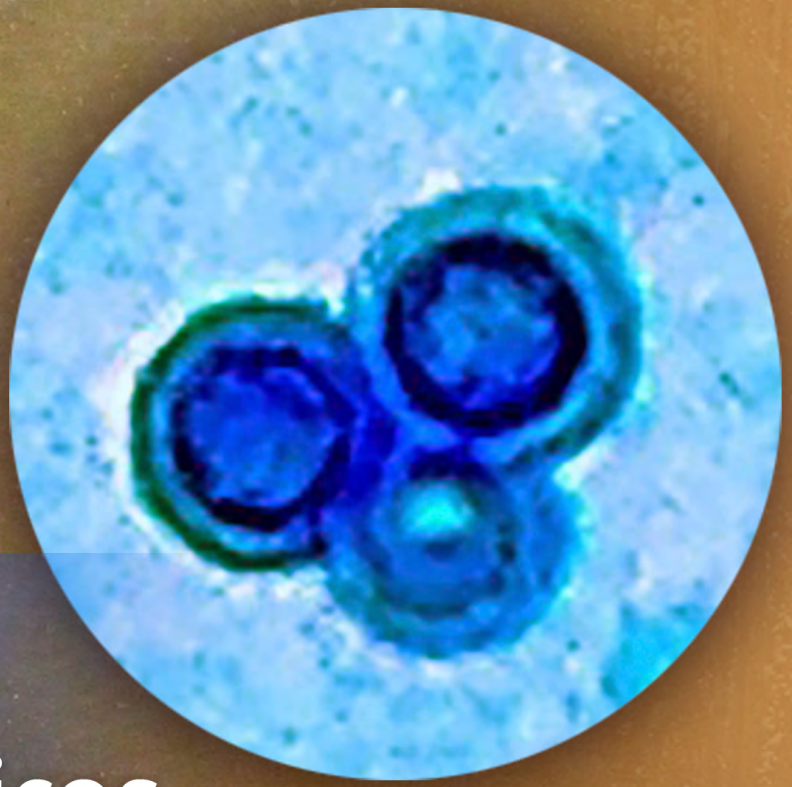
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Animal en Altiplano



# Criptococosis en animales domésticos

**Autora:**
Carolina Segundo Zaragoza

**Coordinadora:**
Carolina Segundo Zaragoza

**Volumen 9**

Temas Selectos de Micología Veterinaria

Proyecto PAPIME PE 206819

# Directorio


## Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Enrique Graue Wiechers
*Rector*

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas
*Secretario General*

Dr. Alfredo Sánchez Castañeda
*Abogado General*

Dr. Luis Agustín Alvarez-Icaza Longoria
*Secretario Administrativo*

Dra. Patricia Dolores Dávila Aranda
*Secretaria de Desarrollo Institucional*

Lic. Raúl Arcenio Aguilar Tamayo
*Secretario de Prevención, Atención y Seguridad Universitaria*

## Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Dr. Francisco Suárez Güemes
*Director*

Dr. Jorge Hernández Espinosa
*Secretario General*

LAE José Luis Espino Hernández
*Secretario Administrativo*

Dr. José Ángel G. Gutiérrez Pabello
*Secretario de Vinculación y Proyectos Especiales*

Dr. Enrique Jesús Delgado Suárez
*Jefe Departamento de Publicaciones*

MVZ Enrique Basurto Argueta
*Jefe Departamento de Diseño Gráfico y Editorial*

MPA Héctor Basurto Camberos
*Director Técnico del CEIEPAA*

Primera edición, 28 de septiembre 2021.

DR © 2021 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, Ciudad de México.

ISBN: 978-607-30-1361-1 (Temas Selectos de Micología Veterinaria)
ISBN Volumen 9: 978-607-30-5080-7

Hecho en México

Esta edición y sus características son propiedad de la UNAM.

El uso del material contenido en esta obra, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente mencionando el autor o autores.

Derechos de autor

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio, sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

El Comité Editorial de la FMVZ de la UNAM reconoce el trabajo que realizó el **Dr. Roberto Arenas Guzmán**, Hospital General "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ", Jefe de la Sección de Micología, por la revisión técnica de esta obra.

Se agradece a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) de la UNAM por el apoyo recibido para la publicación de la presente obra, a través del proyecto **PAPIME PE206819: "Desarrollo de estrategias multimedia para la adecuación y mejora de los recursos didácticos en Micología Veterinaria".**

# Contenido


1. Definición ..... 5
2. Principales especies animales afectadas y presentación clínica ..... 5
3. Distribución geográfica ..... 7
4. Agentes micóticos involucrados ..... 7
5. Patogenia de la micosis ..... 7
6. Diagnóstico ..... 9
   - 6.1 Micológico ..... 9
   - 6.2 Histopatológico ..... 13
   - 6.3 Serológico ..... 13
7. Tratamiento ..... 13
8. Bibliografía ..... 14

## 1. Definición

La criptococosis es una micosis de distribución mundial, de curso crónico y con manifestaciones clínicas diversas. A los animales los afecta en la cavidad nasal, en los tejidos paranasales, los pulmones, la piel y el tejido subcutáneo. Tiene especial predilección por el Sistema Nervioso Central (SNC). La manifestación de la enfermedad dependerá del área geográfica donde se presente, siendo más frecuente en los climas cálidos.

## 2. Principales especies animales afectadas y presentación clínica

La criptococosis se puede presentar en la mayoría de los animales domésticos (Cuadro 1), aunque el gato es una de las especies más afectadas. La infección se origina en la cavidad nasal, y tanto en el gato como en el perro, se disemina al sistema respiratorio y al SNC. En rumiantes como son los bovinos, las ovejas y las cabras puede presentarse una semiología respiratoria, aunque también son casos reportados como causantes de mastitis micótica. Los equinos presentan semiología respiratoria y sistémica, con afectación al SNC. Los animales silvestres también se han visto afectados por esta micosis, entre ellos se encuentran a los koalas, las anacondas, los hurones, las marsopas y las llamas (Cuadro 1); las manifestaciones clínicas son diversas, con afectación preponderante a nivel pulmonar y del SNC. Respecto de las aves, en general, no son muy afectadas, probablemente debido a su temperatura corporal que oscila entre 41 y 43 °C, y es posible que esta característica impida el desarrollo del hongo.

Como se mencionó, la criptococosis es una micosis de mayor importancia en los gatos en comparación con los perros u otras especies animales. En los gatos, la infección primaria causa una rinitis, mientras que en la presentación sistémica causa alteraciones en el SNC y con gran predilección por afectar los ganglios linfáticos. Se ha observado que en los gatos es una infección secundaria al virus de la leucemia felina (FeLV) y del virus de la inmunodeficiencia felina (FIV).

**Cuadro 1.** Principales especies animales afectadas y manifestaciones clínicas de la criptococosis.

| Especie animal | Enfermedad/Órgano afectado y lesiones |
|---|---|
| Perros | ❙ Criptococosis diseminada<br>❙ Meningitis<br>❙ Lesiones oculares<br>❙ Lesiones cutáneas (pápulas y nódulos)<br>❙ Otros órganos: huesos, hígado, corazón, mediastino, riñón, glándula tiroides, tracto urinario |
| Gatos | ❙ Lesiones nasales (descargas nasales serosas o con sangre, pólipos)<br>❙ Lesiones cutáneas o subcutáneas<br>❙ Lesiones respiratorias<br>❙ Lesiones SNC<br>❙ Ocular<br>❙ Otros órganos (huesos, mediastino, corazón, glándula tiroides, hígado, riñón, tracto urinario<br>❙ Mastitis |
| Bovinos | ❙ Micosis sistémica<br>❙ Neumonías |
| Equinos | ❙ Lesiones nasales<br>❙ Neumonía<br>❙ Meningitis<br>❙ Infección diseminada<br>❙ Lesiones cutáneas<br>❙ Endometritis<br>❙ Placentitis |
| Camellos | ❙ Neumonías |
| Animales silvestres | ❙ Problemas respiratorios<br>❙ Micosis sistémica |

Adaptado de: García E, Blanco JL. Principales enfermedades fúngicas que afectan a los animales domésticos. Rev Iberoam Micol 2000; 17: S2-S7./Refai MK, El-Yazid HA. Yeast infections in domestic and wild animals Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine Cairo University. [Citado Marzo 2021]

## 3. Distribución geográfica

La micosis de forma general es de curso crónico y es ocasionada por especies de levaduras capsuladas del género *Cryptococcus*, siendo las especies de reporte más frecuente en animales, *C. neoformans* y *C. gattii*. Estas dos especies presentan importantes diferencias, siendo una de ellas, su hábitat, mientras que *C. neoformans* se ha reportado en el excremento de palomas; en tanto que, *C. gattii* se ha reportado en árboles del género *Eucalyptus*, como *E. blakely*, *E. camaldulensis*, *E. gomphocephala*, *E.rudis*, y *E. tereticornis*. Con relación a su distribución geográfica, *C. neoformans* se considera cosmopolita, mientras que *C. gattii* está restringido a climas tropicales y subtropicales.

## 4. Agentes micóticos involucrados

El género *Cryptococcus* pertenece a la división Basidiomycota y se encuentra conformado por alrededor de 35 especies, de las cuales, son dos las involucradas en procesos infecciosos en los animales: *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. Estas dos especies fueron subdivididas en siete taxones basados en su biología molecular: *Cryptococcus neoformans*, a saber *C. neoformans var. grubii* y *C. neoformans var. neoformans*, posteriormente fueron reclasificadas como *C. neoformans* y *Cryptococcus deneoformans*, respectivamente. *A Cryptococcus gattii* se la reclasificó en cinco especies, *Cryptococcus bacillisporus*, *Cryptococcus decagattii*, *Cryptococcus deuterogattii*, *C. gattii* y *Cryptococcus tetragattii*.

Ambas especies son levaduras recubiertas con una cápsula polisacárida, donde el principal componente es el glucuronoxilomanano (GXM), responsable de la clasificación de los diferentes serotipos: *C. neoformans var. grubii* serotipo A con tres genotipos (VNI, VNII, VNIII); *C. neoformans var. neoformans* serotipo D con un genotipo (VNIV); y las cinco especies de *Cryptococcus bacillisporus*, *Cryptococcus decagattii*, *Cryptococcus deuterogattii*, *Cryptococcus gattii* y *Cryptococcus tetragattii*, serotipo B y C con cuatro genotipos (VGI, VGII, VGIII y VGIV).

## 5. Patogenia de la micosis

El desarrollo de la criptococosis dependerá de la cantidad del inóculo, de la virulencia de la cepa y del estado inmunológico del huésped. La principal vía de entrada al huésped del hongo es por vía respiratoria, por inhalación de los blastoconidios, o de acuerdo

con varios autores, de las basidiosporas. Por lo tanto, la criptococosis inicialmente afecta los pulmones y su diseminación sistémica hacia órganos y en especial al SNC, es posible que se deba a la propagación de los macrófagos en cuyo interior puede multiplicarse la levadura.

Los factores de virulencia de *C. neoformans* y *C. gatii* son:

- Capacidad para desarrollarse a 37 °C, otras especies solo pueden desarrollarse a 30 °C.
- Presencia de cápsula, confiriéndole propiedades antifagocíticas y por tanto protege a la levadura del ataque de las células inmunes del huésped.
- Capacidad de sintetizar melanina, protegiendo a la levadura del estrés oxidativo.
- Capacidad de sintetizar fenil-oxidasa que contribuye al neurotropismo del hongo.
- Producción de enzimas como son: fosfolipasas, ureasas y metaloproteasa Mpr1.

La presencia de los criptococos en los alvéolos pulmonares desencadenará tanto la respuesta humoral como celular del huésped, lo que en condiciones normales podría ser suficiente para controlar la infección. Sin embargo, dependerá de la activación de los macrófagos y linfocitos sensibilizados, además será necesario que el huésped cuente con una adecuada inmunidad humoral para que la producción de anticuerpos de las clases IgG e IgM puedan opzonizar a las levaduras.

Por lo general, los pacientes que cursan con una criptococosis, es factible que presenten una deficiencia o alteraciones de la inmunidad humoral o celular, por lo que el microorganismo no es eliminado, con lo cual puede invadir otros órganos y diseminarse por vía hematógena hasta llegar al SNC, aunque se habla de neurotropismo, poco se conoce al respecto. Entre las teorías aceptadas, se describe que: a) El hongo se desarrolla fácilmente en el líquido cefalorraquídeo (LCR), al no encontrarse en este, las células de defensa están presentes en la sangre; b) Los niveles de dopamina en el SNC pueden promover la virulencia del hongo, ya que sirve de sustrato para la producción de melanina por el hongo; c) el hongo puede producir manitol localmente, lo que puede provocar en el individuo edema cerebral e inhibir la fagocitosis. Es factible la formación de pequeños granulomas y quistes en la corteza cerebral, constituidos por un gran número de levaduras encapsuladas. De acuerdo con varios autores, es posible que se llegue a observar la formación de nódulos sólidos que contienen fibroblastos, células gigantes, levaduras y zonas de necrosis.

## 6. Diagnóstico

### 6.1 Micológico

Las muestras clínicas útiles para el aislamiento de *Cryptococcus neoformans* o *Cryptococcus gattii*, son: exudados nasales, lavados bronquiales, material de biopsia o necropsia, líquido sinovial, orina y líquido cefalorraquídeo.

Las muestras se cultivan en medios de primoaislamiento como el agar dextrosa Sabouraud (SDA) (Figura 1) o el agar Niger (Staib) (Figura 2), incubados a 37 °C de 48 a 72h. Los medios de cultivo no deben ser adicionados con cicloheximida, ya que inhibe el desarrollo del hongo. Posterior a la incubación, en el SDA se observan colonias de apariencia mucoide, de color beige, mientras que en el medio de Niger las colonias se observan brillantes por la presencia de la cápsula, y de color café oscuro.

La identificación de la levadura, además del crecimiento en el medio Niger, se puede realizar mediante:

- Tinción de Gram. Se observan las levaduras esféricas, ovoides, en ocasiones alargadas con gemación unipolar o multipolar. (Figura 3).
- Tinción negativa con tinta china o nigrosina. Permite la observación de la cápsula de las levaduras. (Figura 4).
- Caldo o agar urea. Se utiliza con la finalidad de observar la producción de la enzima ureasa. (Figura 5).

**Figura 1.** Desarrollo de *C. neoformans* en agar dextrosa Sabouraud a 37 °C durante 72 h. Las colonias se observan de color blanco a beige y apariencia mucoide, debido a la presencia de cápsula.

**Figura 2.** Desarrollo de *C. neoformans* en agar Niger o Staib a 37 °C durante 72 h. Las colonias se observan de color café oscuro por acción de la fenoloxidasa de la levadura y tienen apariencia mucoide y brillante debido a la presencia de cápsula.

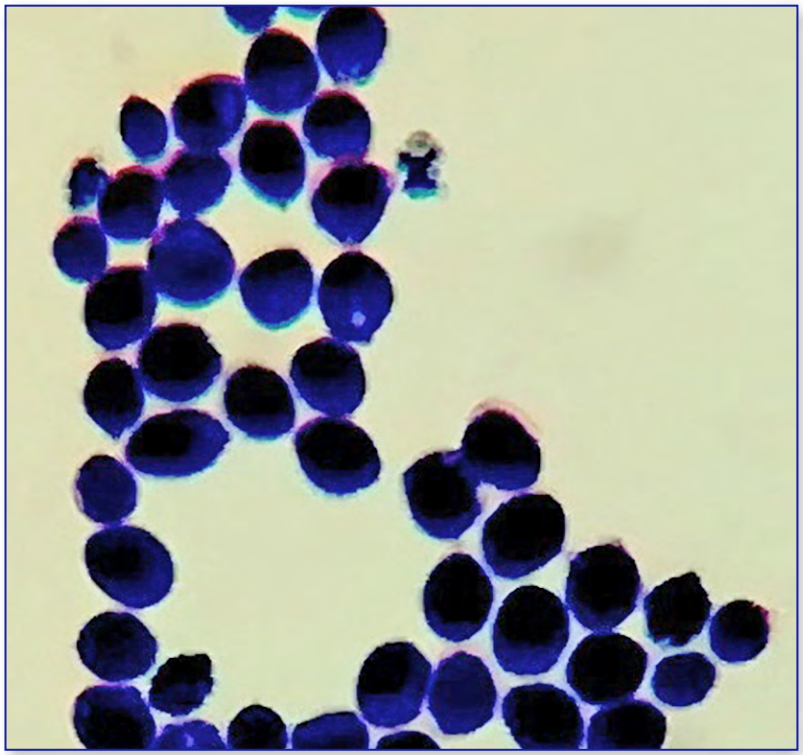


**Figura 3.** Tinción de Gram. Levaduras esféricas de *Cryptococcus neoformans* (100x).

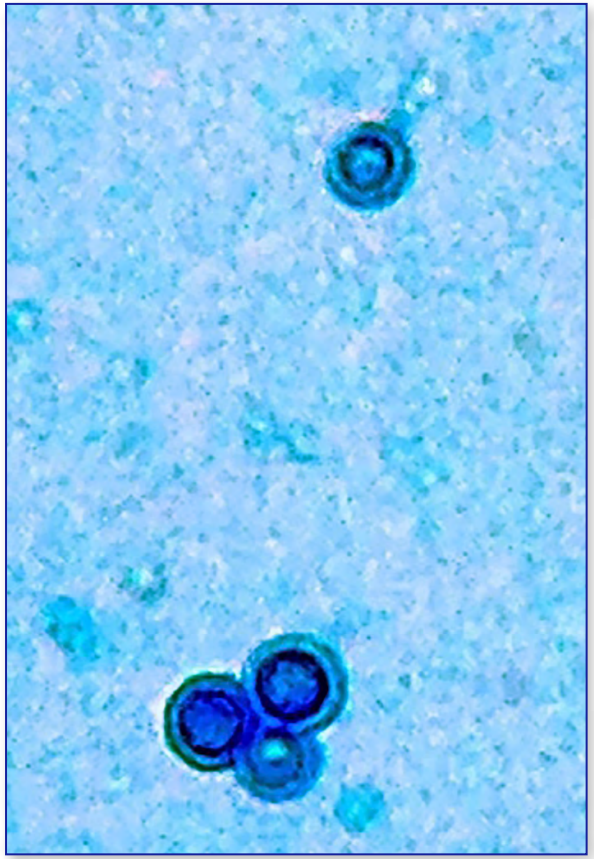


**Figura 4.** Tinción negativa con tinta china. Las levaduras de *Cryptococcus neoformans* se observan de forma esférica con un halo alrededor que hace evidente la presencia de la cápsula (100x).

**Figura 5.** Producción de ureasa. Cultivo de *Cryptococcus neoformans* en caldo urea. El tubo en color rosa o magenta demuestra la capacidad de la levadura para producir la enzima ureasa. El tubo en color amarillo es el control negativo de la prueba.

La diferenciación entre *C. neoformans* y *C. gatti* se realiza mediante su desarrollo en el medio de Canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB), el cual se basa en la utilización de la D-glicina como única fuente de carbono y la tolerancia a la L-canavanina. En este medio, se desarrolla *C. gattii* cuya manifestación consiste en el cambio de color, del medio original (amarillo) a color azul. (Figura 6).

Entre algunos sistemas de identificación comercial de levaduras, se encuentran el sistema API20CAUX *Clinical Yeast System* (Biomeriux), en el cual la identificación para ambas especies se da como *Cryptococcus neoformans*. (García-Sánchez, *et al.* 2021).

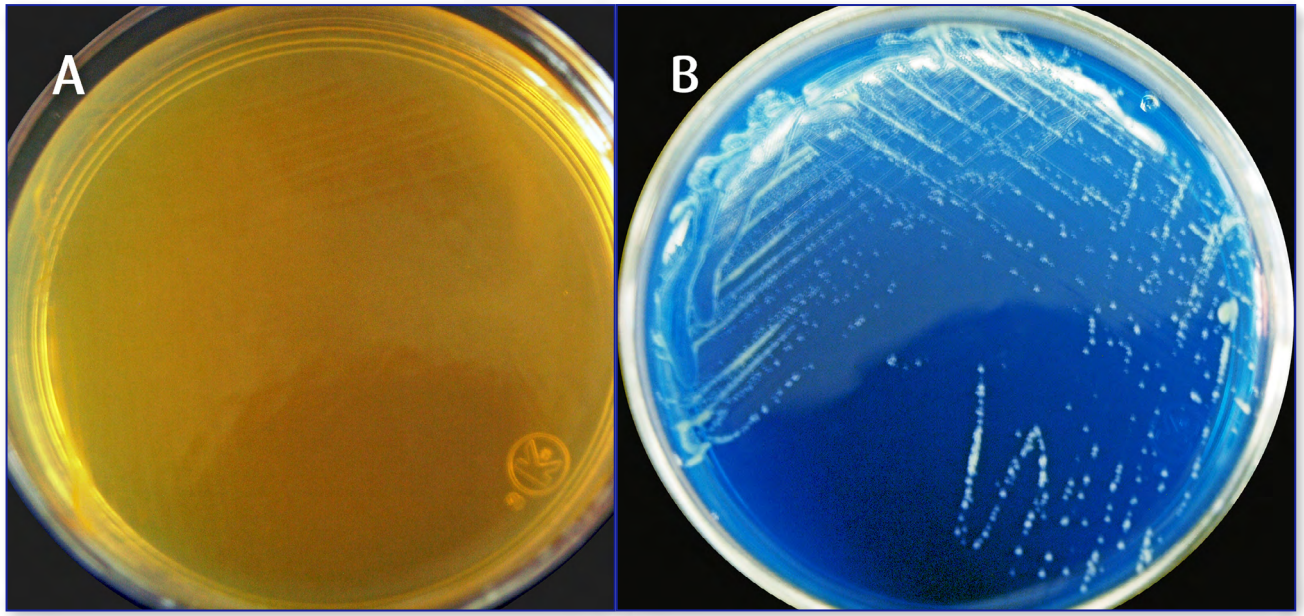



**Figura 6.** Desarrollo en medio CGB. **A.** Cultivo de *C. neoformans* sin desarrollo a las 72 h de incubación a 37 °C. **B.** Cultivo de *C. gattii* a las 72 h de incubación a 37 °C, las colonias se observan de color blanco y de apariencia mucoide, con un cambio de pH en el medio que se torna de color azul.

### 6.2 Histopatológico

Se puede realizar a partir de las muestras tomadas de biopsia o necropsia del pulmón, médula ósea, cerebro y piel en los casos cutáneos. Las principales tinciones histopatológicas utilizadas son: Hematoxilina Eosina (HE), Ácido Peryódico de Schiff (PAS) y Musicarmina de Mayer, esta última de utilidad para la visualización de la cápsula de las levaduras.

### 6.3 Serológico

El ensayo inmunológico más utilizado para el diagnóstico de criptococosis, consiste en la detección del antígeno capsular en suero o líquido cefalorraquídeo, mediante la prueba de aglutinación con partículas de látex.

Sin embargo, hoy en día la detección del antígeno capsular o las pruebas de intradermorreacción carecen de valor diagnóstico. Se recomienda que, en la medida de lo posible, se realicen ensayos moleculares tipo PCR para la confirmación de los casos clínicos, así como la tipificación de las variedades.

## 7. Tratamiento

El tratamiento de la criptococosis en los animales, y de haber presencia de granulomas, se recomienda la resección quirúrgica y el uso de antifúngicos como la anfotericina B en combinación con la 5 fluorocitosina. Está combinación de antifúngicos se utiliza principalmente en los casos de afección a nivel de SNC. Y aún cuando se conoce el efecto nefrotóxico de la anfotericina B, se le considera la mejor opción de tratamiento. El tratamiento con anfotericina B debe ser aplicado en el hospital, ya que es suministrado por vía intravenosa; la continuación del tratamiento, se puede realizar en el domicilio mediante el uso de derivados azólicos, siendo el más utilizado el fluconazol. Entre los efectos secundarios, se ha observado que en los perros, la 5 fluorocitocina puede ocasionar erupciones cutáneas o mucocutáneas, cuando esto ocurra, la opción es la combinación de la anfotericina B con fluconazol. El fluconazol es el antifungico azólico de elección que se administra a razón de 50 mg cada 12 h por vía oral, siendo más efectivo que el ketoconazol o itraconazol. El itraconazol tiene una eficacia similar al fluconazol pero es hepatotóxico, mientras que el ketoconazol

aunque más barato, puede provocar efectos secundarios como inapetencia y vómitos, en especial en los gatos. En otras especies animales, poco se sabe de los efectos que tiene el tratamiento para controlar esta micosis.

El tratamiento de la criptococosis suele ser muy prolongado, de entre seis hasta 18 meses, y bajo ningún motivo se debe interrumpir ya que se traduce en un costo muy elevado para los propietarios. Después de uno o dos meses que no haya ningún tipo de semiología, se podrá suspender la medicación.

## 8. Bibliografía


1. Barbosa-Zamora A, Herrán-Millán P, Bonifaz A. Cutaneous Cryptococcosis: A Review. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. 2016; 14 (4). https://dcmq.com.mx/edici%C3%B3n-octubre-diciembre-2016-volumen-14-n%C3%BAmero-4/513-criptococosis-cut%C3%A1nea-una-revisi%C3%B3n
2. Barquero AM. Infectología meningitis por *Cryptococcus* N. Rev Med de Costa Rica y Centroeamérica LXXIII. 2016; (619): 205 – 208. https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc162c.pdf
3. Castellá G, Abarca ML, Cabañes FJ. Criptococosis y animales de compañía. Rev Iberoam Micol 2008; 25: S19-S24.
4. Esher KS, Zaragoza O, Alspaugh JA. Cryptococcal pathogenic mechanisms: a dangerous trip from the environment to the brain. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 113(7): 1-15. https://doi.org/10.1590/0074-02760180057
5. García E, Blanco JL. Principales enfermedades fúngicas que afectan a los animales domésticos. Rev Iberoam Micol 2000; 17: S2-S7.
6. García-Sánchez A, Alonso JM, Benítez-Medina JM, Risco D, García WL, Martínez R, Rey J, Hermoso de Mendoza J, Hermoso de Mendoza M. Criptococosis en ganado caprino por *Cryptococcus gattii*. [Citado Marzo 2021]. Disponible en: http://axonveterinaria.net/web_axoncomunicacion/criaysalud/43/cys_43_Criptococosis_ganado_caprino_Cryptococcus_gattii.pdf
7. Hagen F, Khayhan K, Theelen B, Koleckaa A, Polacheckd I, Sionovd R, Falk R, Parnmen S, Thorsten H, Boekhout T. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans* species complex. Fungal Genet Biol. 2015; 78: 16-48. https://doi.org/10.1016/j.fgb.2015.02.009

8. Hansong M, Robin CM. Chapter 5 Virulence in *Cryptococcus* Species Advances in Applied Microbiology. 2009; 67: 131-190. https://doi.org/10.1016/S0065-2164(08)01005-8
9. Meyer W, Castañeda A, Jackson S, Huynh M, Castañeda E. Molecular Typing of IberoAmerican *Cryptococcus neoformans* Isolates. Emerg Infect Dis. 2003; 9(2):189-195. https://dx.doi.org/10.3201/eid0902.020246
10. Refai MK, El-Yazid HA. Yeast infections in domestic and wild animals Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine Cairo University. [Citado Mrzo 2021]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Mohamed-Refai/publication/315816372_yeast_infections_in_domestic_and_wild_animals/links/58e7f79c458515e30dcaf2fd/yeast-infections-in-domestic-and-wild-animals.pdf
11. Refai MK, El-Haririd M, Alarousy R. Cryptococcosis in animals and birds: A review. European J of Academic Essays. 2017; 4 (8): 202-223. https://www.academia.edu/34405840/Cryptococcosis_in_Animals_and_Birds_A_Review
12. Vázquez TO, Martínez BI, Campos RT. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. Acta Pediatr Mex. 2005; 26 (1): 18-28.
13. Zaragoza O. Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*, Virulence. 2019; 10 (1): 490-501. https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1614383



Disponible en:

Sitio WEB institucional de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

Tema: MICOLOGÍA VETERINARIA

Publicaciones: COLECCIÓN Temas Selectos de Micología Veterinaria

Créditos técnicos avalados por autores:

Diseño editorial y formación electrónica: LDCV Rosalinda Meza Contreras.

Diseño de portada: LSCA Edgar Emmanuel Herrera López.

Fotografías: Dra. Carolina Segundo Zaragoza.

Responsable editorial: : MVZ Laura E. Martínez Alvarez..

Webmaster: LCG Marco Antonio Domínguez Guadarrama.

De la colección Temas Selectos de Micología Veterinaria:
**"Criptococosis en animales domésticos"**
Editada por la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

Se terminó el 19 de octubre 2021.
Departamento de Diseño Gráfico y Editorial
de la Secretaría de Vinculación y Proyectos Especiales:
edificio 2, planta baja, FMVZ-UNAM.
Avenida Universidad 3000, Ciudad Universitaria,
Coyoacán, 04510, México, Ciudad de México.
Formación y composición tipográfica
en tipos Myriad Pro y Dax.
Medio electrónico: internet
Formato: PDF
Tamaño: 2.5 MB