

LEPROA FELINA: DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS

Feline leprosy: two cases report

Pérez, J.; Bautista, M.J.; Rodríguez, F.; Sierra, M.A. Ogle, D* y Bernabé, A.**

Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba.

* Clínica Veterinaria Las Camelias. Fuengirola, Málaga.

** Histología y Anatomía Patológica. Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia.

Recibido: 2 Diciembre 1992

Aceptado: 6 Mayo 1993

RESUMEN

En el presente trabajo se describen dos casos de lepra felina. Las lesiones eran nodulares y ulceradas, localizadas en el labio superior derecho en un caso y generalizadas en el otro. Las características histológicas fueron las de una dermatitis granulomatosa constituida por áreas de necrosis rodeadas de abundantes macrófagos y células epitelioides. Con la técnica de Ziehl-Neelsen se observaron bacilos delgados y largos, teñidos desigualmente a modo de rosario, localizados en el citoplasma de los macrófagos y en las áreas de necrosis. Se realizó un diagnóstico diferencial con otras micobacteriosis como tuberculosis cutánea felina y micobacteriosis atípicas, basado en las características histopatológicas e inmunohistológicas. Tras el tratamiento con tetraciclinas en un caso, y con clofazimina en el otro, las lesiones regresaron y desaparecieron totalmente.

Palabras clave: lepra felina, micobacteriosis cutáneas.

SUMMARY

At the present work we describe two cases of feline leprosy with nodular-ulcerated lesions in the right upper lip in a case and generalized in the other one. Histologically, a granulomatous dermatitis with necrotic areas surrounded by numerous macrophages and epithelioid cells was observed. Thin and long bacilli stained with Ziehl-Neelsen techniques in a beading fashion were found within the cytoplasm of macrophagic cells, as well as in the necrotic areas. A differential diagnosis with cutaneous feline tuberculosis, and cutaneous atypical micobacterial infections was carried out based on histological and immunohistological characteristics. The lesions regressed completely after treatment with tetracycline in a case, and clofazimine in the other one.

Key words: Feline leprosy, cutaneous micobacterial infections.

INTRODUCCIÓN

La lepra felina se caracteriza por lesiones cutáneas granulomatosas asociadas a bacterias ácido-alcohol resistentes que han sido identificadas como *Micobacterium lepraemurium* (Leiker y Poelma, 1974, Poelma y Leiker, 1974). Ha sido descrita en Gran Bretaña (Robinson, 1975), Holanda (Poelma y Leiker, 1974), Francia, Alemania, California (Frye *et al.*, 1974), Canadá (McInstosh, 1982, Schiefer y Middleton, 1983), Nueva Zelanda y Australia (Lawrence, 1963).

Las lesiones macroscópicas consisten en nódulos dérmicos y subcutáneos, no dolorosos, de localización variable, aunque más frecuentes en región costal y cabeza, miden de 0.5 a 3 cm de diámetro, y tienen tendencia a la ulceración (McInstosh, 1982, Thompson *et al.*, 1979). En ocasiones están asociados a linfangitis y linfadenitis regionales granulomatosas de las mismas características que las lesiones cutáneas. La generalización del proceso no es frecuente (Schiefer y Middleton, 1983, Allan y Wickham 1976, McInstosh, 1982).

Histopatológicamente, se observan granulomas en dermis y tejido subcutáneo, constituidos por abundantes macrófagos y células epitelioides de citoplasma espumoso que contienen abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes. A veces se aprecia necrosis central ocasionalmente calcificada (Schiefer y Middleton, 1983, McInstosh, 1982), mientras que es rara la observación de células gigantes multinucleadas (Schiefer *et al.*, 1974, Robinson, 1975). Otras células inflamatorias observadas con cierta frecuencia en las lesiones granulomatosas son los neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas, siendo rara la fibrosis (Poelma y Leiker 1974, McInstosh, 1982, Thompson *et al.*, 1979).

En numerosos casos naturales de lepra felina no se ha conseguido cultivar el agente causal (Lawrence, 1963 Robinson, 1975), pero sí se ha logrado la transmisión mediante inoculación subcutánea de un macerado de estas lesiones a gatos, ratones y ratas, produciéndose granulomas cutáneos de similares características en el punto de inoculación, y a veces en otras localizaciones

(Schiefer y Middleton, 1983, Robinson, 1975, Poelma y Leiker, 1974).

La enfermedad puede tratarse mediante extirpación quirúrgica y terapia con antibióticos, obteniéndose los mejores resultados con tetraciclinas y cloranfenicol (Schiefer *et al.*, 1974, Robinson, 1975).

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente estudio se utilizó como material biopsias cutáneas de dos gatos con lesiones nodulares ulceradas. El primero de ellos correspondió a una gata de raza común europea de 1 año y 8 meses de edad que presentaba varias lesiones nodulares ulceradas, de 1 cm de diámetro y consistencia firme en el labio superior derecho, sin que existiera prurito, dolor ni otra sintomatología sistémica.

El segundo caso era un gato de raza común europea, castrado y de 2 años de edad, que mostraba aproximadamente 15 lesiones cutáneas nodulares, rojizas, secas y ulceradas, midiendo cada una de ellas de 0,5 a 2 cm de diámetro, localizadas en la cabeza, hombros, dorso y extremidad anterior izquierda (Figs. 1 y 2).

El aspecto pseudotumoral de las lesiones en ambos casos sugirió a los veterinarios clínicos su estudio histopatológico, por lo que se tomaron sendas biopsias que se fijaron en formaldehído al 10%, se incluyeron en parafina, y se realizaron cortes de 3-4 μ m de grosor, que fueron teñidos con las técnicas de Hematoxilina-eosina, Acido Peryódico de Schiff (P.A.S.), Giemsa y Ziehl-Neelsen.

Asimismo, una vez conocida la presencia de micobacterias en los granulomas, se realizó un estudio inmunohistoquímico para detectar antígenos de *Mycobacterium bovis*, mediante técnicas de inmunoperoxidasa, usando un suero comercial anti-*Mycobacterium bovis* (Dako) diluido al 1:10, 1:50 y 1:100 en PBS (pH 7,2). Los cortes fueron incubados con el anticuerpo primario durante 18 horas a 4° C. Como anticuerpo secundario se empleó un suero anti-IgG de conejo biotinado (Vector), como reactivo terciario se usó un complejo Avidina-biotina-peroxidasa (Vector) y como cromógeno 3-3' diaminobencidina tetrahidrocloruro (Sigma Chemicals). Como controles

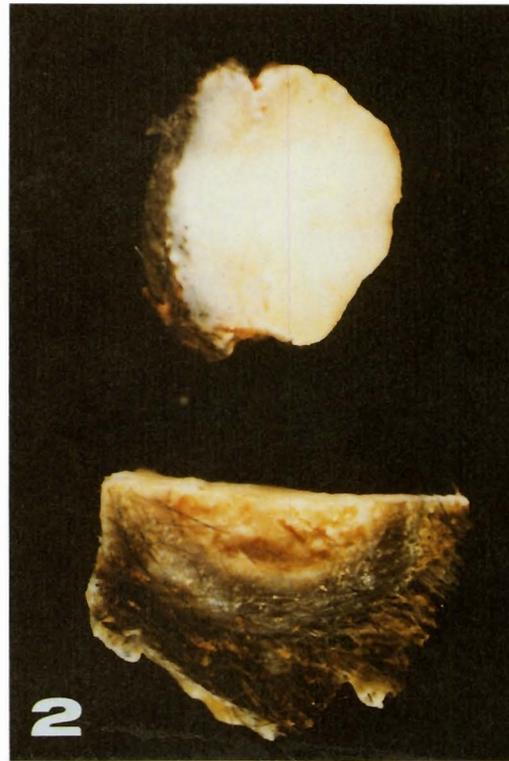


FIGURA 1. Fotografía del gato del caso 2, mostrando lesiones cutáneas nodulares afectando a cabeza, hombros y dorso.

FIGURA 2. Lesiones cutáneas ulceradas de bordes prominentes y superficie de corte blanquecina, afectando a dermis y tejido subcutáneo.

positivos se emplearon cortes de muestras de pulmón bovino con tuberculosis. En los controles negativos se sustituyó el anticuerpo primario por PBS.

En los dos casos se tomaron muestras para estudio bacteriológico, micológico y parasitológico rutinarios, así como para cultivo de micobacterias, en este caso a las muestras se les añadió penicilina durante su envío al laboratorio. Los medios de cultivo empleados para intentar aislar micobacterias fueron agar sangre, Lowenstein-Jensen y Stonebrink. La incubación se realizó a 37° C durante 14 semanas).

En el caso 2 se realizó un test de leucemia y un test de inmunodeficiencia.

RESULTADOS

Histopatología

El estudio histopatológico en el caso 1 reveló la presencia de múltiples granulomas en la dermis y en tejido subcutáneo. Estos granulomas estaban constituidos por extensas áreas de necrosis central rodeada por abundantes macrófagos y células epitelioides de núcleos grandes y vesiculosos, nucleolos evidentes y citoplasma de aspecto espumoso, así como por numerosos neutrófilos (Fig. 3). Las células gigantes multinucleadas se observaron ocasionalmente. En las áreas más periféricas de los granulomas se apreciaron numerosos

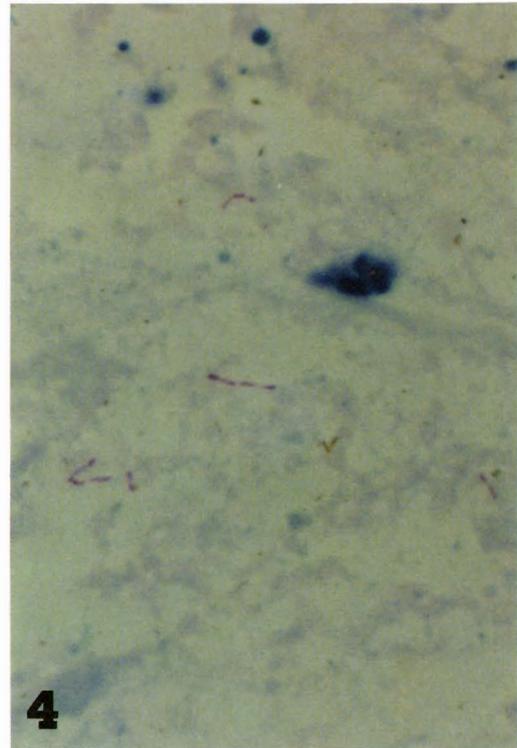
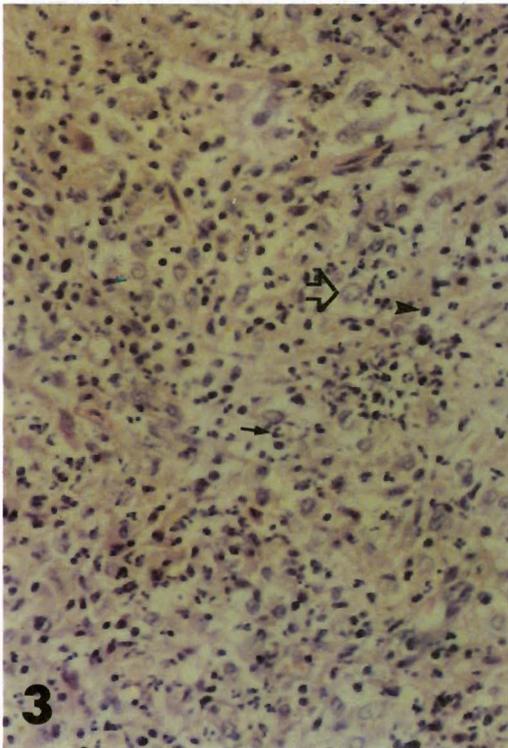


FIGURA 3. Inflamación granulomatosa constituida por abundantes macrófagos y células epitelioides (⇨), neutrófilos (→) y algunos linfocitos (▶). Hematoxilina-Eosina. (x 100).

FIGURA 4. Microfotografía de un área de necrosis en la que se observan bacilos largos, delgados y teñidos "a modo de rosario" con la técnica de Ziehl-Neelsen. (x 1.000).

linfocitos. La reacción fibrosa era prácticamente inexistente alrededor de los granulomas. En el caso 2 los granulomas presentaban escasa necrosis central, siendo las demás características idénticas a las descritas en el caso 1.

Con las técnicas de Giemsa y P.A.S. no se observaron microorganismos en ninguno de los casos. Con la tinción de Ziehl-Neelsen se detectaron en los dos casos una cantidad moderada de bacilos ácido-alcohol resistentes libres en las áreas de necrosis (Fig. 4) o en el citoplasma de células epitelioides y de macrófagos. En las áreas de necrosis los bacilos mostraban tendencia a formar grupos de 3-4 o más bacterias. Los bacilos eran

delgados, largos, ligeramente curvados y con la técnica de Ziehl-Neelsen la tinción no era homogénea en toda su longitud, sino que se distinguían áreas redondeadas intensamente teñidas distribuidas a lo largo del bacilo, dándole un aspecto de rosario (Fig. 4).

Estudio inmunohistoquímico

En los cortes estudiados, tanto del caso 1 como del caso 2, no se detectó inmunorreacción frente a *Mycobacterium bovis* a nivel citoplasmático ni extracelular en las áreas de necrosis. En los cortes de pulmón bovino usados como controles positivos se observó positividad de aspecto

granular y color marrón oscuro en el citoplasma de células gigantes de macrófagos y en algunas zonas de necrosis. En ninguno de los controles negativos, tanto los cortes de pulmón bovino, como los de las muestras objeto de este estudio, se observó inmunorreacción.

Estudio microbiológico

Los análisis bacteriológicos rutinarios fueron negativos, así como los realizados en medios de cultivo para micobacterias (agar sangre, Lowenstein-Jensen y Stonebrink) después de 14 semanas de incubación a 37° C.

Los resultados de los análisis micológicos y parasitológicos rutinarios fueron también negativos.

El test de leucemia realizado en el caso 2 resultó negativo, siendo positivo el test de inmunodeficiencia felina.

Evolución clínica

En el caso 1, después del diagnóstico histopatológico de lepra felina, se administraron tetraciclinas vía oral a dosis de 25 mg/Kg y día durante 6 semanas, al cabo de las cuales las lesiones evolucionaron favorablemente produciéndose la completa curación de las mismas.

En el caso 2, tras la primera exploración clínica se sospechó de infección cutánea por estafilococos, siendo tratado con amoxicilina (40 mg/cada dos días vía im) y ácido clavulámico (10 mg/cada dos días vía im). Este tratamiento se administró una semana, empeorando las lesiones. Después del diagnóstico histopatológico de lepra felina, se instauró un tratamiento con clofazimina (LamprenR) a dosis de 8 mg/kg durante 6 semanas, sin aparecer efectos secundarios. A las 8 semanas del comienzo del tratamiento las lesiones curaron completamente sin apreciarse cicatrices y comenzó a crecer el pelo. Dos meses más tarde el seguimiento clínico demostró que no se habían producido recaídas.

DISCUSIÓN

Los hallazgos microscópicos indican la naturaleza granulomatosa de las lesiones cutáneas. La distribución de las lesiones y los caracteres histo-

patológicos y tintoriales son comunes a las descritas por otros autores en casos de lepra felina (Schiefer *et al.*, 1974, Frye *et al.*, 1974, Allan y Wickham, 1976, Poelma y Leiker, 1974, McInstosh, 1982). La presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en las áreas de necrosis y en el citoplasma de las células epitelioides indica que una micobacteria es el agente causal de dichas lesiones.

En el gato se han descrito lesiones cutáneas granulomatosas similares a las observadas en la lepra felina, y producidas por diversas micobacterias atípicas tales como: *Mycobacterium fortuitum* (Monroe y Chickering, 1988, White *et al.*, 1983), *Mycobacterium xenopi* (Tomasovic y Purcell, 1976) y *Mycobacterium ulcerans* (Scott, 1980). En estos casos, las lesiones histológicas son más parecidas a abscesos que a granulomas, los bacilos son pleomórficos, de longitud variable y con la técnica de Ziehl-Neelsen, la tinción positiva es homogénea en toda la longitud de la bacteria, que se agrupan formando racimos muy compactos rodeados por un espacio claro (Monroe y Chickering, 1988, Scott, 1980, White *et al.*, 1983).

Las micobacterias citadas son cultivables e identificables medios de cultivo de agar sangre a 37° C (Dewèvre *et al.* 1977, Monroe *et al.* 1988, Tomasovic y Purcell, 1976) y en medios de Lowenstein-Jensen y de Stonebrink a 37° C (Wilkinson *et al.* 1978, Scott, 1980). Sin embargo, en numerosos casos naturales, la micobacteria causante de la lepra felina no ha podido ser cultivada en dichos medios después de un periodo de 14 semanas (Lawrence, 1963, Robinson, 1975), lo que también ha ocurrido en nuestros casos. Este hecho nos obligó a realizar un diagnóstico diferencial con tuberculosis cutánea felina y con varias micobacteriosis cutáneas atípicas, basado en características histológicas e inmunohistológicas.

En la tuberculosis cutánea felina, producida por *Mycobacterium bovis*, las lesiones histológicas son similares a las descritas en los casos presentados. Sin embargo, en la tuberculosis cutánea felina la cantidad de bacilos ácido-alcohol resistentes es siempre escasa, no tienen tendencia a agruparse en las áreas de necrosis y la tinción con la técnica de Ziehl-Neelsen es homogénea en to-

da la longitud de los bacilos (Scott, 1980), y no en forma de rosario como ocurre en los casos que estudiamos. Estos hechos, junto a la negatividad en la detección de antígenos de *Mycobacterium bovis* mediante técnicas de inmunoperoxidasa, descartan la naturaleza tuberculosa de las lesiones cutáneas.

Las características microscópicas y tintoriales de los casos que nos ocupan fueron idénticas a las descritas por otros autores en la lepra felina, destacando la presencia de bacilos largos y delgados en el citoplasma de macrófagos o en áreas de necrosis. La peculiar reacción tintorial con la técnica de Ziehl-Neelsen en forma de rosario ha sido descrita también por Schiefer *et al.*, (1974), Poelma y Leiker (1974) en casos de lepra felina. Estas características morfológicas y tintoriales son idénticas a las de *Mycobacterium lepraemurium*, agente causal de la lepra murina, y que también está considerada como la micobacteria causante de la lepra felina (Lawrence, 1963, Leiker y Poelma, 1974, Thompson *et al.*, 1979).

En la lepra felina las lesiones suelen evolucionar favorablemente tras el tratamiento quirúrgico y/o terapia con antibióticos como tetraciclinas, descrito por Schiefer *et al.*, 1974, Robinson, 1975, y que nosotros hemos comprobado en el caso 1. En el caso 2, en el que las lesiones estaban generalizadas, se produjo la completa curación de las mismas tras 6 semanas de tratamiento con clofazimina. Por ello, para aplicar un correcto tratamiento consideramos interesante realizar un diagnóstico diferencial de la lepra felina con otros procesos cutáneos, a lo que ayuda el estudio histopatológico e inmunohistológico.

BIBLIOGRAFÍA

- ALLAN, G.S., WICKHAM, N. 1976. Mycobacterial granulomas in a cat diagnosed as leprosy. *Feline Practice* 6:34-36.
- FRYE, F.L., CARNEY, J.D., LOUGHMAN, W.D. 1974. Feline lepromatous leprosy. *VM/SAC* 69:1272-1273.
- LAWRENCE, W.E. 1963. Cat leprosy: Infection by a bacillus resembling *Mycobacterium lepraemurium*. *Aust. Vet. J.* 39:390-393.
- LEIKER, D.L., POELMA, F.G. 1974. On the etiology of cat leprosy. *Int. J. Lpr.* 42(3):312-315.
- MCINTOSH, D.W. 1982. Feline leprosy: A review of forty-four cases from Western Canada. *Can. Vet. J.* 23:291-295.
- MONROE, W.E., CHICKERING, W.R. 1988. Atypical mycobacterial infections in cats. *Feline Medicine* 10(9):1044-1048.
- POELMA, F.G., LEIKER, D.L. 1974. Cat leprosy in the Netherlands. *Int. J. Lpr.* 42(3):307-311.
- ROBINSON, M. 1975. Skin granuloma of cats associated with acid-fast bacilli. *J. small Anim. Pract.* 16:563-567.
- SCHIEFER, H.B., GEE, B.R., WARD, G.E. 1974. Disease resembling feline leprosy in Western Canada. *J.A.V.M.A.* 165(12):1085-1087.
- SCHIEFER, H.B., MIDDLETON, D.M. 1983. Experimental transmission of a feline mycobacterial skin disease (feline leprosy). *Vet. Pathol.* 20:460-471.
- SCOTT, D.W., 1980. Tuberculosis (*Scrofuloderma lupis vulgaris*) and atypical mycobacterial granuloma (Feline leprosy). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 16:346-347.
- Thompson, E.J., Little, P.B., Cordes, D.O. 1979. Observations of cat leprosy. *N. Z. Vet. J.* 27:233-235.
- TOMASOVIC, A.A., RAC, R., PURCELL, D.A. 1976. *Mycobacterium xenopi* in a skin lesion of a cat. *Aust. Vet. J.* 52:103-103.
- WHITE, S.D., IHRKE, P.J., STANNARD, A.A., CADMUS, C., GRIFFIN, C., KRUTH, S.A., ROSSER, E.J., REINKE, S.I., JANG, S. 1983. Cutaneous atypical mycobacteriosis in cats. *J.A.V.M.A.* 182(11):1218-1222.