Criptococoma retrobulbar mimetizando tumor em labrador retriever

Retrobulbar Cryptococcoma Mimicking Tumor in a Labrador Retriever

Fabio Luiz da Cunha Brito¹, Eduardo Perlmann², Jéssica Naiara Voitená¹,
Andrea Kuner¹ & Rayssa Dias Faleiro³

ABSTRACT

Background: Cryptococcosis is a systemic mycotic disease caused by encapsulated yeasts *C. neoformans* and *C. gattii*. *Cryptococcus neoformans* is predominantly found in soils and feces of pigeons and psittacids. Infection occurs mainly through the respiratory tract, through the inspiration of fungal propagules (basidiospores and/or desiccated yeast cells). The main lesions observed are in the nasal cavity and lungs, but in dogs, the central nervous system and eyes are widely affected. Despite some previously mentioned reports, the retrobulbar form has not been described in the literature. Therefore, the purpose of this report is to describe a case of retrobulbar cryptococcoma mimetizing a tumor in a young bitch.

Case: A 2-year-old female Labrador Retriever, was admitted to one Veterinary Hospital with exophthalmia on the left eye for 15 days and other signs included negative retropulsion, mydriasis, and absence of menace and pupillary reflexes. Ocular ultrasound imaging revealed a hyperechoic and heterogeneous retrobulbar mass in the mid-dorsal region compressing the optic nerve. Computed tomography of the skull showed the presence of proliferation of neoplastic tissue in a locally invasive retrobulbar region promoting moderate rostrolateral displacement of the left ocular bulb, discrete osteolysis in maxillary bone, palatine, medial wall of the orbital bone and frontal bone, with destruction of cribriform plate adjacent to the dorsal region of the orbital wall and presence of mild contrast uptake in the region of the left olfactory bulb lobe, characterizing a picture compatible with neoplasia with malignancy and locally invasive characteristics. Exenteration and excision of part of the frontal bone were performed and histopathological examination revealed granulation with the presence of fibroblasts and numerous typical blastoconidia of *Cryptococcus neoformans*. The patient was treated with Itraconazole [10 mg/kg, v.o, SID, for 90 days] and one year after diagnosis, X-ray was performed to control the lesion and radiographic aspects were within normal limits.

Discussion: *Cryptococcus* sp. is an environmental fungus that has the potential to be pathogenic to humans and animals. Fungus present as a basidiospores in pigeon droppings. The patient described had a history of contact with free-living pigeons, making it a risk factor for the occurrence of cryptococcosis, being the possible cause of the infection. In dogs, the disease is mainly described in immunosuppressed animals, which was not the case of the patient, who presented clinical and laboratory results within the normal range and without a previous history of use of immunosuppressants. The alterations described in the computed tomography, such as destruction of the cribriform plate adjacent to the dorsal region of the left orbital wall and the presence of slight contrast uptake in the left olfactory bulb lobe region, are compatible with the main entry point for propagules of *Cryptococcus* sp. In the present case, no periocular and ocular alterations were observed as described in the literature, and the lesion was restricted to the retrobulbar space. Ultrasonography and computed tomography revealed a neoformation mimicking a malignant neoplasm and the diagnosis of cryptococcoma was revealed by histopathology. Based on the present case, cytology through aspiration of retrobulbar neoformations is imperative as a diagnostic method, especially in endemic areas for fungal diseases that can mimic ocular neoplasms.

Keywords: cryptococcosis, fungus, *Cryptococcus* sp., dog.

Descritores: criptococose, fungo, *Cryptococcus* sp., cão.

DOI: 10.22456/1679-9216.114234

Received: 10 July 2021

Accepted: 12 October 2021

Published: 2 December 2021

¹Faculdade Qualittas, São Paulo, SP, Brazil. ²Hospital Petcare, São Paulo. ³Dok Hospital Veterinário, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. CORRESPONDENCE: F.L.C BRITO [flcbrito@gmail.com]. Faculdade Qualittas. Av. D. Pedro I n. 480. CEP 01552-000 São Paulo, SP, Brazil.

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença sistêmica de origem micótica causada por uma espécie de levedura encapsulada do gênero *Cryptococcus* que tem sido predominantemente isolado do solo e das fezes dos pombos [14]. Possui um caráter zoonótico e apresenta distribuição mundial. Em cães e gatos, a cavidade nasal é o local inicial da infecção, embora o pulmão e o trato gastrointestinal também tenham sido sugeridos como porta de entrada [7].

O quadro clínico e a disseminação da infecção guardam estreita relação com a imunidade do hospedeiro. Como na maioria dos casos de infecções fúngicas, a imunidade celular é a que prepondera [6]. A doença se manifesta mais frequentemente nos felinos do que nos cães e a disseminação de *Cryptococcus* sp. ocorre via hematogêna ou linfática, existindo um tropismo pelo sistema nervoso central (SNC), bulbo ocular, linfonodos e tecido cutâneo [3,8].

No que concerne à apresentação clínica, a forma mais comumente observada nos animais é a difusa [6,8], enquanto em paciente humanos, apesar dos poucos relatos, a forma granulomatosa tem sido descrita afetando o sistema nervoso central [9] e os olhos [1]. Na síndrome ocular em cães, os achados clínicos mais frequentemente observados são uveíte anterior, coriorretinite granulomatosa, hemorragia de retina, edema papilar, neurite óptica, midríase, fotofobia, blefarospasmo, opacidade de córnea, edema inflamatório da íris e/ou hifema, cegueira [6,2].

Apesar de alguns relatos anteriormente citado, a forma retrobulbar não tem sido descrita na literatura.

Portanto, o objetivo desse relato é descrevermos, tanto quanto sabemos, o primeiro caso clínico publicado de criptococoma retrobulbar mimetizando um tumor em uma cadela jovem.

CASO

Foi encaminhado ao Serviço de Oftalmologia Veterinária, uma cadela da raça Labrador Retriever com 2 anos idade, com histórico de olho vermelho e aumento de volume no olho esquerdo há 15 dias. Ao exame clínico geral não foi observado alterações dignas de nota.

Avaliação oftalmológica completa foi realizada e foi observado blefarospasmo, dor ao toque, retro-pulsão do bulbo ocular negativa e midríase em olho esquerdo. Reflexo pupilar à luz e resposta à ameaça estavam ausentes, a pressão intraocular (OS: 15 mm/Hg e no OD: 14 mm/Hg) e o Teste Lacrimal de Schirmer (OS: 22 mm/min e no OD: 18 mm/min) estavam dentro da normalidade e exame de oftalmoscopia não revelou alteração. No olho direito não foram observadas alterações oculares.

Hemograma e a análise bioquímica não apresentaram alterações. A imagem ultrassonográfica ocular revelou, no olho esquerdo, uma massa retrobulbar hiperecótica, heterogênea, ora circunscrita ora difusa, na região médio-dorsal medindo aproximadamente 16.51 mm x 18.05mm, deslocando cranialmente o bulbo ocular e comprimindo o nervo óptico (Figura 1). No modo A foi observado aumento dos ecos pontos na região retrobulbar (Figura 2). Tomografia computadorizada (TC) foi realizada sob anestesia geral. A TC do crânio mostrou presença de proliferação de tecido de

Figura 1. Exame ultrassonográfico bidimensional do olho esquerdo de uma cadela Labrador Retriever com 2 anos de idade que revela uma massa no espaço retrobulbar hiperecótica, medindo aproximadamente 16,51 mm x 18,05 mm.

Figura 2. Exame ultrassonográfico modo A de uma cadela Labrador Retriever com 2 anos de idade que mostra um aumento dos ecos pontos na região retrobulbar.

caráter neoplásico em região retrobulbar esquerda com aspecto localmente invasivo promovendo deslocamento rostrolateral moderado de bulbo ocular esquerdo. Foi observado também presença de osteólise discreta em osso maxilar, osso palatino, parede medial do osso orbital e osso frontal, destruição de placa cribiforme adjacente à região dorsal da parede orbital esquerda e presença de leve captação de contraste em região de lobo bulbo olfatório esquerdo. Não foram observados desvios da linha média ou sinais de edema em parênquima cerebral. Presença de invasão de cavidade nasal esquerda, porém sem observar comprometimento do septo nasal ou invasão da cavidade nasal contralateral. Seio frontal esquerdo com presença de pouca quantidade de conteúdo hipoatenuante. Em fase pré-contraste observa-se massa levemente heterogênea, com presença de áreas mineralizadas. Após administração de contraste iodado intravenoso observou-se impregnação importante, com presença de halo hipercaptante e captação interna heterogênea. Dimensões aproximadas da lesão de 2.71 cm x 3.36 cm (Figura 3). Caracterizado quadro compatível com neoplasia com características de malignidade e localmente invasiva. Não se observou sinais de metástase em linfonodos adjacentes avaliados no momento do exame.

Devido às características malignas da lesão, foi realizada a exenteração e excisão de parte do osso frontal. O aspecto macroscópico revelou uma massa orbital sólida de cor esbranquiçada, medindo 2.8 x 2.1 x 2.5 cm. Não foram observadas alterações macroscópicas intraoculares. O exame histopatológico da massa mostrou infiltrado inflamatório composto por histiócitos, linfócitos, plasmócitos e neutrófilos. Havia

granulação com a presença de fibroblastos e inúmeras leveduras de *Cryptococcus* sp. com formato arredondado, composto de uma leve auréola, não colorida e estrutura circundante levemente basofílica, redonda, ligeiramente alongada e às vezes em forma de foice (Figura 4A). Dentro de algumas células era possível observar material granular, às vezes arredondado, levemente eosinófilo. Os fragmentos ósseos estavam presentes e não mostravam continuidade compatível com destruição tecidual. Nenhum tecido neoplásico foi observado no material examinado. A seção histológica corada com PAS e Grocott revelou positividade para a presença de *Cryptococcus* sp. (Figura 4B).

Cinco dias após a cirurgia, foram observadas crises convulsivas e tratadas com fenobarbital¹ [Fenocris® - 4 mg/kg, v.o, BID, durante 30 dias]. Sorologia do fluido cerebrospinal foi realizada para detecção de antígenos sendo a amostra analisada considerada negativa para *Cryptococcus* sp. O animal foi submetido ao tratamento para criptococose com itraconazol² [Itraconazol® - 10 mg/kg, v.o, SID, durante 90 dias]. Após 30 dias de tratamento o animal já não apresentava mais crise convulsiva sendo descontinuado o fenobarbital. Um ano após o diagnóstico foi realizado raio-x para controle da lesão e os aspectos radiográficos encontraram-se dentro da normalidade.

DISCUSSÃO

Cryptococcus sp. é um fungo ambiental que tem potencial para ser patogênico para humanos e animais. As fontes de contaminação são notadamente substratos orgânicos e frequentemente se associam ao habitat das aves, excretas secas, ricas em fontes de

Figura 3. Imagens Sargital (A) e Ventral (B) de tomografia computadorizada (TC) pós-contraste do cérebro. Observa-se lesão que promove a destruição da placa cribiforme adjacente à região dorsal da parede orbital esquerda. Presença de leve captação de contraste na região do lóbulo olfatório esquerdo.

Figura 4. Fotomicrografia do tecido retrobulbar. A- Presença de numerosos blastoconídios arredondados com uma leve auréola, não colorida e estrutura circundante levemente basofílica, redonda, ligeiramente alongada e às vezes em forma de foice, compatíveis com *Cryptococcus* sp. Observa-se também presença de histiócitos [HE; 400x]. B- Observa-se a presença de numerosos blastoconídios encapsulados de *Cryptococcus* sp. [Grocott; 400x].

nitrogênio, tais como uréia e creatinina. As condições favoráveis ao crescimento abundante desta levedura formam microfocos nos centros urbanos e relacionadas à excreta de pombos [5]. No presente caso, de acordo com o relato do proprietário, o animal teve contato com pombos de vida livre, situação considerada como um fator de risco para a ocorrência de criptococose, sendo esta a possível causa da infecção.

Em cães, a criptococose ataca principalmente animais imunossuprimidos de 1 a 7 anos de idade e de grande porte [3]. O estabelecimento do quadro clínico e a propagação da infecção estão intimamente relacionados com a imunidade do hospedeiro [6]. No presente caso, o paciente era imunocompetente, sem histórico prévio de uso de imunossupressores, apresentando exame clínico geral e o exame hematológico e bioquímicos dentro da normalidade para a espécie.

A criptococose se apresenta sob diferentes formas clínicas. Embora a disseminação possa afetar qualquer órgão, o sistema nervoso central (SNC), os olhos e a pele são os mais comumente afetados [12]. Invasão do bulbo olfato, visualizada na ressonância magnética, sugere uma contaminação direta através da placa cribiforme [2]. No nosso relato, massa promovendo destruição de placa cribiforme adjacente à região dorsal da parede orbital esquerda e presença de leve captação de contraste em região de lobo bulbo olfatório esquerdo são compatíveis como a porta de entrada dos propágulos fúngicos da levedura *Cryptococcus* sp.

No que se refere as afecções oculares nos animais, o local que é frequentemente afetado é a coróide [4] As alterações mais comumente observadas são

lesões multifocais granulomatosas do coróide que pode produzir um exsudato subretiniano com descolamento secundário da retina [2,4], hemorragias na retina, neurite óptica a partir da progressão do coriorretinite para o nervo óptico [2] ou da progressão do meningite ao nervo óptico [4], e mais raramente um abscesso retrobulbar com destruição dos tecidos periféricos [11].

Envolvimento ocular ocorreu em 13 de 31 cães em um estudo, 10 dos quais tinha envolvimento neurológico simultâneo [11]. A citologia do líquido cefalorraquidiano permitiu a observação direta de eosinófilos esféricos de tamanho variável cercado por uma espessa parede celular refrativa que às vezes exibia evaginações em flor. Estes elementos, tanto livres como intracelular (macrófagos), eram muito provavelmente consistentes com *Cryptococcus* [2]. No caso relatado, alteração neurológica foi observada após o procedimento cirúrgico com episódios de convulsão, porém, após o início do tratamento com o antifúngico, houve a redução do anticonvulsivo até sua completa remoção que ocorreu com 30 dias. A análise do líquido evidenciou apenas células inflamatórias mononucleares, porém, a sorologia para *Cryptococcus* sp. revelou resultado negativo.

Em humanos, o envolvimento do SNC se manifesta como meningite, meningoencefalite ou massa intraparenquimatosa tumoral contendo organismos de levedura e células inflamatórias (criptococomas) [15]. Ainda em humanos, neoformações intraoculares tem disso observada mimetizando processo neoplásico [1,16]. Em um cão com meningoencefalite criptocócica e lesão neurológica, alterações oculares como: midríase

bilateral, ausência de reflexo pupilar à luz e resposta de ameaça e coriorretinite foram relatadas [10], assim como no presente relato, com exceção da coriorretinite que não foi observada no exame clínico e nem na histopatologia. No presente caso, não foram observadas alterações perioculares e oculares, diferentemente do descrito na literatura. A lesão identificada estava restrita ao espaço retrobulbar, comprimindo o bulbo ocular cranialmente. Nenhuma alteração intraocular foi observada, à exceção da midríase, provavelmente em virtude da compressão do nervo óptico. Na ultrassonografia ocular e na TC, uma neoformação retrobulbar comprimindo o nervo óptico e o bulbo ocular com destruição óssea mimetizando uma neoplasia de

caráter maligno foi observada. Baseado no presente caso, torna-se imperativo a citologia aspirativa de neoformações retrobulbares, como um possível método de diagnóstico, principalmente em áreas endêmicas para doenças fúngicas que possam mimetizar neoplasias oculares, mesmo quando os exames de imagens sugerem um caráter neoplásico das neoformações.

MANUFACTURERS

¹Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP, Brazil.

²Eurofarma Laboratórios. São Paulo, SP, Brazil.

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

REFERENCES

- 1 Alzahrani Y.A., Aziz H.A., Shrestha N.K., Biscotti C.V. & Singh A.D. 2016. Cryptococcal iridociliary granuloma. *Survey of Ophthalmology*. 61(4): 498-501. DOI:10.1016/j.survophthal.2015.12.005
- 2 Barbry J.B., Poinard A.S., Gomes E., Durand A. & Balland O. 2019. Cryptococcosis with ocular and central nervous system involvement in a 3-year-old dog. *Clinical Case Report*. 7(12): 2349-2354. DOI:10.1002/ccr3.2491
- 3 Honsho C.S., Mine S.Y., Oriá A.P., Benato N., Camacho A.A., Alessi A.C. & Laus J.L. 2003. Generalized systemic cryptococcosis in a dog after immunosuppressive corticotherapy. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 55(2): 155-159. DOI: 10.1590/S0102-09352003000200005
- 4 Krohne S.G. 2000. Canine systemic fungal infections. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. 30(5): 1063-1090. DOI:10.1016/s0195-5616(00)05007-5
- 5 Kwon-Chung K.J. & Bennett J.E. 1984. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *American Journal of Epidemiology*. 120(1): 123-130. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a113861
- 6 Larsson C.E., Otsuka M., Michalany N.S., Barros P.S.M., Gambale W. & Safatle A.M.V. 2003. Criptococose canina: relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 55(5): 533-538. DOI:10.1590/S0102-09352003000500004
- 7 Malik R., Dill-Mackey E., Martin P., Wigney D.I., Muir D.B. & Love D.N. 1995. Cryptococcosis in dogs: a retrospective study of 20 consecutive cases. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*. 33(5): 291-297. doi:10.1080/02681219580000601
- 8 Pimenta P., Alves-Pimenta S., Barros J., Pereira M.J., Maltez L., Maduro A.P., Cardoso L. & Coelho A.C. 2015. Blepharitis due to *Cryptococcus neoformans* in a cat from northern Portugal. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*. 1(2): 2055116915593963. DOI:10.1177/2055116915593963
- 9 Raman S., Mukherjee N., Dash K. & Sen K.K. 2020. Multiple intracranial cryptococcomas in an immunocompetent patient with pulmonary involvement. *Indian Journal of Pathology & Microbiology*. 63(3): 453-455. DOI:10.4103/IJPM.IJPM_331_19
- 10 Robson K. & Smith P.M. 2011. Cryptococcal meningoencephalitis in a dog. *Veterinary Record*. 168(20): 538. DOI:10.1136/vr.d438
- 11 Sykes J.E., Sturges B.K., Cannon M.S., Gericota B., Higgins R.J., Trivedi S.R., Dickinson P.J., Vernau K.M., Meyer W. & Wisner E.R. 2010. Clinical signs, imaging features, neuropathology, and outcome in cats and dogs with central nervous system cryptococcosis from California. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 24(6): 1427-1438. DOI:10.1111/j.1939-1676.2010.0633.x
- 12 Taboada J. & Grooters A.M. 2010. Cryptococcosis. In Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. St. Louis: Saunders Elsevier, pp.988-992.

- 13 Trivedi S.R., Sykes J.E., Matthew C., Wisner E.R., Meyer W., Sturges B.K., Dickinson P.J. & Johnson L.R. 2011.** Clinical features and epidemiology of cryptococcosis in cats and dogs in California: 93 cases (1988-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 239(3): 357-369. DOI:10.2460/javma.239.3.357
- 14 Vorathavorn V.I., Sykes J.E. & Feldman D.G. 2013.** Cryptococcosis as an emerging systemic mycosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 23(5): 489-497. DOI:10.1111/vec.12087
- 15 Wei J., Li X.Y. & Zhang Y. 2020.** Central nervous system Cryptococcoma mimicking demyelinating disease: a case report. *BMC Neurology*. 20(1): 297. DOI:10.1186/s12883-020-01880-4
- 16 Wykoff C.C., Albini T.A., Couvillion S.S., Dubovy S.R. & Davis J.L. 2009.** Intraocular cryptococcoma. *Archives of Ophthalmology*. 127(5): 700-702. DOI:10.1001/archophthalmol.2008.620