



Encefalomiелitis enterovírica porcina

● **Dra. Cristina Cano Gómez**

Investigadora del CISA-INIA

Introducción

La encefalomiелitis por enterovirus, conocida como enfermedad de Teschen-Talfan, se describió inicialmente como una encefalomiелitis porcina virulenta y mortal caracterizada por un desorden neurológico severo; sin embargo actualmente es considerada una enfermedad rara. Son patógenos comunes de la cabaña porcina causantes de infecciones asintomáticas en la mayoría de los casos y puntualmente asociados con patología neurológica leve, reproductiva, entérica y respiratoria. Asimismo, lo habitual es encontrarlos circulando con gran diversidad viral, de manera endémica o enzoótica en las poblaciones porcinas, coexistiendo con una gran variedad de patógenos comunes en cerdos como PCV-2 y PRRS.

Antecedentes históricos

Su primera aparición fue en 1929 en el distrito de Teschen (República Checa) del cual toma su nombre, extendiéndose por Europa central y otros continentes entre los años 1940 y 1950, causando grandes pérdidas en la industria porcina. Formas más leves de encefalomiелitis conocidas como enfermedad de Talfan, *Poliomiелitis suum* o paresia enzoótica benigna fueron descritas en los años 50 en Reino Unido y Dinamarca alcanzando Norte América y Australia. Fue categorizada por su importancia sanitaria y socioeconómica en lista B de la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) y ha sido declarada desde 1996 hasta 2004 en Bielorrusia, Japón, Letonia, Madagascar, Moldavia, Rumania, Rusia, Taiwán, Uganda y Ucrania (OIE, 2008). En 2005 fue excluida como enfermedad de declaración obligatoria. A pesar de su baja incidencia ha sido puntualmente descrita en Canadá, Haití y Estados Unidos (Bangari et al, 2010; Salles et al, 2011; Deng et al, 2012). En los últimos años, las infecciones por ciertos serotipos (PTV1, PTV2 y PTV8) están provocando cuantiosas pérdidas económicas en China debido a fallos reproductivos, enfermedad respiratoria y entérica y desórdenes neurológicos leves (Feng et al, 2007; Wang et al, 2010; Zhang y et al, 2010; Lin et al, 2012).

Etiología

El agente causal es un enterovirus porcino, perteneciente al género *Teschovirus*, dentro de la familia *Picornaviridae*, la cual engloba virus que afectan a animales y a humanos, tales como el virus de la fiebre aftosa, enfermedad vesicular porcina o la poliomiелitis. Se han definido 12 serotipos distintos de *Teschovirus* (PTV), denominados PTV1-PTV12 (Zéll et al, 2001; Cano-Gómez, 2013) que se corresponden con 12 genotipos distintos. Recientemente, un último genotipo (PTV13) ha sido descrito en jabalíes (Boros et al, 2012).

Estructura y organización genómica

Su estructura, organización genómica y proteica es similar a la del virus de la enfermedad vesicular porcina. Es un virus de pequeño tamaño (28-30nm), sin envuelta y con una cápsida esférica de simetría icosaédrica constituida por 4 proteínas estructurales (*Figura 1*). Su genoma consiste en una única molécula de ARN monocatenaria de polaridad positiva con aproximadamente 7.500 nucleótidos, que actúa en la célula infectada como ARN mensajero. Posee un único sitio de lectura abierta flanqueado en su extremo 3' y 5' por regiones no codificantes de ARN muy conservadas, de importancia en la transcripción del ARN y traducción. Su genoma codifica una poliproteína (precursor) que se procesa en 3 polipéptidos (P1-P3) que dará lugar a 11 proteínas funcionales. La P1 codifica 4 proteínas estructurales, de las cuáles tres de ellas están localizadas en las superficie de la cápsida viral (VP1-VP3) y otra (VP4) situada en el interior, interaccionando con el ARN viral. La P2 y P3 codifican 7 proteínas no estructurales implicadas en el proceso de replicación viral.

La amplificación de regiones no conservadas como VP1 y VP2 son la mejor elección en la tipificación molecular ya que permite clasificar los PTV estableciendo una buena correlación con el serotipo implicado. Es fundamental poder determinar el genotipo responsable de cada brote y reconocer variantes, recombinantes y nuevos genotipos emergentes. La recombinación y la mutación son las principales fuerzas impulsoras de la evolución en la ma-

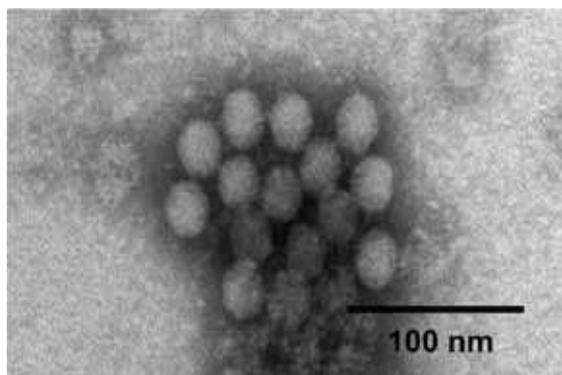


Figura 1: Microscopía electrónica de la cepa virulenta PTV-1/Haití/2009 (PTV-1). (Deng et al, 2012).

yoría de los picornavirus, jugando un importante papel en la creación de variantes virales con nuevas propiedades, entre ellas la virulencia viral.

Epidemiología

Los únicos hospedadores naturales conocidos de los *teschovirus* son el cerdo doméstico y el jabalí y no hay evidencias de ser un agente zoonótico. Son patógenos comunes de la cabaña porcina en la cual causan, en la gran mayoría de los casos, infecciones asintomáticas. Lo habitual es encontrar circulando PTV no patógenos coexistiendo con una gran variedad de patógenos comunes en cerdos y jabalíes como son *sapelovirus*, *adenovirus*, PCV-2 y PRRS, principalmente, reflejando un estado de multiinfección en el campo (Huang et al, 2009; Buitrago et al, 2010; Cano-Gómez et al, 2013). Una cuestión importante sería el rol que pueden tener estos virus en los cerdos ante un estado de coinfección. Se cree que el síndrome de desmedro multisistémico posdestete (PMWS) asociado a PCV2 puede desencadenar un estado de inmunosupresión que puede facilitar a PTV su entrada en el SNC en los lechones (Takahashi et al, 2008). Si éstos pueden agravar otros procesos patológicos derivados de otros coinfectantes está aún por demostrar.

El periodo de incubación es variable, entre 1 y 4 semanas aunque dependerá de la virulencia de la cepa. La mortalidad y la morbilidad son altas cuando los animales están afectados por una cepa altamente patógena, llegando incluso hasta el 90% en los primeros días. La infección por cepas menos virulentas es más común en cerdos jóvenes de menos de 2 semanas con una alta morbilidad y una mortalidad del 50%-100% en la camada afectada (CFSPH, 2009).

El virus se elimina en las heces, orina y secreciones orales en grandes cantidades. Su transmisión es fecal-oral, directa o indirectamente desde cerdos infectados o agua

y alimentos contaminados. Los lechones infectados vía transplacentaria pueden ser una fuente de infección para otros cerdos. Los fómites (botas, ropa o vehículos) permiten transportar el virus de unas granjas a otras fácilmente. Una de las características principales es que es un virus muy persistente, llegando a sobrevivir más de 5 meses en el ambiente y además son candidatos óptimos para ser utilizados como marcadores de contaminación fecal porcina en aguas (Jiménez-Clavero et al, 2003). Es resistente al calor, a pH entre 2 y 9, cloroformo, solventes lipídicos y a los desinfectantes comunes. Sin embargo se inactiva con radiación ionizante, fenol, hipoclorito sódico, etanol al 70% y con desinfectantes ácidos con iodóforos (OIE, 2008).

Patogénesis

Una vez que el virus entra en el cerdo por ingestión, replica en la tonsila, el tracto intestinal y, probablemente, en el tejido linfóide en la lámina propia. Este es el caso de una infección por cepas menos virulentas y lechones procedentes de cerdas inmunes, los cuales están protegidos con anticuerpos maternos, que serán reemplazados por los anticuerpos propios del lechón cuando desarrolle una inmunidad activa. Con las cepas más virulentas, el virus puede difundirse a través del torrente sanguíneo (viremia) y alcanzar el sistema nervioso central (SNC), cuando no hay anticuerpos circulantes. Además también puede atravesar la placenta y propagarse de feto a feto en el útero a través de las membranas fetales. Esta situación puede darse cuando la madre no ha tenido contacto con el virus, si el lechón no ha tomado el calostro o si el virus invade cerdas "naive" por primera vez, por lo tanto, afectando a cerdos de todas las edades.

Los animales no presentan lesiones post-mortem destacables. Están presentes en algunos casos atrofia muscular y congestión de las meninges cerebroespinales y de la mucosa nasal. Las infecciones del SNC varían en extensión y gravedad afectando desde los bulbos olfatorios hasta la médula espinal lumbar. Los cambios patológicos se observan en la materia gris del diencéfalo, cerebelo, bulbo raquídeo y en los cuernos ventrales de la médula espinal confirmando una polioencefalomielitis multifocal no supurativa. Las lesiones observadas se caracterizan por la presencia de manguitos perivasculares con infiltración de linfocitos y células plasmáticas, meningitis linfocítica en cerebro y cerebelo, gliosis, satelitosis, degeneración y necrosis neuronal (Figura 3). Estas lesiones microscópicas, aun no siendo patognomónicas, apoyan el diagnóstico de la enfermedad de Teschen-Talfan (OIE, 2008; Yamada et al, 2009)



Figura 2: Brote de encefalomyelitis por teschovirus en República de Haití (2009). Los animales presentaron alteraciones en el aparato locomotor, como parálisis del tercio posterior y ataxia (Deng et al, 2012).

Signos clínicos

A lo largo de la historia numerosos brotes se han asociado con cepas de serotipo 1, como son la cepa virulenta Teschen o Zabreh provocando alteraciones en el SNC en cerdos de todas las edades. Su presentación clínica más severa se caracteriza por un desorden grave en el SNC que cursa con la aparición de fiebre (41°C), hipersensibilidad, tremor, espasmos clónicos, ataxia, opistotonos, nistagmo y parálisis flácida parcial. Posteriormente evoluciona a parálisis total y convulsiones (Figura 2). La muerte se produce a causa de la parálisis de los músculos respiratorios a los 3-4 días del comienzo de los síntomas, observándose también una caída de su temperatura corporal (OIE, 2008). Su homóloga menos virulenta, Talfan, produce un cuadro clínico más leve afectando principalmente a lechones. Además otros serotipos también pueden causar una sintomatología parecida. Estos muestran anorexia, pérdida de su condición corporal, constipación, vómitos y un débil aumento de su Tª corporal. La sintomatología nerviosa se caracteriza por mostrar hiperestesia, tremor muscular, ataxia y finalmente postración lateral y nistagmo antes de la muerte. Los cerdos más mayores muestran signos clínicos menos severos de los cuáles ser recuperan completamente.

En ciertas ocasiones, ciertos serotipos como son el 1, 3, 6 y 8 han sido responsables de fallos reproductivos como nacidos muertos, momificados, muerte embrionaria e infertilidad (síndrome de SMEDI) (Dunne et al, 1965; Lin et al, 2012). Las cerdas gestantes no muestran síntomas clínicos ya que sólo afecta a la fase embrionaria o fetal observando un incremento de la mortalidad embrionaria en cerdas gestantes, cerdos momificados o nacidos muertos. Los síntomas clínicos dependen de la etapa de gestación en el momento de la infección transplacentaria. La infección temprana conduce a la muerte embrionaria y el retorno al estro. Si la infección ocurre entre 40-70 días de gestación se puede

observar momificación y camadas de pequeño tamaño. En el segundo trimestre aparecen lechones nacidos débiles que mueren poco después del nacimiento. Estos lechones generalmente tienen anticuerpos desarrollados contra el virus que se puede utilizar para el diagnóstico. Sin embargo, el síndrome de SMEDI no es exclusivo de PTV y puede ser ocasionado por otros virus entéricos como el sapelovirus porcino y con mayor frecuencia el término es usado para la infección por parvovirus porcino.

Los teschovirus son además responsables de problemas respiratorios; como rinitis y neumonía; entéricos como diarrea; cardíacos como miocarditis y pericarditis y dérmicos. Sin embargo, la forma clínica de la enfermedad es poco frecuente. Existen evidencias serológicas que indican que en las poblaciones de cerdos circulan variantes del virus que no son patógenas o presentan una patogenicidad baja. Los PTV que circulan actualmente en España aparentemente no producen síntomas manifiestos de la enfermedad debido posiblemente a una falta de patogenicidad intrínseca de los virus circulantes o, alternativamente, a la inmunidad adquirida en las poblaciones de cerdos. Diversos estudios apuntan a una situación endémica o enzoótica con altas seroprevalencias para teschovirus en las poblaciones de cerdos de diferentes partes del mundo (Cano-Gómez, 2013).

Diagnóstico diferencial

Debido a su extenso rango de síntomas clínicos en el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta la enfermedad de Aujeszky (pseudorrabia), peste porcina clásica, peste porcina africana, encefalitis japonesa, encefalitis hemaglutinante, enfermedad de los edemas, rabia, infección por sapelovirus porcino, meningoencefalitis bacteriana (*S. Suis*), síndrome respiratorio y reproductor porcino, parvovirus porcino, intoxicación por sal, plomo y pesticidas, toxinas y neuropatías nutricionales.

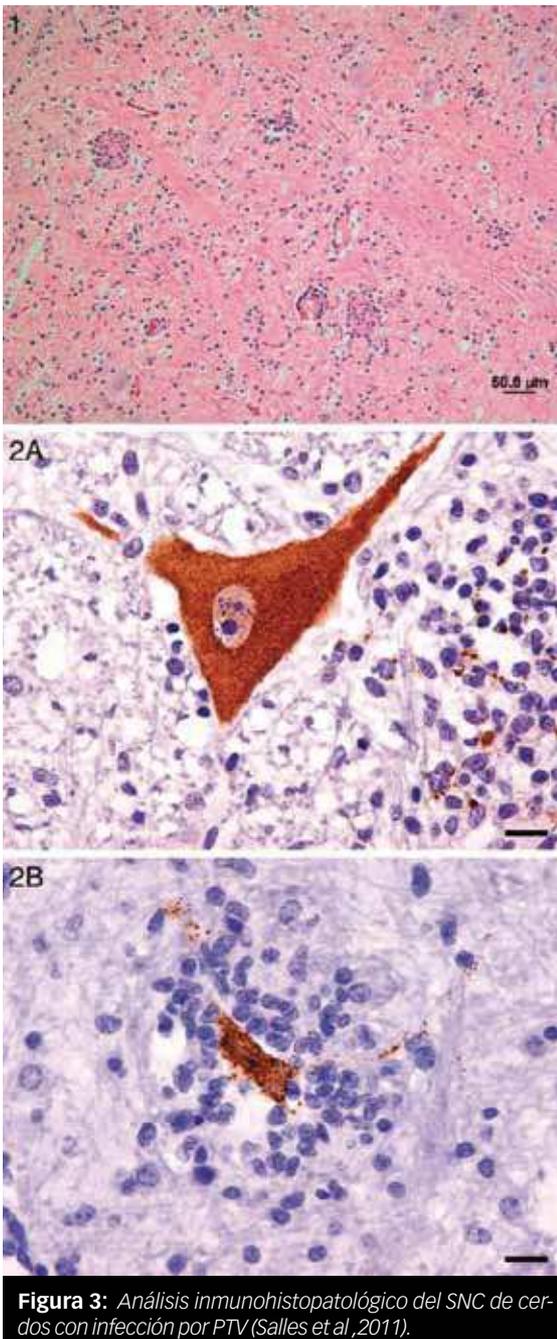


Figura 3: Análisis inmunohistopatológico del SNC de cerdos con infección por PTV (Salles et al, 2011).

Diagnóstico laboratorial

El diagnóstico laboratorial de la enfermedad se basa en los síntomas clínicos típicos, en las lesiones macroscópicas (síndrome de SMEDI) o lesiones microscópicas (Enfermedad de Teschen-Talfan), la identificación del virus en los cerdos afectados y en la detección de anticuerpos específicos en la sangre de los animales convalecientes (OIE, 2008). Debido a la ubicuidad de los PTV, la demostración de virus en tejidos distintos de tejido nervioso en cerdos con enfermedad nerviosa no constituye un diagnóstico.

La identificación del agente se puede establecer mediante:

- Aislamiento del virus en cultivo celular (línea celular PK-15 ó IBRS-2). Esto puede resultar fácil en tejidos nerviosos procedentes de cerdos con un cuadro neurológico pero puede resultar complejo en el caso de muestras degeneradas procedentes de mortinatos y momificados.
- Detección de sus antígenos virales por inmunofluorescencia indirecta o neutralización vírica con antiseros estándar.
- Detección del ácido nucleico viral mediante RT-PCR (OIE, 2008; Liu et al, 2011; Cano-Gómez et al, 2011a; Wang et al, 2011). Así mismo, la caracterización molecular permite definir el serotipo responsable del cuadro clínico y también realizar estudios de epidemiología molecular con el fin de establecer relaciones filogenéticas con otros aislados (Zöll et al, 2001; Kaku et al, 2007; La Rosa et al, 2006; Cano-Gómez et al, 2011b).
- Confirmación mediante inmunohistoquímica (IHC), usando antiseros específicos o anticuerpos monoclonales, permitiendo relacionar los cambios patológicos con la localización del agente (Figura 3).

La técnica "gold standard" para la serotipificación de estos virus es la seroneutralización con paneles de antiseros policlonales mono-específicos de todos los serotipos. Asimismo, un método alternativo para la detección y titulación de anticuerpos específicos frente a PTV sería el ELISA (OIE, 2008). Pero lo cierto, es que existe cierta reactividad cruzada entre serotipos de PTV, hecho que dificulta su serotipificación (Zöll et al, 2001; Sereika et al, 2007). En el caso de síndrome de SMEDI, se debe tener en cuenta que la detección de anticuerpos específicos frente a teschovirus sólo es concluyente si los lechones no han tomado el calostro de las madres. La detección de los anticuerpos en sueros pareados en las cerdas no suele ser significativo, ya que la infección pudo originarse mucho antes del nacimiento y no llegar a observar seroconversión.

Control y prevención

Las medidas sanitarias adoptadas para el control de esta enfermedad incluyen la cuarentena, el control de los movimientos, la eutanasia de los animales afectados y el seguimiento de los contactos así como la vacunación en anillo. Debido a la persistencia del virus en el medio ambiente, deben ser implantadas correctas medidas de limpieza y desinfección en las explotaciones



afectadas antes de la reintroducción de los animales. Aunque la inmunoprofilaxis activa fue una medida importante para el control en el pasado, en la actualidad, comercialmente, no existen vacunas disponibles ni tratamiento. La enfermedad asociada a cepas menos patógenas puede ser mitigada si cerdas que entran en el ciclo reproductivo tienen un contacto previo con las cepas circulantes de la explotación, de manera que desarrollen una inmunidad que permita reducir la incidencia de la enfermedad en los futuros lechones. 🐷

BIBLIOGRAFÍA

1. Bangari DS, Pogranichny RM, Gillespie T and Stevenson GW (2010). "Genotyping of Porcine teschovirus from nervous tissue of pigs with and without polioencephalomyelitis in Indiana". *J Vet Diagn Invest.*; 22(4): 594-597.
2. Boros A, Nemes C, Pankovics P, Kapusinszky B et al (2012). "Porcine teschovirus in wild boars in Hungary". *Arch Virol.*; 157(8): 1573-1578.
3. Buitrago D, Cano-Gomez C, Aguero M, Fernandez-Pacheco P et al (2010). "A survey of porcine picornaviruses and adenoviruses in fecal samples in Spain". *J Vet Diagn Invest*; 22: 763-766.
4. Cano-Gómez C, Buitrago D, Fernández-Pinero J, Fernández-Pacheco P et al (2011a). "Evaluation of a fluorogenic real-time reverse transcription-polymerase chain reaction method for the specific detection of all known serotypes of porcine teschoviruses". *J Virol Methods*; 176(1-2): 131-134.
5. Cano-Gómez C, Palero F, Buitrago MD, García-Casado MA et al (2011b). "Analyzing the genetic diversity of teschoviruses in Spanish pig populations using complete VP1 sequences". *Infect Genet Evol.*; 11(8): 2144-2150.
6. Cano-Gómez C, García-Casado MA, Soriguer R, Palero F et al (2013). "Teschoviruses and sapeloviruses in faecal samples from wild boar in Spain". *Vet. Microbiol.*; 26; 165 (1-2): 115-122.
7. Cano-Gómez, C (2013). Tesis doctoral. Título: Estudios epidemiológicos y moleculares sobre virus entéricos porcinos en España: aplicaciones al diagnóstico del virus de la enfermedad vesicular del cerdo. Universidad Complutense de Madrid-Veterinaria (UCM), Madrid.
8. CFSPH. Teschovirus Encephalomyelitis and Porcine Teschovirus Infection, 2009. <http://www.cfsph.iastate.edu>.
9. Deng MY, Millien M, Jacques-Simon R, Flanagan JK et al (2012). "Diagnosis of Porcine teschovirus encephalomyelitis in the Republic of Haiti". *J Vet Diagn Invest.*; 24(4): 671-678.
10. Dunne HW, Gobble JL, Hokanson JF, Kradel DC et al (1965). "Porcine reproductive failure associated with a newly identified 'SMEDI' group of picornavirus". *Am J Vet Res.*; 26: 1284-1297.
11. Feng L, Shi HY, Liu SW, Wu BP et al (2007). "Isolation and molecular characterization of a porcine teschovirus 1 isolate from China". *Acta Virol.* 2007; 51(1):7-11.
12. Huang TS, Wang C, Deng MC, Jeng JJ et al (2009). "The results of virus isolation in swine tissue samples submitted by LDCC and tested by viral isolation and PCR and/or RT-PCR in 2008". *En Exp. Rep. AHRI (Animal Health Research Institute)* 44: 35-44.
13. Jiménez-Clavero, MA, Fernández C, Ortiz JA, Pro J et al (2003). "Teschoviruses as indicators of porcine fecal contamination of surface water". *Appl Environ Microbiol.*; 69: 6311-6315.
14. Kaku Y, Murakami Y, Sarai A, Wang Y et al (2007). "Antigenic properties of porcine teschovirus 1 (PTV-1) Talfan strain and molecular strategy for serotyping of PTVs". *Arch Virol.*; 152(5): 929-940.
15. La Rosa G, Muscillo M, Di Grazia A, Fontana S et al (2006). "Validation of rt-PCR assays for molecular characterization of porcine teschoviruses and enteroviruses". *J Vet Med B Infect Dis Vet. Public Health*; 53: 257-265.
16. Lin W, Cui S, Zell R (2012). "Phylogeny and evolution of porcine teschovirus 8 isolated from pigs in China with reproductive failure". *Arch Virol.*; 157: 1387-1391.
17. Liu S, Zhao Y, Hu Q, Lv C et al (2011). "A multiplex RT-PCR for rapid and simultaneous detection of porcine teschovirus, classical swine fever virus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus in clinical specimens". *J Virol Methods*; 172(1-2): 88-92.
18. OIE (2008). Chapter 2.8.10. "Teschovirus encephalomyelitis (previously enterovirus encephalomyelitis or Teschen/Talfan disease)". En: *Manual of Diagnostic Tests & Vaccines for Terrestrial Animals*. World Organisation for Animal Health, Paris, pp. 1146-1152.
19. Salles MW, Scholes SF, Dauber M, Strebelow G et al (2011). "Porcine teschovirus polioencephalomyelitis in western Canada". *J Vet Diagn Invest.*; 23(2): 367-73.
20. Sereika V, Lelesius R, Zienius D (2007). "Seroprevalence of Antibodies against Porcine Teschovirus 1 in Lithuania". *Acta Vet. Brno.*; 76: 231-236.
21. Takahashi M, Seimiya YM, Seki Y and Yamada M (2008). "A piglet with concurrent polioencephalomyelitis due to porcine teschovirus and postweaning multisystemic wasting syndrome". *Journal of Veterinary Medical Science*; 70: 497-500.
22. Wang B, Tian ZJ, Gong DQ, Li DY et al (2010). "Isolation of serotype 2 porcine teschovirus in China: evidence of natural recombination". *Vet Microbiol.*; 146: 138-143.
23. Wang B, Wang Y, Tian ZJ, An TQ et al (2011). "Development of a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay for detection of Porcine teschovirus". *J Vet Diagn Invest.*; 23(3): 516-518.
24. Yamada M, Kozakura R, Nakamura K, Yamamoto Y et al (2009). "Pathological changes in pigs experimentally infected with porcine teschovirus". *J Comp Pathol.*; 141(4): 223-228.
25. Zell R, Dauber M, Krumbholz A, Henke A et al (2001). "Porcine teschoviruses comprise at least eleven distinct serotypes: molecular and evolutionary aspects". *J Virol.*; 75: 1620-1631.
26. Zhang CF, Cui SJ, Hu S, Zhang Z et al (2010). "Isolation and characterization of the first Chinese strain of porcine Teschovirus-8". *J Virol Methods*; 167(2): 208-213.