

# Linfadenitis canina por *Cryptococcus neoformans*

Begoña Acosta<sup>1</sup>, Pablo Alvarez<sup>2</sup>, Soraya Deniz<sup>1</sup>, Luis Rodriguez<sup>3</sup>,  
Fernando Real<sup>1</sup> e Inmaculada Rosario<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Patología Animal, Facultad de Veterinaria de Las Palmas de Gran Canaria, <sup>2</sup>Clínica Veterinaria "San José", Las Palmas de Gran Canaria, y <sup>3</sup>Departamento de Histología y Anatomía, Facultad de Veterinaria de Las Palmas de Gran Canaria, España

## Resumen

Describimos un caso de criptococosis canina, que se manifestó con un síndrome febril, vómitos y diarreas, y linfadenitis bilateral en ganglios superficiales.

El estudio microbiológico e histopatológico de una biopsia de ganglio poplíteo, demostró la presencia de levaduras de unos 3 µm de diámetro, que fueron identificadas como *Cryptococcus neoformans*.

Treinta meses después de retirar la medicación el perro volvió a la clínica muy delgado y con síntomas nerviosos; los dueños deciden su eutanasia. Tras realizar la necropsia se toman muestras para su estudio microbiológico e histopatológico, ambas técnicas detectan a *C. neoformans* en médula, tejido del SNC y ganglios linfáticos.

## Palabras clave

*Cryptococcus neoformans*, Linfadenitis canina, Ketoconazol

## Cryptococcal lymphadenitis in a dog

### Summary

We describe a case of canine cryptococcosis, the clinical symptoms were: feverish syndrome, vomiting and diarrhoeas and bilateral lymphadenitis in superficial lymph nodes.

Microbiology and histopathology study of popliteal lymph node biopsy demonstrated the presence of round yeasts of some 3 µm of diameter, which we identified as *Cryptococcus neoformans*.

Thirty months after suspending the medication the dog returned to the surgery; the dog was very thin and it had nervous symptoms; the owners decided it upon euthanasia. After carrying out the necropsia we take samples for their microbiology and histopathology study, both techniques detect to *C. neoformans* in marrow, SNC tissue and lymph nodes.

### Key words

*Cryptococcus neoformans*, Canine lymphadenitis, Ketoconazole

La criptococosis es una enfermedad de etiología fúngica ampliamente diagnosticada; sin embargo, no existen descripciones previas de la misma en ninguna especie animal en las Islas Canarias.

Un Gran Danés de 2 años llegó a consulta presentando vómitos (matinales), diarreas, hipertermia de 40,5°C, extrema delgadez, anorexia y gran debilidad. A la inspección externa y palpación se observó, además, una linfadenitis bilateral afectando a ganglios superficiales: retrofaríngeos, poplíteos y preescapulares, pudiendo llegar

a medir dichos ganglios hasta 5-6 cm de diámetro (Figura 1); uno de los ganglios poplíteos drenaba al exterior un material cremoso. La analítica sanguínea detectó leucocitosis con desviación a la izquierda (18.150 leucocitos/µl con 14.890 neutrófilos/µl), tomando como valores de referencia 6.868-13.985 leucocitos/µl y 4121-10350 neutrófilos/µl.

Seguidamente se optó por anestesiarse al perro con Tilatamina HCl/zolacepan Zoletil (Laboratorio Virbac, Barcelona, España), dosis de 5 mg/Kg p v, vía intramuscular, con el fin de obtener una biopsia del ganglio poplíteo; posteriormente se le administró un antiinflamatorio no esteroideo (Flunixin Meglumine, "Finadyne oral", Schering Plough Animal Health Laboratory), dosis de 1 mg/Kg pv día, durante 3 días vía oral. A la espera de los resultados microbiológico e histopatológico se administró un preparado comercial de vitamina B12 y 1-(n-butilamino)-1-ac. Metilfosforoso (Catosal, Laboratorio Bayer, Barcelona, España), 6 ml diarios durante 6 días.

Una vez que la muestra llegó a nuestro laboratorio se procedió a realizar dos improntas, una fue teñida mediante la técnica de Gram y la otra mediante Ziehl Neelsen; en ambas solo se pudieron observar levaduras redondeadas cuyo diámetro oscilaba entre 3 y 20 µm de diámetro, a partir de las cuales se proyectaban blastosporas uni, bi y multipolares.

### Dirección para correspondencia:

Dra. Begoña Acosta  
Departamento de Patología Animal, Facultad de Veterinaria de Las Palmas de Gran Canaria,  
35416 Arucas, Las Palmas, España  
Tel: +34 28 454360; Fax: 34 28 451142;  
E-mail: bacosta@cicei.ulpgc.es

Aceptado para publicación el 28 de abril de 1999

Guardando las máximas condiciones de esterilidad se procedió a sembrar la muestra por duplicado en distintos medios de cultivos: agar sangre, agar Sabouraud tetraciclina y Mycobiotic agar. La incubación de las mismas se realizó a 37°C y a temperatura ambiente durante 10 días, tiempo en el que se observó crecimiento de colonias mucosas de color cremoso en agar sangre y Sabouraud, en ambas temperaturas. Un frotis de las mismas, utilizando como técnica de tinción el Gram, reveló que se trataba de levaduras redondas con blastosporas uni y multipolares. Tras realizar la tinción de cápsula con tinta china (de un cultivo envejecido), esta resultó positiva (Figura 2). Las colonias fueron resembradas en agar Guizotia e incubadas a 37°C; a los diez días se observó el crecimiento de colonias color café, la prueba de la ureasa dió positiva y la de los nitratos negativa. Mediante la utilización de galerías comerciales de identificación (API 20C Aux- Biomerieux) nuestra sospecha fue confirmada, identificándose *Cryptococcus neoformans*.

En este momento el test de látex no pudo ser aplicado en muestras clínicas, pues era el primer caso de criptococosis que se diagnosticaba en nuestras islas, y carecíamos del mismo.

Las lesiones consistieron en granulomas bien definidos, conteniendo algunas levaduras, macrófagos, neutrófilos, linfocitos (Figura 3) y una cápsula fibrosa. En algunas zonas se observaron células multinucleares gigantes (Figura 4). Las levaduras de 5 a 15 µm de diámetro se tiñeron con ácido Periódico de Schiff.

Se instauró rápidamente un tratamiento etiológico y sintomático apropiado, si bien tuvimos que optar por un antifúngico bien tolerado en tratamientos prolongados; este se mantuvo tras su confirmación. Consistió en la administración de ketoconazol (Ketoisdin Tabletado, Laboratorio ISDIN, Barcelona, España), 40mg/Kg pv /día, durante tres meses vía oral; a la par se administró glicofosfopeptical (Inmunoforon, Laboratorio Cantabria, Santander, España), 500 mg dos veces al día, durante 14 días vía oral; es un estimulante de las defensas prescrito normalmente en casos de neoplasias y enfermedades infecciosas en los que se requiere estimular el mecanismo de respuesta celular.

Tres meses después se logró una completa normalización del animal, se observó un aumento de peso, buen apetito, desaparición de vómitos y diarreas, reducción del tamaño de todos los ganglios hasta la normalidad, e incluso los parámetros sanguíneos volvieron a la normalidad, el test de látex (cualitativo 1/1) en suero resultó negativo (Boehringer Igelheim). No obstante se decidió mantener el tratamiento con ketoconazol durante otros seis meses, si bien la dosis fue reducida a la mitad. Transcurrido este período y tras observar que todo seguía normal se decidió retirar definitivamente el tratamiento.

Al año y medio de finalizado el tratamiento, el animal volvió a consulta con síntomas nerviosos, los dueños deciden su sacrificio, tras la necrosis se detectó que se trataba de una revivida, al demostrarse mediante técnicas histopatológicas y microbiológicas la presencia de criptococos en médula, SNC y ganglios linfáticos en general.

El Gran Danés y el Doberman Pinscher son razas caninas en las que la criptococosis se ha diagnosticado con mayor frecuencia [1], si bien ha sido diagnosticada en muy diversas razas. El contagio se realiza habitualmente vía respiratoria, habiéndose incluso aislado de fosas nasales de perros asintomáticos [2]; nuestro animal no tenía manifestaciones respiratorias, desconocemos si el criptococo hubiera podido ser aislado de la mucosa nasal. Ocasionalmente se han descrito casos de linfadenomegalia [1,3-5]. Malik en 1995 describió un caso con vómitos y



Figura 1. Linfadenomegalia localizada en ganglios retrofaringeos y pre-escapular.

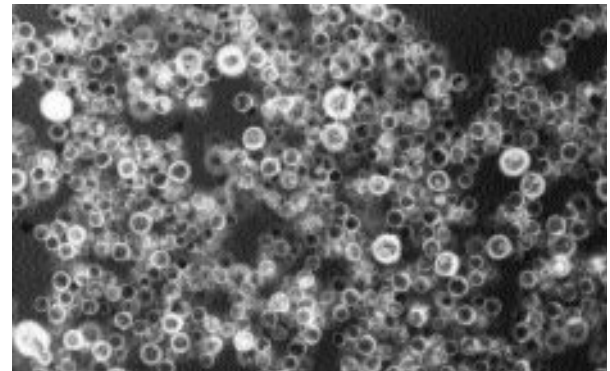


Figura 2. Cápsulas de *Cryptococcus neoformans* sin teñir. Tinción de cápsulas con tinta china (1000X).

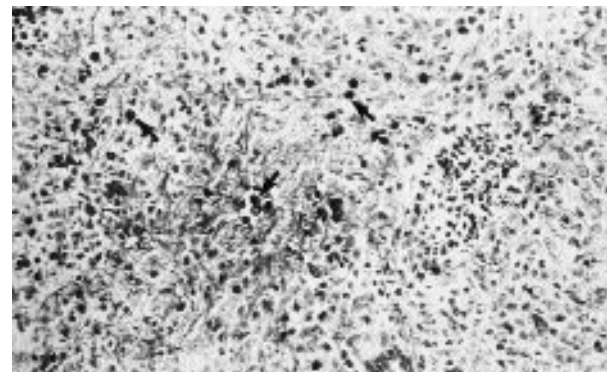


Figura 3. Micrografía mostrando un granuloma con unos pocos criptococos, rodeado por macrófagos neutrófilos y linfocitos (PAS, 100X).

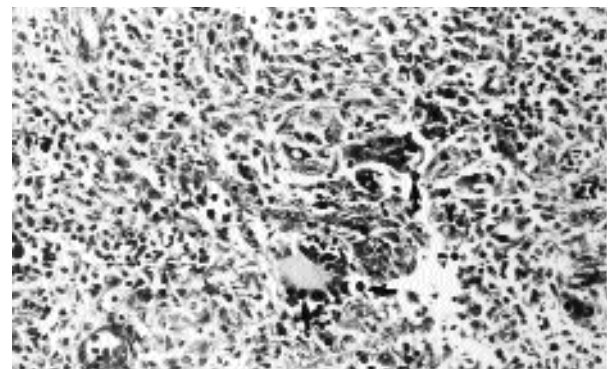


Figura 4. Micrografía mostrando granulomas con células gigantes rodeadas por criptococos (PAS, 100X).

afección de ganglios mesentéricos, con descarga nasal. El criptococo no pudo ser aislado de muestra nasal. Cuenta el dueño de nuestro animal como su perro unas semanas antes de enfermar se comió una paloma; el aislamiento de *C. neoformans* del buche de paloma ha sido descrito en múltiples ocasiones [6], si bien no se describe el contagio oral, el animal podría haber tenido alguna herida en la mucosa bucal, quizás provocada por alguna esquirola ósea de la paloma.

Es normal que esta afección fúngica se acompañe por un cuadro de leucocitosis y neutrofilia con desviación a la izquierda [4], así como de anorexia y síndrome febril [4,5,7]. Resulta habitual la localización de los criptococos a nivel del tejido del SNC [8-13].

Otras localizaciones posibles son: ocular [1,11], respiratoria [1,4,14], nasal [1,15,16], úlceras cutáneas [1,7,15,17], vasos sanguíneos [18], ósea [1,19,20], e incluso sistémica [17,21-23].

En el tratamiento etiológico de esta enfermedad pueden resultar efectivos distintos antifúngicos [24]; entre estos el ketoconazol ocupa un lugar a tener en cuenta, bien solo o asociado con otros agentes antifúngicos, además de ser bien tolerado en tratamientos prolongados [1,3,19,25]. Este tratamiento debe ser continuado hasta que se llegue a un diagnóstico totalmente negativo utilizando distintas técnicas diagnósticas, y aún así, pueden surgir recidivas [25-27] tal como ha ocurrido en este animal el cual se consideró clínicamente curado.

## Bibliografía

1. Malik R, Dill-Macky E, Martin P, Wigney DI, Muir DB, Love DN. Cryptococcosis in dog: retrospective study of 20 consecutive cases. *J Med Vet Mycol* 1995; 33:291-297.
2. Malik R, Wigney DI, Muir DB, Love DN. Asymptomatic carriage of *Cryptococcus neoformans* in the nasal cavity of dogs and cats. *J Med Vet Mycol* 1997; 35:27-31.
3. Faugere B, Dunan S, Hulin JB, Sardou MJ, Quilici M. A case of cryptococcosis in a dog. *Bull Soc Francaise de Mycologie Médicale* 1987; 16:321-324.
4. Lichtensteiger CA y hilf le. Atypical cryptococcal lymphadenitis in a dog. *Vet Path* 1994; 31:493-496.
5. Gaag I-Van-Der, Niel MHF-Van, Belshaw BE, Wolvekamp WTC, Van-Der-Gaag I, Van-Niel MHF. Gastric granulomatous cryptococcosis mimicking gastric carcinoma in a dog. *Vet Quart* 1991; 13:185-190.
6. Hermoso M, Miranda A, Perea AJ, et al. Criptococosis en paloma I. Frecuencia de portadores en buche en el área urbana de Córdoba 1987; 4:121-127.
7. Mendoza L, Urbina A, Velasquez J. Cryptococcosis in a dog. *Ciencias Vet Costa Rica* 1987; 9:125-126.
8. Palmer A, Herrtage M, Kaplan W. Cryptococcal infection of the central nervous system of a dog in the United Kingdom. *J Sm Anim Pract* 1981; 22:579-586.
9. Pal M, Mehtra BS. Studies on the occurrence of cryptococcal meningitis in small animals. *Mykosen* 1985; 28:607-611.
10. Roehe PM, Pianta C. *Cryptococcus neoformans* (asexual form) as the cause encephalitis in a dog. *Arquivos da Faculdade de Veterinaria UFRGS* 1985; 13:23-27.
11. Jergens AE, Wheeler CA, Collier LL. Cryptococcosis involving the eye and central nervous system of a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189:302-304.
12. Cook JR, Evinger JV, Wagner LA. Successful combination chemotherapy for canine cryptococcal meningoencephalitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991; 27:61-64.
13. Ham L Van, Maenhout T, Devriese L, Vroey C, Van-Ham L, DE-Voroy C. Cryptococcal meningoencephalitis in a dog in Belgium. *Vlaams-Diergeneeskunde, Tijdschrift* 1992; 5:157-160.
14. Browning JW, Montgomery J. Cryptococcosis in a dog. *Aust Vet J* 1981; 57:4 202.
15. Corazza M, Mancianti F, Bizzeti M, Buonaccorsi A. Canine cryptococcosis: case report. *Obiettivi-e-Documenti-Veterinari* 1991; 2:45-47.
16. Wolf AM. Fungal diseases of the nasal cavity of the dog and cat. *Vet Clin Am Sm Anim Pract* 1992; 22:1119-1132.
17. Rosychuk RAW, White SD. Systemic infectious diseases and infestations that cause cutaneous lesion. *Vet Med* 1991; 86:164-181.
18. Kock ND, Lane EP, Rowbotham F, Pawandiwa A, Hill FWG. Concurrent systemic cryptococcosis and haemangiosarcoma in a dog. *J Comp Path* 1991; 104: 117-120.
19. Rebhun WC, Edwards NJ. Cryptococcosis involving the orbit of a dog. *Vet Med Sm Anim Clin* 1977; 72:1447-1450.
20. Buracco P, Gallo MG. An apparently primary *Cryptococcus neoformans* infection of the bone in a dog. *Vet Cremona* 1989; 2:99-106.
21. Mason GD, Labato MA, Bachrach A. Ketoconazole therapy in a dog with systemic cryptococcosis. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195:954-956.
22. Mutinelli F, Gallo P, Donati m R. Systemic mycoses of the cat and the dog. *Summa* 1986; 3:213-219.
23. Stampley AR, Barsanti JA. Disseminated cryptococcosis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1988; 24:17-21.
24. Greene CE. Cryptococcosis. En: Medleau L, Barsanti JA (Eds.) *Infection diseases in the dog and the cat*. Philadelphia, WB Saunders, 1990: 687.
25. Noxon JA, Monroe WE, Chinn DR. Ketoconazole therapy in canine and feline cryptococcosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1986; 22:179-183.
26. Richardson RC, Jeager LA, Wigle W. Treatment of systemic mycoses in dog. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 183:335.
27. Malik R, McPetrie R, Wigney DI, Craig AJ, Love DN. A tatec cryptococcal antigen agglutination test for diagnosis and monitoring of therapy for cryptococcosis. *Aust Vet J* 1996; 74:358-364.