

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: *ENCEPHALITOZOON CUNICULI* EM COELHOS DOMÉSTICOS

Olga Maria Carvalho Moraes Santos, Gustavo Fernandes Grillo, Heloísa Orsini

Universidade do Vale do Paraíba, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, olgamariamoraissantos@gmail.com, gustavo.grillo@univap.br, orsini@univap.br.

Resumo

A encefalitozoonose é uma zoonose transmitida pelo *Encephalitozoon cuniculi*, um parasita microsporídeo intracelular obrigatório. Sendo uma doença importante para a clínica de lagomorfos, esta doença pode ser transmitida pelo consumo de alimentos contaminados com secreções do hospedeiro infectado, transmissível para humanos e outros mamíferos como cães e gatos. Este trabalho objetiva descrever sobre a encefalitozoonose com base na revisão teórica em fontes científicas como PubMed, SciELO e repositórios universitários de artigos previamente documentando sobre o ciclo de vida e transmissão do *E. cuniculi*, assim como a clínica e tratamento de animais doentes, considerando que o interesse por coelhos como animais de companhia cresce conforme o passar dos anos, tornando-o relevante para a clínica de animais não-convencionais.

Palavras-chave: Encefalitozoonose, Microsporidia, Lagomorpha.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde - Medicina Veterinária.

Introdução

O *Encephalitozoon cuniculi*, comumente observado em coelhos de laboratório, domésticos e por vezes em coelhos de produção, é considerado uma infecção zoonótica de origem parasitária pertencente ao filo Microsporidia. Como todos os microsporídeos, o *E. cuniculi* é um parasita intracelular obrigatório, reconhecido por ser um dos agentes causais de nefrite, uveíte e encefalite em coelhos domésticos, podendo também causar alterações comportamentais. (KUNZEL & JOACHIM., 2010).

Microsporídios são transmitidos a partir de pequenos esporos, consistindo-se em uma camada externa chamada de exósporo e suas estruturas internas – endósporo, membrana plasmática, filamento tubular, disco de ancoragem e os polaroplastos lamelar e tubular, seguido pelo núcleo (HAN, 2020).

O ciclo de vida de microsporídios consiste na fase infectante, proliferativa e esporogônica, sendo a infectante característica do esporo maduro e inserido na célula hospedeira (CALI, 2011). Variações osmóticas e de pH no organismo incentivam a invasão do filamento tubular em uma célula-alvo e consequente penetração do soroplasma e dando início à fase proliferativa. O conteúdo injetado então amadurece em um meronte e se divide em esporontes. Por fim, os esporontes se diferenciam em esporoblastos que se desenvolverão em componentes vitais para a composição dos esporos maduros (LA'TOYA, 2014).

O vacúolo parasitário é um compartimento intracelular criado pelo parasita que permite a multiplicação e proteção deste, evitando a detecção do sistema imune do hospedeiro. Perante o rompimento desta estrutura leva à disseminação dos esporos, possibilitando a infecção a partir da modificação de macrófagos ou pela corrente sanguínea (JEKLOVA, 2020).

A transmissão em coelhos pode ocorrer de maneira horizontal, vertical ou transplacentária, sendo a primeira baseada na ingestão de esporos por insumos contaminados ou inalação de esporos e pela infecção pelas vias verticais, quando há infecção do filhote pela mãe (LA'TOYA, 2014). O parasita se instala no epitélio intestinal, multiplicando-se e então se espalhando pela corrente sanguínea, fixando-se em tecidos do sistema nervoso central, coração, rins, fígado e pulmões, resultando em lesões granulomatosas e inflamação (MEREDITH, 2015).

Metodologia

A revisão bibliográfica foi realizada nos sites acadêmicos PubMed, SciELO e diversos repositórios e bibliotecas virtuais de universidades entre os anos de 2008 e 2023 com exceção do artigo produzido por Suter, publicado em 2001, sendo utilizado as palavras-chave “*Encephalitozoonosis*” e “*Encephalitozoon cuniculi*”.

Resultados

Perante a análise dos artigos revisados, observa-se que os autores dos relatos referentes ao *Encephalitozoon cuniculi* discorrem sobre como os animais são infectados ao consumirem alimentos contaminados com a urina de hospedeiros ou ao inalarem os esporos, sendo também transmitido por via transplacentária. Muitos autores concordam que a infecção do *E. cuniculi* é consequência da negligência com animais imunossuprimidos e em aglomerados. Ainda é necessária uma pesquisa mais aprofundada sobre a doença e a relevância deste agente zoonótico na clínica de animais não convencionais para os dias atuais, principalmente pelo fato de que muitas referências utilizadas como base são antigas. Observa-se que o artigo citado referente à Suter, publicado no ano de 2001, é referenciado por vários outros trabalhos mais atuais, indicando certa relevância e escassez de outros trabalhos mais atuais e significativos. Entre 1925 até 2024, é possível encontrar em média trezentos e quarenta artigos referenciando o *E. cuniculi*, sendo que os dezoito artigos referenciados neste artigo se qualificam como mais recentes e mais relevantes por sua produção mais detalhada e complementar.

Discussão

Os animais afetados pelo *Encephalitozoon cuniculi* primariamente são os coelhos, porém, mamíferos como cães, gatos, animais de produção e até o homem também podem ser afetados (MALCEKOVA, 2011), classificando-se, portanto, como uma doença zoonótica. Alguns estudos sugerem que o agente também pode ser transmitido por via intravenosa, intraperitoneal e intracerebral (KUNZEL E JOACHIM, 2010).

A sintomatologia do *E. cuniculi* depende da imunidade do hospedeiro, tornando animais saudáveis carreadores subclínicos ou que demonstram sinais generalizados, enquanto aqueles hospedeiros com um sistema imunológico comprometido são identificados com uma infecção disseminada (SANTANIELLO, 2021). Os sinais mais encontrados correlacionados com o agente *E. cuniculi* são insuficiência renal e uveíte, sendo que em casos acentuados onde há manifestações neurológicas, a afecção mais comum documentada é a síndrome vestibular, a qual pode se manifestar com sinais discretos como o “head tilt” até mais severos, onde o coelho se demonstra incapaz de manter-se em estação. Nesses casos, é necessário realizar um diagnóstico diferencial para infecções acaricidas e bacterianas como a *Pasteurella multocida* (LA'TOYA, et al. 2014).

Populações de coelhos selvagens demonstram uma prevalência da doença muito menor do que em coelhos domésticos pela diferença de densidade populacional, sendo a idade um fator importante para se considerar a infecção deste agente, pois coelhos adultos estão mais expostos em comparação com jovens de até quatro semanas de idade graças à proteção por anticorpos maternos (KUNZEL E JOACHIM, 2010).

A afecção renal pelo microsporídeo *E. cuniculi* em coelhos é um achado comprovado durante a necropsia, possuindo como característica marcante rins com tecido fibroso causado por nefrite crônica e fibrose, resultando em um órgão com depressões sobre a superfície que lhe agregam uma aparência “esburacada” (CSOKAI E KUNZEL, 2009). A insuficiência crônica renal, apesar de comum em coelhos afetados, resulta em sintomas inespecíficos como perda de peso, letargia e perda de apetite. Alguns animais também desenvolvem incontinência urinária, polidipsia e poliúria (KUNZEL E JOACHIM, 2010).

Outras lesões localizadas no tecido renal incluem vacuolização e necrose do epitélio dos tubos contorcidos e tubos coletores (MORSY, et al., 2020). Fibrose e deposição intersticial de colágeno associado à uma infiltração inflamatória de células de plasma, linfócitos e macrófagos também pode ser observado. Em casos de lesões glomerulares, a membrana basal sofre atrofia e espessamento (SADEGHI, et al., 2019).

O parasita pode ser identificado pelo córtex da lente liquefeita. Catarata cortical anterior focal e lesões na córnea como uveíte facoclástica unilateral são observados com frequência em animais

infectados com o *E. cuniculi* (OZKAN, 2018). Coelho com sintomas de uveíte como consequência do parasita são geralmente animais jovens e a lesão ocorre perante a ruptura da lente, liberando seu material na câmara anterior (PATRÍCIO, 2014).

Em relação às técnicas atualmente disponíveis para o diagnóstico do *Encephalitozoon cuniculi*, a imuno-histoquímica pode ser usada para a identificação de anticorpos monoclonais do parasita. Cérebro, medula e leptomeninges são os tecidos com maiores concentrações de esporos detectados, porém o parasita já foi observado em fígado, rins, pulmões, coração, baço e intestino (JEKLOVÁ, *et al.*, 2019).

A microscopia eletrônica de transmissão permite que se observe todos os estágios proliferativos do parasita nos órgãos alvo, sendo estes estágios identificáveis de maneira intracelular em tecido cerebral, porém apenas os estágios esporante e maduro são diagnosticáveis em tecido renal (MORSY, *et al.*, 2020).

Testes sorológicos compreendem o diagnóstico mais comum utilizado na clínica para identificação de infecção por *E. cuniculi*, consistindo na titulação de anticorpos IgM e IgG. Perante a positividade deste teste, conclui-se que o animal foi exposto ao parasita. As técnicas geralmente utilizadas incluem como exemplos o teste de ELISA e Western Blot Analysis (SADEGHI, *et al.*, 2019).

Em humanos, a droga de escolha para tratamento da infecção por *E. cuniculi* é o albendazole, utilizado para diminuir a contagem de esporos, porém o mesmo medicamento demonstra ser tóxico para coelhos, causando lesões em fígado (SIEG, *et al.*, 2012). O uso profilático do fenbendazole se demonstrou vantajoso, assim como seu uso terapêutico. Animais que passaram pelo tratamento com esta droga permaneceram negativos sorologicamente em alguns grupos de coelhos, sendo recomendado como protocolo farmacológico; Kunzel *et al.* (2008) sugerem o uso de enrofloxacin e prednisona como suporte terapêutico para sinais neurológicos da doença.

A sugestão de dose e tempo empregado no tratamento é de 20 mg/kg por dia por vinte e oito dias. O fenbendazole age reduzindo o número de esporos retidos em diferentes tecidos do animal (SUTER, *et al.*, 2001).

Conclusão

O *Encephalitozoon cuniculi* se manifesta como uma consequência da superpopulação e manejo incorreto por criadores e tutores, sendo necessário o suporte e correção de manejo para garantir o bem-estar do animal. O tratamento para coelhos infectados é a administração diária de fenbendazole por 28 dias no intuito de diminuir a carga parasitária, utilizando-se em conjunto outras drogas para o controle e tratamento dos sinais clínicos, sendo possível também utilizar o fenbendazole de maneira profilática.

Referências

Cali, A.; Neafie, R.C.; Takvorian, P.M. **Microsporidiosis. In Topics on the Pathology of Protozoan and Invasive Arthropod Diseases**, 3rd ed.; Meyers, W.M., Firpo, A., Wear, D.J., Eds.; Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC, USA, 2011; pp. 61–76. Disponível em: <https://apps.dtic.mil/sti/citations/ADA545141>.

Csokai J, Joachim A, Gruber A, Tichy A, Pakozdy A, Kunzel F. **Diagnostic markers for encephalitozoonosis in pet rabbits. Vet Parasitol.** 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414218>.

Csokai J., Gruber A., Kunzel F., Tichy A., Joachim A. **Encephalitozoonosis in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): Pathohistological findings in animals with latent infection versus clinical manifestation. Parasitol. Res.** 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18998169/>.

Han, B.; Takvorian, P.M.; Weiss, L.M. **Invasion of Host Cells by Microsporidia. Front. Microbiol.** 2020, 11, 172. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132983/>.

Jeklova, E.; Levá, L.; Matiasovic, J.; Ondrackova, P.; Kummer, V.; Faldyna, M. **Characterization of humoral and cell-mediated immunity in rabbits orally infected with *Encephalitozoon cuniculi*.** Vet. Res. 2020, 51, 79. Disponível em:

<https://veterinaryresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13567-020-00806-9>.

Jeklová E., Levá L., Kummer V., Jekl V., Faldyna M. **Immunohistochemical detection of *Encephalitozoon cuniculi* in ocular structures of immunocompetent rabbits.** *Animals*. 2019. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912405/>.

Jeklova E., Jekl V., Kovarcik K., Hauptman K., Koudela B., Neumayerova H., Knotek Z., Faldyna M. **Usefulness of detection of specific IgM and IgG antibodies for diagnosis of clinical encephalitozoonosis in pet rabbits.** *Vet. Parasitol.* 2010. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20153117/>.

Künzel, F., Joachim, A. **Encephalitozoonosis in rabbits.** *Parasitology Research* 106, 299–300, 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-009-1679-3>.

La'Toya, V.L.; Bradley, C.W.; Wyre, N.R. ***Encephalitozoon cuniculi* in pet rabbits: Diagnosis and optimal management.** *Vet. Med.* 2014, 5, 169–180. Disponível em:

<https://www.dovepress.com/encephalitozoon-cuniculi-in-pet-rabbits-diagnosis-and-optimal-manageme-peer-reviewed-fulltext-article-VMRR>.

Malcekova B, Valencakova A, Luptakova L, et al: **First detection and genotyping of *Encephalitozoon cuniculi* in a new host species, gyrfalcon (*Falco rusticolus*).** *Parasitol Res.* 108(6):1479-1482, 2011.

Meredith, A.L.; Richardson, J. **Neurological Diseases of Rabbits and Rodents.** *J. Exot. Pet. Med.* 2015, 24, 21–33. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1557506314002158?via%3Dihub>.

Morsy E.A., Salem H.M., Khattab M.S., Hamza D.A., Abuowarda M.M. ***Encephalitozoon cuniculi* infection in farmed rabbits in Egypt.** *Acta Vet. Scand.* 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036226/>.

Özkan Ö, Alcigir ME. **Subacute Stage of *Encephalitozoon cuniculi* Infection in Eye Lesions of Rabbit in Turkey.** *Iran J Parasitol.* 2018 Apr-Jun;13(2):301-309. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6068374/>.

Sadeghi-Dehkordi Z., Norouzi E., Rezaeian H., Nourian A., Noaman V., Sazmand A. **First insight into *Encephalitozoon cuniculi* infection in laboratory and pet rabbits in Iran.** *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31300123/>.

Santaniello A., Cimmino I., Dipineto L., Agognon A.L., Beguinot F., Formisano P., Fioretti A., Menna L.F., Oriente F. **Zoonotic Risk of *Encephalitozoon cuniculi* in Animal-Assisted Interventions: Laboratory Strategies for the Diagnosis of Infections in Humans and Animals.** *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 3;18(17):9333. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430659/>.

Sieg J, Hein J, Jass A, Sauter-Louis C, Hartmann K, Fischer A. **Clinical evaluation of therapeutic success in rabbits with suspected encephalitozoonosis.** *Vet Parasitol.* 2012 Jun 8;187(1-2):328-32. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.12.014. Epub 2012 Jan 10. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309799/>.

Suter C, Müller-Doblies UU, Hatt JM, Deplazes P. **Prevention and treatment of *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits with fenbendazole.** *Vet Rec.* 2001 Apr 14;148(15):478-80. doi:

10.1136/vr.148.15.478. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11334074/>.

PATRÍCIO, R. F. P. **Seroprevalência de *Encephalitozoon cuniculi* em coelhos assintomáticos da região de Lisboa.** Dissertação de Mestrado da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2014.