

# HEPATOZONOSIS CANINA. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 8 CASOS CLÍNICOS.

J. Cairó, J. Font, J. Gorraiz, N. Martín, M. Pallisera, C. Pons

## R E S U M E N

Se describen ocho casos de hepatozoonosis canina diagnosticados en la Clínica Veterinaria Canis mediante identificación del microorganismo en extensiones de sangre y/o médula ósea. Se incluyen el cuadro clínico, pruebas laboratoriales de diagnóstico, pautas de tratamiento y evolución clínica.

**Palabras clave:** Hepatozoon; Perro; Doxiciclina.

## A B S T R A C T

*Hight cases of canine hepatozoonosis diagnosed at Clinica Veterinaria Canis by identification of the organism on blood and/or bone marrow smears are descried. Clinical signs, hematologic and biochemistry findings, different treatment, protocols and follow up are included.*

**Key words:** *Hepatozoon; Dog; Doxycycline.*

## INTRODUCCIÓN.

La hepatozoonosis canina es una enfermedad producida por un protozoo parásito sanguíneo, *Hepatozoon canis* (James 1905). *Hepatozoon canis* (H.C.) fue descrito por primera vez en la India por Bentley (1905) con el nombre de *Leucocytozoon*. Fueron James y Gerrard (1905) quienes lo denominaron *Hepatozoon* en sus investigaciones realizadas en Malasia. Posteriormente fue descrito en Asia, África y Oriente Medio<sup>(1, 7, 15, 28)</sup>. En 1964 fue descrito por primera vez en Francia por Rioux<sup>(34)</sup>. Posteriormente ha sido diagnosticado en Grecia<sup>(30)</sup>. En 1978 Craig confirma su presencia en Estados Unidos principalmente en el estado de Tejas.

Su distribución mundial está directamente relacionada con la presencia del vector que lo transmite, la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*.

Taxonómicamente el *Hepatozoon canis* se clasifica como:

Phylum	<i>Apicomplexa</i>
Clase	<i>Sporozoea</i>
Subclase	<i>Coccidia</i>
Familia	<i>Haemogregarinidae</i>
Género	<i>Hepatozoon</i>

Se ha descrito también *Hepatozoon canis* en coyotes, felinos, chacales y hienas. Otras especies de *Hepatozoon* se han descrito en reptiles y mamíferos ungulados<sup>(4, 15)</sup>.

En España las primeras descripciones las realizaron García Fernández et al<sup>(24)</sup> en 1989 y Nieto et al en el mismo año<sup>(32)</sup>.



## CICLO DE VIDA.

Consta de tres fases: esporogonia, esquizogonia y gametogonia. El ciclo evolutivo se inicia cuando el perro ingiere una garrapata, (*Rhipicephalus sanguineus*) contaminada con ooquistes de H.C. Los esporozoitos son liberados de los ooquistes en el intestino delgado del perro. Atraviesan la barrera intestinal y a través de la sangre o la linfa se diseminan por todo el organismo: hígado, pulmón, bazo, ganglios linfáticos, músculos, etc. En cada uno de estos órganos los esporozoitos penetran en las células hospedadoras: macrófagos o células endoteliales.

En su interior el esporozoito se transforma en esquizonte. La evolución del parásito es la misma en los diferentes tejidos<sup>(4, 15, 16)</sup>.

Hay dos tipos de esquizontes: los macroesquizontes y los microesquizontes. Si el esquizonte se transforma en macroesquizonte en el interior de las células hospedadoras, a la muerte de éstas se liberan los merozoitos que colonizan de nuevo otras células hospedadoras produciéndose macroesquizontes, formando así un ciclo de esquizogonia. El número de ciclos de esquizogonia puede ser ilimitado. Los esquizontes pueden también evolucionar a microesquizontes que una vez liberados del interior de las células hospedadoras darán lugar a los micromerozoitos. Éstos al penetrar en el interior de los leucocitos, formarán los gametocitos, apareciendo en la sangre circulante del perro. Ésta es la fase más conocida y que nosotros visualizamos en los frotis sanguíneos de un animal parasitado. El tamaño del gametocito oscila entre 8 y 12  $\mu\text{m}$  por 3 y 6  $\mu\text{m}$ , en situación intracitoplasmática en las células polinucleares neutrófilas y a veces en los monocitos. Su localización intracitoplasmática hace que el núcleo de la célula hospedadora esté desplazado hacia la periferia. Todas las coloraciones clásicas (May-Grumwald Giemsa) o rápidas (Diff-Quick) tienen con gran claridad los gametocitos. Cuando los leucocitos parasitados son ingeridos por una garrapata (*Rhipicephalus sanguineus*) en el momento de la picadura, en el interior de la garrapata se liberan los gametocitos. La unión de dos gametos forma un cigoto móvil, que atraviesa la pared intestinal de la garrapata y se aloja en el hemocele transformándose en un cigoto que se desarrollará para dar lugar a un ooquiste maduro. En su interior contiene 30/50 esporozoitos y cada uno de éstos encierra alrededor de 16 esporozoitos<sup>(4, 12, 15, 21)</sup>.

## TRANSMISIÓN

La transmisión natural del H.C. se produce cuando el perro ingiere el vector, la garrapata *Rhipice-*

*phalus sanguineus*. Ésta está distribuida por todo el mundo, es poco agresiva con el hombre y parasita al perro. Ocasionalmente puede parasitar al gato, conejo, zorro, etc...

Interviene como vector en la transmisión de otras enfermedades: babesiosis, ehrlichiosis, fiebre de las montañas rocosas, fiebre botonesa mediterránea, etc. La garrapata *Rhipicephalus sanguineus* tiene un ciclo trifásico (3 hospedadores) monotropo (una sola especie parasitada). El desarrollo de la garrapata se ve favorecido por una temperatura de 25°/32° C y un grado de humedad del ambiente entre 75-82 %.

La transmisión por la saliva de la garrapata durante la picadura no ha sido demostrada. Los esporozoitos se han encontrado en el hemocele, pero nunca en las glándulas salivares. En la garrapata existe una transmisión transtadial, pero no transovárica del parásito. Solamente las ninfas y los adultos pueden transmitir el *Hepatozoon canis*<sup>(4, 15, 21)</sup>.

## PATOGENIA.

Las investigaciones de los perros con hepatozoonosis natural o experimental indican que es una enfermedad compleja y precisa diversos factores o de la presencia de otros organismos patógenos para que se manifieste el síndrome clínico.

Una infección asociada o un estado de inmunosupresión son muy importantes para reproducir experimentalmente la enfermedad en el perro, al igual que la existencia de un defecto congénito en la función de los neutrófilos.

La edad del perro y el tiempo en que aparecen las manifestaciones clínicas, en especial las lesiones periósticas, son muy variables. Los cachorros, hasta la edad de 5-6 meses son resistentes a la infección experimental<sup>(4, 15, 21, 25)</sup>.

No se conoce con precisión, el período de tiempo en que aparecen los síntomas clínicos y su evolución después de la ingestión de ooquistes de una garrapata infestada.

En la ingestión experimental aparece, a los 2-3 días postinoculación (P.I.), en el 50 % de los casos, una diarrea sanguinolenta. La hipertermia inicial se produce al 7° día (P.I.) y se mantiene elevada durante 24 semanas. Los ganglios linfáticos aumentan de tamaño a partir de las 3 semanas (P.I.). La leucocitosis se produce a las 4 semanas al igual que empieza la descarga oculonasal y pérdida de peso.

Aparecen depósitos de sustancia amiloide en diferentes órganos al igual que se produce una vasculitis y una glomerulonefritis en algunos perros. Esto indica que es importante la presencia de inmunocomple-





jos en la patogénesis de la hepatozoonosis canina. Se crean anticuerpos que no protegen, pero predisponen a la formación de inmunocomplejos<sup>(15)</sup>.

La hepatozoonosis canina se presenta frecuentemente asociada a otras enfermedades. En primer lugar a las transmitidas por la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, ehrlichiosis y algunos virus como el mosquito canino. Según diversos autores, entre el 40-60 % de los perros con hepatozoonosis clínica presentan asociados otros agentes patógenos<sup>(5, 6, 7, 25, 30)</sup>.

Es difícil determinar si es el *hepatozoon* el que facilita la presencia de otras enfermedades o por el contrario son los diferentes agentes patógenos los que favorecen las manifestaciones clínicas y las lesiones de la hepatozoonosis<sup>(3, 7, 25)</sup>.

## SÍNTOMAS CLÍNICOS.

Es difícil discernir cuáles son los síntomas clínicos de la hepatozoonosis y cuáles los de las otras enfermedades asociadas. Algunos autores en África consideran al *Hepatozoon canis* como asintomático y a veces se diagnostica su presencia de forma fortuita<sup>(3, 7, 25)</sup>.

La fiebre persistente e intermitente y la pérdida de peso son los síntomas que con mayor frecuencia aparecen. Otros síntomas son la diarrea, anorexia, abatimiento, dolor generalizado, paresis o parálisis lumbar y supuración oculonasal.

El dolor generalizado provoca que los perros algunas veces sean incapaces de desplazarse y se quejan a la mínima manipulación. Esta hiperestesia puede ser debida a las reacciones periósticas o a la inflamación muscular<sup>(3, 16, 19, 30)</sup>.

En general la fiebre no responde a un tratamiento antibiótico. Oscila entre 39,4-40,8° C y puede ser la causa del abatimiento. La anorexia y la pérdida de peso van íntimamente relacionados, pero en los casos crónicos, la hepatozoonosis es una enfermedad que produce caquexia del animal.

Esta enfermedad presenta una evolución de tipo cíclico. El perro puede presentar episodios de aparente remisión sin tratamiento alguno, pero posteriormente vuelven a aparecer períodos de recaída clínica sin causa aparente. Si el animal se recupera, los períodos asintomáticos son cada vez más largos, y si empeora más cortos<sup>(15)</sup>.

## DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico definitivo de H.C. se puede realizar mediante frotis sanguíneo o biopsia de tejido mus-

cular. En el frotis de sangre periférica teñido por método rápido Diff-Quick podemos visualizar los gametocitos en el interior del citoplasma de los neutrófilos o monocitos parasitados. El grado de parasitemia es muy variable, pero un frotis negativo no puede descartar la existencia de hepatozoonosis<sup>(1, 4)</sup>.

La biopsia de tejido muscular puede ser necesaria para diagnosticar la enfermedad. En ella se pueden visualizar los micro y macromerozoitos, así como piogranulomas no encapsulados.

Existe una serie de signos hematológicos que son: leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda (de la curva de Arneht); presencia de monocitosis. La eosinofilia es más inconstante. Puede aparecer una anemia de tipo no regenerativo<sup>(16)</sup>.

Los valores bioquímicos en sangre que pueden estar alterados son: la urea, en casos en los que exista una insuficiencia renal, aunque se presenta con poca frecuencia. La glucosa puede ser normal o algo disminuida. Aun cuando exista inflamación del tejido muscular, la C.P.K. (creatín-fosfo-quinasa) suele ser normal. Las fosfatasas alcalinas sufren un ligero aumento (90-350 U.I./l). La albúmina desciende y el fósforo inorgánico aumenta.

El diagnóstico clínico, basado en la historia, la exploración física y los síntomas clínicos, sólo puede ser de «sospecha de» H.C. Cuando el perro presenta una fatiga injustificada, un adelgazamiento progresivo de origen desconocido, fiebres recurrentes resistentes al tratamiento con antibióticos o una reacción perióstica en la radiografía, nos puede hacer pensar en la posibilidad de una hepatozoonosis. Al ser una enfermedad que no presenta sintomatología clínica específica y al estar en la mitad de los casos asociada a otras patologías parasitarias, bacterianas o víricas nos obliga a realizar un diagnóstico diferencial con leishmaniosis, ehrlichiosis, babesiosis, filariosis, parásitos intestinales, etc.

Los signos radiográficos pueden ser muy evidentes o inexistentes. En las inserciones musculares de los huesos se produce una proliferación perióstica manifiesta. Pueden aparecer en los huesos largos y en la columna vertebral. Son más frecuentes en perros menores de un año, que en perros viejos<sup>(3, 5, 19, 28)</sup>.

## LESIONES.

Las lesiones macroscópicas son poco específicas: adelgazamiento, atrofia muscular, caquexia y a veces adenopatías, hepato y/o esplenomegalia, congestión pulmonar. Las reacciones periósticas atribuibles a H.C. han sido descritas con mayor o menor incidencia por diversos autores. A veces presentan variaciones de la





intensidad y la localización en los huesos largos. No existe relación entre la duración de la enfermedad y el tipo o gravedad de las lesiones óseas. Durante la evolución de este proceso patológico algunas lesiones desaparecen y otras se instauran de nuevo<sup>(3, 5, 17, 28)</sup>.

Los esquizontes pueden encontrarse en diversos órganos y en el tejido muscular estriado, liso y cardíaco en diferentes estadios de evolución. A veces existen lesiones necróticas con infiltrado de células polinucleares. Se han descrito depósitos de sustancia amiloide en riñón y bazo<sup>(16, 17)</sup>.

## TRATAMIENTO.

Un gran número de productos antiprotozoos, así como antibióticos, han sido utilizados para el tratamiento del H.C. Existen criterios y resultados muy diferentes según los autores, pero en general coinciden en que ninguno es totalmente eficaz. Actualmente parece ser que la combinación de dipropionato de imidocarb (Carbesia) y oxitetraciclina resulta la más adecuada para eliminar la parasitemia. Pero se discute su eficacia específica frente al H.C. ya que también son activos contra la piroplasmosis y la ehrlichiosis. Cuando exista la leishmania asociada al H.C., el antimonio de N-metil glucamina debe añadirse a esta terapéutica<sup>(2, 3, 5, 10, 19, 22, 33, 38)</sup>.

El tratamiento de tipo paliativo para disminuir el dolor está basado en fármacos como la aspirina, fenilbutazona y flunixin. Los glucocorticoides a largo plazo parece que empeoran la enfermedad<sup>(4, 15)</sup>.

## PREVENCIÓN.

Está fundamentalmente orientada a eliminar el vector-hospedador intermediario: la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*. También es importante intentar diagnosticar los perros portadores asintomáticos, ya que constituyen un reservorio importante de la enfermedad<sup>(1, 17)</sup>.

Actualmente no existe ningún tratamiento preventivo eficaz que desarrolle una acción profiláctica frente al contagio por *Hepatozoon canis*<sup>(7, 20)</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente trabajo está realizado con 8 perros diagnosticados de *Hepatozoon canis* por la visualización microscópica de gametocitos en el interior de los leucocitos. Los animales fueron presentados en la Clínica Veterinaria Canis de Girona entre los meses de mayo a noviembre de 1992. Los motivos de consulta más ha-

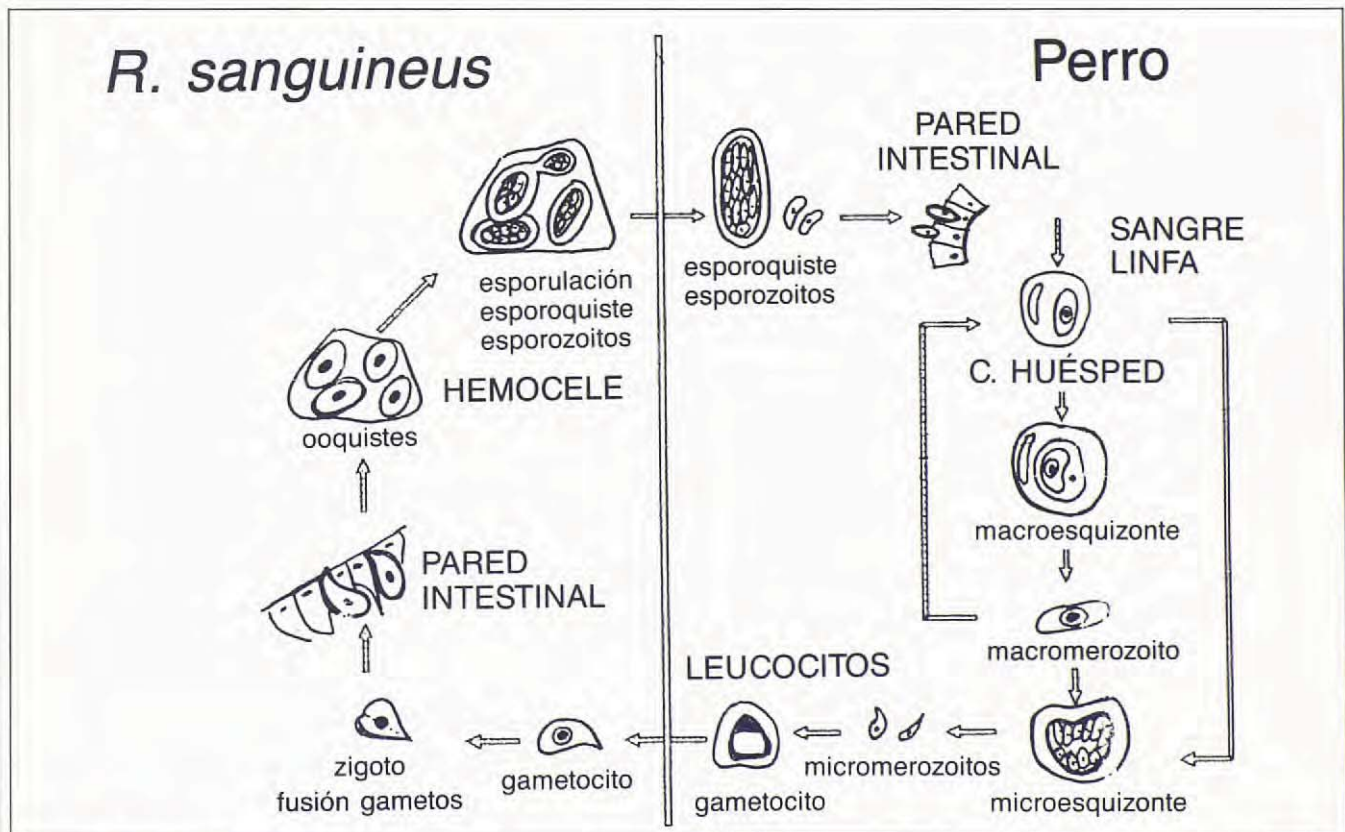


Fig. 1. Ciclo de vida del *Hepatozoon canis* en el perro y en la garrapata (*R. sanguineus*).





bituales fueron abatimiento, anorexia, fiebre y la presencia de garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) en la piel (Fig. 1).

Las pruebas de laboratorio incluyeron: un hemograma completo, determinaciones bioquímicas de proteínas totales, urea, creatinina, glucosa, electroforesis de proteínas plasmáticas, citología de médula ósea y determinación de la tasa de anticuerpos de leishmaniosis y ehrlichiosis.

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la hepatozoonosis, (Tabla III) fueron dipropionato de imidocarb a la dosis de 5 mg/kg/I.M. en dos inyecciones con un intervalo de 14 días; doxiciclina a dosis de 5 mg/kg, por vía oral durante 14 días; ivermectina a dosis de 300 µg. Otros fármacos ensayados fueron sulfa-trimetoprim, tricolam, antimonio de N-metilglucamina y febantel<sup>(2, 5, 10, 19, 33, 38)</sup>.

Los criterios para la evaluación de la eficacia del tratamiento fueron la disminución y posterior desaparición de la sintomatología clínica y la ausencia de parasitemia en los frotis sanguíneos a los 3-4 meses post-tratamiento. En los casos en que había otra enfermedad asociada, fueron los análisis coprológicos negativos, la evolución de la relación de las proteínas plasmáticas valoradas con el proteinograma, y el número de plaquetas.

## RESULTADOS.

Las razas de los animales estudiados fueron: 4 cruzados, 2 pastores alemanes, 1 grifón y 1 bruno de jura. La aptitud de 6 perros era la caza, y 2 de guarda y compañía.

La edad osciló entre 2 y 8 años. En cuanto al sexo, 7 eran machos y 1 hembra (Tabla I).

El motivo de la consulta en general fue abatimiento, anorexia y pérdida de peso. Sólo en el caso 8 el diagnóstico de hepatozoonosis fue consecuencia de una analítica de rutina preoperatoria.

La presencia de ectoparásitos, en especial garrapatas, fue una característica casi constante.

Los signos clínicos fueron: fiebre en los casos 2-3-4-6, hipotermia asociada a insuficiencia renal grave en el caso n.º 7, mucosas pálidas, estado general deteriorado y pérdida de peso. En el caso 3 se observaron hemorragias nasales y petequias. El caso 2 presentaba dificultad en la marcha. La supuración oculonasal era evidente en los perros 1 y 6.

Los resultados de los análisis laboratoriales están resumidos en la Tabla I. El hematocrito fue normal solamente en los perros 7 y 8. En el resto de los animales su valor lo consideramos bajo y por lo general

Tabla I. Anamnesis, cuadro clínico.

Caso n.º Fecha	Raza	Edad	Sexo	Motivo consulta	Exploración física	Hto %	Leucocitos totales	Prot.-tot. gr/l	A/G	Urea gr/l	Creat gr/l	Glucosa gr/l
1 3/VII/92	Cruzado	6 años	M	Abatimiento/ anorexia	Mal estado general Mucosas pálidas Supuración oculonasal	20	14600	8,5	0,45	20	1	83
2 6/VII/92	Cruzado	4 años	M	Pérdida peso/ dificultad en la marcha	Fiebre 40,2 Adenopatía Síndrome seboreico	35	11700	8,3	0,37	24	1,4	86
3 6/VII/92	Grifón	3 años	M	Hemorragia nasal	Fiebre 39,9 Mucosas pálidas Petequias-Equimosis	32	8400	8,8	0,25	18	0,8	101
4 25/VII/92	Pastor alemán	5 años	M	Cansancio/ anorexia/ sospecha leish.	Fiebre 39,2 Mucosas pálidas Equimosis	22	3500	8	0,31	31	1,1	98
5 13/VII/92	Pastor alemán	2 años	H	Abatimiento/ vómitos/ diarrea	Deshidratación Adenopatía moderada Microhematuria Proteinuria +++	39	14200	10	0,25	350	5,2	87
6 11/VII/92	Bruno del Jura	7 años	M	Fatiga/ anorexia	Fiebre 39,8 Mucosas pálidas Pérdida masa muscular Supuración oculonasal	25	12500	8,5	0,22	45	1,4	115
7 16/VII/92	Cruzado	8 años	M	Vómitos/ descamación cutánea	Hipotermia 37,1 Deshidratación Mal estado general Adenopatía moderada	40	19500	7	0,24	390	10	89
8 25/VIII/92	Cruzado	5 años	M	Tumor cutáneo analítica pre- operatoria	Buen estado general	42	10500	8	0,35	25	1	105





asociado a unos niveles de proteínas plasmáticas que oscilan entre 8,5 g/l y 10 g/l. Los valores de leucocitos totales oscilaron entre 8500 y 19500. Solamente el perro n° 4 presentó una leucopenia manifiesta.

Los resultados bioquímicos más relevantes se produjeron en los casos 5 y 7, en los que la elevación de la urea y la creatinina fue importante, confirmando la existencia de una insuficiencia renal crónica.

En todos estos perros realizamos una electroforesis de las proteínas plasmáticas. La relación albúmina/globulina estaba muy alterada en los casos 5, 6, 7 y fue inferior a 0,30. Siempre existió un descenso de la fracción de las albúminas y un aumento de la fracción  $\beta$  y  $\gamma$ .

El diagnóstico de hepatozoonosis lo basamos en la visualización de gametocitos en el interior de los leucocitos, en frotis de sangre periférica. A todos los perros les realizamos también una punción/aspiración de médula ósea en la unión costo-condral. En dos casos observamos la presencia de *Hepatozoon*, casos 1 y 4. En los casos 5 y 7 diagnosticamos *Leishmanias* por la identificación de los promastigotes en el interior de los macrófagos. En ningún caso logramos visualizar ninguna mórula de *Ehrlichia canis* en el interior de los monocitos, en los exámenes de los frotis sanguíneos (Tabla II).

Realizamos la determinación de la tasa de anticuerpos frente a la leishmaniosis y la ehrlichiosis por medio de la técnica de inmunofluorescencia indirecta, que remitimos a un laboratorio especializado. Los ca-

sos 1, 3 y 4 fueron positivos a la ehrlichiosis y los casos 2, 5, y 7 a la leishmaniosis. El caso 6 fue negativo a las dos enfermedades anteriores, pero el análisis de heces realizado con la técnica de flotación nos reveló la presencia de ancylostomas. Solamente en el caso 8 no diagnosticamos ninguna enfermedad asociada a la hepatozoonosis.

En todos los animales que tratamos, utilizamos imidocarb a la dosis indicada. En el caso 1, la asociamos a la combinación sulfa/trimetoprim, en los restantes animales la asociación fue con la doxiciclina por vía oral durante 14 días a la dosis de 5 mg/kg/12 h. La asociación de imidocarb, 2 inyecciones subcutáneas con un intervalo de 14 días y la doxiciclina vía oral durante 14 días es lo que denominamos primer ciclo de tratamiento. En todos los perros que sobrevivieron a las dos semanas de tratamiento todavía los frotis sanguíneos eran positivos a *Hepatozoon canis*. Descansamos 7 días de tratamiento y después iniciamos un segundo ciclo terapéutico igual que el primero. En los casos 3 y 6 realizamos tres ciclos de tratamiento con dos semanas intercaladas de descanso.

La ivermectina la utilizamos en los casos 6 y 8 para eliminar las garrapatas a dosis de 300  $\mu$ g/kg por vía subcutánea. El antimonio de N-metil-glucamina lo administramos en tres casos (2, 5, 7) en los cuales habíamos diagnosticado leishmaniosis. La sueroterapia la utilizamos en los animales con insuficiencia renal, casos 4 y 7; consistió rehidratar con suero lactato de ringer y diuresis con suero de glucosa hipertónica al 20 %.

Tabla II. Diagnóstico diferencial, tratamiento, evolución.

Caso n°	Frotis sanguíneo	Médula ósea	Enfermedades asociadas	Tratamiento	Evolución clínica
1	<i>Hepatozoon</i> +++	<i>Hepatozoon</i> +	* IFI ehrlichia + 1/40 IFI leishmania negativo	Carbesia Sulfa/trimetoprim	Empeoramiento progresivo Muertes a las 2 semanas**
2	<i>Hepatozoon</i> +	—	IFI ehrlichia negativo * IFI leishmania +1/1280	Carbesia + glucantime Sulfa/trimetoprim (2 S) Ronaxán (3 S)	2 semanas estado estacionario 3 semanas mejoría clínica 3 meses mejoría analítica
3	<i>Hepatozoon</i> ++	—	* IFI ehrlichia + 1/20 IFI leishmania negativo	Carbesia + ronaxán	Mejoría lenta pero progresiva. Frotis negativo a los 3 meses
4	<i>Hepatozoon</i> +	<i>Hepatozoon</i> +	* IFI ehrlichia + 1/40 IFI leishmania negativo	Carbesia + ronaxán Tricolan + laurabolín	Curación a los 2 meses Frotis negativo
5	<i>Hepatozoon</i> +	<i>Leishmania</i> ++	IFI ehrlichia negativo * IFI leishmania +1/1280	Sueroterapia+glucantime Carbesia + ronaxán	Muerte a los 5 días por insuficiencia renal**
6	<i>Hepatozoon</i> ++	—	IFI ehrlichia negativo IFI leishmania negativo * Ancilostomas	Carbesia + ronaxán Rintal + ivomec	Recuperación lenta Frotis + a los 2 meses negativo a los 4 meses
7	<i>Hepatozoon</i> +	<i>Leishmania</i> +++	IFI ehrlichia negativo * IFI leishmanias + 1/640	Sueroterapia + glucantime Carbesia + ronaxán	Muerte a los 9 días por insuficiencia renal**
8	<i>Hepatozoon</i> +	—	IFI ehrlichia negativo IFI leishmania negativo	Carbesia + ronaxán Ivomec	Evolución favorable Cicatrización normal herida Frotis negativo 2 meses

\*\* Muerte del animal.





Tabla III. Fármacos utilizados.

Nombre comercial	Laboratorio	Composición	Dosis
Carbesia	Coopers Veterinaire	Imidocarb	5 mg/kg/I.M.
Ronaxán	Rhône Mérieux	Doxiciclina	5 mg/kg/12 h/V.O.
Glucantime	Rhône Mérieux	Antimoniato de N-metilgucamina	75 mg/kg/24 h/S.C.
Abactrim	Roche	Sulfametoxazol+ Trimetoprim	15 mg/kg/12 h/V.O.
Rintal	Bayer	Febantel	50 mg/kg/24 h 3 días V/O
Imovec	Merck Sharp & Dohme	Ivermectina	300 µg/kg/S.C.
Tricolam	Pfizer	Tinidazol	50 mg/kg/24 h/V.O.

La evolución clínica fue favorable en 5 perros (casos 2, 3, 4, 6 y 8) con una mejoría clínica a las dos semanas de tratamiento y frotis sanguíneos negativos a la visualización de gametocitos de *Hepatozoon canis* a los tres meses de haber iniciado el tratamiento.

La muerte del animal se produjo en tres casos (1, 5 y 7). En los casos 5 y 7 se trataba de animales con insuficiencia renal crónica, asociada a la leishmaniosis y hepatozoonosis.

## DISCUSIÓN

En nuestra serie con un número reducido de perros, no observamos en los ocho ninguna tendencia en la distribución de raza, edad o sexo. Atribuimos al azar y a la mayor tendencia a utilizar machos para la caza, la presentación en 2 hembras y 6 machos.

En el primer perro el diagnóstico fue fortuito ya que al tratarse de un animal con anemia (microhematocrito 20 %) e hiperproteinemia (8,5 gr/l), la siguiente prueba de laboratorio que realizamos fue el examen citológico de un aspirado de médula ósea mediante punción en la unión costochondral y tinción con Diff-Quick con el fin de realizar un diagnóstico etiológico de leishmaniosis canina, al ser nuestra región una zona endémica de leishmaniosis<sup>(10, 13, 27, 33)</sup>. En el frotis de médula ósea fue donde visualizamos gametocitos de *Hepatozoon canis* intraleucocitarios. Posteriormente al realizar una extensión de sangre periférica para efectuar el hemograma aparecieron una mayor cantidad de gametocitos parasitando a los neutrófilos.

La característica más importante en nuestra serie de ocho perros diagnosticados de *Hepatozoon canis*, es la presentación de otras enfermedades parasitarias asociadas. Sólo en uno (caso 8) no diagnosticamos ninguna enfermedad parasitaria, bacteriana ni vírica. Hay

que recordar que en los perros infectados por ehrlichiosis el test serológico es positivo a los 7 ó 28 días postinfección<sup>(6, 23, 40, 41)</sup>. En estos perros sólo realizamos una única determinación de anticuerpos de *Erblichia canis*, con lo cual podría darse la posibilidad de que algunos animales negativos en el primer análisis, resultasen positivos en un segundo análisis realizado en un intervalo de 3 semanas.

Varios autores han diagnosticado la hepatozoonosis asociada con otras enfermedades: leishmaniosis, ehrlichiosis, piroplasmosis, filariosis, demodicosis, moquillo canino, etc<sup>(3, 5, 6, 21, 25)</sup>.

En nuestro caso es imposible describir unas manifestaciones clínicas y laboratoriales de la hepatozoonosis, ya que casi todos los perros mostraban una sintomatología clínica compatible con la leishmaniosis o la ehrlichiosis, enfermedades endémicas en la zona<sup>(10, 31)</sup>, tal como hemos descrito anteriormente. Todo ello nos obliga a reflexionar acerca del verdadero poder patógeno del *Hepatozoon canis* y su grado de incidencia ya que puede ocurrir que sólo lo diagnosticuemos en casos muy graves y que pasen desapercibidos en otros.

Algunos autores consideran al *Hepatozoon* como un parásito no patógeno<sup>(30)</sup> y los síntomas y lesiones que presentan los perros se deben a otras enfermedades parasitarias, que serían las que provocarían los verdaderos estados patológicos. Según otros investigadores las manifestaciones clínicas de la hepatozoonosis no están claramente definidas<sup>(19)</sup>.

Craig describe en el estado de Tejas una patología muscular y ósea, con dolor articular, claudicaciones, miositis y proliferaciones periósticas en los huesos que otros autores no describen en sus pacientes. En nuestra serie, sólo un perro (caso 2) presentaba dificultad en la marcha y claudicaciones intermitentes que nosotros atribuimos a la leishmaniosis. Pero no se realizó ningún estudio radiológico sistemático, para averiguar si existían o no reacciones periósticas<sup>(3, 16, 17)</sup>.



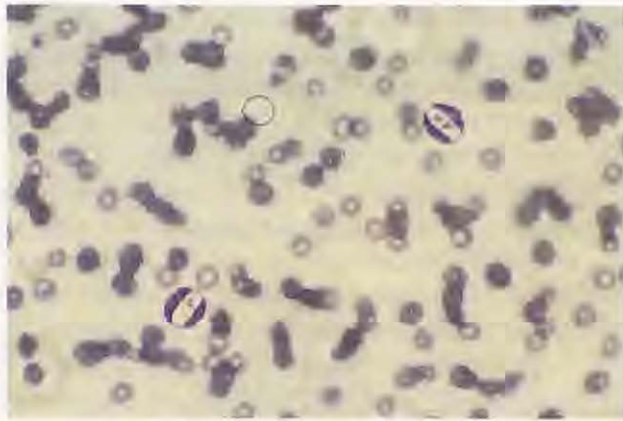


Fig. 2. Gametocitos de *H. canis* en el interior de polinucleares neutrófilos. Frotis sanguíneo (Diff-Quick, \* 200).

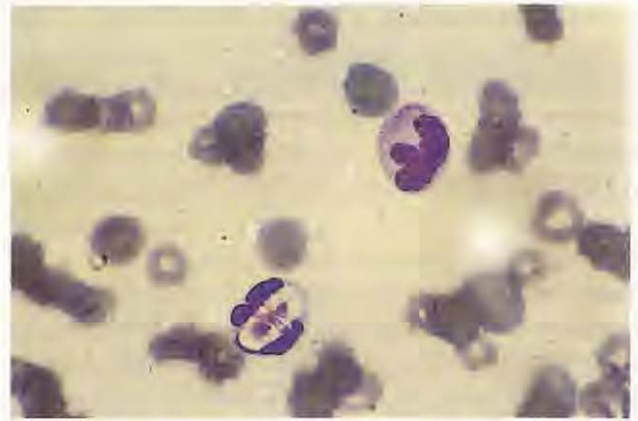


Fig. 3. Gametocito de *H. canis* en el interior de un polinuclear neutrófilo. Frotis sanguíneo (Diff-Quick, \* 500).

Varios autores<sup>(3, 16)</sup> describen como técnica de diagnóstico la biopsia de tejido muscular, donde se observan quistes de *Hepatozoon* y una miositis piogranulomatosa. En esta serie de casos no realizamos ninguna biopsia de tejido muscular ni necropsia a los animales muertos.

Según algunos autores<sup>(5, 6, 12)</sup> la razón por la que se describen cuadros patológicos tan diferentes, puede ser debida a que existan probablemente diferentes variedades o cepas de *Hepatozoon* con una patogenicidad bien diferenciada.

La anemia es una constante en los perros con hepatozoonosis<sup>(3, 6, 19, 30)</sup>. La leucopenia del caso 4 con 3500 leucocitos, puede deberse a la presencia de *Ehrlichia canis*; ya que a veces produce una pancitopenia generalizada. En ningún caso el número total de leucocitos fue superior a 20000<sup>(8, 11, 31, 36)</sup>. Se han publicado resultados muy diferentes por Barton en el estado de Tejas con una media de leucocitos totales superior a los 50000; según ellos, como consecuencia de una miositis piogranulomatosa<sup>(3)</sup>.

En nuestra serie de perros debemos señalar el escaso valor que tiene el proteinograma para realizar un diagnóstico diferencial con la piroplasmosis, leishmaniosis y ehrlichiosis. La elevada difusión del hospedador intermediario, la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, que actúa también como vector de otras enfermedades parasitarias, babesias y ehrlichias, puede ser la causa de que se presenten asociadas en el perro<sup>(5, 12, 30)</sup>.

Coincidimos con algunos autores<sup>(19, 30)</sup> en haber diagnosticado hepatozoonosis con mayor frecuencia durante el período de mayo a septiembre. Esta distribución estacional probablemente sea debida al mayor período de actividad de la garrapata en nuestra área.

Para aumentar las posibilidades de diagnóstico etiológico de ehrlichiosis en el examen de los frotis sanguíneos deberíamos haber realizado una leucoconcentración, técnica que no utilizamos en ninguno de los casos descritos aquí<sup>(8, 18, 29)</sup>.

Para valorar la eficacia de los fármacos empleados en el tratamiento, nos encontramos frente al mismo problema que señalábamos en la sintomatología clínica. La existencia de enfermedades asociadas, y en este caso concreto, la ehrlichiosis canina, hace que el tratamiento sea igual al utilizado para *Hepatozoon canis*, es decir la asociación de Carbesia y Vibracina. La Carbesia tiene la ventaja de que también se utiliza para el tratamiento de la babesiosis, presentando una gran eficacia<sup>(5, 19, 39)</sup>.

Según algunos autores<sup>(5, 7, 15, 19)</sup> los criterios para evaluar la eficacia del tratamiento de la hepatozoonosis son complejos y difíciles de determinar.

La muerte de los perros de los casos 5 y 7 no es de extrañar, ya que pocos son los animales que sobreviven a una insuficiencia renal crónica asociada a la leishmaniosis<sup>(10, 20, 22)</sup>.

En todos los casos, la visualización de gametocitos en el interior de los leucocitos, no debe considerarse jamás la clave del problema<sup>(19, 30)</sup> sino que nos debe inducir a realizar todas las pruebas complementarias posibles para obtener un diagnóstico diferencial lo más amplio posible. El tratamiento debe estar orientado a todas las patologías existentes sin omitir ninguna.

Coincidimos igual que otros autores<sup>(16, 19, 30)</sup> en señalar que la hepatozoonosis puede aparecer como una infección protozoaria asintomática, que puede transformarse en sintomática en perros que presentan una enfermedad mediada por células o inmunosupresión. Esto último puede ser provocado por microorganismos infecciosos o fármacos.

Creemos que una serie de casos reducida como la nuestra, asociada a varias enfermedades parasitarias, no permite extraer afirmaciones claras sobre la hepatozoonosis canina y son necesarios estudios epidemiológicos para poder determinar su incidencia renal, al igual que trabajos experimentales para poder conocer el verdadero poder patógeno y evaluar la eficacia en su justa medida de la terapéutica.



---

## AGRADECIMIENTOS

---

A la Profesora Montserrat Partús, a la Dra. Laura Cardona, al Sr. Lluís Xirgo, a los Laboratorios Dr. Esteve y a los Laboratorios Rhône-Mérieux.

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Abdullahi, S.U. Canine Hepatozoonosis in Current Veterinary Therapy IX: Small Animal Practice, 1099-1100 WB Saunders Co, Philadelphia, 1986.
2. Adeyanju, J.B., Aliu, Y.O. Chemotherapy of canine ehrlichiosis and babesiosis with imidocarb dipropionate. *JAAHA* 18: 827-830, 1982.
3. Barton, C.L., Russo, E.A., Craig, T.M. Canine Hepatozoonosis: A retrospective study of 15 naturally occurring cases. *JAAHA* 21: 125-134, 1985.
4. Beauvils, J.P., Martin-Granel, J. Hepatozoonose canine. Part. I: Etude bibliographique. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 23-2: 127-137, 1988.
5. Beauvils, J.P., Martin-Granel, J., Bertrand, F. Hepatozoonose canine. 2e partie: a propos de 28 cas. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 23-4: 281-283, 1988.
6. Beauvils, J.P., Martin-Granel, J., Bertrand, F. Atteinte médullaire sélective et hématopoïèse extra-médullaire chez un chien infecté par *Ehrlichia canis* et *Hepatozoon canis*. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 26-4: 347-353, 1991.
7. Beauvils, J.P., Legroux, J.P. Présence simultanée d'*Ehrlichia sp.* et d'*Hepatozoon canis* dans des granulocytes de chien: A propos de 2 cas. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 27-1: 81-86, 1992.
8. Cabassu, J.P., Haroutunian, G., Gervais, P. Un cas d'éhrlichiose canine. *Point Vét.* 10(48): 61-63, 1980.
9. Cabassu, J.P., Gervais, P., Seguret, N. Manifestacions Clíniques de la leishmaniose canine. *Prat. Méd. Chir. Anim. Cie.* 23: 29-34, 1988.
10. Cairó, J., Font, J. Leishmaniosis canina. Aspectos clínicos. *Clínica Veterinaria* 11(2): 73-81, 1991.
11. Carrillo, J.M., Green, R.A. A case report of Canine Ehrlichiosis: neutrophilic strain. *JAAHA* 14: 100-104, 1978.
12. Clark, J.M. *Hepatozoon griseiscuri sp.*, a new species of *Hepatozoon* from Grey Squirrel (*Sciurus carolinensis*) with studies on the culex. *J. Parasitol.* 44, 1958.
13. Clossa, J.M. Comunicación personal. 1992.
14. Cowell, R.L., Tyler, R.D., Clinkenbeard, K.D. Ehrlichiosis and polyarthritis in three dogs. *JAVMA* 192(8): 1093-1095, 1988.
15. Craig, T.M. Hepatozoonosis. *En: Greene, CE: Clinical Microbiology and Infectious Diseases of Dog and Cat.* WB Saunders, 771-780, 1984.
16. Craig, T.M., Jones, L.P., Nordgren, R.M. Diagnosis of *Hepatozoon canis* by muscle biopsy. *JAAHA* 20(2): 301-303, 1984.
17. Craig, T.M., Smallwood, J.E., Knauer, K.W. *Hepatozoon canis* infections in dogs: clinical, radiographic and hematologic findings. *JAVMA* 173 8: 967-972, 1978.
18. Davoust, B., Bruqui, Raffi, A. Ehrlichiose canine dans les chenils militaires du sud-est: a propos de 14 cas. *Point Vét.* 21(125): 63-67, 1990.
19. Elias, E., Homans, P.A. *Hepatozoon canis* infection in dogs: clinical and hematological findings; treatment. *J. Small. Anim. Pract.* 29: 55-62, 1988.
20. Euzéby, J. Thérapeutique actuelle et nouveaux concepts. *Prat. Méd. Chir. Anim. Compl.* 23: 103-110, 1988.
21. Ezeokoli, C.D., Ogunkoya, A.B., Abdullahi, R. Clinical and epidemiological studies on canine hapatozoonosis in Zaria, Nigeria. *J. Small. Anim. Pract.* 24: 455-460, 1983.
22. Ferrer, L. Leishmaniasis. *En: Current Veterinary Therapy XI:* 266-270 WB Saunders Co, Philadelphia, 1992.
23. Font, J., Cairó, J., Callis, A. Ehrlichiosis canina. *Clínica Veterinaria* 8-(3): 141-148, 1988.
24. García, P., Acedo, C., Sánchez, M.C., Morillas, F. Identificación de *Hepatozoon Canis* (James, 1905) en España. VI Congreso Nacional de Parasitología. Cáceres 25-29 de setiembre 1989.
25. Gosset, K.A., Gaunt, S.D., Aja, D.S. Hepatozoonosis and Ehrlichiosis in a dog. *JAAHA* 21: 265-267, 1985.
26. Groulade, P. L'intérêt de sériques dans le bilan et le suivi au cours de la Leishmaniose canine. *Prat. Méd. Chir. Anim. Cie.* 23: 93-101, 1988.
27. Groulade, P., Guelfi, J.F. Atlas d'hématologie et de Cytologie du chien et du chat. *C.N.S.P.A.* Ed, 197: 1983.
28. James, S.P. On a parasite found in the white corpuscles of the blood of dogs. *Sci. Mem. Med. Sand. Dep. Gort. India.* 14, 1905. Citado por Craing, 1984.
29. Jain, N.C. The neutrophils *En: Schalm's* 676-730. *Veterinary Hematology, Lea & Febiger, Philadelphia,* 1986.
30. Koutos, V., Koutinas, A. Canine hepatozoonosis: a review of 11 naturally occurring cases. *Bull. Hel. Vet. Med. Sco.* 41: 73-81, 1990.
31. Kuehn, N.F., Gaunt, S.D. Clinical and hematologic findings in Canine Ehrlichiosis. *JAVMA* 4: 355-358, 1986.
32. Nieto, C., Habela, M., Serrano, F., Navarrete, I., Hernández, S. *Hepatozoon Canis* (James, 1905) asociado a otros procesos parasitarios. VI Congreso Nacional de Parasitología. Cáceres 25-29 de setiembre 1989.
33. Portus, M., Fisa, R., Serra, T., Gallego, M., Mora, E. Estudios seroepidemiológicos sobre la leishmaniosis canina en Cataluña. *Med. Vet.* 4(11): 569-575, 1987.
34. Price, J.E., Dolan, T.T. A comparison of the efficacy of imidocarb dipropionate and tetracycline hydrochloride in the treatment of canine ehrlichiosis. *Vet. Rec.* 107: 275-277, 1980.
35. Rioux, J.A., Golvan, Y.J., Houin, R. Une observation d'infestation mixte a *Hepatozoon canis* (James 1906) et *Leishmania «canis»* chez un chien de Sete (Herald). *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* 39: 131-135, 1964.
36. Steven, C.M., Craig, T.M. Rickettsial Infections in Dogs Part II: Ehrlichiosis and Infectious Cyclic Thrombocytopenia. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vete.* 8: 106-114, 1986.
37. Troy, G. Canine Ehrlichiosis: A retrospective study of 30 naturally occurring cases. *JAAHA* 16: 181-187, 1980.
38. Waddle, J.R., Littman, M.P. A retrospective study of 27 cases of naturally occurring canine ehrlichiosis. *JAAHA* 24: 615-620, 1988.
39. Van Heerden, J., Immelman, A. The use of doxycycline in the treatment of Canine Ehrlichiosis. *J. South African Vet. Assn.*, 50: 241-343, 1979.
40. Weisiger, R. et al. Kinetics of antibody response to *Ehrlichia canis* assayed by the indirect fluorescent antibody method. *Am. J. Vet. Res.* 36: 689-694, 1975.
41. Woody, B.J., Hosking, J.D. Ehrlichial diseases of dogs. *Vet. Clin. N. Amer. S. Anim. Pract.* 21(1): 75-98, 1991.

