

50

C. Gines
A. Font
N. Durall
J.M. Closa
J. Mascort

Correspondencia:
Hospital Ars Veterinaria.
Cardedeu, 3.
08023 Barcelona.

Criptococosis felina.
Un caso clínico.

RESUMEN

Un gato común macho de 10 años de edad, se presentó con una historia crónica de vómitos, diarreas, anorexia y abatimiento. Posteriormente se desarrolló un cuadro neurológico, ocular y renal. El estudio de la citología permitió el diagnóstico de una criptococosis diseminada.

PALABRAS CLAVE

Criptococosis; Micosis sistémicas gato; Citología.

ABSTRACT

A ten year old domestic male cat was presented with a chronic history of vomiting, diarrhea, anorexia and depression. Neurological, ocular and renal signs subsequently developed. A diagnosis of systemic cryptococosis was made by cytology.

KEY WORDS

Cryptococosis; Systemic mycosis in cats; Cytology.

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una infección micótica sistémica de distribución mundial, que afecta tanto al hombre como a los animales, si bien el hombre y el gato son los más afectados^(1, 4).

Es la micosis sistémica más frecuente en el gato, pero a pesar de esto es una enfermedad poco diagnosticada en muchas partes del mundo⁽¹⁴⁾. Afecta a animales de diferentes edades con una media de cinco años. No existe predisposición de raza o sexo⁽¹⁵⁾.

Los factores climáticos son importantes, ya que la enfermedad es más común en climas húmedos y calientes (tropicales y subtropicales)⁽¹³⁾.

A pesar de que no se han descrito casos de transmisiones directas entre animales y el hombre, es recomendable tomar precauciones en el manejo del animal enfermo^(6, 7).

De las diferentes especies de criptococo sólo el *C. neoformans*, que a su vez posee cuatro serotipos, es capaz de causar la enfermedad. Las diferencias de esta especie frente a las demás se centran en la capacidad de formar una cápsula de heteropolisacáridos (que siempre aparece cuando se encuentra en tejidos) y la de crecer a 37 grados centígrados⁽¹⁾.

El *Criptococo neoformans* es saprofítico y normalmente asociado a habitats de aves, por su crecimiento en los excrementos de éstas (especialmente de palomas)⁽¹⁵⁾. La criptococosis en las aves es extremadamente rara, probablemente por la temperatura corporal de éstas (42 grados centígrados), inadecuada para su desarrollo⁽⁷⁾.

La criptococosis es una enfermedad de baja incidencia y se puede afirmar que el criptococo es un microorganismo oportunista.

Patogenia

La vía de introducción del microorganismo, no está bien determinada, pero se cree que es por inhalación de criptococos aerolizados⁽⁷⁾.

En infecciones experimentales se ha logrado transmitir la enfermedad vía nasal e intratraqueal, no así vía oral, subcutánea o intraperitoneal⁽⁶⁾. Se han descrito casos de criptococosis cutánea sin evidencia de enfermedad sistémica⁽¹⁵⁾.

Después de la inhalación pasa a vías respiratorias altas y bajas: en éstas últimas debido al tamaño del criptococo no es fácil que lleguen a los alveolos gran cantidad de microorganismos, lo que hace a los pulmones un sitio poco probable de infección primaria⁽¹³⁾. A partir de allí se produce la diseminación vía hematológica o linfática, especialmente a los ojos, sistema nervioso central, región facial y piel. La diseminación por el resto del cuerpo ocurre con el desarrollo grave de la enfermedad: bazo, ganglios, riñones, corazón, músculo, aparato digestivo, etc⁽¹⁵⁾.

Signos clínicos

Los signos de enfermedad sistémica son inespecíficos: anorexia, pérdida de peso y fiebre moderada.

La presentación más común es la que afecta a las vías respiratorias altas. Aproximadamente un 50% de los animales afectados⁽¹⁾, manifiestan síntomas derivados de sinusitis y rinitis (estornudos, ronquidos, secreción mucopurulenta o sanguinolenta, dificultad respiratoria). En un 70% de los casos se aprecia la formación de masas granulomatosas, características de la enfermedad⁽¹⁾. Pueden aparecer también linfadenopatías asociadas.

La presentación en el sistema nervioso, afecta más comúnmente al cerebro, aunque la médula espinal puede estar involucrada. Los signos clínicos, de rápida aparición y evolución, se corresponden con: depresión, cambios de temperatura, incoordinación, paresis, ceguera y convulsiones⁽⁴⁾.

Las lesiones cutáneas faciales constan de formas nodulares subcutáneas, que pueden llegar a ulcerarse y son más frecuentes en la zona nasal. Esta forma de criptococosis normalmente va asociada a la afección de vías respiratorias altas o en algunos casos a la generalización de la enfermedad en la piel⁽⁴⁾.

La forma ocular representada principalmente por corioretinitis⁽¹²⁾, se asocia a la diseminación hematológica, y la neuritis del nervio óptico y panofalmitis a la diseminación a través de las meninges desde el sistema nervioso central⁽¹⁶⁾. Se han publicado casos con signos oculares sin ninguna otra lesión observada en la necropsia⁽⁴⁾.

52

Otras presentaciones menos frecuentes son las que afectan a otros tejidos u órganos (hueso, miocardio, riñón, hígado, bazo, mediastino, músculo, lengua, aparato digestivo), con aparición de cojeras, vómitos, disnea, diarreas⁽⁴⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la criptococosis se obtiene demostrando la presencia de *Cryptococcus neoformans* por citología, biopsia o cultivo, así como la determinación de antígeno capsular⁽⁷⁾.

Las muestras para una citología pueden ser tomadas de exudado nasal, piel, líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos, cámara acuosa o vítrea del ojo y aspiración de masas o tejidos⁽¹⁾. El *Cryptococcus neoformans* se visualiza con su forma característica encapsulada de distintos tamaños. Las tinciones normalmente utilizadas son: Gram, Wright, nuevo azul de metileno y tinta china, en esta última los microorganismos quedan bien contrastados con el fondo negro, pero linfocitos, gotas de grasa, partículas de tinta y levaduras contaminantes pueden inducir a error⁽⁷⁾. La no presencia de criptococos en la citología no excluye la enfermedad.

Para el cultivo se utilizan muestras de exudados o líquido cefalorraquídeo. Otras muestras como la sangre y orina no han sido evaluadas en el gato⁽¹⁾. El medio utilizado es el agar dextrosa Sabouraud sin cicloheximida a 20-36 grados centígrados. La aparición de colonias blanco-cremosas suele ocurrir entre los dos y cinco días aunque a veces hay que esperar hasta seis semanas⁽¹⁾.

La detección del antígeno capsular en suero, orina o líquido cefalorraquídeo se realiza por la prueba de aglutinación en látex. Los títulos tienen una relación directa con la enfermedad clínica y diseminación de ésta. Esto es muy importante de cara al pronóstico y también para el seguimiento del tratamiento^(10, 11). En el hombre se han descrito falsos positivos en los casos de presencia de factor reumatoide y de infecciones por *Klebsiella* y falsos negativos, en infecciones muy localizadas⁽⁷⁾. En el gato se ha demostrado que existe una alta sensibilidad y especificidad de esta prueba⁽⁸⁾.

Tratamiento

El tratamiento de elección en el hombre es anfotericina b y flucitosina, bien solos, o en combinación para potenciar su acción, especialmente cuando el sistema nervioso central está involucrado⁽¹⁰⁾. En el gato la anfotericina B no se utiliza, debido a sus problemas de administración y su nefrotoxicidad⁽¹⁰⁾, aunque se ha utilizado con éxito asociada a flucitosina^(11, 14). La flucitosina tiene la ventaja de cruzar la barrera hematoencefálica y la desventaja del desarrollo rápido de resistencias durante el tratamiento. En los últimos años estos fármacos han sido desplazados por el ketoconazol en el tratamiento con éxito de esta enfermedad en el gato^(7, 10). Este medicamento es rápidamente absorbido y distribuido por todo el cuerpo, con excepción del sistema nervioso central. Los efectos secundarios son trastornos gastrointestinales e incremento de los enzimas hepáticos. Se han publicado casos en los que el tratamiento ha sido un éxito con apenas efectos secundarios, a pesar de la larga duración del mismo⁽³⁾. La asociación de ketoconazol y flucitosina también ha sido utilizada con resultados favorables⁽⁹⁾. Es recomendable mantener el tratamiento hasta que los títulos sean negativos o bien, hasta uno o dos meses después de la desaparición de los síntomas clínicos⁽⁷⁾.

Nuevos tratamientos, actualmente en investigación, son el itraconazol, que llega con buenos niveles al sistema nervioso central a dosis terapéuticas⁽⁷⁾ y el fluconazol⁽¹⁰⁾.

Pronóstico

La respuesta favorable al tratamiento y el pronóstico se basan en la forma de presentación de la enfermedad, ya que la forma diseminada, o la que afecta al sistema nervioso central, es de mal pronóstico. Por otro lado, las lesiones localizadas son las que mejor responden al tratamiento. El diagnóstico precoz es fundamental para poder medicar un animal y obtener resultados favorables⁽⁶⁾.

CASO CLÍNICO

Se presentó en la clínica un gato común, ma-



Fig. 1. *Midriasis bilateral.*

cho, de diez años de edad, con una historia crónica de vómitos y diarreas. Durante el último mes, a estos síntomas se sumaron anorexia y abatimiento. En la exploración clínica se observó una debilidad del tercio posterior, deshidratación de un 5% e hipotermia (37,2 grados C). Se tomaron muestras de excrementos para un análisis parasitológico, y se instauró un tratamiento con Metronidazol (Flagyl® 30 mg por Kg de peso vivo día) y suero isotónico por vía oral. El resultado del examen de excrementos fue negativo. Una semana después, el animal había empeorado, y tenía poliuria y polidipsia. La exploración clínica reveló una midriasis bilateral (Fig. 1), disminución del reflejo de amenaza, reflejos pupilares directo e indirecto disminuidos, así como atrofia de los músculos temporales. En el examen del fondo de ojo, se pudo observar la presencia de lesiones bien delimitadas de color gris, de varios tamaños y distribuidas por distintas zonas de la retina, estas lesiones eran compatibles con una corioretinitis. Se recogieron muestras de sangre, orina y heces para la realización de un recuento y hemograma, glutámico pirúvico transaminasa, urea, sedimento de orina y examen parasitológico de heces. El animal fue medicado con clindamicina (Dalacin® 50 mg por kg de peso vivo día por vía intramuscular) y suero Lactato de Ringer por vía subcutánea. Las principales alteraciones de los análisis de laboratorio (Tabla I) fueron: orina isostenúrica (densidad 1,006), presencia de abundantes gérmenes y algunos cilindros hialinos en el sedimento de orina, elevación de la

TABLA I.

Sangre	Día 7	Día 9
Hematíes	7,48 mill/mmc	5,30 mill/mmc
Hemoglobina	10 g/100	8,6 g/100
Hematócrito	37 %	26 %
H.C.M.	13,3 pg	20 pg
V.C.M.	49,4 Micra c	50 Micra c
C.H.C.M.	27 %	33 %
Plaquetas	257 Mil/mmc	100 Mil/mmc
Leucocitos	12,1 Mil/mmc	6,4 Mil/mmc
Eosinófilos	1 %	0 %
N. cayado	5 %	8 %
N. segmentados	64 %	92 %
Linfocitos	25 %	0 %
Monocitos	4 %	0 %
Urea	150 mg/100	370 mg/100
GPT	104 UI/l	No determinado
Creatinina	No determinado	10,8 mg/100
Proteínas totales	No determinado	10,4 g/100
Leucemia felina	No determinado	negativo
Inmunodeficiencia felina (FIV)	No determinado	negativo
ORINA		
Densidad	1,006	1,009
Hematíes	no	No determinado
Leucocitos	7 por campo	No determinado
Gérmenes	abundantes	No determinado
Cilindros	algunos hialinos	No determinado
PARÁSITOS HECES	negativo	No determinado

urea (158 mg/dl) y ligero incremento de la GPT (104 UI/l). Los resultados del laboratorio indicaron la presencia de una insuficiencia renal. Dos días después (día 9) el gato no había mejorado, persistía la deshidratación (10%) y había pérdida total de la visión. En la palpación abdominal se apreciaba la presencia del riñón izquierdo más pequeño

54

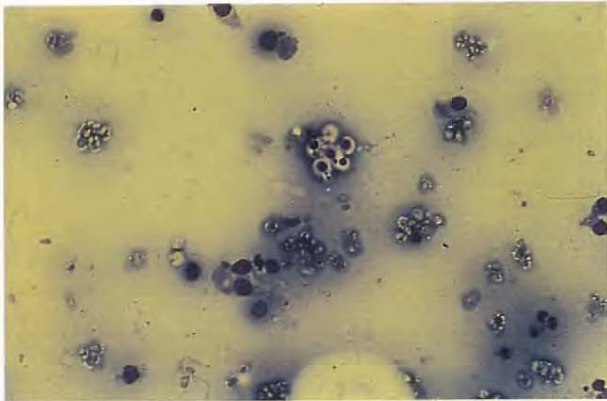


Fig. 2. Citología de aspirado renal en la que se puede observar en el centro la presencia de un grupo de criptococos. Tinción Diff-Quick $\times 400$.

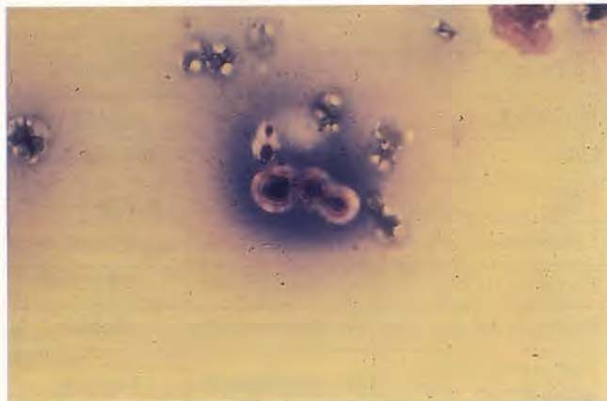


Fig. 3. Citología de aspirado renal. Criptococos con su forma típica encapsulada. Tinción Diff-Quick $\times 1000$.

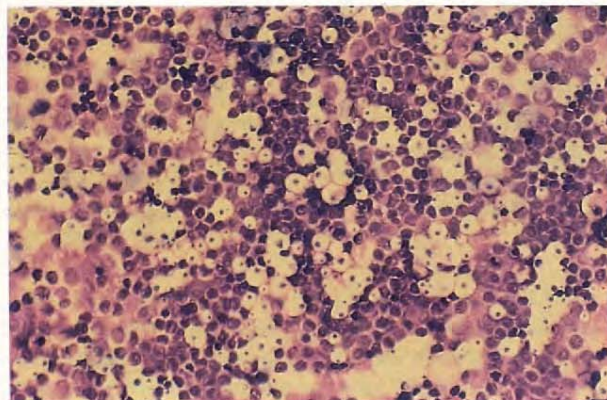


Fig. 4. Citología de concentración de líquido cefalorraquídeo. Presencia de abundantes criptococos de diferentes tamaños. Tinción Diff-Quick $\times 400$.

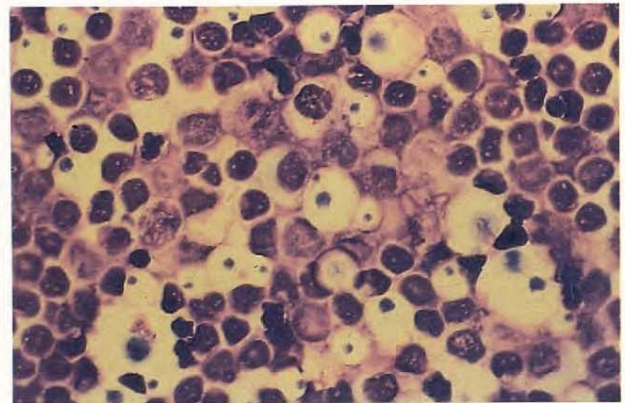


Fig. 5. Microfotografía de aproximación de la Fig. 4. Tinción Diff-Quick $\times 1000$.

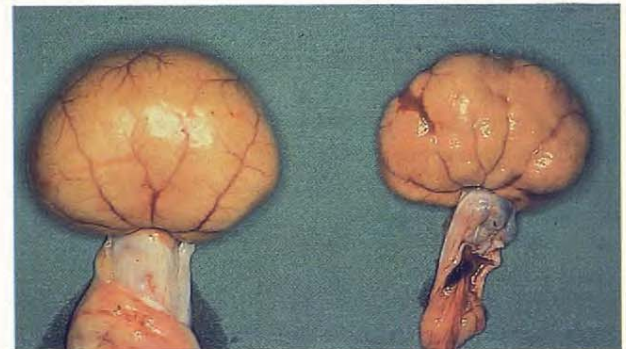


Fig. 6. Aspecto macroscópico de los dos riñones. Obsérvese el tamaño y aspecto irregular del riñón de la derecha de la foto correspondiente al izquierdo del animal.

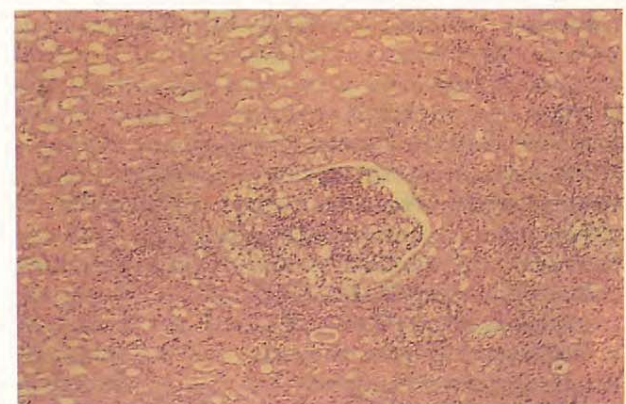


Fig. 7. Microfotografía del riñón en la que se puede observar un granuloma en el centro con presencia de criptococos rodeado de túbulos renales, discreta nefritis intersticial y presencia en algunos de los túbulos de cilindros hialinos, H&E. Cortesía del Dr. Antoni Ramis.



Fig. 8. Microfotografía del sistema nervioso central. Se puede observar en el centro un granuloma inflamatorio donde se ven la presencia de numerosos criptococos. Alrededor se observa tejido nervioso normal. H&E. Cortesía del Dr. A. Ramis.

e irregular. El animal fue hospitalizado, se tomaron muestras de sangre, y se realizó una aspiración renal con aguja fina para citología. Se inició un tratamiento con Suero Ringer lactato por vía intravenosa y Penicilina G procaína (Aquilina® 20.000 UI por Kg de peso vivo por vía intramuscular una vez al día). Los resultados de los análisis de sangre (Tabla I) indicaron un empeoramiento de la función renal: creatinina (10,8 mg/dl) y urea (370 mg/dl). En la citología renal (Figs. 2 y 3) se observó la presencia de abundantes criptococos. Posteriormente la citología por concentración del líquido cefalorraquídeo reveló también la presencia de criptococos (Figs. 4 y 5).

El diagnóstico de criptococosis diseminada y el mal estado del animal, determinaron la eutanasia.

En la necropsia se pudo confirmar la presencia de los riñones irregulares y el izquierdo de tamaño más pequeño (Fig. 6). En el resto de los órganos no se pudo evidenciar ninguna lesión macroscópica. En el estudio histopatológico se observaron infiltrados inflamatorios piogranulomatosos en el intersticio renal con presencia de criptococos (Fig. 7). En el cerebro, se hallaron también infiltrados inflamatorios piogranulomatosos en las meninges y focos de inflamación granulomatosa en el interior del tejido nervioso, ambos con presencia de criptococos (Fig. 8). En el hígado una discreta metamorfosis grasa, retención de pigmentos biliares en canalículos y zonas de hemosiderosis.

No fueron encontradas lesiones en el resto de los órganos. El diagnóstico histopatológico fue de nefritis intersticial granulomatosa y meningoencefalitis granulomatosa producida por criptococos.

55

DISCUSIÓN

Como consecuencia de la baja incidencia de la enfermedad y dependiendo de la presentación clínica de la misma, es posible que no sea fácil pensar de entrada en una criptococosis.

Los signos clínicos iniciales eran muy inespecíficos. Una vez instaurado el cuadro nervioso y ocular, se sospechó de una toxoplasmosis y se instauró un tratamiento específico contra este parásito. Sin embargo, no se pudo confirmar ni desmentir la toxoplasmosis porque no se pudieron realizar pruebas de anticuerpos anti-toxoplasma (IgG) por carecer de antígeno específico.

Otro posible diagnóstico que habría que tener en cuenta es la leucemia felina que puede estar asociada a problemas tanto oculares como nerviosos⁽¹²⁾, en este caso la prueba resultó negativa. La peritonitis infecciosa felina puede también dar lugar a cuadros clínicos similares, por lo que debe considerarse en el diagnóstico diferencial.

El recuento y hemograma no es específico, nos podemos encontrar un conteo normal o variaciones que van desde la neutrofilia a la desviación a la izquierda degenerativa⁽¹³⁾. En nuestro caso el segundo recuento y hemograma reveló la presencia de una desviación a la izquierda.

La densidad de orina baja y un sedimento anormal así como la elevación de los valores de urea y creatinina confirmaron la insuficiencia renal. El diagnóstico definitivo se realizó por la visualización de criptococos en la citología por aguja fina de aspirado renal. La mayoría de las criptococosis renales descritas en la bibliografía son hallazgos de necropsia como consecuencia de la diseminación de la enfermedad^(1, 13). En comparación con los síntomas respiratorios, nerviosos, oculares o cutáneos, la sintomatología renal no es tan común. En una revisión de 37 casos de criptococosis felina sólo seis gatos tenían afección renal⁽¹³⁾. En otra revisión de 47 casos, un solo gato presentaba un cuadro de insuficiencia renal⁽¹⁾.

El criptococo es un organismo oportunista, por

56

lo que es lógico pensar, que hay un aumento de susceptibilidad a la infección en estados de inmunosupresión. En el hombre está demostrado que un factor determinante de predisposición a la criptococosis, es la pre-existencia de condiciones inmunosupresoras: linfoma, síndrome de Hodgkin, Sida, diabetes mellitus, tuberculosis, tratamientos oncológicos y corticoides^(4, 5). Aunque en el gato no está demostrado, es probable que pueda ocurrir algo parecido con el virus de la leucemia, que tiene propiedades inmunosupresoras especialmente en respuestas inmunológicas célula-mediadas, como sucede en la defensa inmunitaria frente al criptococo⁽⁴⁾. Un 50% de los gatos afectados de criptococosis en Estados Unidos son positivos al virus de la leucemia felina^(6, 9). El virus de la inmunodeficiencia felina también puede estar asociado a la enfermedad⁽²⁾. No obstante, se puede afirmar que no todos los gatos diagnosticados de criptococosis poseen factores predis-

ponentes de inmunosupresión⁽⁷⁾. En el caso presentado, ambas pruebas fueron negativas y el animal no había sido sometido a ningún tipo de terapia inmunosupresora.

La criptococosis es la única micosis sistémica que es más frecuente en el gato que en el perro. Este es nuestro primer caso en un gato, sin embargo durante el mismo período de tiempo hemos diagnosticado tres casos de criptococosis canina con presentación nerviosa (datos no publicados), por lo que la incidencia mayor en el gato, en nuestro caso parece no cumplirse. Sin embargo, debemos tener en cuenta que durante este período, en nuestra clínica el número de perros visitados fue muy superior al de gatos.

No se conoce bien la incidencia de la enfermedad en España, que aunque parece ser baja, no por eso debemos olvidarnos de ella en nuestros protocolos de diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barsanti J.A. Cryptococcosis. In Greene (ed.). *Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 700-709, 1984.
2. Ferrer L. Comunicación personal, 1991.
3. Hansen B.L. Successful treatment of severe feline cryptococcosis with long-term high doses of ketoconazole. *J. Am. A. Hosp. Ass.* 2: 193-196, 1987.
4. Holzworth J. Mycotic diseases. In Holzworth (ed.). *Diseases of the cat*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 332-355, 1987.
5. Knowlen G.G. The coughing cat. In August (ed.). *Consultations in feline Internal Medicine*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 181, 1991.
6. Legendre A.M. Systemic mycotic infections. In Sherding (ed.). *The cat diseases and clinical management*. Churchill Livingstone, 427-437, 1989.
7. Medeleau L. Feline cryptococcosis. In Kirk (ed.). *Current Veterinary Therapy X*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1109-1112, 1989.
8. Medeleau L et al. Clinical evaluation of cryptococcal antigen latex agglutination test for diagnosis of cryptococcosis in cats. *JAVMA*. 9: 1470-1473, 1990.
9. Mikicink MG, Fales WH, Schmidt DA. Successful treatment of feline cryptococcosis with ketoconazole and flucytosine. *J. Am. An. Hosp. Ass.* 2: 199-201, 1990.
10. Noxon JO. Systemic antifungal cheotherapy. In Kirk (ed.). *Current Veterinary Therapy X*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1101-1105, 1989.
11. Prevost, E., McKee JM, Crawford P. Successful medical management of severe feline cryptococcosis. *J. Am. An. Hosp. Ass.* 1: 111-114, 1982.
12. Rosenthal JJ, Heidgerd J, Peiffer RL. Ocular and systemic cryptococcosis in a cat. *J. Am. An. Hosp. Ass.* 2: 307-310, 1981.
13. Wilkinson GT. Feline cryptococcosis: a review and seven case reports. *J. Small Animal Practice*, 20: 749-768, 1979.
14. Wilkinson GT et al. Successful treatment of four cases of feline cryptococcosis. *J. Small Animal Practice*, 24: 507-514, 1983.
15. Wolf AM, Troy G. Deep mycotic diseases. In Ettinger (ed.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, third edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 354-356, 1989.
16. Wyman M. Ocular manifestations of systemic diseases in dogs and cats. *Proceeding of the 13th annual Kal-Kan Symposium*, Ohio State University, 89-94, 1989.