

MARTÍN CARREÑO MORA

Veterinario. Centro Veterinario Fauna

ANTONIO BARRIENTOS SORIANO

Veterinario. Laboklin España

apartado clínico





Hepatozoonosis canina



Etiología y patogénesis

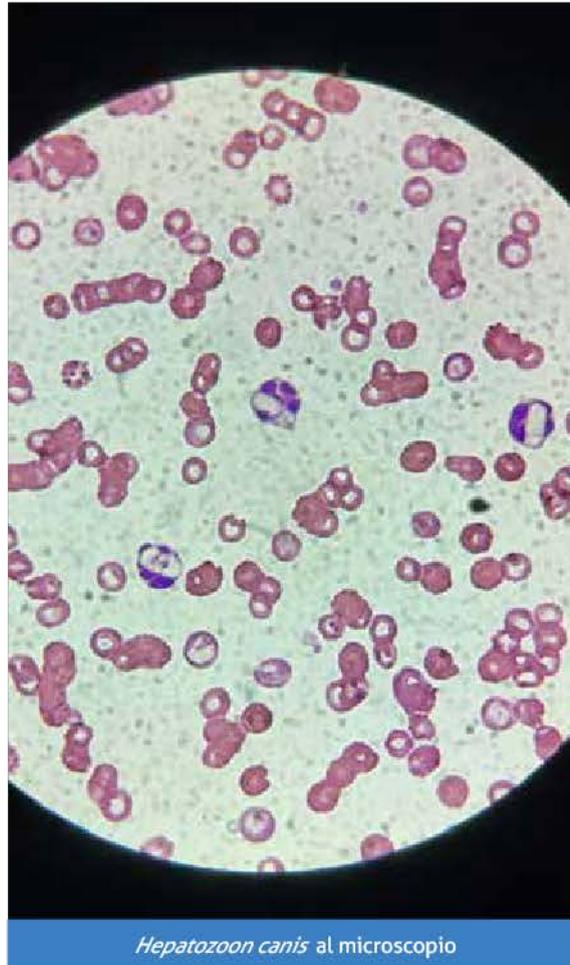
Hepatozoon spp. es un género de parásitos protozoos intracelulares transmitido por vectores que afecta a una gran variedad de animales. Tanto perros como gatos son susceptibles de padecer la enfermedad y entre las distintas especies existentes *Hepatozoon canis* y *Hepatozoon americanum* son aquellas que afectan a la población canina doméstica.

Los perros forman parte del ciclo reproductivo del parásito siendo estos sus hospedadores intermediarios donde se va a producir la reproducción asexual, no obstante, para completar el ciclo sexual es necesaria la presencia de un hospedador directo, las garrapatas. *Amblyomma maculatum* es transmisora de *H. americanum* y el principal vector de la enfermedad en Estados Unidos. En España, *Rhipicephalus sanguineus* es vector de *Hepatozoon canis* y, por tanto, causante de los casos de hepatozoonosis descritos en nuestro país.

Debido a que la distribución de la hepatozoonosis está restringida a la presencia del vector, la siguiente revisión hace referencia a *H. canis* al ser la enfermedad presente en España.

A diferencia de otras enfermedades vectoriales *H. canis* no parasita al perro mediante la picadura de la garrapata, sino mediante su ingesta, ya sea por el propio lamido y acicalamiento o por el consumo de presas que se encuentren infectadas.

Una vez ingerida y disuelta por el ácido gástrico, los ooquistes pasarán al intestino donde los ácidos biliares liberarán los esporozoitos. Estos rápidamente penetrarán en las células epiteliales intestinales y posteriormente



Hepatozoon canis al microscopio

serán transportados, vía linfática o sanguínea mediante el sistema mononuclear fagocítico, a órganos linfoides como médula ósea, bazo o linfonodos. También pueden ser llevados a otros órganos como hígado, pulmones, riñones o sistema nervioso.

En estos órganos comenzará la reproducción asexual del parásito, la merogonía. En el perro se formarán dos tipos de merontes: un meronte en forma de “rueda de carro” que contendrá de 20-30 micromerozoitos, y otro que contiene hasta un máximo de 4 macromerozoitos. La merogonía comenzará 13 días postinfección. Mientras que los micromerozoitos invadirán los neutrófilos del perro para formar gamontes (28 días postinfección), los macromerozoitos serán los responsables de infectar más órganos y formar nuevos merontes. También ha sido descrita la presencia de quistes en perros con un único monozoito donde su función no está correctamente descrita.

Los gamontes de *Hepatozoon* permanecen circulantes en los neutrófilos del perro hasta que

son ingeridos por una ninfa de garrapata. Dentro del intestino de esta se reproducirá sexualmente mediante la diferenciación de los gamontes y la posterior fecundación, para dar lugar a un ooquiste que madurará en el hemocoel de la garrapata.

Como en otros parásitos apicomplexa (*Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*), se ha demostrado la transmisión vertical de la infección. En cachorros de hembras infectadas se ha llegado a demostrar la presencia de *Hepatozoon* en cachorros fallecidos al nacer, así como en el resto de la camada durante varios meses post-parto.

Manifestación clínico-patológica

Hepatozoon generalmente causa una infección crónica asintomática. La enfermedad clínica se relaciona con el mal estado inmunológico del paciente, el grado de parasitemia y la coinfección.

Existe una gran variedad de síntomas clínicos derivados de la infección, pudiendo ir desde un hallazgo hematológico accidental y una leve apatía hasta una enfermedad mortal. La presentación más común de la enfermedad se da con una parasitemia baja (<5% de los neutrófilos infectados), normalmente asociado a una enfermedad leve, mientras que altos niveles de parasitemia (100% de los neutrófilos infectados) se relacionan con una enfermedad grave. Como se ha comentado anteriormente, la coinfección con otras enfermedades empeora el cuadro clínico.

Ante la infección media-grave se va a desarrollar una respuesta inespecífica para intentar controlar la progresión de la enfermedad y disminuir su propagación.

Van a predominar los signos inespecíficos como letargia, fiebre, anorexia, pérdida de peso, linfadenomegalia y anemia. También se ha descrito dolor articular, periostitis, signos gastrointestinales y respiratorios, lesiones orales, cutáneas y oculares como glaucoma y uveítis.

Entre las alteraciones laboratoriales la anemia normocítica y normocrómica es la anomalía hematológica más frecuente, la leucocitosis marcada en los casos de parasitemias elevadas (llegando a tener neutrofilias de 50.000 a 100.000/uL) y trombocitopenia.

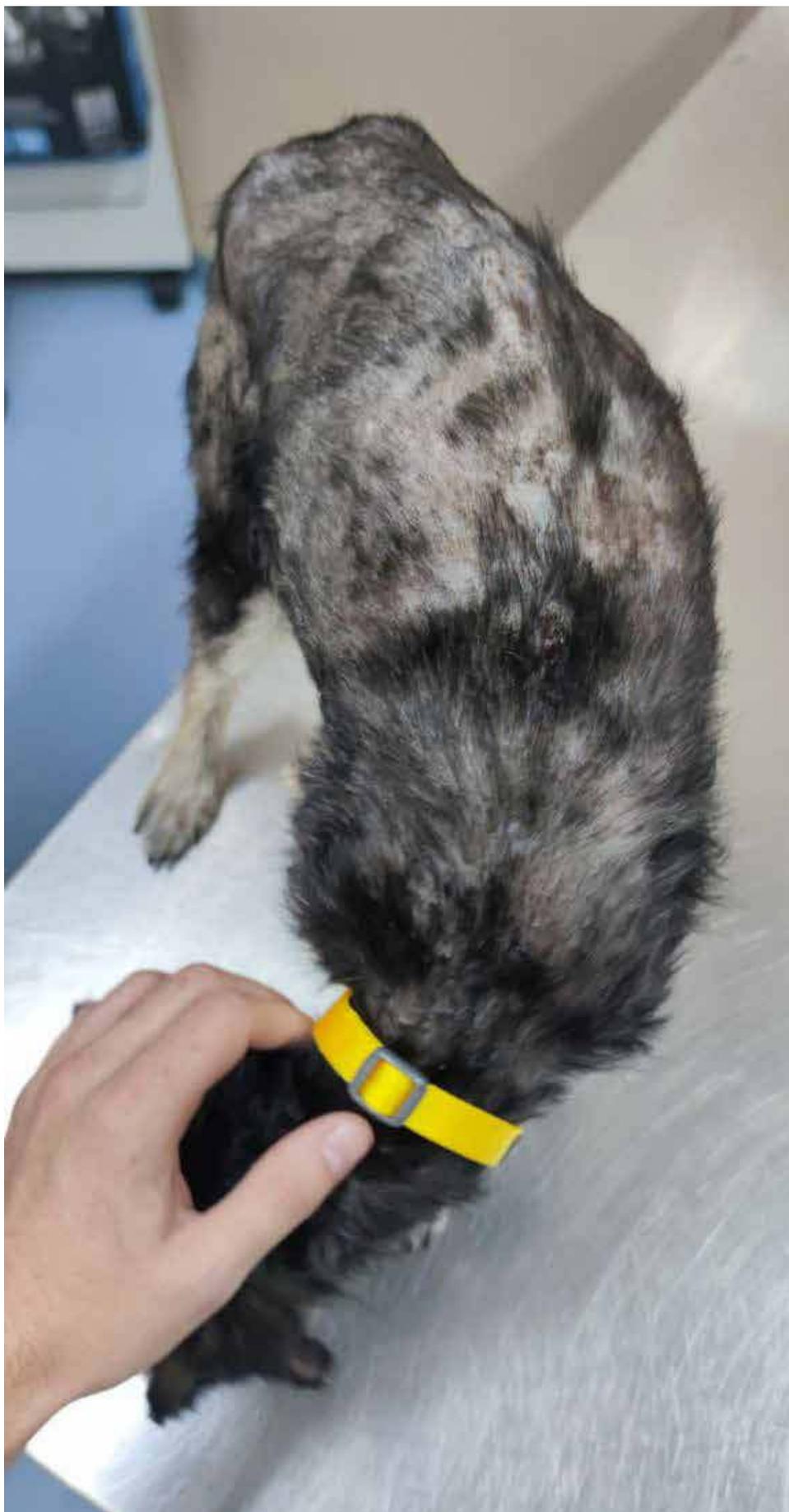
La bioquímica sanguínea manifiesta hiperproteíнемia con hiperglobulinemia, revelando una gammapatía policlonal en la electroforesis. También destaca los aumentos de FA, CPK y ALT. De la misma forma, pueden aparecer alteraciones clínico patológicas derivadas de las lesiones en distintos órganos donde se ha distribuido el parásito o la respuesta inmunológica describiendo la presencia de glomerulonefritis, neumonía o hepatitis en estudios postmortem de pacientes.

Diagnóstico

Existen diferentes análisis que permiten confirmar la infección o la presencia del parásito en el organismo:

Citología: La observación del parásito mediante frotis sanguíneo es el método más frecuente para su diagnóstico y su concentración en sangre está relacionada con la enfermedad clínica.

Los gamontes de Hepatozoon se pueden observar en el citoplasma de los neutrófilos y más raramente de los monocitos. Estos



Fotografía de Lucas al llegar por primera vez a la clínica



Mucosas pálidas a causa de la parasitosis que presentaba

se encuentran rodeados por una gruesa membrana elipsoidal que comprime en ocasiones el núcleo de las células. La observación microscópica del buffy coat es más sensible que el frotis sanguíneo para detectar la presencia de estos en la sangre del paciente. De la misma forma, las citologías de médula ósea pueden ser diagnósticas llegando a ser posible identificar la presencia de los merizontos.

Serología: La detección de anticuerpos frente a Hepatozoon permite un diagnóstico indirecto de la enfermedad. Los anticuer-

pos son detectables de 16 - 22 días post infección y pueden persistir hasta 7 meses.

Genética molecular: Los ensayos de PCR son la determinación más sensible para la confirmación del parásito en el paciente y su cuantificación mediante RT-qPCR permite la estimación de la carga parasitaria en la muestra, así como su monitorización posterior.

Anatomía patológica: El estudio histopatológico de los órganos afectados, principalmente bazo, permite identificar la presencia de merontes en los tejidos.

En su desarrollo, estos se conforman como formas redondeadas u ovaladas encerradas en una cápsula gruesa cuyo interior presenta un material basal amorfo con varias zonas de material nuclear de tinción basófila. Cuando el meronte ha madurado va a contener en su interior varios micromerizontos donde el material nuclear se va a agrupar en la periferia dando a este el aspecto de “rueda de carro”.

Tratamiento

Actualmente, no existe un consenso clínico de cómo tratar esta parasitosis. Son varios los tratamientos que se han probado contra este protozoo parásito: el imidocarb a 5 mg/kg en dosis única SC o repetición a los 14 días, trimetropin-sulfonamida a 15 mg/kg PO BID durante 21-30 días, espiramicina a 23 mg/kg PO SID durante 10 días y toltrazuril a 10-14 mg/kg PO SID durante 7 días entre otros. Cabe destacar que la curación completa no ha sido descrita por ahora (incluso con ciclos de 8 meses de tratamiento con imidocarb la PCR seguía saliendo positiva), quedando los animales tratados como portadores asintomáticos de la enfermedad.

Este tipo de tratamiento frente a la hepatozoonosis suele combinarse con doxiciclina al haberse demostrado que existe riesgo de coinfección al ser ésta una enfermedad también transmitida por garrapatas. El resto del tratamiento debe ir focalizado a paliar la sintomatología que muestre el animal (control de la fiebre, dolor, anemia, deshidratación...). La transfusión sanguínea es una buena opción en el caso de que los valores hematológicos comprometan la vida del animal, además de dar tiempo al tratamiento específico a hacer efecto frente al protozoo.

Caso clínico y tratamiento

Se presenta en consulta “Lucas”, perro mestizo perteneciente a Asociación Puntanimals, de 2,1 kg de peso, de aproximadamente 5 meses y medio de edad, con un cuadro de anemia grave, apatía, fiebre y deshidratación. Lucas fue testado en otro veterinario con un test rápido de enfermedades (Test Quattro Urano), saliendo positivo a Anaplasma spp. así como se le realizó una transfusión sanguínea a ciegas al ser su recuento de eritrocitos (RBC) de 0,98 (109/L) y su hematocrito de un 5,6%. Presentaba también una trombocitopenia de 97 (109/L). Respecto a la serie blanca, presen-

taba una leucocitosis leve de 20 (109/L). Al realizarse la transfusión, su hematocrito aumentó a un 27,5% y su RBC era de 4,13 (1012/L). Lucas tenía pautado del anterior veterinario famotidina 1 mg/kg PO SID, doxiciclina 10 mg/kg PO SID, Red Cell® 3 ml PO SID. En la exploración física, presentaba linfadenopatía generalizada, dermatitis descamativa, deshidratación (5%) y fiebre, por lo que se procedió a su hospitalización con fluidoterapia para recuperar la volemia y a proseguir con el tratamiento para valorar su evolución.

Durante los 3 primeros días de hospitalización, Lucas presentaba apetito, recuperó la hidratación y se veía activo, pero al realizar el hemograma observamos una anemia macrocítica e hiperocrómica (su hematocrito bajó a 15,7% y su RBC era de 2 (1012/L)), con una trombocitopenia severa (27 (109/L)). Presentaba una leucocitosis de 55 (109/L). La bioquímica completa no presentaba alteraciones. Además, presentaba picos de fiebre que respondía a AINES. Se prosiguió con su terapia basada en doxiciclina (10 mg/kg PO SID), Red Cell® 3 ml PO SID, meloxicam (0,1 mg/kg SC SID) y dieta Recovery de Royal Canin durante 4 días más para reevaluar su evolución.

Durante la hospitalización, Lucas se encontraba activo, jugaba, pero no ganaba peso y seguía presentando picos de fiebre discontinuos que respondían a AINES. Al realizar el hemograma de control a los 10 días de hospitalización, Lucas presentaba un hematocrito de un 18,8% y un RBC de 2,5 (1012/L), además de modificarse su tipo de anemia (ahora era normocítica y normocrómica). Presentaba una trombocitopenia de 50 (109/L). La serie blanca presentaba una leucocitosis de 32 (109/L). Al no presentar la mejoría esperada con el tratamiento, se decide realizar nuevamente el test rápido de enfermedades (Test Quattro Urano + Test Idexx Snap 4Dx Plus) siendo nuevamente solo positivo a *Anaplasma* spp. Se realiza paralelamente un frotis sanguíneo con una tinción Wright-Giemsa para evaluar los resultados obtenidos.

En la interpretación del frotis sanguíneo, se observan esferas basófilas en el interior de algunos glóbulos rojos compatibles con *Anaplasma* spp. pero también se observan unas estructuras de aspecto capsular en el interior de la mayoría de neutrófilos (68% de neutrófilos infectados según un conteo visual de la muestra analizada), des-



Mucosas de Lucas al cabo de un tiempo bajo tratamiento

plazando completamente sus núcleos hacia la periferia, compatibles con gametocitos de *Hepatozoon canis*, lo que explicaría la persistencia de fiebre intermitente, la trombocitopenia, la leucocitosis y la lenta evolución de Lucas. Se envía la muestra sanguínea al laboratorio para confirmar el diagnóstico mediante PCR, siendo el resultado positivo (1,2 x 10⁷ copias/ml). Se decide realizar un seguimiento a Lucas en una casa de acogida al mantenerse estable y se cita para una revisión en 7 días.

Paralelamente, se cita al donante de sangre de Lucas (ya que se trata de un perro perteneciente a una de las colaboradoras de la asociación) para realizarle un frotis sanguíneo y descartar que Lucas haya contraído la enfermedad por la sangre donada. En el frotis sanguíneo del donante no se encuentran gametocitos de *Hepatozoon canis* ni presenta alteraciones en el hemograma, por lo que parece improbable que el contagio se haya producido en la transfusión sanguínea.

Respecto al tratamiento, en el ca-



Estado de Luca tras un mes de tratamiento

so de Lucas decidimos usar el toltrazuril al tratarse de un desparasitante de seguridad probada en cachorros (Procox®) y mantener el resto del tratamiento inicial. Se pautó a una dosis de 14 mg/kg PO SID 7 días para valorar evolución.

Tras 7 días del nuevo tratamiento, Lucas no presenta fiebre y ha ganado peso (ahora pesa 2,5 kg respecto a 2,1kg), presenta una actitud normal de cachorro. En el hemograma de control, se observa una ligera leucocitosis de 22 (109/L), trombocitopenia de 67 (109/L), hematocrito de un 20,7% y un RBC de 3 (1012/L). Al realizar el frotis sanguíneo, se siguen observando gametocitos en el interior de los neutrófilos, pero en mucha menor presencia (en el recuento visual se estima que siguen infectados un 28% de los neutrófilos), por lo que se decide prolongar el tratamiento con toltrazuril a la misma dosis 10 días más. Se detiene el uso de meloxicam al no presentar fiebre y la doxiciclina al cumplir el mes de tratamiento frente a *Anaplasma* spp. y no observarse en el frotis sanguíneo y se prosigue con Red Cell® a la misma dosis. Se cita para otra revisión en 10 días.

A los 10 días, la casa de acogida comenta que Lucas está muy activo, come mucho (pesa 3,1kg con respecto a los 2,5kg) y que no presenta ninguna sintomatología. En el hemograma de control, Lucas presenta una anemia leve (hematocrito de 32,7% y RBC de 4,67 (1012/L)). El recuento de leucocitos se encuentra en 9,48 (109/L), mientras que el recuento de plaquetas es de 167 (109/L). Al realizar el frotis sanguíneo, no se observan gametocitos de *Hepatozoon canis* en la muestra de sangre analizada, por lo que se cita a



Luca en la clínica una vez recuperado

Lucas para una revisión en 2 meses y se le da la alta clínica.

A día de hoy, Lucas no presenta sintomatología clínica ni presencia de gametocitos en sangre periférica, es un perro con una vida normal que siguió su protoco-

lo vacunal y que se esterilizó hace mes y medio (4 meses post-diagnóstico, pesando 3,7 kg), no presentando alteración ninguna en el hemograma ni bioquímica sanguínea rutinaria previa a la cirugía de castración.

Para más información:

En el Colegio Oficial de Veterinarios de Badajoz, se podrá consultar la bibliografía completa correspondiente a este artículo para todos aquellos interesados.



**MEDICAMENTOS VETERINARIOS
Y ALIMENTACIÓN ANIMAL**

C/ Turin nº4 Bj. • 06800 Mérida
sucoex@sucoex.es
www.sucoex.com

Tlfs. 924 31 26 04 • 657 97 92 67