

# Hepatopatía en perros con leishmaniosis: a propósito de 5 casos clínicos

## Hepatic disease in dogs with leishmaniasis: 5 dogs

A. Esparza-Estarriaga, M.D. Tabar-Rodríguez

Hospital Veterinario San Vicente. c/ del Veterinario Manuel Isidro Rodríguez García, 17, 03690 Sant Vicent del Raspeig, Alicante.

### Resumen

En este trabajo se analizan de forma retrospectiva los historiales clínicos de perros con enfermedad hepática por leishmaniosis canina, revisando datos de la reseña, signos clínicos, pruebas diagnósticas, tratamiento y evolución de cada paciente. Se recopilan un total de 5 perros, todos machos de razas y edades diferentes. El diagnóstico se realizó combinando la clínica y diferentes pruebas diagnósticas, entre ellas la citología hepática, siendo diagnóstica en 3 de los 5 pacientes. Es importante incluir la leishmaniosis en el diagnóstico diferencial de perros con signos de enfermedad hepática que viven en zonas endémicas, ya que el pronóstico puede ser favorable si se instaura un tratamiento adecuado y precoz.



Palabras clave: leishmaniosis, perro, hepatopatía.  
Keywords: leishmaniasis, dog, hepatic disease.

*Clin. Vet. Peq. Anim*, 2019, 39 (1): 27- 31

### Introducción

La leishmaniosis canina (LC) es una enfermedad multisistémica provocada por el protozoo *Leishmania infantum* y transmitida por la picadura de las hembras del género *Phlebotomus*.

Esta enfermedad es endémica en el área mediterránea y se calcula que su seroprevalencia es de entre un 2% y un 40 %, aunque hay estudios que sugieren que en esta región el rango de exposición de los perros al parásito es mucho mayor.<sup>1,2</sup> La incidencia de la enfermedad depende de factores que influyen sobre la densidad y dispersión del vector. El aumento de las temperaturas y el impacto de la crisis económica en el uso de repelentes han podido favorecer la dispersión de la enfermedad.<sup>3</sup>

La respuesta inmunitaria al parásito es clave en la evolución de la infección, la enfermedad y el desarrollo de signos clínicos. La LC se presenta más frecuentemente con alteraciones como lesiones cutáneas y oculares, pérdida de peso, linfadenopatía periférica, esplenomegalia, signos de enfermedad renal y/o epistaxis.<sup>4</sup>

En diversos documentos de consenso publicados en los últimos años para el diagnóstico, la clasificación y el manejo de la LC, se citan la hepatomegalia y la elevación de las enzimas hepáticas como alteraciones posibles, que se suman a las ya conocidas y más fre-

cuentes como anemia, hiperproteinemia con hipoalbuminemia, azotemia, gammapatía policlonal, descenso de la densidad de la orina y proteinuria.<sup>1,5</sup>

Aunque diversos estudios confirman que se observa a menudo en el hígado una reacción inflamatoria crónica caracterizada por una infiltración de células mononucleares, suele tratarse de una condición subclínica y existen pocas descripciones clínicas de hepatitis en la especie canina asociada a leishmaniosis por infección natural.<sup>4-9</sup>

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de 5 casos clínicos de perros con LC infectados de forma natural que presentaban un cuadro clínico asociado principalmente a enfermedad hepática y en los que se identificó el parásito en el parénquima hepático. Se recoge también la evolución y la respuesta al tratamiento en cada uno de ellos.

### Material y métodos

Se estudian de forma retrospectiva los historiales médicos de pacientes con LC y alteraciones compatibles con enfermedad hepática por leishmaniosis desde 2012 a 2018. Se recopila la reseña, los signos clínicos, las pruebas diagnósticas, el tratamiento y la evolución de cada paciente.

Contacto: alexis.esparza@hotmail.es

## Resultados

Se incluyen 5 casos clínicos, perros machos de edades entre los 4 y 7 años, pertenecientes a 5 razas diferentes (Pointer, Bulldog Francés, Mastín Español, Gos d'atura y Pastor Alemán).

Los 5 pacientes son referidos al Hospital por presentar signos inespecíficos (Tabla 1) junto a otros compatibles con enfermedad hepática, como ascitis, ictericia o hepatomegalia. La duración de los signos clínicos varía de 15 a 365 días.

El protocolo diagnóstico incluye análisis sanguíneo (hemograma y bioquímica), análisis de orina, ecografía abdominal, citologías (hepática en 5 pacientes, de ganglios linfáticos en dos y de médula ósea en uno), biopsia hepática en dos pacientes, PCR cuantitativa en sangre en dos pacientes, serología no cuantitativa (ELISA) en un paciente y serología cuantitativa (inmunofluorescencia indirecta, IFI) en 4 pacientes.

La Tabla 1 resume las alteraciones clínicas y laboratoriales observadas en los 5 pacientes.

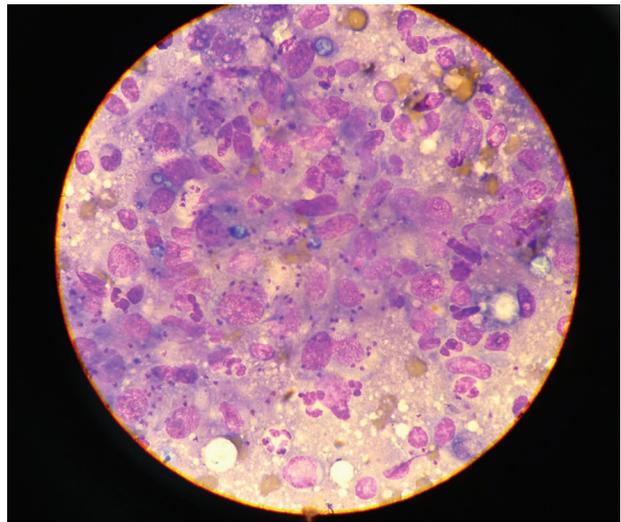
En la ecografía abdominal se observa hepatomegalia en 4 perros y disminución del tamaño del hígado en un perro. Se observan alteraciones de la ecogenicidad del parénquima hepático en todos ellos, apreciándose un parénquima hepático heterogéneo en tres pacientes, hiperecogenicidad en otro y parénquima hipoecoico en el perro restante. Se detecta ascitis en dos perros.

El diagnóstico de LC se realiza combinando los hallazgos de la historia clínica, los signos clínicos y las alteraciones laboratoriales con los resultados de las pruebas directas y/o indirectas de detección del agente infeccioso (*Leishmania infantum*) (Tabla 1).

Se realiza citología ecoguiada del hígado en los 5 casos, observándose amastigotes de *Leishmania* (Fig. 1) en 3 perros (Bulldog Francés, Gos d'atura y Pastor Alemán) y cambios inflamatorios compatibles con la infiltración que produce en el hígado la LC (reactividad de los hepatocitos junto con infiltración de células inflamatorias, principalmente mononucleares) en 4 de los 5 pacientes.

Se realiza histopatología hepática en el Mastín Español (*post mortem*) y en el Pointer que revela un cuadro severo de degeneración del citoplasma de los hepatocitos con un proceso inflamatorio mononuclear de marcada intensidad acompañado de fibrosis. Se confirma la presencia de *Leishmania* en el tejido hepático por inmunohistoquímica en el Pointer y sin necesidad de ella en el Mastín Español.

Se aplica tratamiento leishmanicida en 4 perros, consistente en alopurinol y antimoniales en 3 perros y sólo alopurinol en 1 perro (por negativa del propietario a emplear otras terapias) (Tabla 1). Tras iniciarse



**Figura 1.** Amastigotes de *Leishmania* en citología hepática por punción ecoguiada con aguja fina. Diff-Quick. 100x.

el tratamiento, el rango de supervivencia oscila entre los 16 y 1288 días.

Se observa una recuperación completa tras el tratamiento en un paciente, que es al que se diagnosticó de forma más precoz (15 días tras detectarse los primeros signos clínicos). Un segundo paciente sobrevive 2 años, necesitando varios ciclos de tratamiento leishmanicida. El resto de los perros fallecen o se eutanasian al agravarse el cuadro clínico asociado a la LC (16-152 días).

## Discusión

En medicina humana se han descrito y caracterizado lesiones hepáticas asociadas a la leishmaniasis visceral, pero éstas están poco caracterizadas en la LC.<sup>4</sup>

Algunos estudios indican la presencia de una reacción inflamatoria crónica caracterizada por la infiltración de células mononucleares y la formación de granulomas.<sup>7-13</sup> Se ha propuesto una clasificación de las lesiones histopatológicas que produce la LC en el hígado basada en tres patrones histológicos<sup>4</sup> que parecen estar en concordancia con la evolución de la enfermedad. Estos tres patrones se definen como sigue:

1) Hígado de estructura normal, con infiltración individual o en grupos de macrófagos.

2) El patrón más común consiste en una infiltración media a moderada por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas de las áreas portales, además de numerosos granulomas distribuidos al azar por el parénquima hepático (en este sentido, no se ha conseguido establecer una relación entre el número y tamaño de estos granulomas y la carga parasitaria o la clínica del perro).<sup>9,13</sup>

3) Marcada hepatitis portal linfoplasmocitaria, con relativamente pocos macrófagos, necrosis y fibrosis.

Tabla 1. Alteraciones clínicas y laboratoriales, pruebas diagnósticas, tratamiento y evolución de los pacientes estudiados

Paciente	Anamnesis y síntomas	Alteraciones laboratoriales	Pruebas diagnósticas	Tratamiento	Evolución	
<b>Bulldog Francés Macho castrado 5,2 años</b>	Diagnostificado y tratado de leishmaniosis 3 años antes. Últimos 10 días con diarrea hemorrágica, debilidad, apatía, anorexia y PU/PD. EFG, CC 4/9, alopecia multifocal, linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia.	Anemia no regenerativa y linfopenia. Elevación de ALT, AST, ALKP, hiperglobulinemia.	Serología Citología  IFI: 1/160 (positivo). <b>Hígado:</b> presencia de amastigotes de <i>Leishmania</i> , hepatocitos reactivos y presencia de células inflamatorias (macrófagos, linfocitos, células plasmáticas). <b>Médula ósea:</b> no realizada. <b>Linfonódulo:</b> presencia de amastigotes.	Alopurinol, glucantime, doxiciclina, ácido ursodeoxicólico, s-adenosilmetionina, famotidina.	Fallece a los 16 días.	
	Un mes con pérdida de peso, debilidad, apatía, anorexia y diarrea. EFG, CC 2/9 y distensión abdominal (ascitis).	Anemia regenerativa, leucocitosis, neutrofilia, monocitosis y leve trombocitopenia. Elevación de ALT, AST, ALKP, hipoproteinemia. Cristales de urato amonio en orina e hipostenuria.	qPCR  Serología Citología	No realizada. <b>Kit Elisa:</b> negativo. <b>Hígado:</b> esteatosis de gota gruesa, ausencia de células inflamatorias o de formas infecciosas. <b>Médula ósea:</b> no realizada. <b>Linfonódulo:</b> no realizada.	Prednisona, ranitidina, s-adenosilmetionina, ampicilina, espironolactona, furosemida, lactulosa.	Fallece a los 5 meses, es entonces cuando se diagnostica por histopatología la leishmaniosis.
<b>Gos á tura Macho 5,7 años</b>	Un mes con pérdida de peso, debilidad, apatía, tenesmo, diarrea, orina oscura, anorexia y vómitos. EFG, CC 4/9, linfadenopatía, ictericia y abdomen distendido (ascitis).	Anemia regenerativa, leucocitosis. Elevación de ALT, AST, ALKP, GGT y bilirrubina total, hipoproteinemia. Proteinuria y bilirrubinuria.	qPCR  Serología Citología	No realizada. <b>IFI:</b> 1/160 (positiva). <b>Hígado:</b> presencia de amastigotes de <i>Leishmania</i> , hepatocitos reactivos y presencia de células inflamatorias. <b>Médula ósea:</b> no realizada. <b>Linfonódulo:</b> presencia de amastigotes.	Eutanasia a los 19 días por complicaciones derivadas de la enfermedad hepática.	
	Diagnostificado y tratado de leishmaniosis 2 años antes, desde entonces cojera recurrente, elevación de enzimas hepáticas, pérdida de peso, debilidad y apatía. EFG, CC 4/9, inflamación articular.	Elevación de ALT, AST, ALKP y de ácidos biliares pre y post, hiperglobulinemia. Hipostenuria. Elevación de los tiempos de coagulación.	qPCR  Serología Citología  Histología	No realizada. <b>IFI:</b> 1/160 (positiva). <b>Hígado:</b> hepatitis mononuclear no asociada a formas patógenas. <b>Médula ósea:</b> sin amastigotes. <b>Linfonódulo:</b> no realizada. Infiltrados inflamatorios (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas) de marcada intensidad, distribuidos en un patrón periportal a difuso, sin presencia de formas infecciosas. <b>Immunohistoquímica</b> positiva frente a anticuerpos de <i>Leishmania</i> .	Alopurinol, ácido ursodeoxicólico, amoxiciclina-clavulánico.	Eutanasia 2 años después (seguinte en veterinario referente con ascitis persistente y varios ciclos de tratamiento leishmanicida).
<b>Pastor Alemán Macho 7,2 años</b>	15 días con pérdida de peso, vómitos, anorexia y apatía. EFG, CC 3/9, ictericia y abdomen distendido (hepatoesplenomegalia).	Anemia no regenerativa. Elevación de ALT, AST, ALKP y bilirrubina total, hipoproteinemia, hiperglobulinemia. Hipostenuria, bilirrubinuria y proteinuria. Elevación de los tiempos de coagulación.	qPCR  Serología Citología	Negativa. <b>IFI:</b> 1/20 (negativa). <b>Hígado:</b> atipia celular, degeneración lipídica, presencia de amastigotes de <i>Leishmania</i> y de células inflamatorias. <b>Médula ósea:</b> no realizada. <b>Linfonódulo:</b> no realizada.	Alopurinol, glucantime, ampicilina, ácido ursodeoxicólico, s-adenosilmetionina, ranitidina.	Desarrolla urolitiasis 1,5 años tras parar tratamiento leishmanicida. Fallece por muerte súbita con 11 años (3,5 años posdiagnóstico).
			qPCR	Positiva (carga alta).		

ALKP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CC: condición corporal; EFG: examen físico general; GGT: gamma glutamil transferasa; IFI: inmunofluorescencia indirecta; PU/PD: poliuria y polidipsia; qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa.

La bibliografía disponible acerca de las lesiones hepáticas producidas por la LC recoge casi siempre datos *post mortem* de perros con leishmaniosis, sin hallazgos indicativos de insuficiencia hepática dado el carácter subclínico de muchas de las hepatitis provocadas por la LC.<sup>4,7-11</sup> Existe una descripción clínica aislada en un perro con infección experimental.<sup>6</sup>

A diferencia de lo previamente reportado, los 5 casos clínicos aquí descritos, que incluían perros infectados de forma natural, presentaban un cuadro clínico y alteraciones principalmente asociados a la hepatopatía. Además, tres de ellos mostraban también de forma concurrente otras alteraciones más típicas de la LC.

Son múltiples las causas que pueden producir una hepatitis primaria o secundaria, por lo que cabría preguntarse si *Leishmania* es la única responsable de la hepatitis que se observa en los 5 casos o, por el contrario, si puede haber otra causa de hepatitis concurrente. Al no poder descartarse todas las causas concurrentes de hepatitis, tampoco se puede establecer con rotundidad la relación causa-efecto entre la LC y la hepatitis que sufren estos pacientes, salvo en el caso de los dos perros que respondieron favorablemente al tratamiento con leishmanicida (Pastor Alemán y Pointer). En el resto de perros no se puede confirmar que la LC fuese la única responsable de la lesión hepática, lo que podría explicar la peor evolución de estos pacientes. No obstante, hay que recordar que el diagnóstico y tratamiento fueron tardíos, motivo que podría justificar la falta de respuesta al tratamiento leishmanicida.

Para el diagnóstico de la LC es necesario combinar los hallazgos clínicos y laboratoriales con los resultados de diferentes pruebas de detección del parásito y/o la respuesta del organismo frente al parásito, ya que ninguna prueba es 100% sensible ni específica.<sup>1,14</sup> De hecho, entre los casos que se presentan hay tres pacientes que, si bien mostraron amastigotes de *Leishmania* en la citología o la histopatología del tejido hepático, arrojaron resultados negativos en serologías (2) o PCR sanguínea (1), lo que destaca la importancia de emplear diferentes muestras y pruebas diagnósticas de forma conjunta, así como considerar las limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad de cada una de ellas.<sup>1</sup>

La citología ecoguiada de hígado reveló la presencia de amastigotes de *Leishmania* en 3 de los 5 pacien-

tes. Aunque la sensibilidad de la citología no sea muy alta,<sup>7,14</sup> se trata de una prueba poco invasiva, sencilla de realizar e interpretar y que nos permite un diagnóstico rápido, siendo de gran utilidad si se encuentran formas infecciosas, como en estos casos, o en otras enfermedades infiltrativas hepáticas, como el linfoma.

No obstante, hay que resaltar las dificultades para determinar si la LC es la causa o no de la hepatopatía, especialmente en un área endémica de leishmaniosis. Aunque la identificación del parásito en el órgano afectado es bastante indicativo de la relación causa-efecto,<sup>15,16</sup> en ocasiones puede hallarse el parásito en zonas de inflamación sin que sea el agente etiológico de la misma, como se ha descrito en algunos pacientes con diversas neoplasias.<sup>14</sup> Asimismo, *Leishmania* podría actuar mimetizando o potenciando otras enfermedades autoinmunes ya existentes en el organismo, como sucede en la especie humana,<sup>17</sup> o puede ocurrir de forma subclínica simultáneamente a otra enfermedad y que los signos clínicos observados no sean debidos a la LC.<sup>18</sup>

Por otra parte, aunque no se observen las formas parasitarias, el hecho de detectar un patrón citológico/histológico consistente con LC debe hacer incluir la leishmaniosis en el diagnóstico diferencial de estos pacientes con hepatopatía, especialmente si presentan otras alteraciones clínicas sugestivas de LC.<sup>14</sup>

Cabe destacar la buena evolución de uno de los casos, el cual llevaba poco tiempo con los signos clínicos y en el que se hizo un abordaje diagnóstico y terapéutico rápido. En este perro no se realizó biopsia, pero la recuperación completa de las alteraciones hepáticas tras instaurar únicamente tratamiento leishmanicida confirma la implicación de la leishmaniosis en el cuadro clínico.

A pesar de que esta revisión tiene sus limitaciones debido al pequeño número de casos incluidos y a su carácter retrospectivo, se puede concluir resaltando la importancia de evaluar el estado del hígado en animales con LC, así como de incluir la leishmaniosis en el diagnóstico diferencial de perros con signos de enfermedad hepática que viven en una zona endémica. De esta manera, se podrá realizar un abordaje diagnóstico correcto y temprano, lo que permitirá un pronóstico favorable en algunos casos.

**Fuente de financiación:** este trabajo no se ha realizado con fondos comerciales, públicos o del sector privado.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Summary

The aim of this study was to retrospectively analyze case reports of hepatic disease in dogs with leishmaniasis. Information reviewed included history, clinical signs, diagnostic workup, treatment and outcome. Five dogs from different breeds and ages were included. Diagnosis was based on clinical signs and combination of different diagnostic tests, including hepatic cytology, which was diagnostic in three out of five patients. It is worth including leishmaniasis in the differential diagnosis of dogs with hepatic disease that live in an endemic area because the prognosis can be favourable after an adequate and early treatment.

## Bibliografía

- Paltrinieri S., Solano-Gallego L., Fondati A., *et al.* Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236(11):1184-91.
- Miró G., López-Vélez R. Clinical management of canine leishmaniasis versus human leishmaniasis due to *Leishmania infantum*: Putting "One Health" principles into practice. *Vet Parasitol* 2018; 254, 151-159.
- Mattin M. J., Solano-Gallego L., Dhollander, S., *et al.* The frequency and distribution of canine leishmaniasis diagnosed by veterinary practitioners in Europe. *Vet J* 2014; 200(3), 410-419.
- Rallis T., Day M. J., Saridomichelakis M. N., *et al.* Chronic hepatitis associated with canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*): a clinicopathological study of 26 cases. *J Comp Pathol* 2005; 132(2), 145-152.
- Solano-Gallego L., Miró G., Koutinas A., *et al.* LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. *Parasites & vectors* 2011; 4(1):86.
- Valladares J. E., Riera C., Pastor J., *et al.* Hepatobiliar and renal failure in a dog experimentally infected with *Leishmania infantum*. *Vet Rec* 1997; 141(22):574-575.
- Toplu N., & Aydoğan A. An immunohistochemical study in cases with usual and unusual clinicopathological findings of canine visceral leishmaniasis. *Parasitol Res* 2011; 109(4):1051-1057.
- Moreira, P. R. R., Franciscato, D. A., Rossit, S. M., Munari, D. P., & Vasconcelos, R. D. O. Influence of apoptosis on liver and spleen resistance in dogs with visceral leishmaniasis. *Rev Brasil de Parasitol Vet* 2016; 25(3):342-347.
- Marques, N. C., Moreira, P. R. R., Bertolo, P. H. L., Gava, F. N., & Vasconcelos, R. D. O. Immunodetection of hepatic stellate cells in dogs with visceral leishmaniasis. *Parasitol Res* 2018; 1-9.
- Melo F. A., Moura E. P., Ribeiro R. R., *et al.* Hepatic extracellular matrix alterations in dogs naturally infected with *Leishmania (Leishmania chagasi)*. *Internat J Experimen Pathol* 2009; 90(5):538-548.
- Madeira I. M., Pereira D., Sousa A., *et al.* Immunohistochemical study of hepatic fibropoiesis associated with canine visceral leishmaniasis. *Internat J Experimen Pathol* 2016; 97(2):139-149.
- Giunchetti R. C., Mayrink W., Carneiro C. M., *et al.* Histopathological and immunohistochemical investigations of the hepatic compartment associated with parasitism and serum biochemical changes in canine visceral leishmaniasis. *Res Vet Sci* 2008; 84(2):269-277.
- Tafuri W. L., Tafuri W. L., Barbosa A. J. A., *et al.* Histopathology and immunocytochemical study of type 3 and type 4 complement receptors in the liver and spleen of dogs naturally and experimentally infected with *Leishmania (Leishmania) chagasi*. *Rev do Instit de Med Tropic de São Paulo* 1996; 38(2):81-89.
- Paltrinieri S., Gradoni L., Roura X., Zatelli A., Zini E. Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis. *Vet Clin Pathol* 2016, 45(4):552-578.
- Castagnaro M., Crotti A., Fondati A., *et al.* Canine Leishmaniasis: Guidelines for diagnosis, staging, therapy, monitoring and prevention 2007. *Canine Leishmaniasis Working Group*. Italy: Hill's Italia.
- Kearns S. Infectious hepatopathies in dogs and cats. *Top Comp Animal Med* 2009, 24(4):189-198.
- Tunccan O. G., Tufan A., Telli G., *et al.* Visceral leishmaniasis mimicking autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and systemic lupus erythematosus overlap. *Kor J of Parasitol* 2012, 50(2):133.
- Solano-Gallego L., Baneth G. Diagnosis of protozoal and arthropod-borne diseases. En Villiers E., Ristic J (3<sup>rd</sup> ed); BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology, Aberystwyth, UK, 2016; 549-566.