

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo deste
trabalho será disponibilizado
somente a partir de 24/02/2027.

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

Relato de Caso: Detecção e isolamento de *Cryptococcus gattii* em encéfalo de equídeo encaminhado para Diagnóstico de Raiva

Bruna Nobre de Souza

Botucatu

2025

BRUNA NOBRE DE SOUZA

Relato de Caso: Detecção e isolamento de *Cryptococcus gattii* em encéfalo de equídeo encaminhado para Diagnóstico de Raiva

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 Zoonoses

Preceptor: Dr. Prof. Felipe Fornazari

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

Souza, Bruna Nobre de.

Relato de caso: detecção e isolamento de *Cryptococcus gattii* em encéfalo de equideo encaminhado para diagnóstico de raiva / Bruna Nobre de Souza. - Botucatu, 2025.

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

Orientador: Felipe Fornazari
Capes: 50500007

1. Camundongos. 2. Leveduras. 3. Inoculação. 4. Equinos.
5. *Cryptococcus gattii*. 6. Modelos animais.

BRUNA NOBRE DE SOUZA

**Relato de Caso: Detecção e isolamento de *Cryptococcus gattii* em encéfalo de equídeo
encaminhado para Diagnóstico de Raiva**

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: Zoonoses

Data da defesa: 24/02/2025

BANCA EXAMINADORA

(Dr. Prof. Felipe Fornazari)
UNESP - FMVZ/Botucatu

(Dr. Prof. Hélio Langoni)
UNESP - FMVZ/Botucatu

(Prof(a). Dr(a). Simone Baldini Lucheis)
UNESP - FMVZ/Botucatu

DE SOUZA, BRUNA NOBRE. Relato de Caso: Detecção e isolamento de *Cryptococcus gattii* em encéfalo de equídeo encaminhado para Diagnóstico de Raiva. Botucatu, 2025, 20p. Trabalho de conclusão de Residência em Medicina Veterinária (área de concentração: Zoonoses) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

O presente estudo revisa os principais aspectos da criptococose e apresenta um caso raro de detecção e isolamento de *Cryptococcus gattii* durante o diagnóstico laboratorial da raiva numa amostra encefálica de muar, no Laboratório de Diagnóstico de Zoonoses da FMVZ, UNESP, Botucatu/SP. Tanto a Reação de Imunofluorescência Direta (IFD), quanto a Prova Biológica, resultaram em negativo para a detecção do vírus da raiva. Contudo, na IFD, durante a análise no microscópio de imunofluorescência, foram identificadas estruturas fluorescentes, análogas a brotamento de leveduras, e na prova biológica, quatro, dos cinco camundongos inoculados, apresentaram macrocefalia com progressão gradual, além de outras alterações neurológicas. Com o intuito de concluir o diagnóstico da prova biológica por meio da IFD, foram preparadas lâminas dos encéfalos dos camundongos. Nessas, identificou-se estruturas compatíveis com brotamento de leveduras, semelhantes às observadas nas lâminas de IFD do encéfalo do muar. A necropsia dos camundongos constatou meningoencefalopatia multifocal acentuada, associada a formações leveduriformes, compatíveis com estruturas fúngicas sugestivas de *Cryptococcus spp.* O líquido do muar e os encéfalos dos camundongos, utilizados na prova biológica, foram submetidos ao cultivo microbiológico, com o objetivo de identificar a espécie fúngica. As culturas produzidas foram coletadas e encaminhadas ao teste diagnóstico MALDI-TOF, a qual determinou que tratavam-se de colônias de *Cryptococcus gattii*.

Palavras-chaves: Camundongos; leveduras; inoculação intracerebral; modelo experimental; prova biológica.

DE SOUZA, BRUNA NOBRE. Case Report: Detection and isolation of *Cryptococcus gattii* in the brain of an equine sent for Rabies Diagnosis. Botucatu, 2025, 20p. Trabalho de conclusão de Residência em Medicina Veterinária (área de concentração: Zoonoses) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

The present study reviews the main aspects of cryptococcosis and presents a rare case of detection and isolation of *Cryptococcus gattii* during the laboratory diagnosis of rabies in a brain sample from a mule, at the Laboratory of Zoonosis Diagnosis of FMVZ, UNESP, Botucatu/SP. Both the direct fluorescent antibody test (DFAT) and the biological test resulted in negative results for the detection of the rabies virus. However, in the DFAT, during the analysis under the immunofluorescence microscope, fluorescent structures were identified, analogous to yeast budding, and in the biological test, four of the five inoculated mice presented macrocephaly with gradual progression, in addition to other neurological alterations. In order to conclude the diagnosis of the biological test through the DFAT, slides of the mice's brains were prepared. In these, structures compatible with yeast budding were identified, similar to those observed in the DFAT slides of the mule's brain. The necropsy of the mice revealed severe multifocal meningoencephalopathy, associated with yeast-like formations, compatible with fungal structures suggestive of *Cryptococcus spp.* The mule's cerebrospinal fluid and the mice's brains, used in the biological test, were subjected to microbiological culture, with the aim of identifying the fungal species. The cultures produced were collected and sent for the MALDI-TOF diagnostic test, which determined that they were colonies of *Cryptococcus gattii*.

Keywords: Mice; yeasts; intracerebral inoculation; experimental model; mouse inoculation test.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1(A e B) - IFD do muar, amostra 89/24, lâmina de tronco e cerebelo respectivamente.....	13
Figura 2 (A e B). Camundongo com macrocefalia.....	14
Figura 3. IFD do camundongo, prova biológica da amostra 89/24.....	15
Figura 4 (A, B, C e D). Meningoencefalopatia fúngica acidental por <i>C. gattii</i> em camundongos.....	16

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	7
2.1 <i>Cryptococcus gattii</i>	7
2.2 Raiva: Diagnóstico Laboratorial - Reação de Imunofluorescência Direta e Prova Biológica.....	11
3. RELATO DE CASO.....	13
4. DISCUSSÃO.....	17
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

A criptococose é uma micose sistêmica que acomete principalmente os pulmões e o sistema nervoso central (SNC), ocasionada pelo *Cryptococcus gattii*, um patógeno emergente, oportunista e zoonótico. Entretanto, diferente do *Cryptococcus neoformans*, as infecções causadas por *C. gattii*, são mais virulentas, e podem acometer tanto indivíduos imunocomprometidos, como imunocompetentes (ZANG *et al.*, 2022). Caracterizado como um fungo ambiental, encapsulado e unicelular, o *C. gattii* é comumente encontrado em espécies de eucalipto e no solo, sendo estes, as principais fontes de infecção, tanto para humanos, como para animais (SPRINGER *et al.*, 2012).

As infecções por *C. gattii* ocorrem por meio da inalação de esporos, transportados pelo ar (SPRINGER *et al.*, 2012; PHADKE *et al.*, 2014). Quando inalados, esses esporos adentram o trato respiratório, onde podem atingir os pulmões, e iniciar uma infecção, se disseminando para outros órgãos, incluindo o SNC (SPRINGER *et al.*, 2012; PHADKE *et al.*, 2014). As infecções por *C. gattii*, em animais, geralmente começam com sintomas respiratórios, que podem ser leves ou graves, dependendo da intensidade da infecção e da saúde geral do animal (MCMULLAN; SORRELL; CHEN, 2013). Ao se disseminar para o SNC, a infecção causa meningoencefalite.

O diagnóstico da criptococose pode ser feito através de cultivos microbiológicos, exames microscópicos, e testes moleculares. O tratamento para a doença baseia-se na utilização de antifúngicos e cuidados de suporte.

O presente estudo tem como objetivo revisar os principais aspectos da criptococose e apresentar um relato de caso raro de detecção e isolamento de *Cryptococcus gattii* durante o diagnóstico laboratorial da raiva, numa amostra encefálica de muar, realizado no Laboratório de Diagnóstico de Zoonoses da FMVZ, UNESP, Botucatu/SP.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 *Cryptococcus gattii*

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A criptococose é uma micose sistêmica que afeta principalmente os pulmões e o SNC de equídeos e outras espécies. Sendo considerada uma zoonose emergente, de caráter oportunista, e por este motivo, pouco estudada na literatura, ainda existem lacunas sobre sua epidemiologia, apresentação clínica, patogênese, variedades diagnósticas e estratégias terapêuticas. O presente relato de caso abordou a detecção e o isolamento acidental de *C. gattii* durante o diagnóstico de raiva, um achado raro na literatura. A inoculação intracerebral de *C. gattii* em camundongos imunocompetentes revelou rápida progressão da infecção, um modelo até então, não abordado. Os resultados obtidos fornecem subsídios para estudos futuros sobre a patogênese de *C. gattii* no SNC, incluindo sua evolução clínica, sinais neurológicos e achados anatomopatológicos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. Revisão sobre Raiva. **Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros – PNCRH**, Brasília, DF. 01 de mar. 2017. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/raiva-dos-herbivoros-e-eeb/RevisosobreRaiva2017.pdf/view>>. Acesso em: 15 nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde departamento de Vigilância epidemiológica. Manual de Diagnóstico Laboratorial da Raiva. **Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros – PNCRH**, Brasília, DF. 2008. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_laboratorial_raiva.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2024.

BARBOSA, J. D. et al. Equine Herpesvirus type 1 myeloencephalitis in the Brazilian Amazon. **Animals**, v. 13, n. 1, p. 59, 2022.

DALL BELLO, A. G. et al. First reported case of cellulitis due to *Cryptococcus gattii* in lung transplantation recipient: a case report. **Dermatology Online Journal**, v. 19, n. 11, 2013.

DA SILVA, V. M. et al. Raiva equina na região do Vale do Rio Doce/MG – relato de caso: Equine rabbit in the Vale do Rio Doce/MG region – case report. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 1297–1306, 2023.

DE OLIVEIRA, E. A. M. Reposicionamento de fármacos para o tratamento de criptococose. 2022. Disponível em: <<https://repositorio.ufjf.br/jspui/bitstream/ufjf/14030/1/emanuelalmeidamoreiradeoliveira.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2024.

HUANG, Y.-M. et al. HOG1 has an essential role in the stress response, virulence and pathogenicity of *Cryptococcus gattii*. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 21, n. 5, 2021.

JANDÚ, J. J. B. O uso de pCramoll como tratamento da criptococose em camundongos imunocompetentes e imunossuprimidos. 2019. Disponível em: <https://www.oasisbr.ibict.br/vufind/Record/BRCRIS_d4cd498ed7c671c656465dadfe8f8017>. Acesso em: 15 nov. 2024.

JARCOVIS, R. L. M. et al. Estudo retrospectivo (2003-2012) do período de incubação de amostras positivas para raiva de diferentes espécies inoculadas em camundongos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 13, n. 1, p. 48-48, 2015.

KANITZ, F. A. **Diagnóstico e epidemiologia molecular de casos de raiva bovina na região central do Rio Grande do Sul**. 2014 Disponível em:

<https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFSM_138031e195c454f969c35c3f3780b334>. Acesso em: 16 nov. 2024.

LECOLLINET, S. et al. Viral Equine Encephalitis, a Growing Threat to the Horse Population in Europe? **Viruses**, v. 12, n. 1, p. 23, 24 dez. 2019.

LOUREIRO, A. M. et al. Foco de raiva em herbívoro no município de Fortaleza-Ceará, no mês de julho de 2015. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 14, n. 2, p. 86-86, 2016.

MCMULLAN, B. J.; SORRELL, T. C.; CHEN, S. C.-A. *Cryptococcus gattii* infections: contemporary aspects of epidemiology, clinical manifestations and management of infection. **Future Microbiology**, v. 8, n. 12, p. 1613–1631, 2013.

MENG, Y. et al. Deubiquitinase Ubp5 Is Required for the Growth and Pathogenicity of *Cryptococcus gattii*. **PLOS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0153219, 2016.

PHADKE, S. S. et al. Unisexual Reproduction of *Cryptococcus gattii*. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e111089, 2014.

REN, P. et al. Transcription Factor STE12 α Has Distinct Roles in Morphogenesis, Virulence, and Ecological Fitness of the Primary Pathogenic Yeast *Cryptococcus gattii*. **Eukaryotic Cell**, v. 5, n. 7, p. 1065–1080, 2006.

SPRINGER, D. J. et al. *Cryptococcus gattii*, No Longer an Accidental Pathogen? **Current Fungal Infection Reports**, v. 6, n. 4, p. 245–256, 2012.

TAXONOMY. **Taxonomy browser (Cryptococcus)**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=5206>>.

Acesso em: 6 nov. 2024.

TORRES-RODRÍGUEZ, J. M. et al. Pathogenicity of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in an immunocompetent mouse model. **Medical Mycology**, v. 41, n. 1, p. 59–63, jan. 2003.

VASCONCELOS, D. C. et al. Raiva em herbívoros no município de Granja - Ceará. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 11, n. 1, p. 49–49, 2013.

ZANG, X. et al. Molecular epidemiology and microbiological characteristics of *Cryptococcus gattii* VGII isolates from China. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 16, n. 2, p. e0010078, 2022.

AVALIAÇÃO DOS RESIDENTES

ANO: 2025

NOME DO RESIDENTE: Bruna Nobre de Souza

DEPARTAMENTO: PRODUÇÃO ANIMAL E MEDICINA VETERINÁRIA
PREVENTIVA

ÁREA: Zoonoses e Saúde Pública

PRECEPTOR: Prof(a). Dr(a). Felipe Fornazari

I – AVALIAÇÃO:

Nota das atividades realizadas no período e a entrevista (NA)	9,0
Nota do trabalho de conclusão (monografia) (NTC)	10
Nota do desempenho durante as atividades de Residência, emitida pelo Preceptor (ND)	10
Média = $\frac{(NA \times 1) + (NTC \times 1) + (ND \times 1)}{3}$	9,7

Botucatu, 24/02/2025

Prof(a). Dr(a). Felipe Fornazari

Prof(a). Dr(a). Hélio Langoni

Prof(a). Dr(a). Simone Baldini Lucheis

Fornazari
Hélio Langoni
Simone