer (QUEIROZ et al. 2008).

De acordo com Jones et al., (2000) o diagnóstico 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.

Filiú et al., (2002) estudaram fontes saprofitas de *C. neoformans* relacionadas a aves em cativeiro na cidade de Campo Grande. Para isso coletaram 20 amostras de excretas de aves e semearam em placas com meio Agar Níger. Após 5 dias, colônias mucóides marrom-escuro foram subcultivadas para identificação por meio de provas morfofisiológicas. De acordo com os autores, *C. neoformans* sorotipo A foi isolado de 10 (50%) das amostras comprovando sua ocorrência saprofítica neste município.

Em 2004, O'brian et al. realizaram um estudo retrospectivo de 155 gatos e 40 cães com diagnóstico de criptococose no período de 1981 a 2001, na Austrália. Os autores investigaram correlação com sexo, idade, raça e localização (rurais ou urbanos). Relataram que em gatos não houve correlação com sexo, a idade variou entre 1 a 16 anos, com maior incidência entre 2 e 3 anos, as raças Siamesa, Himalaia e Ragdoll foram as mais acometidas e os gatos de áreas rurais mais frequentemente infectados com *C. gattii*. Com relação à sintomatologia clínica, a maioria dos gatos apresentou a forma nasal. Segundo os autores os cães são mais predispostos a adquirir infecção secundária no sistema nervoso central do que os gatos.

Kobaiashi et al. (2005) destacaram a importância da identificação das fontes ambientais de *Cryptococcus sp* como ferramenta na investigação de fatores de risco à saúde pública. Os autores citaram a alta taxa de contaminação nas igrejas de Goiânia-GO, principalmente em locais protegidos da dissecação, um agravante à sobrevivência do agente.

Diversos autores relataram casos associados à criptococose. Em 1990, Pal et al. isolaram *C. neoformans* de otite canina, Pal (1991) relacionou o mesmo patógeno à meningite em uma gata com suspeita de raiva. Larsson et al., (2003) associaram a doença ao comprometimento oftálmico e dermatopático. Sant'Ana et al (1999); Soares et al. (2005); Juliano et al., (2006) analisaram casos de criptococose na região nasal e Viglietti et al., (2007) associaram *C. neoformans* à osteomielite em um cão SRD.

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de meningite causada por *C. neoformans* observada em um felino doméstico (*Felis catus*), persa, com 3,5 anos de idade, atendido no Hospital Veterinário da UNIUBE, Uberaba-MG. O que se justifica pela baixa frequência de casos de criptococose em Minas Gerais, mormente do quadro neurológico em gatos confirmados em exame histopatológico.

RELATO DE CASO

Foi atendido em um Hospital Veterinário localizado em Uberaba-MG, um felino, macho, persa, 3,5 anos. A sintomatologia clínica iniciou-se com prostração, incoordenação motora e inapetência. À anamnese observou-se frequência respiratória de 20 mpm e frequência cardíaca de 90 bpm, animal em estação, mucosas normocoradas, bem hidratado, temperatura a 38°C, micção e defecação normais. Amostras de sangue total foram obtidas após antiseptia por meio de punção da veia jugular externa em tubos vacutainer com anticoagulante para realização de hemograma e sem anticoagulante para obtenção de soro sanguíneo, este último destinado a provas bioquímicas que incluíram uréia, creatinina, alanina-aminotransferase (ALT) e glicose. O animal veio a óbito e posteriormente necropsiado. Os achados macroscópicos revelaram intensa hiperemia, hemorragias petequiais e sufusões nas meninges além de pneumonia aguda, nefrite aguda, degeneração e necrose hepática. Foram coletadas amostras de encéfalo e meninges para histopatologia. As amostras obtidas de tecidos lesados foram preparadas histologicamente e coradas pela hematoxilina-eosina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar da criptococose afetar as diversas espécies de animais (domésticos e selvagens), os cães e os gatos são mais suscetíveis à doença e

apresentam sinais clínicos característicos. Segundo Juliano et al., (2006), é a micose sistêmica mais acometida por felinos e frequentemente relatada em gatos com idade de 4 anos (62%), machos (75%) e animais da raça Siamesa (60%). Nossos achados são concordantes com estes autores, em relação à espécie, ao sexo e idade, pois trata-se de um felino, macho, 3,5 anos. Por outro lado, no que diz respeito à raça não observamos relação.

Nas análises hematológica e bioquímica os achados foram inconclusivos, observando-se intensa leucocitose por neutrofilia e discreta eosinofilia (Tabela 1), além da elevação dos níveis de ALT e glicose (Tabela 2), respectivamente. De acordo com Queiroz et al (2008), as alterações hematológicas e bioquímicas normalmente não são sugestivas para criptococose. Para Wolf; Troy (1997), as contagens de eritrócitos e leucócitos comumente estão dentro dos parâmetros normais para a espécie, mas pode haver desde um desvio degenerativo para a esquerda, até leucocitose neutrofílica. Os achados macroscópicos revelaram intensa hiperemia, hemorragias petequiais e sufusões nas meninges. Estas lesões indicam um processo inflamatório, porém são inespecíficas. No diagnóstico diferencial devem constar outras afecções que manifestem o mesmo quadro clínico, sejam elas infecciosas ou inflamatórias como encefalite viral, bacteriana, meningoencefalite protozoária (toxoplasmose, neospora e hepatozoonose), meningoencefalite granulomatosa e neoplasias (MARCASSO et al., 2005).

Tabela 1. Hemograma de um gato com meningite criptocócica, Uberaba-MG, 2008.

Hemácias (/ μ L)	8.250.000
Hemoglobina (g/dL)	11,6
Volume globular (%)	36
Leucócitos (/ μ L)	36700
Neutrófilos (/ μ L)	30094
Linfócitos (/ μ L)	3303
Monócitos (/ μ L)	1101
Eosinófilos (/ μ L)	2202
Basófilos (/ μ L)	00

Tabela 2. Bioquímica sérica de um gato com meningite criptocócica, Uberaba-MG, 2008.

Resultados encontrados		Valores de referência
Uréia	54,6	42,8-64,2
Creatinina	0,908	0,8-1,8
ALT	118	6,0-83
Glicose	157	70-110

No presente caso o diagnóstico definitivo baseou-se nos resultados histopatológicos. Observou-se intenso infiltrado inflamatório com predomínio de mononucleares principalmente macrófagos caracterizando um granuloma, além de edema, hiperemia e presença de grande quantidade de formas elípticas e ovais do fungo *C. neoformans*

evidenciado pelo halo claro, vazio, que circundam elementos fúngicos representados pela cápsula, que não foi corada em H.E (Figuras 1 e 2). Jones et al. (2000) afirmaram que estes achados são diagnósticos e consistem de massas de microrganismos que proliferam com pouca ou nenhuma restrição.

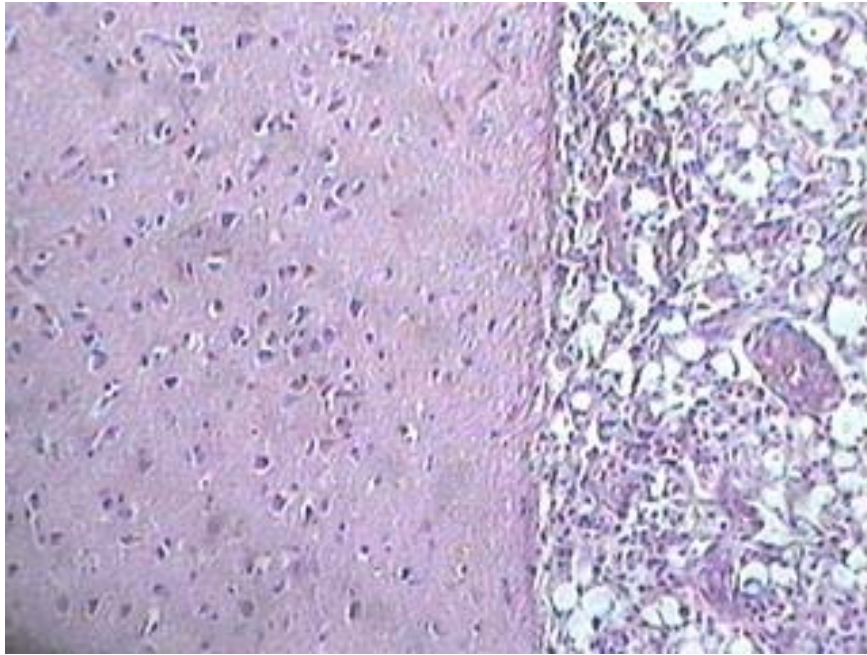


Figura 1. Fotomicrografia do cérebro de um gato apresentando meningite. Notar o espessamento da meninge e a presença de grande quantidade de formas elípticas e ovais do fungo *Cryptococcus neoformans*. Coloração H.E, 40X.

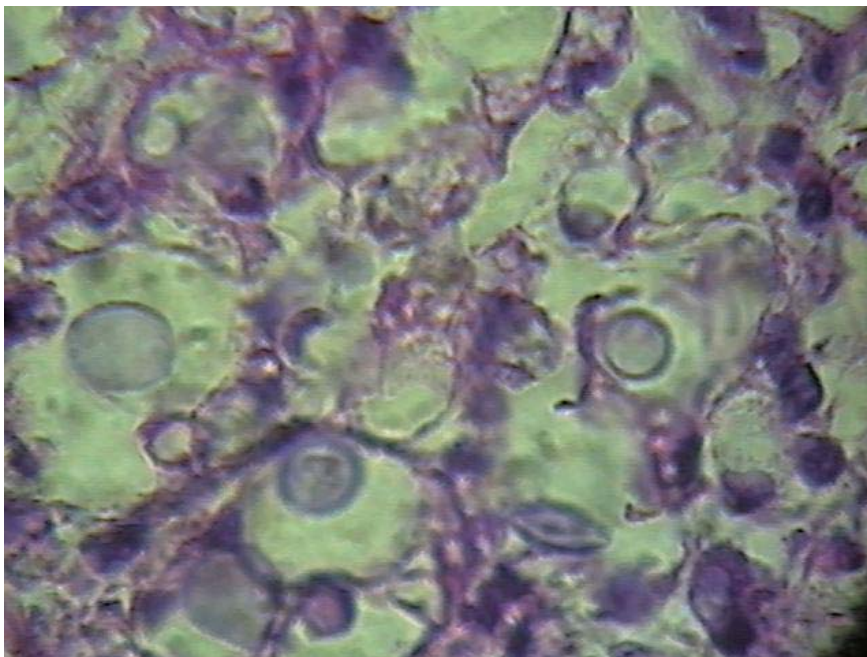


Figura 2. Fotomicrografia de meninge de um gato, nota-se em maior aumento a presença de grande quantidade de formas elípticas e ovais do fungo *Cryptococcus neoformans*. Coloração H.E, 100X

Larsson (2000) citou que, com relação à saúde pública, a criptococose não é considerada uma antroponose clássica, devido ao fato de o agente não sofrer aerolização a partir dos meios de cultura ou de tecidos infectados. Todavia, os animais imunossuprimidos, à semelhança dos humanos, são afetados. 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 e da leucemia felinas.

CONCLUSÕES

De acordo com os achados histopatológicos e com a literatura consultada, o diagnóstico de meningite criptocócica em gatos é incomum. É uma infecção potencialmente fatal, principalmente em pacientes imunocomprometidos, sendo uma doença que causa impacto nos dias atuais devido ao aumento do número de pacientes soropositivos. Estudos epidemiológicos sobre microfocos desse fungo facilitariam a adoção de medidas preventivas como o controle de portadores.

Feline meningitis associated with *Cryptococcus neoformans* in Uberaba - MG - case report.

ABSTRACT

Cryptococcus neoformans is the causal agent of cryptococcosis, a disease that affects the human and other animal species. It is often isolated from poultry excrement and has numerous environmental sources. The infection occurs through breathing and then spreads itself via haematogenous to various tissues including the CNS. *C. neoformans* has special affinity for the meninges and parenchyma of the CNS, but can also affect other tissues of the body. Among pets, cats, dogs, horses and cattle may have involvement Nervous System. The purpose was to report a case of meningitis caused by *Cryptococcus neoformans* seen in a domestic cat (*Felis catus*), Persian, with 3.5 years of age, which was served in the Veterinary Hospital of UNIUBE, Uberaba-MG. The animal came to deaths and injuries were confirmed by anatomical and pathological examinations. After the necropsy, was performed the collection of material for histological examination, which revealed the presence of microcapsules with features suggestive of *C. neoformans*.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*, fungus,

infectious disease, feline.

REFERÊNCIAS

CARLTON, W.W.; MCGAVIN, M.D. **Patologia Veterinária Especial de Thomson**, 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1998. 672p.

FILIÚ, W.F.O.; WANKE, B.; AGUENA, S.M.; VILELA, V.O.; MACEDO, R.C.L.; LAZÉRA, M. 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.

KOBAYASHI, C.C.B.A.; SOUZA, L.K.H.; FERNANDES, O.F.L.; BRITO, S.C.A.; SILVA, A.C.; SOUSA, E.D.; SILVA, M.R.R. Characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated from urban environmental sources in Goiânia, Goiás State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.47, n.4, p.203-207, 2005.

JERGENS, A. E.; WHEELER, C.A.; COLLIER, L.L. Cryptococcosis involving the eye and central nervous system of a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Michigan, v.1, n.189, p.302-304, 1986.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Patologia Veterinária**. 6.ed. São Paulo: Manole, 2000. 1415p.

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

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.; OTSUKA, M.; MICHALANY, N.S.; BARROS, P.S.M.; GAMBALE, W.; SAFATLE, A.M.V. Criptococose canina: Relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.55, n.5, p.533-538, out., 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.; CORTÉZ, D. E. A. Criptococose no sistema nervoso de cães-relato de três casos. **Ciências Agrárias**, Londrina, v.26, n.2, p.229-238, abr./jun., 2005.
- NOSANCHUK, J.D.; CASADEVALL, A. Cellular charge of *Cryptococcus neoformans*: contributions from capsular polysaccharide, melanin and monoclonal antibody binding. **Infection and Immunity**, v.65, p.836-41, 1997.
- O'BRIAN, C.R.; KROCKENBERGER, M.B.; WIGNEY, D.I.; MARTIN, P.; MALIK, R. Retrospective study of feline and canine cryptococcosis in Australia from 1981 to 2001: 195 cases. **Medical Mycology**, v.42, n.5, p.449-460, oct., 2004.
- OLIVEIRA, B.P.R. **Doenças Infecciosas e Parasitárias, Enfoque Amazônico-Belém**: Cejup: UEPA: Instituto Evandro Chagas, 1997.
- PAL, M. Feline meningitis due to *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and review of feline cryptococcosis. **Mycoses**, v.34, n.7/8, p.313-316, jul./aug., 1991.
- PAL, M.; ONO, K.; GOITSUKA, R.; HASEGAWA, A. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* from canine otitis. **Mycoses**, v.33, n.9/10, p.465-467, sep./oct., 1990.
- 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.
- PERFECT, J. R.; CASADEVALL, A. Cryptococcosis. **Infection Disease Clinica North America**, v.16, n.4, p.837-74, 2002.
- QUEIROZ, J. P. A. F.; NASCIMENTO, F. D.; LAGE, R. A.; IZAEL, M.A.; SANTOS, A. G. Criptococose - uma revisão bibliográfica. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.2, n.2, p.32-38, 2008.
- SANT'ANA, F.J.F.; MAIA, F.C.L.; GOMES FILHO, J.B.; SILVEIRA, A.B.; SILVA, V.R. Criptococose em felino. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.51, n.4, ago., 1999.
- SHERDING, R.G. Micose sistêmica. In: Bichard
- SJ. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. São Paulo, Roca, 2.ed., p.153-157, 2003.
- SOARES, M.C.B.; PAULA, C.R.; DIAS, A.L.T.; CASEIRO, M.M.; COSTA, S.O.P. Amostras ambientais de *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* na cidade de Santos, São Paulo, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.47, n.1, jan./fev., 2005.
- TABOADA, J. Micose sistêmica. In: ETTINGER S.J.; FELDMAN E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato**. 5.ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.478-503. 2004.
- WOLF, A.M.; TROY, G.C. Moléstias micóticas profundas. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. cap.71. p.632-662.
- WILKINSON, G. T. Cryptococcosis. In: BARLOUGH, J. E. **Manual of Small Animal Infectious Diseases**. Nova York: Churchill Livingstone, 1988, p.319-326.
- VIGLIETTI, A.; PIAZZA, C.; RUSSO, V.; PACIELLO, O. Osteomielite da *Cryptococcus neoformans* in um cão. **Veterinaria**, v.21, n.1, mar., 2007.