

REPORTE DE CASO

# Shock séptico por aflatoxinas en un mono araña (*Ateles fusciceps robustus*) procedente del Bioparque Los Ocarros

## Septic shock for aflatoxinas in a monkey claws (*Ateles fusciceps robustus*) coming from the Bioparque Los Ocarros

CIFUENTES, C. E.<sup>1</sup>; MONCALEANO, J.D.<sup>1</sup>; OCHOA - AMAYA, J.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estudiantes de Medicina Veterinaria y Zootecnia; <sup>2</sup>MVZ; MSc, Patología Experimental y Comparada, MVZ; M.Sc, Patología Experimental y Comparada, Profesora Auxiliar de Patología Veterinaria - Universidad de los Llanos - Villavicencio, Meta. E- mail: julieta.ochoa@gmail.com

Recibido Mayo 4 de 2006. Aceptado Noviembre 26 de 2006

### RESUMEN

Un *Ateles fusciceps robustus* (mono araña) macho castrado procedente del Bioparque Los Ocarros se remitió para necropsia al Laboratorio de Patología de la Universidad de los Llanos. Los principales hallazgos a la inspección externa fueron estado de carnes disminuido, mucosas pálidas, pelaje opaco, cavidad oral con laceraciones bilaterales, gingivitis y placa bacteriana; tonsilas y ganglios mandibulares y axilares congestionados. A la necropsia se observó mucosa traqueal ligeramente congestionada, neumonía intersticial aguda, dilatación y congestión de las cuatro cámaras cardíacas. En la cavidad abdominal: hígado amarillento, con cambios necróticos en la porción apical lobular y una pequeña zona nodular de cicatrización. La mucosa del píloro, intestino y colon congestionadas y focos necróticos en el colon, evidenciando una enteritis necrótica.

Bazo con hemorragias equimóticas y petequiales, omento arborizado, vesícula biliar pletórica y ganglios mesentéricos caudales congestionados. En la cavidad pélvica: corteza renal difusamente de color rojo café en forma radiada y en la médula coloración rojo café oscuro, diagnosticándose una nefrosis hemoglobinúrica. La vejiga urinaria pletórica con la mucosa congestionada. Histológicamente fue hallado un pulmón con síndrome de distress respiratorio agudo o pulmón de shock (ARDS) y una neumonía de tipo intersticial o bronco intersticial. En general se concluye la ocurrencia de shock séptico compatible con intoxicación por aflatoxinas, caracterizado por esplenitis supurativa, esteatosis severa, hepatitis mononuclear y cirrosis hepática lobular, enteritis hemorrágica necrótica, miocarditis, glomerulitis supurativa mesangial y meningoencefalitis mononuclear.

### ABSTRACT

A castrated male *Ateles fusciceps robustus* (spider monkey) with history of food consumption based on concentrated and fruits, from the Bioparque Los Ocarros was remitted for autopsy to the laboratory of Pathology of the Universidad de los Llanos. The main discoveries of the external inspection were: a diminished meats

state, pale mucous, opaque coat, and oral cavity with bilateral lacerations, gingivitis and bacterial plaque, congested mandible, tonsillar and axillary ganglion. To the necropsy it was observed lightly congested tracheal mucosa, sharp interstitial pneumonia, dilation and congestion of the four heart cameras. In the abdomi-

nal cavity: yellowish liver, with necrotic changes in the apical lobar portion and small nodular area of scarring. The mucosa of the pylorus, intestine and colon was congested. There were necrotic foci in the colon evidencing a necrotic enteritis. Spleen with equimotric and pethequial hemorrhages. Congested mesenteric, plethoric biliary vesicle and congested flows mesenteric ganglion. In the pelvic cavity: The renal cortices was diffusely stained red brown as radially oriented form and in the renal medulla the coloration was dark red, being diagnosed hemoglobinuric nephrosis. The mu-

cosa of plethoric urinary bladder was congested. Histologically was found a lung with acute respiratory distress syndrome; shock lung (ARDS) and an interstitial pneumonia our bronchointerstitial pneumonia. In general you concludes the occurrence of septic shock compatible for intoxication aflatoxins, characterized by suppurative splenitis, hepatic lipidosis, mononuclear hepatitis and lobar liver cirrhosis, hemorrhagic necrotic enteritis, myocarditis, suppurative glomerulitis mesangial and mononuclear meningoencephalitis.

## INTRODUCCIÓN

Las micotoxicosis son enfermedades que se presentan en animales y el hombre, producidas por micotoxinas, las cuales son elementos tóxicos producidos por distintos tipos de hongos que crecen en plantas, henos, silos, granos, subproductos y otros alimentos almacenados (Perusia y Rodríguez, 1997, Hussein y Brasel, 2001). Por su parte, las aflatoxinas son un grupo de metabolitos tóxicos producidas por el hongo *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, y *Penicillium puberulum* (Cheville, 1994). Estas toxinas se caracterizan por ser mutagénicas, teratogénicas y carcinogénicas y sus efectos son resultado de la unión de los intermediarios tóxicos al ADN celular, al ARN o a proteínas inmunodepresoras. Son producidas en forma natural y se denominan B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, B<sub>2a</sub>, G<sub>2a</sub> y P<sub>1</sub>. Las letras B y G se refieren a que dichas toxinas tienen fluorescencia azul (B: blue) o verde G (G: green) en la cromatografía en capa fina, al irradiarlas con luz ultravioleta. La letra M indica leche (Milk) refiriéndose a la principal vía de eliminación de dicha toxina (Cheville, 1994; Carlyle *et al.*, 1996; McGavin *et al.*, 2001, Hussein y Brasel, 2001).

Químicamente las aflatoxinas son derivados difuranocumarínicos (Kitt, 1985; Carlyle *et al.*, 1996; McGavin *et al.*, 2001); son estables al calor por lo que se les puede encontrar en alimentos completamente procesados. La aflatoxina B<sub>1</sub> es la de mayor ocurrencia en el grupo en contaminación natural y es también la más potente toxina y carcinógeno conocido. Durante el almacenaje de alimento como maíz, maní, algodón que ha sido contaminado por hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus* son producidas las aflatoxinas (Cheville, 1994; Carlyle *et al.*, 1996; McGavin *et al.*, 2001). La mayoría de los animales son susceptibles y las lesiones hepáticas dependen de la dosis y de la cronicidad de la exposición. Entre los animales más susceptibles se encuentran los patos, perros y cerdos. La DL 50 en el cerdo varía de 0.3-0.6 mg/kg de aflatoxina B<sub>1</sub> por vía oral en una sola toma. La DL 50 para el conejo es semejante a la anterior. Dosis de 4 mg/kg en bovinos producen la muerte en 15 horas por insuficiencia hepática aguda. Las ovejas presentan gran

resistencia a las aflatoxinas por eso la DL 50 es en ellas de 500 mg/kg (Perusia y Rodríguez, 1997, Wogan, 1966 citado por Hussein y Brasel, 2001). La DL 50 para patos es de 0,4, mg/ Kg, para ratas es de 1 mg/ Kg (Wogan, 1966 citado por Hussein y Brasel, 2001).

Por acción de las aflatoxinas dentro de los hepatocitos se dan los siguientes cambios ultraestructurales afectando la síntesis proteica, de ácidos nucleicos, glucógeno hepático y grasas.

- a) La aflatoxina B<sub>1</sub> modifica la estructura del nucleolo del hepatocito, bloqueando la síntesis de las proteínas y ácidos nucleicos, siendo directamente tóxica en la fase de translación para la ARN polimerasa, dependiente del ADN patrón (Cheville, 1994; Perusia y Rodríguez, 1997).
- b) Las aflatoxinas se ligan a los ácidos nucleicos y quiebran los polirribosomas, disgregándolos y reduciendo el número de los ribosomas, proliferando el retículo endoplasmático liso, interfiriendo con la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas (Carlyle *et al.*, 1996; Perusia y Rodríguez., 1997). Muchos de los efectos carcinogénicos y mutagénicos de las aflatoxinas y otros estructuralmente similares, han sido relacionados con micotoxinas activadas metabólicamente. La unión covalente entre el enlace C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub> (el cual es insaturado) es lo que determina que la aflatoxina B<sub>1</sub> y G<sub>1</sub> sean más activas que las B<sub>2</sub> y G<sub>2</sub>. En ese punto donde sucede la activación de las aflatoxinas B<sub>1</sub> y el retículo endoplasmático de los hepatocitos, catalizando la formación de 2, 3 epóxido de aflatoxina B<sub>1</sub>. Las aflatoxinas son convertidas a intermediarios tóxicos por el retículo endoplasmático liso de los hepatocitos (McGavin *et al.*, 2001; Perusia y Rodríguez, 1997).
- c) El 2, 3 epóxido de aflatoxina B<sub>1</sub> puede unirse con los ácidos nucleicos y proteínas haciéndolos biológicamente inactivos. La Guanina N 7 del ADN es el blanco principal atacado por el metabolito

activado de la aflatoxina B<sub>1</sub>. Las estructuras formadas a través de las uniones covalente de esos intermediarios a las bases de ADN son referidos como aductos carcinogénicos ADN. La falla de la célula para reparar esos aductos puede conducir a mutaciones en el código de ADN (Rundle, 2006). Esta unión covalente induce transversiones G T, reparaciones de ADN, lesiones, mutaciones que a la larga terminan en neoplasias (Perusia y Rodríguez, 1997; Foster *et al.*, 1983 y Lillehoj, 1991 citados por Hussein y Brasel, 2001; Rundle, 2006) hepatomas en truchas y hepatocarcinomas en la rata (Cheville, 1994; Carlyle *et al.*, 1996), hepatomas, carcinomas de células hepáticas y colangiocarcinomas en patos, pavos, cobayas, ovejas y monos, igualmente en humanos las aflatoxinas son consideradas como causa potencial de carcinomas hepatocelulares (Carlyle *et al.*, 1996). Estos carcinomas hepatocelulares han sido ligados a la transversión G T del codon 249 del gen supresor de tumores p53 (Wang y Groopman, 1999 citado por Hussein y Brasel, 2001).

- d) Las aflatoxinas disminuyen los niveles de glucógeno hepático debido a la inhibición de enzimas biosintéticas como la glucógeno sintetasa; además producen un aumento de la actividad de las enzimas metabólicas de los precursores de glucógeno, como por ejemplo la NADP que reduce la enzima 6 fosfato deshidrogenasa (Perusia y Rodríguez, 1997).
- e) En los lípidos, las aflatoxinas causan un aumento citosólico de los niveles de NADPE, necesarios para la síntesis de ácidos grasos, pero al inhibir el transporte de triglicéridos causan el "hígado graso", como así también afectan el transporte de fosfolípidos y colesterol. A nivel de las mitocondrias la aflatoxina B<sub>1</sub> produce la degeneración de las mitocondrias inhibiendo el transporte de electrones entre citocromo b- citocromo c. También lo hace a nivel de la citocromo oxidasa. Además impide que se complete la fosforilación oxidativa (Perusia y Rodríguez, 1997).

Los efectos de las aflatoxinas pueden ser agudos o crónicos en una gran variedad de especies animales en sus distintos órganos, aparatos y sistemas, dependen del tipo de micotoxina presente; por ejemplo, las hepatotoxinas como la aflatoxina B<sub>1</sub> produce peroxidación lipídica en el hígado de las ratas conduciendo a daños oxidativos en los hepatocitos (Shen *et al.*, 1995 citado por Hussein y Brasel, 2001), degeneración grasa, hemorragia por alteración de la coagulación debido a la supresión de la síntesis de los factores de coagulación en el hígado lesionado (Cheville, 1994, Hussein y Brasel, 2001) y necrosis del parénquima hepático y, en algunos casos, alteran el tamaño del

hepatocito y de su núcleo, produciendo megalocitosis (pérdida de la relación del tamaño del citoplasma con el tamaño del núcleo) (Kitt, 1985; Carlyle *et al.*, 1996; Perusia y Rodríguez, 1997). Puede duplicarse el número de nucleolos por endomitosis (el núcleo se ha dividido sin que haya habido estrangulación del citoplasma) aumentando así mismo el tamaño de la célula (Kitt, 1985). Además suelen ocasionar hiperplasia de los conductos biliares (Carlyle *et al.*, 1996, Hussein y Brasel, 2001) e inducir hepatoma (Kitt, 1985; Cheville, 1994; Carlyle *et al.*, 1996). En la hepatotoxicosis aguda, se observa ictericia (Carlyle *et al.*, 1996), elevación de los niveles plasmáticos de las enzimas hepáticas (Carlyle *et al.*, 1996; Perusia y Rodríguez, 1997) y anemia hemolítica (Perusia y Rodríguez, 1997). Los niveles séricos de la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), ornitín-carbamil-transferasa (OCT), fosfatasa alcalina (FA) e isocítrico-dehidrogenasa están marcadamente elevados (Carlyle *et al.*, 1990) y el daño hepático genera fotosensibilización secundaria (Perusia y Rodríguez, 1997).

En la aflatoxicosis aguda resultante de la ingestión de grandes cantidades de aflatoxinas se produce necrosis hepática severa en horas. La necrosis es primariamente periportal en pavos, patos, pollos, ratas adultas y gatos; mediazonal en conejos y centrilobular en cerdos, ganado, perros y cobayas (Carlyle *et al.*, 1996; McGavin *et al.*, 2001).

En los casos de aflatoxicosis crónica que es la forma más usual de la enfermedad, resultante de la exposición a bajas dosis de aflatoxinas por un periodo prolongado de tiempo. Los efectos se desarrollan sobre varios días a meses, pero pueden ser evidentes patológicamente dentro de una semana. Los signos incluyen disminución en la tasa de crecimiento, por ejemplo alimentando pollos broilers con altos niveles de una mezcla de aflatoxinas como la B<sub>1</sub> en un 79%, la G<sub>1</sub> en un 16%, la B en 24%, y la G en 21% en 3.5 mg/kg de alimento redujeron su peso corporal y aumentaron el hígado y el peso de los riñones (Smith *et al.*, 1992 citado por Hussein y Brasel, 2001). Las aflatoxinas también aumentan la urea- N disminuyendo los niveles séricos de proteína total, albúmina, triglicéridos y fósforo (Hussein y Brasel, 2001), baja productividad y eventualmente signos de enfermedad hepática. En todas las especies la más fuerte y consistente lesión es la marcada proliferación de pequeños conductos (Hussein y Brasel, 2001) en la periferia de los lóbulos hepáticos, siendo observados pocos días después de la exposición. Los hepatocitos presentan cambios grasos, edema y necrosis, aunque la necrosis no es tan extensa como en la exposición aguda. Todas estas lesiones progresan a la formación de una fibrosis periportal o cirrosis. Ocurre regeneración nodular de los hepatocitos con marcada variación en el tamaño del núcleo y hepatocitos megalocíticos (Carlyle *et al.*,

1996). En las toxicosis crónicas hay hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, fibrosis hepática y cirrosis (Perusia y Rodríguez, 1997). Dentro de los signos descritos por Carlyle *et al* (1990) en perros, se menciona anorexia, ictericia, bilirrubinuria, postración, en ocasiones sangre en heces, vómito, epistaxis y rara vez convulsiones; estos signos aparecen, en los casos agudos, entre los 2 y 14 días. En los casos crónicos los signos aparecen después de 1 o 2 meses y consisten en ictericia, ascitis, pérdida de peso, ocasionalmente edema de los miembros, incremento de los niveles de nitrógeno ureico y aumento del tiempo de depuración de la bromosulfoftaleína y en algunos casos fiebre.

Por su parte las nefrotoxinas, tales como el ácido oxálico y otros agentes nefrotóxicos pueden ser productos de *Aspergillus* y *Penicillium*. Producen daños tubulares y ocasionan signos y lesiones características de nefrosis tubular tóxica (Perusia y Rodríguez, 1997).

Las micotoxinas producen cambios en la médula ósea, eritrocitos y endotelio vascular. Los signos clínicos vistos incluyen hemorragias difusas, hematomas, debilitamiento, anemia, leucopenia y aumento de la susceptibilidad a las infecciones (Perusia y Rodríguez, 1997). El étoxido de la aflatoxina B<sub>1</sub> ha sido asociado con la coagulopatía debido a la síntesis reducida de vitamina K y otros factores de coagulación como resultado de una intoxicación subletal de los animales (Bababunmi *et al.*, 1997 citado por Hussein y Brasel, 2001). Las aflatoxinas producen empeoramiento de la función de las células T (Carlyle *et al.*, 1996). En la intoxicación grave se liberan péptidos del hígado necrótico, que pueden también ocasionar directamente un consumo de factores de la coagulación y una coagulación intravascular (Cheville, 1994). Además, las aflatoxinas por irritación directa ocasionan efectos dermonecroticos, tales como ulceración y necrosis oral.

En el SNC los efectos agudos de "tembladeras" son producidos a través de las toxinas de los hongos *Penicillium* y *claviceps*; las cuales contienen ácido lisérgico (LSD) (Perusia *et al.*, 1997). McGavin *et al*; 2001, indican que muchos de los casos reportados con infecciones micóticas son ocurrencias aisladas en individuos inmunocomprometidos y son raras las infecciones donde están relacionados géneros tales como el *Aspergillus*, *Candida*, *Mucor*, puesto que ellos no tienen predilección por el SNC; McGavin, *et al*; 2001, Trigo F, 1998 indican que el consumo de alimento contaminado por hongo *Fusarium moniliforme* causa una enfermedad neurológica fatal en caballos, leucoencefalomalacia, con signos clínicos como depresión, somnolencia, presión de la cabeza contra objetos, deambular sin rumbo. Macroscopicamente hay comprometimiento de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales (lóbulos frontales y parietales) pero pueden también afectar sustancia blanca en el cerebro

y cerebelo. El daño en la sustancia blanca incluye edema, inflamación del cerebro, hay malacia gelatinosa amarilla y licuefacción. Microscópicamente, la sustancia blanca en tálamo, subtálamo, cerebelo, médula espinal y nervio trigémino es coagulada o licuificada con gran acumulación de neutrófilos y macrófagos. Se presenta edema perivascular, hemorragias perivasculares, vasos sanguíneos con leucocitos. Vasos sanguíneos degenerados o necróticos y algunos son infiltrados con neutrófilos, células plasmáticas, y eosinófilos. No son detectados trombos. Se presenta espongiosis e infiltración perivascular de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Cambios menos característicos incluyen edema e infiltrado perivascular en las leptomeninges y necrosis neuronal en la capa interna de la sustancia gris (McGavin, *et al*; 2001., Trigo F, 1998).

## HISTORIA CLINICA

Al laboratorio de Patología de la Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales de la Universidad de los Llanos (UNILLANOS), se remitió para necropsia el cadáver de un mono araña (*Ateles fusciceps robustus*) macho castrado, procedente del Bioparque "Los Ocarros". Como antecedente clínico se reportó por parte del Bioparque que el animal estaba decaído, inapetente, hipotérmico, con mucosas pálidas, deshidratado y presentaba dificultad para respirar. EXAMEN POSTMORTEM

## Hallazgos macroscópicos

Los principales hallazgos a la inspección externa fueron: estado de carnes disminuido, mucosas pálidas, pelaje opaco, cavidad oral con laceraciones bilaterales y gingivitis, placa bacteriana. A nivel mandibular presentaba restos de molares izquierdos, fístulas piógenas y crecimiento gingival aumentado (Fig. 1). Las tonsilas, ganglios mandibulares y axilares congestionados.

A la necropsia se observó mucosa traqueal ligeramente congestionada, los pulmones no colapsaron normalmente después de que el tórax fue abierto, la superficie de corte del pulmón con apariencia carnosa, congestionados, observándose en ellos edemas pulmonares y enfisemas en su superficie, diagnosticándose neumonía intersticial aguda. En el corazón se observó dilatación, congestión de las cuatro cámaras, en el hígado esteatosis y cirrosis, en intestino, enteritis hemorrágica necrótica, en riñón nefrosis hemoglobinúrica.



**Figura 1.** Cavidad oral con laceraciones bilaterales, gingivitis, placa bacteriana y resto de molar.

En la cavidad abdominal: hígado amarillento, con cambios necróticos en la porción apical lobular y una pequeña zona nodular de cicatrización (Figs. 2 y 3). La mucosa del píloro, intestino y colon congestionadas y focos necróticos en el colon, evidenciando una enteritis necrótica. El bazo presenta hemorragias equimóticas y petequiales, omento arborizado, vesícula biliar pletórica y ganglios mesentéricos caudales congestionados. En la cavidad pélvica, la corteza renal difusamente de color rojo café en forma radiada y en la médula coloración rojo café oscuro, diagnosticándose una nefrosis hemoglobinúrica. La vejiga urinaria pletórica con la mucosa congestionada.



**Figura 2.** Hepatomegalia, esteatosis y grasa icterica.

En las articulaciones se evidenció disminución del líquido articular sinovial en la articulación fémoro-tibio-rotuliana.

El diagnóstico presuntivo de necropsia es shock séptico compatible con intoxicación por aflatoxinas.

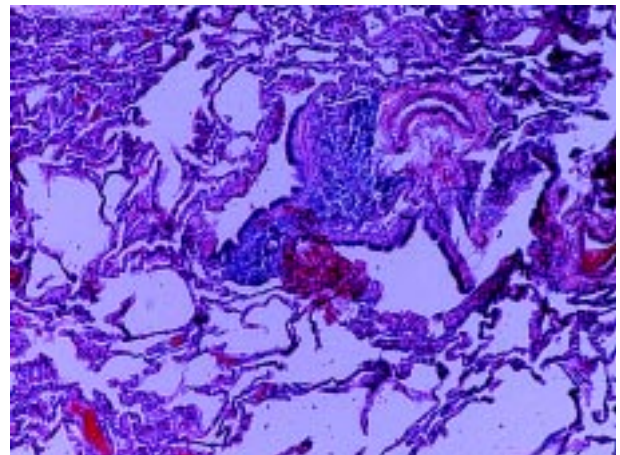
Después de realizada la necropsia se tomaron muestras para histopatología en formalina buferada de estómago, hígado, riñón, bazo, pulmón, corazón, intestino.



**Figura 3.** Hígado con una zona de fibrosis y cambios de coloración observándose necrosis hepática.

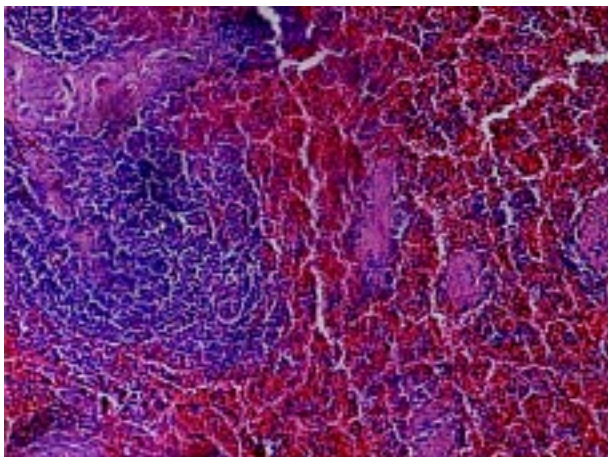
#### Hallazgos microscópicos

Todos los tejidos se procesaron con la técnica de rutina de inclusión en parafina con hematoxilina- Eosina (H-E) según el procedimiento dado en el Manual práctico de los fundamentos y técnicas en histología usado en el Laboratorio de Histopatología en Unillanos (Hernández J, 2004). Se procesaron varios cortes de tejido; los principales hallazgos fueron: Un pulmón ARDS y una neumonía de tipo intersticial o broncointersticial, con congestión alveolar, pigmentos de hemosiderina, infiltrado mononuclear peribronquial, periarterial, enfisema, fenómeno de enlodamiento en la microcirculación, antracosis, presencia de fibroblastos en el parénquima, y edema (Fig. 4).



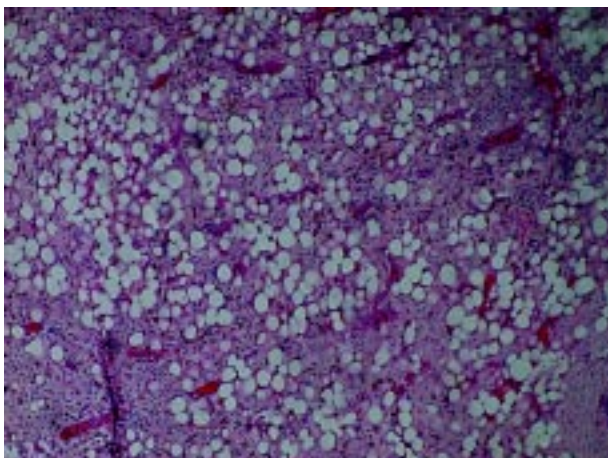
**Figura 4.** Pulmón 10 x, H-E. Se observa zonas enfisematosas, congestión en los vasos y la presencia de un exudado peribronquiolar de tipo mononuclear, Neumonía broncointersticial.

El bazo con una esplenitis supurativa con congestión de la pulpa roja, disminución de la pulpa blanca por depleción linfocitaria, e infiltrados de PLMN neutrofilos (Fig. 5).



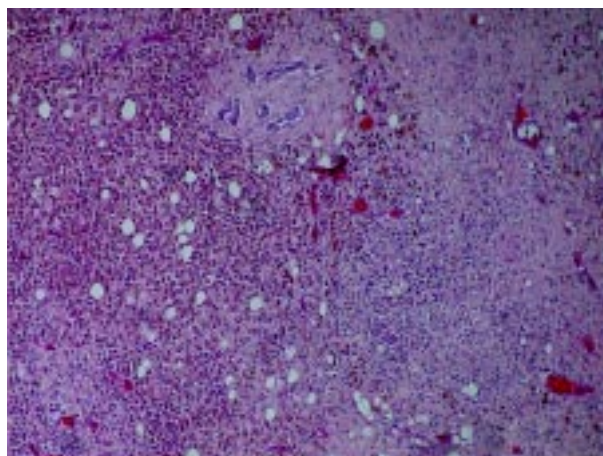
**Figura 5.** Bazo 10 x, H-E. Se observa congestión en la pulpa roja y depleción linfocitaria en la pulpa blanca, con la presencia de PLMN neutrofilos infiltrados. Esplenitis supurativa

El hígado con una esteatosis severa, hepatitis mononuclear, y cirrosis hepática lobular, con zonas de hemorragias multifocales, edema alrededor de vasos portales, fenómeno de enlodamiento en los pequeños vasos, presencia de lipofuccina, y cambios en los hepatocitos como: hepatocitos binucleados y megalocitosis, y una reacción de tipo ductular biliar (Figs. 6 y 7).



**Figura 6.** Hígado 10x, H-E. Esteatosis hepática severa.

En el intestino una enteritis de tipo hemorrágico con pérdida de la mucosa, hemorragias multifocales e infiltración de células inflamatorias y fibrina.



**Figura 7.** Hígado 10x, H-E. Esteatosis hepática, reacción ductular biliar y fibrosis.

En el corazón una miocarditis por la presencia de células inflamatorias y dilatación cardíaca presente con distensión de las fibras musculares.

El riñón con una glomerulitis supurativa mesangial y nefrosis hemoglobinúrica con hiper celularidad por la presencia de PLMN e infiltrado de células mononucleares en el glomérulo renal, disminución en el espacio de filtración glomerular, y destrucción de algunos glomérulos renales, proteína en los túbulos (albúmina), vacuolización tubular renal, por degeneración epitelial tubular y en el lumen tubular abundante material retráctil granular rojo café, de apariencia característica del componente hemo y hemorragias multifocales en la medula renal.

En el cerebro se observó meningoencefalitis mononuclear con activación de las células de microglia, gliosis, fenómenos de enlodamiento en la red vascular Terminal (RVT), infiltrados de mononucleares en espacios peri vasculares o de Virchow Robins tanto en meninges como en encéfalo.

En general se concluye la ocurrencia de shock séptico compatible con intoxicación con aflatoxinas caracterizado por esteatosis severa, hepatitis mononuclear y cirrosis hepática lobular, en el caso de las lesiones producidas por las aflatoxinas. La enteritis hemorrágica, miocarditis, glomerulitis supurativa mesangial, nefrosis hemoglobinúrica y meningoencefalitis mononuclear en estados de shock.

## DISCUSIÓN

En términos generales el animal con historia de consumo de concentrado y síntomas clínicos de hipotermia, mucosas pálidas e ictericas, deshidratación, dificultad para respirar, decaído, inapetente, bajo de peso, coincide con lo reportado por Carlyle *et al.*, 1996, donde en intoxicaciones subagudas y crónicas por aflatoxinas, los síntomas son disminución en la tasa de crecimiento y productividad con pérdida de peso (Smith *et al.*, 1992 citado por Hussein y Brasel, 2001). Los cambios patológicos macroscópicos producidos por la aflatoxina B<sub>1</sub> reportados por Perusia y Rodríguez., 1997, incluyen ictericia, petequias y equimosis difusas, gastroenteritis hemorrágica o catarral, edema de mesenterio. Hemorragias subcutáneas y subserosas; siendo así evidentes los hallazgos macroscópicos encontrados en el animal donde se presentaba una gastroenteritis hemorrágica, ictericia en la grasa, congestión y hemorragias en diferentes órganos de tipo petequial y equimótico, siendo compatible con una intoxicación por aflatoxinas.

Igualmente se halla concordancia en este caso con lo reportado por (Perusia y Rodríguez., 1997) donde en la forma aguda hay hepatomegalia. En la crónica, cirrosis con hígado pálido y duro, en este animal pudo apreciarse la hepatomegalia y en la zona apical lobular una pequeña zona de cirrosis.

Perusia y Rodríguez., 1997, reportan macroscópicamente en el hígado necrosis hemorrágica focal y cambios grasos, evidenciándose así en este animal donde en el hígado se presentaron cambios necróticos en la parte apical lobular siendo igualmente la coloración del hígado amarillenta, propia de hígado graso.

Perusia y Rodríguez., 1997 también reportan que en la forma crónica puede además presentarse ascitis, hidrotórax y edema de la pared de la vesícula biliar, sin embargo en este caso no se evidenció ninguna de ellas, puesto que era de evolución corta o subaguda.

Las alteraciones microscópicas están centradas en el hígado: necrosis hemorrágica hepática. Cambios grasos en casos agudos. Hiperplasia de los conductos biliares (Carlyle *et al.*, 1996, Hussein y Brasel, 2001) hacia la periferia del lobulillo hepático siendo esta una lesión constante para el caso de la aflatoxina B<sub>1</sub> (patognomónica), con mínima necrosis de hepatocitos en la forma subaguda o crónica (cuadro muy semejante al producido por alcaloides pirrolizidínicos) (Perusia y Rodríguez., 1997., McGavin, *et al.*; 2001, Hussein y Brasel, 2001 ). Las lesiones microscópicas del hígado de este caso corresponden a tipo subagudo con tendencia prolongada puesto que se presentan tanto cambios grasos como presencia de tejido fibroso eviden-

ciándose la reacción ductular biliar mencionada anteriormente.

En casos prolongados de aflatoxicosis hay extensas fibrosis interlobular y esto puede progresar hasta cirrosis (Perusia y Rodríguez., 1997) necrosis de hepatocitos, hiperplasia biliar y atipia de los hepatocitos (McGavin, *et al.*; 2001, Hussein y Brasel, 2001) siendo evidente con lo manifestado en el caso donde se presentó fibrosis apical lobular, cirrosis y reacción ductular o hiperplasia biliar.

Las modificaciones en los hepatocitos (vacuolización, cambio graso, pérdida del parénquima, picnosis) que llevan a la necrosis, generalmente se localizan en una parte del lóbulo hepático, dependiendo de la especie. Dichos efectos son periportales en patitos, gatos, ratas adultas, pavos, pollos y mono *Rhesus*, en la zona intermedia en los conejos y centrolobulillar en los cerdos, perros, cobayos y bovinos. En truchas y ratas hay necrosis difusa, acompañada con hemorragias en las ratas (Carlyle *et al.*, 1990; McGavin *et al.*, 2001), evidenciándose las mismas lesiones degenerativas en el hígado de este caso donde se observaron zonas de hemorragias multifocales, una vacuolización severa grasa o esteatosis, y cambios consistentes de una hepatitis necrótica, con el subsecuente reemplazo del tejido necrótico por tejido conjuntivo o de reparación.

En las intoxicaciones hepáticas por la toxina aflatoxina del hongo *Aspergillus flavus*, los hepatocitos están aumentados considerablemente de tamaño y es frecuente además que se destaquen por su marcada basofilia frente a células no afectadas, también puede duplicarse el número de los núcleos. La endomitosis (el núcleo se ha dividido sin que haya habido estrangulación del citoplasma) aumenta así mismo el tamaño de la célula (Kitt, T., 1985; Perusia y Rodríguez., 1997), evidenciándose tanto la megalocitosis, hepatocitos binucleados, por endomitosis, y cambios concordantes con hepatitis necrótica en los hepatocitos de este caso.

El hígado de este caso con una hepatitis mononuclear, esteatosis severa y cirrosis hepática lobular, y todos los cambios ocurridos en la microcirculación como fenómeno de enlodamiento, congestión y presencia de lipofuccina, infiltrado mononuclear, edema en vasos portales, coincide con los cambios ocurridos durante la tercera fase de "shock", reportado por Kitt, 1985.

Perusia y Rodríguez, 1997, reportan que los riñones de los bovinos afectados de aflatoxicosis son amarillentos, con su grasa perirenal muy blanda (degeneración nutricional de la grasa) sin embargo no fue evidente en este caso.

Los riñones presentaron macroscópicamente una nefrosis hemoglobinúrica concordando con lo reportado por McGavin *et al.*, 2001; que determina que los riñones hipoperfundidos complicados por hemoglobinuria y mioglobinuria conducen necrosis isquémica tubular, y que en animales exóticos o animales silvestres se presenta una miopatía por captura, donde las concentraciones de mioglobina y hemoglobina son aumentadas y esos productos pasan dentro del filtrado glomerular produciendo concentraciones aumentadas en tubulos renales causando nefrosis hemoglobinúrica o nefrosis mioglobinúrica, igualmente un animal en estado de shock o severa anemia presentan grandes concentraciones de hemoglobina o mioglobina en el filtrado glomerular pudiendo aumentar la necrosis tubular, como resultado de isquemia renal (McGavin *et al.*, 2001).

En los casos de aflatoxicosis equina (Perusia y Rodríguez., 1997), se menciona cambios degenerativos difusos en las fibras miocárdicas y malacia focal en hemisferios cerebrales (McGavin *et al.*, 2001); de la misma forma en los equinos, Trigo, F., 1988, reporta que en el SNC desde el punto de vista microscópico, se presenta edema, hemorragias en el tálamo, subtálamo y cerebelo, así como en médula espinal y nervio trigémino. Además se presenta espongirosis e infiltración perivascular de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (McGavin *et al.*, 2001). Igualmente en el caso en el cerebro, hubo activación de las células de microglia, gliosis, fenómenos de enlodamiento en la red vascular Terminal (RVT), infiltrados de mononucleares en espacios perivasculares o de Virchow Robins tanto en meninges como en el encéfalo, siendo una meningoencefalitis mononuclear, coincidiendo en parte con lo reportado por Kitt, 1985; Trigo, 1988; Perusia y Rodríguez., 1997, McGavin *et al.*, 2001, sin embargo en el caso que es compatible con aflatoxicosis, no fueron observadas zonas de reblandecimiento o malacia, aunque si hubo la gliosis e infiltración perivascular de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.

Kitt, 1985, determinó que los procesos hemodinámicos pueden causar también la lesión endotelial o al menos la favorecen de forma esencial. Así, el retardo de la corriente sanguínea; como se observa en las excitaciones del sistema nervioso vegetativo o en la última fase de "shock", y además en el enfriamiento y las quemaduras, contribuye a que se produzca dicha lesión después de la pre-estasis. Entonces sobreviene un estado hipóxico con trastornos del equilibrio iónico y acumulación de residuos metabólicos especialmente de ácido láctico. Esta acidosis altera el potencial electrostático del endotelio y da origen a la rigidez de la membrana de los eritrocitos y, en consecuencia, a la labilidad de la suspensión de la sangre. Ésta causa finalmente el

fenómeno de enlodamiento al aumentar la tendencia a la detención del curso de la corriente. En el caso en diferentes órganos se observa éste fenómeno de enlodamiento en la microcirculación, junto con cambios circulatorios como congestión y hemorragias llevándonos a pensar que el animal cursó la tercera fase de shock que es irreversible y fatal.

En el pulmón de este caso se presenta el estado de "shock" o pulmón ARDS caracterizado por presentar edema alveolar, microtrombos o fenómeno de enlodamiento en la microcirculación e hiperemia pasiva (Kitt, T., 1985; McGavin, *et al.*; 2001) El Pulmón ARDS o pulmón de shock, (síndrome de distrés respiratorio agudo), es un daño alveolar difuso que resulta de lesiones ocurridas en órganos distantes, de enfermedades sistémicas generalizadas, o lesión directa al pulmón. Algunas de las entidades conocidas de enfermedad para iniciarse el ARDS son la sepsis y los múltiples traumas, aspiración de contenido gástrico, calentamiento extensivo, y pancreatitis. Todas esas condiciones provocan "macrófagos hiperreactivos" para generar por sí mismos cantidades de citoquinas principalmente TNF-a y neutrófilos estacionados en los capilares pulmonares para liberar enzimas y radicales libres, causando así daño alveolar y endotelial difuso y un edema pulmonar fulminante (McGavin *et al.*, 2001). Macroscópicamente en este caso los pulmones presentaron neumonía intersticial aguda puesto que no colapsaron normalmente después de que el tórax fue abierto, la superficie del pulmón con apariencia carnosa, con edemas pulmonares y enfisemas en su superficie, congestionados, antracosis en el lóbulo diafragmático por contaminación ambiental y un área de necrosis. Histológicamente fue hallado un pulmón ARDS, y una neumonía de tipo intersticial o broncointersticial con congestión alveolar pulmonar, infiltrado mononuclear peribronquial, peri arterial, ruptura alveolar, fenómeno de enlodamiento en microcirculación, antracosis, pigmentos de hemosiderina, presencia de fibroblastos, y edema.

En general se concluye la ocurrencia de shock séptico compatible con intoxicación por aflatoxinas, caracterizado por esplenitis supurativa, esteatosis severa, hepatitis mononuclear y cirrosis hepática lobular, en el caso de las lesiones producidas por las aflatoxinas. La enteritis hemorrágica, miocarditis, glomerulitis supurativa mesangial, nefrosis hemoglobinúrica y meningoencefalitis mononuclear en estados de shock.. Siendo evidentes la degeneración y la necrosis en hígado en la zona centrolobular, bien por acción de tóxicos compatibles con las aflatoxinas o por efectos del shock mismo, todo debido al daño endotelial y a la coagulación intravascular diseminada (CID). Igualmente la congestión en tracto gastrointestinal (TGI) con hemorragias en su mucosa.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrew R. Carcinogen-DNA adducts as a biomarker for cancer risk *Mutation research xxx*, 2006
- Babunmi E., Thabrew I., Bassir O. Aflatoxin induced coagulopathy in different nutritionally classified animal species. *World Rev. Nutr. Diet* 34, 161–181, 1997 citado por HUSSEIN H, BRASEL J. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology* 167: 101–134, 2001.
- Carlyle T, Duncan R, King, N. 1996. Veterinary Pathology. 6ª edition. Lippicott Williams & Wilkins. Printed in United States of America ok
- Carlyle T, Duncan R. 1990. Patología Veterinaria. Editorial Hemisferio Sur, S. A. Buenos Aires.
- Cheville, N, 1994. Introducción a la Anatomía Patológica Patológica General Veterinaria. Editorial Acribia, S. A., Zaragoza (España).
- Foster P, Eisenstadt E, Miller J.: Base substitution mutations induced by metabolically activated aflatoxin B1. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 80, 2695 - 2698, 1983 citado por Hussein H., Brasel J. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology* 167: 101 - 134, 2001.
- Hernández J. Manual Práctico de los Fundamentos y Técnicas en Histoquímica . Facultad de Ciencias Agropecuaria y Recursos Naturales. Escuela de Medicina Veterinaria Unillanos, 2004
- Hussein H, Brasel J. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology* 167: 101–134, 2001.
- Kitt T. 1985. Tratado de Anatomía Patológica General. Editorial Labor, S. A. Calabria, Barcelona.
- McGavin D, Carlton W, Zachary J. 2001 Thomson´s Special Veterinary Pathology. 3ª Edition .Mosby, Inc. An Affiliate of Elsevier. Printed in the United States of America.
- Newberne J, Bailey W, Sheibold, H. Notes on a recent outbreak and experimental reproduction of hepatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 127: 59- 62, 1955 citado por Carlyle T, Duncan R, King, N. 1996. Veterinary Pathology. 6ª edition. Lippicott Williams & Wilkins. Printed in United States of America.
- Perusia O, Rodríguez R. 2001 Micotoxicosis. *Rev Inv Perú*; 12 (2): 87- 97.
- Seibold H, Bailey W. 1954. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 121: 201- 206, 1952 Citado por *Exo. Med.* 150: 950- 964. Citado por Carlyle T, Duncan R, King, N. 1996. Veterinary Pathology. 6ª edition. Lippicott Williams & Wilkins. Printed in United States of America.
- Shen H., Ong C, Shi C. Involvement of reactive oxygen species in aflatoxin B1-induced cell injury in cultured rat hepatocytes. *Toxicology* 99, 115–123, 1995 citado por Hussein H, Brasel J. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology* 167: 101–134, 2001.
- Smith E, Kubena L, Braithwaite R, Harvey R, Phillips T, Reine A. Toxicological evaluation of aflatoxin and cyclopiazonic acid in broiler chickens. *Poult. Sci.* 71, 1136–1144, 1992 citado por Hussein H, Brasel J. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology* 167: 101–134, 2001.
- Trigo T. Patología sistémica Veterinaria. 2ª edición. Interamericana, Mexico, D. F., 1998. ok
- Wang J, Groopman J. DNA damage by mycotoxins. *Mutat. Res.* 424, 167–181, 1999 citado por Hussein H, Brasel J. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology* 167: 101–134, 2001
- Wogan G, Newberne P. Dose-response characteristics of aflatoxin B1 carcinogenesis in the rat. *Cancer Res.* 27, 2370–2376. 1967 citado por Hussein H, Brasel J. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology* 167: 101–134, 2001.