

HERPESVIRUS CANINO 1: AGENTE ETIOLÓGICO Y ENFERMEDAD

CM Galosi

Cátedra de Virología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata.
Investigadora de la Comisión de Investigaciones Científicas
de la Provincia de Buenos Aires

Resumen: El herpesvirus canino 1 es un alphaherpesvirus del cual se describe un solo serotipo. Este virus fue aislado en varios países y en Europa es enzoótico en la población canina. Es uno de los principales agentes infecciosos relacionados a lesiones vesiculares en mucosas genitales y es causante de desórdenes reproductivos en caninos tales como reabsorciones fetales, abortos y muertes perinatales. Participa ocasionalmente como causante de la denominada Tos de las Perreras. Epidemiológicamente reviste importancia debido a que por el fenómeno de latencia viral característico de los herpesvirus, los animales infectados se transforman en portadores inaparentes y se suceden reactivaciones virales particularmente luego determinadas condiciones relacionadas al estrés o a la inmunodepresión. En este trabajo se describen las principales características de este agente viral y los signos clínicos que produce, con especial énfasis en los trastornos reproductivos derivados de la infección primaria o latente. Se señala la situación actual en la República Argentina en la que los datos recientemente aportados revelan el aislamiento de cepas virales a partir de casos clínicos, la estandarización de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para detección de ADN viral y de ELISA para diagnóstico serológico y la determinación de aproximadamente 24% de prevalencia de anticuerpos en caninos de la Pcia de Bs As. Se orienta a diagnosticar esta virosis y a implementar medidas de profilaxis y control considerando estas particularidades del virus.

Palabras Clave: Herpesvirus canino - Desórdenes reproductivos - Tos de las perreras

CANINE HERPESVIRUS 1: ETIOLOGIC AGENT AND DISEASE

Abstract: Canine herpesvirus is an alphaherpesvirus of dogs and there is only one serotype. The virus has been isolated in numerous countries and recent studies in Europe suggest it to be enzootic in the dog population. It is an etiological agent involved in vesicular genital lesions and reproductive disorders such as embryonic resorption, abortion and perinatal mortality. The virus is furthermore associated with respiratory disease (kennel cough syndrome). Epidemiologically, the virus behaves as a typical herpesvirus whereby clinically recovered dogs become latently infected carriers which undergo periodic episodes of virus reactivation, particularly after a stress. This paper describes the principal characteristics of this virus and the clinical signs produced with special emphasis in the reproductive disorders. The situation in the Argentina is discussed. Different strains of the virus have been isolated from clinical cases and a PCR and ELISA test were standardized. The ELISA revealed a 24% antibody prevalence in the Province of Buenos Aires. Methods of diagnosis, prophylaxis and control are presented according to the virus peculiarities.

Key word: Canine herpesvirus - Reproductive Disorders- Kennel Cough Syndrome

Fecha de recepción: 02/09/07

Fecha de aprobación: 12/09/07

Dirección para correspondencia: Cecilia M. Galosi. Cátedra de Virología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. CC 296, (B1900AVW) La Plata. Argentina.

E-mail: cmgalosi@fcv.unlp.edu.ar

INTRODUCCION

El herpesvirus canino 1 (CHV-1), descrito por primera vez a mediados de la década del 60 (1) es uno de los principales agentes infecciosos causante de desórdenes reproductivos en caninos y además es uno de los agentes etiológicos ocasionales de la denominada Tos de las Perreras aunque su rol en esta última manifestación clínica por muchos años permaneció controvertido (2, 3).

La infección por CHV-1 fue descrita por primera vez por Carmichael en 1964 (4) y posteriormente fue diagnosticada en varios países considerándose actualmente que su distribución es mundial (5, 6, 7, 8, 9, 10). La prevalencia de anticuerpos (Ac) varía entre los diferentes países en rangos que van desde el 9 al 88% (2)

AGENTE ETIOLOGICO

Morfología y Estructura

El CHV-1 es un virus perteneciente a la Familia Herpesviridae, Subfamilia Alphaherpesvirinae, Género Varicellovirus (11). Posee ADN bicatenario, lineal y cápside de simetría icosaédrica constituida por 162 capsómeros. Rodeando la cápside se encuentra el tegumento, capa amorfa que contiene numerosos polipéptidos con actividad enzimática. Por afuera del tegumento finalmente se halla la envoltura o "envelope" que presenta espículas muchas de las cuales son las responsables de inducir la respuesta inmune en el huésped. Por la pleomorficidad de esta envoltura el diámetro de la partícula viral oscila entre 150 y 200 nm.

El genoma pertenece al tipo "D" de los herpesvirus y se caracteriza por poseer una región terminal y una región interna con secuencias repetidas que flanquean a la denominada región única corta (US). Esta región puede invertirse con respecto a la región única larga (UL) obteniéndose dos tipos isoméricos en la progenie viral de una célula infectada (12). Si bien la estructura genómica no ha sido totalmente determinada por secuenciación numerosos trabajos detallan la organización de cinco genes del CHV-1 en sus regiones UL y US (13, 14, 15, 16) datos que confirman que el CHV-1 se encuentra estrechamente relacionado con el Herpesvirus equino 1 (EHV-1), bovino 1 (BHV-1), virus de la Pseudorabia porcina (SHV-1), Herpes humano 3 (varicela-zoster) y Herpes simplex humano tipo 1 (HSV-1). Hasta el momento solo se describe un serotipo y está estrechamente relacionado antigénicamente con el Herpesvirus felino (FHV) (4, 17, 18).

Replicación

Su ciclo de multiplicación es común a todos los alphaherpesvirus (19). La primera etapa, la "adsorción", se produce en receptores

específicos de la membrana de la célula huésped con intervención de las glicoproteínas (gp) virales que además juegan un importante papel en la inmunogenicidad (20). La 2da etapa, la "penetración" puede darse por endocitosis o más frecuentemente por fusión de la membrana plasmática con la envoltura viral. Nakamichi y colaboradores permitieron determinar que la penetración dentro de las células sucede a través de la interacción mediada por heparan sulfato de la membrana plasmática y por otro mecanismo aún no identificado en el que participan componentes celulares y receptores virales (21). Continúa luego la "decapsidación" con liberación del ADN viral en el núcleo celular. Una vez en el núcleo y por la acción de la ARN polimerasa II de la célula huésped se inicia la transcripción del ADN viral. Se producen tres clases de ARNm de manera secuencial y en "cascada" y estos se traducen a la biosíntesis de tres tipos de proteínas. Las primeras denominadas alfa (α) o inmediatamente tempranas se caracterizan por ser fosforiladas y capaces de asociarse al ADN, son no estructurales y actúan como reguladoras. Las beta (β) o tempranas son sintetizadas "de novo" y requieren de la presencia de algunas " α "; son no estructurales, algunas actúan regulando la síntesis de las " α " y de macromoléculas celulares y además activan la síntesis del tercer tipo de proteínas, las gamma (" γ "). Dichas proteínas " γ " o tardías son estructurales y actúan como reguladoras inhibiendo la síntesis de las proteínas " α " del ciclo siguiente de replicación. La replicación del ADN es semiconservativa y se produce con intervención de polimerasas específicas codificadas por el virus. Posteriormente y una vez formadas las cápsides, éstas incorporan el ADN genómico ("armado"), se asocian con áreas alteradas de la zona interna de la membrana nuclear de la célula huésped y salen del núcleo por brotación a través de la membrana nuclear modificada de donde adquiere envoltura. Finaliza la maduración durante el paso a través del retículo endoplásmico rugoso en donde se produce la glicosilación de las proteínas inminogénicas y la liberación de los viriones al medio extracelular es producida por exocitosis (descarga de virus desde la célula) o por citólisis (destrucción celular) (19).

Propiedades físico-químicas y biológicas

La densidad de flotación del virus en gradiente de cloruro de cesio es de 1.69 a 1.75 g/cm³ (4, 22). La presencia de la envoltura, constituida por lípoproteínas y gp, hace que este virus sea sensible a la acción de agentes físicos (calor) y químicos como el éter y cloroformo y los desinfectantes comunes (23) consideraciones a tener en cuenta en el momento de implementar medidas de profilaxis.

El CHV-1 es inactivado a temperaturas (T) superiores a 40° C y la vida media en ambientes de 37°C es menor a 5 hs. La T óptima de replicación oscila entre los 35-36°C que es la T que corresponde a los neonatos y a las mucosas nasal y genital de perros adultos. Es completamente inactivado a pH <3 y >8 (4).

El CHV-1 comparativamente con otros Alphaherpesvirus posee un estrecho rango de células hospedadoras. Solo multiplica en cultivos primarios de células de origen canino tales como riñón y testículo o líneas celulares como la Madin Darby Canine Kidney (MDCK). Produce efecto citopático (ECP) caracterizado por la presencia de focos líticos, redondeamiento de las células infectadas con aumento de la refringencia, formación de sincicios (células gigantes multinucleadas) y cuerpos de inclusión (CI) intranucleares. El ECP se observa dentro de los tres primeros días posinfección (PI) y la destrucción total de la monocapa celular sucede a los 6-7 días PI. Trabajos mas recientes llevados a cabo por Kim y colaboradores demostraron además la inducción de apoptosis (24).

Latencia-Transmisión

Como todos los herpesvirus, el CHV-1 permanece latente luego de la primoinfección. Miyoshi y col (25) determinaron a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que el virus se establece en latencia en ganglio trigémino y nódulos linfáticos retrofaringeos de la misma manera que sucede con el EHV-1, SHV-1, FHV y BHV-1. Se han identificado además otros sitios de latencia como los ganglios lumbosacros, tonsilas y glándulas parótidas (26, 27). En determinadas situaciones, generalmente relacionadas al estrés natural o inducido por la administración de corticoides, el virus reactiva y es eliminado periódicamente. Sin embargo, en experiencias realizadas en zorros colorados tratados con corticoides el virus no fue reactivado (28, 29).

Debido a que en el medio ambiente el virus es inestable, la transmisión entre los animales es por contacto directo con secreciones corporales, por vía venérea, oronasal y placentaria. Sin embargo, cuando sucede la reactivación de virus latente el CHV-1 es eliminado en general por secreciones nasales y rara vez por secreciones genitales por lo que la vía venérea es la menos frecuente de infección (4, 30).

Hospedadores

EL CHV-1 infecta a perros aunque se han detectado anticuerpos en zorros colorados y nutrias de río y un virus similar al CHV fue aislado de cachorros de coyote en cautiverio (2, 31). Los desórdenes reproductivos y la tos de las perreras son los signos clínicos mas observados, sin em-

bargo Ledbetter y colaboradores describieron el aislamiento viral a partir de hisopados de úlceras corneales de perros seropositivos (32) aunque podría suponerse que este hallazgo podría ser considerado como asociado a reactivación de virus latente.

SIGNOS CLÍNICOS

Tos de las perreras

Llamada también traqueobronquitis infecciosa (TIC) es una enfermedad infectocontagiosa que se observa frecuentemente en lugares donde existe gran concentración de animales como criaderos, centros de adiestramiento, residencias caninas, etc. Hasta no hace muchos años la TIC se limitaba a lugares específicos en donde convivían animales hacinados con poca ventilación y malas condiciones de higiene, hoy en día por diferentes circunstancias como por ejemplo la popularidad del paseador de perros y la realización de exposiciones, esta patología se encuentra ampliamente diseminada (2, 33).

Esta infección está causada por varios otros agentes etiológicos que pueden actuar aisladamente o por asociación entre ellos. Entre los virus actuantes se encuentran comunmente el Adenovirus canino tipo 2 (AVC-2) y el Paramyxovirus tipo 2 (34, 35, 36, 37). El CHV-1 participa en la TIC sin embargo, debido a su propiedad de ser un virus que se establece en estado de latencia, no siempre es posible determinar si se trata de un agente etiológico primario o bien es oportunista y reactiva debido al estado de inmunodepresión del animal. Es decir que su importancia como agente etiológico en esta signología clínica no está del todo determinado aunque si se tiene en cuenta su estrecha relación con otros herpesvirus (FHV, EHV-1 y 4 y BHV-1) que producen signos respiratorios en sus huéspedes, no debe minimizarse entonces la participación del CHV-1 (38). *Bordetella bronchiseptica* es el agente bacteriano mas comúnmente implicado en la TIC y otro agente no tan tenido en cuenta y no por ello menos importante es el *Mycoplasma* sp. que suele empeorar el cuadro inicial y mantenerse durante mucho tiempo en el sistema respiratorio (37, 39, 40). Actualmente se hace referencia al Complejo infeccioso respiratorio canino (CRIC) cuando se enumera la signología clínica asociada con TIC y en trabajos de los últimos años, se incorpora como agente etiológico también al Coronavirus canino (33, 38).

La TIC se trasmite por contacto directo y por vía aerógena a través de las microgotas producidas en los accesos de tos o estornudos. La falta de ventilación, la exposición a aerosoles, el frío, el stress y otros factores ambientales pueden ser predisponentes ya que todos ellos pueden deteriorar la barrera mucociliar que sirve de defensa al sistema respiratorio (1).

Los signos clínicos que se presentan pueden variar según el agente causal, el ambiente del paciente, la condición física y la edad. Así por ejemplo en caso de que el AVC-2 esté actuando solo, el cuadro de traqueobronquitis es más suave, su curso es más corto y deja inmunidad. Es probable que el AVC-2 debido a la diferencia de patogenicidad de las cepas (41) y a la gran difusión de las vacunas parenterales que inducen una excelente y duradera inmunidad, no sea demasiado importante en el desarrollo de esta enfermedad (2, 33, 42).

Los signos más frecuentemente observados son: fiebre, tos seca, ronca y paroxística que puede tornarse productiva.

La tos ronca o "ladrido de foca", se produce por la inflamación de las cuerdas vocales. Existe una moderada expectoración al final de la misma, que hace que pueda confundirse con la presencia de un cuerpo extraño en las vías respiratorias superiores. Se observan además arcadas y vómitos de flema, descarga nasal serosa y linfoadenopatías. Los animales continúan activos. La enfermedad es autolimitante y se resuelve en 1-2 semanas. Si surgen complicaciones (generalmente en las razas pequeñas, en perros de edad avanzada o inmunosuprimidos) los animales pierden el apetito, disminuyen de peso, aparecen las complicaciones bacterianas que conducen a la bronconeumonía y hasta puede producirse la muerte (40).

El diagnóstico se basa principalmente en la sintomatología clínica.

Un buen manejo e higiene y vacunación disminuyen la severidad de la enfermedad. Los métodos convencionales de profilaxis (higiene, manejo, terapia sintomática) es a menudo suficiente en algunos criaderos sin embargo el éxito terapéutico para prevenir este tipo de infecciones en donde intervienen varios agentes etiológicos debería considerar la estimulación del sistema inmune de los animales por inmunización con vacunas que contengan la mayoría de los agentes involucrados (23, 43). En el mercado mundial existen diferentes combinaciones de vacunas: atenuadas, inactivadas, de aplicación parenteral e intranasal (2, 13, 35, 44). Las vacunas que actualmente se encuentran en Argentina están formuladas con *Bordetella bronchiseptica* y el Paramixovirus y son atenuadas y de aplicación intranasal.

Desórdenes reproductivos

Puede observarse desde septicemia fatal en cachorros menores de 3-4 semanas de edad, hasta cuadros genitales en perros adultos; sin embargo los desórdenes reproductivos y la muerte de cachorros son las formas que más afectan a los criaderos (3, 10, 22).

Trastornos genitales en adultos: la forma

genital en las hembras se caracteriza por hiperemia vaginal e hiperplasia linfoide. La aparición ocasional de pápulas o lesiones vesiculares en la mucosa genital evolucionan en 15 a 30 días con ulceración, pudiendo regresar en el proestro siguiente presentándose hiperplasia de las glándulas de la submucosa. En los machos provoca pápulas en el pene. Las lesiones observadas en vagina, pene y prepucio, son generalmente autolimitantes.

Los animales que sobreviven a la infección quedan como portadores asintomáticos de por vida. La mayoría de las infecciones en adultos son subclínicas (1, 45).

Trastornos reproductivos: en contraste con la forma respiratoria, la patogénesis de la infección por CHV-1 en cachorros es muy diferente y mucho más agresiva. Además de la vía transplacentaria, los cachorros se infectan a través del canal de parto (46). El virus replica en la puerta de entrada (mucosa nasal), faringe, tonsilas y posteriormente se disemina por vía hematogena y a través de macrófagos y leucocitos llega al hígado, riñones, tejido linfático, pulmones y sistema nervioso central (4). El período de incubación es de 6-10 días. Los signos clínicos dependen de la edad, presencia de anticuerpos maternos, estrés e infecciones concurrentes (45, 47). Si la infección se produce durante la preñez, ocurren abortos o muerte perinatal súbita en las primeras 48 horas del nacimiento. La muerte fetal, momificación, abortos, nacimientos prematuros o anormales, podrían asociarse a la infección prenatal (45). Los trastornos en el 2do y 3er tercio de la preñez están demostrados sin embargo los desórdenes en la primera etapa (temprana) tales como reabsorciones, si bien están sugeridos no están totalmente confirmados (3). Si tenemos en cuenta su relación con otros herpesvirus como el BHV-1 en donde si se producen este tipo de hallazgos cuando el virus afecta al huésped en la primera etapa de la gestación, la presunción de que así suceda con el CHV-1 debería confirmarse.

Los signos de enfermedad neonatal que aparecen en la primera semana de edad se encuentran estrechamente relacionados a trastornos de regulación de la T corporal de los cachorros (4). Los animales presentan anorexia, dolor abdominal, letargia, diarrea verde-amarillenta, disnea, vómitos, salivación, descargas nasales serohemorrágicas y llanto. Pueden observarse opistótonos y movimientos de pedaleo y otros signos nerviosos como ataxia, anacusia, ceguera y queratitis. No hay aumento de la T rectal. Algunos cachorros infectados que logran equilibrar su T corporal pueden presentar solamente descargas nasales y eritema abdominal y se recuperan en pocos días (23). Los cachorros menores de 3 semanas mueren entre 1-2 días después de la

aparición de signos clínicos. El pico de mortalidad se produce a los 12-14 días de vida de los neonatos. Los cachorros de más de 6 semanas expuestos al virus a través de secreciones nasales de la madre se recuperan (6).

Las hembras que paren camadas infectadas desarrollan inmunidad para el siguiente celo y, salvo raras excepciones, las camadas posteriores son normales (48).

HALLAZGOS DE NECROPSIA

En perros adultos, en donde la infección es reproducida experimentalmente, se observan áreas de necrosis focal en epitelio nasal, traqueal y bronquiolar que se extiende hasta los alvéolos. La tinción con hematoxilina-eosina (HE) revela infiltración de macrófagos y linfocitos, presencia de fibrina en los espacios aéreos y CI intranucleares. Los órganos de los neonatos infectados reflejan lesiones consecuentes a la diseminación viral. Se observan hemorragias multifocales y áreas necróticas en diversos órganos. Los riñones toman la típica apariencia de "nuez moscada" al presentar focos necróticos en la zona cortical sobre un fondo gris claro. El bazo está aumentado de tamaño y el hígado, sistema gastrointestinal y cerebro muestran áreas necróticas y hemorrágicas. En los pulmones las lesiones aparecen como focos pardos. Se afectan también tonsilas y nódulos linfáticos broncopulmonares y retrofaríngeos los que además presentan hiperemia (27). La tinción con hematoxilina y eosina muestra en las células infectadas la presencia de CI intranucleares, típicos de las infecciones herpesicas aunque este hallazgo no es constante (23).

En las hembras preñadas se observan focos de necrosis en la placenta (5). En los cachorros mayores de 6 semanas afectados por este virus solo se encuentran lesiones de tipo inflamatorias (49).

RESPUESTA INMUNE

Como todos los herpesvirus, el CHV-1 genera una respuesta humoral y celular. Es pobremente inmunogénico y los Ac neutralizantes dirigidos contra gp de la envoltura viral se detectan a las 2-3 semanas PI. El nivel de Ac es muy bajo o prácticamente indetectable (título neutralizante $\geq 1/2$) en comparación con los producidos contra otros virus caninos y no persisten por más de 60 días PI.

Los Ac transmisibles por calostro pueden proteger aunque es dependiente de la cantidad absorbida. Los neonatos infectados por CHV-1 generalmente mueren antes de la formación de los Ac neutralizantes. Las camadas siguientes a la infección están protegidas por los Ac maternos (1, 4, 23, 50).

Cuando se produce eliminación del virus latente principalmente por las secreciones na-

sales y coincidentemente con la introducción de nuevos perros en los criaderos ("estrés por amenaza"), estro, presencia de otros agentes virales o posteriormente al tratamiento con drogas inmunosupresoras, se produce un aumento de los Ac neutralizantes (4, 23, 51).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico se basa en datos aportados por la anamnesis, tales como edad de los neonatos, signos clínicos presentes y se confirma por los datos arrojados de la necropsia (52).

El diagnóstico de laboratorio se basa en el aislamiento viral. El aislamiento viral es la técnica considerada "de oro" ("gold estándar") y se realiza inoculando material proveniente de órganos de obtenidos durante la necropsia y /o hisopados genitales o nasales, sobre células de línea MDCK o cultivos primarios de origen canino. Se observan diariamente los cultivos inoculados hasta confirmar la aparición de ECP. Se hacen tres pasajes ciegos antes de dar por negativa a la muestra. En caso de aislarse el virus, la identificación del agente se realiza por inmunofluorescencia, por técnicas inmunohistoquímicas o por sus patrones de restricción de ADN.

La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se aplica en la detección de ADN viral a partir de los órganos afectados (27, 53)

La determinación serológica de Ac por la técnica de virusneutralización (54) es considerada de referencia para esta virosis aunque en algunos países se utiliza también la inhibición de la hemaglutinación (18, 55) y la técnica de ELISA (56).

TRATAMIENTO-PROFILAXIS-CONTROL

En los adultos con TIC el tratamiento es sintomático.

En los neonatos no existe tratamiento eficaz debido al cuadro agudo que se presenta. Un tratamiento exitoso para prevenir la infección generalizada en cachorros neonatos antes de la aparición de síntomas, es la administración inyectable de 1-2 ml de suero hiperinmune (23).

Las drogas antivirales no son efectivas, aunque se obtuvieron buenos resultados con vidarabina en los cachorros expuestos antes de aparecer los signos clínicos. Estudios recientes, realizados sobre cultivos celulares de MDCK inoculados con CHV-1, demostraron la capacidad antiviral de la lactoferrina, proteína que se encuentra en la leche, saliva y otras secreciones mucosas. Las experiencias demuestran el alto potencial de la lactoferrina como agente natural que protege contra la infección. Su acción principal se produciría en la primera fase de la

multiplicación viral cuando se produce la adsorción de la partícula infectante a los receptores celulares (57).

Teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas, ante la presencia de casos clínicos las acciones a realizar se conducen a aliviar la sintomatología y a tomar medidas de prevención en los criaderos utilizando un correcto manejo sanitario y minimizando las condiciones de estrés.

Para su prevención se han desarrollado vacunas inactivadas y atenuadas aunque las mismas se encuentran disponibles solo en algunos países europeos. También existen vacunas a subunidades que se aplican a las madres para prevenir la mortalidad y los signos clínicos en cachorros en los primeros días de vida (4). En Argentina, algunos establecimientos utilizan una vacuna importada siguiendo las recomendaciones del laboratorio productor.

SITUACION EN LA REPUBLICA ARGENTINA

En Argentina han sido observados casos de sintomatología compatible a esta virosis, especialmente muerte neonatal.

A partir del año 2004 y en el marco de un plan de trabajo de tesis doctoral se intensificaron los estudios de diagnóstico de esta virosis. En primera instancia se estandarizó la técnica de ELISA para diagnóstico serológico y posteriormente se estudió la prevalencia parcial de Ac contra esta virosis. Se determinó que el 23,8% de los caninos de la provincia de Bs As poseen Ac contra este virus, resultados que confirman que la enfermedad se halla presente en nuestro medio, aunque la prevalencia hallada es menor a la encontrada en otros países del mundo. Paralelamente se estandarizó la técnica de PCR para detección de ADN viral a partir de muestras de abortos, neonatos muertos e hisopados nasales y genitales. En el año 2005 se realizó el primer aislamiento viral a partir de lesiones vesiculosas perineales de un canino hembra y posteriormente se aislaron otras dos cepas a partir de hisopado vaginal y riñón de un neonato muerto. Actualmente los estudios están dirigidos a la caracterización de las cepas virales aisladas, estudiando sus patrones de restricción de ADN. (Comunicación personal, Med.Vet. Viviana De Palma, 2006)

CONCLUSIONES

Como muchas infecciones herpéticas de otras especies, los animales adultos pueden vivir sin signos clínicos aparentes, son los denominados "portadores asintomáticos", que además pueden tener títulos de Ac indetectables por las técnicas convencionales por lo tanto son estos animales los que deben ser controlados rutinariamente.

Es importante recordar que en los establecimientos en donde se presentan infecciones respiratorias en adultos es común observar posteriormente trastornos reproductivos.

Luego de una infección debe establecerse un buen plan de desinfección del establecimiento.

Un buen manejo del establecimiento de cría permite controlar las infecciones por CHV-1.

El correcto diagnóstico de este virus permite prevenir posteriores desórdenes reproductivos.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se realizó como trabajo final de la Carrera de Profesor autorizado de la Universidad Nacional de La Plata (Carrera Docente)

Un especial agradecimiento a la Méd. Vet. Viviana De Palma por el aporte de muchos de los datos que aquí se presentan.

BIBLIOGRAFIA

1. Charmicael LE. Herpesvirus canis: aspects of pathogenesis and immune response. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1970; 156: 1714-1725.
2. Buonavoglia C, Martella V. Canine respiratory viruses. Vet. Res. 2007; 38: 355-373.
3. Ronsse V, Versteegen J, Thiry E, Onclin K, Aeberlé C, Brunet S, et al. Canine herpesvirus.1 (CHV-1) clinical, serological and virological patterns in breeding colonies. Theriogenology 2005; 64: 61-74.
4. Carmichael LE. (Traducido por Etcheverrigaray ME y Gobel-lo C) Enfermedades virales de los cachorros recién nacidos. Estado actual del herpesvirus canino y virus diminuto de los caninos (Parvovirus canino- 1) En: L Carmichael (Ed): Recent Advances in Canine Infectious Diseases. Ithaca, New York, USA. 1999 (Traducción 2002); International Veterinary Information Service (www.ivis.org)
5. Hashimoto A, Hirai K, Miyoshi A, Shinakura S, Yagami K, Kato N, et al. Naturally occurring canine herpesvirus infection in Japan. Jpn J. Vet. Sci. 1978; 40: 157-169.
6. Huxtable CR, Farrow BRH. Canine Herpesvirus as a suspected cause of neonatal mortality in puppies. Aust. Vet. J. 1970; 46: 344-345.
7. Navarro C, Celedon M, Pizarro J. Detección de virus herpes canino tipo 1 en Chile. Arch. Med. Vet. 2003; 35 (2): 1-6.
8. Reading MJ, Field HJ. A serological study of canine herpes virus-1 infection in the english dog population. Arch. Virol. 1998 ; 143 : 1477-1488.
9. Rijsewijk FAM, Luiten EJ, Daus FJ, van der Heijden RW, Van Oirschot JT. Prevalence of antibodies against canine herpesvirus 1 in dogs the Netherlands in 1997-1998. Vet Microbiol. 1999; 65: 1-7.
10. Ronsse V, Versteegen J, Onchin K, Guiot AL, Aeberle C, Nauwynck HJ, et al. Seroprevalence of canine herpesvirus 1 in the Belgian dog population in 2000. Reprod. Domest. Anim. 2002; 37: 299-304.
11. ICTVdb. Reports of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2005). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ictvdb/ictv.->
12. Roizman B, Desrosiers RC, Fleckenstein B, Lopez C, Minson AC, Studdert MJ. The family herpeviridae: an update. Arch. Virol. 1992 ; 123: 425-449.
13. Haanes EJ, Tomlinson CC. Genomic organization of the canine herpesvirus US region. Virus Res. 1998; 53 (2): 151-162.

14. Limbach KJ, Limbach MP, Conte D, Paoletti E. Nucleotide sequence of the genes encoding the canine herpesvirus gB, gC and gD homologues. *J Gen. Virol.* 1998; 75 (8): 2029-2039.
15. Rémond M, Sheldrick P, Lebreton F, Nardeux P, Foulon T. Gene organization in the UL region and inverted repeats of the canine herpesvirus genome. *J. Gen. Virol.* 1996 ; 77: 37-48.
16. Reubel GH, Pekin J, Webb-Wagg K, Hardy CM. Nucleotide sequence of glycoprotein genes B, C, D, G, H and I, the thymidine kinase and protein kinase genes and gene homologue UL24 of an Australian isolate of canine herpesvirus. *Virus Genes* 2002 ; 25 (2) : 195-200.
17. Limcumpao JA, Horimoto T, Xuan X, Takahashi E, Mikami T. Immunological relationship between feline herpesvirus type 1 (FHV-1) and canine herpesvirus (CHV) as revealed by polyvalent and monoclonal antibodies. *Arch. Virol.* 1990; 111: 165-176.
18. Xuan X, Horimoto T, Limcumpao JA, Tohya Y, Takahashi E, Mikami T. Glycoprotein specific immune response in canine herpesvirus infection. *Arch Virol.* 1992; 122: 359-365.
19. Watson DH. Replication of the viruses: morphological aspects. En: Kaplan, A.S. (Ed): *The herpesviruses*. Academic Press, Inc, New York, USA.1973; p.133-159.
20. Maeda K, Xuan X, Kawaguchi Y, Ono M, Yokoyama N, Fujita K, et al. Characterization of canine herpesvirus glycoprotein D (hemagglutinin). *J Vet. Med. Sci.* 1997; 59 (11): 1003-1009.
21. Nakamichi K, Ohara K, Matsumoto Y, Otsuka H. Attachment and penetration of canine herpesvirus 1 in non-permissive cells. *J. Vet. Med. Sci.* 2000; 62 (9): 965-970.
22. Ronsse V, Verstegen J, Onclin K, Farnir F, Poulet H. Risk factors and reproductive disorders associated with canine herpesvirus -1 (CHV-1). *Theriogenology* 2004; 61(4): 619-636.
23. Pierson P, Moraillon R, Remond M. L'Herpès-virose en élevage canin : aspects cliniques et diagnostic. *Recueil de Médecine Veterinaire* 1998; 174: 87-94.
24. Kim O, Yi SJ. The replication of canine herpesvirus (CHV) induces apoptosis in canine kidney cell line. *Acta Vet. Hung.* 2005; 53 (1): 147-151.
25. Miyoshi M, Ishii Y, Takiguchi M, Takada A, Yasuda J, Hashimoto A, et al. Detection of canine herpesvirus DNA in the ganglionic neurons and the lymph node lymphocytes of latently infected dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 1999; 61 (4): 375-379.
27. Burr PD, Campbell ME, Nicolson L, Onions DE. Detection of canine Herpesvirus 1 in a wide range of tissues using the polymerase chain reaction. *Vet. Microbiol.* 1996; 53: 227-237.
27. Love DN, Huxtable CR. Naturally-occurring neonatal canine herpesvirus infection. *Vet. Rec.* 1976; 99 (25-26): 501-503.
28. Okuda Y, Hashimoto A, Yanmaguchi T, Fukushi H, Mori S, Tani M, et al. Repeated canine herpesvirus (CHV) reactivation in dogs by an immunosuppressive drug. *Cornell Vet.* 1993; 83: 291-302.
29. Reubel GH, Pekin J, Wright J, Venables D, French N. Corticosteroid treatment does not reactivate canine herpesvirus in red foxes. *Journal of Wildlife Diseases* 2004; 40 (2): 238-248.
30. Hashimoto A, Hirai K, Yamaguchi L, Fujimoto Y. Experimental transplacental infection of pregnant dogs with canine herpesvirus. *Am. J. Vet. Res.* 1982; 43: 844-850.
31. Robinson AJ, Crerar SK, Waight Sharman N, Muller WJ, Bradley MP. Prevalence of serum antibodies to canine adenovirus and canine herpesvirus in the european red fox (*Vulpes vulpes*) in Australia. *Aust. Vet. J.* 2005 ; 83 (6): 356:361.
32. Ledbetter EC, Riis RC, Kern TJ, Haley NJ, Schatzberg SJ. Corneal ulceration associated with naturally occurring canine herpesvirus-1 infection in two adult dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006; 229 (3): 376-384.
33. Erles K, Dobovi EJ, Brooks HW, Brownlie J. Longitudinal study of viruses associated with canine infectious respiratory disease. *J.Clin.Microbiol.* 2004; 42 (10): 4524-4529.
34. Appel M, Bemis DA. The canine contagious respiratory disease complex (kennel cough). *Cornell Vet.* 1978; 68 (7): 70-75.
35. Glickman LT, Appel MJ. Intranasal vaccine trial for canine infectious tracheobronchitis (kennel cough). *Lab.Anim.Sci.* 1981; 31 (4): 397-399.
36. McCandlish IA, Thompson H, Cornwell HJ, Wright NG. A study of dogs with kennel cough. *Vet. Rec.* 1978; 102 (14): 293-301.
37. Wagener JS, Sobonya R, Minnich L, Taussig LM. Role of canine parainfluenza virus and *Bordetella bronchiseptica* in kennel cough. *Am.J. Vet. Res.* 1984; 45 (9): 1862-1866.
38. Erles K, Brownlie J. Investigation into the causes of canine infectious respiratory disease: antibody responses to canine respiratory coronavirus and canine herpesvirus in two kennelled dog populations. *Arch.Virol.* 2005; 150: 1493-1504.
39. Bemis DA, Carmichael LE, Appel MJ. Naturally occurring respiratory disease in a kennel caused by *Bordetella bronchiseptica*. *Cornell Vet.* 1977; 67 (2): 282-293.
40. Ueland, K. (1990) Serological, bacteriological and clinical observations on an outbreak of canine infectious tracheobronchitis in Norway. *Vet. Rec.* 2003; 126 (19): 481-483.
41. Appel M, Bistner SI, Menegus M, Albert DA, Charmichael LE. Pathogenicity of low virulence strains of two canine adenovirus. *Am. J. Vet. Res.* 1973; 34: 543-550.
42. Studdert VP. Kennel cough and canine adenovirus vaccines in Australia. *Aust.Vet. J.* 1984; 61 (6): 198-199.
43. Kontor EJ, Wegrzyn RJ, Goodnow RA. Canine infectious tracheobronchitis: effects of an intranasal live canine parainfluenza-Bordetella bronchiseptica vaccine on viral shedding and clinical tracheobronchitis (kennel cough). *Am. J. Vet. Res.* 1981; 42 (20): 1694-1698.
44. Edimboro CH, Ward MP, Glickman LT. A placebo controlled trial of two intranasal vaccines to prevent tracheobronchitis /kennel cough) in dogs entering a humane shelter. *Prev. Vet. Med.* 2004; 62 (2): 89-99.
45. Hashimoto A, Hirai K. Canine herpesvirus infection. En: Morrow DA, editor. *Current therapy in theriogenology Vol 2, Diagnosis, treatment and prevention of reproductive diseases in small and large animals.*, WB Saunders Philadelphia, USA; 1986. p. 516- 20.
46. Cornwell HJC, Wright NG. Neonatal canine herpesvirus infection: a review of present knowledge. *Vet. Rec.* 1969; 84: 2-6.
47. Kraft S, Evermann JF, Mc Keirnan AJ, Riggs M. The role of neonatal canine herpesvirus infection in mixed infections in older dogs. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.* 1986; 8: 688-694.
48. Hirai K, Miyoshi A, Yagami K, Kato N, Kunihiro K, Fujiura A, et al. Isolation of herpesvirus from naturally occurring case with hemorrhagic and necrotizing lesion of puppies. *Res. Bull. Gifu. Univ.* 1978; 41: 139-153.
49. Kojima,A, Fujinami F, Takeshita M, Minato Y, Yamamura T, Imaizumi K, et al. Outbreak of neonatal canine herpesvirus infection in a specific pathogen- free beagle colony. *Jpn J. Vet .Sci.* 1990; 52: 145-154.
50. Poulet H, Guigal PM, Soulier M, Leroy V, Fayet G, Minke J, et al. Protection of puppies against canine herpesvirus by vaccination of the dams. *Vet. Rec.* 2001; 148 (22) : 691-695.
51. Wakeman MC. Stress, infertility and herpes infection. 2001 www.showdogsupersite.com/kennelclub/breedvet/vhr2.htm
52. Brumitt JW, Cohn LA, Essman SC. What is your diagnosis? Canine herpesvirus infection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005; 227 (1): 47-48.
53. Schulze C, Baumgartner W. Nested polymerase chain reaction and in situ hybridization for diagnosis of canine

- herpesvirus infection in puppies. *Vet. Pathol.* 1998; 35(3): 209-217.
54. Reading MJ, Field HJ. Detection of high levels of canine herpesvirus-1 neutralising antibody in kennel dogs using a novel serum neutralisation test. *Res. Vet. Sci.* 1999; 66 : 273-275.
55. Nemoto K, Horimoto T, Xuan X, Kusanagi K, Takumi A, Tohya Y, et al. Demonstration of canine herpesvirus specific Hemagglutination. *Jpn J. Vet. Sci.* 1990; 52: 395-398.
56. Takumi A, Kusanagi K, Tuchiya K, Xuan X, Azetaka M, Takahashi E. Serodiagnosis of canine herpesvirus infection Development of an Enzyme immunoabsorbent assay and its comparison with two improved methods of serum neutralization test. *Jpn J. Vet. Sci.* 1990; 52: 241-250.
57. Tanaka T, Nakatani S, Xuan X, Kumura H, Igarashi I, Shimazaki K. Antiviral activity of lactoferrin against canine herpesvirus. *Antiviral Res.* 60 (3): 193-199.