

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Neurocriptococose felina: revisão de literatura e relato de caso

Alec Utida Reznik

**Botucatu
2025**

ALEC UTIDA REZNIK

Neurocriptococose felina: revisão de literatura e relato de caso

Trabalho de Conclusão de Residência em Medicina Veterinária apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Botucatu, SP, para obtenção do título de Residente em Medicina Veterinária.

Área de Enfermidades Infecciosas dos Animais
Preceptor: Prof. Titular Márcio Garcia Ribeiro

**Botucatu
2025**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Reznik, Alec Utida.

Neurocriptococose felina : revisão de literatura e relato de caso / Alec Utida Reznik. - Botucatu, 2025

Trabalho acadêmico (residência - Medicina Veterinária) -
Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu

Orientador: Márcio Garcia Ribeiro

Capes: 50502034

1. Criptococose. 2. *Cryptococcus gattii*. 3. *Cryptococcus neoformans*. 4. Micoses. 5. Meningoencefalite.

Palavras-chave: Criptococose; *Cryptococcus gattii*;
Cryptococcus neoformans; Meningoencefalite; Micose.

Alec Utida Reznik

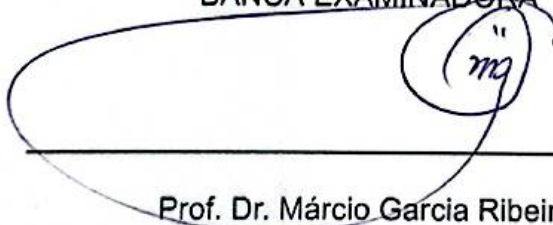
Neurocriptococose felina: revisão de literatura e relato de caso

Trabalho de Conclusão de Residência, apresentado a Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, como parte das exigências para a obtenção do título de Residente em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Enfermidades Infecciosas dos Animais

Data da defesa: 26/02/2025

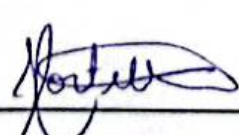
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Márcio Garcia Ribeiro



Profa. Dra. Câmila Michele Apolinário



Dr. Fábio Vinícius Ramos Portilho

Agradecimentos

Dedico a realização deste trabalho acadêmico à minha mãe Rita de Cássia, meu pai Alexandre e minha irmã Gabriela, pilares e referências eternas de toda minha jornada até aqui.

Agradeço a todos os residentes do setor de Enfermidades Infecciosas dos Animais por todo aprendizado e convivência durante os dois anos de residência, em especial ao Marcelo, que me auxiliou desde a graduação com muita paciência e carinho.

Agradeço aos meus amigos da República Bagaçu de Kana por serem minha família desde o início da graduação.

Agradeço aos professores Márcio Garcia Ribeiro, Antonio Carlos Paes e Camila Michele Apolinário pela orientação, aprendizados e compreensão durante esse período importante da minha vida.

Por fim, agradeço a todos os pacientes que tive a oportunidade e o privilégio em atender como médico veterinário.

A participação de todos foi importantíssima na minha vida. Muito obrigado!

RESUMO

A neurocriptococose é uma importante micose sistêmica de animais de companhia, cosmopolita e de potencial zoonótico causada por leveduras dos complexos *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, caracterizada por infecções com envolvimento do sistema nervoso central (SNC). A infecção nos gatos ocorre predominantemente por inalação de propágulos fúngicos presentes no ambiente, com disseminação hematogênica ou extensão direta para o SNC. Os principais fatores de virulência do patógeno estão associados à presença de cápsula polissacarídica, produção de melanina e termotolerância. Os sinais clínicos em gatos incluem várias alterações neurológicas, como ataxia, alterações de comportamento, epilepsia e cegueira, que refletem a gravidade das lesões no SNC. O diagnóstico é realizado com base nos achados clínico-epidemiológicos, citologia, histopatologia, exames moleculares, testes sorológicos e exames de imagem. O tratamento inclui antifúngicos como fluconazol, flucitosina e anfotericina B, frequentemente associado ao uso criterioso de corticosteroides em casos graves. Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, o custo elevado dos exames e o monitoramento contínuo dos animais representam desafios na abordagem dos casos. Conclui-se que o diagnóstico precoce e a terapia apropriada são essenciais no prognóstico da doença, enquanto estratégias de prevenção, incluindo manejo ambiental, podem contribuir para reduzir a incidência da criptococose em felinos. O presente estudo revisou os principais aspectos da neurocriptococose felina e relata caso atendido no setor ambulatorial de Enfermidades Infecciosas dos Animais do Hospital Veterinário da FMVZ- UNESP em Botucatu, SP.

Palavras-chave: Criptococose, *C. neoformans*, *C. gatti*, micoses sistêmicas, meningoencefalite.

ABSTRACT

Neurocryptococcosis is an important systemic mycosis of companion animals, with worldwide distribution and with zoonotic behaviour, caused by yeasts of the *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* complexes, characterized by infections with involvement of the central nervous system (CNS). Infection in cats occurs predominantly through inhalation of fungal propagules present in the environment, with hematogenous dissemination or direct extension to the CNS. The main virulence factors of the pathogen are associated with the presence of a polysaccharide capsule, melanin production and thermotolerance. Clinical signs in cats include a variety of neurological abnormalities, including ataxia, behavioral alterations, epilepsy and blindness, which reflect the severity of the lesions in the CNS. Diagnosis is based on clinical and epidemiological findings, cytology, histopathology, molecular, serological and imaging tests. Treatment includes antifungal drugs such as fluconazole, flucytosine and amphotericin B, often associated with the judicious use of corticosteroids in severe cases. Despite diagnostic and therapeutic advances, the high cost of tests and continuous monitoring of diseased animals represent challenges in approaches of cases. In conclusion early diagnosis and appropriate therapy are essential for the prognosis of the disease, while prevention strategies, including environmental management, can contribute to reducing the incidence of cryptococcosis in cats. Here, we reviewed the main aspects of feline neurocryptococcosis and report a case that arrived in the Infectious Diseases of Domestic Animals service of Veterinary Hospital at school of Veterinary Medicine and Animal Sciences, São Paulo State University - UNESP/Botucatu, SP.

Keywords: Cryptococcosis, *C. neoformans*, *C. gatti*, systemic mycoses, meningoencephalitis.

Sumário

1.	INTRODUÇÃO	8
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	9
2.1	Etioepidemiologia.....	9
2.2	Patogenia.....	10
2.3	Manifestações clínicas	12
2.4	Diagnóstico.....	13
2.4.1	Análise do Líquido Cefalorraquidiano	13
2.4.2	Diagnóstico Microbiológico	13
2.4.3	Histopatologia	14
2.4.4	Diagnóstico por Imagem	14
2.4.5	Aglutinação em Látex.....	15
2.5	Tratamento	15
2.6	Profilaxia e Saúde Pública	16
3	RELATO DE CASO.....	17
4	DISCUSSÃO	21
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

1. INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença fúngica cosmopolita, potencialmente fatal, que acomete humanos, animais domésticos, silvestres e marinhos. É causada por agentes dos complexos *C. neoformans* e *C. gatti*, considerada a principal micose sistêmica em gatos, acometendo oito vezes mais os felinos domésticos comparativamente aos cães (SYKES; GREENE, 2023).

A transmissão ocorre por inalação de propágulos fúngicos, associados frequentemente a ambientes com acúmulo de fezes de aves, causando infecção inicial no trato respiratório superior e com potencial de disseminação para pulmões, sistema nervoso central (SNC), olhos, pele e outros órgãos (OLIVEIRA et al., 2024). Nos felinos, a doença apresenta predileção pelo SNC e cursa frequentemente com meningoencefalite, provocando sinais neurológicos variados, dependendo da gravidade e extensão da infecção (SYKES et al., 2010).

O diagnóstico da doença é multifacetado e se baseia na identificação das leveduras encapsuladas em amostras clínicas *in vivo* e *post mortem*, com base em exames citológicos, histopatológicos, moleculares e análise de líquido cefalorraquidiano (LCR). Além disso, exames de imagem e testes sorológicos também devem ser considerados no diagnóstico (OLIVEIRA et al., 2024).

O tratamento é prolongado, com antifúngicos em associação ou monoterapia e o prognóstico varia de acordo com a apresentação da doença, considerado reservado em casos envolvendo o SNC (BOSCO, 2016).

Neste cenário, o presente estudo revisou os principais aspectos da neurocriptococose em gatos e relata caso atendido no setor ambulatorial de Enfermidades Infecciosas dos Animais do Hospital Veterinário da FMVZ-UNESP, Botucatu, SP.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Etioepidemiologia

A criptococose nos felinos é causada pelo fungo leveduriforme do gênero *Cryptococcus* (KURTZMAN et al., 2011). Recentemente, foi proposta a inclusão de novas espécies, baseado em análises moleculares por sequenciamento do gene 18S rRNA, mas que também diferem em aspectos bioquímicos, ecológicos e antigênicos. Assim, oito novas espécies e variedades foram adicionadas ao gênero *Cryptococcus*, que contém mais de 70 espécies conhecidas (KWONG CHUNG et al. 1982; QUEIROZ et al., 2008; ASHTON et al. 2018). De interesse na clínica de felinos, as espécies *C. neoformans* e *C. gattii* são consideradas patogênicas e de maior relevância (REAGAN, KROCKENBERGER, SYKES, 2023).

O agente apresenta duas formas clássicas de vida, a ambiental e a leveduriforme. A forma de basidiósporos consiste no estágio de vida ambiental filamentosa do fungo, que se multiplica de forma sexuada. Essas estruturas são encontradas em cascas de árvores em decomposição e locais com acúmulo de dejetos aviários (eucaliptos, pombais) e de quirópteros (cavernas), pela capacidade do fungo em produzir lacase (ABEGG et al. 2006; BALTAZAR e RIBEIRO, 2008; TENCATE et al. 2012).

Leveduras de *Cryptococcus* são geradas a partir da entrada no organismo hospedeiro pelos basidiósporos, que comumente ocorre pela via inalatória. Possui formato oval e com cápsula espessa, composta quase que em sua totalidade por glicopeptídeos (glucuronoxilomanano) essencial para a evasão do sistema imune e resistência a adversidades ambientais, como a dessecação. Além disso, é conhecida como a forma infecciosa do patógeno e, portanto, encontrada majoritariamente em animais e humanos infectados (QUINN et al 2011; BOSCO, 2016).

Após a infecção de mamíferos, as leveduras se multiplicam assexuadamente por brotamento. Em seguida, se disseminam por todo organismo por via

hemolinfática, com capacidade de invasão da barreira hematoencefálica, colonização do sistema nervoso central, causando meningoencefalite (BOSCO, 2016). A espécie felina é a mais suscetível à infecção quando comparada aos outros mamíferos. A ocorrência da enfermidade apresenta maior prevalência em felinos jovens, com média de seis anos e machos com acesso à rua. No entanto, aparentemente não existe predisposição racial na ocorrência das infecções. Ainda, não foi observado que gatos infectados com o vírus da imunodeficiência felina (FIV) e vírus da leucemia viral felina (FeLV) apresentem maior susceptibilidade às infecções criptocócicas, embora seja referida maior dificuldade de tratamento nos casos de coinfeções (QUEIROZ et al. 2008). Outro fator agravante da enfermidade, e que favorece a disseminação sistêmica de leveduras, é a administração crônica de glicocorticoides (REAGAN, KROCKENBERGER, SYKES, 2023).

A criptococose apresenta distribuição mundial, incluindo no Brasil, porém, com predomínio na Austrália, compreendendo a maioria dos casos em humanos e animais (LAZERA et al. 2000; O'BRIEN et al. 2004; REFOGO et al. 2008). Enquanto *C. neoformans* está relacionado com a habitação em guano de aves, devido a alta concentração de compostos nitrogenados, essenciais para seu metabolismo, *C. gatti* está relacionado com a contaminação de madeira em decomposição (RIBAS, BAEZA, RIBEIRO, 2011). Devido a facilidade de aerossolização de estruturas miceliais e leveduriformes do patógeno no ambiente, ambas espécies apresentam a via inalatória como a principal via de em mamíferos, fato que justifica os quadros respiratórios da criptococose (VIEILLE et al. 2018; SCHLACKS et al. 2021).

2.2 Patogenia

A patogênese da criptococose depende da carga infectante do patógeno, da virulência do isolado de *Cryptococcus* e da imunidade do hospedeiro. A infecção inicial ocorre principalmente por inalação de propágulos, como basidiósporos e leveduras dessecadas, colonizando a cavidade nasal e os seios paranasais, podendo

permanecer restrito ao sítio inicial de infecção, formar lesões localizadas ou disseminar-se para linfonodos e outros órgãos, incluindo o SNC (SYKES; GREENE, 2023). No ambiente, a levedura apresenta tamanho e cápsula reduzidos, o que favorece a aerossolização e inalação pelos animais (BOSCO, 2016).

A cápsula polissacarídica é o principal fator de virulência de *Cryptococcus*, composta predominantemente por glucuronoxilomanana (GXM). Essa estrutura impede a fagocitose por macrófagos, reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias e suprime a resposta imunológica mediada por células T. Além disso, esta levedura produz melanina, que atua como antioxidante, conferindo proteção contra espécies reativas de oxigênio geradas pelo hospedeiro (MÜLLER, 2017). Outros fatores de virulência incluem produção de fosfolipases, proteases, manitol e termotolerância a 37°C, o que possibilita ao patógeno a multiplicação no tecido do hospedeiro nesta temperatura (BOSCO, 2016).

A patogenia da criptococose no SNC dos animais não está completamente elucidada, porém alguns mecanismos parecem semelhantes à disseminação nos humanos (AL-HUTHAIFI et al., 2024). A invasão da levedura pode ocorrer de forma direta, por lesão na placa cribiforme ou por via hematogena, atravessando a barreira hematoencefálica (BHE), na infecção disseminada. A passagem pela BHE ocorre de três principais modos: 1) mecanismo “cavalo de tróia”, no qual a levedura é fagocitada e disseminada dentro de macrófagos e monócitos, 2) travessia paracelular, onde o agente atravessa entre as células endoteliais lesionadas diretamente ao SNC, 3) transcitose, atravessando as células endoteliais pelo mecanismo de endocitose (SYKES; GREENE, 2023).

Meningite e meningoencefalite são as principais manifestações da neurocriptococose em gatos. Ao atingir o SNC, as leveduras induzem a formação de granulomas, causando lesões focais, multifocais ou difusas. Os sinais clínicos variam de acordo com a neurolocalização, tamanho e extensão da lesão, nível de inflamação, edema perilesional e necrose tecidual (OLIVEIRA et al., 2024). O principal mecanismo da lesão é a morte celular, provavelmente causada por atrofia secundária devido à distorção e compressão tecidual decorrentes da expansão de

cistos e granulomas de *Cryptococcus* no parênquima cerebral (RODRIGUES et al., 2020).

Frequentemente a criptococose se dissemina pelo nervo óptico após a invasão do SNC, podendo causar neurite óptica, coriorretinite granulomatosa, hemorragia retiniana, papiledema e uveíte (BOSCO, 2016).

2.3 Manifestações clínicas

O período de incubação pode variar de meses a anos e, em muitos casos, os animais apresentam infecções subclínicas por longos períodos, com reativação posterior por condições imunossupressoras, como estresse, coinfeções com retrovírus felinos ou uso de medicamentos (corticóides) (PENNISI et al., 2013).

Em gatos, os sinais clínicos neurológicos são variáveis de acordo com a localização da lesão no SNC, incluindo depressão, alterações de comportamento, epilepsia, andar em círculos, ataxia, paralisia, paresia, déficits proprioceptivos e de postura, tremores, *head tilt*, algia à palpação epaxial, nistagmo, midríase bilateral hipo ou irresponsiva e cegueira. A ocorrência de alterações oculares é um importante indício de acometimento do SNC, porém pode indicar infecção primária (BOSCO, 2016 e SYKES; GREENE, 2023).

Estudo realizado na Austrália com gatos acometidos pela neurocriptococose descreveu que os principais sinais neurológicos foram, em ordem decrescente, reflexo de ameaça diminuído, alterações de comportamento, alterações em deambulação (incluindo ataxia, paresia e paralisia) e tremores. Nesse mesmo estudo, foram identificadas lesões em SNC de gatos sem manifestações neurológicas, utilizando a ressonância magnética e tomografia, indicando que a ausência aparente de sinais neurológicos não exclui a possibilidade de acometimento de SNC em animais com clínica respiratória (JACOBSON et al., 2023).

2.4 Diagnóstico

O diagnóstico precoce é essencial para prevenir a progressão da infecção e melhorar o prognóstico, especialmente devido à predileção do fungo pelo sistema nervoso central (SNC). Muitas vezes, a confirmação da doença em tecidos nervosos pode ser desafiadora, devido à necessidade de coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) (para análise proteica e de celuridade, cultivo e diagnóstico molecular) e exames de imagem avançada, como ressonância magnética e tomografia computadorizada para investigação de lesões (JACOBSON et al., 2023).

2.4.1 Análise do Líquido Cefalorraquidiano

A análise do LCR pode revelar aumento na concentração de proteínas (geralmente entre 10 e 140mg/dL). A contagem de leucócitos pode variar entre 2 a 1.000 céls/uL e pleocitose variada, com neutrófilos e células mononucleares em maiores concentrações. As leveduras são visíveis na maioria dos casos de neurocriptococose, porém a ausência dessas estruturas não exclui o diagnóstico, requerendo outras alternativas diagnósticas para confirmação (SYKES; GREENE, 2023). A coleta do LCR é um procedimento invasivo, delicado e necessita de anestesia geral. Devido à presença de massas, aumento da pressão intracraniana e consequente risco de herniação cerebral e lesão em tecidos nobres, muitos animais com neurocriptococose apresentam piora no quadro neurológico após o procedimento, que é indicado apenas quando o diagnóstico não foi atingido por outros métodos (SYKES, 2010).

2.4.2 Diagnóstico Microbiológico

Diagnóstico por exame microscópico obtido de materiais clínicos (LCR, escarro, lavado traqueobrônquico e citologia aspirativa de nódulos) é realizado com frequência na rotina e consiste na visualização de leveduras encapsuladas que apresentam tamanhos variáveis, com ausência de hifas ou pseudohifas e, frequentemente, com brotamentos estreitos (BOSCO, 2016). As colorações de Romanowski, Gram e azul de algodão geralmente são efetivas para visualização da levedura, porém a adição de contraste com tinta da China ou nanquim, facilitam a visualização de cápsula espessa, característica de *Cryptococcus*. Apesar do exame de citologia ser sensível e específico, resultados negativos não excluem a possibilidade da doença e outras alternativas diagnósticas devem ser consideradas (SYKES; GREENE, 2023).

O cultivo micológico deve ser realizado mesmo com resultados de exame citológico negativos. A cultura é realizada em ágar Sabouraud 2% sem ciclohexamida a 37°C, com isolamento de colônias em 3 a 5 dias, de coloração creme e aspecto mucoso. É recomendado o cultivo em meio Niger seed-agar (NSA), pois as colônias de *Cryptococcus* sp. adquirem coloração acastanhada pela síntese de pigmento melanínico, diferenciando-as de outras leveduras (BOSCO, 2016). Caso disponível, o cultivo em meio canavanina-glicina-azul de bromotimol possibilita a diferenciação entre *C. neoformans* e *C. gatti*. Este último, é isolado no meio pois é resistente à canavanina e, o uso da glicina altera o pH do meio, produzindo amônia e conferindo ao meio coloração azul. (KLEIN et al., 2009).

2.4.3 Histopatologia

A histopatologia, realizada com amostras obtidas de biópsias excisionais ou necropsia, é um método diagnóstico eficaz. Além de identificar as leveduras, possibilita avaliar a relação do patógeno com tecidos adjacentes, bem como a resposta inflamatória diante da infecção, que pode servir para avaliar o prognóstico (OLIVEIRA et al., 2024).

2.4.4 Diagnóstico por Imagem

A ressonância magnética é mais sensível na identificação de lesões por *Cryptococcus* comparada à tomografia computadorizada em pacientes humanos e, portanto, assume-se que o mesmo seja válido para animais (PERFECT, 2010). É uma técnica indispensável para observar alterações estruturais no SNC, como granulomas, hidrocefalia e atrofia cerebral, além de possibilitar melhor planejamento terapêutico e risco de complicações. Porém, apresenta alto custo financeiro e exige anestesia geral, fato que pode prejudicar pacientes debilitados, além

da disponibilidade dos equipamentos estarem restritos em universidades ou grandes centros de diagnóstico veterinário (JACOBSON et al., 2024).

2.4.5 Aglutinação em Látex

O teste de antígeno criptocócico por látex possibilita a detecção da criptococose de forma rápida, utilizando soro e LCR. Possui alta sensibilidade e especificidade e serve na monitoração terapêutica pela reavaliação dos títulos durante o tratamento, além de avaliar possíveis recidivas (SYKES; GREENE, 2023).

2.5 Tratamento

O tratamento da criptococose com acometimento do SNC em gatos constitui grande desafio. O prognóstico é reservado e são necessários tratamentos por longos períodos, que variam de meses a anos, e devem ser mantidos mesmo após resolução dos sinais clínicos (BOSCO 2016). O custo dos medicamentos e exames, a necessidade de visitas recorrentes ao médico veterinário e a administração de fármacos regularmente por parte dos tutores configuram as preocupações mais comuns durante o tratamento (SYKES; GREENE, 2023).

Não existe consenso sobre a terapêutica específica da neurocriptococose. A terapia antifúngica é baseada na utilização de fármacos que possuem boa penetração no SNC, como fluconazol e flucitosina (RODRIGUES et al., 2020). Porém, devido à BHE estar comprometida em muitos casos, há sucesso terapêutico utilizando itraconazol, cetoconazol e anfotericina B, esta última considerada o fármaco mais eficaz diante de *Cryptococcus*, embora seja de fraca penetração no SNC (SYKES; GREENE, 2023).

A combinação de anfotericina B e flucitosina (250mg/animal, por via oral, a cada 8 horas) é considerada a terapia ideal em casos neurológicos e tem mostrado eficácia superior em comparação ao uso isolado de antifúngicos, principalmente em casos em que se observam granulomas extensos no SNC, dificultando a ação do medicamento. Entretanto, a anfotericina B apresenta nefrotoxicidade e o uso deve ser interrompido caso ocorra azotemia. Além disso, o

alto custo e a limitada disponibilidade da flucitosina em algumas regiões podem restringir o uso na prática clínica (BRITO-SANTOS et al., 2019, SYKES; GREENE, 2023).

Atualmente, o fármaco de primeira escolha é o fluconazol, porém o seu uso como monoterapia não representa o tratamento mais indicado para casos graves. No entanto, foi obtido sucesso terapêutico na dose de 0,5mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, em caso de meningoencefalite em gato proveniente de Porto Alegre-RS (RODRIGUES et al., 2020). A resistência fúngica *in vivo* ao fluconazol foi descrita em caso recidivante, alertando para a necessidade de monitoração terapêutica recorrente (SYKES et al., 2016).

O uso de corticoides em doses baixas pode ser benéfico, no intuito de diminuir a inflamação em casos graves, porém o uso deve ser restrito ao início do tratamento para evitar imunossupressão (OLIVEIRA et al., 2024).

2.6 Profilaxia e Saúde Pública

Não existem relatos da transmissão zoonótica da doença, tanto de animal-animal, quanto animal-humano. Portanto, os gatos atuam como sentinelas da doença, indicando frequentemente a presença de fontes de infecção no ambiente, como fezes de pombos e árvores contaminadas (SYKES, 2023). Recomenda-se, de forma geral, manter os gatos domiciliados, diminuindo os riscos de contato com *Cryptococcus* sp., ou com agentes etiológicos de outras doenças, principalmente retrovíroses (BOSCO, 2016).

Processos de urbanização e desmatamento têm intensificado a exposição ao patógeno, particularmente em regiões tropicais e subtropicais, resultando em risco tanto à saúde humana quanto animal (PENNISI et al., 2013).

A remoção inadequada de fezes de aves e a falta de manejo ambiental são fatores críticos que perpetuam a disseminação do fungo. Assim, a adoção de práticas de saneamento adequadas e a educação continuada da população em relação a posse responsável são elementos-chave na profilaxia da criptococose (DE SOUZA FRANCO et al., 2019).

3 RELATO DE CASO

Foi atendido no setor ambulatorial de Enfermidades Infecciosas dos Animais, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP, Botucatu, SP, felino sem raça definida, macho, castrado, 3kg, 4 anos de idade, com queixa, há quatro dias, de apatia, hiporexia e dificuldade de deambulação notada em membros pélvicos. Ainda, os tutores relataram que o comportamento do animal mudou, tornando-se mais dócil após início de demais sinais clínicos.

O animal era proveniente de área urbana da cidade de Botucatu, SP, com livre acesso à rua, não testado para os vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e Leucemia Felina (FeLV). Possuía quatro contactantes felinos aparentemente hígidos. Na anamnese, os tutores relataram que o domicílio possuía área aberta com presença de aves de vida livre, principalmente pombos, com acúmulo de fezes destas aves no solo.

Ao exame clínico, o animal apresentava leve crepitação pulmonar em lobos craniais, mediais e caudais bilateralmente à auscultação, enquanto os demais parâmetros vitais encontravam-se dentro da normalidade para a espécie. No exame neurológico, apresentava nível de consciência preservado, ataxia, propriocepção reduzida de membro pélvico (MP) direito, preservada em MP esquerdo, sensibilidade superficial preservada, reflexos patelares normais, resposta de retirada normal, dor epaxial moderada em região lombossacra, reflexo cutâneo preservado e algia em palpação de articulação coxofemoral.

Foram realizados exames hematológicos e bioquímicas séricas para avaliação de enzimas hepáticas e função renal, que não apresentaram alterações. Foram realizadas radiografias de tórax, pelve e articulação tibiotársica esquerda, as duas últimas sem alterações. A radiografia torácica revelou inúmeras áreas nodulares de radiopacidade de tecidos moles por todos os lobos pulmonares, sugestivas de processos neoplásicos ou infecciosos (Figura 1).

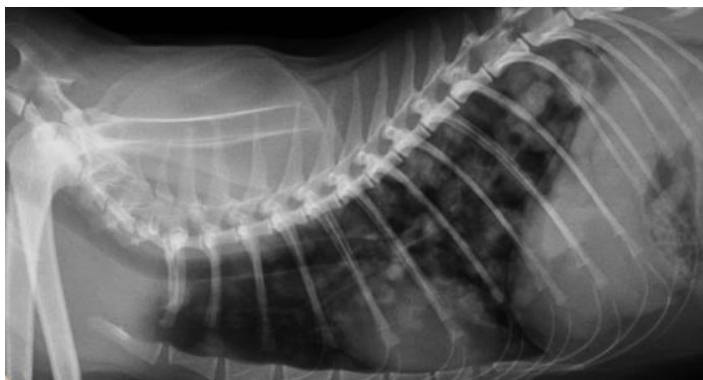


Figura 1. Radiografia torácica revelando áreas radiopacas (nódulos em infecção por *Cryptococcus* sp.) em gato. Fonte: Diagnóstico por Imagem FMVZ UNESP Botucatu, SP.

Diante da suspeita de neoplasia, o animal retornou no dia seguinte para realização de PCR de DNA proviral para FIV e FeLV (ambos negativos) e ultrassonografia abdominal para investigar presença de metástase, com resultado negativo. Devido ao quadro de hiporexia, foi admitido nos dias seguintes em internação diurna e submetido à fluidoterapia intravenosa com solução Ringer Lactato (3ml/kg/h) e à terapêutica com cloridrato de ondansetrona (1mg/kg, a cada 12 horas, via intravenosa), omeprazol (1mg/kg, via intravenosa, a cada 12 horas), dipirona (25mg/kg, via intravenosa, a cada 24 horas), gabapentina (10mg/kg, via oral, a cada 12 horas) e mirtazapina (2mg/kg, via oral, a cada 48 horas).

No terceiro dia, os tutores referiram três episódios de êmese em domicílio, além de hiporexia. Após as medicações intravenosas supracitadas, o animal aceitou alimentação com sachê em internação. No quarto dia, os tutores notaram o animal mais ativo e alerta, alimentando-se com apetite, porém com piora no quadro neurológico. Na reavaliação clínica, apresentava ataxia moderada, dificuldade de se manter em estação, midríase bilateral não responsiva, ausência de propriocepção em MP direito e reduzida em MP esquerdo.

No quinto dia, devido à evolução do quadro neurológico, foi realizado procedimento de citologia aspirativa guiada por ultrassom dos nódulos pulmonares e as amostras obtidas foram enviadas para o Serviço de Patologia e Laboratório de Diagnóstico Microbiológico, ambos da FMVZ UNESP/Botucatu, SP.

À microscopia direta, nas colorações de PAS, nanquim e azul de algodão, foram visualizadas inúmeras leveduras com cápsula espessa associadas a discreto infiltrado inflamatório, compatíveis com *Cryptococcus* sp (Figura 2A e B). A amostra foi submetida ao cultivo microbiológico em ágar Sabouraud a 37°C, com isolamento em 48 h de colônias de 1 a 2 mm de diâmetro, coloração creme, brilhantes e de consistência mucosa. Ao exame microscópico, foram visualizadas leveduras com cápsulas evidentes, porém menos espessas comparadas às amostras visualizadas da citologia aspirativa (Figura 3A e B).

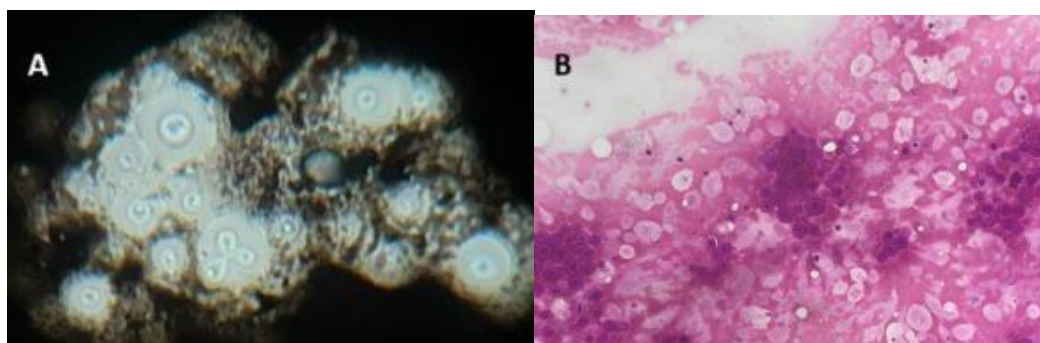


Figura 2. Leveduras encapsuladas em amostras obtidas por citologia de nódulos pulmonares de gato. **A.** Coloração de tinta de nanquim. **B.** PAS contracorado com hematoxilina e eosina.

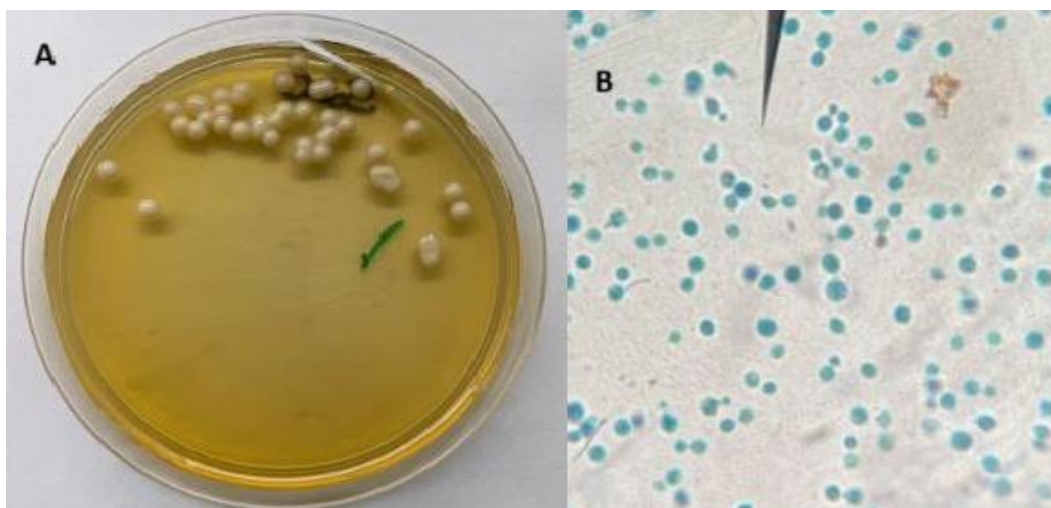


Figura 3. **A.** Colônias de *Cryptococcus* sp. em meio Sabouraud. **B.** Leveduras na coloração azul de algodão.

Com base nos exames diagnósticos supracitados, foi iniciado tratamento para criptococose, com suspeita de envolvimento de SNC. Assim, foi adicionado ao protocolo o antifúngico fluconazol (50 mg/animal, via intravenosa, a cada 24 horas). O animal também foi avaliado no setor de Oftalmologia da FMVZ, com diagnóstico de coriorretinite fúngica bilateral.

No sexto dia, foi notada midríase persistente, cegueira bilateral e o animal evoluiu para apatia, anorexia e piora em crepitação pulmonar. Foi aumentada a dosagem de fluconazol para 100 mg/animal, a cada 24 horas.

No sétimo dia, o animal apresentava baixa amplitude respiratória. Devido à persistência em anorexia, foi realizado acesso de sonda esofágica para alimentação enteral. Em radiografia torácica, para confirmação do posicionamento da sonda, foi notado pneumotórax bilateral, e foi realizada toracocentese, com drenagem de aproximadamente 200ml em ambos os hemitórax, com melhora em padrão respiratório após o procedimento.

Nos dois dias subsequentes, o animal retornou novamente com baixa amplitude respiratória. Foram repetidas radiografias torácicas, que revelaram pneumotórax bilateral, com maior deslocamento dorsal da silhueta cardíaca. Foram realizadas novas toracocenteses, com drenagem de aproximadamente 250 [mL de ambos os hemitórax, em intervalo de 24 horas. A anorexia persistiu e a alimentação foi realizada exclusivamente de forma enteral.

No décimo dia, o animal retornou com piora no quadro geral. Apresentava estado de consciência deprimido, decúbito lateral e irresponsivo ao ambiente. Devido à piora e prognóstico desfavorável, os tutores optaram por realização da eutanásia.

A necropsia no serviço de Patologia da FMVZ-UNESP/ Botucatu, SP, revelou alterações em pulmões, cavidade nasal, SNC e olhos. Microscopicamente, foi observada pneumonia linfoplasmocítica, histiocítica, multifocal acentuada; rinite granulomatosa difusa acentuada; meningoencefalite linfoplasmocítica, histiocítica, multifocal e acentuada (Figura 4A e B); meningite granulomatosa, moderada e difusa em nervo óptico e edema cerebral. Em todos os órgãos supracitados foram

encontradas estruturas compatíveis com leveduras encapsuladas, sugestivas de *Cryptococcus*, utilizando as colorações de PAS e Grocott.

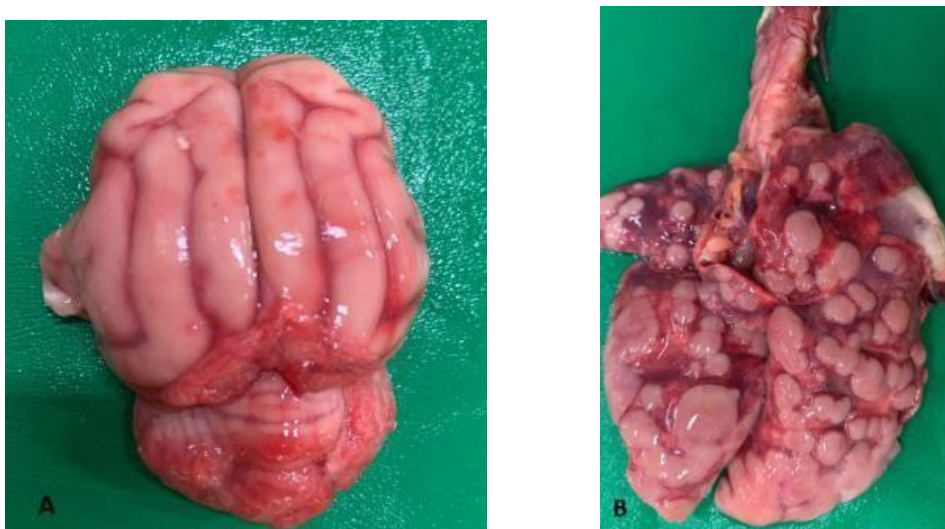


Figura 4. Achados de necropsia em neurocriptococose felina: **A.** Encéfalo com espessura de meninges e congestão de vasos leptomeníngeos. **B.** pulmões com pneumonia linfoplasmocítica multifocal por *Cryptococcus* sp.

4 DISCUSSÃO

No caso relatado não foi possível confirmar a presença de *Cryptococcus* sp. no SNC *ante mortem*. Porém, a suspeita de acometimento neurológico foi baseada nos achados clínico-epidemiológicos e pela presença confirmada de leveduras em sistema respiratório, principal via de disseminação do patógeno para o SNC (SIVIERO et al., 2023).

O livre acesso do animal a local com acúmulo de fezes no ambiente provenientes de pombos e outras aves sugere a provável infecção a partir do ambiente, alertando também para o risco dos tutores e reflexos em Saúde Pública. Entretanto, não é possível descartar que o animal possa ter entrado em contato com basidiospóros ou leveduras em outro local (árvores ou solo) visto que possuía acesso ilimitado à rua (REIS et al., 2021).

O exame de PCR negativo para FIV e FeLV descarta a imunossupressão causada por essas doenças, fato que concorda com estudos similares que não observaram diferença de prevalência de criptococose entre populações infectadas ou não para retrovíroses (JACOBSON et al., 2023; TRIVEDI et al., 2011).

O contraste entre a clínica respiratória branda e os achados pulmonares graves em radiografia e necropsia no primeiro atendimento, podem indicar que a doença havia se instalado há semanas ou meses antes do atendimento veterinário, sem sinais clínicos evidentes, até início dos sinais neurológicos, que chamaram a atenção dos tutores. Tal fato pode ter contribuído para o diagnóstico tardio e, conseqüentemente, da instituição do tratamento, piorando o prognóstico. Nos casos envolvendo o SNC o prognóstico é reservado, e o diagnóstico precoce aumenta a probabilidade de sucesso terapêutico (JACOBSON et al., 2023).

Devido a questões econômicas dos tutores, não foi realizado diagnóstico molecular do patógeno. A confirmação da espécie e tipo genético de *Cryptococcus* utilizando a espectrometria de massas ou outros métodos moleculares contribuem para a melhor compreensão de aspectos da epidemiologia da criptococose e sua relação com o quadro clínico do animal (LI et al., 2020).

Os sinais neurológicos e achados de necropsia no caso relatado, assim como a cegueira e midríase persistente bilateral, conseqüentes de neurite óptica e coriorretinite, são achados frequentes na criptococose com acometimento neurológico e disseminado para vias oculares. A algia à palpação de articulação coxofemoral pode ser consequência de artrite criptocócica (SYKES, 2023).

A origem do pneumotórax não foi elucidada e não há relatos na literatura descrevendo sinal clínico similar, embora seja possível o rompimento de granulomas pulmonares, dado o acometimento difuso do tecido pulmonar.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os gatos atuam como sentinelas da criptococose e são a espécie doméstica mais afetada pela doença, alertando para os riscos em saúde humana. A medida mais eficaz para a diminuição dos casos da doença em felinos é a conscientização de tutores sobre a posse responsável de animais, limitando o acesso dos animais à

rua e locais com presença de fezes de aves, árvores e material orgânico em decomposição.

Novos estudos que investiguem fatores de virulência, resposta imunológica do hospedeiro e novas abordagens diagnósticas e terapêuticas são necessários para oferecer subsídios às ações de prevenção, controle e tratamento da neurocriptococose felina.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE/GG, M.A.; CELLA, F.L.; FAGANELLO, J. et al. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* isolated from the excreta of psittaciformes in a southern Brazilian zoological garden. *Mycopathologia*, v. 161, p. 83-91, 2006.

AL-HUTHAIFI, A. M. et al. Mechanisms and virulence factors of *Cryptococcus neoformans* dissemination to the central nervous system. *Journal of Fungi*, v. 10, n. 8, p. 586, 17 ago. 2024.

ASHTON, P. M.; THANH, L. T.; TRIEU, P. H. et al. Genomics of *Cryptococcus neoformans*. *BioRxiv*, 2018.

BALTAZAR, L.M.; RIBEIRO, M.A. Primeiro isolamento ambiental de *Cryptococcus gattii* no Estado do Espírito Santo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 5, p. 449-453, 2008.

BRITO-SANTOS, F. et al. Cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii* VGII in southeast Brazil: The one health approach revealing a possible role for domestic cats. *Medical Mycology Case Reports*, v. 24, p. 61–64, jun. 2019.

JACOBSON, E. et al. Brain magnetic resonance imaging and computed tomography findings in cats and dogs with central nervous system cryptococcosis in Australia: 23 cases (2009–2020). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 262, n. 4, p. 1–12, 1 abr. 2024.

JACOBSON, E. et al. Clinical features, outcomes, and long-term survival times of cats and dogs with central nervous system cryptococcosis in Australia: 50 cases (2000–2020). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 261, n. 2, p. 246–257, 1 fev. 2023.

KASSI, F. K. et al. Cryptococcus genetic diversity and mixed infections in Ivorian HIV patients: A follow-up study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 13, n. 11, p. e0007812, 18 nov. 2019.

KLEIN, K. R. et al. Identification of *Cryptococcus gattii* by use of l-canavanine glycine bromothymol blue medium and DNA sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 47, n. 11, p. 3669–3672, nov. 2009.

KWON-CHUNG, K.J.; POLACHEK, I.; BENNETT, J.E. Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotype B and C). *Journal of Clinical Microbiology*, v. 15, p. 535-537, 1982.

KURTZMAN, C.P.; FELL, J.W.; BOEKHOUT, T. *Cryptococcus*. In: *The yeasts: a taxonomic study*. 5. ed. New York: ACM Press, 2011. p. 1661-1662.

LAZERA, M.S.; SALMITO-CAVALCANTI, M.A.; LONDERO, A.T. et al. Possible primary ecological niche of *Cryptococcus neoformans*. *Medical Mycology*, v. 38, p. 379-383, 2000.

LI, Y. et al. Microbiological, epidemiological, and clinical characteristics of patients with cryptococcal meningitis at a tertiary hospital in China: A 6-year retrospective analysis. *Frontiers in Microbiology*, v. 11, p. 1837, 29 jul. 2020.

MÜLLER, M.; NISHIZAWA, M. A criptococose e sua importância na medicina veterinária. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, v. 15, n. 1, p. 24-29, 2017.

OLIVEIRA, M. D. et al. Neurocryptococcosis in dogs and cats: Anatomopathological and fungal morphological aspects in a case series. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 44, p. e07447, 2024.

PENNISI, M. G. et al. Cryptococcosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 15, n. 7, p. 611–618, jul. 2013.

PERFECT, J.R. *Cryptococcus neoformans*. In: MANDELL, G.L.; BENNET, J.E.; DOLIN, R. (eds.). *Mandell, Douglas, and Benne's principles and practice of infectious diseases*. 7. ed. Elsevier, 2010. p. 3287–3303.

REFOJO, N.; PERROTA, M.; BRUDNY, R. et al. Isolation of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* from trunk hollows of living trees in Buenos Aires City, Argentina. *Medical Mycology*, v. 47, p. 1-8, 2008.

REIS, R. S. et al. *Cryptococcus neoformans* VNII as the main cause of cryptococcosis in domestic cats from Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Fungi*, v. 7, n. 11, p. 980, 18 nov. 2021.

RODRIGUES, R. et al. Cats with central nervous system cryptococcosis. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 48, 23 jan. 2020.

SCHLACKS, S.; BOOZER, T.; DIAL, S. et al. CT identifies pulmonary cryptococcosis in a domestic feline. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 62, p. E54–E57, 2021.

SIVIERO, A. S. et al. Meningoencephalomyelitis and pneumonia caused by *Cryptococcus* spp. in a cat - case report. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 75, n. 5, p. 941–946, out. 2023.

SYKES, J. E. et al. Clinical signs, imaging features, neuropathology, and outcome in cats and dogs with central nervous system cryptococcosis from California. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 24, n. 6, p. 1427–1438, 2010.

SYKES, J. E. et al. In vivo development of fluconazole resistance in serial *Cryptococcus gattii* isolates from a cat. *Medical Mycology*, p. myw104, 7 out. 2016.

SYKES, J. E.; GREENE, C. E. (eds.). *Greene's infectious diseases of the dog and cat*. 5. ed. London; New York: Elsevier, 2023.

TENCATE, L.N.; TAPARO, C.V.; CARVALHO, C. et al. Estudo da microbiota fúngica gastrintestinal de morcegos da região noroeste do estado de São Paulo. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 49, p. 146-152, 2012.

TRIVEDI, S. R. et al. Clinical features and epidemiology of cryptococcosis in cats and dogs in California: 93 cases (1988–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 239, n. 3, p. 357–369, 1 ago. 2011.

VIEILLE, P.; CRUZ, R.; LEON, P. et al. Isolation of *Cryptococcus gattii* VGIII from feline nasal injury. *Medical Mycology Case Reports*, v. 22, p. 55–57, 2018.