

MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDADES EN HUMANOS* HERPES SIMPLEX TIPO 2**

Dean H. Percy, DVM., Ph.D. ***

ENFERMEDADES EN HUMANOS: Infección por Herpes Simplex tipo 2 en recién nacidos.

ENFERMEDAD EN ANIMALES: Infección herpética neonatal de los caninos.

CARACTERISTICAS BIOLOGICAS

La infección natural por herpesvirus ocurre en una gran variedad de especies animales, incluyendo los primates no humanos, el caballo, la vaca, la oveja, el perro, el gato, aves y vertebrados inferiores (5). El Herpesvirus Canino (HVC) es un herpes específico de esta especie, que se presenta generalmente en forma de infección inaparente en perros jóvenes y adultos, pero que también puede causar enfermedad severa en cachorros recién nacidos. Los brotes naturales de la enfermedad ocurren en los cachorros durante la primera semana de vida, después de la exposición al virus en el período perinatal. El contagio puede ocurrir por la vía intrauterina o al momento del parto (1, 13).

Tanto en casos experimentales como en casos espontáneos de la infección por HVC, la enfermedad se caracteriza por depresión y sensibilidad abdominal, lo cual termina generalmente con la muerte del cachorro en las 48 horas siguientes a la iniciación de los síntomas (1). A la necropsia se encuentra esplenomegalia y múltiples focos pálidos o hemorrágicos, en una variedad de tejidos incluyendo pulmón, hígado y riñón.

En casos letales de HVC es frecuente observar por histopatología, una meningoencefalomielitis aguda, no supurativa, focal o segmentaria, acompañada de un infiltrado de mononucleares. En cachorros inoculados con HVC también se han observado ga-

*"Modelos Animales de Enfermedad en Humanos", es una publicación del Registro de Patología Comparada del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos.

Modelo No. 267. In Handbook: Animal Models of Human Disease. Fasc. 12. Eds. C.C. Capen, D.B. Hackel, T.C. Jones, and G. Migaki. Registry of Comparative Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. 1983.

*** Department of Pathology, Ontario Veterinary College, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada N1G 2W1.

Traducción de Jorge E. Ossa L. Con autorización del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos.

nolionitis y neuritis focal (9). Los hallazgos más comunes al examen histopatológico de otros tejidos son focos diseminados de necrosis aguda de coagulación en el pulmón, hígado, riñón y glándulas adrenales, y frecuentemente se encuentran cuerpos de inclusión intranucleares asociados con estas lesiones destructivas. En casos clínicos de HVC, el virus se puede aislar fácilmente de una variedad de tejidos (1); además, la presencia del virus se ha asociado con lesiones demostrables por inmuno-fluorescencia y con el microscopio electrónico (9).

Los mecanismos relacionados con la resistencia que se crea a medida que los animales crecen, han sido investigados. El virus se replica mejor a temperaturas entre 35-36°C, *in vitro*; ésta es una temperatura que se aproxima a la temperatura corporal de los cachorros recién nacidos, cuando se les mantiene a temperatura ambiental (21-26.6°C). Al disminuir la temperatura ambiental, disminuye también la temperatura corporal de los cachorros, ya que estos animales recién nacidos tienen un mecanismo homeotérmico poco desarrollado, y por lo tanto se aumenta la susceptibilidad a la infección generalizada con el HVC (3, 7). A la inversa, la elevación de la temperatura ambiental resulta en un incremento de la resistencia a la enfermedad (3, 10). Los animales mantenidos a temperaturas altas pueden sobrevivir, aunque pueden quedar algunas lesiones residuales en tejidos tales como el sistema nervioso central y el riñón (10). Los estudios tendientes a aclarar el fenómeno de la resistencia con la edad, han involucrado comparaciones de la tasa de multiplicación del virus en macrófagos de perros a diferentes edades (2) y comparaciones de la respuesta inmune humoral (3).

El HVC, como muchos otros herpesvirus, no es muy inmunogénico (3). El virus puede estar presente en forma de infección inaparente y se ha aislado de isopos de la faringe, y en cultivos celulares de riñón extraídos de perros clínicamente normales (7). Después de la inoculación intra-

nasal del virus en perros, el virus desaparece prontamente de esta cavidad; sin embargo, después de una terapia con corticoides o después de la aplicación de suero anti-linfocítico (contra linfocitos T), ocurre una recrudescencia de la infección y el virus puede aislarse nuevamente de la nasofaringe (4). Existe evidencia de que el virus puede afectar el tracto genital y casos de infertilidad, abortos y mortinatos han sido asociados con casos clínicos de HVC genital (11). Las lesiones que se observan en el epitelio genital varían desde nódulos linfoides, hasta vesículas herpéticas típicas (6, 11) y también se han observado infecciones genitales recurrentes (11). Un virus aislado de un brote natural de HVC genital, se comportó en forma diferente con relación a una cepa de referencia (F205), en cuanto a sus características biológicas *in vitro*, pero los dos virus estaban estrechamente relacionados desde el punto de vista antigénico (11).

COMPARACION CON LA ENFERMEDAD EN HUMANOS

El Herpes Simplex tipo 2 (HSV2), o también llamado herpes genital, es un virus que ocurre en forma natural en los humanos y está asociado con una variedad de patrones de enfermedad entre los cuales se incluye la infección localizada del tracto genital y la infección generalizada de los niños recién nacidos (8, 12). La infección generalizada del recién nacido con HSV2 puede ocurrir subsecuentemente a la infección intrauterina, o al momento del nacimiento, después del contacto con el virus al paso por el canal del nacimiento en una madre infectada (8). Un método de transmisión similar ocurre con el HVC en los cachorros. La tasa de mortalidad en infecciones generalizadas por el HSV2 en los niños, como en el caso de los cachorros es alta (8, 12). Igualmente, se presenta encefalitis herpética y múltiples focos de necrosis con cuerpos de inclusión intranucleares en las vísceras (1, 12). Tanto en los humanos como en los caninos, la infección generalizada ocurre usualmente sólo en el re-

cién nacido y parece que existe un mecanismo de resistencia relacionado con la edad, contra la forma generalizada de la enfermedad (8).

USO POTENCIAL DEL MODELO

La susceptibilidad de los cachorros recién nacidos al HVC generalizado es similar a la susceptibilidad de los niños recién nacidos al HSV2. Estudios adicionales sobre la infección por HVC en cachorros pueden suministrar más información sobre aspectos tales como la patogénesis de la enfermedad y una terapia eficiente contra las infecciones herpéticas generalizadas. La relevancia y utilidad de la forma genital localizada no

han sido determinadas.

DISPONIBILIDAD

Periódicamente ocurren brotes de HVC neonatal, en condiciones de campo; sin embargo, comercialmente se pueden conseguir perros de laboratorio para estudios experimentales. Las perras preñadas deben ser probadas antes del parto para comprobar que sean serológicamente negativas a HVC, de tal suerte que los cachorros sean susceptibles a la infección. El herpesvirus canino de referencia (cepa F205) puede obtenerse de The American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, MD. 20852. U S A.

REFERENCIAS

1. Carmichael, L.E., Squire, R.A., and L. Krook. Clonical and pathologic features of a fatal viral disease of newborn pups. *Am J. Vet. Res.* 26:803-814. 1965.
2. Carmichael, L.E., and F.D. Barnes. Effect of temperatura on growth of canine herpesvirus in canine kidney cell and macrophage cultures. *J. Infect. Dis.* 120:664-668. 1969.
3. Carmichael, L.E. Herpesvirus canis: Aspects of pathogenesis and immune response. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 156: 1714-1721. 1970.
4. Carmichael, L.E. Unpublished data, Ithaca, NY, 1982.
5. Cheville, N.F. Cytopathology in viral diseases. Monographs in Virology. Vol. 10. Ed. J. L. Melnick. Basel, S. Karger, pp. 30-61, 1975.
6. Hill, H., and C. J. Maré. Genital Disease in dogs caused by herpesvirus. *Am. J. Vet. Res.* 35:669-672. 1974.
7. Huxsoll, D.E., and I. E. Helmet. Clinical observations of canine herpesvirus. *J. Am. Vet. med. Assoc.* 156:1706-1713. 1970.
8. Nahmias, A.J., and A.M. Visintine. Herpes simplex. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* Ed. J.S. Remington and J.O. Klein. Philadelphia, WB Saunders. pp.156-190. 1976.
9. Percy, D.H., Munnel, J.F., Olander, H.J., and L.E. Carmichael. Pathogenesis of canine herpesvirus encephalitis. *Am. J. Vet. Res.* 31: 145-156. 1970.
10. Percy, D.H., Carmichael, L.E., Albert, D.M., King, J.M., and A. M. Jonas, Leions in puppies surviving infection with canine herpesvirus. *Vet. Pathol.* 8:37-53. 1971.
11. Poste, G., and N. King. Isolation of a herpesvirus from the canine genital tract: Asscociation with infertility, aborto y mortinatos. *Vet. Rec.* 88:229-233. 1971.
12. Potter, E.L., and J.M. Craig. Pathology of the fetus and the infant. Chicago, Year Bool Medical Publishers. Pp. 132-133. 1975.
13. Stewart, S.E., David-Ferreira, J., Lovelace, E., Landon, J., and N. Stock. Herpes-like virus isolated from neonatal and fetal dogs. *Science.* 148: 13411343. 1965.