

Criptococose no sistema nervoso de cães - relato de três casos

Cryptococcosis in nervous system of dogs – report of three cases

Rogério Anderson Marcasso¹; Silvana Sierra¹; Mônica Vicky Bahr Arias^{2*}; Ana Paula Frederico Rodrigues Loureiro Bracarense³; Aline Artioli Machado Yamamura⁴; Fernando de Biasi⁵; Bruna Andrade Lopes⁶; Alexandre Mendes Amude⁷; Danila Evem Alves Cortêz⁶

Resumo

A criptococose é uma micose sistêmica oportunista causada pela levedura *Cryptococcus neoformans*. A infecção em cães ocorre mais comumente pela inalação de leveduras ou esporos. As alterações neurológicas encontradas são muito semelhantes a outras doenças inflamatórias e infecciosas do sistema nervoso. O objetivo do presente trabalho é relatar três casos de criptococose no sistema nervoso de cães, ressaltando a importância desta doença no diagnóstico diferencial de alterações neurológicas progressivas ou multifocais associadas ou não a alterações sistêmicas. O diagnóstico só pode ser confirmado através de cultura fúngica e/ou visualização do agente após coloração adequada do líquido, ou sorologia, quando disponível.

Palavras chave: Criptococose, *Cryptococcus neoformans*, cães, sistema nervoso

Abstract

Cryptococcosis is a systemic mycosis caused by yeast-like organism *Cryptococcus neoformans*. The infection in dogs occurs commonly by inhalation of the airborne or yeast. The neurological signs in dogs are similar to other inflammatory and infectious diseases of the central nervous system. The aim of the present paper is to report three cases of cryptococcosis in the nervous system of dogs, and reinforce the importance of this disease in differential diagnosis of progressive or multifocal alterations in the nervous system whether linked or not to systemic alterations. The diagnosis can only be confirmed through fungal culture and/or the visualization of the agent after adequate staining of the cerebral spinal fluid, or antibody titer when it is available.

Key words: Cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, dogs, nervous system

¹ Discentes, curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual de Londrina. Telefone: (43) 3371-1775 - e-mail: romarcasso@yahoo.com.br.

² Profa. Adjunta, Depto. Clínicas Veterinárias, UEL

³ Profa. Associada, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, UEL

⁴ Profa. Adjunta, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, UEL

⁵ Prof. Assistente, Departamento de Clínicas Veterinárias, UEL

⁶ Médico Veterinário Autônomo

⁷ Pós Graduando, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, UEL

* Autor para correspondência.

Introdução

A criptococose é uma doença infecciosa fúngica considerada incomum, potencialmente fatal, que afeta o homem, gatos, cães, eqüinos e outras espécies animais (MALIK et al., 1997; BEATTY et al., 2000). O agente causador da criptococose é a levedura *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*), de comportamento oportunista, encontrada tanto no ambiente como nos animais infectados (WILKINSON, 1988; MEDLEAU; BARSANTI, 1990; CORREA; CORREA, 1992; PEREIRA; COUTINHO, 2003; TABOADA, 2004). O *C. neoformans* é cosmopolita (HONSHO et al., 2003), isolado do solo, de frutas, da mucosa oronasal e da pele de animais e pessoas saudáveis e, principalmente, do solo rico em excretas de aves, particularmente de pombos (WILKINSON, 1988; CORREA; CORREA, 1992; FAGGI et al., 1993; SUMMERS; CUMMINGS; DE LAHUNTA, 1995; MALIK et al., 1997; NELSON; COUTO, 2001; LARSSON et al., 2003; O'TOOLE; SATO; ROZANSKY, 2003; PEREIRA; COUTINHO, 2003), nas quais pode permanecer viável por no mínimo dois anos se não exposto a ambiente seco ou luz solar (MEDLEAU; BARSANTI, 1990).

É considerada micose sistêmica (DE LAHUNTA, 1983; PEREIRA; COUTINHO, 2003), subaguda a crônica (CORREA; CORREIA, 1992), sem predisposição evidente por sexo ou raça (MEDLEAU; BARSANTI, 1990; BEATTY et al., 2000). A transmissão entre animais e seres humanos é improvável (MEDLEAU; BARSANTI, 1990; NELSON; COUTO, 2001). Acomete mamíferos domésticos, principalmente o gato e o cão (DE LAHUNTA, 1983; KORNEGAY, 1986; WILKINSON, 1988; MEDLEAU; BARSANTI, 1990; CHRISMAN, 1991; CORREA; CORREA, 1992; BRAUND, 1994; SUMMERS; CUMMINGS; DE LAHUNTA, 1995; MALIK et al., 1997; LARSSON et al., 2003), animais silvestres e o homem (PALMER; HERRTAGE; KAPLAN, 1981; PEREIRA; COUTINHO, 2003; HONSHO et al., 2003; TABOADA, 2004).

A forma de infecção não está bem determinada (KORNEGAY, 1986; WILKINSON, 1988; MEDLEAU; BARSANTI, 1990; MALIK et al., 1997; BEATTY et al., 2000; PEREIRA; COUTINHO, 2003; O'TOOLE; SATO; ROZANSKY, 2003; HONSHO et al., 2003). Sugere-se que as infecções ocorram principalmente pela inalação dos esporos e sua deposição no trato respiratório (KORNEGAY, 1986; WILKINSON, 1988; MEDLEAU; BARSANTI, 1990; MALIK et al., 1997; BEATTY et al., 2000; PEREIRA; COUTINHO, 2003; O'TOOLE; SATO; ROZANSKY, 2003; HONSHO et al., 2003), e há relatos de transmissão via transcutânea em cães (WILKINSON, 1988). A disseminação de *C. neoformans* ocorre via hematogênica (MEDLEAU; BARSANTI, 1990; O'TOOLE; SATO; ROZANSKY, 2003) ou linfática (PALMER; HERRTAGE; KAPLAN, 1981), existindo um tropismo pelo sistema nervoso central (SNC), globo ocular, linfonodos e tecido cutâneo (WILKINSON, 1988; NELSON; COUTO, 2001; HONSHO et al., 2003; TABOADA, 2004). O estabelecimento do quadro clínico e a disseminação da infecção parece ter estreita relação com a imunidade do hospedeiro (MEDLEAU; BARSANTI, 1990; KERWIN et al., 1998; HONSHO et al., 2003; LARSSON et al., 2003; TABOADA, 2004).

Os sinais clínicos podem ser divididos em quatro síndromes principais, podendo ser encontradas associações destas em um mesmo animal (WILKINSON, 1988; SUMMERS; CUMMINGS; DELAHUNTA, 1995). A síndrome respiratória, mais freqüente no gato, caracteriza-se por respiração estertorosa, corrimento nasal mucopurulento, seroso ou sangüinolento (JERGENS; WHEELER; COLLIER, 1986), dispnéia inspiratória e espirros (WILKINSON, 1988; BEATTY et al., 2000; PEREIRA; COUTINHO, 2003). 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" (WILKINSON, 1988; PEREIRA; COUTINHO,

2003). A tosse pode estar presente em cães (WILKINSON, 1988). A síndrome neurológica, mais comum em cães, pode apresentar-se como uma meningoencefalomielite, estando os sinais neurológicos relacionados ao local da lesão (WILKINSON, 1988). Observa-se principalmente desorientação, diminuição da consciência, dor cervical, espasticidade, andar em círculos, ataxia vestibular, pressão de cabeça, anisocoria, dilatação pupilar, cegueira, surdez, perda de olfato, ataxia progredindo para paresia, paraplegia (WILKINSON, 1988; HONSHO et al., 2003) e convulsões (DE LAHUNTA, 1983; KORNEGAY, 1986; MEDLEAU; BARSANTI, 1990; BRAUND, 1994; NELSON; COUTO, 2001; PEREIRA; COUTINHO, 2003). A síndrome ocular manifesta-se por um complexo de sinais incluindo uveíte anterior, coriorretinite, neurite óptica, fotofobia, blefarospasmo, opacidade de córnea, edema inflamatório da íris e/ou hifema (WILKINSON, 1988; HONSHO et al., 2003; LARSSON et al., 2003). A síndrome cutânea ocorre preferencialmente na pele da cabeça e pescoço dos gatos. As lesões na derme caracterizam-se como nódulos múltiplos, de crescimento rápido, firmes e indolores que tendem a ulcerar e drenar exsudato serosangüinolento (WILKINSON, 1988).

Para o diagnóstico da criptococose são usados diferentes métodos dependendo da manifestação clínica. Na suspeita de criptococose neurológica a infecção é diagnosticada após identificação do agente no líquido cefalorraquidiano (LCR) por microscopia direta com coloração de Gram ou tinta nanquim, isolamento fúngico a partir de cultura do LCR ou detecção de antígenos capsulares com o teste de aglutinação em látex (MEDLEAU; BARSANTI, 1990; PEREIRA; COUTINHO, 2003, O'TOOLE; SATO; ROZANSKY, 2003; TABOADA, 2004).

O tratamento da criptococose no SNC utilizando anti-fúngicos convencionais como anfotericina B, cetoconazol e flucitosina individualmente ou em conjunto não mostraram bons resultados, visto que estas drogas possuem capacidade limitada de alcançar concentrações terapêuticas eficazes no

SNC sem causar efeitos adversos. Alguns triazóis mais recentes, como o itraconazol e o fluconazol parecem mais eficientes no tratamento da criptococose, pois apresentam alta disponibilidade quando administrados por via oral e boa penetração no SNC, porém há experiência limitada com estas drogas e o tempo de tratamento eficaz é desconhecido, havendo limitações como o custo e efeitos colaterais (KERWIN et al., 1998; O'TOOLE; SATO; ROZANSKY, 2003; PEREIRA; COUTINHO, 2003).

O objetivo deste trabalho é relatar três casos de criptococose no sistema nervoso de cães, ressaltando sua importância no diagnóstico diferencial das doenças neurológicas, aumentando as possibilidades de um diagnóstico rápido e preciso, permitindo estabelecer uma terapia eficaz.

Relato dos Casos

Caso 1

Um cão macho, sem raça definida, de um ano de idade, pesando 29,0 kg, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (HV/UEL), apresentando apatia, êmese com conteúdo alimentar, sialorréia, hiporexia, emagrecimento progressivo e ataxia de membros posteriores com cinco dias de evolução. O animal não era vacinado, nem vermifugado, vivia em oficina de pintura, sem acesso à rua. Ao exame físico o animal estava alerta, apresentando desidratação leve, secreção ocular serosa bilateral e ataxia de membros posteriores. No hemograma (Tabela 1) constatou-se linfopenia e trombocitopenia. O animal foi inicialmente medicado com doxiciclina^a devido a suspeita de erliquiose. Como houve piora do estado geral e início de tetraparesia, após a interrupção desta medicação iniciou-se a terapia com sulfametoxazol-trimetoprina^b e pirimetamina^c em virtude da suspeita de polirradiculoneurite por *Toxoplasma gondii*, além de fluidoterapia com ringer lactato. Nesse ínterim a sorologia para *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum*, utilizando o método de imunofluorescência

indireta, apresentou resultado negativo. Houve piora progressiva do quadro com midríase e reflexo visual diminuído, coriorretinite, estrabismo posicional ventrolateral direito, nistagmo espontâneo rotacional

bilateral, atrofia muscular generalizada, cauda sem mobilidade, reflexos espinhais e reflexo cutâneo do tronco ausentes (Tabela 2), evoluindo para o óbito 25 dias após o início dos sintomas.

Tabela 1 : Parâmetros hematológicos e do LCR em três cães com criptococose no SNC. Londrina, 2004

Exame	Parâmetros	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Referência
Hemograma	eritrócitos (milhões/mm ³)	8,05	3,07	5,68	5,5-8,5
	Hemoglobina (g/dl)	19,7	5,3	12	12,0-18,0
	Hematócrito (vol %)	57,2	18,6	33,2	37,0-55,0
	Leucócitos (n ^o /mm ³)	8.570	3.800	11.620	6.000-17.000
	Segmentados (n ^o /mm ³)	7.370	3.572	8.250	3.000-11.500
	Linfócitos (n ^o /mm ³)	857	228	2.673	1.000-4.800
	Eosinófilos (n ^o /mm ³)	171	0	465	100-1.250
	Monócito (n ^o /mm ³)	171	0	232	150-1.350
	Bastonetes (n ^o /mm ³)	0	0	0	0-300
Plaquetas (n ^o /mm ³)	60.000	245.000	370.000	150.000-400.000	
Análise do LCR	Aspecto	NR*	límpido	límpido	límpido
	Cor	NR	incolor	incolor	incolor
	Citologia - leucócitos (n ^o /mm ³)	NR	1	444	até 5
	Citologia -eritrócitos (n ^o /mm ³)	NR	15	18	0
	Proteína (mg/dl)	NR	78,00	33,80	até 30

* não realizado

A necropsia foi constatada hemorragia focal das leptomeninges no tronco encefálico. Fragmentos do encéfalo foram processados para o exame histopatológico e corados pelo método de hematoxilina-eosina. No tronco encefálico observou-se malácia, com elevado número de células Gitter e infiltrado mononuclear, e organismos circulares e capsulados circundados por intenso processo inflamatório, sugestivos do gênero *Cryptococcus*.

Caso 2

Um cão fila brasileiro, macho, com quatro anos de idade, pesando 21,3 kg foi atendido no HV/UEL, apresentando emagrecimento progressivo, hiporexia,

ataxia e episódios sucessivos de quedas, com dois meses de evolução, porém há sete dias o animal mantinha-se em decúbito lateral. O proprietário relatou a ocorrência de diarreia concomitante ao emagrecimento, anorexia, disfagia, dispnéia e oligúria. O animal recebia alimentação caseira, sem histórico de vacinação e vermifugação e era criado em uma fábrica de tintas, sendo utilizado em sua produção chumbo líquido, cobalto e secante, aos quais o animal não tinha acesso, porém, havia forte odor no ambiente. O proprietário relatou também infestação por carrapatos. Ao exame físico, constatou-se hipotermia (33,5°C), desidratação severa, nível de consciência deprimido, caquexia, abafamento de sons respiratórios, dor à palpação abdominal, atrofia muscular generalizada, dificuldade na abertura da

cavidade oral, rigidez de pescoço, nistagmo horizontal, enoftalmia, secreção ocular, ceratoconjuntivite seca, coriorretinite bilateral e atrofia da íris (Tabela 2). Havia também feridas em região coxofemoral e extremidade do pênis, ambas com aproximadamente 1,0 cm de diâmetro. Na avaliação neurológica

constatou-se tetraparesia, reações posturais ausentes, reflexos pupilares diminuídos, nistagmo horizontal, ptose palpebral direita, ausência dos reflexos corneal, de retração ocular, de deglutição e da tosse, síndrome de Horner, tônus diminuído e atrofia muscular generalizada, cauda sem mobilidade e reflexo perineal ausente.

Tabela 2: Observações do exame físico de três cães com criptococose no SNC. Londrina, 2004.

Sinais Clínicos	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Temperatura (°C)	38,7	33,5	39,1
Letargia	não	sim	não
Apatia	sim	não	sim
Desidratação	leve	severa	leve
Decubito lateral	não	sim	sim
Linfonodos	-	-	hiperplásicos
Emagrecimento progressivo	sim	sim	não
Anorexia	sim	sim	sim
Disfagia	sim	sim	sim
Alterações pulmonares	sim	sim	sim
Secreção nasal	ausente	ausente	sim
Hiperqueratose nasal	ausente	ausente	sim
Lesão Cutânea	ausente	sim	sim
Alterações oculares	sim	sim	sim
Síndrome neurológica	multifocal	multifocal	multifocal

Na análise dos exames laboratoriais constatou-se linfopenia, anemia, hipocromia acentuada, anisocitose, azotemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, proteinúria e bilirrubinúria leve (Tabela 1). O exame toxicológico foi negativo para chumbo. O líquido cérebro espinhal foi coletado e enviado para análise clínica, cultura bacteriana e fúngica. Urina, LCR, sangue e soro foram encaminhados ao exame de reação em cadeia pela polimerase (PCR) para diagnóstico de cinomose, resultando negativos. Na análise do líquido constatou-se aumento moderado de proteínas e leve de eritrócitos (Tabela 1). O animal recebeu tratamento suporte com fluidoterapia e antibioticoterapia (enrofloxacina^d e sulfametoxazol-trimetoprina^b)

enquanto se aguardava os resultados das culturas fúngica e bacteriana. O animal veio a óbito antes do isolamento de *Cryptococcus neoformans* na cultura fúngica.

À necropsia não foi observada nenhuma alteração macroscópica significativa. Fragmentos de encéfalo foram processados para o exame histopatológico e corados pelo método de hematoxilina-eosina, nos quais foram observados meningite crônica e malácia focal em substância branca de córtex cerebral, malácia com elevado número de células Gitter e infiltrado mononuclear perivascular em ponte. Nas meninges observou-se a presença de organismos circulares, capsulados, no interior de macrófagos, sugestivos do gênero *Cryptococcus*.

Caso 3

Um cão labrador fêmea, pesando 23,7 kg, de dois anos e nove meses de idade, foi atendido no HV/UEL, apresentando secreção nasal purulenta com três meses de evolução e dificuldade de caminhar com os membros posteriores, evoluindo para paresia um mês e meio após o início do sinal respiratório. O proprietário relatou ainda a presença de problema dermatológico (alopecia difusa) sendo que o animal já havia recebido medicação antibiótica e antiinflamatória sem melhora. No exame clínico constatou-se secreção nasal e ocular mucopurulenta, hiperqueratose nasal, áreas alopécicas circulares e eritematosas em dorso dos membros e abdome, auscultação pulmonar estertorosa, linfonodos poplíteos hiperplásicos, dor em articulação coxofemoral bilateral e retenção urinária. Ao exame neurológico constatou-se paresia e reações posturais ausentes em membros posteriores e hiperpatia em vértebra T7, compatível com síndrome toracolombar (tabela 2). Devido às suspeitas iniciais de cinomose e toxoplasmose, o animal foi medicado com sulfametoxazol-trimetoprina^b, pirimetamina^c, acetato de tocoferol^e e ácido ascórbico^f.

Após 14 dias de tratamento, no retorno para reavaliação, foi observado piora do quadro clínico, havendo maior apatia, hiporexia, disfagia, sinais de ataxia de cabeça e dificuldade de locomoção com os quatro membros. No líquido, colhido da cisterna magna, observou-se leucocitose com predomínio de células polimorfonucleadas (253 neutrófilos) e aumento protéico moderado (Tabela 1). O PCR para diagnóstico de cinomose da urina, do líquido, do sangue e do soro resultaram negativos. No exame direto do LCR corado com nanquim (Fig. 1.A) e lactofenol-azul-de-algodão (Fig. 1.B) observou-se a presença de organismos compatíveis com o gênero *Cryptococcus*, havendo o isolamento do fungo na cultura micológica do líquido e positividade em 24 horas de leitura na prova de urease, sugerindo tratar-se de uma amostra de *Cryptococcus neoformans* patogênica (OLSZEWSKI et al., 2004). O proprietário foi informado do diagnóstico, opções, tempo e custo de tratamento, optando pela eutanásia.

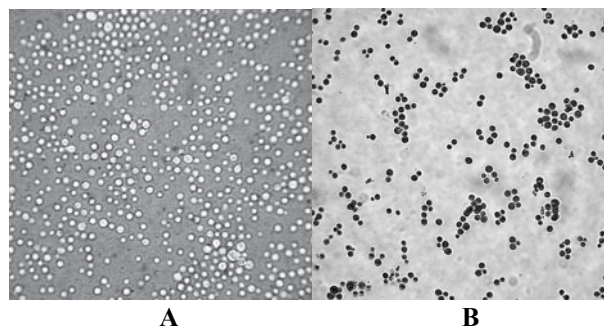


Figura 1. A. Blastoconídeos de *Cryptococcus neoformans* com cápsula evidenciada por meio de coloração com tinta nanquim, (40X). B. Blastoconídeos de *Cryptococcus neoformans* corados com lactofenol-azul-de-algodão, (40X). Londrina, 2004.

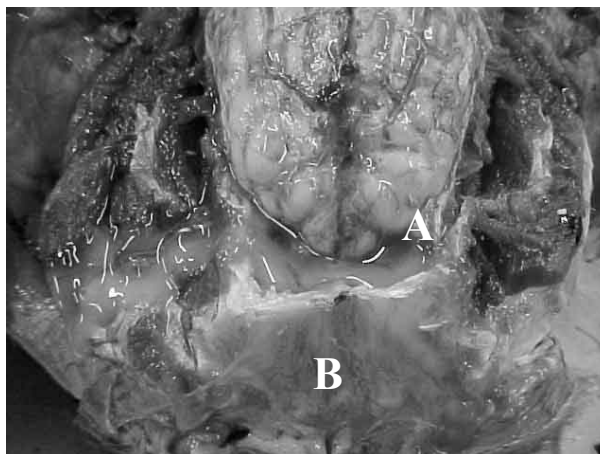
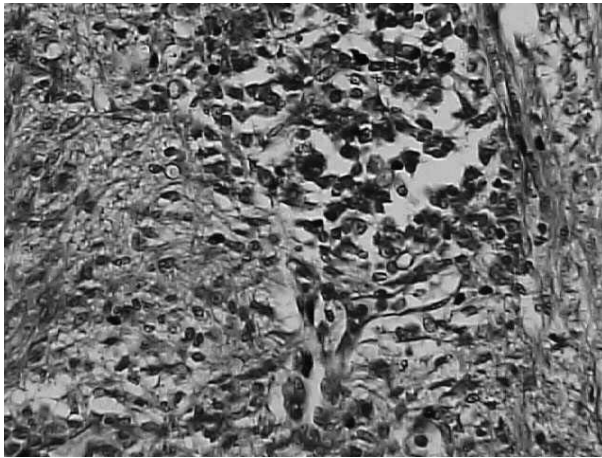


Figura 2. Caso 3. Aspecto dorsal do encéfalo (A) e seio frontal (B), contendo secreção purulenta, em encefalite por *Cryptococcus spp* em cão. Londrina, 2004.

Na necropsia foi observado pleura pulmonar com áreas espessadas e consistência firme, diversos granulomas de meio centímetro na cortical renal, seios frontais com conteúdo purulento em grande quantidade (Fig. 2) e hemorragia discreta de leptomeninges no tronco encefálico. No exame histopatológico do tecido nervoso, corado pelo método de hematoxilina-eosina, constatou-se infiltrado inflamatório mononuclear com predomínio de macrófagos nas meninges, na região sub-ependimária da ponte e do canal medular (Fig. 3.A e 3.B). Neste tecido foram observados microrganismos circulares sugestivos do gênero *Cryptococcus* no parênquima e no interior de macrófagos, além da presença de manguitos (Fig. 4.A). Nos fragmentos de medula

observou-se áreas de malácia com elevado número de células Gitter contendo os microrganismos supracitados na substância cinzenta. A coloração de ácido periódico de Schiff (PAS) da região subependimária da ponte, do canal medular e dos rins apresentou marcação positiva para a parede do microrganismo (Fig. 4.B)



A



B

Figura 3. A. Fotomicrografia do SNC de cão com criptococose (caso 3). Observar infiltrado inflamatório ao redor do canal medular (mielite) na coloração de Hematoxilina-eosina (HE) (40X). B. Fotomicrografia do SNC de cão com criptococose (caso 3). Observar meningite e granulomas (setas) com infiltrado multifocais em parênquima na coloração de Hematoxilina-eosina (HE) (10X).

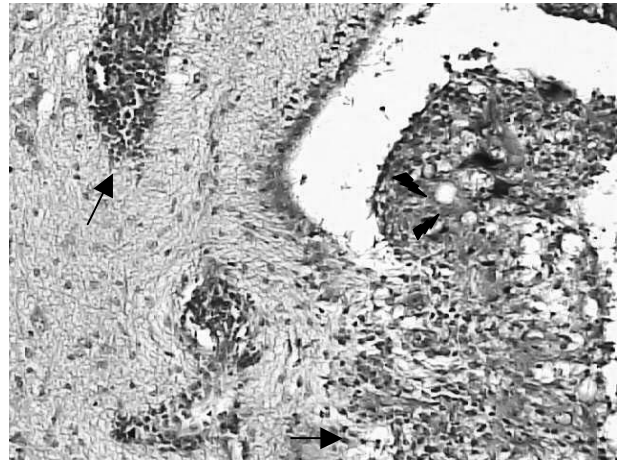


Figura 4. Fotomicrografia de SNC de cão com criptococose (caso 3). Observar infiltrado inflamatório perivascular e subependimário (seta). Presença de *Cryptococcus* spp (cabeça de seta) em região de ponte e quarto ventrículo, pela coloração de Hematoxilina-eosina (HE) (40X).

Discussão

A criptococose canina é menos freqüente que a felina e, segundo a literatura consultada, parece acometer animais com menos de quatro anos de idade. As raças Cocker Spaniel Americano, Labrador Retriever e Dogue Alemão são mais frequentemente acometidas (TABOADA, 2004), sugerindo predisposição às infecções pelo gênero *Cryptococcus*. Adicionalmente, a criptococose tem sido comumente relacionada a cães de grande porte, imunossuprimidos ou co-infectados com doenças debilitantes (HONSHO et al., 2003). Em cães, o SNC é acometido em 50 a 80% dos casos de criptococose (DE LAHUNTA, 1983; BRAUND, 1994; MEDLEAU; BARSANTI, 1990; CHRISMAN, 1991; O'TOOLE; SATO; ROZANSKY, 2003; HONSHO et al., 2003; TABOADA, 2004), e a depressão e anorexia são achados comuns, mas não a febre. Como se pode observar na tabela 2, os casos um e três apresentavam temperatura retal dentro da normalidade, enquanto o animal dois estava hipotérmico devido à desidratação severa.

Na maioria dos cães ocorre acometimento encefálico, e a medula pode estar afetada em conjunto, sendo que em poucos casos o comprometimento desta ocorre de forma isolada

(TABOADA, 2004). Os sinais de envolvimento do sistema nervoso podem incluir depressão, síndrome vestibular, ataxia, déficits de nervos cranianos, convulsões, parestia, cegueira e dor cervical. Podem ocorrer ainda alterações em outros sistemas, como respiratório superior, ocular ou cutâneo (WILKINSON, 1988; TABOADA, 2004). Os animais um e dois apresentavam ataxia que progrediu para tetraparesia, alterações nas reações posturais e várias alterações nos nervos cranianos, atrofia muscular e paralisia de cauda. Tais sintomas caracterizam uma síndrome neurológica multifocal. Além disso, o animal dois apresentava alterações oculares e cutâneas. Já no animal três constatou-se ataxia progredindo para parestia, atrofia muscular generalizada, seguida de tetraparesia e ataxia de cabeça, compatível com síndrome toracolombar evoluindo para multifocal, além de secreção nasal purulenta. Os sintomas encontrados são citados na literatura, porém, são achados inconclusivos, por serem inespecíficos (TABOADA, 2004).

Outras afecções, de origem infecciosa e inflamatória, podem causar o mesmo quadro clínico, como por exemplo: encefalite viral (cinomose), bacteriana, meningoencefalite por protozoário (toxoplasmose, neospora e hepatozoose) e rickettsia, meningoencefalite granulomatosa, neoplasias (CHRISMAN, 1991; BRAUND, 1994; TICHES et al., 1998; GREENE; WATSON, 1998), e devem fazer parte do diagnóstico diferencial.

Na análise hematológica os achados foram inconclusivos, observando-se linfopenia, trombocitopenia e anemia. Leve linfopenia foi relatada em cão com criptococose (TICHES et al., 1998), enquanto em outros casos alguns animais não apresentavam alterações hematológicas (JERGENS; WHEELER; COLLIER, 1986). A hematologia e a bioquímica clínica freqüentemente são normais em animais com criptococose (TABOADA, 2004).

A análise de líquido pode demonstrar aumento de proteína, pleocitose neutrofílica moderada e mononuclear mista, e mais raramente a presença de

eosinófilos (BRAUND, 1994; KERWIN et al., 1998; NELSON; COUTO, 2001; TABOADA, 2004). Na análise do LCR realizada em dois casos, verificou-se aumento de proteínas totais, já citado na literatura (JERGENS; WHEELER; COLLIER, 1986) e eritrócitos, além de aumento de leucócitos no terceiro caso, que também já foram relatados (CHRISMAN, 1991; TICHES et al., 1998). No entanto, há citação de um cão com valores normais na citologia líquórica (JERGENS; WHEELER; COLLIER, 1986). No caso de suspeita de criptococose, somente a análise de líquido é inconclusiva, sendo obrigatório para o diagnóstico a visualização e/ou o isolamento de *Cryptococcus* do líquido ou outras secreções (KORNEGAY, 1986; JERGENS; WHEELER; COLLIER, 1986; WILKINSON, 1988; MEDLEAU; BARSANTI, 1990; SUMMERS; CUMMINGS; DELAHUNTA, 1995; TICHES et al., 1998). O exame direto do líquido, realizado nos casos dois e três, após coloração com nanquim, foi positivo apenas no último caso. Já a cultura fúngica, realizada nos casos dois e três, foi positiva em ambos. Os microrganismos podem ser vistos no exame de líquido com o auxílio de colorações especiais em cerca de 90% dos casos de criptococose no SNC (TABOADA, 2004).

A porta de entrada mais provável do microrganismo é o trato respiratório (PALMER; HERRTAGE; KAPLAN, 1981; JERGENS; WHEELER; COLLIER, 1986; KORNEGAY, 1986; MALIK et al., 1997; BEATTY et al., 2000; HOSHO et al., 2003; O'TOOLE; SATO; ROZANSKY, 2003). Assim, dispnéia, auscultação pulmonar estertorosa e secreções nasais, presentes em dois dos três casos relatados, sugerem tal rota de infecção. Nem sempre se diagnosticam lesões pulmonares, pois pode ocorrer recuperação sem lesões residuais, justificando a ausência de alterações respiratórias no caso um. O clima quente e úmido da região, aliado à grande presença de pássaros no habitat dos cães (WILKINSON, 1988; SUMMERS; CUMMINGS; DELAHUNTA, 1995; MALIK et al., 1997), provavelmente favoreceram a manutenção e a

infecção respiratória nos animais relatados, pela formação de aerossóis contendo o microrganismo, a partir de material fecal das aves.

A má nutrição, debilidade, doenças intercorrentes e imunossupressão podem comprometer a imunidade dos animais favorecendo a ocorrência da criptococose (WILKINSON, 1988). Os cães um e dois, criados em oficina e fábrica, respectivamente, recebiam alimentação caseira, não apresentavam histórico de vacinação e nem vermifugação, podendo tal manejo inadequado predispor à imunossupressão. O caso três era submetido a manejo sanitário e nutricional adequado, porém apresentava há mais de um ano lesões dermatológicas, podendo ou não apresentar deficiência imune individual. A imunossupressão é apontada como fator predisponente para criptococose em cães (DE LAHUNTA, 1983; KORNEGAY, 1986; MEDLEAU; BARSANTI, 1990; BRAUND, 1994; SUMMERS; CUMMINGS; DELAHUNTA, 1995; HONSHO et al., 2003). Sugere-se que pode ser mais importante do que a exposição ao fungo, pois o agente já foi isolado de lavados nasais de 14% de cães assintomáticos (MALIK, et al., 1997). Porém, a imunossupressão não é tão evidente na maior parte dos cães e gatos acometidos, e a infecção pode ocorrer devido a mecanismos do próprio agente, que forma uma cápsula polissacarídea que parece contribuir para a sua patogenicidade (NELSON; COUTO, 2001). A cápsula inibe a fagocitose, a função dos plasmócitos e a migração leucocitária (NELSON; COUTO, 2001), e apesar da produção de anticorpos, o animal não desenvolve imunidade satisfatória (MEDLEAU; BARSANTI, 1990; CORREA; CORREIA, 1992; TABOADA, 2004).

Há controvérsias nos protocolos do tratamento da criptococose no sistema nervoso de cães utilizando antifúngicos de última geração, especialmente no tocante ao tempo de terapia. Um cão apresentando convulsões e síndrome vestibular foi tratado com fluconazol por mais de 60 semanas, havendo melhora do quadro clínico, sem regressão dos granulomas em retina (O'TOOLE; SATO; ROZANSKY, 2003). Outro animal, também apresentando convulsões, recebeu

fluconazol por 20 semanas. Apresentou melhora e, devido à recidiva, foi tratado por mais 30 semanas, evoluindo para várias complicações, indicando-se a eutanásia (TICHES et al., 1998). Outro cão, apresentando tetraparesia devido a granuloma por *Cryptococcus* spp na medula cervical, foi tratado com fluconazol por sete meses, vindo a óbito três meses depois por causa indefinida (KERWIN et al., 1998). Nos três casos relatados, em virtude do diagnóstico tardio, custos com tratamento, aliado ao prognóstico reservado para a forma disseminada da doença, e à progressão de sintomas debilitantes nos animais, não foi possível instituir a terapia.

Considerações finais

A presença de animais de companhia com uma condição corpórea insatisfatória, sinais de infecção de trato respiratório superior, secreção nasal, síndrome neurológica multifocal ou progressiva, sinais de meningite, letargia, uveíte, coriorretinite, linfadenopatia, ou nódulos cutâneos, deve alertar o clínico de pequenos animais para considerar criptococose no plano diagnóstico. (JERGENS; WHEELER; COLLIER, 1986; WILKINSON, 1988; MEDLEAU; BARSANTI, 1990; CHRISMAN, 1991; SUMMERS; CUMMINGS; DELAHUNTA, 1995; MALIK et al., 1997). Acredita-se que em virtude da similaridade dos sintomas neurológicos da criptococose com outros agentes infecciosos, que esta doença seja sub-diagnosticada na rotina clínica. Entretanto, o diagnóstico precoce da doença, especialmente apoiado no isolamento do agente, permite a instituição de terapia, favorecendo o prognóstico do quadro.

Fontes de Aquisição

- a. Cloridrato de Doxícilina: Doxícilina®, Vitapar Indústria Farmacêutica Ltda; Anápolis – GO
- b. Sulfametoxazol-trimetoprina: Katrim®, Hipolar Farmacêutica Ltda, Sabará – MG
- c. Pirimetamina: Daraprin®, Gaxo Wellcome, Rio de Janeiro – RJ

d. Enrofloxacin: Chemitril® injetável 2,5%, Laboratório Chemitec Agro-veterinária, São Paulo – SP

e. Acetato de Tocoferol: Ephyнал®, Roche, São Paulo – SP

f. Ácido Ascórbico: Cewin®, Sanofi-Synthelabo Ltda, Rio de Janeiro – RJ

Referências

BEATTY, J. A.; BARRS, V. R.; SWINNEY, G. R.; MARTIN, P. A.; MALIK, R. Peripheral Vestibular Disease Associated with Cryptococcosis in three Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, London, v. 2, p. 29-34, 2000.

BRAUND, K. G. *Clinical Syndromes in Veterinary Neurology*. St Louis: Mosby, 1994. 477 p.

CHRISMAN, C. L. *Problem in Small Animal Neurology*. London: Lea & Febiger, 1991. p. 154-155.

CORREA, W. M.; CORREIA, C. N. M. *Enfermidades Infecciosas dos Mamíferos Domésticos*. Rio de Janeiro: Medsi, p. 451-452. 1992.

DE LAHUNTA, A. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1983. p. 471.

FAGGI, E.; GARGANI, G.; PIZZIRANI, C.; PIZZIRANI, S.; SAPONETTO, N. Cryptococcosis in domestic mammals. *Mycoses*, Firenze, v. 36, n. 5/6, p. 165-170, 1993.

GREENE, C. E.; WATSON, A. D. J. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 2. ed. Philadelphia: WBSaunders, 1998.

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.

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.

KERWIN, S. C.; MCCARTHY, R. J.; VANSTEENHOUSE, J. L.; PARTINGTON, B. P.; TABOADA, J. Cervical Spinal Cord Compression Caused by Cryptococcosis in a Dog: Successful Treatment With Surgery and Fluconazole. *Journal of the American Animal Hospital Association*, Baton Rouge, v. 34, n. 6, p. 523-526, 1998.

KORNEGAY, J. N. *Neurologic Disorders*. New York: Churchill Livingstone, 1986. p. 68-70.

LARSSON, C. E.; OTSUKA, M.; MICHALANY, N. S.; BARROA, P. S. M.; GAMBALE, W.; SAFATLE, A. M. V. Canine ocular cryptococcosis: a case report. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Belo Horizonte, v. 55, n. 5, p. 533-538, 2003.

MALIK, R.; WIGNEY, D. I.; MUIR, D. B.; LOVE, D. N. Asymptomatic carriage of *Cryptococcus neoformans* in the nasal cavity of dogs and cats. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*, Oxford, v. 35, p. 25-31, 1997.

MEDLEAU, L.; BARSANTI, J. A. Cryptococcosis. In: GREENE, C. E. (Ed.). *Infectious diseases of the dog and cat*. Philadelphia: Saunders, 1990. p. 687-695.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Doenças Micóticas Polissistêmicas. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (eds.) *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 1023-1030.

OLSZEWSKI, M. A.; NOVERR, M. C.; CHEN, G. H.; TOEWS, G. B.; COX, G. M.; PERFECT, J. R.; HUFFNAGLE, G. B. Urease Expression by *Cryptococcus neoformans* Promotes Microvascular Sequestration, Thereby Enhancing Central Nervous System Invasion. *American Journal of Pathology*, Michigan, v. 164, p. 1761-1771, 2004.

O'TOOLE, T. E.; SATO, A. F.; ROZANSKY, E. A. Cryptococcosis of the central nervous system in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Schaumburg, v. 222, n. 12, p. 1722-1725, 2003.

PALMER, A. C.; HERRTAGE, M. E.; KAPLAN, W. Cryptococcal infection of the central nervous system of a dog in the United Kingdom. *Journal of the Small Animal Practice*, Cambridge, v. 44, n. 9, p. 579-586, 1981.

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, 2003.

SUMMERS, B. A.; CUMMINGS, J. F.; DE LAHUNTA, A. *Veterinary Neuropathology*. St. Louis: Mosby, 1995. p. 151-171.

TABOADA, J. Micoses Sistêmicas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.) *Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato*. 5. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004. p. 478-503,

TICHES, D.; VITE, C. H.; DAYRELL-HARET, B.; STEINBERG, S. A.; GROSS, S. A Case of Canine Central Nervous System Cryptococcosis: Management with Fluconazole. *Journal of the American Hospital Association*, Philadelphia, v. 34, n. 2, p. 145-151, 1998.

WILKINSON, G. T. Cryptococcosis. In: BARLOUGH, J. E. (Ed.). *Manual of Small Animal Infectious Diseases*. Nova York: Churchill Livingstone, 1988. p. 319-326.