

In: **Recent Advances in Canine Infectious Diseases**, L. Carmichael (Ed.)
Publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.

Ehrlichiosis monocítica canina (13-Apr-2000)

T. Waner¹ and **S. Harrus²**

¹Israel Institute for Biological Research, Ness-Ziona, Israel

²Veterinary Teaching Hospital, School of Veterinary Medicine, The Hebrew University of Jerusalem, Rehovot, Israel.

Traducido por: **A. N. Aprea**, Clínica de Pequeños Animales, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, Argentina. , (4-Oct-2004).

Introducción

El agente etiológico de la erlichiosis monocítica canina (EMC), la rickettsia *Ehrlichia canis* (*E. canis*), es una bacteria Gram negativa, cocoide pleomórfica pequeña, que parasita el citoplasma de los monocitos circulantes, en grupos de organismos denominados mórulas. La enfermedad es también conocida como rickettsiosis canina, fiebre hemorrágica canina, enfermedad del perro rastreador, tifus de la garrapata canina, desorden hemorrágico de Nairobi y pancitopenia tropical canina, nombres que representan diferentes aspectos de una misma enfermedad. Esta enfermedad es reconocida como una enfermedad infecciosa importante y potencialmente fatal de los perros y otros miembros de la familia Canidae.

E. canis fue identificada por primera vez en Algeria en 1935. Históricamente la enfermedad cobró mucha importancia durante la Guerra de Vietnam, causando la muerte de cientos de perros militares. Posteriormente se le prestó atención en 1987 cuando *E. chaffeensis*, un organismo muy emparentado, fue identificado como la causa de la erlichiosis monocítica humana. Subsecuentemente, en 1996, se demostró que *E. chaffeensis* causa signos de enfermedad en los perros indistinguible de la infección provocada por *E. canis*.

Patogénesis

Ehrlichia canis es transmitida por la garrapata marrón del perro *Rhipicephalus sanguineus*. Recientemente también se demostró que es experimentalmente transmitida por la garrapata *Dermacentor variabilis*. La transmisión en la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* ocurre entre estados de desarrollo y no transováricamente. Se ha demostrado que las larvas y las ninfas se infectan al alimentarse de perros con enfermedad aguda. La reciente demostración del ADN de *Ehrlichia* en la sangre de perros infectados persistentemente, clínicamente sanos, 34 meses después de la infección experimental, sugiere que los perros en estadio subclínico también pueden ser una fuente de infección. En la garrapata la *Ehrlichia* se disemina desde el intestino a las glándulas salivares a través de las células sanguíneas. Al alimentarse, las garrapatas inyectan en el lugar, las secreciones de las glándulas salivares contaminadas con *Ehrlichia canis*. Los tres estados (larva, ninfa y adulto), son capaces de transmitir la enfermedad. Se ha demostrado que las garrapatas pueden sobrevivir como adultos 155 a 568 días sin alimentarse y transmitir la infección por 155 días después de infectarse. Este fenómeno permite a las garrapatas sobrevivir durante el invierno e infectar a los huéspedes en la primavera siguiente. Las garrapatas son más abundantes durante las estaciones cálidas, y la mayoría de los casos agudos de EMC ocurren durante esos períodos. Como la transmisión de *Ehrlichia* es mecánica y no biológica, las transfusiones de sangre infectada pueden también transmitir la rickettsia.

Los perros de regiones endémicas y aquellos que viajan hacia o desde áreas endémicas deben ser considerados como candidatos potenciales a enfermarse. La distribución de la EMC está relacionada con la distribución del vector *Rhipicephalus sanguineus* y se ha descrito su ocurrencia en cuatro continentes incluyendo Asia, África, Europa y América. Los casos de EMC confirmados serológicamente deben ser declarados en la mayoría de los estados en Estados Unidos. Se ha demostrado que la seroprevalencia de anticuerpos contra *E. canis* en perros en Zimbabwe, Egipto e Israel es de 42%, 33% y 30% respectivamente.

La patogénesis de EMC incluye un período de incubación de 8 a 20 días, seguido de una fase aguda, subclínica y a veces crónica. Durante la fase aguda, el parásito ingresa al torrente sanguíneo y linfático y se localiza en los macrófagos del sistema retículo-endotelial del bazo, hígado y ganglios linfáticos, donde se replica por fisión binaria. Desde allí, las células mononucleares infectadas, diseminan a las rickettsias hacia otros órganos del cuerpo.

Los signos clínicos de la fase aguda varían en severidad, pero usualmente se resuelven espontáneamente aunque algunos perros pueden permanecer con infección subclínica. Puede haber recuperación espontánea del estadio subclínico, sin embargo otros animales pueden ser portadores persistentes durante meses o años. La identificación de ADN de *Ehrlichia* en aspirados esplénicos, obtenidos de 4 portadores persistentes después de 34 meses de la infección experimental, sugiere que el bazo es el órgano donde permanece la rickettsia en los casos subclínicos. Se cree que los perros inmunocompetentes son capaces de eliminar al agente durante la fase subclínica. Algunos perros persistentemente infectados pueden desarrollar subsecuentemente la fase severa crónica de la enfermedad. No todos los perros desarrollan la fase crónica de EMC, y las condiciones que llevan al desarrollo de la misma permanecen poco claras. El Ovejero Alemán tiende a desarrollar la fase crónica mucho más frecuentemente que otras razas, posiblemente debido a una respuesta disminuida de la inmunidad celular en estos perros. La muerte en la EMC puede suceder como consecuencia de las hemorragias y/o infecciones secundarias.

Hay evidencias crecientes acerca de la intervención de mecanismos inmunológicos en la patogénesis de la enfermedad. Estas incluyen pruebas de Coombs y de autoaglutinación positivas en animales infectados y la demostración de anticuerpos antiplaquetas (APA) en perros infectados experimentalmente con *E. canis*. Tanto plaquetas libres como ligadas a anticuerpos (APA) han sido demostradas en la sangre de perros infectados, y se cree que cumplen un papel importante en la patogénesis de la trombocitopenia y la trombocitopatía.

Fueron demostradas nuevas evidencias sobre la intervención de mecanismos inmunopatológicos en la patogénesis de la EMC en infecciones experimentales realizadas en perros esplenectomizados. Perros enteros y esplenectomizados fueron infectados con *E. canis*. La serología, los signos clínicos y los parámetros hematológicos fueron evaluados durante el curso de la enfermedad aguda. Los perros esplenectomizados presentaron una forma menos severa de la enfermedad aguda en comparación con los perros enteros. Los resultados sugieren un compromiso del bazo en la patogénesis de EMC. La típica esplenitis linfoplasmocítica, con la consecuente liberación de mediadores de la inflamación y/o sustancias esplénicas, ha sido propuesta como un elemento fundamental en la patogénesis de la enfermedad.

Presentación Clínica

La ocurrencia natural de EMC se puede manifestar con una amplia variedad de signos clínicos. Diferentes estudios han descrito una gran variación en los signos clínicos y esto puede ser debido a muchos factores, incluyendo diferencias en la patogenicidad entre las cepas de *Ehrlichia*, raza de perros, infecciones concomitantes con otras enfermedades transmitidas por garrapatas y el estado inmunitario del perro. No hay predilección sexual ni de edad en la infección con *E. canis* y todas las razas pueden ser infectadas. Sin embargo el Ovejero Alemán parece ser el más predispuesto a desarrollar EMC clínica. En la fase aguda es común encontrar garrapatas en el perro. En esta fase los signos clínicos pueden ser leves y no específicos, aunque en algunos casos pueden ser severos y comprometer la vida. Después del período de incubación que es de 8 a 20 días, los perros infectados entran en la fase aguda de la enfermedad que puede durar de 1 a 2 semanas. Los signos pueden incluir: depresión, letargia, anorexia, fiebre, linfadenomegalia, esplenomegalia y pérdida moderada de peso. Los perros pueden presentar tendencia al sangrado, petequias y esquimosos en la piel y membranas mucosas, y ocasionalmente epistaxis.

Los signos oculares no son infrecuentes e incluyen uveítis anterior \pm opacidad corneal (edema y/o depósito de precipitados celulares), hipema, tortuosidad de vasos retinales y lesiones corio-retinales focales (manchas pigmentadas rodeadas de áreas de hiperreflectividad). Puede haber desprendimiento de retina y ceguera debido a hemorragias subretinales. Se pueden presentar otros signos clínicos como vómitos, descarga oculonasal serosa a purulenta, claudicación, ataxia y disnea.

Los signos clínicos más comunes en la enfermedad crónica son debilidad, depresión, anorexia, pérdida crónica de peso, palidez de mucosas, fiebre y edema periférico, especialmente en miembros posteriores y escroto.

Sangrado por trombopatía, como petequias y esquimosos dérmicos y de membranas mucosas y epistaxis son hallazgos frecuentes. Infecciones bacterianas secundarias y por protozoarios, neumonía intersticial, falla renal y artritis pueden presentarse durante la enfermedad crónica severa. Algunos desórdenes reproductivos, como sangrado prolongado durante el estro, infertilidad, aborto y muerte neonatal, pueden estar asociados con EMC. La polimiositis también ha sido asociada con EMC crónica. Los signos neurológicos pueden ocurrir tanto en la enfermedad aguda como crónica. Estos incluyen signos de meningoencefalitis, como por ejemplo: lomo arqueado, dolor severo de cuello y lomo, paraparesia o tetraparesia, ataxia, déficit de nervios craneales y convulsiones. Los signos neurológicos pueden ser debidos a hemorragias, infiltración celular extensa y compresión por vascular de las meninges.

Hematología

La trombocitopenia es el hallazgo hematológico más común y consistente en la EMC aguda. Un aumento concurrente y significativo del volumen medio de plaquetas es también usualmente visto, reflejando una trombopoyesis activa. En la fase aguda de la enfermedad es común la leucopenia y la anemia moderada (usualmente normocítica, normocrómica, no

regenerativa). La trombocitopenia moderada es un hallazgo común en la fase subclínica de la enfermedad. Puede haber un descenso en el número de los neutrófilos. Los parámetros eritrocíticos no son afectados normalmente en esta etapa de la enfermedad. La trombocitopenia severa, leucopenia y anemia se presentan más comúnmente durante la fase crónica de la EMC. La pancitopenia severa es la característica de la fase crónica grave y que ocurre como resultado de una médula ósea hipocelular suprimida.

Hallazgos bioquímicos

Las principales anormalidades bioquímicas vistas en los perros infectados con EMC son la hipoalbuminemia, hiperglobulinemia e hipergamaglobulinemia. La electroforesis proteica sérica usualmente revela gamapatía policlonal, sin embargo, en raras ocasiones los perros infectados pueden presentar gamapatía monoclonal la cual puede ser mal diagnosticada como paraproteinemia. Los perros con pancitopenia presentan una significativa baja concentración de proteínas totales, globulinas totales y concentración de gammaglobulina en comparación con perros sin esta anormalidad. La baja concentración de gammaglobulinas asociada a la pancitopenia sugiere que el estado inmune del animal pancitopénico infectado con *E. canis* está más comprometido y, por lo tanto, las infecciones secundarias pueden ocurrir más frecuentemente en estos perros. Un aumento transitorio moderado en la actividad de la aminotransferasa y de la fosfatasa alcalina puede presentarse.

Diagnóstico

La mayoría de los casos de EMC ocurren en áreas endémicas durante la primavera y los meses de verano cuando la población de garrapatas es más activa. El diagnóstico de la EMC se basa en la anamnesis, presentación clínica, hallazgos patológicos al examen clínico y se confirma con las pruebas de laboratorio. Los propietarios pueden relatar una infestación previa con garrapatas o la visita reciente a un área endémica. El diagnóstico se confirma con la visualización de las mórulas en los monocitos circulantes (Fig. 1), detección del aumento de anticuerpos en suero contra *E. canis*, o la demostración del ADN de *E. canis* mediante la reacción de cadena de polimerasa (PCR).

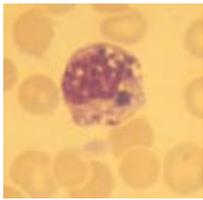


Figura 1. Morula de Ehrlichia en células mononucleares circulantes en un perro infectado (Giemsa). - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio www.ivis.org . -

Actualmente, la prueba de inmunofluorescencia indirecta de anticuerpos (IFA) usando antígenos de *E. canis* es el test serológico más aceptable. La presencia de títulos de anticuerpos anti *E. canis* a una dilución mayor a 1:40 se considera evidencia de exposición. En la fase aguda de la enfermedad, cuando los perros están clínicamente enfermos, los títulos de anticuerpos aumentan rápidamente. En estudios experimentales se ha demostrado que en el momento de presentación, los perros clínicamente enfermos en la fase aguda de la enfermedad tienen títulos de anticuerpos substanciales. La prueba Dot-Elisa se ha desarrollado recientemente para usar en clínica. Estas pruebas requieren un equipo mínimo y permitirán un diagnóstico serológico de EMC ampliamente disponible. Promete ser una prueba clínica auxiliar de diagnóstico serológico de gran valor para esta enfermedad. Cuando se determina el título de anticuerpos contra *E. canis* mediante la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFA) en perros, es esencial que el clínico tenga en cuenta las reacciones cruzadas que se pueden presentar y que pueden confundir el diagnóstico. En áreas endémicas a otras especies de *Ehrlichia* las reacciones cruzadas entre *E. canis*, y *E. ewingii*, *E. equi* o *E. risticii* deben tenerse en cuenta. En un estudio reciente se demostró que perros artificialmente infectados con *E. canis* desarrollan anticuerpos que dan reacción cruzada con *E. equi* aproximadamente 4 meses después de la infección. No obstante, se observó que los anticuerpos contra *E. equi* eran considerablemente más bajos comparados con los de *E. canis*. La reactividad cruzada entre *E. canis*, *Neorickettsia helminthoeca* (el agente etiológico de la enfermedad del envenenamiento por salmón) también ha sido documentada. No hay reacción serológica cruzada entre *E. canis* y *E. platys*.

Debido a la confusión causada por las infecciones que dan reacción cruzada, sería deseable en condiciones óptimas probar el suero contra un número de agentes. Generalmente una diferencia cuatro veces mayor entre los títulos de anticuerpos contra los diferentes antígenos es considerada como inferencia etiológica cuando los pacientes reaccionan a varios antígenos. La posibilidad de infección con diferentes variedades de garrapatas puede confundir el uso de pruebas serológicas. Co-infecciones con *E. canis*, *E. chaffeensis* y *E. ewingii*, *E. equi*, *E. platys*, especies de *Rickettsia*, especies de *Bartonella* y *Babesia canis* ha sido descrita en criaderos de perros con una alta carga de infección por garrapatas. En aproximadamente el 4% de los casos durante la fase aguda de la enfermedad, se puede demostrar microscópicamente la

mórula intracitoplásmica de *E. canis* en los monocitos y es diagnóstico de la enfermedad. Por lo tanto se debe evaluar cuidadosamente la sangre y los frotis sanguíneos. Otros métodos, usados principalmente en investigación, son el cultivo del parásito, PCR y Western immunoblotting. En un estudio en el que se comparó PCR, cultivo del parásito, IFA y Western immunoblotting para la detección temprana del parásito se vio que el cultivo celular y el re-aislamiento es el método más sensible y definitivo para el diagnóstico temprano de la erlichiosis. No obstante, se necesitan entre 14 a 34 días para obtener resultados positivos, por lo que no es un método conveniente.

El diagnóstico de la enfermedad subclínica debe basarse en la anamnesis, ubicación geográfica del perro, persistencia de los títulos de anticuerpos contra *E. canis*, trombocitopenia moderada e hipergamaglobulinemia. El diagnóstico de la enfermedad en esta etapa es un desafío para el clínico. La importancia del diagnóstico temprano radica en el pronóstico relativamente bueno antes de que algunos de los perros entren en la fase crónica, fase en la que el pronóstico es grave. La enfermedad crónica es el estadio final del proceso de enfermedad y el diagnóstico se basa en la anamnesis, la típica pancitopenia severa, la presencia de títulos de anticuerpos contra *E. canis*, hipergamaglobulinemia sérica y falta de respuesta al tratamiento con doxiciclina. Este estado es generalmente más fácil de diagnosticar.

Tratamiento

El tratamiento de elección para la fase aguda de la EMC es la doxiciclina a una dosis de 10 mg/kg una vez por día (o 5 mg/kg dos veces por día) durante tres semanas como mínimo. Un tratamiento a corto plazo con doxiciclina (10 mg/kg, una sola toma diaria durante 7 días) no ha tenido buenos resultados, mientras que la administración durante 10 días fue exitosa. En nuestra experiencia, 10 días de tratamiento puede no ser suficiente para todos los casos agudos. En la mayoría de los casos, los perros en la fase aguda de la enfermedad, responden al tratamiento y muestran mejorías clínicas dentro de las 24 a 72 h. Los animales en la fase subclínica pueden necesitar un tratamiento más prolongado en comparación con los perros que sufren la etapa aguda como se demostró a través de la infección persistente (por PCR) en uno de cuatro perros con infección subclínica tratado con doxiciclina (10 mg/kg c/24 h) durante 42 días.

Es posible que el mecanismo mediante el cual *Ehrlichia* sobrevive y se multiplica en las células infectadas consiste en su habilidad para inhibir la fusión fagosoma-lisosoma. Se vio previamente que la doxiciclina restablece la fusión fagosoma-lisosoma en las células infectadas con *E. risticii* y *E. sensu*. El dipropionato de imidocarb (5mg/Kg, una o dos inyecciones por vía IM con un intervalo de 14 días) puede ser usado conjuntamente con la doxiciclina. A pesar de que estudios previos han demostrado la eficacia del tratamiento con imidocarb in vivo, un estudio reciente in vitro indicó que puede no ser efectiva. Una ventaja adicional del uso de esta droga en los perros es que elimina otras enfermedades transmitidas por garrapatas, como la babesiosis, que puede ser concurrente a la EMC.

Otras drogas con eficacia conocida contra *E. canis* incluye a la tetraciclina (22 mg/kg cada 8 h), oxitetraciclina (25 mg/kg cada 8 h), minociclina (20 mg/kg cada 12 h) y cloranfenicol (50 mg/kg cada 8h). En un informe reciente se ha demostrado que la enrofloxacin oral (5 o 10 mg/kg cada 12 h por 21 días) no fue efectiva para la eliminación de la rickettsia en perros infectados experimentalmente.

Como se argumentó anteriormente, hay evidencia creciente de la intervención de un mecanismo inmune en la patogénesis de la enfermedad. Por lo tanto, el uso de dosis inmunosupresoras de glucocorticoides en el tratamiento de la fase aguda de la EMC debe ser considerado. No obstante, como no se han realizado estudios clínicos que prueben la eficacia de los esteroides en el tratamiento de la EMC, deberían ser usados con precaución.

Cuando se demuestra en los frotis sanguíneos la existencia de otros parásitos transmitidos por *Rhipicephalus*, como *Hepatozoon canis* o *Babesia canis*, la co-infección con *E. canis*, debe ser siempre considerada ya que es común. La co-infección con *E. platys*, la cual se presume es transmitida por *Rhipicephalus sanguineus*, también es común. Infecciones concurrentes de *E. canis* con *Borrelia burgdorferi* o *Leishmania donovani* han sido documentadas, indicando la posibilidad de co-infecciones con otros parásitos, que no son transmitidos por la garrapata marrón del perro.

El tratamiento de la forma crónica severa de la enfermedad no es grato y el pronóstico de esos perros pancitopénicos es grave. Hay un solo caso descrito de tratamiento exitoso en un perro con EMC severa crónica, usando una combinación de factores de crecimiento hematopoyéticos (factor estimulante de la colonia recombinante granulocítica humana y eritropoyetina recombinante humana), bajas dosis de vincristina, doxiciclina y una terapia prolongada con glucocorticoides. No obstante, el uso de factores de crecimiento en el tratamiento de la erlichiosis crónica no ha sido probado eficazmente y requiere ser investigado.

Después del tratamiento, los títulos de anticuerpos contra *E. canis* pueden persistir por meses, e inclusive por años. También se ha demostrado que la persistencia de títulos de anticuerpos contra *E. canis* pos tratamiento, están en relación con el título inicial al momento del tratamiento. La persistencia de títulos altos por largos períodos después de tratamientos prolongados, puede representar una respuesta inmune aberrante o fracaso del tratamiento. Después de un tratamiento exitoso, los perros seropositivos pueden ser nuevamente desafiados. Se encontró que una disminución progresiva en la concentración de

gammaglobulina sérica ha sido asociada con la eliminación de los parásitos.

Profilaxis

Hasta la fecha, no se ha desarrollado ninguna vacuna eficaz contra *E. canis* y el control de las garrapatas sigue siendo la medida de prevención más eficaz contra la infección. En áreas endémicas, el tratamiento con bajas dosis de oxitetraciclina (6,6 mg/kg) una vez al día ha sido sugerida como medida preventiva. Este método ha sido recientemente utilizado por la Armada Francesa en perros en Senegal, la Costa de Marfil y en Djibouti, donde los perros son tratados profilácticamente con 250 mg de oxitetraciclina oral por día. La tasa estimada de fracaso obtenida fue de 0,9 %. A pesar del éxito de este tratamiento, los autores no consideran práctica a esta medida debido a la posibilidad del desarrollo futuro de cepas de *E. canis* resistentes. Este desarrollo de resistencia complicaría aun más el tratamiento de los perros y como consecuencia de esto, una disminución en la tasa de éxito de los tratamientos.

Bibliografía

Breitschwerdt EB. The Rickettsioses. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds.). Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000; 400-408.

Harrus S, Waner T, Weiss DJ, et al. Kinetics of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis. *Vet Immunol Immunopathol* 1996; 51:13-20.

Harrus S, Waner T, Bark H. Canine monocytic ehrlichiosis: an update. *Comp Cont Edu Pract Vet* 1997; 19:431-447.

Harrus S, Waner T, Bark H, et al. Canine Monocytic Ehrlichiosis - Recent Advances. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2745-2749.

Neer TM. Ehrlichiosis. Canine monocytic and granulocytic ehrlichiosis. In: Greene CE (ed.). Infectious diseases of the dog and cat. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998; 139-154.

Rikihisa Y. The tribe Ehrlichieae and ehrlichial diseases. *Clin Microbiol Reviews* 1991; 4:286-308.

Ristic M, Holland CJ. Canine Ehrlichiosis. In: Woldehiwet Z, Ristic M (eds). Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals. Oxford, New York, Seoul, Tokyo, Pergamon Press, 1993; 169-186.

Waner T, Harrus S, Bark H, et al. Characterization of the subclinical phase of canine ehrlichiosis in experimentally infected beagle dogs. *Vet Parasitol* 1997; 69:307-317.

Derechos Reservados. Este documento está disponible en www.ivis.org. Documento No. A0108.0400.ES.

