


## Facultad de Ciencias Veterinarias

## -UNCPBA-

# Criptococosis nasal en un felino infectado por el virus de la inmunodeficiencia felina

**Saieg, Rocio Soledad; Paludi, Alejandro; Cagnoli, Claudia**

**Julio 2018**

**Tandil**

# Criptococosis nasal en un felino infectado por el virus de la inmunodeficiencia felina

Tesina de la Orientación de Sanidad Animal presentada como parte de los requisitos para optar al grado de Veterinario del estudiante: Saieg, Rocio Soledad.

Tutor: Vet. Paludi, Alejandro.

Director: Vet. Cagnoli, Claudia.

Evaluador: Vet. Padola, Nora Lía

**Agradecimientos**

A mi madre, por apoyarme en todo lo que me propuse hacer, por estar siempre presente en cada momento de mi carrera y de mi vida y por no dejarme que me volviera en la primera semana de cursada.

A mi abuela, por darme siempre palabras de aliento, mimarme y malcriarme. Por esperarme siempre con una sonrisa,un abrazo y todo su amor.

A Hugo, por su cariño inmenso y sus viajes a Tandil con mi madre.

A mi compañero de vida, Luciano, quien apareció en un momento de oscuridad para mi y lo transformó en luz.

A quienes me enseñaron y me enseñan la clínica diaria, Veronica y Rosanna.

A mi directora de tesina, Claudia, quien me brindó su tiempo y sus consejos a la hora de escribir.

## Resumen

La criptococosis, causada principalmente por las levaduras *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*, es una enfermedad micótica sistémica que afecta a los felinos domésticos y a gran variedad de mamíferos. Su distribución es mundial, localizándose con mayor frecuencia en países tropicales y subtropicales. Pueden verse afectados gatos de cualquier edad, raza y sexo. Contraen la enfermedad al inhalar deyecciones aviares contaminadas, es por ello que la cavidad nasal es el primer sitio de colonización. Puede diseminarse a piel, linfonódulos, pulmones, sistema nervioso central y ojos. Entre los signos clínicos más comunes se describen estornudos, estertores, deformación nasal y disnea inspiratoria. Pueden aparecer lesiones cutáneas en forma de nódulos. Otros signos incluyen exoftalmia y ceguera periférica, paresia, ataxia, convulsiones y signos de síndrome vestibular si se localiza en el sistema nervioso central. El diagnóstico puede ralizarse mediante citología, histopatología, cultivo y test de aglutinación para detección del antígeno capsular. El tratamiento se basa en el uso prolongado de antimicóticos orales del grupo de los azoles y si se presenta sinología nerviosa, en la combinación de anfotericina B con flucitosina. Entre los factores predisponentes de esta enfermedad debe considerarse la existencia de enfermedades de base que favorezcan una disminución de las defensas o de la respuesta inmunológica. El objetivo del presente trabajo es reportar la presentación de un caso de criptococosis en un felino positivo a VIF en la ciudad de Buenos Aires.

**Palabras claves:** criptococosis, felino, inmunosupresión.

## Índice

Introducción ……..1
Etiología……..1
Epidemiología……2
Factores predisponentes…….3
Patogenia ……..5
Manifestaciones clínicas…….6
Lesiones……....10
Diagnóstico……...14
Diagnósticos diferenciales…….19
Tratamiento……...19
Pronóstico……..24
Prevención y control……....24
Descripción del caso……...25
Discusión …….30
Conclusión ……...32
Referencias bibliográficas……..33

## Introducción

La criptococosis es una micosis sistémica poco frecuente en los animales domésticos con excepción de la aparición de brotes esporádicos en perros y gatos (Castellá *et al*., 2008). Caracterizada por distintos signos dependiendo del o los órganos afectados, puede cursar con sintomatología respiratoria, ocular, dermatológica y/o neurológica. Puede presentarse a cualquier edad y a pesar de algunos reportes aislados, no existiría predilección de sexo o raza (Zapata Montoya y Galindo Zamora, 2009).

En América del sur, principalmente en el norte de Argentina y gran parte de Brasil, se destaca una micosis úlcero-granulomatosa que afecta a los felinos, en la misma magnitud y frecuencia que en otros países tales como Australia, Estados Unidos y Canadá. Esta se manifiesta principalmente como una enfermedad multisistémica, tegumentaria, respiratoria, ocular, ótica y neurológica, aguda o sobreaguda, que afecta a animales como felinos domésticos o salvajes, primates, caninos, equinos, bovinos, ovinos, marsupiales y aves (Minovich y Paludi, 2011).

## Etiología

El agente etiológico pertenece al grupo de levaduras anascosporadas, división *Deuteromycota*, clase *Blastomycetes*, familia *Cryptococcaceae*, género *Cryptococcus spp* (Minovich y Paludi, 2011).

Los criptococos son organismos saprófitos en la naturaleza que se encuentran habitualmente en el suelo, polvo y abono. Poseen una forma redondeada u ovalada, con un diámetro que oscila entre 4 y 10 mm (Corpa, 2008).

Aunque hay más de 30 especies de *Cryptococcus*, solo dos organismos, C*. neoformans* y C. *gattii*, afectan comúnmente a los humanos y animales (CFSPH, 2013).

C. *neoformans* y C. *gattii* son hongos basidiomicetos dimórficos. Existen en los tejidos de los animales en forma de levaduras, pero son capaces de transformarse en formas filamentosas bajo condiciones especiales de laboratorio. *Cryptococcus* se reproduce formando una o dos células hijas (brotes o yemas) que se encuentran conectadas a la célula madre mediante un pequeño istmo (Malik *et al*., 2008). La reproducción ocurre con fases asexuales y sexuales. La fase asexual es

haploide. La fase sexual es por gemación, encontrándose dentro del tejido del mamífero o por la producción de basidiosporas (componente infeccioso del *Cryptococcus*) (Norton y Burney, 2012).

La patogenicidad del C. *neoformans* y del C*. gattii* está vinculada estrechamente a la temperatura, ya que crece y se multiplica a 37-39 °C. Fuera de este rango de temperatura, esta especie sobrevive al elaborar una cápsula de heteropolisacáridos (polímeros de xilosa, manosa y ácido glucurónico) y por producir enzimas (lacasa y fosfolipasa) que cumplen función protectora.

Desde hace mucho tiempo se conoce la existencia de 5 serotipos (A, B, C, D Y AD). Esta clasificación, acorde a los factores de virulencia, depende de la cápsula, de la melanina levadúrica y sus enzimas. Después de ingresar en el hospedador, la cápsula se espesa, protege al agente de factores orgánicos y bloquea la interacción entre los agentes fagocitarios con la porción Fc de los anticuerpos. Esto hace que las levaduras encapsuladas no estimulen la producción de citoquinas proinflamatorias, no son fagocitadas ni destruidas por los fagocitos. La cápsula tiene como uno de los principales componentes a la glicuronoxilomanana (Minovich y Paludi, 2011). Se asociaron con la virulencia dos genes capsulares: CAP59 y CAP64. La cápsula se esparce continuamente en el líquido cefalorraquídeo y en la sangre, donde circula por un periodo extenso. Las cápsulas de serotipos A y D son quimiotácticas para los neutrófilos (Malik *et al*., 2008).

## Epidemiología

*Cryptococcus gattii* se ha aislado de algunas especies de árboles del género *Eucalyptus*, principalmente en las regiones tropicales y subtropicales de Australia y Sudamérica. Este germen se ha diseminado por diferentes países del mundo a partir de productos relacionados con la industria maderera. Por otro lado, *Cryptococcus neoformans* ha sido asociado históricamente con el excremento de paloma y otras aves, siendo aislado de estas deyecciones y del suelo contaminado con las mismas (Tabla 1). Se ha descrito que *Cryptococcus* utiliza la creatinina presente en estas deyecciones en sus procesos biológicos. Las palomas con *C. neoformans* en sus tractos intestinales pueden excretar la

levadura durante varios meses sin desarrollar signos clínicos de la enfermedad. (Corpa, 2008). La materia fecal de las aves propicia un ambiente alcalino hiperosmolar, favorecedor de un crecimiento fúngico que los preserva de las noxas físicas durante años protegidos de la luz solar y la deshidratación (Minovich y Paludi, 2011). Existen pocos casos descriptos de criptococosis en aves. Clásicamente, las aves se suponen resistentes a la infección debido a su elevada temperatura corporal (41-43 °C) que impediría el desarrollo de la levadura. En general, las aves adquieren la infección a través del tracto respiratorio o de la piel. En las aves inmunocompetentes, el agente suele quedar restringido al tracto respiratorio superior, como la cavidad nasal y los senos paranasales. En las palomas la infección se localiza normalmente en el tejido subcutáneo (Castellá *et al*., 2008).

Las fuentes de infección potenciales para los gatos de interior incluyen material del suelo traído a la casa en los zapatos, plantas de interior o pájaros enjaulados. Alternativamente, algunos gatos pueden infectarse de fuentes al aire libre antes de su adquisición, y pueden ser colonizados o infectados de forma subclínica antes de desarrollar la enfermedad meses o años después (Trivedi *et al*., 2011).

Tabla 1. Especies de criptococos con potencial poder patógeno (Minovich y Paludi; 2011).

| **Forma levadúrica (*Cryptococcus* sp)** | **Nicho ambiental** | **Distribución geográfica** |
|---|---|---|
| ***C. neoformans* serotipo A** | Excretas de aves | Mundial |
| ***C. neoformans* serotipo D** | Excretas de aves | Europa, Brasil |
| ***C. gattii* serotipo B-C** | Árboles | Países de climas tropical, semi-tropical a templado |

## Factores predisponentes

Entre los factores predisponentes de esta enfermedad debe considerarse la existencia de enfermedades de base que favorezcan una disminución de las

defensas o de la respuesta inmunológica, situación beneficiosa para el desarrollo fúngico (Dantín y Chiappe Barbará, 2014). Entre éstas se encuentran las infecciones por retrovirus, aunque hay diferencias según los autores. Según un estudio realizado en la Facultad de Ciencias Veterinarias de Buenos Aires sobre una población de 25 gatos infectados con el virus de la inmunodeficiecia felina, sólo un 26% de ellos no demostró al momento del estudio evidencia de enfermedades oportunistas. Del 74% restante, un 28 % de los animales estaban infectados con *Cryptococcus*. Otro dato importante que cita el estudio es que con respecto a la Criptococosis no se encuentra totalmente establecido el contagio al humano a través del gato sino que el gato funciona como testigo de la presencia del agente en el ambiente (Gisbert *et al*., 2015). Esto podría fundamentarse en que el virus de la inmunodeficiencia felina infecta tanto a los linfocitos T CD4 como a los CD8, afectando así a la inmunidad celular, que es el componente más importante de las defensas del huésped contra *Cryptococcus neoformans* (Ramos Vara *et al*., 1994).

Por otro lado, hay estudios que aseguran que la prevalencia de infecciones retrovirales en gatos con criptococosis es similar a la de la población felina en general, y que esto indicaría que las infecciones por retrovirus no serían un factor predisponente (Trivedi *et al*., 2011), como así tampoco ningún otro agente causal de inmunosupresión (Stokes, 2012). Además se cita que podrían afectar el pronóstico, la evolución y al tratamiento. La evidencia sugiere que los gatos con criptococosis y una concurrente infección viral puede tener un pronóstico menos favorable y pueden requerir tratamiento prolongado con agentes antifúngicos (Gionfriddo, 2000), pueden experimentar recaídas más frecuentes y responder más lentamente al tratamiento (Trivedi *et al*., 2011). Igualmente, algunos gatos VIF positivos con criptococosis se pueden curar y no recaer a pesar del cese de la terapia (Malik, 2003).

En algunos gatos con criptococosis se han identificado neoplasias subyacentes, como linfoma y adenocarcinoma pulmonar, algunos de los cuales estaban recibiendo quimioterapia. En otros gatos han sido reportadas infecciones oportunistas concurrentes como la toxoplasmosis (Trivedi *et al*., 2011). Otros

factores predisponentes serían la diabetes, intervenciones quirúrgicas y tratamientos con glucocorticoides (Castellá *et al*., 2008).

En cuanto a la predisposición racial, en los países del hemisferio norte, Australia y Brasil la criptococosis felina es más frecuente en razas de animales definidos como por ejemplo el Siamés, Sagrado de Birmania y Ragdoll (Minovich y Paludi, 2011). No existe predisposición sexual. La edad promedio de los gatos afectados es de 6 años y los adultos jóvenes parecen estar en mayor riesgo, aunque los gatos de cualquier edad pueden verse afectados.

## Patogenia

La patogenia aún no se comprende completamente. La transmisión del agente es por vía aerógena, la puerta de entrada principal es la orofaringe (Fig 1), por inhalación de esporas del hongo junto con el polvo. Las deyecciones aviares propagan el hongo en el ambiente. En los gatos, se sospecha que la cavidad nasal es el sitio inicial de la infección. Experimentalmente, la inoculación intracarotídea de gatos con especies de criptococos ha provocado hinchazón de la ventana nasal y sinusitis frontal en el lado inoculado, sugiriendo que la enfermedad nasal también puede ocurrir secundariamente a diseminación hematógena. Una vez dentro del cuerpo, viajan tanto por vía hematógena como linfática hacia los distintos órganos blanco, sitio donde desarrollan su cápsula, que lo protege de la desecación y la fagocitosis (Trivedi *et al*., 2011).

El organismo posee varios factores de virulencia, incluyendo su cápsula de polisacáridos, melanina, manitol, lacasa y otras enzimas como la fosfolipasa y la superóxido dismutasa, que le permiten sobrevivir y multiplicarse frente a las defensas inmunes del huésped. Otro factor es su capacidad para sintetizar la enzima ureasa, cuya producción es directamente proporcional a la virulencia de la levadura. Existen estudios que demuestran la diferencia en cuanto a la producción de dicha enzima entre las especies de *C. neoformans*, mayor productor de ureasa y *C. gattii*, menor productor. Después de la infección del sistema respiratorio, el organismo puede diseminarse vía hematógena dentro de los macrófagos a una variedad de tejidos. En los gatos, la diseminación directa del agente dentro de la cavidad nasal a través de la lámina cribiforme también conduce a la meningitis, y

la infección puede pasar a lo largo del nervio óptico desde el SNC hasta afectar al ojo. El período de incubación es variable y puede variar de meses a años. La enfermedad puede desarrollarse como resultado de la exposición primaria al patógeno o desarrollarse años después como parte de un fenómeno de recrudescencia (de un foco limitado de infección que alberga organismos viables) (Trivedi *et al*., 2011; Dantín y Chiappe Barbará, 2014).

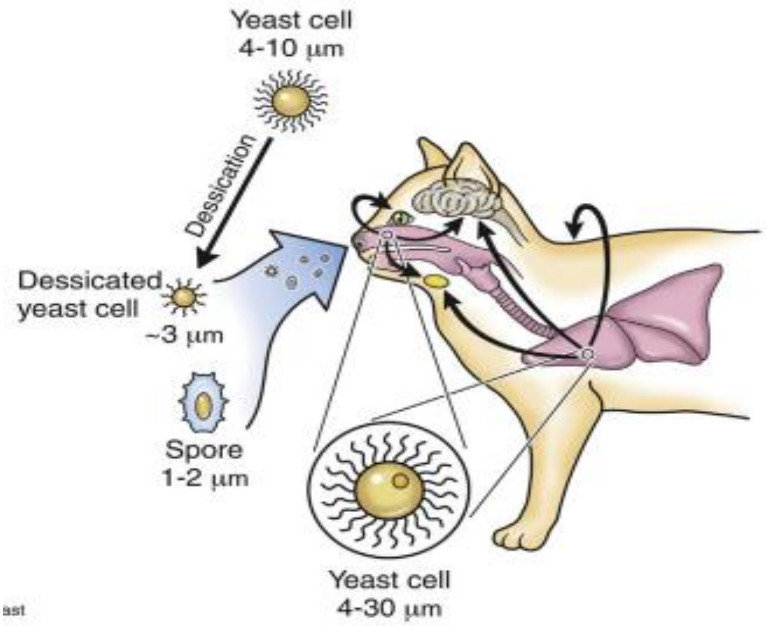



Fig 1. Vía de entrada del criptococo (Sykes y Malik; 2014).

## Manifestaciones clínicas

Los sitios más comunes de infección son la piel, la cavidad nasal, los ganglios linfáticos, el cerebro, las meninges y los ojos. La infección también puede afectar los pulmones y la pleura. Con menos frecuencia, se ha identificado infección en el mediastino, la encía, el bazo, el miocardio, el hígado, la glándula tiroides, la lengua y los huesos (Trivedi *et al*., 2011).

En los felinos en la mayoría de los casos, al comienzo de la infección se observan signos generales de enfermedad, hallados tanto en casos clínicos de presentación

sencilla y baja patogenia, como en aquellos con sintomatología más complicada y pronóstico reservado. Los signos generales incluyen un cuadro inespecífico de decaimiento, anorexia parcial o total y pérdida de peso ponderal consecuente (Diantín y Chiappe Barbará, 2014).

*Cavidad nasal, piel y mucosas*

La mayoría de los gatos con criptococosis exhiben sonidos respiratorios superiores que incluyen estornudos, sofocaciones y estertores. Pueden presentar deformidades nasales con descarga mucopurulenta, serosa o hemorrágica que es unilateral o bilateral (Trivedi *et al*., 2011). El engrosamiento e inflamación de la mucosa nasal o los granulomas nasales pueden ser visibles. Puede producirse osteomielitis, lo que lleva a una deformidad facial, que incluye ensanchamiento de la nariz o hinchazón del tejido adyacente (Stokes, 2012). Esta deformación del plano nasal se denomina “nariz de otomano”, “nariz de turco” o “nariz aguileña”. Frecuentemente surge una lesión pápulo-tumoral por sobre la nariz, que se denomina “nariz de payaso” (Fig 2 y 3) (Minovich y Paludi, 2011). La afección de la piel (aparte del plano nasal), el tejido conectivo periarticular, la lengua y la encía suele indicar una enfermedad diseminada por vía hemática (Trivedi *et al*., 2011)

Los gatos con criptococosis nasofaríngea desarrollan estertor, disnea inspiratoria y ocasionalmente otitis media (Fig 6). Los tonos respiratorios inferiores son menos comunes e incluyen disnea o taquipnea. Estos signos pueden reflejar la presencia de neumonía, pleuritis o una masa mediastínica (Trivedi *et al*., 2011). Los ganglios linfáticos tanto superficiales como profundos pueden encontrarse comprometidos. En algunos casos pueden afectar a los linfonódulos y asemejarse a los observables en enfermedades oncológicas como el linfoma. El crecimiento notable de los ganglios submaxilares puede ser responsable de disfagia o distress respiratorio (Dantín y Chiappe Barbará, 2014).

Las lesiones cutáneas a menudo consisten en nódulos solitarios o múltiples o lesiones ulceradas localizadas en el plano nasal o en el puente de la nariz. Las mismas son observadas en el 40% de los casos. Estas lesiones ulceradas pueden localizarse sobre el seno frontal y la palpación puede revelar crepitación debido al

enfisema subcutáneo (Fig 4 y 5). Las lesiones en la piel también pueden ocurrir en el tronco y las extremidades. Pueden aparecer en forma de pápula, nódulos o tumores que llegan a medir hasta 10 cm de diámetro, íntegros o ulcerados y exudativos. Por lo general se diseminan vía hematógena por lo que suele haber linfadenopatía satélite. Las formaciones sólidas tegumentarias son generalmente alopécicas y no son pruriginosas (Minovich y Paludi, 2011).

Pueden desarrollarse lesiones ulceradas o proliferativas dentro de la cavidad oral. La linfadenomegalia mandibular leve a moderada es común. Ocasionalmente, la infección puede diseminarse a los tejidos retrobulbares, causando exoftalmos y prolapso del tercer párpado, aunque esto es mucho más común en la aspergilosis (Trivedi *et al*., 2011).

En la infección de los riñones o la vejiga, los gatos pueden presentar signos del tracto urinario inferior, o poliuria y polidipsia. Debido al curso prolongado de la enfermedad, muchas veces, no hay signos alarmantes. Puede existir letargo, anorexia y pérdida de peso. La fiebre es rara y cuando ocurre, tiende a ser leve (<40 ° C) (Minovich y Paludi; 2011; Trivedi *et al*., 2011).

*Sistema nervioso*

La afección del SNC en los gatos es el resultado de la meningitis criptocócica o de la encefalomielitis granulomatosa multifocal. La diseminación directa del agente dentro de la cavidad nasal a través de la placa cribiforme puede conducir a meningitis, y la infección puede diseminarse a lo largo del nervio óptico desde el SNC para afectar al ojo (Trivedi *et al*., 2011).

Los gatos con afección neurológica pueden mostrar uno o una combinación de los siguientes síntomas: obnubilación, cambios de comportamiento, hiperestesia, temblores, convulsiones, signos vestibulares que incluyen inclinación de la cabeza, círculos cerrados y nistagmo, presión sobre la cabeza, ataxia, paresia, anisocoria, ceguera periférica o central o contractura facial. También se pueden identificar el déficit del nervio craneal y propioceptivo, y muy raramente hay signos de una mielopatía. A pesar de la presencia de meningitis, la hiperestesia y la rigidez de la nuca se detectan de forma poco común, pero pueden manifestarse

como dolor en la columna dorsolumbar o en las extremidades pélvicas (Trivedi *et al*., 2011).

El SNC puede verse afectado aún en gatos con enfermedad criptocócica extraneural, a pesar de que los signos neurológicos sean mínimos o ausentes. Los signos del tracto respiratorio superior o la enfermedad cutánea pueden preceder al desarrollo de signos neurológicos en algunos gatos. Se han notificado signos vestibulares periféricos en gatos con otitis media criptocócica. El examen en el fondo de ojo puede revelar coriorretinitis focal o multifocal, desprendimiento de retina exudativo, signos compatibles con neuritis óptica, papiledema y hemorragia retiniana. La corioretinitis ocurre probablemente debido a una diseminación hematógena, que indica un compromiso sistémico. Las lesiones oculares graves pueden dar lugar a ceguera periférica, con pupilas dilatadas e insensibles. La afección ocular es indicativa de afección en SNC concurrente (Fig 7) (Pennisi *et al*., 2013; Trivedi *et al*., 2011).



Fig 2. Hinchazón nasal o “nariz de payaso” en un felino de 6 años (Malik, 2003).

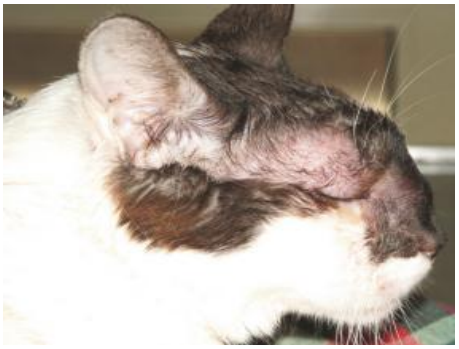


Fig 3. Severa deformación nasofacial (Pennisi *et al*.; 2013).



Fig 4. Lesión ulcerativa en plano nasal (Malik, 2003).



Fig 5. Criptococosis nasal y cutánea con descarga ocular (Trivedi *et al*.; 2011)



Fig 6. Criptococosis en canal auditivo (Malik, 2003).



Fig 7. Queratouveítis y criptococoma en cámara anterior del ojo (Pennisi *et al*.; 2013)

## Lesiones

*Lesiones respiratorias*

Varían desde una discreta presencia de granulomas nasales a grandes masas de exudado mucopurulento que ocupan toda la cavidad nasal. Las lesiones en el pulmón se caracterizan por una neumonía granulomatosa multifocal que como ocurre en otros órganos, tiene la apariencia de pequeños focos blanquecinos de tacto gelatinoso (Fig 8). Esta apariencia gelatinosa se debe a la cápsula mucosa que muestra la levadura a su alrededor. Las lesiones causadas por *C. neoformans* contienen hongos y pocos macrófagos, linfocitos y células gigantes multinucleadas. Como consecuencia de la gruesa cápsula de polisacáridos, la cual no se tiñe bien con las técnicas histológicas de rutina, se puede observar un gran espacio en blanco o halo alrededor de la levadura (Corpa, 2008).

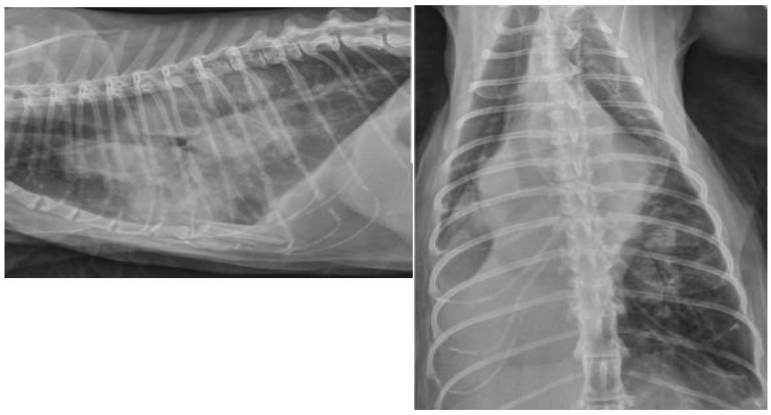


Fig 8. Radiografía torácica lateral y ventrodorsal que muestra múltiples masas pulmonares y linfadenopatía hiliar y mediastínica (Trivedi *et al*.; 2011)

*Lesiones cutáneas*

Las lesiones en la piel se caracterizan por la presencia de pápulas y nódulos que tienden a ulcerarse si son de gran tamaño (Fig 9 y 10). Microscópicamente *C. neoformans* puede causar una respuesta granulomatosa. Cuando la inflamación es leve, las cápsulas de los numerosos microorganismos en la lesión confieren al tejido un aspecto multiquístico (Corpa, 2008). Los nódulos generalmente se describen como fluctuantes, elevados, con forma de cúpula y en algunos casos eritematosos (Gionfriddo, 2000).



Fig 9. Criptococosis cutánea (Trivedi *et al*.; 2011)

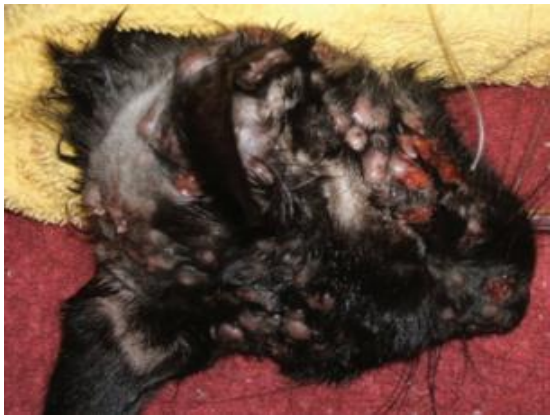


Fig 10. Múltiples lesiones nodulares cutáneas en felino con criptococosis diseminada (Trivedi *et al*.; 2011)

*Lesiones nerviosas*

*Cryptococcus neoformans* penetra en las leptomeninges y espacio subaracnoideo. La inflamación de las leptomeninges puede extenderse a lo largo de las raíces de los nervios craneales. Macroscópicamente pueden observarse, tanto en tejidos del sistema nervioso central como en leptomeninges, múltiples “quistes” de pequeño tamaño, de apariencia viscosa y gelatinosa. El acúmulo de estos gérmenes y sus cápsulas producen opacidad de las leptomeninges. La respuesta leucocítica puede variar de escasa a granulomatosa. En algunos gatos infectados, *C. neoformans* podría estar en un elevado número sin desencadenar una respuesta inflamatoria. No está claro si esa ausencia de inflamación se debe a la supresión de la respuesta inmune por el microorganismo o a un defecto en la inmunidad del gato y/o de la respuesta inflamatoria frente al patógeno (Corpa, 2008).

*Lesiones oculares*

Se caracterizan por la ausencia de inflamación. Estas tienen un carácter focal o multifocal afectando a la coroides y la retina, aunque también lesionan las meninges ópticas (Fig 11). La infección también puede afectar al tercer párpado provocando una marcada reacción granulomatosa bilateral en ambos ojos sin inducir lesiones intraoculares (Corpa, 2008). La iridociclitis varía desde leve a severa. Las lesiones incluyen precipitados queráticos, fibrina en la cámara anterior, fibrina y pigmento en la cápsula anterior del cristalino, y sinequias posteriores (Gionfriddo, 2000).

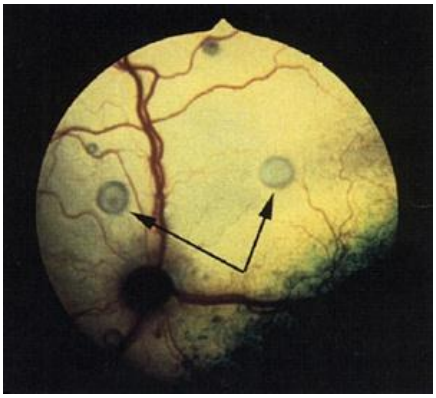


Fig 11. Criptococosis en retina de un felino (Malik, 2003).

*Linfadenitis granulomatosa focal coalescente*

En el transcurso de la diseminación se suelen ver involucrados los nódulos linfáticos. Inicialmente son los nódulos linfáticos regionales que drenan la zona afectada (traqueo bronquiales en el caso de infecciones pulmonares). La lesión característica es una linfadenitis granulomatosa focal coalescente, en casos avanzados los nódulos linfáticos pueden aumentar su tamaño y mostrar una apariencia pálida a la sección, perdiendo la totalidad de su estructura normal (Fig 12) (Corpa, 2008).



Fig 12. Felino con linfadenomegalia mandibular (Malik, 2003).

## Diagnóstico

Para su diagnóstico es necesario recolectar datos de la reseña del animal (raza, edad, sexo); la anamnesis (curso evolutivo, signos, lesiones, tipos de crianza, contacto con aves, presencia de árboles), examen físico y dermatológico (tipo y topografía de la lesión) (Minovich y Paludi, 2011).

La criptococosis se puede diagnosticar mediante citología o histopatología, con o sin cultivo fúngico. También se puede realizar el test de aglutinación en látex para la detección del antígeno capsular de polisacárido criptocócico (Trivedi *et al*., 2011).

*Citología*

El examen citológico suele realizarse a partir del aspirado obtenido de ganglios inflamados o bien de líquido cefalorraquídeo. También es posible realizarlo a partir de muestras de biopsias, exudados nasales o cutáneos, piel, humor acuoso y sedimento urinario. Una vez obtenido el material, y depositado en el portaobjetos, se pueden utilizar diferentes coloraciones (Gram, Romanowsky, Giemsa, Wright, Diff-Quick (Fig. 13) y tinta china). Se recomienda comenzar con una tinción con tinta china, lo que permite visualizar la cápsula característica de la levadura. Esta no colorea el agente, por no conseguir penetrar a través de la cápsula, por lo que resalta su silueta (Fig. 14), lo que aparece como un circulo concéntrico claro (aspecto de hostia) pudiéndose observar muy bien cuando hay un brote celular (endospora). Puede sin embargo generar confusión con gotitas de grasa y con linfocitos presentes. La coloración de Gram, por lo difundida y por su corriente uso, bajo costo y facilidad de ejecución es una de las más utilizadas. La cápsula se colorea de color rojo y rosa muy intenso por la safranina, y la célula levadúrica retiene el cristal violeta. La coloración con Wright, muchas veces lleva a la retracción del agente deformando la cápsula y dificultando la caracterización. El examen citológico es una prueba rápida y en el 60-75% de los casos permite un diagnóstico fiable. Un resultado negativo en la citología no elimina la posibilidad de criptococosis (Castellá *et al*., 2008; Minovich y Paludi, 2011).

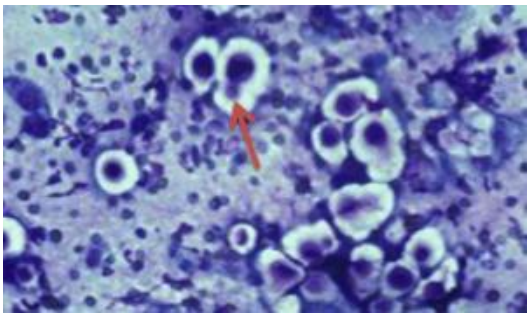


Fig 13. Exudado nasal Tinción Diff Quick (Pennisi *et al*.; 2013).

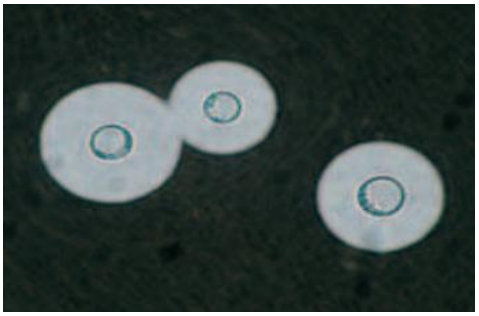


Fig 14. Tinción negativa con tinta china (Castellá *et al.;* 2008).

*Examen histopatológico*

La histopatología se realiza a través de las muestras de tejido, principalmente de piel, tomada *in vivo*. Cuando existe una evolución fatal, en los resultados de la necropsia habitualmente se puede observar rinitis, meningoencefalitis granulomatosa y granulomas en el cerebro o neuritis óptica. Las lesiones encontradas pueden variar de grandes masas gelatinosas, constituidas casi solamente del agente, a la presencia de granulomas, cuando hay inmunocompetencia del hospedador, con presencia de células gigantes, neutrófilos, macrófagos y menor cantidad de linfocitos y plasmocitos. Mediante la coloración de hematoxilina-eosina, el agente se presenta de aspecto eosinofílico, redondeado u ovalado, circundado por un halo claro (Fig 15). Se puede poner en evidencia también por la técnica de PAS (Acido periódico de Schiff), por el azul alciano y las coloraciones argénticas (Masson Fontana, Grocott y Gomori). La coloración de elección, que siempre debería utilizarse es el Mucicarmin de Mayer. Esta colorea la cápsula de color rojo y el organismo de rosa, sobre un fondo azul. Otros hongos con características morfológicas similares (como las especies *Coccidioides, Candida* e *Histoplasma*) no se tiñen con este método. La gruesa cápsula y la fina pared celular de Cryptococcus permite la diferenciación del género *Blastomyces spp*, mientras que la ausencia de endosporas lo diferencia del *Cocciodiodes immitis* (Minovich y Paludi, 2011; Trivedi *et al*., 2011).

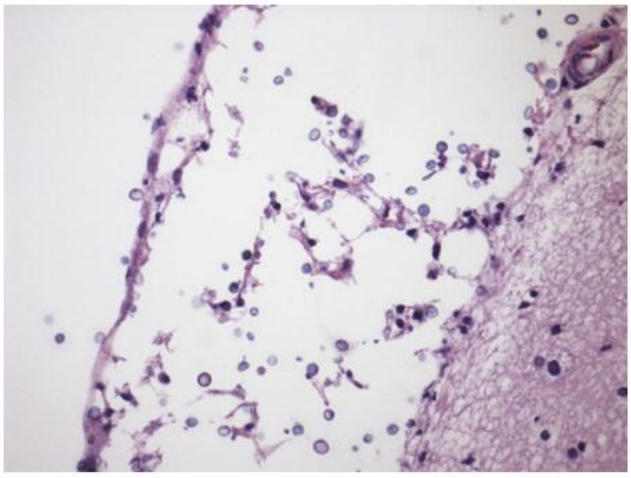


Fig 15. Histopatología de meninges de un felino con criptococosis. Tinción HE (Sykes y Malik; 2014).

*Determinación del antígeno capsular*

Se puede determinar el antígeno capsular de *Cryptococcus* mediante la técnica de aglutinación en látex. Esta determinación puede realizarse a partir de suero de animales con síntomas respiratorios o cutáneos, o bien a partir de líquido cefalorraquídeo en aquellos animales con sintomatología nerviosa. También puede realizarse en otros fluidos corporales como la orina, el líquido pleural o los lavados broncoalveolares. Los kits comerciales presentan una gran sensibilidad y especificidad (90-100% y 97-100% respectivamente). Pueden observarse falsos negativos, sobre todo si la infección es localizada. Los falsos positivos no son frecuentes y se deben a la interferencia de otras sustancias, como el factor reumatoide. Los títulos de antígeno pueden ser muy elevados en perros y gatos con una infección diseminada, pero no existe una correlación entre el título de antígeno antes del tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. La determinación de los títulos de antígeno es muy útil para evaluar la eficacia del tratamiento. (Castellá *et al*., 2008).

Un titulo > 1:16 se considera como positivo. Los gatos con títulos bajos caracterizados por una reacción 1+ deben tener un diagnóstico confirmado citológicamente, histológicamente y/o por cultivo. Si el organismo no es aislado, debe repetirse la serología cuatro semanas después. Los títulos séricos pueden persistir en gatos con o sin signos clínicos por meses o años después de que el

diagnóstico inicial de criptococosis ha sido realizado (Zapata Montoya y Galindo Zamora, 2009).

*Cultivo, aislamiento e identificación*

El diagnóstico definitivo se consigue mediante el cultivo y aislamiento. Este aislamiento puede realizarse a partir de biopsias o aspirados de tejidos y ganglios, exudado nasal, líquido cefalorraquídeo, orina y líquido sinovial. El cultivo se realiza en medios específicos tales como agar Sabouraud-dextrosa o agar sangre (Fig 16). Nunca debe emplearse un medio con cicloheximida, ya que inhibe el crecimiento. El cultivo debe incubarse en tubos o placas a 25 °C y 35 °C. Tras 36-72 horas de incubación crecen colonias de color blanco-crema y muy brillantes por la formación de cápsulas. Cuando las cepas son altamente capsuladas tienen aspecto mucoide. Generalmente, las colonias de *C. gattii* son más mucosas que las de *C. neoformans*. Por otra parte, *C. neoformans* produce fenoloxidasa, la cual oxida sustancias fenólicas (tirosina, ac. clorogénico) presente en los medios que contienen extractos vegetales (batata, cebolla o semillas de *Guizotia abyssinica* o *Vicia fava*) produciendo pigmento melánico. En este caso se utilizaría el medio de agar con semillas de negrillo o el medio TOC (Tween Oxgall Cafeic). La especie *gattii* a su vez, crece bien en presencia de canavanina y glicina, utilizando el medio agar CGB (L-canavanina-glicina-azul de bromotimol), basado en la utilización de la D-glicina como única fuente de carbono (Castellá *et al*., 2008; Minovich y Paludi, 2011).

En síntesis, las características empleadas para identificar los organismos incluyen su morfología (presencia de cápsula, brotes de cuello angosto), desarrollo a 37°C, hidrólisis de la urea, efecto de color amarronado en el agar alpiste, desarrollo y cambio de color en el agar canavanina glicina azul de bromotimol. Los resultados de los cultivos de LCR por lo general dan positivo en los pacientes con criptococosis del SNC. Por lo tanto, se recomienda el cultivo fúngico cuando se recolecta este fluido de pacientes que padecen enfermedad inflamatoria del SNC, incluso si el organismo no puede demostrarse de forma citológica o serológica (Malik *et al*., 2008).



Fig 16. Aspecto macroscópico de las colonias de *C. neoformans* en medio agar glucosado de Sabouraud con cloranfenicol, tras 48 horas de incubación a 25 °C (Castellá *et al*.; 2008).

*Hallazgos de laboratorio*

Suelen ser poco específicos, encontrándose en algunos casos una anemia arregenerativa de bajo grado, linfopenia, monocitocis, eosinofilia y ocasionalmente globulinas elevadas (Norton y Burney, 2012).

*Radiografía*

En algunos gatos puede haber infiltrados intersticiales o alveolares o pequeñas lesiones nodulares. Con poca frecuencia, se identifican nódulos pulmonares grandes, linfadenopatía hiliar, una masa mediastínica o derrame pleural (Norton y Burney, 2012).

*Ultrasonografía*

Es normal en el 80% de los gatos. La afectación renal puede ir acompañada de lesiones masivas isoecoicas que a veces afectan a la pelvis renal, mientras que otros gatos con afectación renal no tienen cambios ecográficos (Norton y Burney, 2012).

*Tomografía computada*

Ayuda a evaluar la destrucción de la placa cribosa y las estructuras óseas de la cara. Puede mostrar opacidad de tejidos blandos y fluidos de la cavidad nasal o

del seno frontal, contrastando las lesiones en masa del plano nasal, y la lisis de los huesos nasales o la placa del cribriforme (Norton y Burney, 2012).

*Resonancia magnética*

Se pueden encontrar lesiones simples o multifocales compatibles con masas (criptococomas). Han sido reportadas las lesiones en cerebro, cerebelo, tálamo, quiasma óptico y médula espinal. La afectación del nervio óptico puede manifestarse como agrandamiento del nervio óptico (Trivedi *et al*., 2011; Norton y Burney, 2012).

## Diagnósticos diferenciales

Según las manifestaciones clínicas, los posibles diagnósticos diferenciales a considerar son los siguientes:

Signos en las vías aéreas superiores: enfermedad bronquial crónica, complejo respiratorio felino.

Deformación nasal: abscesos, cuerpo extraño nasal y neoplasias.

Lesiones cutáneas: carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales.

Signos del sistema nervioso central: otras micosis sistémicas, peritonitis infecciosa felina, toxoplasmosis, meningoencefalitis granulomatosa y neoplasias endocraneanas (Fogel, 2012).

### Tratamiento

El tratamiento de la criptococosis en pequeños animales suele combinar la resección quirúrgica de los granulomas y el tratamiento con antifúngicos. Siempre que sea posible, se recomienda la resección quirúrgica antes de empezar el tratamiento con antifúngicos. De este modo se evitan problemas de perfusión del antifúngico a los tejidos infectados. Este tipo de intervención quirúrgica suele realizarse en gatos con granulomas en la cavidad nasal o con ganglios linfáticos

muy aumentados de tamaño (Castellá *et al*., 2008). Existen varios protocolos para el tratamiento de la criptococosis, con distintos resultados. La elección de la terapia adecuada depende de la disponibilidad de la droga, la localización de la infección y los efectos colaterales que pueden observarse en cada individuo (Zapata Montoya y Galindo Zamora, 2009).

En los gatos sin sintomatología nerviosa, se emplean habitualmente los azoles para el tratamiento de la criptococosis. Las drogas pertenecientes a este grupo son: el ketoconazol, itraconazol y fluconazol.

Ketoconazol

Es el más disponible y económico de los fármacos, aunque el uso en los gatos es algo controvertido y algunos veterinarios recomiendan no usarlo en esta especie debido a su potencial tóxico. La dosis es de 10 mg/kg 2 veces por día, durante 6 a 18 meses, sin embargo puede producir anorexia, debilidad, inapetencia y vómitos (Plumb, 2010; Fogel, 2012). Otro de los efectos secundarios es la alteración del metabolismo hepático. El compromiso del hígado se pone en evidencia por un aumento en los valores de las enzimas hepáticas con sintomatología digestiva asociada, su uso prolongado favorece el riesgo de hepatotoxicidad (Dantín y Chiappe Barbará, 2014).

Itraconazol

Es un compuesto triazol fungistático. La absorción del itraconazol depende mucho del pH gástrico y de la presencia de alimento. Cuando se administra con el estómago vacío, la biodisponibilidad puede ser sólo de un 50% o menos, con alimento puede alcanzar el 100%. Su ingestión con comidas grasas mejora la absorción intestinal de la droga. El itraconazol puede tener un alto porcentaje de unión a las proteínas y se distribuye ampliamente por todo el organismo, en particular, en los tejidos ricos en lípidos (la droga es muy lipofílica). Su metabolismo es hepático (Plumb, 2010). Es el fármaco de elección en gatos, es menos costoso que el fluconazol y más eficaz que el ketoconazol y con menos efectos indeseables que este último (Fogel, 2012). Se utiliza por vía oral a una dosis de 10-20 mg/kg una vez al día, por períodos que varían dependiendo de la

severidad del caso y de la respuesta del paciente, pudiendo ser de entre 6 a 18 meses. También puede utilizarse la dosis de 50 mg totales en gatos de menos de 3,5 kg y 100 mg totales en gatos de más de 3,5 kg (Minovich y Paludi, 2011; Fogel, 2012). Si la respuesta es inadecuada puede agregarse flucitosina a 100-125 mg/kg dividido en tres tomas diarias. Los efectos adversos parecen estar relacionados con la dosis, y se han observado efectos gastrointestinales (anorexia, pérdida de peso, vómitos), hepatotoxicidad (aumento de la ALT, ictericia) y depresión. Si se presentan efectos adversos y aumenta la ALT, debe ser suspendida su administración. Una vez que los niveles de ALT retornan a lo normal y otros efectos han disminuido, la droga podrá volver a ser administrada a una dosis más baja. Se recomienda realizar bioquímica sanguínea mensualmente para evaluar la función hepática. Se debe continuar el tratamiento hasta que el gato parezca completamente normal; por lo general lleva 3-12 meses. Finalizado este período debe tomarse una muestra de suero para determinar la disminución del título de antígenos. Una reducción de 4-5 veces sugiere un éxito terapéutico. Posterior a esto se vuelve a administrar la droga, posiblemente a menor dosis hasta que los niveles disminuyan a cero (Plumb, 2010).

Fluconazol

Es el fármaco más eficaz utilizado por vía oral para tratar la criptococosis. Es menos tóxico que el ketoconazol y tiene buena penetración en cerebro, ojos y tracto urinario. Su limitante es su alto costo (Fogel, 2012). Se absorbe con rapidez y casi por completo (90%) después de la administración oral. El pH gástrico o la presencia de alimento no alteran en grado apreciable su biodisponibilidad oral. Tiene un bajo porcentaje de unión a proteínas, se distribuye ampliamente en todo el cuerpo e ingresa en el líquido cefalorraquídeo, el globo ocular y el líquido peritoneal. Se elimina principalmente a través de los riñones y alcanza elevadas concentraciones en orina. Se debe tener precaución al administrarlo en pacientes con patologías renales. La dosis para la criptococosis nasal o dérmica es de 5-10 mg/kg oral cada 12-24 horas o de 10 mg/kg oral cada 24 horas. Para la mayoría de las infecciones, la dosis de 50 mg/gato oral una vez por día alcanza niveles

terapéuticos adecuados. Para la criptococosis multisistémica, intraocular o del SNC la dosis es de 50-100 mg/gato oral o intravenosa cada 12 horas. Debe ser tratada durante un tiempo no inferior a las 12 semanas o hasta dos semanas después de que el examen del líquido cefalorraquídeo demuestre la resolución de la inflamación y las pruebas para antígenos en suero o en LCR sean negativas (Fig 17) (Plumb, 2010).

Anfotericina B

Es tanto fungicida como fungistático de acuerdo a la concentración utilizada. Es el único con capacidad comprobada de eliminar en forma permanente las infecciones a nivel del SNC. Como ventaja se resalta que la generación de resistencia adquirida a la droga es baja y como desventaja, el alto riesgo de generar nefrotoxicidad (Dantín y Chiappe Barbará, 2014). Las grandes limitaciones de su empleo están en la necesidad de requerir internación del paciente, ya que debe ser administrada intravenosa cada 48 horas (Minovich y Paludi, 2011). Las formas nuevas de anfotericina B en complejos con lípidos o encapsulada en liposomas muestran una disminución significativa de la nefrotoxicidad de la droga. La función renal del paciente debe ser cuidadosamente controlada durante el tratamiento. Antes de comenzar la terapia hay que realizar la determinación de: creatinina sérica, urea, electrolitos séricos, proteínas plasmáticas totales, hematocrito, peso corporal y análisis de orina. Suele usarse en combinación con la flucitosina, cuando la enfermedad se ha diseminado al SNC. La dosis es de 0,5-0,8 mg/kg SC, 2-3 veces por semana. La dosis es diluida en cloruro de sodio al 0,45% y dextrosa al 2,5% (400 ml en gatos). Se debe administrar durante 3-4 semanas. También puede administrarse 0,15-0,4 mg/kg IV, 3 veces por semana, junto con flucitosina 125-250 mg/día oral, dividido en 2-4 tomas diarias (Plumb, 2010).

Flucitosina

Es un derivado fluorado de la citosina, antifúngico sintético que a diferencia de la anfotericina B, su uso puede inducir resistencia. Como ventajas se reconoce su amplia distribución a los tejidos, incluyendo el SNC, hecho que justifica su combinación con la anfotericina B (Dantín y Chiappe Barbará, 2014). La

monoterapia con flucitosina produce un rápido desarrollo de resistencia, por lo que nunca debe usarse solo. Puede causar supresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales; además, debido a que en pacientes con insuficiencia renal se acumula, es más probable que se presenten efectos secundarios en gatos tratados simultáneamente con anfotericina B (Trivedi *et al*., 2011). Se deben realizar controles de la función renal una vez al mes si también se está recibiendo anfotericina, hemograma completo con recuento plaquetario y enzimas hepáticas. Como alternativa al tratamiento con ketoconazol administrar 200 mg/kg/día de flucitosina oral dividida cada 6 horas junto con anfotericina B (0,25mg/kg en 30 ml de dextrosa al 5% en agua, dada IV en 15 minutos, cada 48 horas). Se debe continuar el tratamiento durante 3-4 semanas, una vez que los signos clínicos se hayan resuelto. Otro tratamiento es administrar flucitosina a 30 mg/kg oral cada 6 horas o 50 mg/kg oral cada 8 horas, o 75 mg/kg oral cada 12 horas. Los gatos de 3,5 kg de peso o más deben recibir 250 mg totales cada 6-8 horas (Plumb, 2010).




Fig 17. A) Lesión nasal clásica en felino con criptococosis. B) Tratamiento con Fluconazol, 7 meses después (Norton y Burney; 2012).

## Pronóstico

Suele ser bueno en gatos con criptococosis extraneural, mientras que en los casos con afección del sistema nervioso central, el pronóstico es reservado. En los animales inmunocompetentes, el tratamiento es curativo, pero en los casos en los que los animales se encuentran inmunosuprimidos es posible la persistencia de la infección y la aparición de recidivas. El tratamiento se considera paliativo en gatos con leucemia felina (Castellá *et al*., 2008).

## Prevención y control

La prevención implica evitar el contacto del animal con las deyecciones de palomas, las cuales son potencialmente la fuente de infección. Desde el punto de vista de la salud pública es interesante tener en cuenta el papel de las aves como portadoras de las levaduras (Dantín y Chiappe Barbará, 2014).

Si hay algún método efectivo para prevenir la criptococosis es incierto, ya que *C.gattii* y *C*. *neoformans* están muy extendidos en entornos tales como deyecciones aviares, madera en descomposición y suelo, y los factores de riesgo para la enfermedad aún no se conocen completamente. Los casos clínicos ocurren incluso en mascotas que se mantienen en el interior. Debe tenerse en cuenta que muchos animales probablemente se exponen con frecuencia, pero no se enferman (CFSPH, 2013). La aplicación de solución de cal hidratada (40 gr/l de agua) sobre 1,36/m cuadrados de terreno puede reducir la cantidad de microorganismos en áreas contaminadas (Fogel, 2012).

## Descripción del caso

**Datos demográficos:** el presente caso clínico se desarrolló en la clínica veterinaria del doctor Paludi, Palermo, Buenos Aires.

**Motivo de consulta:**

Reseña del animal: felino raza común europeo, macho entero de 15 años, peso 4 kilos, color del manto: tabby con blanco.

25/08/17

El paciente llega a la consulta porque su propietaria comenta que hace unos meses observo una lesión en la zona de la nariz y que con el paso del tiempo fue incrementando su tamaño. También comenta que lo oye estornudar seguido. El paciente es un felino entero, entra y sale de su hogar para deambular por los techos. Tuvo y tiene contacto con gatos callejeros. Posee plan sanitario completo. No presenta ninguna alteración alimentaria, no tiene vómitos ni diarrea. Fue atendido por otros veterinarios los cuales realizaron estudios complementarios, entre ellos análisis de sangre, ecocardiografía, citología. El mismo día de la consulta se realiza el test para VIF/VILEF y se programa la cirugía para el día 29/08/18. Se sospecha de carcinoma de celulas escamosas.

**Evaluación inicial**

Inspección general: el paciente se encuentra en buen estado corporal. Su estado general es bueno.

Palpación, percusión: sin particularidades

Auscultación torácica: Soplo

Frecuencia cardíaca: 208 lpm

Temperatura: 38,2 C°

Inspección particular: lesión ulcerativa y costrosa en el plano nasal despigmentado, con deformación de la nariz (Fig. 18).



Fig. 18. “Ricardo”. Lesión nasal ulcerativa.

**Estudios complementarios**

HEMOGRAMA (22/08/17)

| | Valor obtenido | Valor de referencia |
|---|---|---|
| **Hematocrito** | 34% | 30-45 % |
| **Glóbulos rojos** | 7.440.000 $mm^3$ | 5.000.000-10.000.000 $mm^3$ |
| **Glóbulos blancos** | 7.700 $mm^3$ | 5.000-14.000 $mm^3$ |
| **Hemoglobina** | 11,6 g % | 8-15 g % |
| **Recuento de plaquetas** | agregadas | 150.000-600.000 |
| **VCM** | 46,69 fl | 42-53 fl |
| **HCM** | 15,59 % | 12,5-17,5 % |
| **CHCM** | 34,11 g/dl | 30-34 g/dl |

BIOQUÍMICA SÉRICA (22/08/17)

| | Valor obtenido | Valor de referencia |
|---|---|---|
| **Albúmina** | 2,7 g% | 2,5-3,5 g% |
| **Proteinas totales** | 8,3 g% | 5,5-7,6 g% |
| **Fosfatasa alcalina** | 36 U/l | Hasta 100 en adultos |
| **GOT** | 42 U/l | Hasta 80 |
| **GPT** | 67U/l | Hasta 80 |
| **Creatinemia** | 1.01 mg/dl | Menor a 1,6 mg/dl |
| **Uremia** | 48 mg/dl | 15-45 mg/dl |
| **Glucemia** | 0,80 g/l | 0,70-1,6 g/l |

ECOCARDIOGRAMA (24/08/17)

Pulso: palpable

Frecuencia cardiaca: 210 lpm

Auscultación: soplo 3/6

Relación atrio izquierdo/aorta: 1:3 ligero agrandamiento atrio izquierdo

Fracción de acortamiento: 54%

Conclusiones: cardiológicamente compensado. Sin cambios significativos. Riesgo quirúrgico habitual.

ESTUDIO CITOPATOLOGICO (23/08/17)

Material remitido: impronta de lesión en hocico

Descripción microscópica: fondo proteinaceo con glóbulos rojos. Abundantes células epiteliales descamativas superficiales y escasas células inflamatorias. No se observan células tumorales, su ausencia no es excluyente

Diagnóstico: material descamativo superficial.

TEST VIF-VILEF (25/08/17)

-Positivo a virus de inmunodeficiencia felino (VIF)

**Detalles de procedimientos**

Los estudios complementarios dieron en su mayoría resultados dentro de los valores normales. La citología no fue concluyente, por lo cual se decide realizar una cirugía para la extirpación de la lesión nasal y la toma de muestra para su procesamiento histopatológico. El día 29/08/17 se realiza la cirugía para extraer gran parte de la lesión nasal.

Los resultados de la histopatología (recibidos el 07/09/17) indicaron que la epidermis no presentaba particularidades. En la dermis profunda se observan focos de macrófagos con esporas con cápsula y áreas de necrosis. Su diagnóstico es granuloma micótico compatible con criptococosis.

**Plan de tratamiento**

Una vez confirmada la criptococosis, se decide tratar al paciente con itraconazol vía oral en una dosis de 25 mg por día. Se recomienda realizar análisis sanguíneos cada un mes para evaluar la función hepática, ya que el itraconazol genera hepatoxicidad a largo plazo.

**Evaluaciones de seguimiento**

El día 23/09/17 la propietaria de “Ricardo” vuelve al consultorio para la extracción de los puntos y explicarle el procedimiento terapéutico (Fig 19). La herida se encontraba en buen estado. A la inspección particular se observa una nueva lesión nodular pequeña de unos 0,5 cm de diámetro en la parrilla costal derecha (Fig 20). La propietaria dice que lo ve bien y acepta empezar con el tratamiento.

El 26/12/17 Ricardo es traído a consulta. Su propietaria comenta que lo ve decaído y que le descubrió nuevos nódulos en la piel. Se decide realizar nuevos

análisis de sangre para controlar enzimas hepáticas.

**Evolución y resultados terapéuticos**

Ricardo no volvió a los controles, por lo cual no se pudo saber si el tratamiento contra la criptococosis fue efectivo o no.



Fig 19. “Ricardo” 15 días post cirugía.

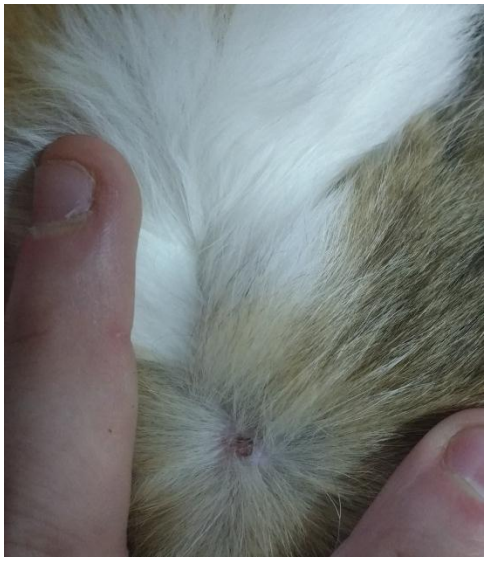


Fig 20. Nódulo en piel hallado 15 días post cirugía.

## Discusión

A partir de la presentación de este caso se pueden discutir varios aspectos significativos de esta enfermedad.

Es esencial tener en cuenta esta enfermedad como diagnóstico diferencial de carcinoma de células escamosas, ya que muchas veces las lesiones tienen un aspecto similar (Fogel, 2012). También es importante que la criptococosis se encuentre dentro de los diagnósticos presuntivos cuando llegan a la consulta gatos con deformación nasal y sinusitis crónica. En el caso expuesto, el diagnóstico presuntivo inicial fue el carcinoma de células escamosas.

Con respecto al diagnóstico de la enfermedad, no requiere demasiada complejidad. Muchas veces ocurre que se diagnostica al tomar una muestra de la lesión o al hacer un extendido de las secreciones, encontrándonos aquí con la característica levadura criptococócica, como ocurrió en el caso.

No existen vacunas ni fármacos preventivos para evitar la enfermedad, por lo tanto los métodos de prevención de la criptococosis son escasos. Sólo se puede prevenir tratando de evitar que los felinos se expongan a nichos ecológicos del organismo (aves en sitios urbanos y zonas con deyecciones aviares) así como también usando sustancias alcalinas para la desinfección de lugares contaminados (CFSPH, 2013). En el caso presentado, el animal tenía libre acceso al exterior, por lo tanto el grado de exposición a las posibles fuentes de infección es elevado.

En cuanto a la infección por retrovirus como factor predisponente, hay diferencias entre los autores, como fue expuesto. Por un lado, algunos autores postulan que hay una asociación directa entre los animales infectados por VIF/ViLef y Cryptococcus, debido a la falla en la inmunidad celular causada por los retrovirus (Ramos Vara *et al*., 1994; Gisbert *et al*., 2015). Por otro lado, otros autores enuncian que la prevalencia de infecciones retrovirales en gatos con criptococosis es similar a la de la población general de gatos, lo que sugiere que la infección por retrovirus no es un factor de riesgo para la mayoría de los gatos ni actuaría como un factor de pronóstico negativo (Trivedi *et al*., 2011). Es por esto que, si bien el

animal del caso era VIF positivo, no podría aseverarse que esto facilitó la infección por Cryptococcus.

Otro punto a destacar es que los gatos infectados por VIF suelen recuperarse, aunque necesitarían tratamientos más prolongados (Gionfriddo, 2000). En el caso de Ricardo, positivo a VIF, no se pudo comprobar si el tratamiento fue eficiente o no, tampoco el tiempo de recuperación, ya que el seguimiento del paciente fue a corto plazo.

## Conclusión

Si bien la incidencia de la enfermedad es baja, resulta ser una de las micosis sistémicas más comunes en los felinos, aunque hoy en día está subdiagnosticada, ya que los veterinarios que trabajan en la clínica diaria no la tienen en cuenta.

En este caso clínico la enfermedad fue diagnosticada por medio de la histopatología y no estaba incluida en los diagnósticos presuntivos, por ese motivo es esencial la utilización de los métodos complementarios para su confirmación. Es una enfermedad grave, pero con un diagnóstico en los primeros estadios y un tratamiento antifúngico adecuado tiene un buen pronóstico. Debe prestarse especial atención a los hábitos del paciente felino, si tiene contacto con el exterior o no, ya que los gatos adquieren la enfermedad al entrar en contacto con las heces de las aves.

Es importante tener en cuenta la infección por VIF en los felinos, sea o no considerado factor predisponente para la criptococosis, ya que la inmunosupresión causada por este virus permite la aparición de infecciones secundarias en el animal, afectando su calidad de vida.

Por último, con respecto a la Salud Pública, a pesar de que los gatos pueden ser portadores de *C. neoformans y C. gattii,* no se encuentra totalmente establecido el contagio al humano a través del gato sino que el gato funciona como testigo de la presencia del agente en el ambiente.

## Referencias bibliográficas


- Castellá, G; Abarca, ML, Cabañes, F.J. (2008). Criptococosis y animales de compañía. Revista Iberoamericana de Micología, 25: 19-24.
- CFSPH (2013). Cryptococcosis. Disponible en URL: http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/cryptococcosis.pdf (fecha de consulta: 30/11/17) .
- Corpa, J.M. (2008). Criptococosis felina. Disponible en URL: http://www.veterinaria.org/revistas/recvet/n060608.html. (fecha de consulta: 21/10/17).
- Dantín, A; Chiappe Barbará, M.A. (2014). Criptococosis felina. Revista Veterinaria Argentina, 31 (310).
- Fogel, F. (2012). Criptococosis felina. Disponible en URL: http://docplayer.es/15637753-Criptococosis-felina.html. (fecha de consulta: 23/02/18).
- Gionfriddo, J.M. (2000). Feline systemic fungal infections. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 30 (5): 1029-1034.
- Gisbert, M.A; Gómez, N; Fontanals, A; Bratanich, A; Pisano, P; Passeri, C. (2015). Virus de la inmununodeficiencia felina (VIF): enfermedades zoonóticas oportunistas en el gato con infección espontánea. Revista Argentina de Zoonosis y Enfermedades Infecciosas Emergentes, 10 (2) Pp: 82-83.
- Malik, R. (2003). Feline Cryptococcosis. Disponible en URL: https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?meta=Generic&pId=8768&id=3850219.( fecha de consulta: 07/05/18).
- Malik, R; Krockemberger, M; O'Brien, C; Martin, P; Wigney, D; Medleau, L. (2008). Criptococosis, pp. 645-658. En: Enfermedades infecciosas del perro y el gato, 3ra ed; Ed. Greene, C.Ed. Intermédica, Buenos Aires, Argentina.
- Minovich, F; Paludi, A. (2011). Medicina Felina Práctica, 3ra ed; Ed Multimedica, Barcelona, España. Pp: 447-460.

- Norton, R; Burney, D.P. (2012). Cryptococcosis: An Overview Disponible en URL: http://www.cliniciansbrief.com/article/cryptococcosis-overwiew (fecha de consulta: 21/10/17).
- Pennisi, M.G; Hartmann, K; Lloret, A; Ferrer, L.L, Addie, D; Belak, S y col. (2013). Cryptococcosis in cat. ABCD guidelines on prevention and management. Journal of Feline Medicine and Surgery, 15: 611-618.
- Plumb, O; Mangieri, J. (2010). Manual de farmacología veterinaria, 6ta ed, Ed. Intermedica, Buenos Aires, Argentina. Pp: 78-82, 487-489, 619-621.
- Ramos Vara, J.A; Ferrer, L; Visa, J. (1994). Pathological findings in a cat with cryptococcosis and feline immunodeficience virus infection. Histology and Histopathology, 9: 305-308.
- Sykes, J; Malik, R. (2014). Cryptococcosis, pp. 599-611. En: Canine and Feline Infectious Diseases, 1ra ed, Ed Elsevier, USA.
- Trivedi, S; Malik, R; Meyer, W, Sykes, J. (2011). Feline Cryptococcosis. Impact of current research on clinical management. Journal of Feline Medicine and Surgery, 13: 163-172.
- Stokes, J. (2012). Infectious diseases, pp. 1016-1018. En: The Cat, 1ra ed., Ed Elsevier, USA.
- Zapata Montoya, M; Galindo Zamora, V. (2009). Aislamiento de *Cryptococcus neoformans var Grubii* en un felino doméstico. Reporte de caso. Revista de Medicina Veterinaria, 18: 53-59.