

Criptococose pulmonar associada à infecção sistêmica por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em cabra (*Capra hircus*)

Pulmonary cryptococcosis associated with systemic infection by *Corynebacterium pseudotuberculosis* in a goat (*Capra hircus*)

**Laura Iglesias de Oliveira^{I,IV} Juliana da Silva Prado^{II} Bernardo Melo da Cunha^{III}
Ticiania Nascimento França^{IV} Luiz Fabio de Oliveira da Rocha^{III} Renata Lins Carrocino^{III}
Marilene de Farias Brito^{IV}**

- NOTA -

RESUMO

Descreve-se presença de lesão pulmonar em cabra (*Capra hircus*) sugestiva de criptococose. O cultivo bacteriológico realizado a partir de material purulento articular revelou concomitante infecção por *Corynebacterium pseudotuberculosis*. A microscopia óptica observaram-se estruturas leveduriformes nos espaços alveolares do pulmão, dotadas de espessa cápsula de polissacarídeos PAS positivas, compatíveis com *Cryptococcus* spp. Casos de criptococose em caprinos são considerados raros na literatura. Objetiva-se relatar os aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos da forma pulmonar de infecção por *Cryptococcus* spp. em uma cabra no Brasil.

Palavras-chave: caprino, *Cryptococcus* spp., *Corynebacterium pseudotuberculosis*.

ABSTRACT

An infection by *Cryptococcus* spp. in a goat (*Capra hircus*) is reported. The bacterial culture performed from purulent material collected from joint abscesses revealed concomitant infection by *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Optical microscopy revealed yeast-like structures in the alveolar spaces of the lungs, exhibiting a thick, PAS positive, polysaccharide capsule compatible with *Cryptococcus* spp. Cases of cryptococcosis in goats are considered rare in the literature. The objective is to describe the epidemiological and clinical-pathological aspects of the pulmonary form of an infection by *Cryptococcus* spp. in a goat in Brazil.

Key words: Goat, *Cryptococcus* spp., *Corynebacterium pseudotuberculosis*.

Cryptococcus spp. é um fungo que apresenta mais de 30 espécies descritas (BIVANCO et al., 2006). Sua cápsula polissacarídica é um dos mais importantes fatores de virulência (CHANG & KWON-CHUNG, 1994; LIN, 2009) e a observação de sua imagem negativa é utilizada no diagnóstico citológico e histopatológico em colorações como o ácido periódico de Schiff (PAS) (CASWELL & WILLIAMS, 2007). Pode ser isolado de amostras de solo que contenha material orgânico, vegetais em decomposição, frutos e excrementos de aves, principalmente columbíferos (BERNARDO et al., 2001).

A infecção fúngica já foi descrita no homem (BERNARDO et al., 2001; PAPPALARDO & MELHEM, 2003) e em diversas espécies animais, tais como mamíferos, pássaros, répteis e invertebrados (TORRES-RODRIGUEZ et al., 2006) e, em geral, ocorre por inalação de poeira contaminada com conídios fúngicos (CASWELL & WILLIAMS, 2007; TORRES-RODRIGUEZ et al., 2006). O micro-organismo tem forte afinidade pelo cérebro e meninges e é passível de disseminação pelos turbinados ou por via hematogênica (JONES et al., 2000). Além do tropismo pelo sistema respiratório, sistema nervoso central e tegumentar, tem sido isolado de mastite em bovinos (LANGONI et al.,

^IUniversidade Estácio de Sá, 21820-096, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: laurinhaiglesias@gmail.com. Autor para correspondência.

^{II}Programa de Pós-graduação Ciências Veterinárias, Sanidade Animal, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Seropédica, RJ, Brasil.

^{III}Médico Veterinário, Autônomo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^{IV}Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, UFRRJ, Seropédica, RJ, Brasil.

1998), bubalinos (PAL, 1991), ovinos (SHNAWA & NIGAM, 1987) e caprinos (CONTRERAS et al., 1995).

C. neoformans é cosmopolita, tem nicho ecológico restrito às áreas urbanas, prolifera no solo rico em excretas de aves e é um patógeno oportunista (BARÓ et al., 1998; CASWELL & WILLIAMS, 2007; SEVERO et al., 1998). Em contrapartida, *C. gattii* possui nicho ecológico rural, é sazonal, relacionado à floração dos eucaliptos (CASADEVALL & PERFECT, 1998) e tende a desencadear a doença no hospedeiro imunocompetente, sendo caracterizado como patógeno primário (SEVERO et al., 1998). Geralmente, as infecções são esporádicas e ocasionais, mas alguns surtos epidêmicos têm sido descritos em grande número de animais (TORRES-RODRIGUEZ et al., 2006). Nos caprídeos, os relatos de criptococose pulmonar são raros e as principais alterações observadas são pleuropneumonia, congestão nasal, exsudato mucopurulento, dispnéia, anorexia e caquexia (ALLER et al., 1971; BARÓ et al., 1998). A primeira descrição de criptococose pulmonar em cabras foi no Brasil (DACORSO & CHAGAS, 1957) e, posteriormente, na Espanha (ALLER et al., 1971; BARÓ et al., 1998; GUTIÉRREZ & MARÍN, 1999; GONZÁLEZ FERNÁNDEZ et al., 2000; TORRES-RODRIGUEZ et al., 2006).

A linfadenite caseosa é causada pelo *Corynebacterium pseudotuberculosis*, bacilo Gram-positivo, pleomórfico, aeróbio, que cresce em ágar sangue em 24-48 horas e causa hemólise (RIET-CORREA et al., 2001). De acordo com PRESCOTT et al. (2002), *C. pseudotuberculosis* é uma bactéria distribuída mundialmente, que afeta ovinos e caprinos, além de desencadear infecções ocasionais em outras espécies. Sua evolução é crônica, de aparecimento esporádico com alterações caseopurulentes no pulmão e gânglios linfáticos (BEER, 1999). Abscessos rompidos contaminam camas e abrigos, resultando na permanência do micro-organismo por longo tempo no ambiente (CORRÊA & CORRÊA, 1992). Lesões nas tonsilas e nos linfonodos retrofaríngeos de um animal doente podem ser responsáveis pela infecção aerógena de outros animais que estiverem em contato. Acredita-se que a bactéria penetre no hospedeiro por via respiratória, percutânea ou digestiva, multiplica-se induzindo a formação de microabscessos e através da corrente linfática aferente chega aos linfonodos regionais onde os abscessos são formados (PUGH, 2002).

Descreve-se um caso de criptococose pulmonar, concomitante à infecção sistêmica por *C. pseudotuberculosis*, em uma cabra (*Capra hircus*) da raça Saanen, com 10 anos de idade, atendida na

Policlínica da Universidade Estácio de Sá, proveniente do município de Itaguaí, RJ. O animal apresentava quadro clínico de apatia, anorexia, dispnéia, prostração, edema submandibular, abscessos nas regiões supra-escapular direita, coxofemoral e articulações tíbio-tarso-metatarsica e metatarso-falangeana do membro pélvico direito. A cabra morreu 30 minutos após sua chegada ao hospital. À necropsia, visualizou-se hidrotórax e hidropericárdio, áreas de consolidação do parênquima pulmonar e um grande abscesso de 10cm no lobo caudal do pulmão esquerdo, com aderência na pleura parietal (Figura 1A). Havia também atrofia gelatinosa da gordura perirrenal, rins pálidos e fígado de coloração pálido-acastanhada, com numerosas áreas firmes, esbranquiçadas, medindo cerca de 1 a 2mm de diâmetro. Os abscessos articulares drenavam pus denso de coloração amarelo-esverdeada. Observou-se osteólise e osteoproliferação na escápula direita. Amostras de diversos tecidos foram coletadas, fixadas em formol a 10% tamponado, processadas para histopatologia, cortadas a 5µm, e coradas pela hematoxilina-eosina e pelo ácido periódico de Schiff (PAS), no Setor de histopatologia da mesma universidade. Exsudato dos abscessos foi coletado para exame bacteriológico. A histopatologia do pulmão revelou atelectasia, edema alveolar, bronquiolite neutrofílica e infiltrado inflamatório mononuclear no interstício pulmonar; adjacente a essas regiões, verificou-se pleuropneumonia supurativa-necrotizante e fibrose. Havia leveduras em amostras de tecido pulmonar, circundadas por cápsulas espessas realçadas pela coloração do PAS (Figura 1B), sugerindo infecção por *Cryptococcus* spp. Junto a essas estruturas, a inflamação mononuclear era mínima, pouco significativa, como também descrito por GUTIÉRREZ & GARCÍA MARÍN (1999) em um caso de pneumonia por *C. neoformans* associado a *Mycobacterium bovis* em cabra. No fígado, havia atrofia de cordões de hepatócitos e deposição de material eosinofílico, hialino e fibrilar – “amiloide”. O exame bacteriológico a partir de material purulento colhido dos abscessos articulares foi realizado pelo Centro Clínico e Apoio ao Diagnóstico Veterinário Labvet, Campo Grande, RJ, e revelou infecção por *C. pseudotuberculosis*.

O diagnóstico de criptococose deu-se pela observação da morfologia típica do fungo que demonstrou, no exame histopatológico, células arredondadas com presença de cápsula polissacarídica (CASWELL & WILLIAMS, 2007). Os sinais clínicos de apatia, anorexia, prostração e emaciação, somados à idade avançada da cabra e à infecção bacteriana sistêmica simultânea, sugerem um quadro clínico de baixa resistência orgânica e contaminação oportunista

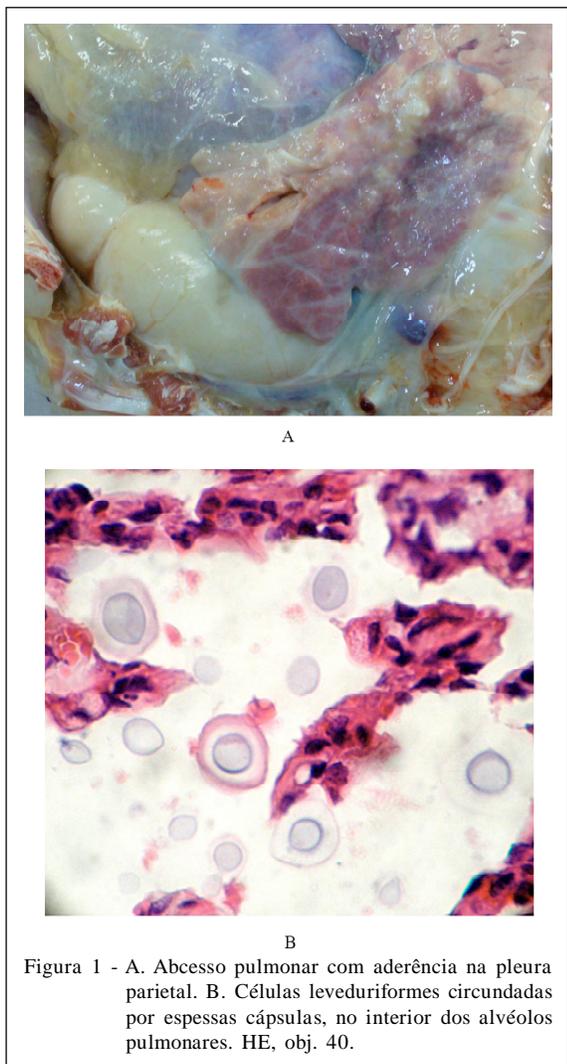


Figura 1 - A. Abscesso pulmonar com aderência na pleura parietal. B. Células leveduriformes circundadas por espessas cápsulas, no interior dos alvéolos pulmonares. HE, obj. 40.

por *Cryptococcus* spp., como citado por alguns autores (CASWELL & WILLIAMS, 2007; KOMMERS, 2005). Além disso, os abscessos articulares e o acúmulo de amiloide no fígado da cabra, lesões também compatíveis com infecções crônicas sistêmicas, corroboram a tese de hiperestimulação seguida por exaustão do sistema imunológico e queda de resistência, o que facilitou a infecção secundária por *Cryptococcus* spp. Outra evidência que reforça a teoria da exaustão do sistema imunológico do hospedeiro é a ausência ou a ínfima reação inflamatória à presença de leveduras nos alvéolos pulmonares, em oposição ao que se deveria esperar em resposta à elevada patogenicidade da cápsula polissacarídica do fungo (JONES et al., 2000; CHANG & KWON-CHUNG, 1994). Contudo, a diferenciação entre *C. gattii* e *C. neoformans* requer isolamento e cultivo em meios de cultura específicos ou técnicas moleculares, como, por exemplo, a técnica

de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (BIALEK et al., 2002; BARONI et al., 2006; CARVALHO et al., 2007).

O fato de encontrarmos leveduras apenas no pulmão da cabra sugere que a infecção tenha sido contraída por via aerógena, como também comentado por CASWELL & WILLIAMS (2007) e TORRES-RODRIGUEZ et al. (2006), já que outros tecidos não revelaram a presença de fungos. Essa teoria nos leva a descartar a possibilidade de contaminação pulmonar por via hematogênica, e também de não haver tempo hábil para a disseminação do fungo. Outra questão pertinente é o fato de o animal ser oriundo de área rural rica em eucaliptos, dado compatível com a epidemiologia de *C. gattii*.

Linfadenite caseosa e criptococose são enfermidades de distribuição mundial e amplamente estudadas, mas este é o primeiro relato dessas enfermidades acometendo o mesmo animal e o segundo relato de criptococose pulmonar em cabras, no Brasil.

REFERÊNCIAS

ALLER, B. et al. *Cryptococcosis* pulmonar en cabras. **Revista del Patronato de Biología Animal**, v.XV, p.387-397, 1971.

BARÓ, T. et al. First identification of autochthonous *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* isolated from goats with predominantly severe pulmonary disease in Spain. **Journal of Clinical Microbiology**, v.36, n.2, p.458-461, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC104559/>>. Acesso em: 26 abr. 2011.

BARONI, F.A. et al. *Cryptococcus neoformans* strains isolated from church towers in Rio de Janeiro City, RJ, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.48, n.2, p.71-75, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652006000200003&script=sci_arttext>. Acesso em: 26 abr. 2011. doi: 10.1590/50036-46652006000200003.

BEER, J. Doenças infecciosas em animais domésticos. São Paulo: Roca, 1999. 394p. BERNARDO, F.M. et al. Fontes urbanas de *Cryptococcus* spp-Lisboa. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.96, n.539, p.157-160, 2001. Disponível em: <http://www.fmv.utl.pt/spcv/PDF/pdf9_2001/Fontes%20Urbanas.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2011.

BIALEK, R. et al. Detection of *Cryptococcus neoformans* DNA in Tissue Samples by Nested and Real-Time PCR Assays. Clinical and diagnostic laboratory immunology. **American Society for Microbiology**, v.9, n.2, p.461-469, 2002. Disponível em: <<http://cvi.asm.org/cgi/content/short/9/2/461>>. Acesso em: 26 abr. 2011. doi: 10.1128/CDLI.9.2.461-469.2002.

BIVANCO, F.C. et al. Criptococose cutânea. **Arquivo Médico ABC**, v.31, n.2, p.102-109, 2006. Disponível em: <<http://cvi.asm.org/cgi/content/full/9/2/461>>. Acesso em: 26 abr. 2011. doi: 10.1128/CDLI.9.2.461-469.2002.

CARVALHO, V.G. et al. Serotype and mating type characterization of *Cryptococcus neoformans* by Multiplex

- PCR. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.49, n.4, p.207-210, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652007000400002&script=sci_arttext>. Acesso em: 26 abr. 2011. doi: 10.1590/S0036-46652007000400002.
- CASADEVALL, A.; PERFECT, J.R. *Cryptococcus neoformans*. Washington: American Society for Microbiology, 1998. 541p.
- CASWELL, J.L.; WILLIAMS, K.J. The respiratory system. In: JUBB, K.V.F. et al. **Pathology of domestic animals**. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2007. V.2, cap.5, p.642-644.
- CHANG, C.Y.; KWON CHUNG, K.J. Complementation of a capsule-deficient mutation of *Cryptococcus neoformans* restores its virulence. **Molecular and Cellular Biology**, v.14, n.7, p.4912-4919, 1994. Disponível em: <<http://mcb.asm.org/cgi/reprint/14/7/4912>>. Acesso em: 26 abr. 2011.
- CONTRERAS, A. et al. Prevalency and aetiology of non clinical intramammary infection in Murciano-Granadina goats. **Small Ruminant Research**, v.17, p.71-78, 1975.
- CORREA, W.M.; CORREA, C.N.M. **Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos**. Rio de Janeiro: Medsi, 1992. 843p.
- DACORSO, P.F.; CHAGAS, W.A. Criptococose pulmonar em caprino. **Anais do Colégio Anatômico Brasileiro**, v.3, p.55-69, 1957.
- GONZÁLEZ FERNÁNDEZ, J. et al. Criptococosis pulmonar em cabras. **Patología Animal**, v.XXV, Comunicación 26, 2000.
- GUTIÉRREZ, M.; GARCÍA MARÍN, J.F. *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium bovis* causing granulomatous pneumonia in a goat. **Veterinary Pathology**, v.36, p.445-448, 1999. Disponível em: <<http://vet.sagepub.com/content/36/5/445.full.pdf+html>>. Acesso em: 26 abr. 2011. doi: 10.1354/vp.36-5-445.
- JONES, T.C. et al. **Patologia veterinária**. São Paulo: Manole, 2000. Cap.10, p.489-491. Cap. 11, p.526-528.
- KOMMERS, G.D. et al. Criptococose pulmonary granulomatosa em um equino. **Ciência Rural**, v.35, n.4, p.938-940, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782005000400032>. Acesso em: 26 abr. 2011. doi: 10.1590/S0103-84782005000400032.
- LANGONI, H. et al. Participação de leveduras, algas e fungos na mastite bovina. **Veterinária e Zootecnia**, v.10, p.89-98, 1998.
- LIN, X. *Cryptococcus neoformans*: morphogenesis, infection, and evolution. **Infection, Genetics and Evolution**, v.9, p.401-416, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460306>>. Acesso em: 26 abr. 2011. doi: 10.1016/j.meegid.2009.01.013
- PAL, M. Mastitis in a water buffalo (*Bubalus bubalis*) due to *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v.8, p.89-91, 1991. Disponível em: <<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=5192941>>. Acesso em: 26 abr. 2011.
- PAPPALARDO, M.C.S.M.; MELHEM, M.S.C. Criptococose: revisão sobre a experiência brasileira sobre a doença. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.45, n.6, p.299-305, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v45n6/18587.pdf>>. Acesso em: 26 abr; 2-11.
- PUGH, D.G. **Sheep e goat medicine**. Philadelphia: Saunders, 2002. 468p.
- PRESCOTT, J.F. et al. An interferon-gamma assay for diagnosis of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection um adult sheep from a research flock. **Veterinary Microbiology**, v.88, p.287-297, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12151202>>. Acesso em: 26 abr. 2011. doi: 10.1016/j.vetmic.2007.10.013.
- RIET-CORREA, F. et al. Doenças de ruminantes e eqüinos. São Paulo: Varela, 2001. 999p..
- SEVERO, L.C. et al. Diferenças clínicas, epidemiológicas e ecológicas entre as duas variedades de *Cryptococcus neoformans*. **Revista Médica da Santa Casa**, v.9, n.16, p.1672-1686, 1998.
- SHNAWA, I.M.S.; NIGAM, J.M. A note on cryptococcal mastitis in sheep. **Indian Veterinary Medical Journal**, v.7, p.175-176, 1987.
- TORRES-RODRIGUEZ, J.M. et al. Cryptococcosis by *Cryptococcus gattii* in immunocompetent goats in Spain and review of the literature. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.34, n.3, p.245-253, 2006. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/actavet/34-3/artigo683.pdf>>. Acesso em: 26 abr. 2011.