

Signos clínicos y hallazgos patológicos de las infecciones por PCV2, ¿cómo reconocerlos?



Salvador Oliver-Ferrando^{1*}, Marina Sibila¹ y Joaquim Segalés^{1,2}

Imágenes cedidas por los autores

► Resumen

El circovirus porcino tipo 2 (PCV2) es uno de los principales virus causantes de grandes pérdidas económicas en el sector porcino a nivel mundial. Por ello, el reconocimiento de los signos clínicos y los hallazgos patológicos cobra una especial importancia. Desde que se detectaron los primeros casos del síndrome multisistémico de desmedro posdestete (en inglés, *postweaning multisystemic wasting syndrome*, PMWS) en 1991, el conocimiento de la enfermedad y de su agente causal (PCV2) se ha incrementado considerablemente. Es más, el abanico de enfermedades asociadas a PCV2 (en inglés, *porcine circovirus diseases*, PCVD) también se ha expandido. De esta manera, se habla de la enfermedad sistémica (ES-PCV2, en referencia al PMWS), enfermedad reproductiva (ER-PCV2), infección subclínica (IS-PCV2) y síndrome de dermatitis y nefropatía porcino (SDNP). También se han citado la enfermedad pulmonar (EP-PCV2) y enfermedad entérica (EE-PCV2), aunque la realidad diagnóstica de las mismas es como mínimo dudosa. El objetivo del presente artículo es revisar los signos clínicos y los hallazgos patológicos de la infección por PCV2, así como el diagnóstico de las distintas PCVD.

Palabras clave: circovirus porcino tipo 2 (PCV2), signos clínicos, hallazgos patológicos, diagnóstico

► Summary

Clinical signs and pathological findings of PCV2 infections, how to recognize them?

Porcine circovirus type 2 (PCV2) is one of the main viruses that cause great economic losses in the pig industry worldwide. Therefore, the assessment of clinical signs and pathological findings is key for the diagnosis of the disease. Since the earliest cases of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) were detected in 1991, knowledge of the disease and its causative agent (PCV2) has increased significantly. Moreover, the range of porcine circovirus diseases (PCVD) has also expanded, including the systemic disease (PCV2-SD, in reference to PMWS), reproductive disease (PCV2-RD), subclinical infection (PCV2-SI) and porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS). It has also been mentioned lung disease (PCV2-LD) and enteric disease (PCV2-ED), although its occurrence is not yet well established. The purpose of the present article is to review the clinical signs and pathological findings of PCV2 infection, as well as diagnosis of PCVD.

Keywords: porcine circovirus type 2 (PCV2), clinical signs, pathological findings, diagnosis

Contacto con los autores: ¹Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA), UAB-IRTA, Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Barcelona, España; ²Departament de Sanitat i Anatomia Animals, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Barcelona, España. *E-mail: salvador.oliver@cresa.uab.cat

El circovirus porcino (en inglés, *porcine circovirus*, PCV) se describió por primera vez en 1974 como un contaminante de la línea celular PK-15 obtenida a partir de riñón de cerdo (Tischer *et al.*, 1982; Tischer *et al.*, 1974). Este virus se consideró inicialmente como no patógeno (Tischer *et al.*, 1986). Más tarde, una variante del circovirus porcino fue aislado de cerdos afectados por el síndrome de desmedro multisistémico posdestete (SDMP, en inglés, *postweaning multisystemic wasting syndrome*, PMWS) (Allan *et al.*, 1998; Ellis *et al.*, 1998). La terminología circovirus porcino designa específicamente el síndrome de desmedro multisistémico posdestete. La secuenciación de los dos virus mostró una divergencia genética significativa y de ahí que posteriormente el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (en inglés, *International Committee on Taxonomy of Viruses*, ICTV) sugirió llamar al PCV no patógeno como circovirus porcino tipo 1 (PCV1) y al nuevo virus asociado con la enfermedad clínica como circovirus porcino tipo 2 (PCV2) (Allan *et al.*, 1999).

El síndrome de desmedro multisistémico posdestete, a partir del cual se aisló por primera vez el PCV2, se caracterizaba por retraso en el crecimiento, incremento de la mortalidad, ictericia y lesiones microscópicas características en múltiples órganos, principalmente en órganos linfoides (Clark, 1997; Rosell *et al.*, 1999). Este síndrome, desde su aparición en Canadá en 1991, se extendió a los principales países productores de porcino del mundo. Actualmente, el PCV2 está reconocido como uno de los principales virus causantes de graves pérdidas económicas en el sector porcino a nivel mundial.

Tanto las características clínicas y patológicas de la circovirus porcino como el papel desempeñado por la forma subclínica de la infección por PCV2 han ido evolucionando desde 1991. Además del síndrome de desmedro multisistémico posdestete, actualmente denominado enfermedad sistémica asociada a PCV2 (ES-PCV2) (Segalés, 2012), este virus está involucrado en otras patologías englobadas actualmente bajo el nombre de enfermedades asociadas a circovirus porcino tipo 2 (en inglés, *porcine circovirus diseases*, PCVD) (Allan *et al.*, 2002).

El objetivo de este artículo de revisión es actualizar los signos clínicos y las patologías causadas por la infección de PCV2,

así como su diagnóstico. Actualmente, este tema ha recuperado importancia. A pesar de que las vacunas frente a PCV2 tienden a funcionar muy bien, es importante que ante una sospecha de potencial fallo vacunal se utilicen los criterios diagnósticos de la enfermedad de manera adecuada y precisa.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Infección subclínica por PCV2

En la actualidad, se ha controlado el desarrollo de las enfermedades asociadas a PCV2 clínicas mediante vacunación frente a PCV2, hasta el punto en que hoy en día

aparecen muy pocos casos nuevos. Estas vacunas han logrado disminuir los brotes de ES-PCV2 pero no han conseguido eliminar la infección por PCV2. Por tanto, la infección por PCV2 continua siendo prácticamente ubicua (Segalés *et al.*, 2005). Ello implica que la mayoría de los cerdos que se infectan lo hacen de forma subclínica, reduciéndose generalmente en un menor crecimiento de estos animales sin manifestaciones clínicas evidentes (tabla 1). De hecho, las consecuencias de esta infección se hacen evidentes cuando se comparan animales vacunados y no vacunados en una granja con infección subclínica (Young *et al.*, 2011).

Tabla 1. Resumen de los signos clínicos y principales lesiones con mayor frecuencia encontradas en las enfermedades asociadas a PCV2 (PCVD).

PCVD	Signos clínicos	Hallazgos patológicos
Infección subclínica por PCV2 (IS-PCV2)	Menor ganancia media diaria (GMD) en ausencia de signos clínicos evidentes	Ausencia de lesiones macroscópicas ¹
		Lesiones histológicas nulas o leves en tejido linfóide (depleción linfocitaria con inflamación granulomatosa) ²
		Baja carga vírica en tejidos (linfoides) ³
		Los criterios 2 y 3 podrían sustituirse por detección de PCV2 con técnicas como la PCR
Enfermedad sistémica por PCV2 (ES-PCV2)	Retraso en el crecimiento, pérdida de peso, mortalidad, palidez en piel (también pueden aparecer signos respiratorios o digestivos)	Agrandamiento de los nódulos linfáticos, ausencia de colapso pulmonar, moteado blanco cortical en riñones, atrofia y palidez hepática, superficie hepática rugosa, enteritis catarral, infartos de bazo esporádicos ¹
		Moderada a grave depleción linfocitaria con inflamación granulomatosa de los nódulos linfáticos, neumonía intersticial granulomatosa o linfocitaria, nefritis intersticial, hepatitis linfocitaria, enteritis granulomatosa, posibilidad de inflamación linfocitaria en prácticamente cualquier tejido ²
		Moderada a elevada cantidad de PCV2 en los tejidos afectados ³
Enfermedad reproductiva por PCV2 (ER-PCV2)	Fallo reproductivo a finales de la gestación, abortos y momificaciones, animales nacidos muertos, retornos a estro regulares, retrasos del parto	Fetos momificados o edematosos, congestión y agrandamiento hepático fetal, hipertrofia cardíaca fetal, fetos con ascitis, hidrotórax e hidropericardio ¹
		Miocarditis fibrosa o necrotizante y leve neumonía en fetos ²
		Moderada a elevada cantidad de PCV2 en miocardio fetal ³
Síndrome de dermatitis y nefropatía porcino (SDNP)	Pápulas y máculas rojas oscuras en piel, principalmente en extremidades posteriores y área perineal	Lesiones cutáneas hemorrágicas y necrotizantes y/o riñones agrandados y pálidos con petequias corticales generalizadas ¹
		Vasculitis necrotizante sistémica, glomerulonefritis necrotizante o fibrinosa y, en ocasiones, depleción linfocitaria con inflamación granulomatosa ²
		Nula o baja cantidad de PCV2 en tejidos linfoides (no considerado como elemento diagnóstico) ³

¹Lesiones macroscópicas

²Lesiones microscópicas

³Cantidad de PCV2 normalmente detectada en estas lesiones

Infección clínica por PCV2

Desde el punto de vista clínico-patológico, los principales procesos patológicos englobados dentro de las PCVD son la enfermedad sistémica (ES-PCV2), la enfermedad reproductiva (ER-PCV2) y el síndrome de dermatitis y nefropatía porcino (SDNP) (Segalés, 2012). En la *tabla 1* se muestran los principales hallazgos clínicos y patológicos de las mismas, así como la cantidad de PCV2 normalmente detectada en estas lesiones.

Enfermedad sistémica por PCV2 (ES-PCV2)

La ES-PCV2 es una enfermedad multifactorial, en la que la infección por PCV2 es necesaria pero no suficiente, ya que para que se lleve a cabo su expresión también se requiere la presencia de otros factores (Madec *et al.*, 2008; Segalés *et al.*, 2005).

■ **Signos clínicos:** esta enfermedad se observa en cerdos entre 30 y 180 días de edad, y se da un mayor número de casos a edades comprendidas entre los 60 y 90 días. La morbilidad observada en las



Figura 1. Cerdo afectado por la ES-PCV2 al lado de un cerdo sano de la misma edad. En el animal afectado se observa un claro retraso en el crecimiento.



Figura 2. Apariencia macroscópica de un nódulo linfático inguinal superficial (izquierda) y submandibular (derecha) de un animal con ES-PCV2. En ambos se observa un marcado incremento de tamaño.

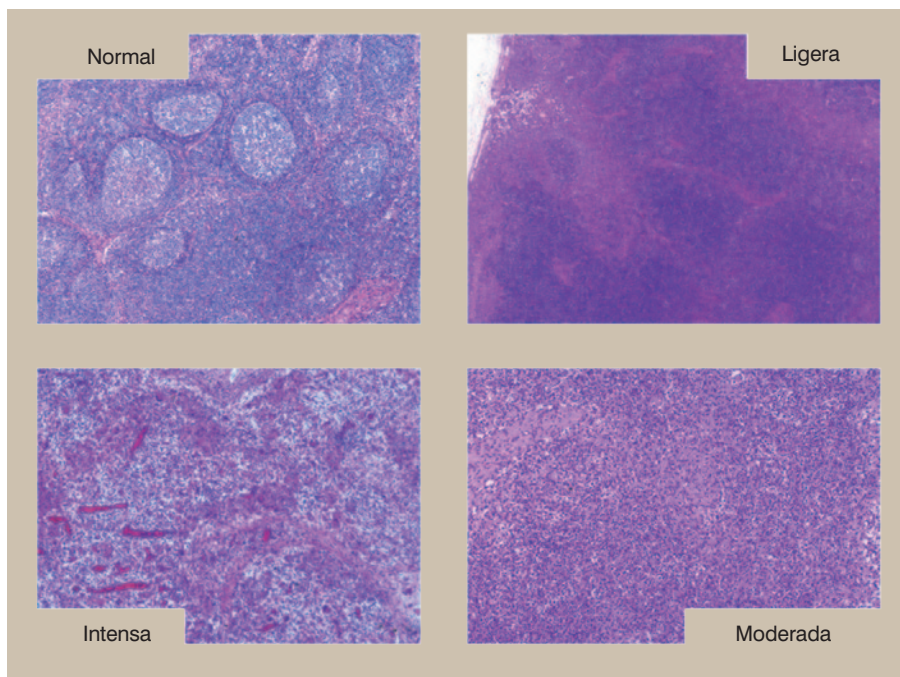


Figura 3. Histología de los nódulos linfáticos de un cerdo sano (normal) y de animales afectados por la ES-PCV2 con distinta intensidad lesional (leve, moderada y grave). Lesiones de depleción linfocitaria e infiltración histiocitaria moderadas y graves se asocian con la ES-PCV2. Tinción de hematoxilina-eosina.

granjas afectadas suele estar entre 4-30 % (ocasionalmente 50-60 %) y la mortalidad varía de 4 % a 20 % (Segalés y Domingo, 2002). La ES-PCV2 se caracteriza clínicamente por pérdida de peso (*figura 1*), palidez de la piel, distrés respiratorio, diarrea y, ocasionalmente, ictericia (Harding y Clark, 1997).

■ **Hallazgos patológicos:** las lesiones se encuentran principalmente en los tejidos linfoides. En la fase inicial de la ES-PCV2, los nódulos linfáticos se encuentran aumentados de tamaño (*figura 2*), mientras que en las fases más avanzadas de la enfermedad suelen encontrarse con un tamaño normal o incluso atrofiados (Clark, 1997; Segalés *et al.*, 2004). También se suele observar una atrofia de timo en los animales afectados (Darwich *et al.*, 2003; Hansen *et al.*, 2013). Estos resultados corresponden microscópicamente a una depleción linfocitaria con infiltración de células histiocíticas grandes y células gigantes multinucleadas (*figura 3*) (Clark, 1997; Rosell *et al.*, 1999), así como una atrofia cortical del timo (Darwich *et al.*, 2003).

Los pulmones pueden estar agrandados, no colapsados y de consistencia elástica. Microscópicamente se observa una neumonía intersticial y, en casos más avanzados, también hay presencia de fibrosis peribronquial y bronquiolitis fibrinosa (Clark, 1997; Segalés *et al.*, 2004). El

hígado también puede estar atrofiado, pálido, firme y con superficie rugosa. Las lesiones microscópicas en hígado pueden variar, desde leve hepatitis linfocitaria hasta inflamación masiva con desorganización de los cordones hepáticos (Rosell *et al.*, 2000a).

A veces se pueden observar manchas blancas en la corteza renal que corresponden a una nefritis intersticial no purulenta. La inflamación linfocitaria se puede observar en casi cualquier tejido de los animales afectados por la ES-PCV2 (Segalés *et al.*, 2004).

Enfermedad reproductiva asociada a PCV2 (ER-PCV2)

■ **Signos clínicos:** la manifestación clínica de la infección por PCV2 durante la gestación es variable, ya que depende del momento en el que se produce la infección viral, de la respuesta inmunitaria y de la duración de la viremia en la hembra. En la *tabla 2* se resumen las distintas presentaciones clínicas del fallo reproductivo asociado a PCV2 con respecto al momento de la infección del feto durante la gestación (Madson y Opriessnig, 2011).

La presentación clínica más común de la ER-PCV2 es el incremento de los fetos nacidos muertos y momificados durante el parto (O'Connor *et al.*, 2001). Los signos clínicos de la ER-PCV2 en la cerda gene-

Tabla 2. Presentación clínica de la ER-PCV2 con respecto al momento de la infección del feto durante la gestación.

Etapa de la gestación en la que se produce la infección del feto	Presentación clínica
Temprana (1-35 días)	Muerte embrionaria
	Retornos a estro regulares
	Pseudogestación
	Tamaño pequeño de camada
Media (35-70 días)	Fetos momificados
	Abortos
Tardía (70-115 días)	Fetos momificados
	Nacidos muertos
	Nacidos débiles
	Partos retrasados
	Abortos

ralmente están ausentes o son inaparentes. Sin embargo, puede haber un porcentaje bajo de abortos debido a un proceso sistémico, mostrando fiebre y anorexia (Cariolet *et al.*, 2002; Park *et al.*, 2005).

Además, existen estudios que demuestran que el PCV2 podría estar asociado con situaciones de retorno al estro, presumiblemente debido a una replicación del virus en los embriones y la consecuente

muerte embrionaria (Mateusen *et al.*, 2007). Otros rasgos clínicos asociados con la ER-PCV2, aunque descritos muy raramente, son el retraso del parto (>118 días de gestación) y la pseudogestación (Madson y Opriessnig, 2011).

La manifestación clínica de la infección por PCV2 en la cerda es muy variable. Por lo tanto, la infección por PCV2 debe estar incluida en el diagnóstico diferencial de cualquier problema reproductivo observado en hembras de una granja.

■ **Hallazgos patológicos:** en la ER-PCV2 no siempre se observan lesiones macroscópicas fetales (Madson *et al.*, 2009a, b). Con frecuencia, la única indicación de esta enfermedad es el incremento del número de fetos nacidos muertos y momificados en el parto. Cuando están presentes, se observa cardiomiopatía dilatada con regiones de palidez, miocarditis fibrosonecrotizante, neumonía con edema pulmonar, hepatomegalia con un patrón lobulillar acentuado, hidrotórax, ascitis y edema subcutáneo (Madson *et al.*, 2009c; O'Connor *et al.*, 2001).

También se puede observar, con mucha menos frecuencia, linfadenopatía generalizada, atrofia de timo, edema perirrenal y petequias cerebrales y esplénicas en los fetos (Madson *et al.*, 2009c).



Figura 4. Cerdo afectado por el SDNP. Presencia de pápulas y máculas de color rojo oscuro distribuidas irregularmente sobre la piel del animal. Éstas son más intensas en las extremidades posteriores y zona perineal.

Síndrome de dermatitis y nefropatía porcino

■ **Signos clínicos:** el síndrome de dermatitis y nefropatía porcino (SDNP) puede afectar tanto a cerdos de transición y engorde como a los adultos (Drolet *et al.*, 1999), aunque su prevalencia es habitualmente muy baja (Segalés *et al.*, 1998). Los animales afectados gravemente (especialmente a nivel de riñón) suelen morir a los pocos días después de la aparición de los signos clínicos. Los cerdos supervivientes tienden a recuperarse y ganar peso 7-10 días después del comienzo del síndrome (Segalés *et al.*, 1998).

Los cerdos afectados están deprimidos, son reacios a moverse y presentan rigidez al andar, por lo que suelen estar tumbados; en casos más crónicos, estos animales pueden estar caquéticos (Drolet *et al.*, 1999). El hallazgo clínico característico del SDNP es la presencia de máculas y pápulas de color rojo oscuro distribuidas irregularmente sobre la piel de las extremidades posteriores y zona perineal, aunque también pueden distribuirse de manera generalizada (figura 4). Con el tiempo, y si el animal sobrevive, estas lesiones se van convirtiendo en costras oscuras y van desapareciendo poco a poco, aunque a veces pueden dejar cicatrices (Drolet *et al.*, 1999).

■ **Hallazgos patológicos:** microscópicamente, las máculas y pápulas son observadas como piel hemorrágica y necrótica junto con vasculitis necrotizante (Segalés *et al.*, 1998). Los cerdos afectados gravemente por el SDNP presentan unos riñones aumentados de tamaño, petequias rojizas corticales y edema de la pelvis renal (Segalés *et al.*, 2004). Estas lesiones corresponden a una glomerulonefritis necrotizante o fibrinosa con nefritis intersticial no purulenta.

El SDNP, aparte de las lesiones en piel y riñón, también puede presentar nódulos linfáticos agrandados e infartos esplénicos (Segalés *et al.*, 1998). Histopatológicamente, se pueden observar lesiones linfoides similares a las de la ES-PCV2 (Rosell *et al.*, 2000b), aunque generalmente de intensidad leve o moderada.

A pesar de que existe una serie de circunstancias que asocian al PCV2 con el SDNP, actualmente no se ha establecido una relación causal entre el agente y la enfermedad. La patogénesis de las lesiones características del SDNP se atribuye a una reacción de hipersensibilidad tipo III y en la mayoría de estas lesiones no se ha

podido detectar la presencia de PCV2. Por lo tanto, hoy en día, la detección de PCV2 no es una condición obligatoria para el diagnóstico del SDNP. Es cierto, no obstante, que desde que se usan masivamente las vacunas frente a PCV2, la prevalencia del SDNP ha disminuido hasta niveles prácticamente indetectables.

Otras enfermedades asociadas a PCV2

Dentro de este grupo se incluyen la enfermedad pulmonar (EP-PCV2) y enfermedad entérica (EE-PCV2) (Segalés, 2012). Aunque en la bibliografía publicada se suele incluir estas dos enfermedades dentro del grupo de las PCVD, es cierto que la sintomatología respiratoria y digestiva encontrada en estas enfermedades también puede estar presente en la ES-PCV2 (Opriessnig *et al.*, 2007). Estas patologías sólo se pueden diferenciar de la ES-PCV2 mediante histología de pulmón, intestino y tejidos linfoides. De esta manera, tanto para el diagnóstico

de las formas pulmonar como entérica se deberían observar lesiones microscópicas en pulmón e intestino, respectivamente, pero no en tejidos linfoides, ya que si fuera así se trataría de la forma sistémica.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Debido a que la infección por PCV2 es ubicua, el diagnóstico no se puede basar solamente en la detección del agente o de animales seropositivos. El diagnóstico de las enfermedades asociadas a PCV2 debe estar basado en tres criterios básicos: presencia de signos clínicos, presencia de lesiones compatibles con PCVD y detección del virus dentro de estas lesiones (Segalés *et al.*, 2005).

Con el fin de detectar el virus o su genoma en diferentes tejidos, se han desarrollado varios métodos. La hibridación *in situ* (HIS) (figura 5), inmunohistoquímica (IHQ) y PCR son las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de las enfermedades asociadas a PCV2 (Rosell *et al.*, 1999). No obstante, la ubicuidad de

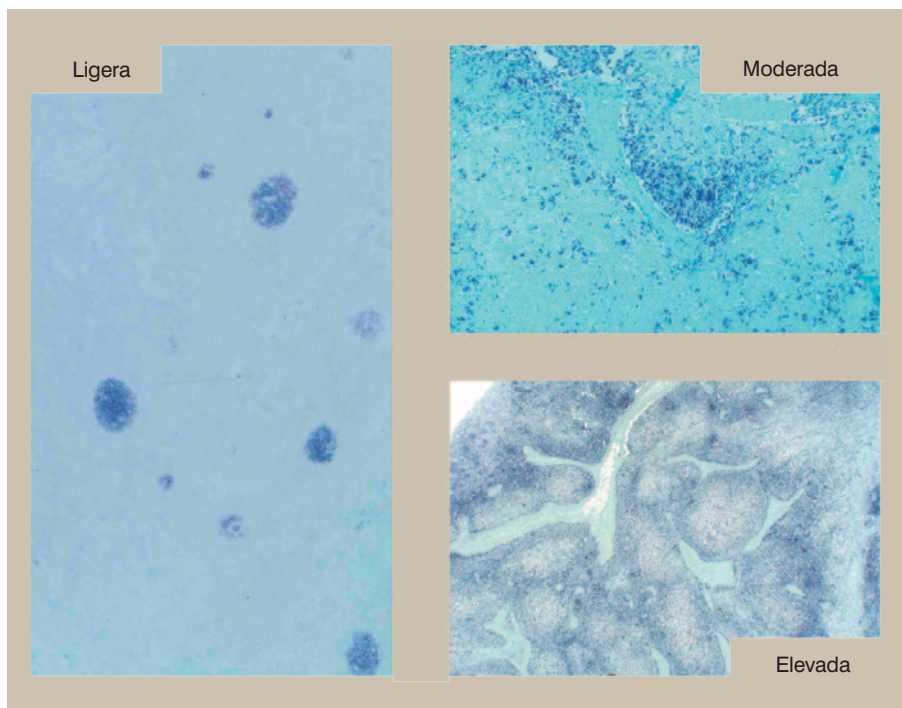


Figura 5. Hibridación *in situ* para la detección de PCV2 en nódulos linfáticos. Ligera, moderada o elevada presencia de ácido nucleico de PCV2 en el citoplasma de las células gigantes multinucleadas y macrófagos (células teñidas de color azul oscuro) de animales afectados por la ES-PCV2. Cantidades moderadas y elevadas se asocian con la ES-PCV2. Contraintinción con *fast green*.

la infección conlleva a que el uso de la PCR sin la aplicación de criterios patológicos pueda ser equívoca en un número significativo de casos.

Existe una clara correlación entre la cantidad de PCV2 observada en tejidos y la gravedad de las lesiones linfoides microscópicas en la ES-PCV2 (Rosell *et al.*, 1999). Puesto que la diferencia principal entre animales con infección clínica y subclínica es la cantidad de PCV2 en tejidos afectados, las técnicas que permiten la cuantificación del PCV2 en tejidos y/o suero son muy utilizadas para el diagnóstico de dicha enfermedad (Olvera *et al.*, 2004). Sin embargo, la PCR cuantitativa es un buen método para el diagnóstico de ES-PCV2 a nivel poblacional, pero a nivel individual se

tiene que combinar con criterios patológicos (Grau-Roma *et al.*, 2009).

También se han desarrollado técnicas serológicas para la detección de anticuerpos frente a PCV2 (Segalés y Domingo, 2002). Pero el uso de estas técnicas no está enfocado específicamente al diagnóstico de las enfermedades asociadas a PCV2, ya que la gran mayoría de animales seropositivos son clínicamente sanos. Estos métodos se utilizan frecuentemente para la observación de la dinámica de anticuerpos frente a PCV2 durante el seguimiento de un programa vacunal (Fachinger *et al.*, 2008), para el desarrollo de estudios epidemiológicos y para la evaluación de la interferencia de la inmunidad materna con la vacunación (Fort *et al.*, 2009).

DISCUSIÓN

Más de 15 años después de las primeras descripciones de la ES-PCV2 (Allan *et al.*, 1998; Ellis *et al.*, 1998), los mecanismos exactos por los cuales un cerdo infectado con PCV2 desarrolla una enfermedad clínica o subclínica siguen sin conocerse con precisión (Kekarainen *et al.*, 2010). No obstante, se conoce que el hospedador, el momento de la infección y el genotipo del PCV2, son factores fundamentales a tener en cuenta para explicar la presentación de la enfermedad a nivel individual (Segalés *et al.*, 2013). Los estudios clínicos y patológicos realizados han sido esenciales para la descripción y caracterización de las enfermedades asociadas a PCV2, y nos han permitido ahondar en el conocimiento sobre la patogénesis de estas enfermedades (Segalés *et al.*, 2004). Además, las características clínicas y patológicas de las infecciones por PCV2 se han ampliado desde los años 90 y, en la actualidad, cada uno de los procesos patológicos englobados dentro de las enfermedades asociadas al circovirus porcino siguen criterios diagnósticos concretos (Segalés, 2012).

Desde 2007, se vienen utilizando con éxito en granjas de todo el mundo varias vacunas comerciales, reduciendo significativamente las pérdidas económicas causadas por la forma sistémica y subclínica de PCV2 (Kekarainen *et al.*, 2010). Actualmente, la utilización masiva de estas vacunas ha contribuido al control del desarrollo de la enfermedad clínica, hasta el punto en que hoy en día estos casos se presentan en contadas ocasiones. A pesar de ello, la infección subclínica por PCV2 es habitual en granjas comerciales, y de forma ocasional se generan casos que, aunque están presentes en animales vacunados, son compatibles con una ES-PCV2. Es especialmente en estos últimos escenarios donde la aplicación de los criterios diagnósticos de la enfermedad vuelve a tomar relevancia para el veterinario clínico.

Agradecimientos: con el apoyo de la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement de la Generalitat de Catalunya.

Bibliografía disponible en: <http://suis.grupoasis.com/bibliografias/PCV2107.doc>