

In: **Recent Advances in Canine Infectious Diseases**, L. Carmichael (Ed.)

Publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.

Enfermedades virales de los cachorros recién nacidos. Estado actual del Herpesvirus canino y virus diminuto de los caninos (Parvovirus canino-1) (23-Nov-1999)

L. Carmichael

Baker Institute for Animal Health, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY, USA.

Traducido por: **María E. Etcheverrigaray**¹ y **C. Gobello**²,

¹Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

²Institute of Theriogenology, Small Animal Section, Faculty of Veterinary Science, National University of La Plata, La Plata, Argentina., (25-Jul-2002).

Introducción

La experiencia ha enseñado a muchos criadores que habían aceptado una tasa de mortalidad neonatal del 15 - 25% que el simple manejo puede reducir la mortalidad de manera importante. El examen de salud del estado general y reproductivo de las madres antes y después del parto, la alimentación suplementada o el entubamiento de los cachorros que no maman y la provisión de calor, lo cual es vital para los cachorros durante las dos primeras semanas de vida ya que la regulación de la temperatura es deficiente, son factores importantes. El calor radiante suplementario para elevar la temperatura ambiente a ~29°C, y una humedad relativa de ~60% durante la primera semana de vida, especialmente si los cachorros son huérfanos, han reducido la mortalidad en varios criaderos desde 25% a <10%. Más del 75% de las muertes de los cachorros ocurre antes de la tercera semana de vida, y la vasta mayoría se producen durante la primera semana debido a las condiciones fisiológicas, congénitas / genéticas, de comportamiento de la perra y las condiciones del medio ambiente o septicemias bacterianas. Desafortunadamente hay una desalentadora falta de conocimiento de la causas verdaderas en la mayoría de las enfermedades o muertes neonatales, y se realizan pocas investigaciones sobre éste importante aspecto. Se cree que las enfermedades infecciosas comprenden solamente a una pequeña porción de las muertes de los cachorros hasta el período del destete; sin embargo se han descrito dos infecciones virales que afectan al cachorro durante las primeras 2 - 5 semanas de vida: Herpesvirus Canino (HVC), ampliamente reconocido y el Virus Diminuto de los Caninos (CPV-1), reconocido recientemente como patógeno. Otros agentes tales como Adenovirus canino-1, Distemper y Coronavirus canino, así como varias infecciones bacterianas, también pueden causar la muerte de los cachorros.

Herpesvirus canino

Etiología

El herpesvirus canino es un típico herpesvirus-alfa. Es sensible a los solventes de los lípidos e inactivado a temperaturas sobre 40°C. La vida media a 37°C es < a 5 hrs. También es inestable entre pH <~5 y >~8.0 y estable a 40°C y -70°C. Es totalmente inactivado a -200°C, a no ser que se adicione soluciones estabilizadoras. También es rápidamente inactivado por los desinfectantes comunes. Se ha reconocido un sólo serotipo aunque en ciertos aislamientos se han detectado diferencias en los efectos citopáticos. También se han encontrado relaciones antigénicas débiles con otros herpesvirus pero su significado aún no está aclarado. El virus se desarrolla solamente en células de origen canino, siendo más apropiadas las células primarias o secundarias de riñón o testículo, aunque también se desarrolla en diversas líneas caninas. El crecimiento óptimo es a 34 - 35°C, con disminución del rendimiento viral por arriba de los 36°C. En los cultivos celulares la mayoría de los aislamientos produce los típicos racimos de células redondeadas que se desprenden, dejando "placas claras", especialmente bajo capa de agar, metil celulosa o en medio de cultivo conteniendo anticuerpos. Se ha informado en ciertos aislamientos sobre la formación de sincicios (células gigantes). Todos producen inclusiones intranucleares tipo A en las células infectadas. Los análisis de la organización del genoma de HVC revela relaciones más estrechas entre el HVC y los herpes felino, herpes equino-1, virus de la pseudorabia y virus varicela-zoster que con otros miembros de la familia herpesviridae.

Epidemiología

El virus parece estar presente en todo el mundo, tanto en los perros domésticos como salvajes. El virus sólo ha sido encontrado en caninos. Los muestreos serológicos son limitados, pero en animales comunes son frecuentes las tasas de seropositividad de > 30%. Algunos criaderos tienen prevalencias de tasas tan altas como 100%, sin desarrollo de enfermedad en los cachorros (ver abajo).

La transmisión es por contacto directo con fluidos corporales infectados, dado que HVC es inestable en el medio ambiente. Igual que con otros herpesvirus-alfa, el HVC queda latente después de la primera infección y es eliminado periódicamente, principalmente en las secreciones nasales y rara vez en secreciones genitales.

Signos clínicos y patogenésis

La enfermedad es generalmente asintomática en los perros infectados mayores de 1 - 2 semanas de edad en el momento de la exposición. La enfermedad causada por el HVC es generalmente fatal en los cachorros recién nacidos los cuales carecen de inmunidad recibida de sus madres. Los cachorros recién nacidos se pueden infectar durante su pasaje a través del canal del parto infectado de la perra o, más comúnmente, por contacto con secreciones oronasales de la madre o de otros perros de un criadero. Los hermanos de camada infectados o los perros vecinos que desechan al virus, también sirven como fuente de infección. La muerte de los cachorros de 1 a 4 semanas de edad es la más común. Los cachorros raramente mueren si tienen 2 - 3 semanas de vida en el momento de la exposición. La duración de la enfermedad en los cachorros recién nacidos es de 1 a 3 días. Los signos consisten en anorexia, disnea, dolor a la palpación abdominal, incoordinación y, a menudo, heces blandas amarillo verdosas. Puede haber una descarga nasal serosa, o hemorrágica. Las petequias son frecuentes en las membranas mucosas. La temperatura rectal no está elevada. Se ha reportado trombocitopenia en cachorros moribundos. El HVC puede ocasionalmente causar infecciones en el útero que resultan en la muerte de los fetos o cachorros poco tiempo después del nacimiento. El virus también raramente ha sido aislado de perros con vaginitis, conjuntivitis y enfermedad respiratoria. Los perros infectados asintóticamente, o las hembras que sufrieron infecciones en el útero, permanecen infectados en forma latente y el virus se puede excretar por aproximadamente 1 semana en las secreciones nasales o genitales, y, después a intervalos impredecibles por períodos de varios meses o años. El virus latente puede ser provocado por el estrés (mudanza a un lugar nuevo, introducción de perros nuevos) o experimentalmente, por drogas inmunosupresoras (corticoesteroides) o suero antilinfocitario. El virus latente, demostrado por la reacción en cadena de la polimerasa, persiste en los ganglios trigéminos, pero en otros sitios como los ganglios lumbo-sacros, las tonsilas, y la glándula salivar parótida también han sido identificados. Una vez que el virus entra en un criadero, generalmente se difunde y causa infecciones asintomáticas - excepto en las hembras gestantes o cachorros muy jóvenes de perras susceptibles, donde pueden ocurrir las infecciones de los fetos o de los recién nacidos. La recrudescencia de los virus latentes favorece la difusión de virus entre los perros y el desarrollo de inmunidad la cual se transfiere a los cachorros a través de la placenta y el calostro.

La replicación inicial viral ocurre en la mucosa nasal, la faringe y las tonsilas de los cachorros infectados cuando ellos tienen menos de 1 semana de edad. El HVC se difunde en el cuerpo a través de la sangre (por macrófagos) al hígado, riñones, tejido linfático, pulmones y el sistema nervioso central. El período de incubación es de aproximadamente 6 - 10 días y los cachorros más afectados tienen 1 a 3 semanas de edad en el comienzo de la enfermedad. Las muertes de camadas afectadas usualmente ocurren en un período de pocos días a una semana. La mortalidad de la camada es comúnmente del 100%. Los cachorros expuestos cuando tienen más de 2 - 3 semanas de edad, como en los perros adultos, usualmente tienen infecciones inaparentes, no obstante se han observado signos nerviosos centrales, incluyendo la ceguera y la sordera relacionadas con el daño cerebral.

Las perras preñadas infectadas en gestación media, o más tarde, pueden abortar cachorros débiles o muertos sin signos en la hembra; los fetos infectados en la gestación tardía pueden aparecer normales al parto, pero mueren pocos días después del nacimiento. En hembras maduras, las infecciones primarias genitales se caracterizan por agrandamiento de los folículos linfáticos de la submucosa con grados variables de hiperemia vaginal y petequias o hemorragias equimóticas. Las lesiones vesiculares han sido notadas también durante el proestro, pero regresan durante el estro. La molestia parece ser mínima. Lesiones similares se han notado en la base del pene, pero los reportes son escasos. Se informó solamente de un caso de un episodio repetido de HVC aborto/cachorros infectados en una perra en Japón. Normalmente, las perras infectadas naturalmente que han perdido cachorros con HVC subsecuentemente paren camadas normales, probablemente como consecuencia de los niveles bajos de los anticuerpos maternos que protegen a los cachorros de la enfermedad clínica durante la primera semana de vida cuando son más susceptibles. El herpesvirus canino no se considera una causa significativa de enfermedad respiratoria; no obstante, este virus ha sido aislado de traqueas de perros con enfermedad respiratoria; otros agentes (*Bordetella bronchiseptica*, virus del distemper canino, virus de la parainfluenza canina) considerados como la principal causa de enfermedades respiratorias.

Patología

Las características (patognomónicas) patológicas se producen en el riñón y consisten en petequias ó hemorragias equimóticas

y necrosis focal, dando al órgano una apariencia de "moteado", con áreas hemorrágicas circunscriptas (punteado rojo) sobre la zona cortical gris pálido (Figura 1). En varios órganos, incluyendo el pulmón, hígado, cerebro e intestino se producen áreas multifocales de necrosis y hemorragias. Los nódulos linfáticos y el bazo se encuentran agrandados. La meningoencefalitis es común. En la placenta de las hembras gestantes infectadas se puede observar necrosis. Las lesiones en los fetos son similares a las vistas en los cachorros afectados. En las áreas necróticas es posible observar inclusiones intranucleares, pero suelen ser difíciles de hallar.

Las infecciones genitales primarias se caracterizan por lesiones linfocitocitarias e hiperemia vaginal, también las hembras afectadas en forma severa pueden presentar hemorragias equimóticas de la submucosa. Parece no haber molestias o descargas vaginales anormales. Se han descrito lesiones vesiculares durante el proestro, las cuales regresan durante el anestro. Los machos pueden presentar lesiones similares sobre la base del pene y el prepucio.



Figura 1. Cambios patológicos en los riñones: petequias o hemorragias equimóticas y necrosis focal, dando a los riñones apariencia de "moteado" y áreas circunscriptas de hemorragias ("punteado rojo") sobre la corteza gris pálido. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio www.ivis.org . -

Factores que Influencian la alta susceptibilidad de los cachorros neonatales

La alta susceptibilidad de los cachorros neonatales a la infección generalizada se ha asociado a la pobre termoregulación, la baja temperatura corporal, y al sistema inmune incompletamente desarrollado durante los 10 primeros días de vida.

Cachorros recién nacidos experimentalmente infectados criados a temperaturas elevadas sobrevivieron la infección de HVC; no obstante, la elevación artificial de la temperatura de los cachorros enfermos no es beneficiosa y no puede ser recomendada como "tratamiento". Algunos cachorros que sobrevivieron a la infecciones experimentales a elevadas temperaturas quedaron ciegos, sordos o sufrieron daño cerebral.

Respuesta inmune

Los anticuerpos neutralizantes se pueden detectar dentro de las 2 o 3 primeras semanas de la infección, persistiendo por varios años. Esporádicamente y en forma repetida se produce eliminación del virus, principalmente en las secreciones nasales. Se ha detectado la eliminación viral poco tiempo después de la introducción de perros nuevos en un criadero ("stress por amenaza") y como se mencionó anteriormente el tratamiento con drogas inmunosupresoras por varios días provoca episodios de recrudescencia, con eliminación de virus por alrededor de 1 semana. En éstos casos también hay aumento de los anticuerpos neutralizantes. Esta eliminación viral intermitente asegura el mantenimiento del virus HVC en la población canina y en los criaderos.

Vacunas

En Europa está disponible una vacuna inactivada pero la información indica que no brinda protección a largo plazo. Se ha desarrollado una vacuna viral atenuada experimental con base en una "mutante fría adaptada" de HVC que produce placas pequeñas (small-plaque), pero aún no está disponible en el comercio. Los escasos informes sobre brotes clínicos y el débil poder inmunógeno que producen las vacunas contra herpes desarrolladas para las otras especies, reducen el incentivo para el desarrollo de vacunas. La administración de pox virus aviar, un inductor del interferón, a las perras antes del apareamiento y del parto, pretende proveer una protección no específica contra la infección fatal por HVC. Este tratamiento no ha sido evaluado adecuadamente y su uso es controversial.

Tratamiento

Las drogas antivirales generalmente no han sido exitosas, no obstante algún éxito se reportó en cachorros de camadas expuestas a las que se les administró vidarabina antes del comienzo de los síntomas. El tratamiento antiviral puede salvar la vida, pero puede ocurrir un daño residual al CNS y al corazón. Han habido éxitos en la prevención de infección en cachorros neonatales antes de la exposición al HVC durante brotes en criaderos inyectando 1 - 2 ml de suero inmune de hembras afectadas. Este tratamiento es efectivo solamente si el virus no se ha generalizado. Una vez que la enfermedad se desarrolla en los cachorros, el tratamiento sérico es inefectivo. El suero inmune no está disponible comercialmente.

Virus Diminuto de los caninos (MVC, parvovirus canino tipo-1, CPV01)

Etiología

Un pequeño virus denominado "virus diminuto de los caninos" fue aislado de muestras de materia fecal normal de perros del ejército en Alemania por Binn y col., en 1967. Durante alrededor de 20 años se pensó que este virus MCV (CPV-1) era un "virus huérfano, no patógeno", hasta que estudios experimentales demostraron su poder patogénico en cachorros recién nacidos y en fetos. Así se demostró que CPV-1 era un nuevo parvovirus de los caninos y recientes análisis de las secuencias del ADN determinaron una estrecha relación genética entre el CPV-1 y el parvovirus de los bovinos no siendo así con otros parvovirus de los mamíferos estudiados. Sólo una línea celular (WR 3873D) es susceptible al desarrollo del virus CPV-1. Durante los últimos 3 años en Suecia e Italia se han realizado aislamientos virales de muestra de pulmón o contenido intestinal de cachorros muertos, de 2 - 5 semanas de edad. El virus MVC también ha sido diagnosticado como agente causal de abortos en Alemania. En la actualidad se ha documentado alrededor de 30 casos de campo, con muerte de cachorros recién nacidos. Se ha observado miocarditis en algunos casos fatales de cachorros que murieron de menos de una semana de edad.

Epidemiología

Sólo los perros son susceptibles a la infección con CPV-1. Se cree que los cachorros susceptibles se infectan naturalmente por vía oro-nasal, sin embargo aún faltan pruebas irrefutables. Las infecciones transplacentarias ocurren más frecuentemente cuando la madre se infectó entre los 20 y 35 días de gestación. Como se ha señalado anteriormente, la evidencia serológica indica que el virus CPV-1 está ampliamente distribuido en las poblaciones caninas, con tasas de 50 - 70% de seroprevalencia en las áreas estudiadas, (USA, Japón, Suiza). Además en el suero comercial hiperinmune canino preparado en 1956 se detectaron anticuerpos neutralizantes.

Signos clínicos y cambios patológicos

La mayoría de los casos han sido cachorros presentados a la necropsia que murieron repentinamente entre la 1ra y la 3era semana de edad con dificultad respiratoria y/o diarrea variable severa. En camadas donde se observaron cachorros muertos, los hermanos que sobrevivieron tuvieron signos vagos, por ejemplo, anorexia, falla para mamar o comer y enfermedad respiratoria leve o diarrea. Estos cachorros se recuperaron en pocos días. Se han demostrado experimentalmente las infecciones transplacentarias con muertes fetales y aborto; por lo tanto, el PVC-1 puede ser causa de aborto o la "falla para concebir". Se cree que la ruta natural de infección es por exposición oral, como con el más patógeno parvovirus canino tipo 2.

Los cambios patológicos principales en el intestino delgado son la hiperplasia de las células epiteliales de las vellosidades (duodeno, yeyuno), necrosis leve de las células de las criptas, y numerosos cuerpos de inclusión distribuidos segmentalmente en las células epiteliales de las vellosidades duodeno/yeunales. En contrastaste con la infección con PVC-2, la arquitectura intestinal generalmente permanece normal. La neumonía viral es común, con abundantes cuerpos de inclusión en células epiteliales bronquiales. Cambios adicionales en los cachorros incluyen el edema y atrofia tímica, el agrandamiento y ablandamiento de los nódulos linfáticos y heces blandas y pastosas. La disnea se reportó en el 50% de los casos. Los principales signos clínicos notados son aquellos del "fading puppy" (cachorro desgastado), letargia, heces blandas o diarrea, dificultad respiratoria (disnea), y muerte súbita en cachorros recién nacidos atribuida a miocarditis viral.

Las infecciones experimentales de las perras preñadas resultaron en infección transplacentaria con resorción fetal o aborto cuando las hembras fueron infectadas por la ruta oronasal o parenteral (IV) entre los 25 - 30 días de gestación. La infección por MVC de las hembras expuestas a MVC durante la gestación media (30 - 35 días de gestación) también resultan en miocarditis y anasarca en algunos de los cachorros recién nacidos. Recientemente, hemos observado dos casos naturales de miocarditis por MVC en cachorros neonatales.

La patogénesis del MVC y su significado clínico no se conocen todavía, pero los hallazgos preliminares, notados arriba, sugieren que puede ser responsable de una porción de muertes en cachorros menores de 4 semanas de edad y puede causar falla reproductiva. El aislamiento del virus resultó ser difícil, posiblemente por el nivel alto de anticuerpos en las perras infectadas en el momento en que se reabsorben los fetos. Se debe aprender mucho más para indagar el papel PVC-1 en la enfermedad canina. Los reportes de las muertes y abortos en Suecia, Alemania e Italia, donde se determinó que el PVC-1 era la causa, sugiere que los casos son más frecuentes que lo comunmente reconocido.

Diagnóstico

Debido a la falta de reactivos comerciales resulta difícil el diagnóstico. En los laboratorios que disponen de los anticuerpos específicos y de las células WR 3873D, el virus puede aislarse e identificarse por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica. El examen histopatológico de los tejidos de los animales muertos, puede revelar cuerpos de inclusión virales en las células epiteliales de las vellosidades del intestino delgado o de las células epiteliales bronquiales; sin embargo

las inclusiones pueden no ser encontradas. La prueba por anticuerpos neutralizantes se puede realizar con las células WR 3873D, aunque la disponibilidad de estos ha sido restringida a ciertos laboratorios de investigación.

Bibliografía

Herpesvirus Canino

- Burr PD, Campbell ME, Nicolson L, Onions DE. Detection of canine herpesvirus 1 in a wide variety of tissues using the polymerase chain reaction. *Vet Microbiol* 1996; 53:227-237.
- Carmichael LE. Herpesvirus Infection - Dogs. In: Tilley LP and Smith FWK, Jr, eds. *The 5 Minute Veterinary Consult- Canine and Feline*. Williams and Wilkins Co, 1997; 673-674.
- Carmichael LE and Greene CE. Canine Herpesvirus Infection. In: Greene CE, ed. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998; 28-32.
- Miyoshi M, Ishii Y, Takiguchi M, et al. Detection of canine herpesvirus DNA in the ganglionic neurons and lymph node lymphocytes of latently infected dogs. *J Vet Med Sci* 1999; 61:375-379.
- Okuda Y, Hashimoto A, Yamaguchi T, et al. Repeated canine herpesvirus (CHV) reactivation in dogs by an immunosuppressive drug. *Cornell Vet* 1993; 83:291-302.
- Schulze C and Baumgartner W. Nested polymerase chain reaction and in situ hybridization for diagnosis of canine herpesvirus infection in puppies. *Vet Pathol* 1998; 35:209-217.
-

Virus Diminuto de los caninos (MVC, parvovirus canino tipo-1, CPV01)

- Carmichael LE. Canine Parvovirus Type-1 (Minute Virus of Canines). In: Horzinek M, ed. *Virus Infections of Carnivores 1, Virus Infections of Vertebrates*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987: 63-67.
- Carmichael LE, Schlafer DH, Hashimoto A. Pathogenicity of minute virus of canines (MVC) for the canine fetus. *Cornell Vet* 1991; 81:151-171.
- Carmichael LE, Schlafer DH, Hashimoto A. Minute virus of canines (MVC, canine parvovirus-type1): pathogenicity for pups and seroprevalence estimate. *J Diag Invest* 1994; 6:165-174.
- Harrison LR, Styer EL, Pursell AR, Carmichael LE, Nietfeld JC. Fatal disease in nursing puppies associated with minute virus of canines. *J Vet Diagn Invest* 1992; 4:19-22.
- Hoskins JD. Canine Viral Enteritis. In: Greene CE, ed. *Infectious diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998; 45.
- Jarplid B, Johansson H, Carmichael LE. A fatal case of pup infection with minute virus of canines (MVC). *J Vet Diagn Invest* 1996; 8:484-487.
- Pratelli A, Buonavoglia D, Tempesta M, et al. Fatal canine parvovirus type-1 infection in pups from Italy. *J Vet Diagn Invest* 1999; 11:365-367.
- Truyen U, Wolf G, Carmichael LE. Das 'andere' parvovirus: Erstbeschreibung des minute virus of canines (canines parvovirus Typ 1) in Deutschland. *Tierarztl Prax* 1996; 24:511-513.

All rights reserved. This document is available on-line at www.ivis.org. Document No. A0102.1199.ES.

