

LINFADENITIS CASEOSA EN PEQUEÑOS RUMIANTES: CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

CASEOUS LYMPHADENITIS IN SMALL RUMINANTS: CHARACTERIZATION OF THE DISEASE

Jaimes-Gonzalez, M. G.,^{1,2} Rodríguez-Domínguez, M. C.,¹ Velazquez-Ordoñez, V.,^{1,2} Sánchez-Aparicio, P.,¹ Recillas-Morales, S.,¹ Montes De Oca- Jiménez, R.^{1,2}

¹ Universidad Autónoma del Estado de México, México.

² Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías, México.

[✉] Autor de correspondencia: romojimenez@yahoo.com

RESUMEN

La Linfadenitis caseosa (LAC) es una enfermedad de origen bacteriano que afecta a pequeños rumiantes de todo el mundo; sus formas de presentación son cutánea y visceral. La forma cutánea se caracteriza por el desarrollo de abscesos en los nódulos linfáticos superficiales y la forma visceral por la formación de abscesos en órganos internos como pulmón, hígado y riñón. La LAC provoca el deterioro progresivo de la condición física de los animales, y afecta negativamente la producción de carne, leche y lana. El objetivo de la presente revisión bibliográfica es realizar una breve descripción de la LAC en ovejas y cabras. Se realizó una búsqueda bibliográfica de trabajos dirigidos al estudio de la LAC en el mundo. Se concluye que la LAC sigue siendo una enfermedad prevalente en el mundo, los medios diagnósticos han evolucionado de manera paralela al desarrollo de la tecnología encontrándose ahora pruebas altamente sensibles y específicas; sin embargo, en cuanto a la vacunación continúan los esfuerzos para la generación de biológicos que confieran protección al 80% del rebaño.

Palabras clave: Linfadenitis caseosa, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, nódulos linfáticos, pequeños.

Abstract

Caseous lymphadenitis (CLA) is a disease of bacterial origin that affects small ruminants worldwide; it has two forms of presentation: cutaneous and visceral. The cutaneous form is characterized by the development of abscesses in the superficial lymph nodes and the visceral form by the formation of abscesses in internal organs such as lung, liver and kidney. LAC causes progressive deterioration of the physical condition of the animals, and negatively affects the production of meat, milk and wool. The objective of the present literature review is to give a brief description of LAC in sheep and goats. A bibliographic search of works on the study of LAC in the world was carried out. It was concluded that LAC continues to be a prevalent disease in the world, the diagnostic means have evolved in parallel to the development of technology, finding now highly sensitive and specific tests; however, in terms of vaccination, efforts continue for the generation of biologicals that confer protection to 80% of the flock.

Key words: Caseous lymphadenitis, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, lymph nodes, small ruminants.

INTRODUCCIÓN

En ovinos y caprinos la infección por *Corynebacterium pseudotuberculosis ovis* conduce al desarrollo de lesiones piogranulomatosas en nódulos linfáticos superficiales y en órganos internos como pulmón, hígado y riñón, esta enfermedad se denomina Linfadenitis caseosa (Pointon et al., 2019). El potencial patógeno del agente se ve favorecido por la presencia de factores de virulencia determinantes para el desarrollo de la enfermedad en el hospedero. La identificación de moléculas que participan en la adhesión, invasión, colonización, propagación dentro del huésped y evasión del sistema inmunológico, es esencial para comprender los mecanismos de patogenicidad de este agente (Soares et al., 2013). El principal factor de virulencia de *C. pseudotuberculosis* es la fosfolipasa D codificada por gen *pld*, promueve la degradación de la esfingomielina de las membranas de las células endoteliales del punto de infección y de los macrófagos, contribuyendo a la diseminación regional y sistémica de la bacteria (Rodríguez et al., 2021).

LAC se transmite por contacto directo, los animales infectados pueden eliminar la bacteria a través de la ruptura de abscesos. La infección inicia por la entrada del agente a través de heridas en la piel o mucosas, ocasionadas durante las prácticas de manejo como la esquila, corte de cola, y marcaje de orejas. La transmisión por aerosol es posible porque los animales con lesiones pulmonares pueden eliminar el patógeno a través del aire exhalado (Ruiz et al., 2020; Windsor, 2011). Posteriormente se disemina por vía hematológica y linfática comenzando el desarrollo de abscesos en los nódulos linfáticos más cercanos al sitio de infección. Las lesiones primarias presentan infiltración masiva de fagocitos (principalmente polimorfonucleares neutrófilos), esta fase corresponde a un proceso inflamatorio caracterizado por los signos clásicos de la reacción inflamatoria aguda como edema y elevación de la temperatura (Varela et al., 2018; Vilaplana et al., 2020). Microscópicamente los abscesos tienen un centro de necrosis licuefactiva, rodeados de tejido conectivo con fuerte infiltrado de células inflamatorias mononucleares y polimorfonucleares neutrófilos; puede tener diversas capas de infiltrado inflamatorio mixto y proliferación de tejido conectivo, lo que le confiere, al corte transversal un aspecto de "aros de cebolla" (Khanamir et al., 2023). Los abscesos en órganos parenquimatosos como el hígado, riñón, pulmón e inclusive en la glándula mamaria inician como lesiones piogranulomatosas y progresan a lesiones abscedativas (Torky et al., 2023). El tamaño de los abscesos es variable, oscilando entre 1 y 15 cm, con un promedio de 4,6 cm (Khanamir et al., 2023). La dureza del absceso

depende del tiempo de evolución y del grado de proliferación de tejido conjuntivo fibroso que constituye la cápsula del absceso. LAC conduce al deterioro progresivo de la condición física, un estudio reportó que el 80% de animales afectados presentaron una puntuación baja de condición corporal (<2), y el 23,13% presentaban anemia leve (Ruiz et al., 2020); por ello constituye una de las principales causas de eliminación de ovejas y cabras (O'Hara et al., 2021). La presentación visceral dificulta el diagnóstico, debido a la falta de signos clínicos aparentes, permitiendo que la enfermedad se propague dentro de los rebaños y entre ellos (Costa et al., 2020).

Dentro de las estrategias de prevención y control destacan el aislamiento de los animales clínicamente enfermos, el sacrificio y la vacunación de los rebaños (Yitagesu et al., 2020). El objetivo de la presente revisión bibliográfica fue recopilar información sobre LAC en el mundo. Considerando que el conocimiento y la divulgación sobre la presentación y diagnóstico de LAC contribuye a su oportuna detección por los productores, técnicos, médicos veterinarios zootecnistas y estudiantes interesados en la temática.

REVISIÓN DE LITERATURA

Linfadenitis caseosa

La Linfadenitis caseosa (LAC) es una enfermedad de distribución mundial que impacta negativamente en las unidades de producción ovinas y caprinas; el agente causal es la bacteria *Corynebacterium pseudotuberculosis* (*C. pseudotuberculosis*) biovar *ovis* (Dorella et al., 2006). *C. pseudotuberculosis* biovar *ovis* es un cocobacilo grampositivo (figura 1A), no esporulado, anaerobio facultativo que se aísla en medio de cultivo agar sangre (figura 1B) y presenta un mayor crecimiento en medio de cultivo líquido infusión cerebro corazón (BHI) (figura 1C). El tamaño de la bacteria varía de 0.5 µm a 0.6 µm de amplitud y 1.0 µm a 3.0 µm de longitud. Tiene la capacidad de crecer en anaerobiosis, degradar la galactosa, maltosa, L-y D-arabinosa y glucosa sin la producción de gas (Hussain et al., 2017). Por su capacidad de reducir nitratos se clasifica en dos biovars, aquellos que muestran la reducción de nitrato positiva corresponden al biovar *equi* y los aislamientos en los que se aprecia una reducción de nitrato negativa son identificados como biovar *ovis* (Schlicher et al., 2021).

Figuras 1A. *C. pseudotuberculosis* tinción de Gram con objetivo 100X. 1B. Crecimiento de *C. pseudotuberculosis* en placas de agar sangre. 1C. Crecimiento de *C. pseudotuberculosis* en tubos de BHI.



Fuente: Elaboración propia.

Corynebacterium pseudotuberculosis se ha aislado de productos lácteos como quesos frescos y maduros producidos a partir de leche no pasteurizada de ovejas y cabras (Langova et al., 2022), lo que representa un foco de infección para los humanos.

LAC cursa de manera crónica con dos formas de presentación cutánea y/o visceral (Yitagesu et al., 2020). La forma de presentación más común es la visceral seguido de la cutánea; mientras que un bajo índice de animales suele presentar una combinación de ambas formas clínicas (Ruiz et al., 2020). En un estudio realizado en una granja de cabras en Brasil el 74.57% (129/173) presentó un estado clínico asintomático y el 11.56% (20/173) signos clínicos característicos de LAC; el resto de los animales analizados fueron negativos a las pruebas serológicas (Nicoletti et al., 2023). Por otro lado, se han considerado factores de riesgo asociados a la incidencia de LAC, el sexo y la edad; siendo las hembras y los corderos recién nacidos quienes presentan mayores probabilidades de infección en comparación con los machos adultos. Estos resultados se asocian a la escasa inmunidad de los animales jóvenes y una prolongada permanencia de las hembras en los rebaños (Yitagesu et al., 2020).

La prevalencia real de LAC está subestimada, debido a que no es una enfermedad de declaración obligatoria. De acuerdo con estudios recientes en Irak, las tasas de prevalencia de *C. pseudotuberculosis* en ovejas y cabras fueron del 0,94% y 1,93%, respectivamente (Khanamir et al., 2023), en Etiopia se ha reportado una prevalencia de 18,8% (Yitagesu et al., 2020) y Portugal 34% (Costa et al., 2020). Por otro lado, México, Suiza y China han logrado la caracterización molecular de aislados provenientes de ovejas y cabras (Varela et al., 2018; Schlicher et al., 2021; Zhou et al., 2019).

Sinología de la infección

LAC puede cursar dos formas clínicas: la externa también descrita como cutánea (figura 2), caracterizada por el desarrollo de abscesos en los nódulos linfáticos superficiales o en el tejido subcutáneo (Yitagesu et al., 2020). Se ha descrito el nódulo linfoide retrofaríngeo como el sitio de infección más frecuente; el nódulo linfoide pre-escapular y mamario también suelen verse comprometidos con frecuencia (Ruiz et al., 2020). En la manifestación visceral, se observa la formación de abscesos en los nódulos linfáticos mediastínicos y otros órganos como pulmón, hígado, riñón y glándula mamaria (Torky et al., 2023). Los nódulos linfáticos afectados pueden revelar diferencias de texturas incluido: pus espeso, diversos signos caseonecroticos y masas calcificadas. La presentación laminar o de aro de cebolla es más común en ovinos, mientras que los caprinos suelen presentar abscesos con pus espeso y caseificación (Khanamir et al., 2023).

Figura 2. Oveja pelifolk con Linfadenitis caseosa cutánea en región submandibular izquierda.



Fuente: Fotografía de los autores.

Diagnóstico de LCA en el rebaño

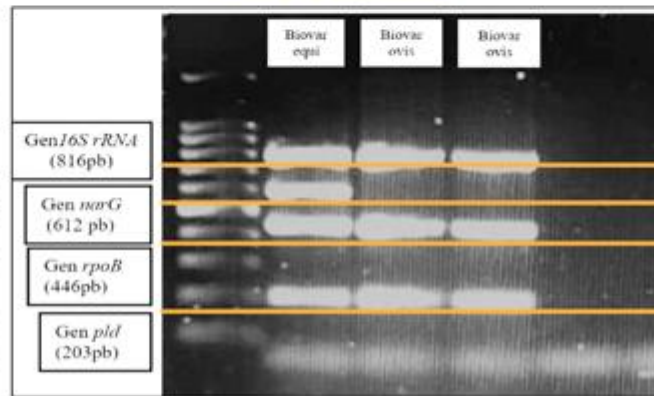
El diagnóstico de LAC se basa principalmente en la identificación de abscesos en nódulos linfáticos externos, animales con baja condición corporal y un exhaustivo examen clínico con especial atención en el sistema respiratorio (Ruiz et al., 2020). Una vez identificados los animales sospechosos deben ser separados para evitar la propagación (Burmaway and Brundage, 2021). La identificación y aislamiento de *C. pseudotuberculosis* se logra de manera exitosa en medios sólidos bajo condiciones de anaerobiosis durante 24 a 48 horas a 37 °C. Se han cultivado muestras de abscesos (pus) en distintos medios prefabricados como agar sangre, agar MacConkey, agar ácido naladixico de Columbia y agar sal de manitol. Sin embargo, se obtiene crecimiento de colonias puras color blanco amarillento, opacas, α -hemolíticas y convexas en agar sangre y agar ácido naladixico Columbia (Terab et al., 2021). Respecto a la identificación molecular la técnica de

PCR suele ser la más utilizada buscando la amplificación de fragmentos de los genes *16S rRNA*, *pld*, *rpoB* y *narG* (Almeida et al., 2017) (figura 3). Los exámenes serológicos como el ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) también suele ser común, por su alta especificidad del 98.7% y sensibilidad del 91% (Barral et al., 2019; Sting et al., 2022). Otros autores señalan la identificación de *C. pseudotuberculosis* mediante las características coloniales, examen microscópico, y la identificación bioquímica mediante las pruebas de catalasa, ureasa, reducción de nitrato, licuefacción de gelatina y la prueba negativa de lactosa (Galvão et al., 2017; Torky et al., 2023). El sistema API coryne es un conjunto de pruebas ampliamente utilizado para la clasificación bioquímica de *C. pseudotuberculosis*, permite diferenciar entre 49 especies de bacterias coryneformes, contiene 20 pruebas, 11 enzimáticas y 8 de utilización de hidratos de carbono (Almuzara et al., 2006; Varela et al., 2018). Además de la identificación bioquímica y molecular, la secuenciación genómica constituye una herramienta fundamental para el estudio de bacterias patógenas como *C. pseudotuberculosis*, específicamente para la identificación *in silico* de

genes relacionados con la virulencia y patogenicidad como el operón *fag* involucrado en la adquisición de hierro extracelular (Markova et al., 2024).

Otras bacterias pueden desarrollar abscesos en pequeños rumiantes, es por ello, que se deben considerar para un diagnóstico diferencial las siguientes: *Staphylococcus* sp., *Actinomyces pyogenes*, *Actinobacillus* sp., *Fusobacterium necrophorum*, *Streptococcus* sp. y *Enterococcus* spp. (Didkowska et al., 2020; Pénin et al., 2010).

Figura 3. Amplificación de genes por PCR cuádruplex para *Corynebacterium pseudotuberculosis* biovar ovis y biovar equi



Fuente: Elaboración propia.

Tratamiento antimicrobiano

Los abscesos en nódulos linfáticos superficiales deben ser drenados o retirados a través de cirugía y la inactivación del material purulento obtenido (Galvão et al., 2017). La sensibilidad antibiótica de aislamientos de *C. pseudotuberculosis* ha sido ampliamente estudiada, demostrando que los antibióticos más activos correspondieron a los grupos de cefalosporinas, gluco-péptidos, macrólidos, quinolonas y tetraciclinas. Mientras que los β -lactámicos y aminoglicósidos muestran menor actividad (Gallardo et al., 2019). Estos datos coinciden con los reportados por Abebe y Tessema en 2015, donde los aislados de *C. pseudotuberculosis* fueron sensibles a los antibióticos norfloxacin, tetraciclina y kanamicina; sin embargo, se observó resistencia frente a ampicilina y clindamicina. El tratamiento de la LAC con antibióticos de alta sensibilidad no es una alternativa, debido a que las bacterias permanecen protegidas dentro de los abscesos por la gruesa cápsula de tejido conectivo que las rodea (Gao et al., 2018).

Prevención y control

El control de LAC depende de la vacunación; sin embargo, la enfermedad puede persistir incluso después de periodos de vacunación (De Pinho et al., 2021). El desafío frente a esta problemática sanitaria es la generación de vacunas que confieran protección a más del 80% del rebaño. Recientemente se han logrado obtener de manera exitosa proteínas recombinantes como CP40 y PLD ambas considerados factores de virulencia de *C. pseudotuberculosis* y se postulan como candidatas a vacunas para su posterior desafío (Rodríguez et al., 2020). Otros factores de virulencia putativos de *C. pseudotuberculosis* (rNanH y rPknG) han sido evaluados como vacunas de subunidades recombinantes en el modelo murino, revelando mejores resultados; los ratones inmunizados con rNanH+saponina presentaron con una tasa de supervivencia del 60%, mientras que los inmunizados con rPknG + saponina una tasa de supervivencia del 20% (De Oliveira et al., 2020). La mayoría de las vacunas comerciales disponibles son formuladas por una combinación de antígenos de varios agentes patógenos, sin embargo, ninguna logra conferir protección total del rebaño, no impiden la infección, y presentan reacciones adversas con formación de abscesos cutáneos en el sitio de la inyección (Rodríguez et al., 2021). En México no existen biológicos comerciales contra la LAC, frente a este vacío el

Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pesqueras (INIFAP) desarrolló una bacterina - toxoide, con base en una cepa de *C. pseudotuberculosis* aislada en México. Fue evaluada en campo en los estados de Veracruz, Puebla y Yucatán, demostrando la disminución de prevalencia de la LAC de un 10% a un 1.5% en un lapso de dos años de iniciado el programa de vacunación (Murguía y Morales, 2017).

CONCLUSIONES

La Linfadenitis caseosa es una enfermedad que puede pasar desapercibida en ovejas y cabras, las afectaciones en órganos internos constituyen la forma de presentación más habitual dificultando el diagnóstico, volviendo a la enfermedad endémica dentro de los rebaños. LAC es la principal causa de eliminación de animales provocando importantes pérdidas económicas. La técnica de PCR es actualmente la prueba más utilizada para el diagnóstico de LAC. Por otro lado, a pesar de los esfuerzos para la identificación de candidatos vacunales, no se ha logrado obtener biológicos que confieran protección a más del 80% de los animales inoculados. Actualmente el estudio del agente etiológico de LAC se concentra en la evaluación de la respuesta inmune inducida por distintos factores de virulencia putativos de *C. pseudotuberculosis* e identificación de factores de virulencia.

REFERENCIAS

- Abebe, D. and Sisay Tessema, T. (2015). Determination of *Corynebacterium pseudotuberculosis* prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of isolates from lymph nodes of sheep and goats at an organic export abattoir, Modjo, Ethiopia. *Let Appl Microbiol*, 61(5): 469-476.
- Almeida, S., Dorneles, E. M. S., Diniz, C., Abreu, V., Sousa, C., Alves, J., Carneiro, A., Bagano, P., Spier, S., Barh, D., Lage, A. P., Figueiredo, H., y Azevedo, V. (2017). Quadruplex PCR assay for identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* differentiating biovar *Ovis* and *Equi*. *BMC veterinary research*, 13(1), 290.
- Almuzara, M. N., De Mier, C., Rodríguez, C. R., Famiglietti, A. M. R., Vay, C. A. (2006). Evaluación del sistema API Coryne, versión 2.0, para la identificación de bacilos gram-positivos difteroides de importancia clínica. *Rev Argent Microbiol*, 38(4): 197-201.
- Barral, T.D., Mariutti, R.B., Arni, R.K., Santos, A.J., Loureiro, D., Sokolonski, A.R., Azevedo, V., Borsuk, S., Meyer, R., Portela, R.D. (2019). A panel of recombinant proteins for the serodiagnosis of caseous lymphadenitis in goats and sheep. *Microb Biotechnol*, 12(6): 1313-1323.
- Burmayan, A., Brundage, C.M. (2021). Caseous lymphadenitis outbreak in a small ruminant herd. *Open Vet J*, 11(4):530-534.
- Costa, L., Huerta, B., Galán, R.Á., Gómez, G.L., Almeida, A., Viegas, I. and Maldonado, A. (2020). Utility assessment of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of subclinical cases of caseous lymphadenitis in small ruminant flocks. *Vet. Med. Sci.*, 6(4): 796-803.
- De Oliveira, T.S.M., Barros de Pinho, R., da Rocha, F.B., Silvestre, B.B.F, Severo, S. F., Kommling, S. F., Collares, T., Nascimento, J.M.R., Portela W.R., Carvalho A.V., Borsuk S. (2020). NanH and PknG putative virulence factors as a recombinant subunit immunogen against *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in mice. *Vaccine*, 38(51):8099-8106.

- De Pinho, R.B., de Oliveira, S.M.T., Bezerra, F.S.B., Borsuk, S. (2021). Vaccines for caseous lymphadenitis: up-to-date and forward-looking strategies. *Appl Microbiol Biotechnol*, 105(6):2287-2296.
- Didkowska, A., Żmuda, P., Kwiecień, E., Rzewuska, M., Klich, D., Krajewska-Wędzina, M., Witkowski, L., Żychska, M., Kaczmarska, A., Orłowska, B., y Anusz, K. (2020). Microbiological assessment of sheep lymph nodes with lymphadenitis found during post-mortem examination of slaughtered sheep: implications for veterinary-sanitary meat control. *Acta veterinaria Scandinavica*, 62(1): 48.
- Dorella, F.A., Pacheco, L.G., Oliveira, S.C., Miyoshi, A., Azevedo, V. (2006). *Corynebacterium pseudotuberculosis*: microbiology, biochemical properties, pathogenesis and molecular studies of virulence. *Rev Argent Microbiol*, 37(2):201-218.
- Gallardo, A.A., Toledo, R.A., González, P.R.A., Azevedo, V., Robles, C., Paolicchi, F.A., Estevao, B.S.G. (2019). *Corynebacterium pseudotuberculosis* biovar ovis: Evaluation of antibiotics susceptibility in vitro. *Rev Argent Microbiol*, 51(4):334-338.
- Galvão, C.E., Fragoso, S.P., de Oliveira, C.E., Forner, O., Pereira, R.R.B., Soares, C.O., Rosinha, G.M.S. (2017). Identification of new *Corynebacterium pseudotuberculosis* antigens by immunoscreening of gene expression library. *BMC Microbiol*, 17(1):202.
- Gao, H., Mam, Y., Shao, Q., Hong, Q., Zheng, G., Li Z. (2018). Genome sequence of *Corynebacterium pseudotuberculosis* strain KM01, isolated from the abscess of a goat in Kunming, China. *Genome Announc*, 6(11): e00013-18.
- Hussain, R., Khaliq, S.A., Siddique, A.B., Khan, I.A., Hassan, M.F. y Younus, M. (2017). Clinico-pathological and bacteriological studies on caseous lymphadenitis in small ruminants. *Pakistan Journal of Agricultural Sciences*, 54(2): 437-442.
- Khanamir, R.A., Issa, N.A., Abdulrahman, R.F. (2023). First study on molecular epidemiology of caseous lymphadenitis in slaughtered sheep and goats in Duhok Province, Iraq. *Open Vet J*, 13(5):588-598.
- Langova, D., Slana, I., Okunkova, J., Moravkova, M., Florianova, M., Markova, J. (2022). First Evidence of the Presence of the Causative Agent of Caseous Lymphadenitis-*Corynebacterium pseudotuberculosis* in Dairy Products Produced from the Milk of Small Ruminants. *Pathogens*, 11(12):1425.
- Markova, J., Langova, D., Babak, V., Kostovova, I. (2024). Ovine and Caprine Strains of *Corynebacterium pseudotuberculosis* on Czech Farms-A Comparative Study. *Microorganisms*, 12(5):875.
- Murguía, O.M.L., Morales, A.J.F. (2017). Control y prevención de la linfadenitis caseosa en ovinos. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias. Centro de Investigación Regional Sureste. Campo Experimental Mocochoá. Folleto para productores, núm. 7. Mérida, Yucatán, México.
- Nicoletti, J.L., Braga, E.S., Stanisic, D., Jadrani, M., Façanha, D.A.E., Barral, T.D., Hanna, S.A., Azevedo, V., Meyer, R., Tasic, L., Portela, R.W. (2023). A serum NMR metabolomic analysis of the *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in goats. *Appl Microbiol Biotechnol*, 107(14):4593-4603.
- O'Hara, K. C., Pires, A. F. A. and Martínez, L.B. (2021). Evaluating the association between climatic factors and sheep condemnations in the United States using cluster analysis and spatio-temporal modeling. *Preventive veterinary medicine*, (191), 105342.
- Pépin, M., Pardon, P., Marly, J. y Lantier, F. (1988). *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in adult ewes by inoculation in the external ear. *American journal of veterinary research*, 49(4), 459-463.
- Pointon, A., Hamilton, D., Kiermeier, A. (2019). Comparison of postmortem inspection procedures for detecting caseous lymphadenitis of Australian sheep and goats. *Vet. Rec.*, (185)54.
- Rodríguez, D. M.C., Montes de Oca, J.R., y Varela, G.J.A. (2021). Linfadenitis caseosa: factores de virulencia, patogénesis y vacunas. Revisión. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 12(4): 1221-1249.
- Rodríguez, D.M.C. (2020). Obtención y caracterización de las proteínas recombinantes PLD y CP40, factores de virulencia de *Corynebacterium pseudotuberculosis* ovis con potencial inmunogénico. (Tesis de maestría). Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México.
- Ruiz, H., Ferrer, L.M., Ramos, J.J., Baselga, C., Alzuguren, O., Tejedor, M.T., de Miguel, R., Lacasta, D. (2020). The Relevance of Caseous Lymphadenitis as a Cause of Culling in Adult Sheep. *Animals (Basel)*, 10(11):1962.
- Schlicher, J., Schmitt, S., Stevens, M.J.A., Stephan, R., Ghielmetti, G. (2021). Molecular Characterization of *Corynebacterium pseudotuberculosis* Isolated over a 15-Year Period in Switzerland. *Vet Sci*, 8(8):151.
- Soares, S.C., Silva, A., Trost, E., Blom, J., Ramos, R., Carneiro, A. (2013). The pan-genome of the animal pathogen *Corynebacterium pseudotuberculosis* reveals differences in genome plasticity between the biovar ovis and equi strains. *PLoS ONE*, 8(1):e53818.
- Sting, R., Geiger, C., Rietschel, W., Blazey, B., Schwabe, I., Rau, J., Schneider-Bühl, L. (2022). *Corynebacterium pseudotuberculosis* Infections in Alpacas (*Vicugna pacos*). *Animals (Basel)*, 12(13):1612.

- Terab, A.M.A., Abdel, Wahab, G.E.D., Ishag, H.Z.A., Khalil, N.A.H., El Tigani-AsilETA, Hashem, F.M., Khalafalla, A.I., Shah, A.A.M., Al Muhairi, S.S.M. (2021). Pathology, bacteriology and molecular studies on caseous lymphadenitis in *Camelus dromedarius* in the Emirate of Abu Dhabi, UAE, 2015-2020. *PLoS One*, 16(6):e0252893.
- Torky, H.A., Saad, H.M., Khaliel, S.A., Kassih, A.T., Sabatier, J.M., Batiha, G.E., Hetta, H.F., Elghazaly, E.M., De Waard, M. (2023). Isolation and Molecular Characterization of *Corynebacterium pseudotuberculosis*: Association with Proinflammatory Cytokines in Caseous Lymphadenitis Pyogranulomas. *Animals (Basel)*, 13(2):296.
- Varela, G.J.A., Montes de Oca, J.R., Acosta, J.D., Hernández, F.L., Morales, E.V., Monroy, S.G.H. (2018). First report of isolation and molecular characterization of the pathogenic *Corynebacterium pseudotuberculosis* from of sheep and goats in Mexico. *Microb Pathog*, (117): 304-309.
- Windsor, P.A. (2011). Control of caseous lymphadenitis. *Vet. Clin. N. Am. Comida. Anim.* (27), 193-202.
- Vilaplana, G.F., Tinkler, S., Sola, M., Miller, M., Heng, H.G. (2020). Radiographic and computed tomographic appearance of caseous lymphadenitis in a goat. *Vet Radiol Ultrasound*, 61(1): E6-E11.
- Yitagesu, E., Alemnew, E., Olani, A., Asfaw, T., Demis, C. (2020). Survival Analysis of Clinical Cases of Caseous Lymphadenitis of Goats in North Shoa, Ethiopia. *Vet Med Int*. 8822997.
- Zhou, Z., Yang, H., Li, H., Li, X., Li, X., Wu, B., Tian, S., Wu, J., Wang, Z., Hu, S. (2019). Sodium butyrate ameliorates *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in RAW264.7 macrophages and C57BL/6 mice. *Microb Pathog*, (131):144-149.