

135  
29



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**



**ENFERMEDAD DE CARRE-ESTUDIO  
RECAPITULATIVO**

**T E S I S**

Que para obtener el título de:  
**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**P r e s e n t a :**

**ARTURO MEJIA GARCIA**

**Asesor: Rosaura Franco Gutiérrez**



México, D. F.

1987



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN. . . . .	1
INTRODUCCION . . . . .	2
HISTORIA . . . . .	4
ETIOLOGIA. . . . .	6
EPIDEMIOLOGIA. . . . .	9
PATOGENIA. . . . .	13
SIGNOS CLINICOS. . . . .	17
CAMBIOS ANATOMO PATOLOGICOS. . . . .	25
DIAGNOSTICO. . . . .	39
PRONOSTICO . . . . .	45
TRATAMIENTO. . . . .	46
PREVENCION . . . . .	48
LITERATURA CITADA. . . . .	59

## RESUMEN

MEJIA GARCIA, ARTURO. Enfermedad de Carré-Estudio recapitulativo (bajo la dirección de: Rosaura Franco Gutiérrez).

El contenido de esta tesis es una recopilación de datos y experiencias de diferentes autores tratados de una manera breve y concisa, constando de 10 capítulos: Historia, Etiología, Epidemiología, Patogenia, Signos clínicos, Cambios anatomopatológicos, Diagnóstico, Pronóstico, Tratamiento y Prevención; producto de la revisión de 51 citas bibliográficas comprendidas entre los años de 1982 a 1985, poniéndola al alcance de todas las personas interesadas en el tema, esperando les sea de utilidad tanto clínica como académicamente en un momento determinado.

## INTRODUCCION

A través de los años, los cambios científicos y tecnológicos que se suceden día con día, dan como resultado que el - profesionalista no se conforme con lo que sabe, sino que busca a diario saber un poco más para así estar mejor preparado dentro de su área y poder desempeñar mejor sus funciones.

Serfa falta de razón o entendimiento decirse conocedor - de todo y fracasar ante el planteamiento de un problema. Más- que nada, se hace del conocimiento que es indudable que este - estudio no es perfecto, puesto que si la perfección fuera re- quisito indispensable para existir, entonces yo y tu mismo co- mo lector no estaríamos gozando de los amaneceres del presente y del futuro. La perfección se obtiene a través del tiempo y el tiempo nos obliga a que como hijos superemos a nuestros pa- dres y como alumnos a nuestros maestros siempre en una forma - positiva.

El objetivo de esta tesis, está basada en dos aspectos - fundamentales:

- a) Importancia de la enfermedad en perros.
- b) Importancia del conocimiento de esta enfermedad para- los médicos veterinarios y estudiantes de la carrera.

En cuanto a lo que al primer aspecto se refiere, es bien

sabido que el perro ha desempeñado siempre en todo el mundo un papel importante dentro de las comunidades humanas siendo a veces de trabajo y en otras ocasiones de compañía. Lo anterior reviste una gran importancia puesto que hay muchas enfermedades que afectan con severidad a éstos, mermando considerablemente su población, siendo una de éstas la enfermedad de Carré, reconocida desde hace años y que sin embargo sigue causando estragos en la población canina.

En el segundo aspecto se trata de dar a conocer tanto a médicos veterinarios zootecnistas como a estudiantes de la carrera en forma objetiva y precisa lo que es la enfermedad, tratando de agrupar conceptos y experiencias de diferentes investigadores, ya que a la fecha los estudios que agrupan los conceptos antes mencionados son escasos y se encuentran escritos en idiomas extranjeros, representando esto siempre un problema para los estudiantes de la carrera. Así, mediante el conocimiento de la enfermedad, el clínico podrá en algunos casos diagnosticar a tiempo y emitir un pronóstico y tratamiento adecuados. En otras ocasiones podrá elaborar programas de vacunación, haciendo conciencia en los dueños de los animales del importante papel que desempeñan estos programas dentro de la prevención de la misma. Para los estudiantes de la carrera este estudio reviste una importancia de tipo informativo dentro de su formación académica.

## 1.- HISTORIA.

El Dr. Carré, médico francés descubrió en 1905 que la enfermedad que hoy lleva su nombre era causada por un virus y no por una bacteria como se había creído durante varios años (49).

En 1923, Puntoni publicó un trabajo acerca de la preparación de una vacuna que pretendía inmunizar perros contra esta enfermedad, tomando como base cerebros de animales que habían muerto de la misma, adicionándoles solución salina y formalina, conservándolos durante dos días y utilizándolos después, dando por resultado una buena inmunización con este procedimiento (49).

En 1924, Sansonette confirmó los trabajos de Puntoni produciendo una sólida inmunidad (49).

En 1925, Lockhart y Barbee sugieren una metodología que consistía en administrar suero hiperinmune y antígeno simultáneamente dando como resultado el establecimiento de una excelente inmunidad (49).

Antes de que se demostrara el origen viral del problema se involucró a la bacteria Bordetella bronchiseptica como posible agente causal, debido a que se aislaba a partir de perros enfermos o moribundos. Pero en 1926 Hardenburgh demostró que una vacuna preparada a base de cultivos de este organismo e inyectada en perros falló para inmunizar contra la enfermedad (49).

En 1927, Lebailly publicó un trabajo en el cual elaboraba un método de inmunización para perros en contra de la enfermedad (49).

Hacia el año de 1925, Laidlaw y Dunkin contribuyeron con estudios acerca de la enfermedad, dos de los cuales aparecieron en 1928, en donde mostraban sus experiencias en la fabricación de vacunas, y como la vacuna proveniente de mapaches no era satisfactoria, en contraste con la vacuna elaborada a partir de bazo de perros infectados, la cual fue exitosa. Otra aportación hecha por estos investigadores fue el descubrir el valor del suero hiperimmune en la prevención de la enfermedad y su valor en el tratamiento de la misma en los primeros estadios (49).

En 1930, Billington, Spa y Caldwell demostraron que la enfermedad de Carré era causada por una asociación viral - bacteriana encontrando que las bacterias oportunistas que con mayor frecuencia se aislaron fueron B. bronchiseptica y Estafilococos (49).

En 1940 y 41, Whitney mostró que el método Lebailly podía inmunizar a perros permanentemente (49).



## 2.- ETIOLOGIA.

Los virus de la enfermedad de Carré, Sarampión y de la Peste de los bovinos son antigénicamente afines y están agrupados como paramyxovirus, pero mostrando una distintiva diferencia en la especificidad de huésped (13).

Gillespie y Timoney mencionan que el virus de la enfermedad de Carré pertenece a la familia Paramyxoviridae, género - Morbilivirus (16). Estos mismos investigadores reportan que - mediante análisis de ultrafiltración demostraron que el virus - medía entre 115 y 160 nm. de diámetro, posteriormente con el - microscopio electrónico observaron que medía entre 150 y 300 - nm. de diámetro, y que la cápside viral presenta una forma hel - licoidal con un diámetro de entre 15 y 17 nm. (16). Estudios - mas a fondo respecto a la estructura de el virus de la enferme - dad de Carré realizados por Miele y Krakowka señalan que está - compuesto por un nucleocápside viral, una fusión de glicopro - teínas, una matriz proteica, una hemoaglutinina y una proteína fosforilada (35); dentro del nucleocápside viral, Hirayama y - colaboradores reportan la presencia de 6 proteínas estructurales y 1 proteína no estructural (23).

En cuanto a síntesis de proteínas de origen viral se refiere, Hirayama y colaboradores reportan que en experimentos - realizados con la cepa FXNO del virus de la enfermedad de "Ca - rré, fue posible sintetizar 10 especies de RNA, mencionando - que el RNA más grande corresponde al genoma y los 9 más peque -

nos son los RNA solubles o de transferencia (23), por otra parte Barret y Mahy solo pudieron identificar 7 bandas de RNA soluble o de transferencia en cultivos de células Vero infectadas con el virus de la enfermedad de Carré (5).

Gillespie y Timoney informan que el virus puede permanecer viable por años a  $-70^{\circ}\text{C}$ , con una insignificante baja en su título y que un método conveniente para preservar a el virus en el laboratorio y para usarlo comercialmente es la liofilización (16). Andrewes y Pereira señalan que el virus puede permanecer estable a un pH de 4.5 o mayor (1).

Por el contrario Turner menciona que el virus puede ser fácilmente inactivado por la luz y el calor (48). Igualmente Andrewes y Pereira informan que el virus puede ser inactivado por la luz visible, por el calor durante 1 hora a  $55^{\circ}\text{C}$  o durante 30 minutos a  $60^{\circ}\text{C}$  y lábil a un pH de 3.0 (1). También Gillespie y Timoney señalan que varios compuestos químicos han probado ser eficaces para destruir a el virus incluyendo al éter, a la formalina al 0.75%, a la hidroxilamina (bajo ciertas circunstancias) y a la  $\beta$  propiolactona a una concentración de 0.1% durante 2 horas a  $37^{\circ}\text{C}$  (16).

Estudios acerca de la replicación de el virus en células Vero realizados por Hirayama y colaboradores señalan que es necesaria la presencia de ciertos aminoácidos tales como arginina, metionina y valina en este proceso, observando que la privación principalmente de metionina ocasionó una reducción en -

la producción, crecimiento y replicación de el virus, siendo -  
afectada también la síntesis del RNA viral y la de proteínas -  
por inhibición de la metilación del RNA mensajero (22).

Existen varias cepas de el virus de la enfermedad de -  
Carré como lo mencionan Hirayama y colaboradores, siendo algu-  
nas atenuadas y otras virulentas, entre las atenuadas citan a  
la cepa DFE, Hk, YSA-TC, Hg 94 TC, Onderstepoort y a la FXNO;-  
entre las virulentas citan a la cepa Snyder-hill, MD-77 y a la  
Nakano (23). Summers y colaboradores reportan 2 cepas virulen-  
tas más: la Cornell A75-17 y la Ohio R252 y una cepa atenuada:  
la Rockborn (47).

### 3.- EPIDEMIOLOGIA.

La enfermedad de Carré es enzoótica en muchas áreas del mundo (13), Lifton reporta una epidemia de la enfermedad de Carré en perros en Auckland Nueva Zelandia, pensando que el frío seco del invierno favoreció la supervivencia de el virus y que el calor pudiese reducir el brote (30).

Entre los huéspedes naturales se incluyen animales del orden carnívoro, suborden fisipeda (carnívora terrestres) con variación de susceptibilidad entre familias (13), Farrow menciona a la familia mustelidae, por ejemplo: hurones, visones, zorrillos y tejones; y a la familia procyonidae, por ejemplo: mapaches y pandas también como huéspedes naturales (12). Blythe y colaboradores reportan la enfermedad en un cachorrito de tigre de bengala diagnosticada por medio de evidencias clínicas, serológicas y neuropatológicas (8). Cranfield y colaboradores reportan un brote de la enfermedad de Carré en mapaches salvajes los cuales se encontraban libres en el zoológico metropolitano de Toronto en Canadá observándose que la enfermedad no ocurrió en animales cautivos ya que éstos se vacunaban habitualmente contra ésta (10). Gillespie y Timoney mencionan también que esta enfermedad afecta a chacales, armiños, comadreja, osos, coatis y coyotes (16).

En muchas especies la infección presenta signos clínicos y cambios patológicos bien definidos pero en otras la infección es inaparente y demostrable solamente por detección de

neutralización de anticuerpos en muestras séricas (13).

Los perros infectados eliminan a el virus en todas las excreciones corporales y la transmisión es principalmente por la ruta de aerosoles (13). Gillespie y Timoney mencionan también que la enfermedad se transmite por excreciones serosas de ojos y fosas nasales de perros afectados en los primeros estadios, también por materia fecal y orina de perros enfermos y mencionan que puede haber una transmisión transplacentaria (16), de la misma manera Andrewes y Pereira reportan que el virus es excretado por orina y heces de perros enfermos y que se ha demostrado en células renales de perros aparentemente sanos (1).

La oportunidad de diseminación de el virus por contacto indirecto junto con la naturaleza gregaria y hábitos sociales del perro responden en la prevalencia de la enfermedad en muchas áreas del mundo, a pesar de la intensiva vacunación en ciertas comunidades (13).

Summers y colaboradores señalan que Krakowka y Koestner hacen mención que la edad de los animales es un factor importante dentro de la supervivencia en la enfermedad de Carré, ya que las infecciones experimentales en cachorritos menores de 1 semana de edad dieron un 85% de mortalidad mientras que en cachorritos destetados de entre 4 y 8 semanas de edad fueron mas resistentes dando un 28.5% de mortalidad (47).

Holmes reporta una posible asociación entre la exposición a perros domésticos infectados con el virus de la enfermedad de Carré y la subsecuente aparición de esclerosis múltiple en el hombre. La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante de mucha importancia en la especie humana. Su causa aún es desconocida a pesar de que se le ha investigado durante mucho tiempo. Algunos investigadores han sugerido que el contacto con perros pequeños domésticos infectados con el virus de la enfermedad de Carré, puede ser la etiología significativa en la esclerosis múltiple. No se ha comprobado aún dicha asociación, pero sería poco adecuado ignorar la posibilidad de que exista. Mientras tanto es necesario aconsejar a los dueños de los perros de que lleven a la práctica medidas de higiene en cuanto al manejo de los mismos y que sigan los programas de vacunación recomendados por los veterinarios (25).

Lyons y colaboradores mencionan que la infección con el virus de la enfermedad de Carré juega un papel importante al parecer en un gran número de desórdenes crónicos en el hombre, habiendo la posibilidad de que intervenga en algunos casos de obesidad en niños y en la obesidad espontánea en adultos, debido a que en experimentos realizados en ratones infectados con el virus de la enfermedad de Carré se desarrolló un síndrome de obesidad en algunos 6 semanas después de la infección, siendo más comunmente observado entre las 8 y 10 semanas, llegando todavía a observarse entre las 16 y 20 semanas después de la infección, produciendo una pronunciada hiperplasia y moderada hipertrofia de las células adiposas e hiperplasia del tejido -

de los islotes del páncreas, surgiendo que el proceso patológico inducido por el virus pudo provocar una destrucción o disfunción de un grupo selecto de neuronas resultando en una síntesis defectuosa de catecolaminas cerebrales, siendo éstas probablemente importantes en el control hipotalámico de las normas de alimentación (31). También Bernard y colaboradores reportan que la cepa atenuada Onderstepoort de el virus de la enfermedad de Carré además de producir una infección neurológica crónica en ratones jóvenes, produjo 3 o 4 meses después de la infección un síndrome de obesidad, sugiriendo que esta infección crónica pudo alterar el metabolismo de los ácidos grasos desencadenando un desorden metabólico (6).

#### 4.- PATOGENIA.

La ruta natural de la infección es a través del tracto respiratorio superior (13), Summers y colaboradores mencionan la vía intranasal como una ruta de infección primaria en experimentos con cepas virulentas de el virus de la enfermedad de Carré (47). Hoerlein y Vandeveldt mencionan que el período de incubación de la enfermedad puede ser de 4 a 6 días (24). El virus se esparce inicialmente de la nasofaringe a nódulos linfoides y tonsilas. Durante la primer semana siguiente a la exposición se establece una viremia con la diseminación de el virus a órganos linfoides de todo el cuerpo, médula ósea y lámina propia de estructuras epiteliales (13). Narang señala que la replicación activa de el virus de la enfermedad de Carré en cultivos de células Vero observada por medio del microscopio electrónico, se manifiesta 12 horas después de la inoculación y el grado máximo de replicación fue observado en los días 5, 14 y 22 (37). El grado de infección viral está relacionado con la habilidad de los animales para producir anticuerpos específicos. En experimentos realizados aproximadamente 50% de perros infectados con el virus de la enfermedad de Carré, rápidamente producen anticuerpos que son detectables alrededor del octavo y noveno día, el virus gradualmente desaparece de estos perros y la mayoría no desarrollan signos clínicos significantes. El otro 50% falla para producir niveles suficientes de anticuerpos y hay una extensa diseminación de el virus por estructuras epiteliales de todo el cuerpo, ésto se asocia con el desarrollo de signos clínicos relacionados con los diferentes-



sistemas que ataca (13).

En estudios realizados por Jones al aplicar una vacuna hecha a base de virus vivo modificado contra la enfermedad de Carré en perros, demostraron que la cuenta de plaquetas disminuyó en forma moderada, no habiendo cambios consistentes en la agregabilidad de éstas y no causando hemorragias o alteración en el mecanismo de hemostasis de los perros expuestos; de igual manera señala que Chernesky menciona que el virus de la enfermedad de Carré puede causar trombocitopenia y que Pineau reporta que el mismo virus puede causar aglutinación plaquetaria con o sin lisis y remoción del ácido siálico de la superficie de éstas (28). Igualmente Mc. Anulty y Rudd informan que la vacunación realizada en perros con virus vivo modificado de la enfermedad de Carré puede causar trombocitopenia de intensidad y duración variable y problemas en la coagulación de la sangre. El tiempo en el cual el máximo decremento en el número de plaquetas ocurre, puede variar desde las 24 horas hasta una semana después de la vacunación y durar hasta 3 semanas. También mencionan que si un perro es vacunado días antes de realizarle un procedimiento quirúrgico, éste podrá llevarse a cabo bajo estrictos conteos plaquetarios y exámenes de la coagulación de la sangre (33).

Startup menciona que la infección de la enfermedad de Carré puede ser seguida por una degeneración en la retina y la atrofia completa y la ceguera pueden desarrollarse rápidamente.

Tal atrofia está asociada con necrosis de las células ganglionares. El virus de la enfermedad de Carré puede atacar la capa retinal interna ocasionando inflamación de ésta, estos cambios pueden o no estar asociados con lesiones en el cerebro, pero - muchos casos de ceguera asociados con el virus son debidos a - lesiones en la mácula lútea a nivel de la fovea central en la retina. En casos donde el cerebro esté involucrado se puede - presentar una degeneración retrógrada de esas células ganglionares de la retina a través del nervio óptico (43).

También el antígeno viral puede emigrar hacia el cerebro a través de los macrófagos de las meninges y los perros mas se veramente afectados presentan signos nerviosos entre las 3 y 4 semanas posteriores a la infección muriendo después (13).

Ocasionalmente algunos perros desarrollan signos nerviosos algún tiempo después de la exposición al virus, a pesar de poseer niveles satisfactorios de anticuerpos siendo menos aparentes otros signos clínicos. En estos casos es probable que la localización de el virus en el cerebro ocurra antes de que los animales posean niveles protectores de anticuerpos en su - circulación (13). Winters y colaboradores confirman que el tipo de anticuerpo encontrado en mayor cantidad durante la fase de recuperación de perros con la enfermedad de Carré fue IgG y estas cantidades fueron bajas en perros persistentemente infectados. La infección con el virus está asociada con depleción y necrosis linfoide, linfopenia e inmunosupresión. La relativa falla para producir altos títulos de IgG en perros que con-

tinuan infectados, sugiere que la inmunosupresión asociada a el virus puede actuar primero sobre la población de linfocitos T (50).

Hoerlein y Vandeveldé reportan que los mioclonos ocasionados por la enfermedad de Carré ha sido demostrado experimentalmente que son debidos a lesiones en la médula oblonga y médula espinal. El mantenimiento de éstos no es dependiente de los centros altos, pero estos mioclonos pueden ser modificados por la actividad de los centros altos debido a lesiones a nivel de interneuronas en cerebro (24).

A parte de los signos clásicos de la infección por el virus de la enfermedad de Carré hay una acrecentada evidencia que implica a éste como el agente etiológico de la llamada encefalitis de los perros viejos (13).

La infección bacteriana secundaria es importante ya que establece un cuadro clínico definido de la enfermedad (13).

## 5.- SIGNOS CLINICOS.

Después de la exposición de perros susceptibles, un aumento de la temperatura de 39.4 a 40.0°C, ocurre a partir del cuarto día, permaneciendo 1 o 2 días. Esto está asociado con una ligera anorexia y ocasionalmente una conjuntivitis leve. Los perros que no desarrollan niveles protectores de anticuerpos, posteriormente muestran una extensa variedad de signos clínicos. En estos animales la temperatura puede volver a elevarse entre los 14 y 18 días después de la exposición y este aumento está asociado con depresión, anorexia y signos relacionados principalmente con el tracto respiratorio y gastrointestinal. La descarga ocular y nasal usualmente bilateral llega a ser mucopurulenta. La tos es una manifestación frecuente de enfermedad respiratoria y en la auscultación se puede detectar una ligera disnea y esteres secos y ásperos. La diarrea y vómitos ocasionales reflejan la afección del tracto gastrointestinal. La condición física de los animales por lo regular se empieza a deteriorar, manifestándose pérdidas de peso y deshidratación. Eventualmente los animales mueren con o sin convulsiones y algún otro signo de afección neurológica. Algunas veces los perros afectados, muestran una mejoría de los severos signos sistémicos pero semanas o meses después desarrollan problemas neurológicos tales como mioclonos rítmicos repetitivos, temores y convulsiones que terminan con la muerte o que requieren eutanasia. Algunos perros se recuperan de los signos sistémicos quedando con una disfunción neurológica residual que no es progresiva y en muchos casos puede ser compatible

con una vida normal (13). Hoerlein y Vande velde reportan que los signos nerviosos pueden seguir a los signos respiratorios; en perros en los cuales a pesar de haber sido vacunados y que no desarrollan una inmunidad adecuada, los signos respiratorios pueden ser imperceptibles para los dueños y predominar signos nerviosos, éstos pueden ser agudos, estar latentes o pueden aparecer meses o años más tarde (24).

Appel y colaboradores señalan una gran variedad de signos clínicos en perros afectados con cepas virulentas de el virus de la enfermedad de Carré entre los cuales se encuentran fiebre, depresión, anorexia, diarrea, pérdida de peso y signos nerviosos tales como convulsiones, ataxia, espasmos, mioclonos, paretis, parálisis y ceguera presentándose éstos poco antes de que los animales murieran (4).

Lifton reporta una epidemia de la enfermedad de Carré en perroes en Auckland, Nueva Zelandia, mencionando que los signos presentados incluyeron descargas oculo-nasales purulentas con queratitis nasal, tos seca y ronca en algunas ocasiones; vómitos y diarrea; también fiebre de 40°C con anorexia y depresión entre el sexto y noveno día después del inicio de la infección, durante aproximadamente 48 horas; posteriormente durante dos días la temperatura fue normal y los perros se encontraban bien, pero la fiebre volvió a aparecer y duró de 2 a 14 días de acuerdo al daño de la infección bacteriana secundaria, la cual causó en algunos casos bronquitis, neumonía, vómito y dia

rra. En muchos casos signos neurológicos fueron notados primeramente incluyendo encefalitis, meningitis y corea (30).

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Carré son variables y pueden estar relacionadas con un daño a nivel del sistema nervioso central. Los signos frecuentemente asociados con el cerebro incluyen convulsiones, hipermotilidad, vueltas en círculo y cambios psíquicos. Los signos cerebrales medios, cerebelares, vestibulares y medulares están caracterizados por alteraciones en la marcha y postura. El daño en la médula espinal está caracterizado por ataxia y dependiente del nivel dañado hay alteración de ciertos reflejos. Los mioclonos rítmicos repetitivos y tics nerviosos de grupos musculares, frecuentemente de los músculos masticatorios son manifestaciones neurológicas comunes de la enfermedad, esto usualmente sigue siendo evidencia de encefalitis, pero ocasionalmente pueden estar presentes en ausencia de otros signos neurológicos. La evidencia experimental indica que esto es puramente un fenómeno local a nivel de nervios espinales involucrando la raíz ventral solamente y no la dorsal la cual permanece intacta (13).

En algunas ocasiones se ha visto que los nervios craneales están involucrados, siendo el nervio óptico el que con mayor frecuencia se afecta. Las manifestaciones oculares de esta enfermedad consisten en una retinitis difusa o focal no granulomatosa, presentando áreas brillantes y reflejantes en el tapétum con áreas de pigmentación. Muchos casos de ceguera aso-

ciados con la enfermedad son, sin embargo, debidos a lesiones en la mácula lútea a nivel de la fovea central en la retina - (13). Startup señala que los cambios en la retina pueden ocurrir como secuelas tardías 1 o 2 años después de la infección primaria (43). Las lesiones en el tracto óptico pueden producir defectos visuales parciales bilaterales (13). Startup informa que entre los signos clínicos se incluye una conjuntivitis que varía de mucosa a purulenta, queratitis y ulceración corneal y ocasionalmente ceguera pasajera y atrofia retinal de grado variable (44). Por otra parte Render y colaboradores reportan los siguientes signos oftálmicos en un perro afectado con la enfermedad de Carré; conjuntivitis bilateral, coriorretinitis activa no granulomatosa, atrofia del iris y ligera esclerosis lenticular (39).

Summers y colaboradores reportan experimentos realizados con las cepas virulentas: Snyder hill (CDV-SH), Cornell A75-17 (CDV-A75-17) y Ohio R252 (CDV-R252), inoculadas en perros de raza beagle de entre 3 y 4 meses de edad notando que la respuesta inicial a la infección fue la misma en todos los perros a pesar de la cepa viral mostrando un aumento de la temperatura de más de 39.4°C a los 4 o 5 días y otro entre los 9 y 12 días posteriores a la inoculación. Muchos animales tuvieron otro aumento de la temperatura a los 20 días posteriores a la inoculación, normalizándose posteriormente. Al final de la primera semana después de la inoculación, hubo evidencia de una ligera depresión que fue notada por inactividad y lascitud, pérdidas de peso también fueron evidentes; signos postreros incluyeron-

descargas oculo-nasales purulentas, disnea, gastroenteritis y deshidratación. Los perros empezaron a agravarse a los 14 días después de la inoculación con la cepa Snyder hill y tuvieron que ser sacrificados, otros murieron a los 19 días posteriores a la inoculación, los animales que sobrevivieron más allá de la tercera semana se recuperaron. Algunas muertes se asociaron con signos nerviosos tales como: temores o francas convulsiones en recumbencia lateral con movimientos de remo de los miembros. Los perros infectados con las cepas A75-17 y R252 mostraron primero ligera depresión y pérdidas de peso. Estos tendieron a deteriorarse más lentamente y los signos severos de la enfermedad no fueron evidentes hasta las 4 semanas posteriores a la inoculación. Algunos perros infectados con la A75-17 murieron entre los 29 y 33 días posteriores a la inoculación, mientras que otros a los 62 días fueron sacrificados para realizarles exámenes histopatológicos permaneciendo estables o aparentemente recuperados. En contraste, solo un perro infectado con la cepa R252 estuvo afectado con severidad y los otros fueron sacrificados entre los 37 y 50 días posteriores a la inoculación. En los grupos de perros infectados con las cepas A75-17 y R252, los signos neurológicos fueron detectables en la mitad de los perros mostrando a diferencia de la actitud convulsiva con la cepa Snyder hill, contracciones repetitivas de los músculos de la cabeza y cara, parálisis de miembros, movimientos en círculo, inquietud y algunas veces recumbencia con movimientos de remo de los miembros (47). Estudios más específicos realizados por Summers y colaboradores con la cepa A75-17 de el virus de la enfermedad de Carré, inoculando-



intranasalmente perros de raza beagle libres de patógenos específicos de entre 3 y 7 meses de edad, reportaron los siguientes signos: elevación de la temperatura en forma bifásica en los días 4,5,8 y 9 después de la inoculación; 2 perros presentaron ligera pérdida de peso en la primera semana mientras que otros mostraron deterioro progresivo comenzando después de los días 14 a 21 posteriores a la inoculación; también se observaron descargas oculo-nasales, depresión, letargia y entre los signos neurológicos se presentó ataxia en forma común (46).

Bernard y colaboradores reportan que la cepa atenuada - Onderstepoort de el virus de la enfermedad de Carré la cual fue adaptada en ratones recién nacidos y usada en ratones destetados, indujo una infección neurológica crónica y en ciertos animales un síndrome de obesidad. Esta cepa produjo alta mortalidad en ratones recién nacidos y menos de un 10% de mortalidad en ratones destetados inoculados intracerebralmente. Con una cepa más virulenta obtenida por inoculación intracerebral de ratones recién nacidos (10 pasajes seriados) produjo un 40% de mortalidad en ratones destetados. La cantidad de virus inoculada no afectó el porcentaje de mortalidad, solamente el fincicio de la enfermedad. Las observaciones a largo plazo de ratones inoculados con la misma cepa dieron por resultado que entre los 13 y 17 meses después de la infección, presentaron parálisis de miembros comprobando después que ésta fue causada por la cepa inoculada al inicio del experimento (6).

Igualmente Yoshikawa y colaboradores mencionan experien-

cias realizadas con la cepa Onderstepoort de el virus de la enfermedad de Carré no adaptada y adaptada a tres tipos de células nerviosas: neuroblastos, células de la glioma y oligodendrocitos, inoculadas en ratones de 3 y 5 semanas de edad, mostrando que con la cepa no adaptada los signos incluyeron hiperestesia, tremor y parálisis de miembros posteriores en todos los ratones de 3 semanas de edad y en uno de los de 5 semanas de edad. La cepa adaptada a los neuroblastos tuvo una neurovirulencia más baja que la cepa no adaptada en cuanto a signos, siendo éstos pasajeros. En contraste hubo incrementos en la neurovirulencia para la cepa adaptada a células de la glioma - desarrollando signos tales como temblores, convulsiones y coma, muriendo una semana después. También fueron vistos incrementos en la neurovirulencia con la cepa adaptada a los oligodendrocitos pero un poco menos que con la adaptada a células de la glioma incluyendo signos tales como temblores, parálisis y muerte una semana después (51).

Cranfield y colaboradores reportan que los signos más importantes en un brote de la enfermedad de Carré en mapaches - salvajes los cuales se encontraban libres en el zoológico metropolitano de Toronto en Canadá fueron: letargia, descarga ocular purulenta bilateral, deshidratación y emaciación (10).

Hoerlein y Vandevelde señalan que perros con encefalitis con curso clínico atípico ha sido reconocido como una forma - crónica progresiva de la enfermedad de Carré, los signos clínicos incluyen: pérdida gradual de la mentalidad, paresis, in-

coordinación, ceguera, convulsiones y ataques mioclónicos; este curso clínico argumentan, puede extenderse usualmente por muchas semanas o meses (24).

Finnie y Hooper mencionan una gran variedad de signos clínicos en perros de entre 4 y 6 meses de edad con diagnóstico de enfermedad de Carré asociada a poliencefalomalacia entre los cuales destacan: depresión, descargas oculonasales mucopurulentas, ptialismo, dolor abdominal, temores musculares intermitentes y convulsiones (14).

Martín y Kaswan señalan una gran variedad de signos clínicos en perros con enfermedad de Carré asociada a queratoconjuntivitis seca con una historia de vacunación inadecuada incluyendo linfopenia: signos respiratorios tales como: descarga nasal mucopurulenta y estertores pulmonares secos; signos oculares incluyendo descargas oculares mucopurulentas, conjuntivitis y severa ulceración corneal con una duración de 4 a 8 semanas y recuperación espontánea de estos problemas en animales sobrevivientes y signos neurológicos de entre los cuales los mioclonos son muy comunes y específicos de la enfermedad (32).

## 6.- CAMBIOS ANATOMOPATOLOGICOS.

Las lesiones macroscópicas en casos severos de la enfermedad son variables y muy pocos cambios pueden ser observados (13). Summers y colaboradores reportan experimentos realizados con las cepas virulentas: Snyder hill, Cornell A75-17 y Ohio - R252, inoculadas en perros de raza beagle de entre 3 y 4 meses de edad notando que en animales moribundos se observó emaciación y deshidratación, licuefacción y atrofia del timo siendo estos cambios frecuentes y en animales que tuvieron un curso crónico o que se recuperaron, la masa del timo fue normal. Fueron vistas áreas rojo-púrpura de consolidación en pulmones de perros que murieron, el hígado de estos perros se encontró con infiltración grasa y ligera inflamación (47). Render y colaboradores señalan que macroscópicamente las lesiones primarias de la enfermedad de Carré se establecieron en los pulmones consistiendo en edema difuso y congestión y hemorragias parenquimales equimóticas multifocales (39). De la misma manera Blythe y colaboradores reportan cambios macroscópicos que incluyen manchas blanco-grisáceas múltiples de 3 a 6 mm. de diámetro en la pleura pulmonar y por debajo de ésta, en un cachorro de tigre de bengala afectado con la enfermedad (8). Por otro lado Cranfield y colaboradores informan que las lesiones macroscópicas más importantes en mapaches salvajes afectados con la enfermedad fueron deshidratación, linfadenopatias, esplenomegalia, congestión pulmonar y severas infestaciones con nemátodos y céstodos intestinales (10). Gillespie y Timoney observaron en un pequeño porcentaje de perros afectados con la enfermedad

de Carré una erupción en la piel junto con el aumento inicial de la temperatura, consistiendo en pústulas localizadas en el abdomen y parte interna de los muslos, secándose y desapareciendo después en los perros que se recuperaban, creyéndose que son debidas a una infección bacteriana secundaria, ya que en la infección viral pura no fueron observadas (16).

Microscópicamente en los primeros estadios de la enfermedad, es evidente una severa depleción linfoide, principalmente en tonsilas, timo y bazo. Si la infección sistémica subsiste, es frecuente una hiperplasia regenerativa (13). Howard y colaboradores reportan que el virus de la enfermedad de Carré altera por completo la estructura celular al realizar pruebas con la cepa Onderstepoort en cultivos celulares (26). De igual manera Metzler y colaboradores mencionan que el efecto característico de el virus de la enfermedad de Carré en cultivos celulares es el de citólisis y el de formación de sincitios de células gigantes (34). Los pulmones pueden mostrar una fuerte congestión focal, edema y neumonia intersticial en las primeras fases de la enfermedad; también son observadas, bronquitis y bronquiolitis necrótica que acompañan a los cambios de neumonia focal severa. Una bronconeumonía purulenta puede presentarse como resultado de una infección secundaria bacteriana (13). Hamir y colaboradores reportan un ligero edema pulmonar y áreas de neumonia intersticial en perros afectados con la enfermedad de Carré (21). Finnie y Hooper reportan una neumonia intersticial acompañada por la presencia de sincitios de células gigantes con cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos (14).

Igualmente Blythe y colaboradores reportan múltiples focos de inflamación fibrinopurulenta asociados a edema alveolar y a acúmulos de macrófagos alveolares en un cachorro de tigre de bengala afectado con la enfermedad (8). También Potgieter y Patton reportan lesiones en pulmones de mapaches afectados con la enfermedad tales como neumonitis multifocal con marcada hipertrofia epitelial bronquiolar y alveolar, infiltración de neutrófilos en alveolos e inclusiones intracitoplasmáticas ocasionales en células del septo alveolar y epitelio alveolar y bronquial (38). La gastroenteritis catarral se observa en la mayor parte de los perros presentando diarrea o disentería como un signo de la enfermedad (13). Bui y colaboradores demostraron la susceptibilidad de cultivos de células epiteliales de vejiga urinaria de perros a un cepa de el virus de la enfermedad de Carré, cuando fueron inoculados con suspensiones de cerebros de perros infectados o de bazo de hurones infectados, presentandose los efectos citopáticos en forma de sincitios celulares, apareciendo 7 días después de la inoculación con la suspensión de cerebros y 14 días después con la suspensión de bazo de hurones infectados, estando presentes también cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos en dichas células (9).

Por lo general no hay evidencia macroscópica de daño al sistema nervioso central, sin embargo algunas áreas de decoloración reflejan severa malacia y desmielinización (13). Blythe y colaboradores reportan la enfermedad en un cachorro de tigre de bengala observando macroscópicamente que la super-

ficie media y caudal del cerebro presentó una coloración rojo-obscura en las meninges y en algunos otros sitios del parénquima subyacente, también estuvieron presentes múltiples focos de fibrosis en las meninges del lóbulo occipital cerebral (8).

Los cambios microscópicos en el sistema nervioso central están caracterizados por desmielinización, gliosis y la presencia de corpúsculos de inclusión intranucleares y ocasionalmente intracitoplasmáticos en las células de la glia y neuronas - (13). Los sitios más comunmente afectados son el tracto óptico, pedúnculos cerebelares y la materia blanca de la médula espinal (13). Narang reporta la presencia de corpúsculos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos en cultivos celulares infectados con el virus de la enfermedad de Carré (37).- Hoerlein y Vandeveldé reportan que en epitelios viscerales los corpúsculos de inclusión comunmente encontrados son de tipo intracitoplasmático y en sistema nervioso central de tipo intracitoplasmático e intranuclear (24). En contraste Farrow y Love reportan cuerpos de inclusión eosinofílicos intranucleares e intracitoplasmáticos en muchos tejidos en caso de la enfermedad de Carré generalizada, particularmente abundantes en el epitelio del tracto respiratorio, vejiga urinaria y pelvis renal (13). De igual manera Cranfield y colaboradores señalan la presencia de cuerpos de inclusión eosinofílicos intranucleares e intracitoplasmáticos también en epitelio de vejiga urinaria, pelvis renal, estómago y pulmones de mapaches salvajes - afectados con la enfermedad (10). Además Gosset y colaboradores mencionan inclusiones intracitoplasmáticas en leucocitos,-

en especial en linfocitos y neutrófilos, también en eritrocitos observándose primeramente en células policromatófilas y en médula ósea, reportando las inclusiones en todas las fases de la serie eritroide, muy comunes en neutrófilos segmentados y en los precursores de éstos (20). Por otro lado Rander y colaboradores señalan que microscópicamente se observaron cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos eosinófilos en epitelio bronquial y en el epitelio de transición de la vejiga urinaria, cuerpos de inclusión intranuclear eosinófilos en las células de la astroglia de el cerebelo y pedúnculos cerebelares, cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos redondeados y ovalados de tamaño variable en el epitelio interno del cuerpo ciliar y cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos en células de la glia de la retina, nervio óptico y células epiteliales de la conjuntiva especialmente de la membrana nictitante (39). Y Martin y Kaswan reportan experimentalmente cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos en células del cristalino de perros afectados con la enfermedad (32).

Startup menciona que en casos donde el cerebro está involucrado en la infección con el virus de la enfermedad de Carré, una degeneración retrógrada de las células ganglionares de la retina puede ocurrir vía nervio óptico y los cambios histológicos observados son: edema de la retina, acúmulos perivasculares de linfocitos en los vasos sanguíneos retinales, cuerpos de inclusión eosinófilos en células ganglionares, proliferación de pigmento en el epitelio, atrofia de todas las capas de



la retina y pérdida de su organización, gliosis focal y depósitos de pigmento (43). De la misma manera Summers y colaboradores reportan las siguientes lesiones oculares en perros de raza beagle de entre 3 y 4 meses de edad inoculados con la cepa A75-17 de la virus de la enfermedad de Carré mostrando ligera infiltración de células mononucleares posterior a el ángulo iridocorneal, la cual se extendió debajo de los procesos ciliares, también uveitis anterior, la presencia de células gigantes multinucleadas algunas veces con inclusiones intranucleares en éstas y la presencia en algunas ocasiones también de células linfoides, células reticulares y macrófagos (46).

Hoerlein y Vandeveldt señalan que la encefalitis causada por la enfermedad de Carré en la mayoría de los casos es caracterizada por lesiones multifocales especialmente en la materia blanca de el cerebro y médula espinal que resultan en una desmielinización. Estas lesiones son mas frecuentemente observadas a nivel cerebelar, pedúnculos cerebrales, tracto óptico y médula espinal. Las lesiones desmielinizantes son acompañadas por infiltrados inflamatorios y cambios progresivos en las células de la glia (24). Hamir y colaboradores reportan áreas de desmielinización en la materia blanca del cerebro y médula espinal, moderado incremento de células de la glia mostrando en gran cantidad de éstas, pequeñas inclusiones intranucleares eosinofílicas en perros afectados con la enfermedad (21). Experimentos realizados por Summers y colaboradores con las cepas virulentas de el virus de la enfermedad de Carré: Snyder Hill, Cornell A75-17 y Ohio R252, inoculadas en perros de raza

beagle de entre 3 y 4 meses de edad, mostraron que los infectados con la cepa Snyder hill presentaron lesiones multifocales en sistema nervioso central en la materia gris y blanca. Sin embargo las lesiones en la materia gris fueron abundantes y se veras mientras que en la materia blanca fueron ligeras. Los cambios fueron clásicas manifestaciones de una encefalitis no supurativa siendo más pronunciada en la corteza cerebral, tálamo e hipotálamo; moderada en el ganglio basal, techo del mesencéfalo, tegmento mesencefálico y médula oblonga y esporádicamente en la médula espinal. Los primeros cambios provocaron una sutil reacción vascular involucrando vasos capilares. El endotelio presentó ligera inflamación y los vasos mostraron congestión; acompañando a este cambio hubo áreas de gliosis a nivel cortical y algunas veces claramente en los bastones retinianos, indicando una proliferación y activación en la microglia. Los bastones retinianos se observaron orientados alrededor de las neuronas las cuales estaban reducidas en número; posteriormente pequeños acúmulos perivasculares de células mononucleares, predominantemente linfocitos, aparecieron como focos de gliosis además de degeneración neuronal; los infiltrados de células mononucleares aparecieron en el citoplasma de neuronas u con menos frecuencia en el núcleo. Estos cambios ocurrieron focalmente en áreas de la materia gris mencionadas con anterioridad. Las lesiones en la materia blanca fueron poco frecuentes, consistiendo en nódulos pequeños en la microglia y astroglia y acúmulos perivasculares distribuidos a través de ésta. La desmielinización fue rara y se presentó solo en algunos perros en forma de pequeños focos en la médula cere

belar adyacente al 4to. ventrículo. En perros en los cuales - la infección experimental cede, las lesiones en sistema nervio so central, fueron mínimas pero fue posible observar nódulos - pequeños en la glia. Este patrón de lesiones mínimas en siste ma nervioso central, fue igual para las tres cepas de el virus de la enfermedad de Carré en perros recuperados, esta reacción fue tomada como una breve fase neurológica de la infección, pro bablemente ocurrida en el primer período de viremia. En pe rros infectados con la cepa A75-17 las lesiones fueron más pro minentes en las áreas periventricular y subependimal de la ma teria blanca del cerebro medio y cerebelo; se presentaron fo - cos inflamatorios en la materia gris de la corteza cerebral, - tálamo y cerebro posterior consistiendo en pequeños agregados- gliales; fueron raras las lesiones en neuronas, la neuronofa - gía y focos de necrosis en corteza cerebelar. En perros con - curso clínico más corto, las lesiones en la materia blanca fue ron multifocales orientadas en la superficie tendiendo a unir - se y formando grandes áreas en animales afectados crónicamente. El daño en la mielina fue comunmente observado en la materia - blanca de el cerebelo subyacente a las células granulosas. La desmielinización apareció como vesiculación y palidez progresi va de la materia blanca acompañada por formaciones sincitiales en células de la astroglia. En los perros que presentaron un - curso largo y con la infección estable y persistente, se obser vó a nivel de sistema nervioso central una inflamación por de - bajo de las placas extendidas. En éstos hubo acúmulos perivas - culares de linfocitos; también se presentaron células plasmáti cas e histiocitos y células mononucleares las cuales se presen

taron dentro de las zonas las desmielizadas. El daño de la mielina progresó a franca necrosis probablemente con pérdida axonal. Las inclusiones virales fueron vistas con facilidad en el apéndice pero con más frecuencia en la astroglia intranuclear e intracitoplasmáticamente. La leptomeningitis fue mínima y localizada en la materia blanca. En los perros infectados con la cepa Ohio R252 se produjeron daños en la materia blanca similares a los producidos con la cepa A75-17. Las lesiones se centraron en tractos mielinizados principalmente a nivel del 4to. ventrículo como con la cepa A75-17 pero en forma más ligera. Las inclusiones en la astroglia y en el apéndice fueron abundantes. Las lesiones en la materia gris en perros que murieron o que se mantuvieron estables clínicamente, fueron poco comunes, solo en un perro se observó un nódulo neuronofágico (47). De la misma manera Appel y colaboradores señalan que a nivel histopatológico los perros que desarrollaron la enfermedad clínica o una infección persistente del sistema nervioso central, las lesiones variaron de acuerdo a la cepa viral utilizada y así, con la cepa Snyder hill la encefalitis se centró en áreas de la materia gris de corteza cerebral, ganglio basal, tálamo e hipotálamo, revelando microgliosis, satellitosis, neuronofagia y pequeños acúmulos perivasculares de células linfoides cerca del daño neuronal; las inclusiones virales no fueron observadas con frecuencia, siendo ocasionales en el citoplasma de las neuronas, también algunos focos gliales pequeños se presentaron en tejido mielinizado, no presentándose la desmielinización. Las lesiones en áreas mielinizadas inducidas por las cepas A75-17 y R252 localizadas princi--

palmente en la zona subependimal y con mas severidad en el me-  
taencéfalo. La pérdida de la mielina se observó como un cam-  
bio vacuolar acompañado por astrocitosis, las inclusiones se -  
observaron con facilidad en el núcleo y citoplasma de astroci-  
tos, algunas veces esta reacción fue acompañada por infiltra-  
dos de linfocitos y macrófagos en leptomeninges y en zonas des-  
mielinizadas (4). En estudios más específicos realizados por-  
Summers y colaboradores con la cepa A75-17 de el virus de la -  
enfermedad de Carré inoculando perros de raza beagle de entre-  
3 y 7 meses de edad, mostraron una gran variedad de lesiones -  
microscópicas entre las cuales se destacan una proliferación -  
de células de la neuroglia en la zona subependimal, frecuente-  
mente en estas áreas, algunos macrófagos pudieron ser observa-  
dos junto al sistema ventricular adyacente a las células epen-  
dimales; también se observó degeneración de la mielina; abun-  
dante hipertrofia de células de la astroglia y la presencia de  
células gigantes multinucleadas en algunas áreas; en otras -  
áreas hubo pérdida de la mielina con un aumento en el número -  
de células gigantes. Estas lesiones aparecieron primero a ni-  
vel del hipocampo, tallo cerebral y alrededor del 4to. ventrículo.  
Algunos perros eutanasiados en los días 24 al 30 posterior-  
es a la inoculación mostraron un patrón predominante de des-  
mielinización no inflamatoria de tipo focal y periventricular -  
(46). Finnie y Hooper reportan que en perros de 4 a 6 meses -  
de edad afectados con la enfermedad de Carré asociada a polien-  
cefalomalacia, se observan lesiones de encefalitis desmielini-  
zante no supurativa adyacente al 4to. ventrículo en la materia  
blanca del tallo cerebral con cuerpos de inclusión acidofilos-

intranucleares principalmente en astrocitos, confinando la poliencfalomalacia al hipocampo con marcada pérdida neuronal y necrosis isquémica en las células nerviosas restantes; en otros casos de poliencfalomalacia asociada con la enfermedad de Carré en perros, la necrosis neuronal fue considerada que no era debida a la acción directa del virus, siendo probablemente ocasionada por alteraciones en la circulación cerebral e incremento en la presión intracraneal (14).

Bernard y colaboradores en sus experiencias señalan un gran número de lesiones microscópicas en ratones jóvenes inoculados con la cepa Onderstepoort de el virus de la enfermedad de Carré por la vía intracerebral, observando que durante el primer mes después de la infección se estableció una meningitis en el cerebro anterior, acompañada por infiltración y acúmulos perivasculares de linfocitos mononucleares, aumentando con ésto más la inflamación, hubo también edema cortical. Las lesiones en el cerebro medio fueron similares pero menos severas y en el cerebro posterior la inflamación fue vista en su base, observándose también una gliosis. No se presentó destrucción de mielina en la materia blanca axial, pero si una inflamación en las bandas mielinizadas. Las inclusiones virales fueron raras y solo vistas en el citoplasma de los astrocitos (6). También Yoshikawa y colaboradores reportan pruebas realizadas con la cepa Onderstepoort de el virus de la enfermedad de Carré no adaptada y adaptada a tres tipos de células nerviosas: neuroblastos, células de glioma y oligodendrocitos inoculadas intracerebralmente en ratones de 3 y 5 semanas de -

edad, mostrando que con la cepa no adaptada, uno de los cambios microscópicos fue meningoencefalitis; estas lesiones fueron localizadas exclusivamente en la materia gris del sistema nervioso central excluyendo el cerebelo y la médula espinal en animales de tres semanas de edad, en los de cinco semanas de edad - la reacción inflamatoria disminuyó y fue localizada solo en el sitio de inoculación; también fue observada con frecuencia degeneración multifocal de células nerviosas, sin inflamación. - Con la cepa adaptada a los neuroblastos las lesiones encefálicas microscópicas fueron muy ligeras y confinadas a la materia gris. Con la cepa adaptada a las células de la glioma se observó severa hiperemia y edema en el parénquima cerebral, focos hemorrágicos y células gigantes ocasionales en ratones de tres semanas de edad; una degeneración difusa de células nerviosas fue observada en animales de tres y cinco semanas de edad y una degeneración esponjosa ligera en la materia blanca de la médula oblonga fue observada raramente en ratones de cinco semanas de edad. Con la cepa adaptada a los oligodendrocitos los cambios microscópicos fueron similares a los que ocurrieron con la cepa adaptada a las células de la glioma excepto por la ausencia de células gigantes y la presencia de pequeños focos inflamatorios en el parénquima cerebral y leptomeninges; la degeneración de oligodendrocitos de la médula oblonga y la degeneración esponjosa de la materia blanca fueron raras; también se observaron cambios desmielinizantes difusos, degeneración esponjosa y marcada pérdida de oligodendrocitos sin reacción inflamatoria detectable en la materia blanca del cere

belo y médula oblonga en animales de 5 semanas de edad e igualmente focos inflamatorios en los sitios de inoculación en el cerebro (51).

Blythe y colaboradores señalan una gran variedad de lesiones microscópicas en un cachorro de tigre de bengala afectando primariamente al sistema nervioso central. Las meninges del cerebro y cerebelo contenían densos infiltrados de leucocitos mononucleares los cuales fueron predominantemente linfocitos, algunas células plasmáticas, macrófagos y ocasionalmente neutrófilos y siderófagos. También en las meninges hubo marcada congestión con pequeños focos hemorrágicos. Acúmulos perivasculares de grosor variable compuestos de linfocitos y algunas células plasmáticas se presentaron en las regiones cortical y medular del cerebro y cerebelo. También hubo desmielinización multifocal extensa en los pedúnculos cerebelares, hojas cerebelares vitelo anterior medular y médula oblonga. En la materia blanca subcortical cerebral se presentaron grandes áreas de necrosis. En la corona radiada y en la corteza cerebral se presentó una gliosis moderada, necrosis neuronal y algunos nódulos pequeños en la glia. Las meninges de la médula espinal presentaron pequeños acúmulos de linfocitos y células plasmáticas en menor número orientados perivascularmente, seguido de acúmulos perivasculares linfoides involucrando muchos vasos sanguíneos en la materia gris y blanca de las regiones cervical, torácica y lumbar (8). Potgieter y Patton reportan una necrosis multifocal en la corteza cerebelar atacando prin-



principalmente las células de Purkinje y el estrato celular granular en un mapache afectado con la enfermedad de Carré (38).

## 7.- DIAGNOSTICO.

La historia clínica y el exámen físico son fundamentales en el diagnóstico de la enfermedad, pudiendo apreciar el clínico que la edad en que se puede presentar la enfermedad es variable dependiendo del estado inmunológico del animal, también una ligera baja en el apetito del perro, una conjuntivitis ligera, temperaturas de 39.4 a 40.0°C durante uno o dos días y -mas adelante depresión, anorexia marcada, un nuevo incremento en la temperatura de 39.4 a 40.0°C signos respiratorios entre los cuales se incluyen tos, descargas oculonasales mucopurulentas, disnea (menos de 14 respiraciones por minuto), signos gastrointestinales tales como diarrea, vómito y deshidratación y signos nerviosos incluyendo convulsiones y tics, los cuales en algunos casos no progresan y son compatibles con una vida normal (13).

A la necropsia las lesiones macroscópicas en casos severos de la enfermedad son variables y muy pocos cambios pueden ser observados (13).

La hematología y la química sanguínea no son por lo general de ayuda diagnóstica en perros afectados con la enfermedad de Carré. La leucopenia está asociada con el primer ascenso de la temperatura, pero esto es pocas veces detectado en una situación clínica. Una vez que la enfermedad está establecida y los organismos invasores secundarios presentes, el perfil he

mático frecuentemente revela linfocitopenia, monocitosis y una leve neutrofilia. Algunas veces cuerpos de inclusión pueden ser detectados en la circulación periférica, particularmente en linfocitos, durante el exámen rutinario de los frotis sanguíneos (13). Hoerlein y Vandeveldé informan que Cello demostró cuerpos de inclusión eosinofílicos en neutrófilos circulantes 6 semanas después del inicio de los signos; además estos mismos investigadores demostraron la presencia en vivo de cuerpos de inclusión en epitelio nasal, conjuntival, lingual, traqueal, bronquial, vaginal y uretral; los de tipo intracitoplasmático mencionan que por lo general se localizan en epitelios viscerales y los de tipo intracitoplasmático e intranuclear en sistema nervioso central (24). Gosset y colaboradores reportan en perros afectados con la enfermedad de Carré, inclusiones intracitoplasmáticas en leucocitos circulantes en especial en linfocitos y neutrófilos; en linfocitos fueron grandes, ovaladas y de color gris, en neutrófilos fueron pequeñas, ovaladas, de color gris y con frecuencia múltiples en una misma célula. También en eritrocitos siendo numerosas, de color azul-grisáceo y ovaladas o de forma irregular, observándose primeramente en células policromatófílicas. En médula ósea reportan inclusiones en todas las fases de la serie eritroide, muy comunes en neutrófilos segmentados y en los precursores de éstos. Igualmente estos mismos investigadores señalan que mediante minuciosos exámenes por medio del microscopio electrónico en muestras de médula ósea se observó que las inclusiones intracitoplasmáticas estaban formadas por agregados de material semejante al nucleocápside típico de paramyxovirus (20). Por otra

parte Rander y colaboradores mencionan que la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas en el epitelio interno del cuerpo ciliar en ausencia de otras alteraciones en el globo ocular apoyada en una buena historia clínica compatible con la enfermedad de Carré permite el diagnóstico de ésta (39). Martin y Kaswan reportan experimentalmente cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos en células de el cristalino de perros afectados con la enfermedad (32). Los cuerpos de inclusión pueden ser detectados usando colorantes convencionales, pero la presencia del antígeno viral por métodos de inmunofluorescencia es más específico (13); Bernard y colaboradores usaron las pruebas de inmunofluorescencia para detectar el antígeno viral en cerebros de ratones inoculados con la cepa Onderstepoort del virus de la enfermedad de Carré neuroadaptada a estos (6). De igual manera Hoerlein y Vandeveldt mencionan que el uso de las pruebas de inmunofluorescencia para detectar la presencia del virus en muchos tipos de tejidos son un importante apoyo en el diagnóstico clínico, remarcando el hecho de que esta prueba puede ser positiva en animales recientemente vacunados (24). En forma similar los raspados de conjuntiva y fragmentos de tonsila pueden ser examinados con técnicas histológicas y de inmunofluorescencia para observar inclusiones y antígenos virales respectivamente. Los antígenos virales pueden también ser demostrados por medio de una biopsia de cojín te plantar e inmunofluorescencia (13).

Hoerlein y Vandeveldt señalan que el diagnóstico clínico puede ser apoyado por un cuidadoso examen del ojo. La presen-

cia de áreas hiperreflectoras y de áreas coloridas y brillantes son lesiones indicativas de corioretinitis, que es característica de enfermedades virales, especialmente de la enfermedad de Carré. Estas lesiones pueden indicar una infección pasada o latente (24).

Un incremento en proteínas y células mononucleares puede ser visto en el líquido cerebroespinal de perros afectados con la enfermedad en fase nerviosa. Han sido reportadas concentraciones de IgG e IgM en el líquido cerebroespinal de perros afectados con la enfermedad en fase nerviosa (13); Blythe y colaboradores reportan un aumento en el título de anticuerpos en el suero y en el líquido cerebroespinal, además de un aumento de proteínas en el líquido cerebroespinal en un cachorro de tigre de bengala afectado con la enfermedad de Carré (8); la neutralización específica de anticuerpos contra la enfermedad en fase nerviosa es también observada en el líquido cerebroespinal, no estando presente en perros vacunados, en perros que desarrollan anticuerpos circulantes rápidamente y que quedan como asintomáticos después de la exposición o en perros que mueren de infección aguda (13).

La presencia de un aumento de anticuerpos en contra de la enfermedad en el suero mediante pruebas de neutralización usando muestras séricas adecuadas, es con frecuencia de interés retrospectivo solamente. En una situación clínica las dificultades en la interpretación pueden provenir como un resultado de vacunación reciente (13).

El diagnóstico por el aislamiento del virus de muestras nasales o fragmentos de tonsila es a menudo poco ratificante (13). Al respecto Black confirma que las enfermedades virales pueden ser diagnosticadas por aislamiento del virus o por el exámen de anticuerpos fluorescentes. La prueba de anticuerpos fluorescentes puede ser hecha en tejidos provenientes de animales vivos pero es mas comunmente realizada después de la necropsia (7). Igualmente Gosset y colaboradores reportan que el virus de la enfermedad de Carré puede ser detectado por medio de conjugados de anticuerpos fluorescentes en muestras de médula ósea, leucocitos sanguíneos y preparados de células epiteliales conjuntivales de perros afectados con la enfermedad (20). Estos mismos investigadores mencionan que el virus puede ser detectado en la sangre, en células mononucleares de perros 2 a 3 días despues de la infección experimental con una cepa virulenta y que una ligera anemia ha sido asociada con la enfermedad de Carré debida probablemente a la supresión de la eritropoyesis ya que las inclusiones virales fueron vistas en los precursores de los eritrocitos en la médula ósea y en eritrocitos maduros en la sangre (20). Black también reporta que el aislamiento del virus es tardado y de poco uso si se desea un rápido diagnóstico. El sistema inmune en el canino produce rapidamente anticuerpos del tipo IgM en respuesta a antígenos virales primarios. Estos pueden ser detectados durante la fase aguda de la enfermedad antes de que los anticuerpos protectores sean producidos, tomando esto como un simple y eficiente método de diagnóstico contra la enfermedad en fase aguda me-

diente suero extraído de perros vivos. Los títulos de IgM son elevados rápidamente al final de la primera semana después de la inoculación y que posteriormente declinan a las 3 semanas - aproximadamente; los títulos de IgG se incrementan un poco después, es decir, al inicio de la segunda semana y persisten durante 5 o 6 meses momento en el cual declinan ya no detectándose entre los 14 y 18 meses. Esta curva es típica en perros a los cuales se les administran vacunas con virus vivo modificado. Las IgM pueden ser diferenciales fácilmente de las IgG - por medio de conjugados específicos de anticuerpos fluorescentes (7); igualmente Hoerlein y Vandeveldt reportan títulos elevados de anticuerpos séricos 2 a 3 semanas después del comienzo de la enfermedad (24).

Se menciona que en la necropsia, el cultivo directo de macrófagos pulmonares de perros infectados puede proveer un método rápido de aislamiento del virus, sin embargo esto es realizado con poca frecuencia en laboratorios de virología (13).

## 8.- PRONOSTICO.

Cuando los signos de la enfermedad de Carré son evidentes el pronóstico es malo (13).

Muchos casos empeoran a pesar de el tratamiento, pudiendo haber períodos de aparente mejoría y eventualmente muriendo éstos con o sin signos neurológicos (13).

Ocasionalmente algunos animales se recuperan de las manifestaciones respiratorias y gastrointestinales y más tarde muestran una variedad de signos neurológicos que pueden terminar con la muerte o requerir de la eutanasia, en otras ocasiones estas alteraciones neurológicas pueden permanecer y llegar a ser compatibles con una vida normal (13).



## 9.- TRATAMIENTO.

Farrow menciona que no hay disponibles agentes antivirales específicos para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Carré, argumenta que no existe evidencia de que las dosis altas de ácido ascórbico, inhalaciones de éter o algún otro compuesto sean viables para el tratamiento (12).

El mismo Farrow señala que existe alguna evidencia experimental de que la inyección intravenosa de la vacuna de virus vivo modificado de la enfermedad de Carré empleada dentro de los 4 primeros días de iniciada la enfermedad antes de que los signos característicos se desarrollen, puede conferir protección por medio de la inducción de interferón y anticuerpos neutralizantes. La administración de la vacuna después de este período, cuando los signos característicos han aparecido, no influencia en el curso de la enfermedad pudiendo ser nociva (12). También Lifton reporta el uso de vacunas de virus vivo modificado por vía intravenosa en perros que estuvieron potencialmente expuestos o en los primeros estadios de la enfermedad dando buen resultado y pensando que con esta acción puede haber un bloqueo en células receptoras vulnerables (30).

Existe en el presente evidencia considerable que la inmunosupresión resulta de la infección con la enfermedad de Carré persistiendo por varias semanas y favoreciendo con esto el establecimiento de una infección secundaria de bacterias y micoplasmas, la infección con protozoarios tales como toxoplasma

puede tambien facilitarse por la inmunosupresión que produce la enfermedad (13).

La administración de antibióticos específicos a dosis terapéuticas recomendadas contra las infecciones bacterianas secundarias, pueden ayudar, mencionando a la penicilina, estreptomina, ampicilina, cloranfenicol y tetraciclinas entre otros. En algunos pacientes puede valer la pena una terapia anticonvulsiva. Igualmente una terapia de sostén a base de sueros endovenosos, complejos vitamínicos y tratamientos sintomáticos con antieméticos, antidiarreicos, antitusígenos y espectorantes, pueden ayudar en algunos casos (13).

Hoerlein y Vandeveld reportan tambien que no hay un tratamiento específico para la fase nerviosa de la enfermedad de Carré. Algunas experiencias clínicas realizadas por éstos al administrar por la vía intravenosa cultivo de tejidos con virus vivo modificado, virus vivo modificado puro o vacuna de la enfermedad de Carré hepatitis durante la fase de viremia de la enfermedad fueron efectivas. Tambien reportan el uso de complejo B por vía intramuscular, vitamina C por la vía oral y antibióticos de amplio espectro como el cloranfenicol y la inyección intravenosa de sulfadimetoxina. Tambien cuando la encefalitis es evidente clínicamente o sugerida por el electroencefalograma, es recomendado el uso de anticonvulsivantes en un esfuerzo por prevenir el síndrome convulsivo, éstos pueden ser usados durante muchos meses despues de la aparente recuperación (24).

## 10.- PREVENCIÓN.

La enfermedad de Carré se considera como un problema importante en muchas áreas del mundo. El éxito de programas de vacunación propios están indicados por la virtual desaparición de la enfermedad de áreas en las cuales la vacunación es practicada intensivamente (13).

Una variedad de agentes son aprovechados para inmunizar. Desde el advenimiento de las vacunas con virus vivo modificado, el uso de las vacunas con virus muerto ha bajado considerablemente. Varios investigadores han recomendado el uso de vacunas con virus vivo modificado en embrión de pollo o en cultivo de tejidos. En cachorritos en los cuales su estado inmunológico no es conocido y con más de 3 meses de edad, debe ser administrada una dosis de vacuna con virus vivo modificado. En cachorritos menores de 3 meses de edad, 2 o más dosis pueden ser administradas, la primera debe ser administrada cuando se desteta y la otra a las 12 o 16 semanas de edad. La administración de la vacuna con intervalos de 2 semanas durante este tiempo es lo que se aproxima al método ideal. La vacunación repetida de cachorritos es aconsejable por que los anticuerpos maternos adquiridos interfieren con la respuesta de la vacunación. Esta interferencia permanece por un período de tiempo variable, dependiendo del título de anticuerpos de la madre y de la cantidad de calostro ingerida por el cachorro después del nacimiento. La inmunidad pasiva desaparece de la mayor

parte de los cachorros a las 12 semanas de edad y está ausente a las 15 semanas de edad. Los cachorros de cualquier edad pueden ser inmunizados sucesivamente usando vacunas de virus vivo modificado previendo que no tengan anticuerpos circulantes contra la enfermedad. La vacunación de las madres antes del apareamiento puede transferir anticuerpos suficientes en el calostro hasta el destete (13).

La relación entre los virus de la enfermedad de Carré y el sarampión ha sido usada en el desarrollo de procedimientos de vacunación heterotípica. Los perros inmunizados con vacuna de sarampión quedan posteriormente protegidos contra la enfermedad de Carré. La naturaleza precisa de esta protección no ha sido bien definida, pero los animales vacunados de esta forma muestran un rápido incremento de anticuerpos contra la enfermedad de Carré cuando posteriormente son expuestos a cepas virulentas o atenuadas (13). Rosenblat y colaboradores reportan una fuerte reacción cruzada inmunológica entre algunos de los polipeptidos del virus de la enfermedad de Carré y del sarampión (40). La vacuna del sarampión es aconsejable usarla en cachorros menores de 12 semanas de edad y puede ser administrada por vía intramuscular, no pudiendo ser usada en cachorros de más de 12 semanas de edad, ya que se encuentra apto, en la mayoría de las instancias para responder a la vacunación contra la enfermedad de Carré produciendo una inmunidad activa. El uso de la vacuna del sarampión está contraindicada en animales mayores por que existe la posibilidad de estimulación de -

niveles altos de anticuerpos contra el sarampión, pudiendo ser transferidos por la madre vfa calostro e interferir con la sucesiva protección de los cachorros. No hay evidencia de que la vacunación heterotípica con el virus del sarampión proporcione alguna ventaja sobre la vacunación homotípica con el virus de la enfermedad de Carré, a intervalos frecuentes en cachorros de estados inmunológico no conocido. Estas vacunaciones pueden despues ser seguidas por la vacuna de la enfermedad de Carré entre las 14 y 16 semanas (13).

Montali y colaboradores señalan que títulos séricos de 1:100 son usados como estándar para indicar inmunidad en contra de la enfermedad de Carré en perros domésticos con vacunas de virus vivo modificado. También títulos menores de 1:100 se consideran como inmunogénicos y se obtienen con vacunas de virus muerto (36).

La duración de la inmunidad despues de la vacunación contra la enfermedad de Carré es variable, siendo necesaria para mayor seguridad la revacunación anual. Desde que la enfermedad de Carré es considerada como peligrosa y con alto grado de mortalidad, es aconsejable una buena protección (13).

Lifton reporta el uso de vacunas de virus vivo modificado por vfa intravenosa como un medio de inmunización para perros que estuvieron potencialmente expuestos al virus de la enfermedad de Carré, dando buen resultado, argumentando con esto

que puede existir un bloqueo en células receptoras vulnerables (30).

Por otra parte Appel y colaboradores probaron la eficacia de algunas vacunas de la enfermedad de Carré y sarampión en perros que fueron expuestos posteriormente a la cepa virulenta Snyder hill de la enfermedad de Carré, resultando que los perros vacunados con el virus de la enfermedad de Carré inactivado por el calor, al ser expuestos, presentaron signos leves de la enfermedad; los perros vacunados con virus vivo modificado de la enfermedad de Carré, obtuvieron una buena inmunización sin signos de la enfermedad; los perros vacunados con virus vivo de sarampión presentaron leves signos de la enfermedad y los perros no vacunados presentaron severos signos de la enfermedad y en muchas ocasiones la muerte; sugiriendo esto que la vacunación con virus vivo modificado de la enfermedad de Carré, es la mejor opción para prevenirla (2).

De la misma manera Davoust y colaboradores prueban la eficiencia de una vacuna hexavalente hecha a base de virus de la enfermedad de Carré, hepatitis infecciosa canina (CAV 2), parvovirus, parainfluenza canina, rabia y las bacterias Leptospira canicola e icterohemorrhagiae revacunando perros de entre 2 y 8 años de edad, produciendo un buen título de anticuerpos para cada fracción (11), también Sprino y Harris prueban la eficacia en perros de otra vacuna, esta vez polivalente, hecha a base de virus de la enfermedad de Carré, hepatitis in-

fecciosa canina (CAV 1), parainfluenza canina, parvovirus y las bacterias Leptospira canicola e icterohemorrhagiae, dando por resultado una buena producción de anticuerpos para cada una de las fracciones antigénicas, no observando interferencia o competencia antigénica alguna, además de que la vacuna no produjo reacciones adversas en ninguno de los perros (42). En contraste con esto, Janz reporta la enfermedad de Carré en tres perros vacunados con anterioridad muriendo dos cuando solamente se les aplicó una dosis y recuperándose de otro sin exhibir signos nerviosos cuando le aplicaron dos dosis, una a las 8 y otra a las 12 semanas de edad (27); Fitzgerald también la reporta en otros dos cachorros vacunados, siendo mortal en éstos (15) y Studdert la reporta en gran cantidad de perros de la raza greyhound vacunados, cuestionando la probabilidad de que exista una deficiencia para producir anticuerpos al vacunar perros de esta raza (45).

Experimentos realizados por Krakowka y colaboradores en perros que recibieron una vacuna polivalente hecha a base de los virus de la enfermedad de Carré, adenovirus tipo 2, parainfluenza y la bacterina conteniendo Leptospira canicola e icterohemorrhagiae 3 días antes de administrar oralmente una suspensión infectante de parvovirus canino, demostraron que se desarrolló posteriormente una encefalomiелitis atribuible al virus de la enfermedad de Carré contenido en la vacuna, sugiriendo que el parvovirus canino pudo haber desarrollado un efecto inmunodepresor en la respuesta de los perros al aplicar la va-

cuna, especialmente con el virus de la enfermedad de Carré ya que los signos y lesiones fueron característicos de ésta (29). Por otra parte Martín y Kaswan reportan que también el virus de la enfermedad de Carré puede causar un efecto de inmunosupresión debido a la supresión de linfocitos T y B en perros afectados con la enfermedad (32).

Black reporta que al aplicar una vacuna de virus vivo modificado de una cepa no virulenta de la enfermedad de Carré, títulos de IgM se elevan rápidamente al final de la primera semana después de la inoculación, declinando aproximadamente a las tres semanas y títulos de IgG que son los anticuerpos protectores, se incrementan al inicio de la segunda semana y persisten durante 5 o 6 meses tiempo en el cual declinan ya no detectándose entre los 14 y 18 meses (7).

Miele y Krakowka reportan experiencias realizadas con la cepa virulenta R252 del virus de la enfermedad de Carré al inocularla en perros gnotobioticos presentandose 3 casos:

- 1) Perros que murieron de encefalitis viral aguda tuvieron poco o ningún anticuerpo neutralizante contra el virus en su suero. El análisis de las muestras séricas reveló que se presentaron limitadas cantidades de anticuerpos contra el nucleocápside viral (NP), contra la fusión de glicoproteínas (F) y contra la matriz proteica (M) desde la primera semana después de la inoculación hasta la muerte y ningún anticuerpo con



tra la hemoaglutinina (H) y la proteína fosforilada (P).

2) Perros que desarrollaron rápida encefalitis no supurativa diseminada subclínica con desmielinización después de la infección presentaron una baja producción de anticuerpos contra las proteínas NP y F en la primera semana posterior a la inoculación llegando a alcanzar un nivel alto de producción hacia la cuarta semana; anticuerpos contra los 3 restantes polipeptidos H, P y M fueron detectados en la tercera semana posterior a la inoculación. Bajos niveles de anticuerpos contra la proteína H, permanecieron durante todo el período de observación, mientras que incrementos superiores a los niveles trazapara las proteínas P y M fueron observados entre las 5 y 7 semanas posteriores a la inoculación.

3) Perros que no desarrollaron signos clínicos o evidencias patológicas de encefalitis y fueron considerados animales convalescientes normales, presentaron gran cantidad y en forma rápida anticuerpos contra todos los polipeptidos a partir de la segunda semana posterior a la inoculación (35).

Gorman señala que los anticuerpos contra el virus de la enfermedad de Carré en presencia de una ruta del complemento alternativa, pueden destruir células infectadas con el virus. En presencia del complemento solamente la destrucción celular no fue observada. Estos resultados sugieren que una ruta del complemento alternativo es esencial para la destrucción de cé-

lulas infectadas con el virus, ya que en ausencia de esta ruta del complemento alternativa los anticuerpos del tipo IgG - pueden eliminar glicoproteínas virales de la superficie de células infectadas con el virus, pero no destruirlas, pudiendo - esto influenciar en la persistencia de la infección viral - (17). Por otra parte Appel y colaboradores reportan que pe- - rros que están infectados o perros moribundos después de expo- - nerlos al virus de la enfermedad de Carré, presentaron en su - suero anticuerpos que neutralizaron al virus cuando fueron pro- - bados en cultivos de macrófagos pulmonares de caninos, pero fa - llaron en la neutralización del virus cuando fueron probados - en células epiteliales, linfáticas o fibroblastos; concluyendo que la adhesión del complejo anticuerpo-virus de la enfermedad de Carré a los receptores Fc de los macrófagos fue esencial pa - ra la neutralización del virus y si esta adhesión fuese obsta- - culizada, el complejo anticuerpo-virus pudiese llegar a ser - infectante para los macrófagos. En contraste el suero de pe- - rros convalescientes neutralizó al virus de la enfermedad de - Carré cuando fue probado en células epiteliales, linfáticas, - fibroblastos y macrófagos (3). También Metzler y colaborado- - res señalan que cultivos primarios de fibroblastos de bovino y células cerebrales de canino infectados con la cepa virulenta- - R252 de la enfermedad de Carré fueron recultivados en cultivos de células Vero transfiriendo la infección persistente pero - variando inversamente con el nivel de pasajes in vitro o edad - del cultivo infectado, es decir a mayor edad o mayor número de pasajes es menor la persistencia de la infección. Las sucesi- - vas transferencias del virus a células Vero fueron reconocidas

por la formación de sincitios virales, por la rápida diseminación del antígeno viral en todo el cultivo celular y por la recuperación de células Vero libres y virus infectante en cultivo de fluidos. Con el tiempo el efecto citopático del virus - en los cultivos celulares desapareció llegando a confundirse - con células control no infectadas diferenciándolas solamente - por medio de un inmunoensayo para detectar el antígeno viral. - Estos mismos investigadores mencionan que otros científicos - han realizado estudios sobre la persistencia viral en células, encontrando al interferon, a la mutación viral y a la interferencia defectuosa como probables causantes de la persistencia - del virus (34).

La inmunización pasiva de cachorros usando antisuero no es recomendada debido al retardo en la subsecuente inmunización activa y parece tener menos mérito en muchos casos que dos dosis múltiples de vacuna con virus vivo atenuado (13).

Blythe y colaboradores recomiendan el uso de vacunas con virus muerto en felinos expuestos potencialmente al virus de - la enfermedad de Carré (8), en contraste Montali y colaboradores probaron que una vacuna de virus vivo modificado contra la enfermedad fue inmunogénica y segura en perros de las praderas, lobos, pandas, zorras de diferentes tipos y hurones, en los - cuales los títulos virales excedieron de 1:512 y persistieron - por muchos meses después de la vacunación, solo en un panda a - el cual se le administró la vacuna de virus vivo modificado mu

rió 16 días después de una neumonía bacteriana, cuestionando - la posibilidad de que la vacuna pudo haber desarrollado inmusupresión en este animal (36); también Granfield y colaboradores reportan infestaciones masivas con nemátodos y céstodos intestinales en mapaches afectados con el virus de la enfermedad de Carré cuestionando de igual manera la posibilidad de que el virus pudo haber causado inmunosupresión en éstos, siendo vul- nerables a los parásitos intestinales (10).

En estudios realizados por Górska y Gorski señalan que - la vacuna contra la enfermedad de Carré (canivac F) aplicada - en forma de aerosol fue efectiva en visones en un 95% y en ga- to montes en un 100% al ser puestos en contacto experimental- mente con una cepa virulenta del virus y en un 100% en las dos especies al ser aplicada por vía subcutánea. Después de 4 me- ses de la vacunación en aerosol, arriba de un 70% de visones - presentaron anticuerpos, en contraste con la vacunación por - vía subcutánea que dió mejores resultados ya que 4 meses des- pués los visones presentaron anticuerpos específicos en un - 100% (18). De igual manera estos mismos investigadores seña- lan en otros estudios que al aplicar ya sea una vacuna monova- lente de la enfermedad de Carré o una vacuna bivalente conte- niendo el virus de la enfermedad de Carré y el de la enferme- dad de Rubarth a grupos de zorras, los anticuerpos específicos para cada fracción, fueron demostrados en el suero de éstas - (19). También Shen y colaboradores reportan que al aplicar - una vacuna hecha a base de virus vivo modificado cepa -

Rockborn de la enfermedad de Carré en hurones por vía intramuscular y subcutánea no hubo diferencias en cuanto al grado de protección cuando se compararon las dos vías, desprendiéndose de ésto que las vías de administración no deben ser un factor que afecte los procedimientos de vacunación contra la enfermedad en hurones y visones (41).

## LITERATURA CITADA

1.- Andrewes, H.C. and Pereira, H.G.: Viruses of Vertebrates, Part 1 RNA Viruses, 10 Paramyxovirus, Dog Distemper: - 242-244, Bailliére Tindall London (1972).

2.- Appel, M.J.G., Shek, W.R., Shesberadaran, H., Norrby, E.: Measles Virus and Inactivated Canine Distempers Virus Induce Incomplete Immunity to Canine Distemper. Archives of Virology, 82, 1 : 73-82 (1984).

3.- Appel, M.J.G., Mendelson, S.G., Hall, W.W.: Macrophage Fc Receptors Control Infectivity and Neutralization of Canine Distemper Virus-Antibody Complexes. Journal of Virology, 51, 3 : 643-649 (1984).

4.- Appel, M.J.G., Shek, W.R., Summers, B.A.: Lymphocyte Mediated Immune Cytotoxicity in Dogs Infected with Virulent Canine Distemper Virus. Infection and Immunity, 37, 2 : 592-600 (1982).

5.- Barrett, T. and Mahy, B.W.J.: Molecular Cloning of the Nucleoprotein Gene of Canine Distemper Virus. Journal of General Virology, 65, 3 : 549-557 (1984).

6.- Bernard, A., Wild, T.F., Tripiet, M.F.: Canine Distemper Infection in Mice: Characterization of a Neuroadapted -

Virus Strains and its Long-Term Evolution in the Mouse. -  
Journal of General Virology, 64, 7: 1571-1579 (1983).

7.- Black, J.W.: Single Serum-Sample Diagnosis of Canine Viral Diseases. Veterinary Medicine/Small Animal Clinician, -  
78, 9: 1393-1396 (1983).

8.- Blythe, L.L., Schmitz, J.A., Roelke, M., Skinner, S.: Chronic Encephalomyelitis Caused by Canine Distemper Virus in a Bengal Tiger. Journal of the American Veterinary Medical Association, 183, 11: 1159-1162 (1983).

9.- Bui, H.D., Tobler, L.H., Pelt, L.F. Van, Howard, -  
E.B., Imagawa, D.T.: Canine Bladder Epithelial Cells in Culture. American Journal of Veterinary Research, 43, 7: 1268-1270-  
(1982).

10.- Cranfield, M.R., Barker, I.K., Mehren, K.G., Rapley, W.A.: Canine Distemper in Wild Raccoons (*Procyon Lotor*) at the Metropolitan Toronto Zoo. Canadian Veterinary Journal, 25, 2: 63-66 (1984).

11.- Davoust, B., Muller, G., Chappuis, G.: Vaccinations-Associées du Chien: Réponse Sérologique a un Vaccin Hexavalent Utilisé en Rappel. Revue de Médecine-Vétérinaire, 136, 5: 363-372 (1985).

12.- Farrow, B.R.H.: Enfermedades Infecciosas: Enfermedad de Carré, Terapéutica Veterinaria, Practica Clínica en Especies Pequeñas. Editada por: Kirk, W.R., 2a. Sección 13: 1257-1259, Compañía Editorial Continental, S.A., México (1984).

13.- Farrow, B.R.H. and Love, D.N.: Bacterial, Viral and Other Infectious Problems, Textbook of Veterinary Internal Medicine, J.S., 1, Chap. 27: 269-273, Saunders, W.B. Company, Philadelphia, London, Toronto (1983).

14.- Finnie, J.W. and Hooper, P.T.: Polioencephalomalacia in Dogs with Distemper Encephalitis. Australian Veterinary Journal, 61, 12: 407-408 (1984).

15.- Fitzgerald, K.: Distemper in Vaccinated Dogs (Correspondence). Veterinary Record, 115, 7: 158-159 (1984).

16.- Gillespie, H.J. and Timoney, F.J.: Hagan and Bruner's Infectious Diseases of Domestic Animals, Part VI The Virales, Section III RNA Virus Families, 50 The Paramyxoviridae: 720-733, Cornell University Press (1981).

17.- Gorman, N.T.: The Interaction of Cells Persistently-Infected with Canine Distemper Virus with Antiviral Antibody and Complement. Cellular Immunology, 77, 2: 242-248 (1983).

18.- Górska, C. and Górski, J.: Effects of Aerosol and -



Parenteral Vaccinations Against Distemper in Polecat and Mink-Farms. Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy, 26, 1-4: 27-35 (1983).

19.- Górska, C. and Górski, J.: Attempts of Vaccination of Foexes Against Distemper and Rubarth's Disease by an Aerosol Route. Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy, 26, 1-4: 35-39 (1983).

20.- Gosset, K.A., Mac Williams, P.S., Fulton, R.W.: Viral Inclusions in Hematopoietic Precursors in a Dog with Distemper. Journal of the American Veterinary Medical Association, 181, 4: 387-388 (1982).

21.- Hamir, A.N., Wilkinson, J.S., Handson, P.D.: Lead Poisoning and Canine Distemper. Journal of Small Animal Practice, 23, 5: 301-305 (1982).

22.- Hirayama, N., Senda, M., Kurate, K., Yoshikawa, Y., Yamanouchi, K.: Requirement of Methionine for the Replication of Canine Distemper Virus in Vero Cells. Journal of General Virology, 66, 1: 149-157 (1985).

23.- Hirayama, N., Senda, M., Yamamoto, H., Yoshikawa, Y., Yamanouchi, K.: Isolation and Characterization of Canine Distemper Virus-Specific RNA. Microbiology and Immunology, 29, 1: 47-54 (1985).

24.- Hoerlein, B.F. and Vandeveld, M.: Primary Disorders of the Central Nervous System: Viral Diseases: Canine Distemper, Canine Neurology: Diagnosis and Treatment. Edited by: - Hoerlein, B.F., Chap. II: 321-325, Saunders, W.B. Company, - Philadelphia, London, Toronto (1978).

25.- Holmes, N.D.: Enfermedades Infecciosas: Zoonosis - Asociada con Mascotas, Enfermedad de Carré-Esclerosis Múltiple, Terapéutica Veterinaria, Practica Clínica en Especies Pequeñas. Editada por: Kirk, W.R., 2, Sección 13: 1241, Compañía Editorial Continental, S.A., México (1984).

26.- Howard, J.M., Eckert, B.S., Bourguignon, L.Y.W.: - Comparison of Cytoskeletal Organization in Canine Distemper - Virus- Infected and Uninfected Cells. Journal of General Virology, 64, 11: 2379-2385 (1983).

27.- Janz, R.: Distemper in Vaccinated Dogs (Correspondence). Veterinary Record, 115, 10: 254 (1984).

28.- Jones, B.E.V.: Platelet Aggregation in Dogs After - Live-Virus Vaccination. Acta Veterinaria Scandinavica, 25, 4: 504-509 (1984).

29.- Krakowka, S., Olsen, R.G., Axthelm, M.K. Rice, J., - Winters, K.: Canine Parvovirus Infection Potentiates Canine - Distemper Encephalitis Attributable to Modified Live-Virus - Vaccine. Journal of the American Veterinary Medical Association,

180, 2: 137-139 (1982).

30.- Lifton, J.M.: Canine Distemper (Correspondence; Epidemic in New Zealand). New Zealand Veterinary Journal, 32, 1/2: 20 (1984).

31.- Lyons, M.J., Faust, I.M., Hemmes, R.B., Buskirk, D.R., Hirsch, J., Zabriskie, J.B.: A Virally Induced Obesity Syndrome in Mice. Science, 216, 4541: 82-85 (1982).

32.- Martin, C.L. and Kaswan, R.: Distemper Associated - Keratoconjunctivitis Sicca. Journal of the American Animal Hospital Association, 21, 3: 355-359 (1985).

33.- Mc. Anulty, J.F. and Rudd, R.G.: Thrombocytopenia - Associated with Vaccination of a Dog with a Modified-Live Paramyxovirus (Distemper Virus) Vaccine. Journal of the American Veterinary Medical Association, 186, 11: 1217-1219 (1985).

34.- Metzler, A.E., Krakowka, S., Axthelm, M.K., Gorham, J.R.: In Vitro Propagation of Canine Distemper Virus: Establishment of Persistent Infection in Vero Cells. American Journal of Veterinary Research, 45, 10: 2211-2215 (1984).

35.- Miele, J.A. and Krakowka, S.: Antibody Responses to Virion Polypeptides in Gnotobiotic Dogs Infected with Canine - Distemper Virus. Infection and Immunity 41, 2: 869-871 (1983).

36.- Montali, R.J., Bartz, C.R., Teare, J.A., Allen, J.T., Appel, M.J.G., Bush, M.: Clinical Trials with Canine Distemper Vaccines in Exotic Carnivores. Journal of the American Veterinary Medical Association, 183, 11: 1163-1167 (1983).

37.- Narang, K.H.: Ultrastructural Study of Long Term Canine Distemper Virus Infection in Tissue Culture Cells. Infection and Immunity, 36, 1: 310-319 (1982).

38.- Potgieter, L.N.D. and Patton, C.S.: Multifocal Cerebellar Cortical Necrosis Caused by Canine Distemper Virus Infection in a Raccoon. Journal of the American Veterinary Medical Association, 185, 11: 1397-1399 (1984).

39.- Render, J.A., Carlton, W.W., Vestre, W.A.: Canine Distemper Inclusions in the Ciliary Body. Journal of the American Veterinary Medical Association, 181, 2: 164-165 (1982).

40.- Rosenblat, S., Eizenberg, O., Englund, G., Bellini, W.J.: Cloning and Characterization of DNA Complementary to the Canine Distemper Virus RNA Encoding Matrix, Phosphoprotein and Nucleocapsid Protein. Journal of Virology, 53: 2: 691-694 (1985).

41.- Sheh, D.T., Gorham, J.R., Evermann, J.F., McKeirnan, A.J.: Comparison of Subcutaneous and Intramuscular Administration of a Live Attenuated Distemper Virus Vaccine in Ferrets. Veterinary Record, 114, 2: 42-43 (1984).

42.- Sprino, P.J. and Harris, L.L.: Serologic Interference Study of a Canine Parvovirus, Distemper, Hepatitis, Parainfluenza, L. Canicola - Icterohaemorrhagiae Vaccine. Veterinary Medicine-Small Animal Clinician, 78, 3: 337-339 (1983).

43.- Startup, F.G.: The Retina and Optic Nerve, Diseases of the Canine Eye. Chap. 17: 332-333, Bailliere Tindall and Cassell. London (1969).

44.- Startup, F.G.: Ophthalmic Signs in Infectious Disease. Canine Distemper. Chap. 18: 345, Bailliere Tindall and Cassell. London (1969).

45.- Studdert, V.P.: Recent Increase in Canine Distemper. Australian Veterinary Journal, 60, 9: 9 (1983).

46.- Summers, B.A., Greisen, H.A., Appel, M.J.G.: Canine Distemper and Experimental Allergic Encephalomyelitis in the Dog. Journal of Comparative Pathology, 94, 4: 575-589 (1984).

47.- Summers, B.A., Greisen, H.A., Appel, M.J.C.: Canine Distemper Encephalomyelitis: Variation with virus Strain. Journal of Comparative Pathology, 94, 1: 65-75 (1984).

48.- Turner, T.: Distemper: A Discontinuous Problem. Veterinary Record, 114, 23: 557 (1984).

49.- Whitney, F.L. and Withney, D.G.: The Distemper Complex, I.F.H. Publications, Jersey City, USA (1964).

50.- Winters, K.A.: Mathes, L.E., Krakowka, S., Olsen, -  
R.G.: Immunoglobulin Class Response to Canine Distemper Virus-  
in Gnotobiotic Dogs. Veterinary Immunology and Immunopathology  
5, 2: 209-215 (1983).

51.- Yoshikawa, Y., Yamanouchi, K., Morikawa, Y., -  
Sakaguchi, M.: Characterization of Canine Distemper Viruses -  
Adapted to Neural Cells and their Neurovirulence in Mice. -  
Microbiology and Immunology, 27, 6: 503-518 (1983).