Criptococose nasal causada por *Cryptococcus gattii* em ovino na Bahia, Nordeste do Brasil

Nasal Cryptococcosis Caused by *Cryptococcus gattii* in Sheep in Bahia, Northeastern Brazil

Alan Greison Costa Macêdo¹, Tiago da Cunha Peixoto¹, Vitor Santiago de Carvalho¹, Luciano Nakazato²,
Iris Daniela Santos de Meneses¹, Múcio Fernando Ferraro de Mendonça³,
Antonio Wesley Oliveira da Silva³ & Karina Medici Madureira¹

ABSTRACT

Background: Cryptococcosis is a potentially fatal systemic mycosis that can affect several animal species. The disease is caused by the yeast species *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* and is usually associated with immunosuppressive diseases or debilitating factors. In Brazil, cryptococcosis in ruminants has been described in several states, but there have been only two instances of infection in sheep. Until the present, cryptococcosis caused by *C. gattii* has only been reported in goats. The objective of this study was to describe, for the first time, a case of nasal cryptococcosis caused by *C. gattii* in a sheep in the state of Bahia.

Case: The disease affected a 4-year-old Santa Inês sheep, created in extensive system in the municipality of Ribeira do Pombal, Bahia, Brazil. The animal presented weight loss, with an asymmetric increase of volume in the right nasal cavity, accompanied by dyspnea and bloody nasal discharge. Samples of the tumor mass were collected for cytological analysis of yeast structures compatible with *Cryptococcus* spp. After cytological diagnosis, the sheep was sent to the Livestock Development Center of the Federal University of Bahia. On physical examination, there was a large and firm irregular mass, strongly adhering to the right nasal cavity and causing facial asymmetry. Surgical removal was attempted, but a marked infiltrative character of the lesion was observed, with extensive tissue destruction. Owing to the unfavorable prognosis, euthanasia was carried out followed by necropsy, in which a large irregular mass was observed that almost completely obliterated the right nasal cavity. Resorption of the right nasal bone and the dorsal and middle nasal turbinates was also observed. Fragments of the nasal lesion were collected, fixed in 10% formalin, routinely processed for histopathology, and stained with hematoxylin and eosin (HE) and Mayer's mucicarmine. Samples of this lesion were sent for molecular characterization of the etiologic agent by polymerase chain reaction (PCR). The histopathological evaluation showed hundreds of generally colorless rounded yeasts cells composed of a clear halo, surrounding a slightly basophilic structure, giving the tissue a vacuolated aspect, known as a "soap bubble lesion". There was also intense inflammatory infiltration and extensive areas of necrosis and hemorrhage, which allowed the morphological diagnosis of diffuse granulomatous rhinitis marked with intralesional yeasts compatible with *Cryptococcus* spp. Additionally, PCR was positive for *C. gattii*.

Discussion: A case of nasal cryptococcosis caused by *C. gattii* in sheep in the state of Bahia is described for the first time, diagnosed using clinical-epidemiological, cytological, anatomopathological, and molecular data. Airborne infection occurs by inhaling encapsulated spores present in organic matter, such as decomposing vegetables and bird and bat excreta as observed on the farm where the outbreak occurred. It is important to highlight that sheep and goats affected by cryptococcosis can contaminate the environment, and it is prudent to consider animals with the disease as a risk to public health and eliminate them from the herd, given the costs of the few therapeutic options available on the market. It should be noted that in cases of tumor lesions, which are common in cryptococcosis, cytological examination should be recommended, mainly for screening and distinguishing neoplastic and inflammatory lesions. However, anatomopathological and molecular evaluations are essential for the differential diagnosis of other mycotic rhinitis, in particular, conidiobolomycosis and nasal pythiosis.

Keywords: fungal rhinitis, mycoses, *Cryptococcus* sp., ovine, ruminant, PCR.

Descritores: rinite fúngica, micoses, *Cryptococcus* sp., ovino, ruminante, PCR.

DOI: 10.22456/1679-9216.104135

Received: 10 June 2020

Accepted: 27 October 2020

Published: 21 November 2020

¹Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMEVZ) & ³Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos (PPGCAT), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil. ²Escola de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brazil. CORRESPONDENCE: K.M. Madureira [karina.madureira@ufba.br] & T.C. Peixoto [tiagopeixoto@yahoo.com.br]. Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias, EMEVZ-UFBA. Av. Adhemar de Barros n. 500. CEP 40170-110 Salvador, BA, Brazil.

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença fúngica, zoonótica, sistêmica e potencialmente fatal, podendo acometer uma grande variedade de espécies animais, sobretudo, mamíferos [25].

A doença é causada por leveduras encapsuladas de duas espécies de *Cryptococcus*: *C. neoformans*, com os tipos moleculares *C. neoformans*, *C. deneoformans* e *C. neoformans X C. deneoformans hybrid*; e *C. gattii* (com os tipos moleculares *C. gatti*, *C. deuterogatti*, *C. bacillisporus*, *C. tetragattii* e *C. decagattii* [13], cujo nicho ecológico está relacionado a árvores tropicais e subtropicais [15] e regiões de clima temperado [38]. O fungo possui tropismo pelo sistema nervoso central (SNC), tegumentar e respiratório [16].

A enfermidade geralmente se manifesta associada a outras doenças imunossupressoras, principalmente quando causada por *C. neoformans*, o que evidencia a deficiência imunológica como fator predisponente para a sua ocorrência [6,39]. A debilidade orgânica e uso prolongado de corticoides também estão relacionados à ocorrência da enfermidade [36].

Em ruminantes, a criptococose pode cursar com alterações neurológicas [5,14,18,19,30,39], respiratórias [8,14,16,36,40] e mastites [22,24,34,37].

No Brasil, a criptococose tem sido descrita nos estados de Mato Grosso [14], Minas Gerais [19], Paraíba [30], Pernambuco [36], Rio de Janeiro [15,23] e São Paulo [17,35], com apenas 2 descrições referindo-se a ovinos [15,36]. Casos de criptococose por *C. gattii* [1,3,18,35,40] foram descritos apenas em caprinos na Espanha, Itália e Brasil. Objetivou-se com esse estudo descrever pela primeira vez um caso de criptococose nasal por *C. gattii* em um ovino na Bahia.

CASO

A doença acometeu um carneiro da raça Santa Inês, com quatro anos de idade e 70 kg, criado de forma extensiva no município de Ribeira do Pombal (10°49'53"S-38°31'49"O), nordeste do estado da Bahia, Brasil. O rebanho era composto por aproximadamente 500 animais, não vacinados ou vermifugados, mantidos em pastagens nativas.

Segundo o proprietário o ovino apresentou emagrecimento, com aumento de volume gradual assimétrico da cavidade nasal direita (unilateral), acompanhado de dispneia acentuada e descarga nasal sanguinolenta intensa ipsilateral. Dois meses após

o início dos sinais clínicos, o animal foi atendido na fazenda por uma médica veterinária. Na ocasião, amostras da massa tumoral nasal foram coletadas para exame citológico (imprints), que revelou numerosos blastoconídios ovais a arredondados, pleomórficos, por vezes em brotamento, de diferentes tamanhos, envoltos por espessa cápsula lipídica não corada por coloração hematológica do tipo Romanowsky modificado¹ (Figura 1), compatíveis com infecção por *Cryptococcus* spp. Adicionalmente, havia grande quantidade de bactérias polimórficas extracitoplasmáticas.

Após o diagnóstico citológico, o ovino foi encaminhado para o Centro de Desenvolvimento da Pecuária (CDP) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), sendo examinado segundo metodologia pre-estabelecida [9]. Segundo histórico, nos últimos dois anos, outras três ovelhas criadas na mesma fazenda apresentaram quadro clínico-patológico semelhante, com evolução de seis meses, seguida de morte.

Ao exame físico verificou-se grande massa irregular firme, fortemente aderida à cavidade nasal direita, obliterando quase totalmente os meatos nasais direitos, comprimindo e deslocando as conchas nasais e septo nasal, com subsequente assimetria facial. Parte da massa nasal se exteriorizava rostralmente pela narina direita e exibia áreas necrohemorrágicas (Figura 2). O animal apresentava ainda, dispneia inspiratória severa, som maciço à percussão do seio frontal direito, escore de condição corporal grau 2, moderada desidratação, espirros, secreção nasal sanguinolenta profusa e linfadenomegalia de submandibulares e pré-escapulares, além de hiporexia e estado alerta.

Achados laboratoriais revelaram anemia normocítica normocrômica arregenerativa, linfopenia, hiperproteinemia (proteínas totais plasmáticas = 8,4 g/dL) e infecção por nematódeos da superfamília Trichostrongyloidea (1.200 ovos/grama de fezes).

O ovino permaneceu internado por um período de 24 h e devido à gravidade do quadro clínico optou-se por tentativa de exérese cirúrgica da massa tumoral, após tranquilização prévia com acepromazina² (0,05 mg/kg). Contudo, durante o procedimento, observou-se acentuado caráter infiltrativo da lesão, com destruição tecidual extensa, em especial das cochas nasais direitas. Em função do prognóstico desfavorável o proprietário optou pela eutanásia e necropsia para confirmação diagnóstica.

À necropsia, verificou-se grande massa (15,0 x 5,8 x 3,9 cm) de superfície irregular predominante-

mente brancacenta, com área necrohemorrágica focalmente extensa (rostral) [Figura 3], obliterando quase totalmente a cavidade nasal direita, desde o vestíbulo nasal ao osso etmoidal. A massa era firme e fortemente aderida à mucosa nasal, invadia e destruía profundamente conchas nasais e septo nasal, com subsequente deformidade facial. Observou-se também reabsorção do osso nasal direito, bem como dos cornetos nasais (dorsal e médio). Nos demais órgãos não foram observadas alterações significativas.

Durante a necropsia, fragmentos da lesão, do SNC e de órgãos das cavidades abdominal e torácica foram coletados. Esse material foi fixado em formol a 10% tamponado com fosfato, processado pela técnica rotineira de inclusão em parafina e corado pela hematoxilina e eosina (HE) e mucicarmina de Mayer³. Amostras da lesão nasal emblocadas em parafina foram enviadas para o Laboratório de Biologia Molecular e Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, para caracterização molecular do agente etiológico por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), com base em técnicas previamente descritas [2,26].

Os cortes histológicos corados pela HE evidenciaram centenas de leveduras arredondadas, compostas por um halo claro, em geral, não corado (cápsula da levedura), circundando uma estrutura levemente basofílica redonda, por vezes levemente alongada (célula da levedura), livres no tecido. No interior de algumas células notou-se material granular levemente eosinofílico (núcleo da célula da levedura). As cápsulas das

leveduras exibiam diferentes espessuras e, por não corarem, conferiam ao tecido um aspecto vacuolizado, conhecido como “lesão em bolha de sabão” (Figura 4A). O diâmetro e a espessura dos blastoconídios eram variados. A coloração especial por mucicarmina de Mayer evidenciou a cápsula das leveduras (Figura 4B). Havia ainda intenso infiltrado inflamatório composto por macrófagos e neutrófilos, bem como extensas áreas de necrose e pequenos focos de hemorragia, o que permitiu o diagnóstico de rinite granulomatosa difusa acentuada com blastoconídios intralésionais (rinite micótica) compatíveis com *Cryptococcus* spp. (criptococose nasal).

Adicionalmente, a PCR resultou negativa para *C. neoformans* e positiva para *C. gattii*, o que permitiu a identificação do agente etiológico.

DISCUSSÃO

Descreve-se pela primeira vez um caso de criptococose nasal (rinite micótica) causada por *Cryptococcus gattii* em ovino no estado da Bahia. O diagnóstico foi estabelecido com base nos dados clínico-epidemiológicos, citológicos e anatomopatológicos e confirmado pela PCR.

Indivíduos debilitados ou imunocomprometidos são mais predispostos à criptococose por *C. neoformans* [5,6,40], contudo, tal correlação ainda não foi completamente esclarecida. No caso do *C. gattii*, o maior acometimento de indivíduos considerados imunocompetentes tem sido questionado, uma vez que o agente pode estar relacionado a vários anticorpos capa-

Figura 1. Criptococose nasal em ovino. *Imprint* da neoformação em narina. A- Inúmeros blastoconídios ovais a arredondados (setas vermelhas pequenas), compatíveis com *Cryptococcus* spp. [Panótico rápido; 100x]. B- Espessa cápsula lipídica que não se cora característica dos blastoconídios do gênero *Cryptococcus*. Grande quantidade de bactérias extracitoplasmáticas [Panótico rápido; 1000x].

zes de interferir na defesa do hospedeiro, como o fator anti-estimulador de colônia de macrófagos [32]. Além disso, no homem, tem sido observado aumento das infecções por *C. gattii* em indivíduos HIV-positivos [7]. Portanto, as diferenças nos fatores de virulência de ambos agentes e cepas, além da susceptibilidade

Figura 2. Criptococose nasal em ovino. Marcada assimetria facial. Massa obliterando a cavidade nasal direita com exteriorização rostral parcial desta pela narina direita. Notar áreas necrohemorrágicas com secreção nasal sanguinolenta.

Figura 3. Criptococose nasal em ovino. Massa brancacenta com área necrohemorrágica focalmente extensa (rostral) que obliterava a cavidade nasal direita, desde o vestíbulo nasal ao osso etmoidal.

Figura 4. Criptococose nasal em ovino. Fotomicrografias da massa da cavidade nasal. A- Dezenas de blastoconídios arredondados com célula central circundada por cápsula não corada com invasão e destruição dos ossos turbinados (intralesionais) [HE; Obj.20x]. B- Evidenciação da cápsula dos blastoconídios corada na cor magenta (carminofílica) [Mucicarmina de Mayer; Obj.40x].

genética de alguns pacientes podem facilitar ou não a manifestação da doença.

Desta maneira, ao que tudo indica, em pequenos ruminantes, infecções concomitantes e crônicas, como lentivirose, tuberculose, linfadenite caseosa e verminoses, podem predispor a ocorrência clínica da criptococose. Corroborar essa hipótese o fato de que, no presente caso, o ovino apresentava endoparasitismo por nematódeos (*Trichostrongyloidea*) e, apesar da coprocultura não ter sido realizada, o parasitismo concomitante por *Haemonchus contortus* era esperado, visto a alta prevalência de hemoncose em rebanhos ovinos do semiárido [21] e a comum ocorrência da doença na propriedade, somado à perda de peso e a anemia identificada no hemograma do ovino, achados compatíveis com quadro de haemoncose. Convém ressaltar que já foram descritos casos de criptococose em caprinos portadores de *Mycobacterium bovis* e *Corynebacterium pseudotuberculosis* [11,17,23].

Desta maneira, visto os aspectos sanitários e ambientais existentes na propriedade onde ocorreu o surto, aliado a morte dos outros três ovinos com o mesmo quadro clínico-patológico, é provável que estas associações possam ter predisposto a criptococose nasal nos quatro ovinos do rebanho.

Com relação aos exames hematológicos, verificou-se anemia normocítica normocrômica ar-regenerativa, comum em doenças crônicas, além da rinorragia acentuada. Tais alterações também foram descritas em ovinos acometidos por conidiobolomico-

se, outra rinite micótica [4]. Já a linfopenia pode ser oriunda da resposta ao cortisol devido às características estressantes e a dor causada pela enfermidade [31]. A hiperproteinemia plasmática pode estar relacionada à desidratação moderada, em virtude da dificuldade de alimentação e ingestão hídrica promovida pelas lesões fúngicas, bem como pelo quadro inflamatório mesmo sem hiperfibrinogenemia.

Fungos do gênero *Cryptococcus* são atribuídos à etiologia de mastites, doenças neurológicas e pulmonares em caprinos e ovinos [8,14,15,18,34,36,37,39,40] tendo sido isolados de diversos locais, incluindo excretas de aves, frutas, solo, árvores típicas das matas das regiões Norte e Nordeste, na pele e mucosa oronasal de indivíduos sadios, sendo disseminado facilmente em espécies de hábitos olfativos como os herbívoros [36]. Há décadas, *C. neoformans* é considerado o agente etiológico de micoses em diversas espécies animais, entretanto, recentemente o *C. gattii* foi considerado uma espécie fúngica com características bioquímicas e fisiológicas distintas do *C. neoformans*, podendo ser encontrado em folhas, casca de árvores, frutos em áreas tropicais e subtropicais, bem como em flores de eucalipto [20].

A infecção via aerógena ocorre pela inalação de basidiosporos encapsulados presentes na matéria orgânica, em especial, vegetais em decomposição e excretas de aves (notadamente pombos) e morcegos [12,36], comuns em áreas rurais do semiárido nordestino e observado na fazenda onde o surto ocorreu. Tais características também podem ter atuado como fatores predisponentes para a ocorrência da doença nos ovinos, que eram criados em sistema extensivo e expostos às intempéries ambientais. Em caprinos, a maioria dos casos de micose por *C. gattii* cursou com alterações respiratórias, o que sugere transmissão via inalatória, provavelmente por inoculações abundantes e repetitivas [40]. Contudo, a presença de lesões no trato digestório e o isolamento do *C. gattii* no intestino de uma cabra também apontam para a possibilidade de infecção por esta via [40].

É importante destacar que ovinos e caprinos acometidos por criptococose podem contaminar o meio ambiente. As espécies *C. neoformans* e *C. gattii* já foram isoladas de árvores nativas no Piauí, embora ainda não esteja claro se o fungo é transmitido diretamente entre animais ou de animais para humanos, ou ainda de humanos para animais [20]. Nos estados do Amazonas, Pará, Roraima, Piauí, Pernambuco e Bahia, o *C. gattii*

é considerado endêmico e a doença acomete crianças e jovens adultos de áreas rurais [20].

Neste contexto, pode-se inferir que outras regiões do país, como a Bahia, possuem condições epidemiológicas e climáticas semelhantes, capazes de permitir a ocorrência da criptococose no homem e animais causada por ambas as espécies do fungo. Sendo assim, é prudente considerar os animais portadores da doença como risco à saúde pública e eliminá-los do rebanho, uma vez que as poucas opções terapêuticas disponíveis no mercado são onerosas e produzem diversos efeitos colaterais, além da grande possibilidade de recidiva da doença [35]. Faz-se necessário ainda a conscientização de produtores quanto aos riscos durante o abate de animais e o consumo da carne, prática comum nas pequenas propriedades rurais.

No presente estudo, o quadro clínico e os achados anatomopatológicos foram semelhantes aos descritos em um caso envolvendo um ovino diagnosticado com criptococose nasal em Pernambuco [36]. Cabe ressaltar que, em ambos os ovinos, não foram observadas lesões pulmonares decorrentes da infecção por *Cryptococcus* spp., as quais tem sido frequentes em caprinos [14,23,35,40] e, até o momento, relatada somente em um ovino [15].

É importante lembrar que, em casos de lesões tumorais, comuns na criptococose, o exame citológico (punção ou “imprint”), é um método rápido, pouco invasivo, de simples execução, baixo custo e com grande valor diagnóstico [33], visto a alta acurácia (83,3%) em relação ao exame histopatológico. Desta forma, por tratar-se de uma alternativa rápida e eficaz para o reconhecimento *in vivo* de estruturas fúngicas como as do *Cryptococcus* spp. [10], sua utilização deve ser recomendada, principalmente para triagem e distinção das lesões neoplásicas e inflamatórias.

De fato, no presente caso, o diagnóstico etiológico de rinite micótica e a definição da doença envolvida (criptococose nasal) foi estabelecida rapidamente pela citologia. Entretanto, optou-se pelo exame anatomopatológico, para melhor caracterização morfológica das lesões e, sobretudo, para identificação do agente etiológico pela PCR, visando a confirmação do primeiro caso de criptococose ovina no estado da Bahia. Salienta-se que testes moleculares para identificação do agente são fundamentais para o esclarecimento clínico e epidemiológico da doença [7].

O diagnóstico diferencial da criptococose nasal em ovinos deve ser realizado com outras rinites micóticas, em especial, conidiobolomicose [27] e pitiose nasal [29], ambas com localização anatômica e quadro clínico-patológico bastante similares, sendo necessária a diferenciação por exames microbiológicos (cultura e isolamento), microscópicos (citologia, histopatologia, imunohistoquímica) e/ou moleculares (PCR). Adicionalmente, devem ser descartadas a prototecose e

aspergilose nasal, doenças recentemente descritas em caprinos na Paraíba [28].

MANUFACTURERS

¹NewProv Produtos para Laboratórios. Pinhais, PR, Brazil.

²Vetnil Ind. e Com. de Produtos Veterinários Ltda. Louveira, SP, Brazil.

³EasyPath Diagnósticos. Indaiatuba, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

REFERENCES

- 1 Alvarado-Ramírez E., Torres-Rodríguez J.M., Sellart M. & Vidotto V. 2008. Laccase activity in *Cryptococcus gattii* strains isolated from goats. *Revista Iberoamericana de Micología*. 25(11): 150-153.
- 2 Aoki F.H., Imai T., Tanaka R., Mikami Y., Taguchi H., Nishimura N.F. Nishimura, K., Miyaji M., Screiber A.Z. & Branchini M.L.M. 1999. New PCR primer pairs specific for *Cryptococcus neoformans* serotype A or B prepared on the basis of random amplified polymorphic DNA fingerprint pattern analyses. *Journal of Clinical Microbiology*. 37(2): 315-320.
- 3 Baro T., Torres-Rodríguez J.M., Mendoza M.H., Morera Y. & Alía C. 1998. First identification of autochthonous *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* isolated from goats with predominantly severe pulmonary disease in Spain. *Journal of Clinical Microbiology*. 36(2): 458-461.
- 4 Batista M.C.S., Castro R.S., Rego E.R., Carvalho F.A.A., Silva S.M.M.S., Carvalho C.C.D. & Riet-Correa F. 2009. Hemograma, proteinograma, ionograma e dosagens bioquímicas e enzimáticas de ovinos acometidos por conidiobolomicose no Nordeste do Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 29(1): 17-24.
- 5 Bildfell R.J., Long P. & Sonn R. 2002. Cryptococcosis in a Llama (*Lama glama*). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 14(4): 337-339.
- 6 Bovers M., Hagen F. & Boekhout T. 2008. Diversity of the *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex. *Revista Iberoamericana de Micología*. 25(1): 4-12.
- 7 Byrnes E.J., Bartlett K.H., Perfect J.R. & Heitman J. 2011. *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals. *Microbes and Infection*. 13(11): 895-907.
- 8 Chapman H.M., Robinson W.F., Bolton J.R. & Robertson J.P. 1990. *Cryptococcus neoformans* infection in goats. *Australian Veterinary Journal*. 67(6): 263-265.
- 9 Diffay B.C., Mckenzie D., Wolf C. & Pugh D.G. 2004. Abordagem e exame de ovinos e caprinos. In: Pugh D.G. (Ed). *Clínica de Ovinos e Caprinos*. São Paulo: Roca, pp.1-19.
- 10 Guedes R.M.C., Zica K.G.B., Coelho-Guedes M.J.M. & Oliveira S.R. 2000. Acurácia do exame citológico no diagnóstico de processos inflamatórios e proliferativos dos animais domésticos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 52(5): 437-439.
- 11 Gutiérrez M. & García Marín J.F. 1999. *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium bovis* causing granulomatous pneumonia in a goat. *Veterinary Pathology*. 36(5): 445-448.
- 12 Harrison T.S. 2000. *Cryptococcus neoformans* and Cryptococcosis. *Journal of Infection*. 41(1): 12-17.
- 13 Hagen F., Khayan K., Theelen B., Kolečka A., Polacheck I., Sionov E., Falk R., Parnmen S., Lumbsch H.T. & Boekhou T. 2015. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genetics and Biology*. 78: 16-48.
- 14 Headley S.A., Pimentel L.A., Michelazzo M.Z., Toma H.S., Pretto-Giordano L.G., Marcasso R.A., Amude A.M., Oliveira T.E., Santos M.D. & Krockenberger M. 2019. Pathologic, histochemical, and immunohistochemical findings in pulmonary and encephalitic cryptococcosis in a goat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 31(1): 69-73.
- 15 Lemos L.S., Santos A.S.O., Vieira-Mota O., Texeira G.N. & Carvalho E.C.Q. 2007. Pulmonary cryptococcosis in slaughtered sheep: anatomopathology and culture. *Veterinary Microbiology*. 125(3-4): 350-354.
- 16 Lima A. & Lima L.L.A. 2013. Cryptococcosis: review. *Scientific Electronic Archives*. 4: 41-47.

- 17 Luvizotto M.C.R., Carreira V.S., Ferrari H.F., Ribeiro D., Vallim M.A., Azevedo V. & Cardoso T.C. 2009. Brain and lung cryptococcoma and concurrent *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in a goat: a case report. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 15(3): 553-561.
- 18 Maestrale C., Masia M., Pintus D., Lollai S., Kozel T.R., Gates-Hollingsworth M.A., Cancedda M.G., Cabras P., Pirino S., D'Ascenzo V. & Ligios C. 2015. Genetic and pathological characteristics of *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* from meningoencephalitis in autochthonous goats and mouflons, Sardinia, Italy. *Veterinary Microbiology*. 177(3-4): 409-413.
- 19 Magalhães G.M., Elsen Saut J.P., Beninati T., Medeiros A.A., Queiroz G.R., Tsuruta S.A., Krockenberger M. & Headley S.A. 2012. Cerebral cryptococcomas in a Cow. *Journal of Comparative Pathology*. 147(2-3): 106-110.
- 20 Martins L.M.S., Wanke B., Lazéra, M.S., Trilles L., Barbosa G.G., Macedo R.C.L., Cavalcanti M.A.S., Eulálio K.D., Castro J.A.F., Silva A.S., Nascimento F.F., Gouveia V.A. & Monte S.J.H. 2011. Genotypes of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* as agents of endemic cryptococcosis in Teresina, Piauí (northeastern Brazil). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 106(6): 725-730.
- 21 Melo A.C.F.L., Reis I.F., Bevilacqua C.M.L., Vieira L.S., Echevarria F.A.M. & Melo L.M. 2003. Nematódeos resistentes a anti-helmíntico em rebanhos de ovinos e caprinos do estado do Ceará, Brasil. *Ciência Rural*. 33(2): 339-344.
- 22 Monga D.P., Mohapatra L.N. & Kalra D.S. 1970. Bovine mastitis caused by *Cryptococcus neoformans*. *Indian Journal of Medical Research*. 58(9): 1203-1205.
- 23 Oliveira L.I., Prado J.S., Cunha B.M., França T.N., Rocha L.F.O., Carrocino R.L. & Brito M.F. 2011. Criptococose pulmonar associada à infecção sistêmica por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em cabra (*Capra hircus*). *Ciência Rural*. 41(7): 1262-1265.
- 24 Pal M. 1991. Mastitis in a water buffalo (*Bubalus bubalis*) due to *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. *Revista Iberoamericana de Micología*. 8: 89-91.
- 25 Pappalardo M.C.S.M. & Melhem M.S.C. 2003. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 45(6): 299-305.
- 26 Paula D.A.J., Almeida A.B.P.F., Cruz F.S., Furlan F.H., Colodel E.M., Sousa V.R.F., Nakazato L. & Dutra V. 2014. Occurrence and molecular characterization of cryptococcosis in dogs and cats in Mato Grosso, Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 34(2):167- 172.
- 27 Peixoto T.C., Lima E.B., Farias S.S., Ferreira M.M., Macêdo A.G.C., Nakazato L., Pescador C.A., Sequeira d'Avila, M., Carvalho V.A.N & Madureira K.M. 2017. Surtos de conidiobolomicose ovina por *Conidiobolus lamprauges* no Estado da Bahia, Nordeste do Brasil. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*. 39(4): 252-263.
- 28 Portela R.A., Riet-Correa F., Garino Jr. F., Dantas A.F.M., Simões S.V.D. & Silva S.M.S. 2010. Doenças da cavidade nasal em ruminantes no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 30(10): 844-854.
- 29 Riet-Correa F., Dantas A.F.M., Azevedo E.O., Simões S.D.V., Silva S.M.S., Vilela R. & Mendonza L. 2008. Outbreaks of rhinofacial and rhinopharyngeal zygomycosis in sheep in Paraíba, northeastern Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 28(1): 29-35.
- 30 Riet-Correa F., Krockenberger M., Dantas A.F.M. & Oliveira D.M. 2011. Bovine cryptococcal meningoencephalitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 23(5): 1056-1060.
- 31 Sacher R.A. & McPherson R.A. 2002. Hematologia. In: Sacher R.A. & McPherson R.A. (Eds). *Interpretação Clínica dos Exames Laboratoriais*. 11.ed. São Paulo: Manole, pp.431-441.
- 32 Saijo T., Chen J., Chen S.C.A., Rosen L.B., Yi J., Sorrell T.C., Bennett J.E., Holland S.M., Browne S.K. & Kwon-Chung K.J. 2014. Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies are a risk factor for central nervous system infection by *Cryptococcus gattii* in otherwise immunocompetent patients. *mBio*. 5(2): 1-8.
- 33 Schmitt F.C. 1997. Citologia aspirativa em doenças infecciosas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 30(3). 177-179.
- 34 Shnawa I.M.S. & Nigam J.M. 1987. A note on cryptococcal mastitis in sheep. *Indian Veterinary Medicine Journal*. 7: 175-176.
- 35 Silva E.C., Guerra J.M., Torres L.N., Lacerda A.M.D., Gomes R.G., Rodrigues D.M., Réssio R.A., Melville P.A., Marti C.C., Benesi F.J., Sá L.R.M. & Cogliati B. 2017. *Cryptococcus gattii* molecular type VGII infection associated with lung disease in a goat. *BMC Veterinary Research*. 13(41): 1-6.

- 36 Silva S.T.G., Almeida Souza J.C., Mendonça C.L., Izael M.A., Dantas A.F., Portela R., Riet-Correa F. & Afonso J.A.B. 2010.** Nasal cryptococcosis in a sheep in Brazilian Semi-Arid. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 3(2): 127-130.
- 37 Singh M., Gupta P.P., Rana J.S. & Jand S.K. 1994.** Clinico-pathological studies on experimental cryptococcal mastitis in goats. *Mycopathologia*. 126(3): 147-155.
- 38 Springer D.J. & Chaturvedi V. 2010.** Projecting global occurrence of *Cryptococcus gattii*. *Emerging Infectious Diseases*. 16(1): 14-20.
- 39 Stilwell G. & Pissarra H. 2014.** Cryptococcal meningitis in a goat - a case report. *BMC Veterinary Research*. 10(84): 1-4.
- 40 Torres-Rodríguez J.M., Mendoza M.H., Alvarado-Ramírez E. & Segura-Roca G. 2006.** Cryptococcosis by *Cryptococcus gattii* in immunocompetent goats in Spain and review of the literature. *Acta Scientiae Veterinariae*. 34(3): 245-253.