Prof. Dr.Radu Moga Mânzat

BOLI VIROTICE ŞI PRIONICE ALE ANIMALELOR

Lucrare distinsă cu premiul “Paul Riegler” pe anul 2005
de către Academia de Ştiinţe Agricole şi Silvice
Secţia Medicină Veterinară

Prof. dr. RADU MOGA MÂNZAT

BOLI VIROTICE ŞI PRIONICE ALE ANIMALELOR

Paginare: Corina Pascu

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
MÂNZAT, RADU MOGA
Boli virotice şi prionice ale animalelor / Radu Moga Mânzat. - Timişoara: Brumar, 2005
ISBN 973-602-085-1

619::616.9

Tiparul executat la Brumar
300115 Timişoara, Pestalozzi 22
Tel./Fax: +40-256-203934
e-mail: office@brumar.dnttm.ro

PROF. DR. RADU MOGA MÂNZAT

BOLI VIROTICE ŞI PRIONICE ALE ANIMALELOR

Coordonare şi editare
PROF. DR. RADU MOGA MÂNZAT

Autori
(ordine alfabetică)

PROF. DR. MIHAI CARP CĂRARE
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V. Iaşi

PROF. DR. NICOLAE CĂTANĂ
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V.B. Timişoara

PROF. DR. TOMA COMAN
Facultatea de Medicină Veterinară
Universitatea „Spiru Haret" Bucureşti
Cercetător ştiinţific pr. II

DR. VERONICA CONSTANTINESCU
A.G.M.V.R. Bucureşti

PROF. DR. ELIAS ERVIN
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V. Bucureşti
Laboratorul de Ştiinţe animale
Univ. „Ben Gurion", Beer Sheva, Israel

CONF. DR. VIOREL HERMAN
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V.B. Timişoara

PROF. DR. RADU MOGA MÂNZAT
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V.B. Timişoara

DR. EMIL G. ONEŢ
Consultant şt. probl. med. vet. SUA
Membru al Acad. de Ştiinţe New York

DR. NICOLAE PĂSTÂRNAC
A.G.M.V.R. Braşov

PROF. DR. TUDOR PERIANU
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V. Iaşi

PROF. DR. VALENTIN POPOVICI
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V. Bucureşti
Cercetător ştiinţific pr. I

CONF. DR. ELENA POTECEA
Facultatea de Medicină Veterinară
Universitatea „Spiru Haret" Bucureşti
Cercetător ştiinţific pr. I

ŞEF LUCR. DR. MARIUS RĂMNEANŢU
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V.B. Timişoara

PROF. DR. GHEORGHE RĂPUNTEAN
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V. Cluj-Napoca

CONF. DR. ELENA ROTARU
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V. Bucureşti

DR. VASILE SECAŞIU
A.G.M.V.R. Braşov
Cercetător ştiinţific pr. I

DR. OVIDIU SICOE
Romvac Company S.A. Bucureşti

PROF. DR. MARINA SPÂNU
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V. Cluj-Napoca

PROF. DR. CONSTANTIN ŞTIRBU
Facultatea de Biotehnologii
U.S.A.M.V. Bucureşti
Cercetător ştiinţific pr. I

DR. PETRU ŞTIUBE
Romvac Company S.A. Bucureşti
Cercetător ştiinţific pr. I

PROF. DR. IULIAN ŢOGOE
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V. Bucureşti

PROF. DR. CONSTANTIN VASIU
Facultatea de Medicină Veterinară
U.S.A.M.V. Cluj-Napoca

CUPRINS

CUVÂNT ÎNAINTE • ***R. Moga Mânzat*** ..... **XV**

Cap. 1 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *ADENOVIRIDAE* • ***V. Herman*** [1)], ***O. Sicoe*** [2)] **1**

Generalităţi privind adenoviridele şi adenovirozele [1)] **1**

1.1. **Boli produse de virusuri încadrate în genul *Mastadenovirus*** [1)] **3**

1.1.1. Infecţiile cu adenovirus canin **3**

1.1.1.1. Hepatita infecţioasă canină **3**

1.1.1.2. Traheobronşita virală a câinilor **7**

1.1.2. Infecţiile cu adenovirus bovin **9**

1.1.3. Infecţiile cu adenovirus ecvin **10**

1.1.4. Infecţiile cu adenovirus porcin **11**

1.1.5. Infecţiile cu adenovirus ovin **12**

1.1.6. Infecţiile cu adenovirus caprin **12**

1.2. **Boli produse de virusuri încadrate în genul *Aviadenovirus*** [2)] **13**

1.2.1. Bronşita prepeliţei **13**

1.2.2. Hepatita cu corpi incluzionali **16**

1.2.3. Sindromul de hidropericard **16**

1.2.4. Infecţiile respiratorii cu aviadenovirusuri **17**

1.2.5. Alte infecţii cu aviadenovirusuri **18**

1.3. **Boli produse de virusuri încadrate în genul *Atadenovirus*** [2); 1)] **19**

1.3.1. Sindromul scăderii ouatului [2); 1)].....**19**

1.3.2. Pneumoenterita cu adenovirus bovin [1)] **25**

1.3.3. Infecţia cu adenovirus cervid [1)] **28**

1.4. **Boli produse de virusuri încadrate în genul *Siadenovirus*** [1); 2)] **29**

1.4.1. Enterita hemoragică virală a curcilor **29**

1.4.2. Boala splinei marmorate a fazanilor **31**

Cap. 2 FAM. *ASFARVIRIDAE* • ***Gh. Răpuntean*** **35**

2.1. **Pesta porcină africană** **35**

Cap. 3 INFECŢII PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *CIRCOVIRIDAE* • ***R. Moga Mânzat*** **49**

3.1. **Boala ciocului şi penelor** **49**

3.2. **Anemia infecţioasă a puilor** **50**

3.3. **Circoviroza porcină** **54**

Cap. 4 INFECŢII PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *HEPADNAVIRIDAE* • ***R. Moga Mânzat*** **60**

Cap. 5 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *HERPESVIRIDAE* • ***C. Vasiu*** [1)]; ***P. Ştiube*** [2)]; ***R. Moga Mânzat*** [3)] **63**

Consideraţii etiologice generale [3)] **63**

5.1. **Telita ulcerativă herpetică bovină** [1)] **65**

5.2. **Rinotraheita infecţioasă bovină - vulvovaginita pustuloasă** [1)] **67**

5.3. **Encefalita herpetică bovină** [1)] **73**

5.4. **Rinopneumonia infectioasa ecvină/avortul cu virus al iepelor** [1)] **74**

5.5. **Herpesviroza canină** [1)]..... **79**

5.6. **Rinotraheita infecțioasă a felinelor** [1)] **81**
5.7. **Boala lui Aujeszky** [1)] **83**
5.8. **Exantemul coital ecvin** [1)] **89**
5.9. **Enterita virală a rațelor** [1)] **91**
5.10. **Laringotraheita infecțioasă aviară** [1)] **93**
5.11. **Rinita cu incluzii a purceilor/infecția cu citomegalovirus porcin** [1)] **97**
5.12. **Febra catarală malignă/coriza gangrenoasă** [1)] **98**
5.13. **Infecții produse de alte virusuri herpetice** [1)] **103**
5.14. **Boala lui Marek** [2)] **106**

Cap. 6 INFECȚIILE PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *PAPILLOMAVIRIDAE* *Gh. Răpuntean* **118**

Considerații generale privind etiologia papilomatozelor **118**
6.1. **Papilomatoza bovină** **120**
6.2. **Papilomatoza cabalinelor** **123**
6.3. **Papilomatoza iepurilor** **124**
6.4. **Papilomatoza canină** **126**
6.5. **Papilomatozele altor specii** **126**

Cap. 7 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *PARVOVIRIDAE* • *M. Rămneanțu*[1)]; *R. Moga Mânzat*[2)]; *V. Secaşiu*[3)]; *N. Păstârnac*[4)] . **129**

Generalități privind parvoviridele şi parvovirozele [2)] **129**
7.1. **Infecțiile cu parvovirusuri la câini** [1)] **130**
7.1.1. Infecția cu parvovirusul canin de tip 1 (CPV-1) **130**
7.1.2. Parvoviroza canină **132**
7.2. **Parvoviroza pisicilor** [1)] **141**
7.3. **Parvoviroza bovină** [1)] **147**
7.4. **Parvoviroza porcină** [1)] **149**
7.5. **Parvoviroza gâștelor** [1)] **154**
7.6. **Parvoviroza rațelor moscate** [1)] **158**
7.7. **Infecții cu parvovirusuri la alte specii de animale şi la om** [1)] **159**
7.8. **Boala aleutină** [3); 4)] **160**
7.9. **Enterita virotică a nurcilor** [3)] **169**

Cap. 8 INFECȚII PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *POLYOMAVIRIDAE* • *V. Secaşiu* **176**

8.1. **Infecția polyomavirală a bovinelor** **177**
8.2. **Infecția polyomavirală a păsărilor** **177**
8.2.1. Infecția polyomavirală a psittacidelor **177**
8.2.2. Nefroenterita hemoragică a gâștelor **179**
8.3. **Infecții cu polyomavirusuri la om** **181**
8.4. **Infecții cu polyomavirusuri la maimuțe** **181**
8.5. **Infecții cu polyomavirusuri la rozătoare** **181**

Cap. 9 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *POXVIRIDAE* • *R. Moga Mânzat* **183**

Noțiuni generale privind poxvirusurile şi implicațiile lor patologice **183**
9.1. **Variolele** **185**
9.1.1. Variola bovinelor **188**
9.1.2. Variola cailor **189**

9.1.3. Variola felinelor **190**
9.1.4. Variola cămilelor **191**
9.1.5. Variola ovină **191**
9.1.6. Variola caprelor **193**
9.1.7. Variola porcilor **194**
9.1.8. Variola aviară **196**
9.2. **Ectima contagioasă** **201**
9.3. **Pseudovariola taurinelor** **205**
9.4. **Dermatita nodulară virală** **207**
9.5. **Stomatita papuloasă a bovinelor** **210**
9.6. **Mixomatoza** **212**
9.7. **Fibromatozele iepurilor** **216**
9.7.1. Fibromul lui Shope **216**
9.7.2. Fibromatoza iepurelui de câmp european **217**

Cap. 10 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *ARENAVIRIDAE* • *R. Moga Mânzat* **220**

Considerații etiologice generale **220**
10.1. **Coriomeningita limfocitară** **221**
10.2. **Febrele hemoragice** **222**
10.2.1. Febra Lassa **222**
10.2.2. Alte febre hemoragice arenavirale **223**

Cap. 11 INFECȚIILE PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *ASTROVIRIDAE* • *E. Elias* **225**

Generalități privind astrovirozele şi astrovirusurile **225**
11.1. **Istoric** **225**
11.2. **Etiologia astrovirozelor** **225**
11.3. **Diagnosticul astrovirozelor** **226**
11.4. **Infecții cu astrovirusuri la mamifere** **227**
11.4.1. Enterita viței **227**
11.4.2. Enterita mieilor **228**
11.4.3. Enterita purceilor **229**
11.4.4. Enterita pisicilor **230**
11.4.5. Enterita la câine **230**
11.4.6. Enterita nurcilor **230**
11.5. **Astrovirusurile aviare** **231**
11.5.1. Hepatita virotică a bobocilor de rață, cu astrovirus (astroviroza rațelor) **232**
11.5.2. Enterita puilor de curcă, cu/şi sindromul mortalității (EPCSM) **233**
11.5.3. Nefrita acută a puilor de găină **236**
11.6. **Infecțiile astrovirale umane** **238**

Cap. 12 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *ARTERIVIRIDAE* • *R. Moga Mânzat*[1)]; *Elena Rotaru*[2)] **241**

Noțiuni generale privind arterivirusurile şi implicațiile lor patologice [1)] **241**
12.1. **Arterita ecvină virală** [1)] **242**
12.2. **Sindromul tulburărilor respiratorii şi de reproducție al porcinelor** [2)] **245**

Cap. 13 INFECȚII PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. BIRNAVIRIDAE • *T. Coman* **261**
Considerații etiologice generale **261**

13.1. **Bursita infecţioasă aviară** **261**

Cap. 14 INFECŢII PRODUSE DE VIRUSUL BOLII DE BORNA, FAM. *BORNAVIRIDAE* • *T. Perianu* **273**

Consideraţii etiologice generale **273**
14.1. **Boala de Borna la cabaline** **273**

Cap. 15 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *BUNYAVIRIDAE* • *Veronica Constantinescu*[1)]; *R. Moga Mânzat*[2)] .. **278**

Consideraţii etiologice generale [2)] **278**
15.1. **Boala Akabane** [1)] **279**
15.2. **Encefalita de California** [1)] **281**
15.3. **Boala de Nairobi** [1)] **282**
15.4. **Febra hemoragică de Crimeea-Congo** [1)] **283**
15.5. **Febra Văii Rift** [1)] **284**
15.6. **Febra hemoragică cu sindrom renal** [1)] **287**
15.7. **Sindromul pulmonar cu hantavirus** [1)] **289**

Cap. 16 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *CALICIVIRIDAE* • *N. Cătană* **291**

Consideraţii etiologice generale **291**
16.1. **Boala hemoragică virală a iepurilor** **291**
16.2. **Exantemul veziculos al porcului** **296**
16.3. **Caliciviroza felină** **299**
16.4. **Alte infecţii cu calicivirusuri** **302**

Cap. 17 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *CORONAVIRIDAE* • *R. Moga Mânzat*[1)]; *P. Ştiube*[2)] **306**

Noţiuni generale privind virusurile din fam. *Coronaviridae* [1)] **306**
17.1. **Gastroenterita transmisibilă a porcului** [1)] **307**
17.2. **Coronaviroza respiratorie porcină** [1)] **316**
17.3. **Diareea epidemică a porcului** [1)] **318**
17.4. **Encefalomielita porcină cu virus hemaglutinant** [1)] **321**
17.5. **Peritonita infecţioasă a felinelor** [1)] **323**
17.6. **Enterita transmisibilă a curcilor (enterita cu coronavirus a curcilor)** [1)] ... **328**
17.7. **Bronşita infecţioasă aviară** [2)] **330**

Cap. 18 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *FLAVIVIRIDAE* • *Veronica Constantinescu*[1)]; *T. Perianu*[2)]; *Elena Potecea*[3)]; *R. Moga Mânzat*[4)] **338**

Generalităţi privind flaviviridele şi flavivirozele [4)] **338**
18.1. **Boli produse de virusuri din genul *Flavivirus*** [1)] **339**
18.1.1. Encefalomielita infecţioasă a ovinelor **339**
18.1.2. Encefalita japoneză **342**
18.1.3. Boala Wesselsbron **344**
18.1.4. Meningoencefalita curcilor din Israel **346**
18.1.5. Encefalita de Saint Louis **347**
18.1.6. Encefalita virotică West Nile **348**
18.1.7. Encefalita de primăvară-vară (din Rusia orientală şi Europa occidentală) **350**
18.1.8. Encefalitele produse de virusurile de căpuşă **351**

18.1.9. Encefalita văii Murray **353**
18.1.10. Febra hemoragică Dengue **353**
18.1.11. Febra galbenă **354**
18.2. **Boli produse de virusuri din genul *Pestivirus*** [2); 3); 1)] **355**
18.2.1. Diareea virală bovină – boala mucoaselor (DVB - BM) [2)] **355**
18.2.2. Pesta porcină clasică [3)] **362**
18.2.3. Boala Border [1)] **385**
18.3. **Infecţii produse de virusuri din genul *Hepacivirus*** [1)] **387**
18.3.1. Infecţiile cu virusurile hepatitelor C şi G la oameni **387**

Cap. 19 INFECŢII PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *ORTHOMYXOVIRIDAE* • ***R. Moga Mânzat*** ... **390**

Noţiuni generale privind virusurile din fam. *Orthomyxoviridae* **390**
19.1. **Influenţele** **390**
19.1.1. Etiologia influenţelor **391**
19.1.2.. Variaţia antigenică **393**
19.1.3. Circuite epidemiologice probabile **394**
19.1.4. Influenţa ecvină **396**
19.1.5. Influenţa porcului **400**
19.1.6. Influenţa aviară **406**

Cap. 20 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *PARAMYXOVIRIDAE* • ***R. Moga Mânzat*[1)]; *C. Vasiu*[2)]; *V. Secaşiu*[3)]; *Gh. Răpuntean*[4)]** **414**

Generalităţi privind virusurile din fam. *Paramyxoviridae* [1)] **414**
20.1. **Boala de Newcastle** [1)] **415**
20.1.1. Boala de Newcastle la alte specii de păsări decât găina domestică [1)] **431**
20.2. **Parainfluenţa bovinelor** [3)] **433**
20.3. **Parainfluenţa ovină** [3)] **443**
20.4. **Parainfluenţa ecvină** [3)] **444**
20.5. **Parainfluenţa umană** [3)] **445**
20.6. **Pesta bovină** [2)] **446**
20.7. **Pesta rumegătoarelor mici** [2)] **451**
20.8. **Boala Carré** [2)] **453**
20.9. **Infecţia cu paramixovirus la porc** [2)] **458**
20.10. **Pneumonia cu virusul sincitial respirator bovin** [2)] **459**
20.11. **Rinotraheita curcilor** [2)] **463**
20.12. **Alte infecţii cu paramixovirusuri la mamifere** [2); 3)] **465**
20.13. **Infecţii cu virusurile Hendra şi Nipah** [4)] **468**
20.13.1. Infecţii cu virusul Hendra [4)] **468**
20.13.2. Infecţii cu virusul Nipah [4)] **469**
20.13.2.1. Sindromul respirator şi encefalitic al porcului **469**
20.13.2.2. Infecţia cu virusul Nipah la om **472**

Cap. 21 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *PICORNAVIRIDAE* • ***C. Şţirbu*[1)]; *R. Moga Mânzat*[2)]** **474**

Consideraţii etiologice generale [2)] **474**
21.1. **Febra aftoasă** [1)] **475**
21.2. **Boala veziculoasă a porcului (BVP)** [1)] **491**

21.3. **Infecţia cu virusul encefalomiocarditei la porcine** [1] **497**
21.4. **Encefalomielita aviară** [1] **499**
21.5. **Polioencefalomielita porcină** [1] **502**
21.6. **Hepatita virală a raţelor** [1] **505**
21.7. **Hepatita virală a curcilor** [1] **507**
21.8. **Rinitele virale ecvine** [1] **507**

Cap. 22 INFECŢII PRODUSE DE VIRUSURILE DIN FAM. *REOVIRIDAE* • *I. Ţogoe* **508**

Noţiuni generale privind reovirusurile şi reovirozele animalelor **508**
22.1. **Infecţii produse de virusurile din genul *Orthoreovirus*** **509**
22.1.1. Infecţii produse de orthoreovirusuri la mamifere **509**
22.1.2. Infecţii produse de orthoreovirusuri la păsări **510**
22.1.2.1. Artrita virală aviară **510**
22.2. **Infecţii produse de virusurile din genul *Orbivirus*** **512**
22.2.1. Pesta ecvină **512**
22.2.2. Encefaloza ecvină **517**
22.2.3. Boala limbii albastre **518**
22.2.4. Boala hemoragică epizootică a căprioarei **525**
22.2.5. Boala Ibaraki **525**
22.2.6. Boala Chuzan **526**
22.3. **Boli produse de virusuri din genul *Rotavirus*** **527**
22.3.1. Diareea cu rotavirus a mamiferelor şi păsărilor **527**
22.4. **Boli produse de virusuri din genul *Coltivirus*** **533**
22.5. **Boli produse de virusuri din genul *Aquareovirus*** **534**

Cap. 23 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *RETROVIRIDAE* • *Marina Spânu*[1)]*;*
***E. Oneţ, T. Coman*[2)]*;R. Moga Mânzat*[3)]** ... **537**

Noţiuni generale privind retrovirusurile şi retrovirozele [3] **537**
23.1. **Boli produse de alpharetrovirusuri** [2] **539**
23.1.1. Grupul leucoze-sarcom aviare **539**
23.2. **Boli produse de betaretrovirusuri** [1] **576**
23.2.1. Carcinomul mamar al şoarecilor **576**
23.2.2. Adenomatoza pulmonară ovină (adenocarcinomul pulmonar ovin) **578**
23.2.3. Alte infecţii produse de betaretrovirusuri la animale **582**
23.3. **Boli produse de gammaretrovirusuri** [1] **584**
23.3.1. Leucemia murină 584
23.3.2. Leucemia felină **586**
23.3.3. Sarcomul felinelor **591**
23.3.4. Alte infecţii produse de gammaretrovirusuri la animale **593**
23.4. **Boli produse de deltaretrovirusuri** [1] **596**
23.4.1. Leucoza enzootică bovină **596**
23.4.2. Alte infecţii produse de deltaretrovirusuri **601**
23.4.2.1. Virusurile T limfotrope umane 1 şi 2 (HTLV-1, HTLV-2) **601**
23.4.2.2. Virusul T limfotropic simian (STLV) **602**

23.5. **Infecţii produse de epsilonretrovirusuri** [1] **604**
23.6. **Boli produse de lentivirusuri** [1] **605**
23.6.1. Anemia infecţioasă ecvină **605**
23.6.2. Boala maedi-visna **610**
23.6.3. Artrita-encefalita virală caprină **615**
23.6.4. Alte infecţii produse de lentivirusuri la animale **617**
23.6.4.1. Virusul imunodeficienţei feline **617**
23.6.4.2. Virusul imunodeficienţei bovine **619**
23.6.4.3. Virusurile imunodeficienţei maimuţelor **619**
23.7. **Infecţii produse de spumavirusuri** [1] **621**

Cap. 24 INFECŢII PRODUSE DE RHABDOVIRUSURI • ***M. Carp Cărare*** **624**

Consideraţii generale etiologice **624**
24.1. **Rabia** **625**
24.2. **Stomatita veziculoasă** **644**
24.3. **Febra efemeră bovină** **647**

Cap. 25 BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN FAM. *TOGAVIRIDAE* • ***Veronica Constantinescu*** **650**

Consideraţii etiologice generale **650**
25.1. **Encefalita ecvină de est** **651**
25.2. **Encefalita ecvină de vest** **653**
25.3. **Encefalita ecvină de Venezuela** **655**
25.4. **Boala virotică Getah** **657**
25.5. **Febra de Sindbis** **658**
25.6. **Infecţii provocate de alte alfavirusuri la oameni** **659**
25.7. **Infecţia produsă de virusul *Rubella*** **659**

Cap. 26 BOLILE PRIONICE (ENCEFALOPATIILE SPONGIFORME TRANSMISIBILE) • ***V. Popovici*** **661**

Generalităţi **661**
26.1. **Scrapie** **669**
26.2. **Encefalopatia spongiformă bovină (ESB)** **674**
26.3. **Encefalopatia spongiformă a ungulatelor exotice** **680**
26.4. **Encefalopatia spongiformă a felinelor** **681**
26.5. **Encefalopatia transmisibilă a nurcilor (ETN)** **681**
26.6. **Boala cronică cahectizantă a cervideelor (BCCC)** **681**
26.7. **Encefalopatii spongiforme transmisibile ale omului** **682**
26.8. **Supravegherea epidemiologică** **684**

BOLI VIROTICE ŞI PRIONICE SPECIFICE, NESPECIFICE ŞI INFECŢII INAPARENTE POSIBILE, PE GRUPE DE SPECII **689**

INDEX **697**

CUVÂNT ÎNAINTE

În anul 2001 a văzut lumina tiparului tratatul intitulat ***Boli infecțioase ale animalelor – bacterioze,*** elaborat de un colectiv de 11 autori, cadre didactice şi cercetători reputaţi în domeniul bolilor infecţioase ale animalelor, sub coordonarea subsemnatului. Lucrarea a fost primită cu aprecieri deosebit de favorabile de către specialiştii cărora le-a fost adresată, astfel că, în scurt timp,uni, întreaga ediţie era epuizată.

Ca o recunoaştere a calităţilor pe care le întrunea, lucrarea a fost distinsă în anul 2003 şi cu ***premiul Academiei Române "Traian Săvulescu"***, pe anul 2001.

Încurajaţi de aceste aprecieri, am decis să ne continuăm eforturile prin elaborarea unei noi lucrări, intitulată ***Boli virotice şi prionice ale animalelor***, care poate fi considerată volumul II al unui tratat de boli infecţioase ale animalelor.

Sub aceeaşi coordonare ca şi la volumul I, de data aceasta au fost reuniţi 22 de autori, cadre didactice universitare din toate cele 5 facultăţi de profil din ţară, cercetători consacraţi şi alţi specialişti din ţară sau străinătate, recunoscuţi pentru contribuţiile lor într-un domeniu sau altul al bolilor infecţioase ale animalelor. Ideea a fost că fiecărui autor să i se încredinţeze capitolul sau bolile pentru care poate fi considerat ca cel mai avizat, pe baza cercetărilor proprii anterioare. Din păcate, discrepanţa dintre domeniile care au putut fi acoperite în acest fel, şi domeniile în care cercetările întreprinse în ţară lipsesc cu desăvârşire, a fost surprinzător de mare.

Numărul imens al referinţelor bibliografice care au trebuit să fie studiate a fost una dintre cauzele pentru care elaborarea lucrării s-a extins pe durata a aproape 4 ani. Dacă selectarea lucrărilor şi sintezele bibliografice realizate s-au ridicat sau nu la nivelul aşteptărilor, urmează să decidă destinatarii, respectiv medicii veterinari practicieni din teren şi din laboratoare, cadrele didactice şi cercetătorii, dar nu mai puţin studenţii din anii terminali, viitorii medici veterinari practicieni, cercetători sau cadre didactice.

Nu ne-am propus deloc să realizăm o cuprindere exhaustivă a domeniului tematic enunţat în titlu, ceea ce de altfel ar fi fost şi imposibil, dar credem totuşi că prin extindere, cuprindere, nivel de informare şi de actualizare, lucrarea de faţă reprezintă un pas înainte faţă de apariţiile precedente.

În această ediţie a lucrării ne-am ocupat aproape exclusiv de bolile mamiferelor şi păsărilor. Nu ne-am permis să includem în lucrare şi toate bolile infecţioase ale primatelor nonumane şi ale animalelor aflate în scara zoologică pe o treaptă inferioară faţă de păsări –cu rare excepţii-, deoarece, includerea şi a acestora, probabil că ar fi dublat numărul de pagini – şi aşa destul de mare – în timp ce numărul celor interesaţi în aceste domenii rămâne foarte restrâns. Credem că acestor vieţuitoare, aflate la extremităţile scării zoologice, va trebui să li se dedice, în viitor, lucrări separate.

Ceea ce ar putea fi taxat ca o carenţă a lucrării de către studenţi, ar fi extinderea prea mare a unor părţi ale lucrării, în timp ce – din contră – unii specialişti ne-ar putea imputa stilul prea succint de prezentare al unor părţi sau domenii, în care ei sunt interesaţi în mod deosebit. Dacă celor dintâi nu putem decât să le cerem scuze, pe cei din urmă am încercat să îi satisfacem prin destul de numeroasele trimiteri bibliografice, ataşate fiecărui capitol.

Un element de noutate pe care lucrarea de faţă încearcă să îl aducă, comparativ cu lucrări similare mai vechi din literatura autohtonă, este permanenta încercare de a arăta că, în afară de entităţile nosologice infecţioase bine exprimate clinic şi cunoscute ca *boli distincte*, cu etiologie clar precizată, există o şi mai mare diversitate de *infecţii*, neexprimate clinic, sau despre a căror semnificaţie patologică se cunoaşte foarte puţin, produse de o gamă mult mai largă de agenţi etiologici decât cei care produc bolile infecţioase bine definite. Este neîndoielnic, totuşi, că asemenea infecţii nu sunt lipsite de urmări şi vor trebui să fie mai intens studiate în viitor. La existenţa lor se face referire în mod special în preambulul fiecărui capitol, destinat prezentării succinte: a caracterelor biologice generale ale virusurilor ce alcătuiesc o familie, a denumirii corecte şi încadrării taxonomice – la zi – a membrilor familiei şi genurilor respective, conform clasificării adoptate de ***Comitetul Internaţional de Taxonomie Virală***, precum şi precizării speciilor de animale la care produc maladii sau de la care au fost izolaţi, fără a li se fi stabilit implicaţiile patologice. Este un mod de a atrage atenţia asupra acestora, prea adesea ignorate în trecut, la noi.

În afară de etiologie, cu referire specială la taxonomie, actualizările se referă mai ales la metodologia diagnosticului de laborator şi la profilaxia specifică, celelalte aspecte ale descrierii având un caracter mai peren. Nu au fost date prea multe detalii privind profilaxia generală şi combaterea, dintre cele enunţate în numeroasele acte normative (instrucţiuni, norme, ordine, completări ale Legii sanitare veterinare), elaborate de Autoritatea Centrală Veterinară, şi care fac dealtfel obiectul disciplinei de „Legislaţie veterinară”, deoarece acestea sunt la ora actuală publicate operativ în Monitorul Oficial, şi pot suferi modificări de la un an la altul, corespunzător situaţiei epidemiologice generale momentane.

Lucrarea are un index de termeni de specialitate şi două cuprinsuri. În indexul terminologic au fost reţinute numai denumirile bolilor, în mai multe limbi, şi a agenţilor etiologici, rostul acestuia fiind doar acela de a uşura găsirea rapidă în text a unei entităţi sau a unui agent.

Primul cuprins, cel oarecum clasic, este alcătuit după *criteriul etiologic*, în care afecţiunile sunt grupate pe capitole, corespunzător familiei taxonomice căreia îi aparţin agenţii etiologici. Succesiunea prezentării familiilor virale – capitolelor – fiind cea alfabetică, în cadrul celor două mari grupe de virusuri: ADN şi ARN.

Neajunsul acestui criteriu este că, uneori grupează alăturat afecţiuni care nu au nici cea mai mică asemănare epidemiologică sau anatomoclinică. Avantajul constă însă în existenţa unor notabile asemănări privind etiologia, diagnosticul de laborator şi profilaxia specifică.

Cel de al doilea cuprins este întocmit pe *criteriul receptivităţii de specie*, respectiv al susceptibilităţii, care are ca notă de originalitate faptul că include, pe grupe de specii înrudite (solipede, rumegătoare mari, palmipede etc.), atât denumirile bolilor bine conturate şi cunoscute, specifice unei specii de animale sau comune mai multor specii din cadrul grupei, cât şi infecţiile posibile dar neexprimate clinic sau ale căror implicaţii patologice încă nu sunt bine cunoscute, însă de existenţa cărora va trebui să se ţină mai mult seama în viitor. S-a

pornit de la dezideratul că diagnosticianul, aflat în fața unei situații concrete mai dificile, este pus adesea în situația de a-şi aminti toate bolile infecțioase posibile la specia respectivă, în vederea diagnosticului diferențial. Tocmai pentru a facilita răspunsul la această întrebare am încercat să venim în sprijinul diagnosticianului prin intermediul celui de al doilea cuprins (pag. 689), pe care nu îl considerăm complet. Deoarece aşa-numitele „boli comune" se întâlnesc la mai multe specii de animale – dar nu la toate – ele vor apărea în acest cuprins de mai multe ori, corespunzător speciilor afectate.

Ca o inevitabilă scădere a lucrării trebuie acceptat că, la un număr atât de mare de co-autori, fiecare cu stilul său propriu de sintetizare şi redactare, uneori extrem de diferite din multe puncte de vedere, coordonatorului lucrării i-a fost practic imposibil să imprime întregii lucrări un stil perfect unitar, în ciuda tuturor eforturilor, obsesiv depuse în acest scop, pe parcursul activității de coordonare a lucrării.

Nu trebuie taxată însă ca inconsecvență utilizarea, pe parcursul lucrării, atât a unor termeni de specialitate consacrați în limba română, de influență franceză (enzootie, epizootologie etc.), cât şi a unor termeni mai larg folosiți astăzi în literatura internațională de specialitate, de influență anglo-saxonă (endemie, epidemiologie etc.), ci numai ca o tentativă de a contribui la introducerea treptată a celor din urmă în limbajul curent de specialitate. Aceeaşi semnificație trebuie acordată şi tentativei – poate prea timide - de asimilare în limbajul curent din literatura noastră de specialitate a unor indicatori cu care operează epidemiologia modernă (incidență, prevalență, letalitate etc.).

Suntem conştienți că, pe lângă meritele pe care credem că lucrarea totuşi le are, destinatarii lucrării vor putea descoperi şi destule alte minusuri, pe care am fi recunoscători dacă ne-ar fi aduse la cunoştință, în orice fel, pentru a le putea lua în considerare, în eventualitatea unei noi ediții.

24.01.2005

Prof. dr. Radu Moga Mânzat

Cap. 1 Boli produse de virusuri din fam. Adenoviridae

V. Herman, O. Sicoe

Generalităţi privind adenoviridele şi adenovirozele

V. Herman

Adenovirusurile au o morfologie simplă, în constituţia cărora intră: acidul nucleic situat central şi capsida cu prelungirile fibrilare la exterior; sunt lipsite de pericapsidă.

Au dimensiuni de 80-100 nm, conţin un singur lanţ de acid nucleic (ADN dublu catenar), înconjurat de o capsidă cubică cu simetrie icosaedrică, formată din 252 capsomere (fiecare capsomeră având diametrul de 8–10 nm), dintre care 240 hexamere (hexone) şi 12 pentamere (pentone). Din pentamere (situate în vârfurile icosaedrului) pornesc prelungiri fibrilare de natură glicoproteică cu rol în fixarea de celula gazdă, hemaglutinant şi antigenic. Specificitatea antigenică este dată de proteinele capsidale (hexone şi pentone) care conţin antigene specifice de grup, subgrup şi de tip. La adenovirusurile izolate de la animale, prin electroforeză şi cromatografie s-a dovedit că există trei tipuri de fracţiuni antigenice notate A, B şi C. Fracţiunea A dă specificitatea de tip, fracţiunea B pare a fi responsabilă de efectul citopatic, iar fracţiunea C este responsabilă de specificitatea de grup. La adenovirusurile izolate de la om mai există o fracţiune antigenică notată cu P, pusă în evidenţă la virusurile izolate de la pacienţii cu amigdalite şi faringite (66).

Replicarea adenovirusurilor are loc în nucleul celulei infectate, eliberarea virionilor făcându-se prin liza celulei gazdă. Prezenţa virionilor în celula gazdă constituie incluziile intranucleare. Adenovirusurile mamiferelor au proprietăţi hemaglutinante pentru eritrocitele de şobolan şi maimuţă. Unele adenovirusuri umane, bovine şi aviare sunt oncogene dacă sunt inoculate la hamsteri nou-născuţi, motiv pentru care au fost folosite în studii experimentale asupra oncogenezei, deşi nu cauzează tumori la gazdele lor naturale (7).

Adenovirusurile sunt relativ rezistente la factorii obişnuiţi de mediu, sunt inactivate la 56°C, in vitro sunt stabile dacă sunt depozitate la -20°C, sunt stabile la pH 5-6, nu sunt sensibile la solvenţii lipidici şi sunt inactivate uşor de dezinfectantele uzuale.

Istoric

*Primul adenovirus a fost izolat în 1953 de **Wallace Rowe şi col.**, din ţesut adenoid uman. În recunoaşterea acestui fapt s-a dat familiei numele „**Adenoviridae**”, care derivă de la grecescul **aden, adenos**, şi care înseamnează „**glandă**”. În 1954, **Cabasso şi col.** demonstrează, pentru prima dată, că în etiologia hepatitei infecţioase canine intervine un adenovirus. În prezent, în familia **Adenoviridae** (tabelul 1) sunt încadrate 4 genuri: **Mastadenovirus** (denumirea genului derivă de la cuvântul grecesc **mastos**, care înseamnează mamelă, sân), care grupează adenovirusuri izolate de la mamifere; **Aviadenovirus** (denumirea genului derivă de la cuvântul grecesc **avis**, care însemnează pasăre), care grupează adenovirusuri izolate de la păsări; **Atadenovirus** şi **Siadenovirus** (93). Între virusurile grupate în aceste genuri virale există diferenţe ce au putut fi puse în evidenţă prin reacţiile de seroneutralizare şi hemaglutinare (7, 93).*

În cadrul fiecărui gen viral sunt cuprinse mai multe specii de adenovirusuri, care au primit, de regulă, numele speciei de animale, de la care au fost izolate, iar în cadrul fiecărei specii de virus există unul sau mai multe tipuri antigenice, notate cu cifre arabe (67). În mod curent, în limbajul uzual se face şi precizarea tipului antigenic implicat într-o infecţie sau alta, mai rar fiind folosită numai denumirea speciei virale.

*În ultimii ani o multitudine de adenovirusuri au fost izolate şi încadrate taxonomic în ultimele trei genuri aparţinând familiei **Adenoviridae** (7). Aceste tulpini au fost izolate din trahee, pulmoni şi sacii aerieni de la o diversitate de specii aviare, sălbatice şi domestice, cu afecţiuni respiratorii (62). Au fost izolate tulpini de adenovirus şi de la efective de păsări SPF care manifestau **sindromul scăderii ouatului** (13). De asemenea au fost izolate tulpini de adenovirus de la păsări cu artrite (bibilici, curci, raţe, porumbei). Din această multitudine de tulpini adenovirale, izolate pe parcursul ultimelor decenii, de la păsări domestice sau sălbatice, doar câteva serotipuri au fost mai bine studiate sub raportul implicării lor în etiopatologia şi epidemiologia unor infecţii şi/sau boli.*

Biotopul extrem de variat în care sunt localizate adenovirusurile aviare facilitează propagarea acestora şi prin vaccinurile vii, preparate pe ouă embrionate sau pe culturi celulare contaminate (13).

Între adenovirusurile izolate de la rumegătoare există înrudiri antigenice strânse, în sensul că în serul anumitor specii de rumegătoare există anticorpi neutralizanţi antiadenovirus bovin, ovin sau caprin, deşi nu s-a reuşit şi izolarea virusului, de la speciile la care, şi pentru care, serul anumitor indivizi din specia respectivă prezintă anticorpi (39).

Clasificarea virusurilor din fam. ***Adenoviridae,*** *speciile de animale de la care au fost izolate şi entităţile nosologice distincte, bine conturate ca boli primare, sunt prezentate în tabelul 1.*

Tabelul 1

Clasificarea virusurilor din fam. *Adenoviridae* şi implicaţiile patologice

Genul	*Specia de virus* / serotipuri	Specii de la care se izolează	Entitatea nosologică produsă
Mastadenovirus	*Bovine adenovirus A* /1	bovine	
	Bovine adenovirus B /3	bovine	
	Bovine adenovirus C /10	bovine	
	Equine adenovirus A /1	ecvine	
	Equine adenovirus B /2	ecvine	
	Porcine adenovirus A /1-3	porcine	
	Porcine adenovirus B /4	porcine	
	Porcine adenovirus C /5	porcine	
	Canine adenovirus /1	canide	***hepatita infecţioasă canină***
	Canine adenovirus /2	canide	***infecţie respirat. (tusea de canisă)***
	Ovine adenovirus A / *Bovine adenovirus 2*	ovine, bovine	
	Ovine adenovirus A /3-5	ovine	
	Ovine adenovirus B /1	ovine	
	*Ovine adenovirus C** /6	ovine	
	Caprine adenovirus * /1-2	caprine	
	Simian adenovirus *	maimuţe simiene	
	Murine adenovirus A /1	rozătoare	
	*Murine adenovirus B** /2	rozătoare	
	Guinea pig adenovirus /1*	cobai	
	Human adenovirus A	om, maimuţe	
	Human adenovirus B1	om	
	Human adenovirus B2	om, maimuţe	
	Human adenovirus C	om, maimuţe, feline, bovine	
	Human adenovirus D	om	
	Human adenovirus E	om, maimuţe	
	Human adenovirus F	om, maimuţe	
Aviadenovirus	*Fowl adenovirus A* /1	păsări	***bronşita prepeliţei***
	Fowl adenovirus B /5	păsări	***hepatita cu corpi incluzionali***
	Fowl adenovirus C /4, 10	păsări	***sindromul de hidropericard***
	Fowl adenovirus D /2-3, 9, 11	păsări	***(boala de Angara)***
	Fowl adenovirus E /6-7, 8a, 8b	păsări	
	Goose adenovirus /1-3	gâşte	
	Duck adenovirus * /2	raţe	
	Pigeon adenovirus *	porumbei	
	Turkey adenovirus * /1-2	curci	
Atadenovirus	*Ovine adenovirus D* /7	ovine	
	Duck adenovirus A (Egg drop syndrome virus) /1	raţe găini	***sindromul scăderii ouatului, (egg drop syndrom EDS-76)***
	Bovine adenovirus D /4-5, 6, 8	bovine	***pneumoenterita cu adenovirus***
	Bovine adenovirus E /7	bovine	***pneumoenterita cu adenovirus***
	Deer adenovirus /1	cervide	
	Snake adenovirus	şerpi	
Siadenovirus	*Frog adenovirus /1*	broaşte	
	Turkey adenovirus A /3 (Adenovirusul enteritei hemoragice a curcilor)	curci	***enterita hemoragică virală a curcilor***
	Turkey adenovirus A /3 (Adenovirusul 1 al fazanilor)	fazani	***boala splinei marmorate a fazanilor***
	*Fish adenovirus**	peşti	

* Propuneri de specii virale sau de serotipuri noi

1.1. BOLI PRODUSE DE VIRUSURI ÎNCADRATE ÎN GENUL *MASTADENOVIRUS*

V. Herman

În genul *Mastadenovirus* sunt incluse specii de adenovirus care au fost izolate numai de la mamifere, inclusiv de la om. Adenovirusurile încadrate în genul *Mastadenovirus* prezintă câte o singură prelungire fibrilară, de la fiecare pentonă, spre deosebire de a*viadenovirusuri*, care prezintă câte două prelungiri fibrilare de la fiecare pentonă. De la om şi maimuțe au fost izolate 7 specii de adenovirus care cuprind 51 de serotipuri (7). Dintre mastadenovirusuri, la animale, numai **adenovirusul canin (tipul 1 şi 2)** produce două boli, conturate în literatură ca entități distincte, celelalte virusuri din acest gen produc doar infecții ocazionale, la mamifere.

1.1.1. INFECȚIILE CU ADENOVIRUS CANIN

De la câini a fost izolată o singură specie de adenovirus: C*anine adenovirus*, care are două tipuri: tipul 1 şi tipul 2 (CAV-1 şi CAV-2). Cele două tipuri sunt înrudite antigenic şi se acoperă imunologic, în sensul că serotipul 2 imunizează şi contra infecțiilor cu serotipul 1. Ambele serotipuri sunt implicate în etiologia unor boli virale ale câinilor, dar şi în infecții la alte specii de canide. Tipul 1 produce **hepatita infecțioasă canină**, iar tipul 2 este implicat în sindromul respirator numit **tusea de canisă**.

1.1.1.1. Hepatita infecțioasă canină

(Hepatitis Infectiosa Canum, Encephalomyelitis Enzootica Vulpis – lat.; *Infectious Canine Hepatitis, Fox Encefalitis, Rubarth's Disease* - engl.; *Ansteckende Leberentzündung der Hunde, Fuchsenzephalitis, Rubartsche Krankheit* - germ.; *L'hépatite Contagieuse Canine, L'encéphalite du Renard, Maladie de Rubarth* - fr.*)*

Hepatita infecțioasă canină (HIC) cunoscută şi sub denumirile de **encefalita vulpilor** şi **boala Rubarth** este o boală infecțioasă întâlnită în principal la câini, dar şi la alte canide, având răspândire mondială, manifestată prin febră uşoară, congestia mucoaselor aparente, stare de depresie gravă, cu leucopenie accentuată şi timp de coagulare prelungit.

În 1929 **Green** a descris, în SUA, pentru prima dată la vulpi o boală pe care a denumit-o **encefalita vulpilor**, despre care se ştia că se transmite şi la câini. În 1947, **Rubarth**, în Suedia, identifică la câini o boală virotică pe care o denumeşte **hepatita infecțioasă a câinelui**, căreia îi precizează etiologia virală şi la care evidențiază prezența incluziilor specifice intranucleare în hepatocite şi endoteliile capilare. Mai târziu, în 1949, **Siedentopf şi Carlson** aduc dovezi că cele două boli sunt produse de acelaşi virus (47). În România boala a fost descrisă de **Surdan şi col**. în 1956.

Boala în prezent este răspândită în toată lumea, producând pagube, în canise, prin mortalitate, cheltuieli cu profilaxia şi combaterea.

Etiologie

HIC este produsă de *Canine adenovirus tipul 1* (CAV-1), înrudit antigenic cu (CAV-2), dar diferit de acesta. CAV-1 este cultivabil pe embrioni de găină (16, 78), virusul din lichidul alantoamniotic având proprietăți hemaglutinante față de globulele roşii de câine, porc şi păsări. Virusul se cultivă şi pe culturi celulare renale de câine (56), hamster, porc (57) şi maimuță, producând efect citopatic şi incluzii intranucleare.

Rezistă destul de mult la temperaturile ridicate (până la o oră la 56^{o}C) şi este rezistent la solvenții lipidici. La factorii de mediu obişnuiți virusul rezistă de la câteva săptămâni până la 6 luni. Este foarte sensibil față de acțiunea substanțelor dezinfectante.

Caractere epidemiologice

Sunt receptivi la infecția cu CAV-1 câinii, vulpile, lupii, sconcşii, racunii, coioții şi urşii (14). Se mai pot infecta şi alte carnivore, fără însă a exprima clinic boala (50). CAV-1 nu produce infecții la om (77, 81). Receptivitatea maximă la câini este întâlnită la vârste cuprinse între 2 şi 6 luni. Incidența cea mai mare a bolii este semnalată imediat după înțărcare, probabil şi datorită epuizării anticorpilor maternali.

Sursele primare de infecție sunt reprezentate de animalele bolnave, animalele convalescente

sau cele cu infecţii inaparente, care rămân purtătoare şi eliminatoare de virus prin urină până la 9 luni de la trecerea prin boală. Sursele secundare de infecţie obişnuite sunt apa, furajele contaminate şi îngrijitorii de animale (22).

Virusul pătrunde în organism de regulă pe cale digestivă, dar contaminarea se poate realiza şi pe cale respiratorie sau transcutanată.

Boala evoluează enzootic, cu difuzibilitate mare în focar (8). Apariţia bolii este favorizată de sezon, suprapopulare, condiţii deficitare de igienă şi alimentaţie etc. Este mai frecventă primăvara şi toamna, când intensitatea acţiunii factorilor favorizanţi este mai mare.

Patogeneză

După infecţia naturală, care are loc pe cale oro-nazală, virusul se localizează iniţial în tonsile, apoi în limfonodurile regionale şi, prin intermediul circulaţiei limfatice şi sanguine, este diseminat în tot organismul. Viremia durează între ziua a 4-a şi a 8-a postinfecţie. Pe perioada viremiei, virusul este eliminat prin toate secreţiile şi excreţiile organismului. Hepatocitele şi celulele endoteliale vasculare din organele parenchimatoase (rinichi, splină, pulmon) sunt sediul primelor modificări produse de virus. În aceste celule virusul produce efect citotoxic. Acţiunea patogenă principală a virusului se exercită asupra ficatului, rinichilor şi ochilor (29).

După 7 zile de la infecţie apar primii anticorpi circulanţi, moment care corespunde cu neutralizarea virusului din sânge şi ficat, fapt ce determină stoparea extinderii leziunilor hepatice. Necroza hepatocitelor datorată acţiunii virusului este fatală la câinii infectaţi experimental, dacă titrul anticorpilor în momentul infecţiei este mai mic de 4 unităţi. Necroza hepatică acută poate fi limitată centrolobular, astfel că regenerarea hepatică este posibilă la câinii care supravieţuiesc acestei faze de boală. Câinii la care în zilele 4-5 de boală titrul anticorpilor neutralizanţi este cuprins între 16-500 unităţi, vor dezvolta ulterior leziuni de hepatită cronică şi hepatită fibroasă. Persistenţa inflamaţiei hepatice este rezultatul probabil al unei infecţii virale cronice latente. Câinii cu titruri mai mari de 500 unităţi în prima zi de infecţie nu vor exprima semne clinice de boală. Câinii imuni la infecţia parenterală cu CAV-1 rămân susceptibili la infecţia respiratorie prin aerosoli cu particule virale.

Atât suşele virulente, cât şi tulpinile atenuate de CAV-1 produc leziuni renale. Iniţial virusul se localizează în endoteliul glomerular, în faza viremică a bolii, producând leziuni. Apariţia anticorpilor neutralizanţi, după 7 zile de la infecţie, se asociază cu depunerea în glomerulul renal de complexe imune circulante şi proteinurie. După 14 zile de la infecţie, virusul dispare din glomerul, dar persistă în epiteliul tubular. Localizarea iniţială a virusului în epiteliul tubular se asociază cu virusurie. O slabă nefrită interstiţială în focare poate fi întâlnită la câinii recuperaţi, deşi nu sunt dovezi că această nefrită ar fi rezultatul infecţiei cu CAV-1.

Complicaţiile oculare datorate infecţiei cu tulpini virulente de CAV-1, se întâlnesc la 20% din câinii infectaţi natural şi la mai puţin de 1% din câinii vaccinaţi cu tulpini atenuate de CAV-1. Apariţia leziunilor oculare începe încă din perioada viremică şi se dezvoltă între a 4-a şi a 6-a zi postinfecţie, virusul din sânge pătrunde în umoarea apoasă şi se replică în endoteliul celulelor corneene. Uveita şi edemul corneei se dezvoltă din a 7-a zi de la infecţie, ceea ce corespunde cu apariţia anticorpilor neutralizanţi şi a complexelor imun-circulatorii care prezintă chemotactism pentru celulele inflamate din camera anterioară şi endoteliul cornean afectat. Fărâmiţarea endoteliului cornean intact cauzează îngroşarea şi edematierea stromei corneene (29).

Uveita şi edemul cornean sunt complicaţiile uzuale datorate destrucţiilor endoteliale masive. Resorbţia edemului cornean se face odată cu regenerarea endoteliului şi restaurarea presiunii hidrostatice din stroma corneană şi umoarea apoasă. Recuperarea ochiului se face în 21 de zile postinfecţie. Dacă procesele inflamatorii sunt grave ca urmare a creşterii presiunii intraoculare, apare glaucomul.

Alte complicaţii apar pe măsură ce boala avansează. Urmare a tulburărilor renale câinii pot să dezvolte pielonefrită. Datorită tulburărilor hepatice apar fenomene care duc la coagularea intravasculară diseminată.

Hematologic, se constată, pe toată durata viremiei, leucopenie cu limfopenie, neutropenie şi trombocitopenie. Cu cât leucopenia este mai accentuată cu atât gravitatea bolii este mai mare.

Timpul de coagulare se prelungeşte, fiind în directă corelaţie cu severitatea bolii, din care cauză hemoragiile banale produc hematoame mari. Activitatea transaminazelor (alanin transaminaza -ALT, aspartat transaminaza –AST, alcalinfosfataza -ALP) este crescută, în primele 14 zile de boală, fiind modificată proporţional cu gradul de afectare a ficatului (29).

Deşi cauza morţii în hepatita contagioasă canină este incertă, totuşi, ficatul este organul asupra căruia virusul îşi exprimă acţiunea primară. Insuficienţa hepatică şi hepatoencefalopatia sunt cauzatoare de stări comatoase şi moarte. Unii câini pot să moară înainte ca tulburările hepatice să aibă timp să se instaleze. Moartea la aceşti câini se poate datora tulburărilor nervoase, pulmonare sau ale altor organe parenchimatoase, dar şi dezvoltării fenomenelor de coagulare intravasculară diseminată.

Tabloul clinic

Hepatita infecţioasă canină este frecvent observată la câinii în vârstă de până la 1 an, deşi pot fi afectaţi toţi câinii nevaccinaţi, indiferent de vârstă. Câinii puternic afectaţi mor în câteva ore de la declanşarea semnelor clinice, proprietarii crezând adesea că le-au fost otrăviţi câinii.

La câinii care supravieţuiesc perioadei acute de viremie se observă vomă, dureri abdominale, diaree cu sau fără fecale hemoragice.

Excepţional, semnele clinice în fazele timpurii ale bolii includ: creşterea temperaturii rectale (39,5-41,1^{o}C), puls şi respiraţie accelerate. Febra poate fi tranzitorie sau bifazică, cu pusee la începutul şi în cursul bolii. Tonsilita, de obicei asociată cu faringita şi laringita, este frecventă. Tusea şi murmurul vezicular înăsprit sunt dovada instalării pneumoniei. Limforeticulita cervicală este frecvent însoţită de edeme subcutane în regiunea capului, gâtului şi anumite porţiuni ale trunchiului. Sensibilitatea abdominală şi hepatomegalia sunt uşor vizibile în faza acută, la toţi câinii bolnavi. Se mai constată diateza hemoragică manifestată prin peteşii, echimoze, hemoragii cu localizări diverse, epistaxis şi sângerări care pot surveni, mai ales, după puncţia venoasă.

Icterul este absent în fazele acute ale bolii, dar este prezent la unii câini care supravieţuiesc fazei acute a bolii. Distensia abdominală este cauzată de acumularea în cavitate a fluidelor sero-sanguinolente sau hemoragice. Semnele nervoase, constând în depresie, ataxie, accese sau comă terminală, pot să apară indiferent de timpul scurs de la debutul infecţiei.

În formele necomplicate semnele clinice mai persistă încă 5-7 zile de la îmbunătăţirea stării generale. Semnele clinice persistă la câinii care prezintă şi alte infecţii virale, cum ar fi jigodia, sau la câinii cu hepatită cronică activă.

Edemul cornean şi uveita anterioară pot fi întâlnite când recuperarea clinică a început şi pot fi singurele semne de boală la câinii cu infecţii inaparente. Câinii cu edem cornean prezintă blefarospasm, fotofobie şi scurgeri seroase oculare. Pata corneană de regulă începe de la joncţiunea sclerocorneană (zona limbică) şi se extinde central. Durerile oculare, prezente pe durata fiecărei faze a bolii, de obicei dispar după opacifierea completă a corneei. Totuşi, durerile pot reapărea după dezvoltarea glaucomului şi ulcerelor corneene şi la palparea globului ocular. În cazurile necomplicate, limpezirea corneei începe de la limbus şi se extinde spre toată zona centrală.

La vulpi, boala se exprimă de regulă prin semne nervoase, care constau în convulsii, crize epileptiforme, finalul fiind paralizia localizată sau generalizată, urmată de moarte în 1-3 zile.

Tabloul morfopatologic

La examenul extern al cadavrului se constată paliditatea mucoaselor. Urmare a alterărilor endoteliale apar hemoragii pe seroase, mucoase, în organele interne şi edeme în ţesutul conjunctiv subcutanat. Ficatul este distrofic, uneori mărit în volum. Vezica biliară are peretele edemaţiat şi îngroşat, leziune pe care unii autori o consideră ca fiind patognomonică (70). Cortexul renal poate avea focare cenuşii-albicioase. La vulpi se întâlnesc hemoragii pe encefal, cord, pulmoni, dar fără valoare de diagnostic.

La examenul histopatologic se observă incluzii intranucleare oxifile în celulele hepatice şi celulele endoteliale din organele afectate (rinichi, splină, măduvă osoasă, creier) şi leziuni de tip distrofic. La vulpe se constată leziuni de encefalită nepurulentă infiltrativă (52).

Diagnostic

Boala poate fi suspicionată în baza datelor epidemiologice şi clinice, dar pentru confirmare sunt necesare examene de laborator.

În acest scop se încearcă izolarea virusului pe culturi celulare şi identificarea lui prin imunofluorescenţă sau seroneutralizare.

Se poate recurge şi la examenul histopatologic, care urmăreşte evidenţierea incluziilor intranucleare caracteristice în celulele hepatice şi splenice.

Hematologic se constată leucopenie, creşterea timpului de coagulare şi a activităţii transaminazelor (65).

Diagnosticul diferenţial se va face faţă de: *boala lui Carré, parvoviroză, infecţia cu herpesvirus, intoxicaţia cu warfarină* etc.

Tratament

La câinii cu semne clinice uşoare se fac perfuzii cu soluţie de glucoză 5% sau ser fiziologic glucozat. La câinii la care timpul de coagulare este prelungit, administrarea subcutană de soluţii rehidratante în cantităţi mari poate fi periculoasă. Pentru prevenirea hemoragiilor se administrează vitamina C în doze mari (95).

Pentru prevenirea complicaţiilor bacteriene se administrează antibiotice.

Uşoara opacifiere corneeană (care poate să apară şi în cazul utilizării tulpinilor atenuate de CAV-1, ca tulpini vaccinale) nu necesită, de regulă, intervenţii terapeutice. În cazul în care câinii prezintă blefarospasm se poate folosi unguentul oftalmic cu atropină, dar în acest caz câinii vor fi feriţi, pe durata tratamentului, de lumina foarte intensă. Corticoterapia sistemică este contraindicată, în cazul în care câinii prezintă opacifiere corneeană (29).

Unii autori precizează că pentru câinii cu semne clinice generale grave sunt necesare transfuzii de sânge, la care, în practica largă actuală se recurge foarte rar (95). În tratament se pot folosi şi seruri hiperimunizante care conţin imunoglobuline specifice (58), dar eficacitatea acestora este mai redusă la câinii care prezintă semne clinice grave.

Ca tratament igienico-dietetic, se recomandă repaus total şi administrarea unei hrane uşor digerabile, bogată în principii nutritivi.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia generală este insuficientă pentru prevenirea apariţiei bolii. Totuşi, se recomandă: evitarea contactului cu câinii a căror situaţie imunologică este necunoscută, respectarea măsurilor generale de igienă şi procurarea de câini numai din efective indemne, iar introducerea de noi câini în canisă să se facă numai după carantină, timp în care câinii nou achiziţionaţi vor trebui vaccinaţi contra hepatitei.

Imunoprofilaxia se efectuează cu vaccinuri vii atenuate mono-, bi- sau polivalente. Aceste vaccinuri de regulă conţin tulpina CAV-2, deoarece tulpinile atenuate de CAV-1 îşi păstrează patogenitatea pentru globul ocular, putând produce reacţii postvaccinale, care constau în principal în opacifierea corneei şi, în plus, virusul este eliminat un timp prin urină. Pentru eliminarea reacţiilor postvaccinale, majoritatea producătorilor au pus pe piaţă vaccinuri care conţin tulpini atenuate de CAV-2, care nu produc inconvenientele tulpinii CAV-1. Vaccinurile anti HIC conţin o suspensie liofilizată de CAV-2, multiplicat pe culturi celulare (55).

Prima vaccinare contra hepatitei infecţioase canine se recomandă a fi administrată la tineretul canin în jurul vârstei de 8-10 săptămâni. Utilizarea mai precoce a vaccinului, la căţei proveniţi din mame imunizate, are inconvenientul interferării cu anticorpii maternali. Rapelul trebuie făcut după 2-3 săptămâni cu acelaşi tip de vaccin sau cu un alt vaccin, polivalent, care să conţină şi tulpina CAV-2. Întreţinerea ulterioară a imunităţii se va face prin rapeluri anuale (59).

Vaccinurile se utilizează în profilaxia curentă şi de necesitate a bolii, dar numai la animale clinic sănătoase.

Dacă boala a apărut într-o canisă, căţeii bolnavi se izolează şi se tratează. Se va face vaccinarea exemplarelor sănătoase, se distrug prin ardere cadavrele şi materialele flambabile virulente, se dezinfectează obiectele de inventar şi se fac dezinfecţii periodice în adăposturi şi padocuri.

1.1.1.2. **Traheobronşita virală a câinilor**

(Kennel Cough – engl.; *Zwingerhusten* – germ.; *Toux de Chenil* – fr.*)*

Traheobronşita virală a câinilor (tusea de canisă) este o boală infecțioasă a câinilor, cu etiologie polimicrobiană, ce afectează căile respiratorii posterioare.

Etiologie

Dintre bacterii, *Bordetella bronchiseptica* este probabil cel mai important agent etiologic al tusei de canisă.

Virusurile implicate în etiologia bolii sunt: virusul bolii lui Carré, *Canine adenovirus* tipul 1 şi 2 (CAV-1, CAV-2) şi virusul parainfluenței canine (VPIC). De la câinii cu tuse de canisă au mai fost izolate şi alte două virusuri (herpesvirusul canin şi reovirusul canin), dar rolul acestora în producerea bolii este minor (69).

Virusurile PIC şi CAV-2 produc la câini numai infecții respiratorii.

CAV-2 are rezistență moderată la factorii fizico-chimici din mediu, putând supraviețui până la 4 luni, dependent de temperatură şi umiditate.

VPIC este relativ labil şi nu rezistă mult în mediul extern. Este rapid inactivat de dezinfectante. CAV-2 este mai rezistent, dar sărurile de amoniu cuaternar îl inactivează după un contact de 10 minute. Ambele virusuri sunt inactivate de căldură, cu ajutorul căreia se poate face debarasarea canisei de virus.

Patogeneză

Atât CAV-2 cât şi virusul PIC sunt uşor transmisibile prin aerosoli. Ambele virusuri produc infecții localizate pe căile respiratorii, dar care se pot uşor extinde şi la alte organe. Aceste două virusuri se replică în căile respiratorii anterioare şi sunt excretate în mediu odată cu secrețiile respiratorii.

Bronhiolele sunt sediul primar al infecției cu CAV-2. Caracteristica leziunii cauzate de CAV-2 este dată de proliferarea şi necroza epiteliului bronhiolelor. Țesutul peribronşiolar este infiltrat cu celule inflamatorii, ceea ce determină pneumonie interstițială.

Infecția cu CAV-2 are evoluție uşoară sau inaparentă, morbiditatea situându-se între 25-75%, moartea în infecțiile necomplicate fiind rar semnalată.

Reacția inflamatorie indusă de infecția cu CAV-2 este un mediu ideal pentru dezvoltarea infecțiilor bacteriene secundare, ce pot duce apoi la moartea animalului.

Virusul PIC are afinitate pentru macrofagele alveolare, fiind cauzator de focare de pneumonie interstițială neuniform distribuită. Infecția cu virusul PIC are evoluție de regulă inaparentă, cu o morbiditate de 10-50%, cazurile mortale fiind rare. Infecțiile bacteriene secundare pot să contribuie la agravarea stării de sănătate şi la pierderi prin mortalitate.

Tabloul clinic

Primul semn clinic datorat infecției cu CAV-2 sau cu virusul PIC, este tusea paroxistică, care variază în frecvență şi intensitate. Temperatura se poate situa în limite normale sau se înregistrează febră. Tusea se datorează iritațiilor traheei, bronhiilor şi bronhiolelor. Traheobronşita infecțioasă este o boală infecțioasă care afectează căile respiratorii posterioare. Conceptul că tusea de canisă este o afecțiune a căilor respiratorii anterioare nu este în concordanță cu localizarea anatomică a leziunilor date de CAV-2 şi virusul PIC. Câinii trec relativ uşor prin infecții cu CAV-2 şi virusul PIC, vindecarea producându-se în 3-7 zile, de la declanşarea tusei, care mai poate fi provocată, prin palparea profundă a traheei, încă câteva zile după vindecarea aparentă a acestora. Este greu de reprodus experimental boala numai prin infecția cu virus PIC. Studii asupra infecției cu CAV-2 au arătat o relație invers proporțională între intensitatea reacției febrile şi durata semnelor clinice de boală. Câinii care au o temperatură rectală mai mare de 40°C se însănătoşesc într-un timp mult mai scurt decât câinii cu o reacție termică mai redusă.

Diagnostic

Diagnosticul etiologic nu poate fi stabilit doar pe baza semnelor clinice. Este necesară izolarea şi identificarea virusului sau punerea în evidență a creşterii titrului anticorpilor antivirali

postinfecţioşi pe probe de seruri perechi, prin examen de laborator (14). Nu există kit-uri de diagnostic pentru infecţiile cu adenovirusuri (CAV-1 şi CAV-2) sau virusul PIC.

De altfel, în practică, nici nu este necesară stabilirea diagnosticului etiologic pentru a putea instituii corect măsurile de profilaxie şi combatere în aceste două viroze. Ambele virusuri afectează tractul respirator al câinilor. Fiecare virus poate fi izolat pe culturi celulare din secreţii recoltate din cavitatea nazală sau orofarinxul câinilor cu semne clinice de boală, din aceste secreţii poate fi izolată şi *Bordetella bronchiseptica*.

Diagnosticul serologic în infecţiile cu CAV-2 şi VPIC se stabileşte pe probe de seruri perechi, prin demonstrarea creşterii titrului de anticorpi.

Seroneutralizarea este preferată pentru determinarea titrului de anticorpi CAV-2, dar poate fi folosită şi inhibarea hemaglutinării şi fixarea complementului.

Pentru VPIC este preferată inhibarea hemaglutinării sau testul de inhibare a hemadsorbţiei.

Unele laboratoare preferă determinarea anticorpilor de tip IgG şi IgM, pentru fiecare virus în parte, prin imunofluorescenţă sau ELISA. Prezenţa IgM la titruri mai mari de 1/10 într-o singură probă demonstrează existenţa unei infecţii acute.

Imunoprofilaxie

Există vaccinuri atenuate pentru ambele viroze. Vaccinurile produc imunitate, fiind de un real folos în prevenirea bolii. Protecţia imunologică a tractului respirator contra infecţiilor virale depinde de prezenţa anticorpilor în secreţiile respiratorii. Anticorpii din clasa IgG sunt prezenţi în secreţiile căilor respiratorii posterioare în concentraţie direct proporţională cu titrul anticorpilor umorali.

Foarte puţini anticorpi sunt prezenţi în secreţiile căilor respiratorii anterioare, dar prezenţa infecţiei stimulează apariţia anticorpilor din clasa IgA. Trecerea prin infecţie se soldează cu instalarea unei imunităţi de lungă durată. Celulele cu memorie din tractul respirator la un nou contact cu antigenul vor determina un răspuns anamnestic, care va prelungi durata în timp a imunităţii.

Tulpinile vaccinale atenuate de CAV-2 administrate parenteral (i.m. sau s.c.) vor ajunge în tractul respirator, unde se vor replica local şi vor determina stimularea imunităţii locale în asociere cu dezvoltarea imunităţii sistemice. Vaccinurile care conţin CAV-2 şi VCPI pot fi folosite în combinaţie cu alte vaccinuri atenuate.

De regulă vaccinul PIC este combinat cu tulpini de *Bordetella bronchiseptica* şi se administrează intranazal. Administrarea intranazală a vaccinului PIC induce o mai bună imunitate decât administrarea parenterală (i.m. sau pe cale s.c.).

Dacă într-o canisă apar endemii de traheobronşită virală se recomandă vaccinarea intranazală a căţeilor începând cu vârsta de 3-4 săptămâni. De obicei, vaccinurile care conţin CAV-2 şi VPIC sunt date în combinaţie cu alte virusuri atenuate, cel mai adesea fiind asociate cu virusul bolii lui Carré.

Pe lângă vaccinare, prevenirea apariţiei bolii se face şi prin măsuri generale care constau în izolarea câinilor bolnavi de cei sănătoşi. Atât VPIC cât şi CAV-2 sunt eliminate pe căile respiratorii şi transmise uşor prin aerosoli, prezenţa virusului în mediul extern perpetuând prezenţa bolii. După trecerea prin boală câinii rămân purtători şi eliminatori intermitenţi pe durata a câteva săptămâni, chiar luni.

Aplicarea corectă a măsurilor generale de profilaxie, previne transmiterea virusului prin aerosoli.

În cazurile necomplicate de traheobronşită, câinii se remit spontan după 3-7 zile de la debutul semnelor clince. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg este necesar mai ales dacă se suspicionează intervenţia infecţiilor bacteriene secundare.

1.1.2. INFECȚIILE CU ADENOVIRUS BOVIN

De la bovine au fost izolate, până în prezent, 10 tipuri antigenice de adenovirus bovin, notate cu cifre arabe, de la 1 la 10. În general, la bovine adenovirusurile sunt cauzatoare de infecții pasagere ale căilor respiratorii anterioare. Dintre aceste infecții, ca o entitate distinctă se desprinde **pneumoenterita vițelului**, care a fost descrisă ca boală inițial pe continentul american, ulterior, în Europa şi Australia.

În prezent sunt cunoscute următoarele specii de adenovirusuri cauzatoare de infecții la bovine: *Bovine adenovirus A* (serotipul 1), *Bovine adenovirus B* (serotipul 3), *Bovine adenovirus C* (serotipul 10), *Ovine adenovirus A* (serotipul 2 de adenovirus bovin) şi *Human adenovirus C* (serotipul 9 de adenovirus bovin); aceste serotipuri sunt încadrate în prezent în genul *Mastadenovirus* (tabelul 1). În genul *Atadenovirus* (tabelul 1) sunt cuprinse două specii de adenovirus, care dau infecții la bovine şi anume *Bovine adenovirus D* (serotipurile 4, 5, 6 şi 8) şi *Bovine adenovirus E* (serotipul 7).

Serotipurile de adenovirusuri care dau infecții la bovine sunt sistematizate în două genuri, care diferă între ele atât din punct de vedere antigenic cât şi biologic. În genul *Mastadenovirus* sunt cuprinse serotipurile 1, 2, 3, 9 şi 10 de adenovirus bovin, care sunt încadrate în 5 specii de adenovirus, iar genul *Atadenovirus* cuprinde 2 specii de adenovirus care conțin serotipurile 4, 5, 6, 7 şi 8 de adenovirus bovin (tabelul 1). Adenovirusurile bovine încadrate în genul *Atadenovirus* diferă de cele încadrate în genul *Mastadenovirus* prin cultivare şi prin aceea că posedă un antigen specific de grup. Adenovirusurile bovine din genul *Mastadenovirus*, cu toate că prezintă antigene asemănătoare cu ale celorlalte adenovirusuri mamifere, la rândul lor diferă între ele prin abilitățile de multiplicare în celulele epiteliale conjunctivale şi nazale.

Adenovirusurile bovine pot fi cultivate numai pe culturi celulare de origine bovină, pe care produc efect citopatic şi nu pot fi cultivate pe embrion de găină. Serotipurile de adenovirus bovin aparținătoare genului *Mastadenovirus* pot fi cultivate pe diverse culturi celulare de origine bovină (celule epiteliale conjunctivale, nazale, traheale, bronhiale şi intestinale). În schimb, serotipurile de adenovirus bovin încadrate în genul *Atadenovirus* se cultivă numai pe culturi testiculare de viței.

Serotipul 3 de adenovirus bovin a fost mai frecvent studiat, deoarece mai mult de 75% dintre bovine posedă anticorpi seroneutralizanți față de acest serotip. Serotipul 3 se multiplică cu predilecție în celulele epiteliale conjunctivale şi ale căilor respiratorii anterioare, având doar o multiplicare limitată în celulele epiteliale intestinale, pe când serotipurile 1 şi 2 se regăsesc în concentrații mari în fecale. Serotipul 3 de adenovirus bovin s-a dovedit a avea proprietăți oncogene față de hamster.

Unele serotipuri de adenovirus bovin au proprietăți hemaglutinante pentru eritrocitele de bovine, porc şi şobolan.

În cele ce urmează, se vor face câteva referiri cu privire la infecțiile produse de adenovirusurile bovine încadrate în genul *Mastadenovirus*.

În urma infecțiilor experimentale, cu serotipul 3 de adenovirus bovin, viței au prezentat semne uşoare de boală care denotă afectarea căilor respiratorii anterioare şi care constau în hipertermie, lăcrimare excesivă, scurgeri nazale, tahipnee, dispnee şi tuse. Aceste semne se remarcă de regulă în efectivele de tineret bovin după afluirea în colectivități destinate îngrăşării (la stabulație sau la păşune), infecția putând căpăta caracter enzootic, (manifestându-se sub formă de pneumonie enzootică) mai ales dacă ferma funcționează în circuit deschis, toți viței afluiți ulterior manifestând semne de pneumonie enzootică. Prezența anticorpilor maternali, care pot persista în cazul acestui serotip până la 3-4 luni, nu previne apariția infecției, dar poate să diminueze intensitatea semnelor clinice de boală.

Rolul infecției cu serotipul 3 de adenovirus bovin în etiologia bolilor respiratorii la tineretul bovin la îngrăşat nu este cunoscut pe deplin. Virusul a putut fi izolat şi de la viței în vârstă de peste 6 luni care prezentau semne respiratorii acute, deşi este cunoscut că, cele mai multe bovine, la această vârstă au avut deja mai multe

contacte cu serotipul 3 de adenovirus bovin şi că organismul, urmare a acestor contacte, dezvoltă răspunsul imun secundar, capabil să prevină dezvoltarea unor infecţii virale severe.

Serotipul 3 de adenovirus bovin a fost utilizat şi în scopul vehiculării fragmentelor antigenice de herpesvirus bovin-1 (glicoproteina gD), în vederea producerii de vaccinuri recombinate genetic, care administrate apoi la viţei pe cale intranazală să-i protejeze contra infecţiei cu herpesvirus. Rezultatele obţinute arată că asemenea vaccinuri pot să inducă răspuns imun contra infecţiei cu herpesvirus, la viţeii inoculaţi, şi dacă aceştia posedă anticorpi antiadenovirus bovin serotipul 3 (92).

În afară de bovine, au mai fost puşi în evidenţă anticorpi antiadenovirus bovin şi la tineretul ovin (63) la care prevalenţa infecţiei cu adenovirus bovin, calculată pe baza ratei seroconversiei, a fost de 45% (39).

Serotipul 10 de adenovirus bovin a fost izolat, pe culturi celulare testiculare de origine bovină, şi identificat prin microscopie electronică, de la bovine cu enterocolită hemoragică cu evoluţie mortală. Studii serologice privind incidenţa infecţiilor cu acest adenovirus în Irlanda de Nord au arătat că numai 8% din bovine aveau anticorpi neutralizanţi la diluţii ale serului de peste 1/500, deşi în jur de 55% din tineretul bovin sub vârsta de 2 ani, prezenta în concentraţii scăzute, anticorpi antiadenovirus tipul 10 (1).

1.1.3. INFECŢIILE CU ADENOVIRUS ECVIN

De la ecvine au fost izolate două specii de adenovirus ecvin, cunoscute în literatură sub denumirea de *Equine adenovirus A* (serotipul 1) şi *Equine adenovirus B* (serotipul 2). Prin examene serologice (seroneutralizare şi RFC) s-a dovedit că infecţiile cu adenovirus la cabaline sunt prezente la 70% din cai.

Mânjii contactează virusul pe cale orală şi nazală de la mamele lor, care elimină virusul prin scurgeri nazale, urină şi fecale (63).

Deşi au o răspândire largă, infecţiile cu adenovirus la cabaline de regulă evoluează subclinic (81). Atunci când se exprimă clinic, sunt afectate numai căile respiratorii anterioare, boala putând fi întâlnită doar la mânjii în vârstă de peste 3 luni.

În formele clinice de boală se întâlnesc scurgeri nazale, conjunctivită, polipnee, tuse şi febră care cedează după o evoluţie de 1-2 săptămâni, vindecarea fiind completă, fără sechele, dacă nu intervin complicaţii bacteriene.

La mânjii de rasă Arabă, care prezintă un sindrom de imunodeficienţă cu transmitere ereditară, infecţia cu adenovirusul ecvin 1 este fatală. Imunodeficienţa la aceşti mânji este dată de absenţa atât a celulelor T, cât şi a celulelor B, moartea la mânjii infectaţi cu adenovirus producându-se în jurul vârstei de 3 luni.

Adenovirusul ecvin produce leziuni histopatologice care constau în bronşiolite şi pneumonie, precum şi distrucţii celulare, în special în pancreas şi glandele salivare, dar şi în rinichi, vezica urinară şi epiteliul gastrointestinal.

Diagnostic

Precizarea diagnosticului se poate face numai prin examen de laborator. Ca probe pentru examenul de laborator se trimit, în funcţie de metoda de diagnostic, fie secreţii nazale, fie porţiuni de organe cu leziuni, fie sânge.

În laborator, pentru precizarea diagnosticului se încearcă, în funcţie de natura probei prelevate, fie izolarea virusului, fie evidenţierea anticorpilor.

Izolarea virusului se face pe culturi celulare de origine ecvină, la care se urmăreşte evidenţierea efectului citopatic în 24-48 de ore de la însămânţare.

De la animalele vii, în timpul bolii, se poate încerca evidenţierea incluziilor intranucleare în raclat de celule epiteliale conjunctivale sau nazale.

Prin examen serologic se urmăreşte evidenţierea anticorpilor postinfecţioşi prin reacţia de inhibare a hemaglutinării, reacţie folosită pentru screening serologic, sau prin reacţia de seroneutralizare.

Pot fi folosite şi alte tehnici de laborator pentru diagnosticul bolii, dintre tehnicile mai nou

intrate în uzul medicinii veterinare, cum este PCR.

Profilaxie şi combatere

Dată fiind evoluția, de regulă subclinică a bolii, în mod obişnuit nu se iau măsuri speciale de prevenire a acestei boli, în efectivele de cai.

Adenovirusul ecvin 1 mai este implicat în producerea "paraliziei cozii la cal - *cauda equina neuritis*" printr-un mecanism imunologic (24), deşi în țesutul nervos afectat virusul nu a putut fi evidențiat prin imunofluorescență. Adenovirusul ecvin 2 este implicat în producerea unor tulburări digestive (diaree) la mânji. Adenovirusul răspunzător de producerea diareei nu are proprietăți hemaglutinante față de hematiile de om, maimuță şi cal. Adenovirusul ecvin 2 nu este neutralizat de serul care produce seroneutralizarea adenovirusului ecvin 1. Frecvența anticorpilor seroneutralizanți antiadenovirusul ecvin 2, în 339 probe de sânge de cal, a fost de 77% (76).

1.1.4. INFECȚIILE CU ADENOVIRUS PORCIN

De la porci au fost izolate până în prezent 5 serotipuri de adenovirus porcin, care sunt regrupate în 3 specii: *Porcine adenovirus A* (serotipurile 1, 2 şi 3), *Porcine adenovirus B* (serotipul 4) şi *Porcine adenovirus C* (serotipul 5).

Primul adenovirus porcin a fost izolat de **Haig şi col**. în 1964, din conținutul rectal, de la un purcel cu diaree în vârstă de 12 zile. Ulterior au mai fost izolate adenovirusuri porcine, de la porci sănătoşi şi bolnavi, din diverse țesuturi, inclusiv din creier de la porci cu simptome de encefalită, în vârstă de 10 săptămâni, precum şi din țesut renal folosit în producerea culturilor celulare (43).

La porci, infecțiile cu adenovirus, deşi au răspândire mare, fapt dovedit prin studii serologice, totuşi, de regulă evoluează asimptomatic (80), dar pot şi să producă pneumonii, enterite, leziuni renale, infecții transplacentare şi encefalite.

Adenovirusurile porcine au toate caracteristicile morfologice şi biochimice ale celorlalte adenovirusuri. Tulpinile de adenovirus porcin se multiplică în culturi celulare primare embrionare din rinichi de porc şi iepure, pe celule primare pulmonare embrionare porcine, dar şi pe linii stabile de culturi celulare. Efectul citopatic dezvoltat în culturile celulare este caracteristic. În celulele infectate apar incluzii intranucleare specifice.

Studii serologice au arătat că infecția este larg răspândită în lume. În Canada, 15% din porcii adulții cu boli respiratorii prezintă anticorpi antiadenovirus porcin (20). În Bulgaria şi Ungaria 20% din porci posedau acest tip de anticorpi.

Serurile de referință antiadenovirus uman (tipurile de la 1 la 31) nu neutralizează serotipurile 1, 2 şi 3 de adenovirus porcin. În serul normal de porc se găsesc anticorpi pentru serotipurile 1, 2 şi 3 de adenovirus porcin. Se pare că aceste 3 serotipuri sunt mai puțin patogene. În mod curent serotipul 4 de adenovirus porcin este izolat din cazurile naturale de diaree şi encefalite de la porci. Studii serologice arată că serotipul 4 este cel mai răspândit, fiind întâlnit atât în America de Nord cât şi în Europa. Acest serotip inoculat la purceii gnotobiotici produce meningoencefalite. Serotipul 4 de adenovirus porcin are proprietăți hemaglutinante pentru eritrocitele de mamifere.

În urma infecțiilor experimentale, efectuate pe purcei necolostrați, tipul 3 de adenovirus porcin a fost găsit în intervalul de la 1 la 16 zile, după inoculare, în celulele epiteliale distruse, iar antigenul viral a putut fi detectat în aceste celule până la 45 de zile după inoculare. După 3-4 zile de incubație toți purceii au prezentat diaree. Vilii intestinali din porțiunea terminală a jejunului şi ileonului au fost scurtați şi celulele intestinale au fost distruse de către virus.

1.1.5. INFECȚIILE CU ADENOVIRUS OVIN

De la ovine au fost izolate 4 specii de adenovirus (*Ovine adenovirus A, B, C* şi *D*), în cadrul cărora au fost identificate 7 serotipuri de adenovirus ovin. Speciile *Ovine adenovirus A* (serotipurile 2, 3, 4 şi 5), *Ovine adenovirus B* (serotipul 1) şi *Ovine adenovirus C* (serotipul 6) aparțin genului *Mastadenovirus*, primele două fiind recunoscute ca specii, ultima fiind acceptată doar ca propunere de specie, în cadrul acestui gen. Cea de-a patra specie *Ovine adenovirus D* (serotipul 7) este încadrată în genul *Atadenovirus*.

Ovine adenovirus B (serotipul 1) mai este cunoscut şi ca „serotipul 2 de adenovirus bovin" (BAV-2). Într-un studiu efectuat de Rusvai şi Fodor în 1998 se arată că în Ungaria anual se pierd, datorită leziunilor pulmonare, acute sau cronice, între 5 şi 20% din tineretul bovin şi ovin crescut în sistem intensiv (68). Studii serologice efectuate în aceste ferme, în scopul stabilirii etiologiei virale a acestor pierderi arată că, dintre tineretul ovin, 88% prezintă anticorpi antiBAV-2 şi 44% prezintă anticorpi antiPI-3 (virusul parainfluenței). La tineretul ovin cu vârsta între 2 şi 6 luni, 22% din miei prezintă anticorpi antiBAV-2.

Într-un alt studiu, efectuat în statul Iowa (USA), extins pe durata a doi ani (39) se arată că, în populația de tineret ovin din acea zonă, infecțiile cu mai multe serotipuri de adenovirusuri ovine şi bovine sunt larg răspândite, prevalența infecțiilor active, calculată pe baza ratei de seroconversie, a fost de aproximativ 45%.

Serotipurile de adenovirus ovin produc, de regulă, infecții inaparente şi mai rar infecții uşoare ale tractului respirator şi intestinal (44).

Au fost descrise în literatură, la mieii sugari şi la mieii la îngrăşat din câteva ferme, pneumoenterite, cu mortalitate mare, datorate infecției cu adenovirusul ovin.

Infecția cu adenovirusul ovin tipul 4, la miei liberi de germeni, s-a soldat cu apariția de semne clinice şi modificări histopatologice în tubul digestiv şi respirator. Prezența virusului în organism predispune gazdele la alte infecții virale severe.

Serotipul 6 de adenovirus ovin, inoculat în infecții experimentale la miei privați de colostru, a produs după 6-9 zile de la inoculare leziuni inflamatorii supurative la joncțiunea dintre bronhiolele terminale şi alveole, care s-au extins pe durata experimentului, de 15 zile. Administrat în asociere cu *Mannheimia haemolytica*, virusul a cauzat frecvent pneumonii mortale. La mieii supraviețuitori, vindecarea nu s-a produs în primele 15 zile de la inocularea virusului, respectiv 10 zile de la inocularea bacteriei *M. haemolytica* (18).

Serotipul 7 de adenovirus ovin, în SUA, a fost izolat, relativ recent de la 3 miei nou-născuți care au murit spontan şi de la care nu a mai fost izolat nici un alt agent etiologic. Semnele clinice, la aceşti miei, au constat în anorexie, slăbire, distensie abdominală şi moarte subită. Leziunile microscopice au constat în hepatită necrotică multifocală, nefrită interstițială multifocală, iar incluziile intranucleare au fost evidențiate numai în rinichi. În schimb, prin tehnica imunohistochimică a fost evidențiat antigenul adenoviral în ficat, rinichi şi intestin (21).

La mieii Merinos în vârstă de 6-8 săptămâni adenovirusul ovin produce semne respiratorii uşoare, similare, dar nu identice, cu cele date de infecția cu adenovirusul bovin 2 (81).

De la ovinele din Australia, relativ recent, au putut fi izolate numai două specii de adenovirus: adenovirusul bovin serotipul 7 şi adenovirusul ovin serotipul 5 (10).

1.1.6. INFECȚIILE CU ADENOVIRUS CAPRIN

La caprine, până în prezent, s-a făcut propunerea de recunoaştere a unei singure specii de adenovirus caprin (*Caprine adenovirus*, cu două tipuri antigenice, tipul 1 şi 2), care să fie încadrată în genul *Mastadenovirus*. De la caprine a mai fost izolat şi adenovirusul ovin tipul 5 (37).

În urma inoculărilor experimentale de adenovirus caprin, la iezi privați de colostru în vârstă de 3 săptămâni, s-au constatat infecții ușoare şi moderate ale tractului respirator. Macroscopic, leziunile au fost de focare de atelectazie multiplă şi hiperemie în porțiunea cranioventrală a pulmonului. Microscopic s-au observat denudări epiteliale în bronşiolele terminale. Virusul a putut fi recuperat sistematic din secrețiile respiratorii şi numai sporadic din fecale. Se concluzionează că adenovirusul studiat este capabil să producă infecții respiratorii, cu leziuni pulmonare la iezi, în primele săptămâni de viață (40).

De la o capră cu encefalită, în vârstă de 3 ani, a fost izolat un adenovirus care, prin comparație cu alte adenovirusuri ale rumegătoarelor, s-a dovedit a fi unic din punct de vedere antigenic. Investigații serologice de mică amploare au arată că, numai în 60% din serurile caprelor luate în studiu au fost anticorpi contra acestui virus, în timp ce ovinele au prezentat anticorpi antiadenovirusul caprin izolat în 80% din serurile cercetate (37).

Un adenovirus caprin a fost izolat şi identificat recent, din intestinul subțire de la un ied în vârstă de 3 săptămâni, care prezenta diaree şi catar oculo-nazal. Rolul acestuia în producerea infecțiilor respiratorii şi digestive nu a fost încă stabilit (41).

Infecții cu mastadenovirusuri la alte specii

La cobai *(Cavia porcellus)* adenovirusul specific (*Guinea pig adenovirus)*, specie nerecunoscută oficial, poate să producă infecții supraacute, cu moarte rapidă, sau cu tulburări respiratorii (dispnee, tahipnee şi pneumonie letală). La necropsie s-au constatat leziuni de pneumonie, în porțiunea cranială şi ventrală a pulmonului. Prin microscopie electronică a putut fi evidențiat virusul în leziuni (23).

Uneori, infecția la cobai poate să evolueze inaparent, fapt ce poate interfera cu unele studii experimentale alterând rezultatele. În urma infecției experimentale cu adenovirusul cobaiului nu s-a reuşit reproducerea unor semne acute respiratorii la cobaii infectați, deşi virusul a putut fi evidențiat prin PCR în secrețiile nazale ale acestora (12). Concluzia autorilor este că adenovirusul cobaiului poate să producă infecții respiratorii care uneori pot să ajungă în pulmon şi să dea semne clinice.

1.2. BOLI PRODUSE DE VIRUSURI ÎNCADRATE ÎN GENUL *AVIADENOVIRUS*

O. Sicoe

Genul *Aviadenovirus* cuprinde virusurile capabile să producă infecții numai la speciile de păsări domestice şi sălbatice (tabelul 1).

1.2.1. BRONŞITA PREPELIȚEI

(Quail Bronchitis – engl.; *Wachtelbronchitis* – germ.; *La Bronchite de la Caille* – fr.*)*

Bronşita prepeliței (BP) este o boală infecțioasă, extrem de contagioasă, cu evoluție acută şi manifestări clinice predominant respiratorii, care afectează cu precădere puii de prepeliță *(Colinus virginianus)*. Sunt receptive la infecția naturală şi prepelițele sălbatice crescute în captivitate.

Istoric şi răspândire

Prima descriere a bolii a făcut-o **Olson**, în 1949, care descrie un focar de bronşita prepeliței, în vestul statului Virginia (SUA). Ulterior, mai multe focare de boală au fost descrise în crescătoriile de prepeliță din diverse state din SUA.

O boală cu manifestări similare a mai fost descrisă de către **Levine**, în anul 1933, agentul etiologic fiind izolat de către **Beaudette**, în 1939.

Nu sunt date în literatură privind prezența şi incidența acestei boli în România.

Etiologie

Boala este produsă de *Fowl adenovirus A* de tip 1, încadrat în genul *Aviadenovirus* (tabelul 1). În cadrul speciei *Fowl adenovirus A*, tipul 1, sunt cuprinse tulpinile CELO, 112 şi Phelps, toate izolate din focare de BP (93).

Genomul viral conţine ADN dublu catenar. Virionul are o simetrie icosaedrică cu dimensiuni variind între 69-75 nm şi este lipsit de anvelopă. Nu are proprietăţi hemaglutinante (2).

Virusul se multiplică cu uşurinţă pe embrioni de găină sau pe culturi celulare preparate din hepatocite sau nefrocite de embrioni de găină (34), unde induce efect citopatic (incluzii intranucleare în nucleul hepatocitelor şi/sau nefrocitelor).

Studii comparative privind componenţa structurii polipeptidelor virusului bronşitei prepeliţei tulpina CELO şi a adenovirusului aviar tipul 4 (*Fowl adenovirus C*) au arătat că există diferenţe semnificative între polipeptidele componente ale celor două virusuri, diferenţe evidenţiabile prin imunobloting (3).

Receptivitate

Specia receptivă la infecţia naturală sau experimentală este prepeliţa *(Colinus virginianus)*. La alte specii aviare infecţia este de obicei inaparentă. Doar la prepeliţa japoneză (*Coturnix coturnix japonica*) pot să apară şi unele manifestări clinice. La infecţia cu virusul bronşitei prepeliţelor sunt mai receptivi puii de prepeliţe *(Colinus virginianus)*, precum şi embrionii de găină şi de prepeliţă. În condiţii experimentale mai sunt receptivi hamsterii, la care virusul este capabil să inducă tumori.

Adenovirusul bronşitei prepeliţei poate infecta şi alte specii de păsări domestice (găinile şi curcile), dar fără să producă manifestări clinice sau lezionale. Singurul semn al prezenţei infecţiei la aceste gazde heteroloage, constă în faptul că infecţia naturală induce formarea de anticorpi specifici (13).

Caractere epidemiologice

Semnele clinice de boală sunt evidente la prepeliţele tinere cu vârste sub 6 săptămâni. Boala este extrem de contagioasă, răspândirea infecţiei într-un efectiv de prepeliţe realizându-se predominant pe cale aerogenă.

Morbiditatea poate să ajungă la 100%, iar letalitatea poate depăşi 50%.

Sursele de infecţie primară obişnuite sunt prepeliţele adulte, care au supravieţuit infecţiei. Surse de infecţie pot fi şi alte specii (cum ar fi găinile şi curcile) care fac infecţii inaparente, rămânând rezervor de virus.

Cu cât efectivul de prepeliţe este mai tânăr, cu atât evoluţia bolii este mai gravă şi de durată mai scurtă. Perioada de incubaţie, stabilită experimental prin bioprobă pe prepeliţe de 3 săptămâni, variază între 6-11 zile. Boala a putut fi reprodusă experimental, la prepeliţe, prin administrarea intratraheală a materialului patologic. La prepeliţele de o săptămână infecţiile experimentale au cauzat moartea chiar din a doua zi de la infecţie. Prepeliţele adulte (cu vârsta de peste 6 săptămâni) în general sunt refractare la infecţie (13).

Patogeneză

În urma infecţiilor experimentale, pe cale intratraheală, cu *Fowl adenovirus A* tip 1, în vederea studierii patogenezei bronşitei la prepeliţă, virusul a putut fi recuperat din pulmon la 2 ore, iar din amigdalele cecale şi bursa lui Fabricius la 4 ore după infecţie. Incluziile virale au fost prezente în celulele epiteliale traheale la 2 zile postinfecţie. După a 4-a zi de la infecţie s-a constatat descuamarea epiteliului traheal. Hiperplazia macrofagelor splenice s-a remarcat din a doua zi, fiind maximă în a 5-a zi postinfecţie (33).

Cu excepţia virusului bronşitei prepeliţei, puţine alte tulpini virale din genul *Aviadenovirus* au fost studiate şi evaluate din punct de vedere al implicării lor în etiopatogenia unor infecţii sau boli la prepeliţe. Studii de dată recentă, efectuate în SUA, au relevat însă faptul că, sub raport epidemiologic şi al etiopatogenezei şi adenovirusul aviar C - tulpina Indiana, poate produce experimental bronşita prepeliţei, la puii de prepeliţă, iar manifestările clinice şi leziunile morfopatologice induse de această tulpină sunt identice cu cele produse, în mod natural, de virusul bronşitei prepeliţei (35).

Tabloul clinic

În loturile bolnave examenul clinic pune în evidenţă o stare gravă de prostraţie, anorexie, hipertermie, horiplumaţie, dispnee gravă, strănut, catar nazal şi epiforă. Păsările care supravieţuiesc evoluţiei bolii se imunizează şi sunt capabile să transfere titruri ridicate de anticorpi vitelini la descendenţi. Anticorpii vitelini conferă

descendenților protecție față de infecția naturală până în jurul vârstei de 4-6 săptămâni. În efectivele de prepelițe provenite din părinți care au trecut prin boală rareori sunt întâlnite semne clinice de boală (13).

Tabloul morfopatologic

Modificările anatomopatologice sunt localizate predominant în aparatul respirator. Ele constau în prezența de exsudat inflamator în cavitățile nazale, sinusurile infraorbitare şi în sacii conjunctivali. La nivelul mucoasei traheale se găsesc congestii, necroze şi un exsudat seros, frecvent serohemoragic, în lumenul traheal. Histopatologic se constată procese inflamatorii în epiteliul mucoasei traheale care duc la pierderea cililor epiteliali, inflamarea celulelor epiteliale, infiltrații limfocitare şi, în faza terminală, necroze şi descuamări epiteliale. Incluziile intranucleare bazofile sunt depistabile în nucleul celulelor epiteliale descuamate.

Pulmonii sunt congestionați şi se mai constată prezența unui exsudat inflamator în bronhii şi alveolele pulmonare, exsudat bogat în limfocite şi heterofile. Mai pot fi întâlnite aerosaculite seroase.

În parenchimul hepatic sunt focare miliare multiple, ca urmare a procesului de necroză hepatocelulară şi a infiltrațiilor cu limfocite şi mai puțin cu heterofile. Incluziile intranucleare pot fi depistate şi în nucleul hepatocitelor (33).

În splină se întâlnesc focare necrotice cu zone de limfocitoză şi infiltrații cu exsudat inflamator cu multe eosinofile. Incluziile intranucleare sunt rare în splenocite.

În bursa lui Fabricius se constată depleția țesutului limfoid, necroze limfocitare şi atrofie foliculară. Incluziile intranucleare sunt frecvente şi în celulele epiteliului bursei lui Fabricius (13).

Diagnostic

Diagnosticul prezumtiv se bazează pe coroborarea aspectelor epidemiologice cu semnele clinice şi modificările anatomopatologice. Confirmarea diagnosticului se face pe baza examenelor de laborator.

Materialul infecțios suspect, prelevat de la păsări bolnave, reprezentat de un triturat de trahee, pulmon sau dintr-un omogenat filtrat din fecale sau conținut intestinal, se inoculează pe ouă embrionate de găină de 9-11 zile. Inocularea se face pe membrana corio-alantoidiană.

În general, pentru izolarea virusului sunt necesare 3-5 pasaje oarbe cu lichid alantoamniotic prelevat de la embrionii inoculați în pasajele anterioare. Lichidul embrionar prelevat pentru pasaje se recoltează de la embrionii morți sau de la cei sacrificați până la cel mult 6 zile, după inoculare (60).

Efectul produs de multiplicarea virusului pe ouă embrionate constă în: sindromul de piticire (nanism) al embrionului, îngroşarea amniosului şi prezența de focare necrotice miliare în ficatul embrionului şi de urați în mezonefros.

Identificarea virusului se face prin seroneutralizare cu monoser specific antiadenovirusul bronşitei prepeliței.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut față de *aspergiloză, boala de Newcastle, influență* şi altele (13).

Profilaxie şi combatere

Măsurile de prevenire vizează în primul rând protejarea efectivelor libere de infecție față de sursele potențiale de infecție, prin respectarea măsurilor generale de profilaxie.

Imunitatea dobândită după trecerea prin infecția naturală este, în general, de circa 6 luni. Titrurile de anticorpi postinfecțioşi sunt foarte ridicate. Anticorpii vitelini transmişi la progeni conferă protecție față de o doză infectantă letală, dar nu sunt capabili să blocheze multiplicarea virusului în organism.

În bronşita prepeliței nu există tratament medicamentos.

Punerea în aplicare a unor programe de eradicare în efectivele de reproducție este în general costisitoare şi nu şi-a dovedit pe deplin eficiența.

În SUA s-a încercat prepararea unui vaccin viu din adenovirusul C, tulpina Indiana, izolată de la puii de găină, dar rezultatele obținute au fost nesatisfăcătoare. S-a renunțat la vaccin şi din cauza patogenității reziduale deosebit de mari a acestei tulpini pentru prepelițe (13).

1.2.2. **HEPATITA CU CORPI INCLUZIONALI**

(Inclusion Body Hepatitis – engl.; *Einschlußkörper–Hepatitis des Huhnes* – germ.; *L'hépatite à Corps d'inclusion* – fr.*)*

Hepatita cu corpi incluzionali a fost descrisă la puii de găină, papagali şi alte păsări sălbatice. În etiologia bolii sunt implicate 5 specii de adenovirus aviar (*Fowl adenovirus A, B, C, D, E*) care prezintă cel puţin 11 serotipuri de adenovirus notate de la 1 la 11 şi care acţionează singular sau sinergic (13).

La găini, infecţia se întâlneşte mai frecvent la puicuţele ouătoare şi la puii de carne, în jurul vârstei de 4-9 săptămâni, dar şi la păsările adulte.

Clinic, infecţia se exteriorizează prin creşterea bruscă a mortalităţii pe o perioadă de circa 3-4 zile, cu un procent ce variază între 2-10%, mortalitatea putând fi mai mare dacă efectivul este imunosupresat (95). Păsările prezintă o uşoară stare de abatere, inapetenţă şi scădere în greutate. În Australia au fost raportate mortalităţi de până la 30% (13). În România boala a fost diagnosticată pe baza examenului histopatologic de prof. Baba (FMV Cluj) într-o fermă de tineret înlocuire, rasa Leghorn, în anul 1983 (comunicare personală).

În alte ţări, cum ar fi Irlanda de Nord şi Noua Zeelandă, apariţia bolii a fost favorizată ca urmare a evoluţiei unor boli care produc imunosupresie (boala de Gumboro).

Morbiditatea este relativ redusă. Hepatita cu corpi incluzionali a putut fi reprodusă experimental, pe pui SPF, inoculaţi la vârsta de o zi, cu tulpini de adenovirus aviar, aparţinând serogrupului 6, 7 şi 8 (1). Puii au fost infectaţi cu aceste tulpini pe cale oculonazală.

Într-un alt studiu, boala a putut fi reprodusă la pui de carne, de 1, 3 şi 5 săptămâni, inoculaţi pe cale bucală şi oculară cu serotipul 1 de adenovirus aviar. În intervalul 4-18 zile postinfecţie, puii, indiferent de vârstă, au prezentat leziuni erozive pe stomacul muscular, fără ca ficatul şi pancreasul să fie afectate, iar la examenul histopatologic au fost evidenţiate în celulele epiteliale glandulare şi în celulele musculare stomacale corpi incluzionali intranucleari, iar prin metode imunohistochimice, în aceşti corpi incluzionali a fost evidenţiat serotipul 1 de adenovirus aviar (51).

În mod natural boala se poate transmite şi pe cale verticală.

Macroscopic, infecţia cu adenovirus aviar este caracterizată prin mărirea în volum a ficatului şi prin prezenţa unor hemoragii în parenchimul hepatic. Histologic se constată prezenţa unei hepatite difuze generalizate şi existenţa efectului citopatic specific, respectiv a corpilor incluzionali intranucleari în hepatocite (82). Aceste modificări pot fi însoţite de icter hemoragic în diverse organe şi ţesuturi, în muşchi şi măduva osoasă; de asemenea, mai poate fi prezent sindromul anemic.

Hepatita cu corpi incluzionali a fost diagnosticată şi la porumbei, mierle şi papagali. La porumbei, boala este însoţită şi de pancreatită.

După unii cercetători hepatita cu corpi incluzionali se asociază constant cu prezenţa altor infecţii cu virusuri cu efect imunosupresor (virusul anemiei infecţioase aviare, virusul bursitei infecţioase).

În literatură sunt descrise şi alte leziuni în această boală, respectiv atrofia timusului şi a bursei lui Fabricius, aplazia măduvei osoase etc., dar fără a se putea afirma dacă existenţa lor este constantă.

1.2.3. **SINDROMUL DE HIDROPERICARD**

(Hydropericardium Syndrome, Angara Disease – engl.*)*

Sindromul de hidropericard (boala de Angara) a fost descris pentru prima dată în anul 1987, în fermele de broileri din Pakistan. Pierderile economice au fost deosebit de mari, în efectivele afectate înregistrându-se o mortalitate cuprinsă între 20-60%. Morbiditatea, în general,

este de 10-30%, cu o mortalitate zilnică de 3-5% (13). Pui de carne sunt afectați în jurul vârstei de 3 săptămâni (2, 3). Durata focarului este de aproximativ 9-14 zile. În etiologia bolii cel mai adesea este semnalat serotipul 4 de adenovirus aviar (*Fowl adenovirus C* serotipul 4). Se pare că mai sunt implicați și alți agenți patogeni, a căror natură nu a putut fi încă precizată (2, 71).

Boala a putut fi reprodusă în condiții experimentale cu filtrate din triturat de ficat, prelevat de la păsări bolnave, prin administrarea pe cale orală sau nazală, dar posibil și pe cale subcutanată.

În prezent, sindromul de hidropericard și hepatita cu corpi incluzionali sunt tratate în comun sub denumirea de hidropericard-hepatită, datorită asocierii evolutive frecvente, în etiologia ambelor boli fiind implicat serotipul 4 de adenovirus aviar (28). Aceste sindroame au fost descrise și în crescătoriile de broileri din Mexic, India, Chile, Irak și Peru. Mai recent, boala a fost semnalată și la porumbei. Infecția se poate transmite atât pe cale verticală cât și pe cale orizontală (13).

Modificările anatomopatologice macroscopice decelabile constau în acumularea unei cantități însemnate de lichid transparent, apos sau gelatinos, în sacul pericardic (în jur de 10 ml), congestii generalizate în pulmon, inclusiv edem pulmonar. Ficatul și rinichii sunt măriți în volum, palizi și friabili. Pot fi prezente necroze în miocard și ficat, peteșii pe pericard și pe capsula hepatică.

Leziunile histologice sunt caracterizate prin prezența unui edem în miocard, degenerări ale mușchiului miocardic și necroze, infiltrații slabe cu mononucleare și extravazări de eritrocite. În ficat sunt focare multiple de necroză de coagulare, infiltrații cu celule mononucleare, iar în nucleul hepatocitelor se constată prezența de incluzii bazofile, considerate caracteristice. În rinichi sunt prezente leziuni extinse de necroză în celulele epiteliale.

Diagnosticul etiologic poate fi pus prin izolarea adenovirusului pe culturi celulare hepatice de embrioni de pui (61). Prezența virusului în aceste culturi poate fi pusă în evidență prin efectul citopatic caracteristic (incluzii intranucleare), prin microscopie electronică sau prin seroneutralizare (2, 3).

Imunoprofilaxia poate fi realizată cu vaccinuri inactivate, recomandate a fi administrate la reproducători, la vârsta transferului, pentru a transmite anticorpi vitelini la progeni. Au fost produse, din triturate de ficat de la păsări infectate experimental, mai multe tipuri de vaccinuri inactivate cu formol, care și-au dovedit eficacitatea, prin faptul că au redus semnificativ pierderile prin mortalitate, datorate acestei boli, în efectivele vaccinate (13). A fost testat un vaccin, care conține serotipul 4 de adenovirus aviar inactivat, administrat în asociere cu tulpini atenuate de virusul anemiei aviare. În urma cercetărilor efectuate asocierea vaccinală s-a dovedit a conferi o bună protecție progenilor pentru prevenirea infecțiilor cu ambele virusuri. Asocierea vaccinală testată s-a dovedit eficace atât pentru imunoprofilaxia hepatitei cu corpi incluzionali, cât și pentru imunoprofilaxia sindromului de hidropericard, cu serotipul 4 de adenovirus aviar (82).

1.2.4. **INFECȚIILE RESPIRATORII CU AVIADENOVIRUSURI**

Infecții respiratorii, blânde sau moderate, produse de adenovirusuri aviare serotipurile 1-2 au fost descrise la curci (17), fiind adesea însoțite de diaree și scăderi ale producției de ouă. Infecțiile respiratorii nu au putut fi ușor reproduse experimental, numai prin inocularea adenovirusului, fapt ce denotă dependența lor de intervenția unor factori stresanți abiotici sau biotici (infecții cu micoplasme, virusuri etc.). Infecții respiratorii cu adenovirusuri au fost semnalate și în efectivele de găini libere de *Mycoplasma gallisepticum* și *Mycoplasma synoviae*, precum și în efectivele de găini infectate cu virusul bronșitei infecțioase aviare (4).

Infecțiile respiratorii cu adenovirusuri au putut fi reproduse experimental, mai ușor, prin inocularea materialului virulent pe cale aerogenă (nazal sau intratraheal).

Anatomopatologic, macroscopic, aceste infecţii sunt caracterizate prin prezenţa unor traheite catarale cu exces de mucus în lumenul traheal, peteşii în laringe şi faringe.

Microscopic, leziunile constau în pierderea cililor cu necroza celulelor epiteliale, prezenţa de incluzii intranucleare şi infiltraţii cu mononucleare în „lamina propria" a mucoasei traheale. Pot fi, de asemenea, întâlnite pneumonii interstiţiale difuze, hiperplazii epiteliale, edeme şi infiltraţii cu mononucleare pe seroasele sacilor aerieni.

1.2.5. ALTE INFECŢII CU AVIADENOVIRUSURI

O multitudine de alte infecţii produse de adenovirusuri aviare au fost descrise în ultimele două decenii, la păsări din diverse specii şi rase, cum ar fi: găinile, curcile, bibilicile, gâştele şi raţele, dar şi la struţi, porumbei şi păsări sălbatice (13).

Din punct de vedere epidemiologic şi morfoclinic, aceste infecţii sunt capabile să inducă manifestări extrem de polimorfe. Tulpinile adenovirale aviare sunt ubicvitare, interrelaţia lor cu diversele aspecte, clinice şi morfologice, depistate la speciile de păsări infectate fiind posibil de evidenţiat, prin investigaţii virusologice şi serologice.

Sindromul de artrită şi tenosinovită adenovirală

Mulţi cercetători au semnalat izolări de adenovirusuri aviare din cazuri de artrite şi tenosinovite de la mai multe specii de păsări (curci, găini etc), dar reproducerea acestor afecţiuni, pe cale experimentală, în laborator, nu a fost posibilă până în prezent.

Sindromul de depresia creşterii şi slabă conversie a furajului

Au fost stabilite corelaţii între infecţiile cu diverse serotipuri de adenovirusuri aviare la puii de găină şi scăderea în greutate cu slaba conversie a furajului, asociate cu creşterea depozitării de grăsime în cavitatea abdominală şi scăderea nivelului de colesterol şi trigliceride în sânge.

Infecţiile cu aviadenovirusuri la gâşte, raţe, bibilici şi struţi

De la gâşte au fost izolate trei serotipuri de adenovirusuri, toate regrupate în specia *Goose adenovirus* (adenovirusul gâştei). La gâştele de la care s-au izolat serotipurile de adenovirusul gâştei, a fost semnalată o mortalitate ridicată, asociată cu prezenţa hepatitei. Serotipurile de aviadenovirus izolate de la gâşte au fost implicate şi în producerea unor traheite stenozante, bronşite şi pneumonii la bobocii de raţă în vârstă de 7-21 zile, precum şi la bobocii de gâscă în Canada (36).

La raţe, adenovirusul specific (*Duck adenovirus)* produce infecţii asimptomatice. Se consideră că ouăle convenţionale de raţă, infectate cu adenovirusul specific, folosite în prepararea de vaccinuri vii pentru găini sunt responsabile de apariţia sindromului scăderii ouatului (EDS-76) de la găini (46).

De la bibilici, două tulpini de adenovirus aviar au fost izolate din crescătorii afectate de pancreatită. Una dintre tulpini, inoculată experimental la bibilici, a fost capabilă să producă o boală severă, cu mare mortalitate. Boala a putut fi reprodusă experimental în urma infecţiei orale sau nazale la puii de bibilică de o zi. Manifestările clinice au constat în apariţia unui sindrom respirator, însoţit de leziuni grave ale pancreasului. În pancreas s-a semnalat prezenţa unor focare de necroză şi incluzii intranucleare eozinofilice (13).

Cazuri de pancreatită necrotică şi ulcere în stomacul muscular au fost descrise şi la puii de găină şi au fost asociate etiologic cu prezenţa anumitor serotipuri de adenovirusuri aviare (51).

În crescătoriile de struţi, infecţiile cu adenovirusuri aviare au fost asociate cu semne clinice diverse, prezenţa unor pancreatite şi scăderi ale procentului de ecloziune. Pot fi afectaţi şi struţii imaturi (25).

La porumbei pot să apară infecţii produse de adenovirusul specific (*Pigeon adenovirus*), specie

virală care încă nu a fost recunoscută oficial. Infecția cu adenovirusul specific, la porumbeii tineri, produce hepatită cu corpi incluzionali, iar la porumbeii adulți infecția evoluează asimptomatic, dar produce scăderea răspunsului imun după vaccinarea contra bolii de Newcastle (89). De la porumbei au mai fost izolate din leziuni necrotice hepatice tulpini adenovirale aviare, care au fost încadrate pe baza examenului serologic, în serotipul 4 de adenovirus aviar (32). Cercetătorii japonezi (79) au izolat serotipul 2 de adenovirus aviar de la porumbeii care prezentau hepatită cu corpi incluzionali. Inoculat la pui de găină, acest serotip a produs hepatită cu corpi incluzionali şi leziuni grave de pancreatită.

Profilaxia infecțiilor cu aviadenovirusuri

Pentru diversitatea tipurilor de infecții cu aviadenovirusuri, până în prezent nu există metode şi mijloace de imunoprofilaxie.

Măsurile de prevenire şi/sau reducere a incidenței acestor infecții vizează diminuarea sau excluderea pe cât posibil a unor factori de potențare, reprezentați în principal de agenții virali cu efect imunosupresor (virusul bursitei infecțioase, virusul anemiei infecțioase aviare, virusul bolii Marek, virusul leucozelor etc.). Se mai recomandă asigurarea unor condiții optime de creştere, exploatare şi nutriție, precum şi aplicarea corectă şi exigentă a programelor de biosecuritate.

1.3. BOLI PRODUSE DE VIRUSURI ÎNCADRATE ÎN GENUL *ATADENOVIRUS*

O. Sicoe, V. Herman

1.3.1. SINDROMUL SCĂDERII OUATULUI

(Egg Drop Syndrome-76, EDS-76, Egg Soft Syndrome, ESS – engl.; *Adenovirusbedingte Gestörte Legeleistung beim Haushuhn* – germ.; *Le Syndrome de la Chute de Ponte* – fr.*)*

O. Sicoe, V. Herman

Genul *Atadenovirus* cuprinde virusuri implicate în etiologia unor boli la păsări, mamifere şi şerpi (tabelul 1).

Sindromul scăderii ouatului numit şi **sindromul oului moale**, este o infecție produsă de un adenovirus, care din punct de vedere taxonomic aparține familiei *Adenoviridae* – genul *Atadenovirus* (7).

Este frecvent întâlnit în efectivele de găini ouătoare şi se caracterizează prin scăderi ale producției de ouă, deprecierea calității cojii ouălor, cu o mai mare frecvență în prima parte a curbei de ouat.

Scăderea producției de ouă şi deprecierea calității oului sunt consecința directă a leziunilor produse de virus, în celulele epiteliale ale mucoasei oviductului (istm), precum şi a glandelor localizate în acest segment. Ca urmare, apare o deficiență pronunțată în secreția sărurilor de calciu, magneziu, fosfor, mangan, potasiu şi sodiu, care alcătuiesc coaja oului. Aceste săruri impregnează membranele cochilifere şi sunt responsabile de consistența şi grosimea cojii oului. Urmările acestui efect sunt apariția de ouă cu coaja depigmentată, subțire, friabilă şi, cel mai frecvent, a ouălor lipsite de coajă.

Este de reținut faptul că infecția nu afectează procesul biologic de ovogeneză, scăderea drastică a producției de ouă fiind consecința directă a deprecierii cojii (ouă în pieliță), care se pierd în aşternut sau cad pe jos, printre ochiurile plaselor de sârmă ale bateriei.

Istoric

Prima semnalare a infecției a fost făcută în ferme de găini ouătoare în Olanda în anul 1976, de către **Van Eck şi col.** (87). Supuse examenelor serologice, aceste efective de păsări aveau în ser anticorpi imunoprecipitanți antiadenovirus. Ulterior, studii serologice au fost făcute de **McFerran şi col**., care dealtfel au reuşit (în anul 1978) pentru prima dată să izoleze şi să caracterizeze agentul etiologic, ce s-a dovedit a fi un adenovirus cu proprietăți hemaglutinante. Cu acest virus a putut fi realizată în premieră reproducerea pe cale experimentală a infecției (46).

S-a considerat că boala a fost introdusă la găini printr-un vaccin contaminat, preparat pe ouă convenționale de rață.

Răspândire geografică şi importanță economică

După anul 1978 boala s-a răspândit mult, fiind semnalată şi în Australia, Belgia, China,

Franţa, Marea Britanie, Ungaria, India, Israel, Italia, Japonia, Irlanda de Nord, Singapore, Africa de Sud, Taiwan şi în câteva ţări din America de Sud (95). Practic, infecţia (dovedită de prezenţa anticorpilor în sânge) s-a răspândit continuu, astăzi fiind semnalată în ferme de găini ouătoare din întreaga lume.

În România, confirmarea infecţiei a fost făcută, pe baza examenelor serologice, pentru prima dată deja în anul 1978, la efectivele de găini ouătoare Rhode–Island (Roso), în cadrul fostului laborator de patologie aviară Clinceni al Centralei Avicole. Acest lucru a fost posibil graţie sprijinului direct primit din partea Dr. Meullmans – virusolog la Institutul Regal de Medicină Veterinară din Bruxelles–Belgia.

Odată cu producerea şi comercializarea vaccinurilor inactivate şi oleate, vaccinarea contra EDS-76 a fost practicată şi generalizată aproape în toate ţările cu avicultură dezvoltată. În România, vaccinul a fost produs şi comercializat pentru prima dată începând cu anul 1978, de către LVTA, actualul ROMVAC CO SA.

Sindromul scăderii ouatului trebuie considerat şi evaluat drept o infecţie cu repercursiuni economice negative importante, în fermele de găini ouătoare. Astfel, pierderile în producţia de ouă pot fi de 10-16 buc./pasăre. În cazuistica din ţara noastră au fost şi situaţii în care pierderile de producţie au fost de 20-24 buc. ouă/pasăre (observaţii personale nepublicate).

Etiologie

Agentul etiologic este *Duck adenovirus A* tipul 1 *(Egg drop syndrome virus-EDSV)* cunoscut ca „adenovirusul raţei", un virus încadrat în genul *Atadenovirus*. Are dimensiuni de 76-80 nm. Genomul viral conţine ADN, cu o greutate moleculară relativ mică, de $22,6x10^6$ daltoni, comparativ cu greutatea moleculară a altor adenovirusuri, *Fowl adenovirus A*-serotipul 1 tulpina Phelps are $28,9x10^6$ daltoni (13, 93).

Virionul are un antigen comun cu alte adenovirusuri aviare (tulpina Phelps), a fost pus în evidenţă prin seroneutralizare şi inhibohemaglutinare. Virionul este capabil de a induce în infecţiile experimentale scăderea producţiei de ouă şi deprecierea calităţii cojii oului.

Virusul EDS-76 se multiplică în nucleul celulelor gazdă şi produce efect citopatic (incluzii intranucleare). Aceste microleziuni sunt cantonate predilect în celulele epiteliului mucoasei celor două segmente ale oviductului (în infundibulum şi în istm), precum şi în celulele glandelor tubulare, care secretă coaja oului. Incluziile intranucleare sunt depistate şi în celulele epiteliului mucoasei nazale.

Virusul este unic din punct de vedere antigenic, pasarea şi adaptarea lui de la raţă pe o gazdă heteroloagă (găina) s-a realizat probabil prin contact direct sau indirect între cele două specii. Nu este exclusă nici transmiterea lui de la raţă la găină, prin vaccinuri vii contaminate.

În baza cercetărilor de genetică moleculară (PCR), tulpinile de adenovirusul raţei (*Duck adenovirus A)*, care au fost izolate şi luate în studiu, au fost încadrate în trei genotipuri. Primul genotip include toate tulpinile de virus al sindromului scăderii ouatului, izolate exclusiv de la găini, din Europa. Al doilea genotip include tulpinile virale izolate în Marea Britanie exclusiv de la raţe. Cel de-al treilea genotip include o singură tulpină de virus, izolată în Australia (13).

Virusul EDS-76 poate fi izolat şi multiplicat pe culturi celulare sau embrioni de raţă sau gâscă, dar nu şi pe embrioni de găină. Se poate multiplica însă pe culturi celulare preparate din hepatocite de embrioni de găină.

Din punct de vedere al evaluării patogenităţii (patotipului), toate tulpinile de virus EDS-76 izolate şi studiate au prezentat acelaşi grad de patogenitate.

Tulpinile de adenovirusuri izolate atât de la raţe, cât şi de la găini, în diverse ţări din Europa, şi-au dovedit capacitatea de a reproduce în condiţii experimentale sindromul scăderii ouatului.

Caractere epidemiologice

Infecţia naturală este caracterizată prin scăderi ale producţiei de ouă şi prin deprecierea calităţii cojii oului. Este întâlnită numai în ferme cu găini ouătoare şi în crescătoriile de prepeliţe. Deşi aceste manifestări clinice au fost semnalate numai la cele două specii, există posibilitatea ca manifestările clinice să fie prezente şi în crescătoriile de raţe şi gâşte domestice (13). Cu toate că virusul a fost izolat de la raţe domestice

sănătoase şi bolnave, nu a fost posibilă reproducerea experimentală a infecției la această specie. Prin monitorizări serologice frecvente, efectuate în ferme de rață şi gâscă, a putut fi pusă în evidență prezența anticorpilor specifici antivirus EDS-76. Tulpini de virus, identice cu virusul EDS-76, au fost izolate din efective de rațe cu manifestări diareice severe, care prezentau scăderi ale producției de ouă şi deprecierea cojii oului. În urma infecțiilor experimentale cu virus EDS, efectuate la curci şi fazani, a putut fi reprodus sindromul scăderii ouatului, dar în condiții naturale, la aceste specii, nu au fost semnalate manifestări clinice de EDS, tipice găinilor şi prepelițelor.

Găinile ouătoare sunt receptive la boală indiferent de vârstă. Se recunoaşte, de asemenea, influența susceptibilității genetice în această boală. Găinile din rasele Rhode-Island, Rock şi Cornish, care produc ouă cu coajă pigmentată, sunt mult mai susceptibile. În general, păsările din rasa Leghorn care produc ouă cu coaja albă, sunt refractare la infecție. Gena responsabilă de culoarea cojii oului este în egală măsură responsabilă şi de gradul de susceptibilitate la infecția naturală. Susceptibilitatea genetică față de alte 11 serotipuri de adenovirusuri izolate de la găini şi două serotipuri izolate de la curci, nu a putut fi demonstrată.

Transmiterea bolii se poate realiza atât pe cale verticală, cât şi pe cale orizontală. Principala cale de transmitere a infecției este calea verticală (de la matcă la progeni), virusul rămânând în stare latentă în organismul păsării infectate până la maturitatea sexuală şi atingerea vârfului de ouat. În transmiterea orizontală sursa principală de contaminare este reprezentată de fecalele infectate, provenite de la acei indivizi care au fost deja infectați *in ovo*, sau de la indivizi care au trecut prin boală. Fecalele se contaminează prin intermediul mucusului care este expulzat din oviduct şi care conține o mare cantitate de virus. Perioada în care este eliminată cea mai mare cantitate de virus infectant, coincide cu perioada în care apar manifestările clinice ale acestui sindrom (scăderea ouatului, apariția ouălor cu defecte de coajă sau a ouălor în pieliță). Totuşi, această cale de propagare a infecției este relativ redusă şi intermitentă.

Fecalele păsărilor infectate *in ovo* pot contamina furajele, echipamentele tehnologice sau alți vectori biologici şi astfel infecția poate fi propagată orizontal, de la aceste efective spre alte ferme, la alte efective, necontaminate şi susceptibile (13).

Propagarea infecției pe cale orizontală în general se realizează lent, într-o perioadă de timp relativ lungă, apreciată la aproximativ 11 săptămâni. Această perioadă poate fi, însă, influențată de sistemul de creştere şi exploatare a găinilor ouătoare. Astfel, în cazul păsărilor ținute pe aşternut, propagarea infecției pe cale orizontală se realizează într-un interval de timp relativ scurt comparativ cu păsările crescute în baterii. Explicația constă în faptul că, la păsările crescute pe aşternut, ingerarea ouălor infectate cu coaja moale, sau a furajelor contaminate cu fecale provenite de la păsări bolnave, de către păsările susceptibile, se realizează mult mai uşor decât în cazul celor crescute în baterii.

În anumite zone geografice, sursele principale de infecție şi de diseminare ale acesteia sunt reprezentate de "gazdele primare ale virusului" - palmipedele domestice sau sălbatice. Acestea, prin dejecții, pot contamina furajul sau apa. În țări cum ar fi Marea Britanie şi Olanda a fost demonstrat faptul că principala sursă de infecție este reprezentată de către palmipede.

Patogeneză

Mecanismele prin care infecția se propagă în efectivele de găini ouătoare precum şi cele de etiopatogeneză sunt complexe.

Din focarele de infecție apărute în efectivele de părinți, infecția se poate transmite exclusiv pe cale verticală, la progeni. În general, rata de transmitere a infecției, pe această cale, este relativ redusă. Păsările (pui de o zi) care provin din ouă infectate, împrăştie ulterior, în perioada de creştere, infecția pe cale orizontală şi la ceilalți subiecți, care provin din ouă neinfectate (13).

Contaminarea progenilor pe cale orizontală are câteva particularități, care merită să fie reținute. Puii care provin din ouă infectate, cantonează virusul în organism o perioadă de timp în stare latentă, multiplicarea masivă a acestuia şi implicit excreția virusului, predominant pe cale digestivă (prin fecale), realizându-se în perioada maturității sexuale şi

atingerii vârfului de ouat. Trecerea din faza de latență în faza de multiplicare exponențială a virusului (viremie) este strâns legată de "starea de hiperestrogenie" odată cu atingerea maturității sexuale. Acest aspect este confirmat şi de monitorizările serologice pe efectivele de păsări cunoscute ca fiind contaminate *in ovo* şi nevaccinate. În aceste efective seroconversia apare cel mai devreme în prima fază a perioadei de ouat, aproximativ atunci când efectivele înregistrează un procent de ouat de 50%.

Experimental, prin reproducerea infecțiilor pe cale digestivă, în laborator, au fost studiate mecanismele de etiopatogeneză în acest sindrom. După infecția pe "cale orală" a găinilor s-a constatat că virusul se localizează şi multiplică, inițial, la nivelul mucoasei nazale (13). De la nivelul acestui prim sediu al multiplicări, în decursul a 3-4 zile, virusul propagat prin sânge şi lichide extracelulare este vehiculat şi se multiplică în țesuturile limfoide, fiind apoi cantonat în principal în timus şi splină şi în egală măsură şi în celulele epiteliale ale mucoasei oviductului (în infundibulum). La 7-20 zile după momentul realizării infecției, virusul se multiplică masiv în celulele glandelor care secretă coaja oului. Aici se constată un proces inflamator sever, care blochează activitatea glandei, în special sub raportul secreției de carbonat de calciu, care intră în structura solidă a cojii oului.

O deosebire esențială între virusul EDS-76 şi alte adenovirusuri aviare, constă în faptul că virusul EDS-76 nu se multiplică în celulele epiteliale ale tractusului digestiv. Prezența virusului în fecale se explică numai prin contaminarea acestora cu mucusul infectat, provenit din oviduct (13).

Tabloul clinic

Studii experimentale efectuate de diverşi cercetători, relevă faptul că perioada de incubație a infecției variază, în transmiterea orizontală, între 7-17 zile (13).

Primele manifestări clinice observabile sunt: depigmentarea cojii oului, ulterior aceasta se subțiază foarte mult, pentru ca în final ouăle să fie eliminate complet lipsite de coajă (ouă în pieliță). Pierderile de producție se datorează în principal spargerii ouălor în baterii sau pe aşternut. Procesul de ovogeneză, pe perioada de evoluție a infecției, nu este afectat. Se mai pot observa ouă de talie mică şi cu albuş apos.

După ce efectivele de păsări depăşesc perioada de evoluție clinică, care durează aproximativ 4-10 săptămâni, producția de ouă revine la normal (13).

Scăderea procentului de ouat pe perioada de evoluție a bolii poate fi de până la 40%. În focarele naturale de infecție, pe perioada de evoluție sunt înregistrate de regulă pierderi de 10-16 ouă/găină. Într-un focar de EDS-76 apărut în 1994 pe efectivele de găini din rasa Roso, au fost înregistrate pierderi de 24 ouă/găină/pe ciclu de ouat (observații personale nepublicate).

Boala este cel mai frecvent întâlnită la găini ouătoare tinere (între 22-30 săptămâni). De obicei boala debutează odată cu intrarea în ouat, când păsările ating nivelul de ouat de 50% şi se extinde până în momentul atingerii vârfului de ouat (13).

Vârsta apariției frecvente a acestui sindrom precum şi durata şi severitatea evoluției sunt influențate de câțiva factori şi anume:

- Dacă păsările au fost infectate pe cale verticală *in ovo*, la vârsta maturității sexuale, acestea pot să nu manifeste sindromul scăderii ouatului, dar vor produce, pe întreaga perioadă de ouat, ouă mici (13).
- Dacă păsările se infectează pe cale orizontală, în perioada de creştere manifestările clinice vor fi diverse şi se vor caracteriza printr-o intrare tardivă la ouat şi neatingerea performanțelor de ouat, corespunzător potențialului genetic al rasei sau liniei. Aceste manifestări atipice sunt consecința probabilă a influenței prezenței anticorpilor serici, cu rol protector, care stopează multiplicarea virusului şi reduc difuzarea lui pe cale orizontală, între subiecții din efectivul de găini ouătoare.

Alte simptome clinice majore nu sunt decelabile. O observație clinică foarte atentă în perioada de evoluție, ar putea eventual surprinde o uşoară stare de indispoziție şi inapetență. O creştere a cantității de mucus, în cloaca păsărilor afectate, ca urmare a scurgerii acestuia din oviductul inflamat, este prezentă, dar mai greu de sesizat.

Tabloul morfopatologic

Modificările anatomopatologice sunt cantonate exclusiv la nivelul aparatului de reproducție, sunt polimorfe şi puțin sugestive pentru diagnosticul anatomopatologic.

Ovarele pot fi slab dezvoltate şi flasce. Se poate remarca edemul mucoasei oviductului, prezența unui exsudat inflamator în special în segmentul uterin în care sunt situate glandele secretorii, responsabile de secreția cojii oului. Aceste aspecte pot fi sesizate numai în faza de debut a infecției.

Leziunile histologice pe care le induce virusul în țesuturile de elecție sunt în general mai concludente, sediul acestora fiind glandele secretorii din mucoasa uterină. La circa 7 zile după infecția naturală sau experimentală pot fi depistate în nucleul celulelor secretorii incluziile intranucleare. După acest interval de timp sunt sesizate procese de necroză celulară şi descuamare. Pot fi sesizate şi procese inflamatorii în mucoasa oviductului (în istm şi uterus) care constau în infiltrații cu celule plasmatice (plasmocite, macrofage şi limfocite), în special în "lamina proprie" a epiteliului mucoasei oviductului (13).

Diagnostic

Manifestările clinice traduse prin scăderi ale producției de ouă, apariția ouălor depigmentate, cu coajă subțire şi în special al ouălor în pieliță, nu permit decât elaborarea unui diagnostic de prezumție.

Confirmarea acestuia trebuie făcută obligatoriu prin examene de laborator. Diagnosticul de laborator se realizează prin izolarea şi identificarea virusului EDS-76, care este cantonat în diverse organe şi țesuturi. Izolarea nu este facilă, din cauza faptului că în unele efective pot lipsi semnele clinice oarecum specifice, pe de o parte, iar pe de altă parte din cauza difuzibilității relativ reduse a infecției, pe cale orizontală. Aceste aspecte îngreunează selectarea păsărilor ce trebuiesc examinate virusologic (pentru izolarea virusului sau pentru examinare serologică).

Trebuie pornit de la premisa generală, că ouăle cu defecte de coajă sau fără coajă, obținute în perioada de evoluție, conțin cea mai mare cantitate de virus infectant (13). Aceste ouă pot fi folosite, drept sursă de material infecțios. Cu aceste ouă pot fi hrănite păsări SPF (libere de infecția cu adenovirusuri) adulte şi ouătoare. Astfel putem reproduce infecția pe cale experimentală. În momentul în care păsările SPF infectate încep să producă ouă cu coajă anormală, se sacrifică. Sunt apoi prelevate porțiuni de țesut din diverse segmente anatomice ale oviductului (de preferat uterus). Filtratul obținut din trituratul acestora poate fi inoculat pe diverse substraturi de cultură: ouă embrionate de rață sau gâscă în vârstă de 12 zile, embriofibroblaste, hepatocite sau culturi celulare renale de embrioni de rață sau gâscă. Efectivele de rață sau gâscă donatoare de ouă embrionate trebuie să fie atestate ca fiind libere de infecții cu virusul EDS-76.

Multiplicarea virusului pe ouă embrionate induce mortalitate embrionară, în timp ce multiplicarea pe culturi celulare induce un efect citopatic tradus prin prezența de incluzii intranucleare în hepatocite sau nefrocite. Activitatea hemaglutinantă a virusului poate fi pusă în evidență utilizând lichidele embrionare sau lichidele extracelulare ale culturilor celulare pe care a fost cultivat virusul. Etapa specifică a diagnosticului este reprezentată de inhibarea efectului de hemaglutinare asupra unei suspensii de eritrocite de găini 0,8%, cu un monoser specific antivirus EDS-76.

Pentru izolarea virusului pe culturi celulare pot fi folosite şi substraturi celulare reprezentate de hepatocite de embrioni de pui de găină, dar nu şi embriofibroblaste sau embrioni de găină.

În scopul efectuării diagnosticului serologic, pot fi folosite diverse tehnici :

- tehnica inhibohemaglutinării (IHA);
- tehnica imunoenzimatică (ELISA);
- tehnici de seroneutralizare ale virusului pe ouă embrionate de palmipede sau pe culturi celulare;
- tehnica dublei imunodifuzii.

Cea mai frecvent folosită tehnică este tehnica inhibohemaglutinării (IHA). Antigenul folosit în această tehnică se prepară pe ouă embrionate de rață sau pe culturi celulare de hepatocite sau nefrocite de embrioni de palmipede (84).

Profilaxie şi combatere

Fiind o infecție cu etiologie virală, sindromul

scăderii ouatului nu beneficiază de tratament medicamentos.

În scopul prevenirii apariţiei bolii este necesară aplicarea în practică a măsurilor de profilaxie generală şi specifică.

Un prim set de măsuri, avându-se în vedere principala sursă de infecţie şi modul preponderent de transmitere a infecţiei, vizează obţinerea şi menţinerea statusului de indemnitate a efectivelor parentale (linii pure, bunici, părinţi), la acest tip de infecţie.

În anumite situaţii este necesar să fie aplicate programe de eradicare a infecţiei în efectivele parentale. În unele ţări, cum ar fi Anglia sau Irlanda de Nord, acestea au fost aplicate cu bune rezultate.

Strategiile ce trebuiesc aplicate în cadrul unor programe de eradicare, vizează mai multe obiective şi aspecte.

În primul rând trebuie ţinut cont de faptul că efectivele parentale se pot infecta de timpuriu fie *in ovo*, fie în perioada de creştere (tineret). În multe situaţii efectivele sunt seropozitive. Acest aspect este determinat de faptul că virusul, cantonat la nivelul diverselor organe sau ţesuturi, persistă în stare latentă. Virusul este reactivat şi multiplicarea lui în organismul păsării induce viremie numai la maturitatea sexuală şi intrarea în ouat. Din acest considerent, programele de eradicare trebuiesc începute pe loturi matcă cu vârste mai mari de 40 săptămâni. În situaţia în care, în perioada de vârstă cuprinsă între 20-40 săptămâni, aceste păsări au avut scăderi de producţie şi au produs ouă cu defecte de coajă sau au fost depistate în urma monitorizărilor serologice ca fiind seropozitive, se procedează astfel :

- ouăle obţinute de la efectivele matcă în vârstă de peste 40 de săptămâni, vor fi introduse la incubat în partide mici;
- puii proveniţi din aceste ecloziuni, în loturi de circa 100 de subiecţi, vor fi introduşi separat la creştere, în compartimente diferite;
- ulterior, aceste efective vor fi monitorizate prin examene serologice (tehnica IHA) începând cu vârsta de 6 săptămâni şi apoi la intervale regulate de 6 săptămâni, până la atingerea vârstei de 18-20 săptămâni. Dacă în aceste loturi mici sunt depistate păsări seropozitive, întregul lot este eliminat de la reproducţie. Controlul serologic va fi extins şi la subiecţii din boxele învecinate. În situaţia în care loturile monitorizate vor fi seronegative, la controalele succesive până la vârsta de 40 săptămâni, le putem considera ca efective parentale, respectiv pot primi statutul de "liber la infecţia cu virusul EDS-76". Aceste efective pot fi folosite apoi la reproducţie fără nici o restricţie de ordin sanitar veterinar (13).

Metoda de eradicare este extrem de complexă şi costisitoare. Din aceste considerente, cele mai utilizate mijloace de prevenire a sindromului, sunt cele bazate pe imunoprofilaxie (inclusiv în ţara noastră).

În urma infecţiilor naturale sau experimentale păsările dezvoltă imunitate. Componenta esenţială a imunităţii în acest tip de infecţie este componenta umorală. Imunitatea de tip mediat-celular pare a fi mai puţin importantă.

În funcţie de intervalul de timp scurs din momentul realizării infecţiei, în sângele păsărilor apar şi pot fi detectaţi prin tehnici diverse de laborator, diverse tipuri de anticorpi (neutralizanţi, inhibohemaglutinanţi, precipitanţi) care pot fi evidenţiaţi şi cuantificaţi prin diverse metode şi tehnici de laborator (IHA, IF, ELISA, ID şi SN pe culturi celulare).

În practica curentă, în majoritatea laboratoarelor din lume, în scopul monitorizării statusului imun indus prin infecţii naturale şi/sau prin vaccinare, este folosită tehnica inhibohemaglutinării.

Titrurile maxime de anticorpi serici în cazul infecţiilor naturale sunt obţinute după 4-5 săptămâni de la infecţie.

În general, anticorpii neutralizanţi şi inhibohemaglutinanţi, apar după aproximativ 5 zile din momentul realizării infecţiei şi persistă în sângele păsărilor o perioadă relativ lungă. Anticorpii precipitanţi apar în sângele păsărilor, ceva mai târziu, la aproximativ 7 zile de la momentul realizării infecţiei, dar persistenţa lor în serul păsărilor este de scurtă durată.

Păsările infectate excretă virusul EDS-76 şi în cazul prezenţei unui titru crescut de anticorpi în sânge.

Anticorpii umorali sunt transmişi prin vitelus de la efectivele matcă la progenii acestora. Timpul de înjumătăţire a anticorpilor vitelini este de 3 zile. În general titrurile anticorpilor vitelini transferaţi puilor de o zi pot fi foarte mari, media

geometrică a titrurilor anticorpilor situându-se undeva între 1:64 şi 1:512 (13).

Studiile serologice efectuate în diverse ţări, pe efective de găini ouătoare, relevă faptul că nu toate păsările infectate dintr-un lot dezvoltă anticorpi, aspect ce nu a putut fi explicat până în prezent.

Totodată s-a constatat că efectivele de păsări care au fost seropozitive, în urma monitorizărilor serologice din perioada de creştere, nu au fost afectate de acest sindrom la maturitate sexuală şi în perioada ouatului.

Vaccinarea păsărilor destinate reproducţiei sau pentru producţia de ouă consum, se practică în jurul vârstei de 14-16 săptămâni, cu circa 3 săptămâni anterior intrării în ouat (31).

Pentru această boală sunt preparate şi folosite numai vaccinuri inactivate şi adjuvantate cu adjuvant uleios. Vaccinurile pot fi monovalente (numai pentru EDS-76) sau polivalente (30). Vaccinurile polivalente pot avea înglobate, în masa antigenică, diferite antigene cum ar fi cele pentru bronşita infecţioasă, boala de Gumboro, boala de Newcastle (9, 30, 49). Dacă în adjuvantul uleios, din compoziţia vaccinului, intră şi vitamina E, răspunsul imun este mai rapid şi titrul de anticorpi este mai înalt, comparativ cu loturile imunizate cu vaccin care nu avea vitamina E în compoziţie (27).

După vaccinare, anticorpii serici pot fi depistaţi, cel mai timpuriu, la 7 zile după administrarea vaccinului, dar titrurile maxime sunt atinse la circa 2-5 săptămâni după vaccinare. Durata imunităţii este de cel puţin un an. În cazul în care păsările ouătoare sunt exploatate într-un singur ciclu de ouat, nu sunt necesare vaccinări de rapel. Vaccinarea de rapel va fi aplicată numai în cazul năpârlirii efectivelor, în scopul exploatării lor pentru un al doilea ciclu de ouat.

Titrurile de anticorpi inhibohemaglutinanţi la păsările vaccinate profilactic şi care în prealabil nu au fost infectate cu tulpini din teren variază între 1:256 şi 1:512 (2).

Păsările care nu au fost vaccinate corespunzător, sau care au fost infectate în fazele timpurii ale creşterii, dezvoltă în general titruri mici şi neuniforme şi sunt excretoare de virus.

La efectivele nevaccinate şi infectate cu tulpini de teren, titrurile de anticorpi IHA sunt mult mai mari, ultima diluţie de inhibare a hemaglutinării situându-se între 1:4096 şi 1:16384 (2).

1.3.2. PNEUMOENTERITA CU ADENOVIRUS BOVIN

(Pneumoenteritis – engl.; *Adenovirusbedingte Respiratorisch-Enterale, Erkrankung des Kalbes* – germ.*)*

V. Herman

Este o boală infectocontagioasă produsă de adenovirusuri bovine încadrate în genul *Atadenovirus*, manifestată clinic prin febră bifazică, însoţită de tulburări respiratorii şi digestive, iar morfopatologic prin leziuni de bronhopneumonie şi enterită catarală.

Istoric

Boala este cunoscută încă de la mijlocul secolului al XX-lea fiind descrisă iniţial în America (**Muranyi** 1951), apoi în ţările Europei (fiind mai bine studiată în Ungaria, de **Bartha şi col**., unde se aprecia că, această infecţie este răspunzătoare de 50% din virozele respiratorii ale viţeilor) şi în Australia (47, 54). La noi în ţară primele studii în vederea diagnosticării bolii au fost efectuate de **Coman**, în 1971. Deşi boala a cunoscut o largă răspândire în toate ţările lumii, se pare că, în ultimul timp, a mai pierdut din importanţă, fapt dedus din aceea că marile firme producătoare de vaccinuri pentru virozele entero-pulmonare ale tineretului taurin, nu mai includ, întotdeauna, acest antigen în compoziţia vaccinurilor comerciale.

Etiologie

În producerea bolii sunt incriminate două specii de adenovirus bovin: *Bovin adenovirus D* (serotipurile 4, 5, 6 şi 8) şi *Bovin adenovirus E* (serotipul 7) ambele sunt incadrate în genul *Atadenovirus*. Se consideră că numai serotipurile de adenovirus bovin aparţinătoare acestui gen sunt răspunzătoare de pneumoenterita viţeilor, deoarece experimental reproducerea bolii s-a putut realiza numai cu aceste serotipuri şi nu cu cele din genul *Mastadenovirus*.

Adenovirusurile bovine încadrate în genul *Atadenovirus* se caracterizează prin aceea că posedă un antigen specific de gen şi că se cultivă numai pe culturi testiculare de viţel, pe care produc efect citopatic după 7-12 zile, de la inoculare. Efectul citopatic constă în fenomene

de rotunjire celulară, condensări citoplasmatice şi apariţia de incluzii intranucleare multiple.

Caracteristicile morfologice ale adenovirusurilor bovine încadrate în genul *Atadenovirus* sunt similare adenovirusurilor bovine încadrate în genul *Mastadenovirus*.

Caractere epidemiologice

Atunci când boala apare ca focar primar, sunt receptive toate bovinele, indiferent de vârstă. În focarele vechi de boală mai sunt receptivi doar viţeii în vârstă de 1-4 luni, receptivitatea maximă având-o viţeii de 6-8 săptămâni.

Sursele primare de infecţie sunt animalele bolnave care în perioadele febrile ale bolii elimină virusul prin toate secreţiile şi excreţiile organismului. După trecerea prin boală viţeii vindecaţi rămân purtători şi eliminatori de virus prin urină până la 10 săptămâni, uneori chiar mai mult (54).

Sursele secundare de infecţie sunt furajele, apa, aşternutul, adăposturile, padocurile şi păşunile contaminate. Ele pot avea un rol important în transmiterea bolii, deoarece virusul este rezistent la acţiunea factorilor fizico-chimici din mediul extern.

Căile de infecţie sunt calea respiratorie şi digestivă, viţeii contaminându-se fie prin contactul direct cu animalele bolnave sau eliminatoare de virus, fie indirect, prin intermediul surselor secundare.

În declanşarea bolii un rol important îl au factorii favorizanţi (reprezentaţi de supraaglomerarea din adăposturi, microclimatul necorespunzător, alimentaţia deficitară etc.), care contribuie şi la creşterea pierderilor economice datorate acestei boli. Dat fiind rolul crescut al factorilor favorizanţi în declanşarea bolii, pneumoenterita poate îmbrăca un caracter sezonier, având incidenţă crescută în sezoanele reci şi umede, când intervenţia factorilor favorizanţi este mai accentuată (5).

Odată declanşată boala într-o colectivitate de bovine, aceasta se răspândeşte cu repeziciune, difuzibilitatea fiind ridicată, astfel că, într-o perioadă scurtă de timp, toate animalele trec prin boală. Viţeii născuţi ulterior, din mame care au trecut prin boală, sunt protejaţi de anticorpii colostrali, pe parcursul primelor 3-4 săptămâni de viaţă. Trecerea prin boală este urmată de starea de portaj, fapt care face ca în pneumoenterită boala să aibă tendinţa de permanentizare, astfel că, în timp, vor exprima clinic boala numai viţeii având vârsta de 6-8 săptămâni, care nu mai beneficiază de imunitatea maternală, sau viţeii nou-introduşi în efectiv, proveniţi din ferme indemne.

Răspândirea geografică, în timp, a serotipurilor de adenovirus bovin, suferă modificări. În Ungaria, iniţial a dominat serotipul 4, care a fost înlocuit apoi de serotipul 5 şi 8. În Austria, iniţial s-a izolat serotipul 7, care ulterior a fost înlocuit de serotipul 6 (88).

Patogeneză

Pătruns în organism pe cale respiratorie sau digestivă, virusul se multiplică la poarta de intrare, trece în sânge producând viremie, fiind astfel vehiculat în tot organismul, după care se localizează în celulele epiteliale ale mucoasei aparatului digestiv şi/sau respirator, dar şi în rinichi, de unde virusul se elimină cu intermitenţă pe durata a cel puţin 10 săptămâni.

Tabloul clinic

După o perioadă de incubaţie de 7 zile boala poate să se exprime fie printr-o **formă clinic manifestă**, fie ca **infecţie asimptomatică**.

Forma clinic manifestă are evoluţie **acută,** parcurgând două faze. *În prima fază* se constată febră, abatere, inapetenţă, jetaj, conjunctivită seromucoasă, uneori diaree şi tulburări respiratorii (dispnee, tuse umedă, dureroasă), boala terminându-se prin vindecare în decurs de o săptămână.

La o parte din animalele aparent vindecate, după 2-3 săptămâni apare *al doilea puseu febril* (febră bifazică) însoţit de înrăutăţirea stării generale şi apariţia tulburărilor respiratorii, manifestate prin semne de bronhopneumonie cu tuse uscată şi dureroasă. Se mai poate constata: hipersecreţie lacrimală care duce la aglutinarea perilor de pe faţă, situaţi decliv unghiului nazal al ochiului; respiraţie dispneică cu cianoza mucoaselor; enterită manifestată prin diaree şi meteorism; înroşirea tegumentului botului. Durata semnelor clinice după declanşarea celui de-al doilea puseu febril (în a doua fază a bolii) este de 10-20 de zile, finalul bolii fiind fie sacrificarea de necesitate, în 50% din cazuri, fie

moartea a 10% din animalele care au trecut în faza a doua a bolii (54).

La bovine a mai fost descris **sindromul vițelului slăbit** („weak calf syndrome"), răspândit în statele Idaho şi Montana din SUA, în a cărui etiologie a fost incriminat serotipul 5 de adenovirus bovin. Sindromul este caracterizat prin naşterea de viței foarte slabi, adinamici, cu poliartrită şi diaree. La examenul necropsic aceştia prezintă hemoragii subcutane, mai ales în regiunea articulară şi prezența de sânge sau fibrină în lichidul sinovial, din care virusul poate fi izolat. Finalul sindromului este moartea în 80% din cazurile netratate. Prin infecții experimentale pe cale intravenoasă cu serotipul 5 de adenovirus bovin (izolat de la un viței cu această afecțiune) a putut fi reprodus sindromul, la 9 viței privați de colostru, ceea ce denotă implicarea acestui serotip viral în etiologia sindromul vițelului slăbit (19).

Tabloul morfopatologic

La examenul necropsic, după primul puseu febril, în pulmon se observă focare de atelectazie sau emfizem, până la mărimea unui bob de mazăre. Mucoasa intestinului subțire este edemațiată sau congestionată.

După al doilea puseu febril, leziunile pulmonare se accentuează, la necropsie se constată focare de hepatizație, atelectazie şi emfizem, precum şi pneumonie cataralpurulentă sau crupală. Limfonodurile mediastinale sunt edemațiate.

Histopatologic se constată bronşiolită proliferativă cu necroze epiteliale şi colaps alveolar. Celulele epiteliului bronşic şi celulele din limfonodurile mediastinale pot prezenta incluzii intranucleare. În intestin leziunile sunt de enterită catarală, până la enterită necrotică, fiind mai grave în jurul plăcilor Peyer din ileon. În endoteliul vascular al porțiunii de intestin afectate pot fi prezente incluzii intranucleare, la fel şi în limfonodurile mezenterice.

Diagnostic

Etiologic, boala este greu de suspicionat doar pe baza datelor epidemiologice, clinice şi morfopatologice. Pledează pentru pneumoenterita cu adenovirus vârsta tânără (1-4 luni) şi semnele clinice (în special febra bifazică).

Confirmarea diagnosticului se face prin examen de laborator. Ca probe pentru examenul de laborator se trimit, în funcție de metoda de diagnostic folosită, de la animalele vii, fie fecale, fie secrеții ale mucoaselor capului, pentru examenul virusologic, fie probe de sânge, pentru examenul serologic. De la animalele moarte sau sacrificate de necesitate se recoltează probe din organele cu leziuni şi se expediază ambalate corespunzător, pentru efectuarea examenului virusologic şi histopatologic.

Examenul virusologic presupune izolarea şi identificarea virusului. Izolarea diverselor serotipuri de adenovirus bovin se face, din materialul patologic trimis laboratorului, prin însămânțarea acestuia pe culturi celulare renale bovine sau pe culturi celulare testiculare de origine bovină. Identificarea virusurilor izolate se face după câteva pasaje "oarbe" pe culturi celulare, în baza efectului citopatic şi prin evidențierea incluziilor intranucleare multiple.

Examenul serologic urmăreşte evidențierea anticorpilor postinfecțioşi în dinamică, pe probe de seruri perechi, recoltate la interval de două săptămâni, de la animalele trecute prin boală în urmă cu mai mult de două săptămâni (54). Deoarece bovinele pot prezenta anticorpi colostrali reziduali, pentru diagnosticul serologic al bolii este necesară demonstrarea existenței unei infecții recente, fapt ce face ca titrul anticorpilor la a doua recoltare să fie semnificativ crescut față de titrul de la prima probă recoltată. Se confirmă evoluția bolii în efectivul de animale, dacă creşterile sunt de cel puțin 4 ori. Pentru supravegherea epidemiologică de grup a efectivelor se recomandă efectuarea de teste serologice la 5-10% din animale. Ca metode pentru examenul serologic se folosesc seroprecipitarea în gel de agar şi seroneutralizarea. Testul de seroneutralizare este folosit pentru precizarea serotipului de virus izolat, nu în diagnosticul de rutină.

În diagnosticul bolii mai poate fi folosit şi testul imunoenzimatic, pentru detectarea anticorpilor. Ambele teste (seroprecipitarea în gel de agar şi testul imunoenzimatic) au avantajul expeditivității, dar sunt folosite numai pentru precizarea genului viral (serogrupului) şi nu a serotipului de virus, pentru aceasta fiind necesar testul de seroneutralizare.

Cea mai eficientă metodă de diagnostic este imunofluorescența, cu ser conjugat polivalent, efectuată în scopul evidențierii antigenului viral direct în celulele infectate, prezente în aspiratul de lavaj bronhioalveolar (15).

Se va face ***diagnostic diferențial*** față de *celelalte viroze enteropulmonare ale tineretului taurin*.

Prognosticul vital în general este favorabil, dar cel economic este rezervat, datorită sacrificărilor de necesitate, pe de o parte, iar pe de altă parte, datorită faptului că viței trecuți prin boală pot să rămână în urmă cu dezvoltarea. Dacă intervin complicații bacteriene, prognosticul vital devine grav, viței sfârşind prin moarte sau sacrificare de necesitate.

Profilaxie

Prevenirea apariției bolii se face prin respectarea măsurilor generale de profilaxie, care vizează în principal evitarea introducerii bolii în fermă, respectarea tehnologiilor de creştere pentru tineretul taurin, precum şi evitarea factorilor de stres.

Profilaxia specifică constă în imunizarea vițeilor, fie cu vaccinuri polivalente inactivate (în prezent nu se mai comercializează pe piață), fie cu vaccinuri vii atenuate, mono- sau, preferabil, polivalente.

Vaccinurile inactivate antiadenovirus bovin, folosite până nu de mult, au avantajul că pot fi utilizate încă din prima săptămână de viață a vițelului, imunitatea activă care se instalează în urma administrării lor neinterferând cu anticorpii colostrali, iar la indivizii vaccinați, dacă apare boala, vor face forme curabile (45)

În focarele vechi de boală se vaccinează, cu un vaccin viu, vacile aflate în ultimele două luni de gestație, iar viței proveniți din mame imunizate vor fi vaccinați, tot cu vaccinul viu, la vârsta de 3 şi 10 săptămâni.

Pentru vaccinare se poate folosi vaccinul viu Imuresp-RAP (Pfizer), care conține virusul rinotraheitei infecțioase bovine (tulpina RLB-106 t.s.), adenovirusul bovin tipul 3 (tulpina Eunice t.s.) şi virusul parainfluenței bovine tipul 3 (tulpina RLB 103 t.s.). Vaccinul este preparat prin cultivarea tulpinilor virale mutante pe o linie celulară stabilă bovină. Se comercializează liofilizat. Tulpinile ce constituie acest vaccin sunt mutante de temperatură specifică, care sunt prin aceasta restricționate în multiplicarea lor numai la tractusul respirator anterior. Ca rezultat, vaccinul prezintă caracteristici de siguranță remarcabile, chiar şi la vacile gestante şi conferă o protecție bună cu ajutorul interferonului, a anticorpilor locali şi a celor serici. Administrarea acestui vaccin se face intranazal, în doză de 2 ml, într-o singură nară, la viței în vârstă de peste 3 luni. Viței cu vârsta de până la 3 luni vor fi vaccinați de două ori (la vârsta de 3 şi 10 săptămâni). Vaccinul poate fi administrat la vaci gestante şi la animale deja expuse infecției de teren. Se recomandă revaccinarea anuală (94).

Au fost produse şi vaccinuri care conțin numai hexonele purificate (proteina capsidală) ale adenovirusului bovin serotipul 3, şi care inoculate la iepure şi vițel produc titruri înalte de anticorpi seroneutralizanți (91).

Combatere

Dacă boala a apărut, se vor lua măsuri pentru redresarea factorilor de microclimat şi se va îmbunătăți alimentația.

Cazurile clinice vor fi tratate individual. Vițeilor bolnavi li se poate administra fie ser, fie sânge integral recoltate de la viței sănătoşi trecuți prin boală, cu cel puțin două săptămâni în urmă, deşi rezultatele terapeutice nu sunt întotdeauna satisfăcătoare. Se recomandă tratament simptomatic asociat cu chimioterapice sau antibiotice, pentru prevenirea complicațiilor bacteriene secundare.

La animalele sănătoase din efectivele în care s-a diagnosticat boala se poate încerca imunizarea activă cu vaccinul viu atenuat.

1.3.3. INFECȚIA CU ADENOVIRUS CERVID

V. Herman

Relativ recent a fost descrisă o infecție generalizată gravă la o specie de căprioară (*Odocoileus hemionus*) din California (38),

produsă de un adenovirus specific *(Deer adenovirus)* încadrat în genul *Atadenovirus* (90).

Clinic boala s-a manifestat prin semne de edem pulmonar şi tulburări digestive.

La necropsie s-a constatat edem pulmonar şi eroziuni, ulcerații, hemoragii şi abcese în tubul digestiv. Histopatologic s-au observat vasculite generalizate şi incluzii intranucleare endoteliale.

Diagnosticul de laborator a fost precizat prin imunofluorescență (evidențierea antigenului viral în țesuturi) şi microscopie electronică.

Anticorpii antiadenovirus cervid neutralizează adenovirusul bovin tipul 6, tipul 7 şi adenovirusul caprin tipul 1. Anticorpii antiadenovirus bovin tipul 6 nu neutralizează adenovirusul cervid, dar anticorpii antiadenovirus bovin tipul 7 şi antiadenovirus caprin tipul 1 neutralizează adenovirusul cervid (42).

Alte infecții cu atadenovirusuri

De la şerpi au fost izolate adenovirusuri specifice, care sunt diferite filogenetic de adenovirusurile izolate de la peşti (6).

1.4. BOLI PRODUSE DE VIRUSURI ÎNCADRATE ÎN GENUL *SIADENOVIRUS*

V. Herman, O. Sicoe

1.4.1. ENTERITA HEMORAGICĂ VIRALĂ A CURCILOR

(Hemorrhagic Enteritis of Turkeys – engl.; *Hemorrhagic Enteritis der Truthähne* – germ.; *L'entérite Hémorragique du Dindon* - fr.*)*

Genul *Siadenovirus* include adenovirusuri care produc infecții la păsări, broaşte şi peşti (tabelul 1).

Enterita hemoragică virală a curcilor este o boală infecțioasă virală a puilor de curcă, caracterizată prin stare de abatere, imunodepresie, diaree sanguinolentă şi moarte subită.

Istoric

Enterita hemoragică a curcii a fost semnalată şi descrisă, în crescătoriile de curci din SUA, inițial în anul 1937, de către **Pomeroy şi Fenstermacher** în Minnesota şi mai târziu de către **Gale şi Wyne** în 1957, în Ohio. Ulterior, boala a fost semnalată în multe alte țări ale lumii, cum ar fi Canada, Australia, Israel, precum şi în unele țări din Europa (13).

În prezent boala este răspândită în țările în care curcile sunt crescute în sistem intensiv, producând pagube economice mari prin mortalitate şi prin cheltuieli cu profilaxia.

În România, înainte de 1989, au fost semnalate izbucniri sporadice de enterită hemoragică în fermele de curci, fără ca boala să fi fost declarată în mod oficial (74).

Etiologie

Agentul etiologic este *Turkey adenovirus A*, tipul 3 (adenovirusul enteritei hemoragice a curcilor), un virus încadrat în genul *Siadenovirus*, cu dimensiuni de 70-80 nm, care are simetrie icosaedrică, conține ADN, fiind asemănător morfologic şi înrudit antigenic cu virusul ce produce boala splinei marmorate a fazanului. Poate fi diferențiat de acesta numai cu ajutorul anticorpilor monoclonali.

Virusul este greu cultivabil, multă vreme putând fi întreținut în laborator numai prin inocularea la puii de curcă. Totuşi, în ultima perioadă, s-a reuşit izolarea şi multiplicarea lui prin pasaje seriate pe celule limfoblastoide B de curcă, infectate în prealabil cu virusul bolii lui Marek (linia celulară MDTC – RP16 şi MDTC – RP19). Pe aceste linii celulare s-a reuşit şi cultivarea unor tulpini avirulente, folosite la prepararea unor vaccinuri (48).

Mai recent, Van den Hurk (1990) a folosit cu succes pentru izolarea şi propagarea virusului culturi celulare preparate din leucocitele prezente în sângele periferic, recoltate de la curci SPF (86).

Din punct de vedere antigenic, toate tulpinile de virus izolate de la curci, fazani sau găini sunt unice. În ceea ce priveşte patogenitatea, în natură există tulpini patogene şi tulpini avirulente.

Turkey adenovirus A tipul 3 este implicat şi în etiopatogenia sindromului de splenomegalie la puii broiler de găină sau a splenomegaliei, congestiei şi edemului pulmonar la găinile adulte.

Virusul are rezistenţă mare, mai ales în mediul umed din adăpostul de curci. Îşi păstrează capacitatea infectantă după un tratament termic la 65°C timp de o oră; la 37°C rezistă timp de 4 săptămâni, timp de 6 luni la temperatura de 4°C şi timp de 4 ani congelat la -40°C.

Rezistă la solvenţii lipidici (cloroform, eter etilic), la pH între 3 şi 9, dar este inactivat de soluţia de formaldehidă 0,1%.

Caractere epidemiologice

Singura specie natural receptivă este curca. În infecţia naturală cu virusul enteritei hemoragice a curcilor, boala a apărut iniţial la curci tinere cu vârste cuprinse între 6-11 săptămâni. În ultima vreme boala a fost semnalată, mai frecvent, la curci de 7-9 săptămâni. Puii de curcă în primele două săptămâni de viaţă sunt refractari la infecţie, chiar în absenţa anticorpilor vitelini (73), dar şi datorită protecţiei conferite de anticorpii vitelini, dacă aceştia există. În general, anticorpii vitelini pot conferii protecţie pasivă progenilor până în jurul vârstei de 6 săptămâni.

Sursa principală de infecţie o reprezintă aşternutul contaminat cu fecalele păsărilor bolnave.

Boala se transmite orizontal, pe cale orală sau pe cale cloacală. De la o fermă la alta, boala se transmite prin obiecte de inventar contaminate, sau prin intermediul omului, care în acest caz este vector pasiv.

În focarele naturale de enterită hemoragică la curci, mortalitatea variază în funcţie de patotipul tulpinii de virus între 0,1%-60%. În infecţiile experimentale făcute pe curci susceptibile, cu material infecţios reprezentat de triturat de splină, prelevat de la curci bolnave, morbiditatea poate fi de 100%, iar mortalitatea variază între 0-80%, în funcţie de patogenitatea tulpinii de virus.

Patogeneză

Multiplicarea virusului are loc în nucleul celulelor reticuloendoteliale (în special din ţesutul splenic) în monocite, limfoblaste, macrofage şi în limfocitele mononucleare. Virusul mai poate fi depistat în celulele din bursa lui Fabricius, timus, ficat, pulmon, intestin şi în sângele periferic. Totuşi, principalul situs de multiplicare şi de contaminare al virusului rămâne splina.

Virusul produce moartea celulelor B şi a macrofagelor în care s-a multiplicat, diminuând capacitatea de răspuns imunolgic (umoral şi celular) al indivizilor afectaţi (64). Mecanismul de producere a imunosupresiei este necunoscut (73).

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 6-10 zile în infecţia naturală şi de 5-6 zile în infecţia experimentală.

Boala debutează brusc şi se caracterizează prin stare de depresie, anemie, eliminarea de fecale sanguinolente, urmate de moarte subită. Se pot remarca picături de sânge, de culoare roşu-închis spre brun, pe pielea şi penele cadavrelor. Semnele clinice încep să dispară după 6 zile de la apariţia fecalelor sanguinolente (31).

După vindecare păsările rămân imunodepresate, fapt care le predispune la infecţii bacteriene cu germeni banali sau patogeni, astfel că, după 2 săptămâni procentul de mortalitate începe din nou să crească.

Tabloul morfopatologic

Cadavrele au mucoasele palide din cauza anemiei. Intestinele sunt congestionate, pline cu coaguli de sânge de culoare roşu-brun. Epiteliul mucoasei intestinale poate fi necrozat şi acoperit cu un strat de fibrină de culoare gălbuie, uşor detaşabil. La unele cadavre se întâlneşte splenomegalie, ficatul poate fi şi el mărit în volum şi cu hemoragii punctiforme subcapsulare.

Histopatologic se constată leziuni grave în duoden şi mai puţin în celelalte segmente intestinale. Mucoasa duodenală este congestionată, iar celulele epiteliale de la vârful vilozităţilor intestinale sunt degenerate şi aplatizate, ceea ce antrenează hemoragii în lumenul intestinal. În lamina propria creşte numărul de reticulocite, plasmocite şi heterofile. În splină se constată hiperplazia pulpei albe şi proliferarea celulelor sistemului reticuloendotelial, celule care conţin incluzii intranucleare bazofile (73).

Diagnostic

Datele epidemiologice, semnele clinice şi leziunile morfopatologice nu sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului etiologic. Pentru

aceasta se recurge la examenul de laborator, care are ca scop evidențierea virusului, prin imunofluorescență sau ELISA, direct din conținutul intestinal de la curcile cu enterită hemoragică.

Deoarece virusul este greu cultivabil, se poate face bioproba. Materialul patologic suspect se inoculează pe cale orală şi/sau cloacală, la puii de curcă, din efective indemne, în vârstă de 4-8 săptămâni. Moartea acestora, în cazul enteritei hemoragice, se produce în decurs de 5-6 zile.

Pentru diagnosticul serologic mai poate fi folosită seroprecipitarea în gel de agar, ELISA şi IF. Seroprecipitarea în gel de agar foloseşte antigen preparat din splina păsărilor infectate şi un ser pozitiv cunoscut. Anticorpii serici pot fi puşi în evidență în sângele păsărilor infectate sau trecute prin boală, precum şi a celor vaccinate, după circa 3-4 săptămâni de la infecție sau vaccinare.

Diagnosticul diferențial al enteritei hemoragice a curcilor trebuie făcut față de *colibaciloză*, *salmoneloză*, *coccidioză* etc.

Profilaxie

Profilaxia generală se bazează pe măsuri care vizează controlul circulației curcilor, dezinfecția riguroasă a aşternutului şi fecalelor, precum şi respectarea principiului "totul plin, totul gol".

Imunoprofilaxia constă în utilizarea de vaccinuri pe bază de tulpini apatogene de virusul enteritei hemoragice a curcilor (72). Vaccinarea se recomandă a fi făcută în apă, în jurul vârstei de 4 săptămâni. În funcție de riscul epidemiologic din fermă sau zonă, se poate repeta vaccinarea după 2-3 săptămâni.

Tulpinile avirulente sunt bune imunogene, au avantajul că pot fi administrate în apă, dar pot să fie intereferate de anticorpii vitelini, fapt care poate duce la eşecul vaccinării, dacă vaccinarea se face la o vârstă prea mică, atunci când titrul anticorpilor se situează încă peste 40 unități (86).

Au fost produse şi vaccinuri contra enteritei hemoragice virale a curcilor, constituite din subunități proteice virale (hexone purificate), care s-au dovedit a fi eficace (85).

Combatere

Cazurile clinice, deşi teoretic ar putea beneficia de tratament (se poate administra ser de convalescent, 0,5-1 ml/pasăre), în practică nu se tratează, din cauza volumului de manoperă prea mare pe care îl reclamă.

În anticiparea infecțiilor bacteriene secundare (care survin pe fondul imunosupresiei) este recomandat un tratament profilactic cu chimioterapice sau antibiotice cu spectru larg, active față de suşele de *E. coli* care circulă în zonă.

1.4.2. **BOALA SPLINEI MARMORATE A FAZANILOR**

(Marble Spleen Disease of Pheasants – engl.; *Marmormilzkrankheit des Fasans* - germ.; *La Maladie de la Rate Marbrée* – fr.*)*

Boala splinei marmorate a fazanilor (BSMF) este o boală infectocontagioasă virotică a fazanilor, manifestată clinic prin simptome necaracteristice, iar morfopatologic prin congestie, edem pulmonar şi splenomegalie cu aspect marmorat.

Boala a fost descrisă pentru prima dată, în anul 1966 în crescătorii de fazani, în Italia, de către **Mandelli şi col**., ulterior a fost semnalată şi în alte părți ale lumii, cum ar fi SUA, Canada, Australia şi în multe alte țări din Europa (11), inclusiv în România. Boala produce pierderi prin mortalitate şi tararea efectivului.

Etiologie

Agentul etiologic al BSMF face parte din aceeaşi specie virală cu agentul enteritei hemoragice virale a curcilor, respectiv *Turkey adenovirus A* tip 3, de care poate fi deosebit antigenic numai cu ajutorul anticorpilor monoclonali. Mai este cunoscut şi sub numele de *Adenovirusul 1 al fazanilor*.

Se cultivă pe culturi celulare splenice de curcă, fără a produce efect citopatic. Cultivarea se mai poate face pe celule limfoblastoide B de curcă, infectate în prealabil cu virusul bolii lui Marek şi pe culturi celulare preparate din leucocite recoltate din sângele periferic de la curcile SPF (13).

Virusul are o rezistență remarcabilă la factorii fizico-chimici din mediu, ceea ce-i permite să reziste de la un an la altul în crescătoriile de fazani.

Caractere epidemiologice

Sunt receptivi fazanii de crescătorie, receptivitatea cea mai mare având-o fazanii cu vârsta cuprinsă între 3-8 luni. Boala a putut să fie reprodusă experimental şi la fazanii adulţi.

Sursele de infecţie sunt reprezentate de păsările bolnave, care elimină virusul prin jetaj şi fecale. Păsările trecute prin boală elimină virusul prin ouă. Boala se transmite vertical prin ouă şi orizontal, pe cale digestivă şi respiratorie.

Boala evoluează endemic cu o morbiditate ce poate ajunge la 100%, incidența maximă fiind în lunile august-septembrie. În timp, boala dispare de la sine, având tendința să reapară în anul următor, în aceeaşi perioadă.

Studiind cauzele morţii la fazanii adulţi în intervalul 1995-1997, Pennycott, constată că boala splinei marmorate a fost diagnosticată în puține situații, mai mult de jumătate din pierderile de la fazani datorându-se traumelor aparatului reproducător sau problemelor asociate cu reproducția (53).

Tabloul clinic

După o perioada de incubație de 2-3 luni, uneori mai lungă, boala poate să evolueze supraacut, fără simptome clinice, păsările fiind găsite moarte în voliere. În evoluția clinică se constată că fazanii sunt abătuți, somnolenți, prezintă dispnee şi mor prin asfixie. Procentul de mortalitatea este maxim în a patra şi a cincia zi de boală, iar după 14-15 zile de evoluție, boala încetează. În final pierderile se situează între 3-15%, uneori chiar mai mult, dacă intervin factorii de stres.

Aproximativ 50% din fazanii din efectivul infectat fac forme asimptomatice, care duc însă la tarare, scăderea în greutate, urmată de instalarea unei imunități solide.

Tabloul morfopatologic

Leziunea patognomonică este situată în splină, aceasta este mărită în volum de 2-4 ori, are aspect marmorat, prezentând zone de necroză albicioase, alternând cu zone de țesut normal (75). Leziunea splenică este marcantă în intervalul 6-10 zile din momentul infecției (26).

Pulmonii sunt congestionați şi edemațiați. Ficatul şi rinichii sunt distrofici (75). Cordul poate să prezinte pe suprafață peteşii.

Histopatologic, în splină se constată focare de necroză şi incluzii intranucleare în celulele reticulare splenice. Celuele reticuloendoteliale sunt hiperplaziate.

Diagnostic

Boala se suspicionează în baza datelor epidemiologice (sezon, vârstă), a semnelor clinice şi mai ales a leziunilor.

Pentru confirmare se recurge la examenul histopatologic. Virusul poate fi identificat prin tehnica de imunodifuzie în gel de agar, cu ser specific antiadenovirus. Ca antigen se foloseşte extractul salin din splină.

Profilaxie

Profilaxia generală se bazează pe respectarea tehnologiilor de creştere la fazani, evitarea factorilor de stres etc.

Imunoprofilaxia constă în utilizarea de vaccinuri care conțin tulpini total avirulente de virus, sau tulpini atenuate (72). Vaccinul se recomandă a fi administrat la tot efectivul, în apa de băut, la vârsta de 5-6 săptămâni, pentru ca fazanii să poată beneficia de anticorpi pe perioada de maximă receptivitate. Se consideră că fazanii astfel imunizați sunt protejați pentru toată viața.

Combatere

Teoretic, la fazanii clinic sănătoşi din efectivele îmbolnăvite s-ar putea administra cu rezultate bune ser de convalescent, dar măsura este greu de pus în practică.

În focar se recomandă un tratament colectiv cu antibiotice sau chimioterapice, în apă sau în furaje pentru prevenirea complicațiilor bacteriene secundare, dată fiind acțiunea imunosupresoare a virusului.

Bibliografie

1. Adair, B.M., McKillop, E.R., Smyth, J.A., Curran, W.L., McNulty, M.S. (1996), *Vet Rec*., 138(11), 250
2. Afzal, M., Muneer, R., Stein, G. (1991), *Vet Rec.*, 128(25), 591
3. Balamurugan, V., Kataria, J.M., Kataria, R.S., Verma, K.C., Nanthakumar, T. (2002), *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*., 25(3):139

4. Bartha, A. (1969), *Acta Veterinaria Academiae Scientiarum Hungaricae,* 19, 319
5. Beer, J. (1980), *Infektionskrankheiten der Haustiere*, Veb Gustav Fischer Verlag Jena
6. Benko, M., Elo, P., Ursu, K., Ahne, W., LaPatra, S.E., Thomson, D., Harrach, B. (2002), *J Virol.*, 76(19), 10056
7. Benkö, M., Harrach, B., Russell, W.C. (2002), *Adenoviridae*. In: *ICTVdB - The Universal Virus Database*, version 3. Büchen-Osmond, C. (Ed), ICTVdB Management, Columbia University, The Earth Institute, Biosphere 2 Center, Oracle, AZ, USA
8. Bercea, I., Mardari, Al., Moga Mânzat, R., Pop, M., Popoviciu, A. (1981), *Boli infecţioase ale animalelor*, Ed. Did. şi Ped., Bucureşti
9. Bidin, Z., Cajavec, S., Sladic, D., Ergotic, N., Cizelj, A., Pokric, B. (1998), *Acta Vet Hung*., 46(1), 25
10. Boyle, D.B., Pye, A.D., Kocherhans, R., Adair, B.M., Vrati, S., Both, G.W. (1994), *Vet Microbiol*., 41(3), 281
11. Brugere, Jeanne., Silim, A. (1992), *Manuel de pathologie aviare*, E.N.V. Alfort, France
12. Butz, N., Ossent, P., Homberger, F.R. (1999), *Lab Anim Sci*., 49(6), 600
13. Calnek, B.W. (1997), *Diseases of Poultry*, 10-ed, Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA
14. Castro, A.E., Heuschele, W.P. (1992), *Veterinary Diagnostic Virology*, Mosby Year Book St. Louis, Baltimore, Boston, London, Philadelphia, Sydney, Toronto
15. Cătană, N., Păltineanu, D., Tătaru, Domnica., Necşulescu, M., Marcu, A., Herman V. (1993), *Simposium "Domestic Animal Pathology"*, Cluj-Napoca 28-29 oct., 138
16. Cîrstet, I., Coman, I., Feteanu, A. (1959), *Lucr. Şt. ale I.P.I.A.,* IX, 25
17. Crespo, R., Shivaprasad, H.L., Droual, R., Chin, R.P., Woolcock, P.R., Carpenter, T.E. (1998), *Avian Dis.*,42(3), 589
18. Cutlip, R.C., Lehmkuhl, H.D., Brogden, K.A., Hsu, N.J. (1996), *J. Vet. Diagn. Invest.,* 8(3), 296
19. Cutlip, R.C., McClurkin, A.W. (1975), *Am. J. Vet. Res*., 36(08), 1095
20. Dea, S., El Azhary, M.A. (1984), *Am. J. Vet. Res*., 45(10), 2109
21. DeBey, B.M., Lehmkuhl, H.D., Chard-Bergstrom, C., Hobbs, L.A. (2001), *Vet Pathol.*, 38(6), 644
22. Dumitrescu, I. (1957), *Probl. vet*., 3, 9
23. Eckhoff, G., Mann, P., Gaillard, E., Dykstra, M., Swanson, G. (1998), *Contemp Top Lab Anim Sci.,*37(1), 54
24. Edington, N., Wright, J.A., Patel, J.R., Edwards, G.B., Griffiths, L. (1984), *Res. Vet. Sci.,* 37(2), 252
25. El-Attrache, J., Villegas, P., O'Connor, B., Buhr, J.R., Rowland, G.N. (2001), *Avian Dis.,* 45(2), 442
26. Fitzgerald, S.D., Reed, W.M. (1991), *Avian Dis.,* 35(3), 579
27. Franchini, A., Bertuzzi, S., Tosarelli, C., Manfreda, G. (1995), *Poult. Sci.,* 74(4), 666
28. Ganesh, K., Raghavan, R., Gowda, R.N., Satyanarayana, M.L., Suryanarayana, V.V. (2002), *Trop. Anim. Health Prod.,* 34(1), 7
29. Greene, C.E. (1998), *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2-ed, by W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo
30. Herman, V., Catană, N., Rămneanţu, M., Ciorba, Daniela., Lazău, Al. (2001), *Simp. aniv. al IDSA, Bucureşti*, 27-28 sept., 126
31. Herman, V. (2001), *Patologie pe specii - boli infecţioase*, Ed. Waldpress Timişoara
32. Hess, M., Prusas, C., Vereecken, M., De Herdt, P. (1998), *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 111(4), 140
33. Jack, S.W., Reed, W.M., Burnstein, T. (1994), *Avian Dis*., 38(3), 548
34. Jack, S.W., Reed, W.M. (1990), *Avian Dis.,* 34(3), 526
35. Jack, S.W., Reed, W.M. (1994), *Avian Dis.*, 38(2), 325
36. Kaleta, E.F., Will, H., Bernius, E., Kruse, W., Bolte, A.L. (1998), *Tierarztl Prax Ausg Grosstiere Nutztiere*, 26(4), 234
37. Lehmkuhl, H.D., Cutlip, R.C. (1999), *Arch. Virol.*, 144, 1611
38. Lehmkuhl, H.D., Hobbs, L.A., Woods, L.W. (2001), *Arch Virol,* 146, 1187
39. Lehmkuhl, H.D., Cutlip, R.C., Brogden, K.A. (1993), *Am J Vet Res.,* 54(8), 1277
40. Lehmkuhl, H.D., Cutlip, R.C., Meehan, J.T., DeBey, B.M. (1997), *Am J Vet Res.,* 58(6), 608
41. Lehmkuhl, H.D., DeBey, B.M., Cutlip, R.C. (2001), *J Vet Diagn Invest.,* 13(3), 195
42. Lehmkuhl, H.D., Hobbs, L.A., Woods, L.W. (2001), *Arch Virol.,* 146, 1187
43. Leman, A.D., Straw, Barbara E., Mengeling, W.L., D`Allaire, Sylvie., Taylor, D.J., (1992), *Diseases of Swine*, 7-ed, Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA
44. Martin, W.B., Gilmour, N.J.L., Angus, K.W., Sharp, J.M., Spence, J., Buxton, D. (1983), *Diseases of Sheep*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne
45. Mattson, D.E., Wangelin, J.R., Sweat, R.L. (1987), *Cornell Vet*, 77(4), 351
46. McFerran, J.B., McCracken, R.M., McKillop, M.S., McNulty, M.S., Collins, D.S. (1978), *Avian Pathol*., 7, 35
47. Moga Mânzat, R. (1989), *Curs de boli infecţioase ale animalelor* - viroze, vol. IV, Lito IAT
48. Nazerian, K., Fadly, A.M. (1982), *Avian Dis.*, 26(4), 816
49. Nedelciu, D. (1986), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur,* XVII, 167
50. Nesterov, V., Pastîrnac, N., Sîrbu, V. (1981), *Bolile animalelor pentru blană*, Ed. Ceres, Bucureşti
51. Ono, M., Okuda, Y., Yazawa, S., Imai, Y., Shibata, I., Sato, S., Okada, K. (2003), *Vet Pathol.,* 40(3), 294
52. Paul I. (1996), *Etiomorfopatologie veterinară*, Editura ALL, Bucureşti
53. Pennycott, T.W. (2000), *Vet Rec.,* 4;146(10), 273
54. Perianu, T. (1996), *Bolile infecţioase ale animalelor* –vol. II, Ed. Fundaţia Chemarea, Iaşi
55. Popescu, A., Tican, V., Dinculescu, T., Totorcea, N. (1962), *Studii şi cercet. de inframicrobiol*., 3, 351
56. Popescu, Ar. (1961), *Lucr. Şt. ale Inst. de Seruri şi Vac. Pasteur*, V, 81

57. Popescu, Ar., Tican, V. (1962), *Lucr. Şt. ale Inst. de Seruri şi Vac. Pasteur*, VI, 163
58. Popescu, Ar., Constantinescu, C., Tican, V., Constantinescu, Cr., Manoiu, I., Patrascanu, I., Totorcea, N. (1962), *Lucr. Şt. ale Inst. de Seruri şi Vac. Pasteur*, VI, 155
59. Popescu, Ar., Tican, V., Sinchievici, B. (1963), *Lucr. Şt. ale Inst. de Seruri şi Vac. Pasteur*, VII, 217
60. Purchase, H.G. (1990), *Avian Dis.,* 34(1), 236
61. Quereshi, A.A. (1990), *Poultry International*, 29, 8, 12
62. Quinn, P.J., Carter, M.E., Markey, B.K., Carter, G.R. (1994), *Clinical Veterinary Microbiology*, Wolfe Publishing, Printed in Spain by Grafos, S.A. Arte Sobre Papel
63. Radostits, O.M., Gay, C.C., Blood, D.C., Hinchcliff, K,W. (2000), *Veterinary Medicine*, W.B. Saunders Company Ltd., 9.th edition, London, New York, Philadelphia, San Francisco, St. Louis, Sydney
64. Rautenschlein, S, Sharma, J.M. (2000), *Dev Comp Immunol*., 24(2-3), 237
65. Răminеanţu, M., Cătană, N., Herman, V., Manu, G., Lazău, Al., Ciorba, Daniela. (1996), *Al XXII-lea simpozion "Actualităţi în patologia animalelor domestice"*, Cluj-Napoca, 294
66. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Ed. Academic Press, Cluj – Napoca
67. Rolle-Mayr, A., Bachmann, P.A., Gedek, Brigitte, Mahnel, H., Schels, H. (1984), *Medizinische Mikrobiologie, Infektions und Seuchenlehre*, vol.I, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
68. Rusvai, M., Fodor L. (1998), *Acta Vet Hung*., 46(4), 405
69. Scatozza, F. (1977), *Compendio delle malatie de virus dei mamiferi domestici,* 5, 101
70. Serbănescu, C., Drăghici, D., Solnitzky, A. (1957), *Anuarul I.P.I.A.,* VII, 335
71. Shafique, M., Shakoori, N.A.R., Swarbrick, O, Julian, J.L. (1990), *Poultry International*, 29, 1, 24
72. Sharma, J.M. (1994), *Avian Dis.*, 38(3), 523
73. Sharma, J.M. (1991), *Vet Immunol Immunopathol*., 30(1), 67
74. Sicoe, O. (2002), *Buletin informativ Romvac Company S.A.*, 1, 3, 21
75. Stoikov, D., Nikiforov, I. (1983), *Vet Med Nauki.,* 20(7), 89
76. Studdert, M.J., Blackney, M.H. (1982), *Am J Vet Res.*, 43(3), 543
77. Surdan, C., Popescu-Danescu, G., Sorodog, G., Baba, C. (1961), *Studii şi cercet. de inframicrobiol.,* 1, 39
78. Surdan, C., Portocala, R., Dumitrescu, S., Ionescu, N. I. (1962), *Studii şi cercet. de inframicrobiol*., 3, 335
79. Takase, K., Yoshinaga, N., Egashira, T., Uchimura, T., Yamamoto, M., (1990), *Nippon Juigaku Zasshi* 52(2), 207
80. Taylor, D.J. (1989), *Pig Diseases*, The Burlington Press Ltd., Cambridge, 5th edition
81. Timoney, J.F., Gillespie, J.H., Scott, F.W., Barlough, J.E. (1988), *Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Diseases of Domestic Animals*, Eighth Edition, Cornell University Press, Ithaca, London
82. Toro, H., Gonzalez, C., Cerda, L., Morales, M.A., Dooner, P., Salamero, M. (2002), *Avian Dis.,* 46(3), 547
83. Tuşchak, N. (1979), *Rev. de cresterea anim*., 10, 46
84. Tuşchak, N., Nedelciu, D. (1983), *Rev. de cresterea anim.,* 11, 11
85. Van den Hurk, J.V., van Drunen, Littel., van den Hurk, S. (1993), *Vaccine*, 11(3), 329
86. Van den Hurk, J.V. (1990), *Avian Dis*., 34(1), 26
87. Van Eck, J.H.H., Davelaar, F.G., Van den Heuvel-Plesman, T.A.M., Van Kol, N., Kouwenhoven, B., Guldie, F.H.M. (1976), *Avian Pathol*., 5, 261
88. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale*, Casa de editură Dokia, Cluj-Napoca
89. Wang, C.H., Chang, C.M. (2000), *J Vet Med Sci.,* 62(9), 989
90. Woods, L.W., Swift, P.K., Barr, B.C., Horzinek, M.C., Nordhausen, R.W. (1996), *Vet Pathol.,* 33, 125
91. York, I.A., Thorsen, J. (1992), *Am J Vet Res.,* 53(2), 180
92. Zakhartchouk, A.N., Pyne, C., Mutwiri, G.K., Papp, Z., Baca-Estrada, M.E., Griebel, P. (1999), *J Gen Virol.,* 80, 1263
93. *** (2002) http://ictvdb.bio2.edu/Ictv/
94. *** *Catalog de produse veterinare*, SmithKline Beecham-Animal Health.
95. *** (1998), *The Merck Veterinary Manual 8-ed*, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J.

Cap. 2 Fam. Asfarviridae

Gh. Răpuntean

*Agentul etiologic al pestei porcine africane (PPA) a fost până recent încadrat în **fam. Iridoviridae,** dar datorită deosebirilor majore pe care le prezintă în structura genomului şi a modului său de replicare, comparativ cu a celorlalţi membri ai familiei, a fost reclasificat în **fam. Asfarviridae**, special constituită pentru acest scop. Denumirea familiei derivă de la iniţialele cuvintelor **African Swine Fever And Related Viruses**. În cadrul familiei există un singur gen, **genul Asfivirus** (de la **African Swine Fever**). Deocamdată, singurul reprezentant al genului este **agentul etiologic al PPA**.*

Virusul PPA este un dezoxiribovirus de 175 – 215 nm care posedă anvelopă şi o capsidă icosaedrică (3, 11, 16, 28).

Genomul virusului este constituit dintr-o singură moleculă liniară de ADN dublu catenar.

Virusul PPA produce boala cu acelaşi nume la mai multe specii de porci, domestici şi sălbatici.

2.1. PESTA PORCINĂ AFRICANĂ

(Pestis Africana Suum - lat.; *African Swine Fever*– engl.; *Africanische Schweinepest* - germ.; *Peste Porcine Africaine* - fr.*)*

Pesta porcină africană (PPA) numită şi **boala lui Montgomery**, este o boală infecţioasă foarte contagioasă, ce afectează porcinele indiferent de vârstă şi stare de întreţinere, ce evoluează obişnuit cu forme supraacute şi acute în focarele noi de boală şi cu forme subacute, cronice, până la atipice în focarele vechi. Clinic boala se manifestă prin hipertermie presimptomatică, după care apar tulburări grave respiratorii, digestive şi nervoase, iar anatomo-patologic, în principal prin leziuni hemoragice intense.

Istoric

Pesta porcină africană este o boală relativ nouă, apărută în sec. XX, depistată pentru prima dată la porcii domestici aduşi din Europa în statul Kenya, din Africa. Primul focar a apărut în anul 1909 în localitatea Thika. În anii următori, boala este descrisă în numeroase ţări din Africa, dovedindu-se o boală epidemică, deosebit de gravă pentru porcul domestic, antrenând pierderi catastrofale. În anul 1957, boala apare în Europa, mai întâi în Portugalia, introdusă accidental din Angola, prin resturi de mâncare nefierte provenite de la echipajele unor avioane sosite pe aeroportul din Lisabona. Boala s-a extins în Spania (1960), Franţa (1964), Italia (1967), Malta (1978), Belgia (1985), Olanda (1986). Epidemia a difuzat şi pe continentul sud-american, fiind afectate Cuba (1971, 1980), Brazilia, Republica Dominicană (1978) şi Haiti (1979). Se poate aprecia că PPA ameninţă în prezent efectivele de porci domestici din toate ţările globului (31, 32, 33). Exceptând Sardinia, în toate celelalte ţări europene boala a fost eradicată, dar se menţine endemică în mai multe ţări africane (25). La noi în ţară boala nu a fost semnalată. Pentru cunoaşterea ei, **Bârzoi şi Bârnaure** au descris pesta porcină africană în două studii monografice succesive (1969 şi 1980).

Importanţă economică

PPA constituie o epidemie de temut care antrenează pierderi economice însemnate, mai ales când apare pentru prima dată într-o ţară când populaţia porcină prezintă receptivitate maximă. În primul focar, apărut în Kenya, cei 90 de porci îmbolnăviţi au murit în totalitate. Făcând un bilanţ al primelor focare de PPA semnalate în Kenya până atunci, Montgomery a stabilit că din 1.366 porci domestici îmbolnăviţi au murit 1.352, adică 98,9% (2, 32).

Epidemia ce s-a declanşat în Portugalia în 1957, s-a extins repede, cuprinzând 216 ferme din jurul Lisabonei, cu 10.731 animale, din care au murit 5.222 şi au fost sacrificate 5.509. Prima mare epidemie de PPA din Portugalia a fost stinsă în 1958, dar a reapărut în anii următori.

Bilanţul primei epidemii a fost următorul: 26 de districte contaminate, 437 de focare, 16.456 de porci pierduţi, din care 6.102 morţi şi 10.354 sacrificaţi. De la apariţia bolii (1957) şi până în 1978, bilanţul întocmit a indicat pierderi prin mortalitate de 670.000 porci, ceea ce reprezenta 33,8% din totalul de porci existenţi (2).

În cursul anului 1960, boala a cuprins şi Spania, fiind înregistrate 630 de focare cu 14.772 porci morţi şi 104.771 sacrificaţi. Datorită virulenţei virusului, până în 1962 în noile focare de boală morbiditatea era egală cu mortalitatea.

Epidemia care a cuprins Italia a determinat, într-o perioadă de 5 luni, pierderea a 80.000 porci, care au murit sau au fost sacrificaţi. Alături de pierderile provocate de mortalitate, trebuie amintite şi cele cauzate de sacrificarea materialului de selecţie (vieri şi scrofiţe), arderea unor cantităţi însemnate de furaje concentrate şi a altor materiale contaminate, plata/despăgubirea proprietarilor pentru porcii sacrificaţi etc.

Semnalele de alarmă asupra pericolului pe care îl reprezintă PPA sunt îndreptăţite pentru toate ţările, ţinând seama de posibilităţile rapide de difuzare a virusului, favorizate de factorii civilizaţiei moderne: circulaţia intensă şi rapidă a mijloacelor de transport, vastele relaţii comerciale şi dezvoltarea turismului între toate ţările lumii. În prezent PPA este endemică la porcii sălbatici din Africa Australă şi Africa de Est (25). În Africa de Vest a început să se propage în ultimi ani, decimând populaţia de porci domestici, cu efecte grave asupra raselor indigene, ca şi asupra raselor ameliorate. Amintim în acest sens că, după 1966, dată a introducerii bolii în Coasta de Fildeş, 22.000 de porci au murit şi alţi 100.000 au fost sacrificaţi, în scopul eradicării epizootiei (26).

Se poate concluziona că PPA produce pagube economice deosebit de importante prin mortalitate, prin stânjenirea parţială a activităţilor economice din interiorul zonelor şi ţărilor contaminate, prin cheltuieli privind aplicarea măsurilor de combatere şi prin perturbarea exportului de diferite bunuri, în special a celor agricole. Adăugând la acestea restricţiile de circulaţie în interiorul unor zone întinse, cât şi perturbarea relaţiilor comerciale de orice natură, urmate de dereglarea întregii vieţi economice, se pot deduce cu uşurinţă implicaţiile economice deosebite pe care le antrenează apariţia acestei boli.

Etiologie

Virusul PPA este un dezoxiribovirus anvelopat, având două membrane de natură lipoproteică. Capsida icosaedrică este complexă, fiind formată din 1892-2172 capsomere. Genomul este constituit dintr-o singură moleculă de ADN dublu catenară. Nucleotidele de ADN au legături finale covalente închise şi codează până la 200 de proteine, dintre care cel puţin 34 sunt proteine structurale (28). Particula virală matură este lipsită de proprietăţi hemaglutinante. În imaginile electronomicroscopice se poate observa virusul ataşat de eritrocite, distingându-se forma sa caracteristică.

In vitro, virusul PPA se cultivă pe culturi celulare de măduvă osoasă, celule testiculare, macrofage, celule renale şi leucocite de porc. Replicarea în macrofage poate fi inhibată prin acţiunea unor factori cu acţiune ATP-azică sau extracte din unele microalge marine (4, 12). În celulele Vero infectate cu virusul PPA, în etapele timpurii ale sintezelor proteice, secvenţe nucleotidice de AND specific virale sunt observate în nuclei, sub forma unor aglomerări localizate în proximitatea membranei nucleare, iar cele specifice etapelor tardive de sinteză se găsesc exclusiv în citoplasmă. Autoradiografiile electronomicroscopice ale macrofagelor infectate cu virusul PPA arată că nucleii sunt locul sintezelor timpurii ale ADN-ului viral. Aceste date sugerează existenţa unui ciclu de sinteză nucleară şi altul de sinteză citoplasmatică al AND-ului viral (18). Consecutiv multiplicării intracitoplasmatice se formează incluzii acidofile de diferite mărimi, apariţia de celule multinucleate şi leziuni nucleare.

Efectul citopatic în culturi celulare se concretizează prin retractarea citoplasmei, cariopicnoză, cariorexă (leziune caracteristică în culturile de limfocite), carioliză şi în final, dezintegrare celulară. Incluziile acidofile apar în citoplasma leucocitelor la 4 ore de la inocularea culturii. Treptat, incluziile invadează citoplasma sub formă de granulaţii fine, mai rar ca masă compactă. În final, are loc liza completă a celulei şi desprinderea monostratului celular. Virionii se

eliberează din celulele infectate prin înmugurire sau liză celulară.

Incluziile se pot evidenția în urma colorării prin metoda Giemsa rapidă sau cu acridin oranj, au formă rotundă sau de con, cu diametrul de cca. 5 nm. În nucleu apar granule cromatice din ce în ce mai dense, din care o parte se aglomerează la periferia membranei nucleare (marginație nucleară).

O proprietate importantă a virusului cultivat pe leucocite sau celule de măduvă osoasă de porc este hemadsorbția. Aceasta constă în aderarea globulelor roşii de porc pe suprafața celulelor în care s-a dezvoltat virusul determinând formarea unor rozete caracteristice. Fenomenul de hemadsorbție se manifestă după apariția incluziilor. Până în prezent proprietatea de hemadsorbție nu a mai fost descrisă la nici un alt virus patogen pentru porc, ceea ce îi conferă acestei proprietăți o semnificație diagnostică deosebită.

Din punct de vedere antigenic, virusul PPA are o structură foarte complexă, încă incomplet elucidată. Rezultatele experimentelor efectuate pe porc prin inoculări *in vivo* par a demonstra existența mai multor tulpini de virus, distincte din punct de vedere antigenic, până în prezent fiind identificate peste 20 de variante imunologic distincte (în cazul tulpinilor africane). Se consideră că există diferențe nete între tulpinile izolate din Africa şi cele izolate din Europa, nu numai în ceea ce priveşte patogenitatea, dar şi imunogenitatea. Cercetări recente au evidențiat şi caracterizat mai multe proteine (j5R, j9L, l14L, EP402R, A238L) şi s-a încercat a se stabili rolul acestora în imunogenitate, patogeneză şi genetică. Identificarea s-a făcut prin imuno-fluorescență şi imunoelecronomicroscopie (23, 29).

Între virusul PPA şi virusul pestei porcine clasice nu există înrudiri antigenice. Porcii imunizați față de virusul pestei porcine clasice nu devin rezistenți la infecția cu virusul PPA şi nici invers. Absența relațiilor antigenice între cele două virusuri stă la baza metodelor de diagnostic de laborator specifice pentru PPA.

Răspunsul imun al porcilor la infecția cu virusul PPA, nu este încă bine clarificat. Virusul induce formarea de anticorpi (în unele forme cronice de boală s-a constatat chiar hipergammaglobulinemie), care sunt detectabili prin reacția de fixarea a complementului, precipitare, imunofluorescență, hemadsorbție-inhibare şi ELISA. Nu au fost evidențiați anticorpi neutralizanți. La un procent ridicat de porci bolnavi de PPA cronică şi la purtători de virus, prezența anticorpilor în serul sangvin coexistă cu prezența virusului în țesuturi pentru perioade lungi de timp (28). Cu toate că anticorpii nu au un rol protector, s-a demonstrat că unii dintre ei pot inhiba atașarea şi internalizarea virusului (5, 6). Evidențierea anticorpilor are însă o mare utilitate în detectarea animalelor purtătoare de virus aparent sănătoase (2, 28).

Porcii infectați cu tulpini înalt virulente prezintă necroze extinse în unele țesuturi limfoide. Dacă mor la 7-14 zile post infecție, nu au anticorpi detectabili, însă țesuturile lor sunt pozitive la imunofluorescența directă pentru prezența virusului. În contrast, porcii infectați cu tulpini cu o virulență scăzută nu prezintă necroze extinse în țesuturile limfoide. La aceste animale se identifică anticorpi din clasa IgM la 4 zile post infecție şi de tip IgG după 6-7 zile, când țesuturile lor devin negative la imunofluorescența directă.

Tulpinile cu virulență ridicată omoară celulele Langerhans de porc, pe când cele cu virulență scăzută nu, ceea ce ar explica diferențele de răspuns imun. În cazul tulpinilor virulente, celulele Langerhans şi celulele dendritice (celule prezentatoare de antigen) sunt omorâte mai înainte ca antigenul să fie procesat şi prezentat limfocitelor, pe când în infecțiile cu tulpini cu o virulență scăzută, celulele menționate nu sunt omorâte, ele îşi îndeplinesc funcțiile imunologice, obținându-se un răspuns imun (32). Se menționează că porcii recuperați după infecția cu virus PPA, devin rezistenți la reinfecția cu aceeaşi tulpină.

Virusul PPA este foarte rezistent la acțiunea a numeroşi factori fizici şi chimici, mai ales dacă este înglobat în diferite produse biologice. În sânge, la temperatura de congelare, rezistă până la 5-6 ani, iar la 4°C rezistă 18-24 luni. În stare liofilizată rezistă 7 ani. În carnea provenită de la porci bolnavi sacrificați, congelată sau refrigerată şi în şunca procesată rezistă 6 luni. La temperatura camerei, în sângele defribinat rezistă

140 de zile, iar în sânge putrefiat rezistă 15 săptămâni. Este sensibil la eter şi cloroform (25).

Temperatura de 55-60°C distruge virusul în interval de 2 ore la 10 minute. Lumina solară directă îl distruge în 3 ore, iar radiaţiile u.v. în 60 minute. Numerose date subliniază rezistenţa virusului PPA la variaţii de pH, fiind inactivat numai la un pH sub 3,9 sau peste 11,5 (25). Supravieţuieşte 70 de zile în sângele de pe duşumele de lemn, 11 zile în fecale ţinute la temperatura camerei, 18 luni în sânge de porc ţinut la 4°C, 150 de zile în carnea de porc de pe os (boned meat held) ţinută la 3-4°C şi 300 de zile în şunca sărată (saramură). În padocuri rezistă până la 1 lună, iar în cadavre rezistă la putrefacţie 76-128 zile (24, 25, 28, 30, 31, 34).

Dintre dezinfectante, cel mai activ este hidroxidul de sodiu 2% care în cantitatea de 1 l/m^2 îl distruge sigur în 24 de ore. Este sensibil la acţiunea dezinfectanţilor cu iodofori, cei pe bază de clor şi cei care conţin phenylphenol. Este inactivat în 30 de minute de următoarele substanţe: hipoclorit 2,3%, formol 3‰, orthophenol 3% şi de compuşii iodaţi (25, 32).

Caractere epidemiologice

Receptivitate. Sunt receptivi la boală porcii domestici indiferent de rasă, vârstă sau sex şi porcii mistreţi. Încercările de reproducere a bolii, la alte specii de animale, au dat rezultate negative. S-a reuşit totuşi adaptarea virusului la iezi şi iepuri (22, 30). Oamenii nu sunt afectaţi (31).

Surse de infecţie. Sursele primare sunt reprezentate de porcii domestici bolnavi şi cei trecuţi prin boală, care pot rămâne purtători şi eliminatori de virus o perioadă de peste 400 de zile. Codul Zoosanitar Internaţional stabileşte perioada de infecţiozitate la 40 de zile, dar există date care menţionează că animalele care au supravieţuit bolii pot rămâne purtătoare şi excretoare de virus pentru tot restul vieţii (24). Cadavrele porcilor morţi de PPA conţin cantităţi enorme de virus, în toate ţesuturile şi organele. Virusul este prezent în musculatură, serul sangvin, lichidele pericardice, pleurale şi peritoneale, chiar dacă acestea nu conţin sânge. Bila unor porci poate conţine, de asemenea, cantităţi mari de virus. Urina şi fecalele porcilor bolnavi conţin în mod cert virus. Produsele şi subprodusele pot de asemenea conţine virus.

Porcii sălbatici africani joacă rolul de purtători latenţi de virus. Izolarea virusului a reuşit la facoceri (*Phacocerus aethiopicus*) şi potamoceri (*Potamochoerus porcus*) şi nu a reuşit de la hiloceri (*Hylocerus sp*.). Se menţionează că pot fi purtătoare de virus şi alte suide sălbatice, precum şi hienele (25, 30).

Virulenţa tulpinilor de virus, mai ales cele care circulă în Europa, s-a modificat în timp, în sensul scăderii capacităţii patogene. Mulţi porci infectaţi cu tulpini cu virulenţă scăzută supravieţuiesc infecţiei. După 2-3 săptămâni de la producerea infecţiei, aceşti porci vor avea temperatura normală şi apar clinic sănătoşi, dar sunt viremici. Dacă asemenea porci sunt introduşi într-o turmă indemnă, ei pot declanşa un nou focar de boală (32).

Sursele secundare sunt reprezentate de diferite materiale şi obiecte din mediul exterior contaminate, un rol important avându-l furajele, alimentele, apa, echipamentele, hainele, resturile alimentare de la echipajele avioanelor, vasele maritime sau de la vagoanele restaurant ale trenurilor sosite din ţările contaminate. Importanţa surselor secundare se corelează cu rezistenţa ridicată a virusului la factorii fizici şi chimici (25, 33).

Mod de transmitere. Infecţia se transmite atât prin contact direct, cât şi indirect, prin intermediul surselor secundare, ca şi prin vectori hematofagi.

Transmiterea directă se realizează uşor prin contact, mai ales în efectivele cu densitate mare, ţinând seama că porcii bolnavi elimină cantităţi mari de virus prin toate secreţiile şi excreţiile, realizându-se foarte uşor fenomenul de amplificare virală. Pătrunderea virusului în organism se realizează în principal pe cale digestivă şi mai puţin pe alte căi. Într-un efectiv, este suficient ca boala să apară la un singur porc pentru a se răspândi la ceilalţi porci prin contact direct (25).

Transmiterea indirectă prin intermediul surselor secundare se realizează prin furaje, apă, aşternut, alte materiale, mijloace de transport, care sunt contaminate cu secreţiile şi excreţiile provenite de la animalele contaminate. Carcasele porcilor bolnavi, produsele şi subprodusele,

cadavrele, deşeurile şi apele de spălare provenite de la prelucrarea acestora constituie surse importante în evoluţia circuitelor epidemiologice. Difuzarea bolii în focar şi în afara focarului, se poate face prin vehiculatori (oameni contaminaţi, echipamente, vehicule, deşeuri diverse) (25). Transportul rapid de animale şi de produse animale pe diferite căi terestre, aeriene şi maritime, ca şi absenţa măsurilor de carantină, sunt factori determinanţi în propagarea bolii (27).

Transmiterea prin artropode hematofage are un rol deosebit de important în menţinerea şi apariţia focarelor de PPA. Rolul cel mai important îl au căpuşele argaside din genul *Ornithodorus* (*O. erraticus, O. moubata, O. coriaceus, O. savigny*) şi păduchii (*Haematopinus suis*) (1, 2, 7, 10, 13, 34). Se menţionează că rolul căpuşelor poate prezenta unele diferenţe în privinţa transmiterii. Astfel, prin căpuşe din genul *Ornithodorus,* colectate din Haiti, Republica Dominicană şi sudul Californiei, s-a reuşit transmiterea virusului PPA, însă în contrast cu căpuşele africane, multe din cele colectate din California mor după ce s-au infectat cu virusul PPA. Aceste observaţii i-au făcut pe unii cercetători să considere că virusul PPA este un virus de căpuşe, iar porcul este doar o gazdă accidentală (9, 30).

Se menţionează că în ecosistemele din Africa Centrală şi Australă, argasidele şi porcii sălbatici nu joacă un rol central în menţinerea focarelor, boala fiind propagată mai ales prin porcii domestici. În zonele menţionate infecţia este cel mai adesea dată de contactul cu porcii infectaţi, convalescenţi sau purtători asimptomatici, precum şi prin ingestia de detritusuri, urină şi excremente contaminate. Transportul rapid de animale şi produse de origine animală pe diferite rute sau pe cale aeriană şi absenţa carantinei sunt factori determinanţi în propagarea bolii (27).

S-a demonstrat cu certitudine că virusul PPA poate fi păstrat perioade lungi de timp, dacă nu chiar indefinit, dată fiind înmulţirea lui în organismul căpuşelor şi transmiterea lui pe verticală, la generaţii succesive. Virusul rămâne viu şi patogen în căpuşe, cel puţin 6-12 luni de la pătrunderea în corpul căpuşii, iar în corpul păduchilor virusul rămâne virulent mai mult de 42 de zile. Căpuşele infectate natural transmit virusul la porcii domestici, chiar cu inoculul unei singure căpuşe infectate. Nu este exclusă intervenţia altor insecte hematofage.

Se poate conchide că pesta porcină africană este o boală cu focalitate naturală, virusul persistând în corpul porcilor sălbatici africani şi diverse specii de căpuşe hematofage, realizându-se un adevărat ciclu, constituit din porcii sălbatici, căpuşe argaside şi porcii domestici (13, 25, 27, 28, 30, 32, 34).

Dinamica epidemică. Când boala apare pentru prima dată într-o ţară/zonă indemnă, PPA evoluează cu caracter epidemic, cu contagiozitate ridicată, cu morbiditate şi mortalitate de 98-100% (31, 36). Difuzibilitatea bolii are la bază virulenţa şi rezistenţa mare a virusului în condiţiile mediului ambiant şi sensibilitatea ridicată a porcului domestic, proprietăţi ce permit foarte uşor realizarea fenomenului de amplificare şi crearea într-un timp scurt a numeroase focare secundare.

Primele epidemii de PPA apărute în ţările europene au avut un caracter exploziv, boala difuzând pe întinderi mari, într-un timp foarte scurt, morbiditatea şi mortalitatea fiind de aproape 100%. Caracterul exploziv şi grav al epidemiilor primare din ţările europene s-a datorat virulenţei ridicate a tulpinilor de virus importate din Africa.

Treptat, în 2-3 ani, s-a constatat schimbarea modului de evoluţie a epizootiilor. Virulenţa virusului care circula în teren a scăzut simţitor, boala evoluând din ce în ce mai mult cu forme subacute şi cronice şi cu leziuni mai puţin grave. Mai târziu, după 4-5 ani, au apărut infecţii neletale, chiar fără exprimare clinică şi care nu puteau fi diagnosticate decât prin examene de laborator, epidemiile căpătând un mers insidios, trenant.

Epidemiile de PPA nu se sting spontan din cauza incapacităţii virusului de a determina imunizarea animalelor trecute prin boală, ca şi a faptului că animalele care supravieţuiesc devin purtătoare şi eliminatoare de virus.

Ţinând seama că în transmitere intervin predominant artropode hematofage, boala are şi un caracter sezonier. Frecvenţa focarelor creşte primăvara şi atinge maximum în lunile de vară, cu scăderea valului epidemic începând cu luna septembrie, frecvenţa minimă de focare înregistrându-se în perioada octombrie-februarie.

Patogeneză

Producerea infecției este dependentă de calea de pătrundere a virusului. În mod experimental un porc poate fi infectat prin inocularea i.m., sau i.v., a 0,13 doze hemadsorbante (HAD_{50}), pe când intranazal sunt necesare 18,200 de asemenea doze (30). În infecția naturală virusul obişnuit pătrunde în organism pe cale digestivă prin intermediul alimentelor şi apei contaminate. În afară de calea digestivă, virusul mai poate pătrunde pe cale conjunctivală (chiar dacă mucoasele sunt intacte) şi prin pielea lezionată, mai ales consecutiv muşcăturilor făcute de căpuşele infectate. Calea respiratorie nu este importantă, deoarece virusul nu se multiplică în celulele epiteliale (30, 32).

După pătrunderea pe cale bucală, virusul se propagă la tonsile şi se replică în țesuturile limfoide locale, răspândindu-se în tot organismul prin intermediul sângelui. Particule virale au fost observate ataşate de eritrocite. Virusul are afinitate deosebită pentru celulele sistemului reticuloendotelial şi pentru leucocite, în care se multiplică rapid şi induce în consecință leziuni brutale. Multiplicarea virusului în limfocite explică apariția limfopeniei cu nuclei în cariorexă, a leziunilor organelor hematopoetice, iar multiplicarea şi hialinizarea endoteliului vascular explică leziunile severe de diateză hemoragică (16, 21).

Cercetări mai recente au adus precizări referitoare la tropismul celular, distribuția în organe şi semnificația patogenetică, în urma unor studii comparative făcute pe porci domestici infectați cu tulpina letală Malwai şi tulpina subletală Malta de virus PPA După infecția cu ambele tulpini, virusul PPA s-a identificat predominant localizat în celulele sistemului mononuclear fagocitar şi nu a fost observat în celulele endoteliale ale țesutului limfoid. Distrugeri tisulare mai severe şi depleție celulară, asociate cu nivele ridicate de macrofage infectate, erau observate în țesuturile limfoide la porcii domestici infectați cu tulpina virulentă Malwai, comparativ cu tulpina Malta, mai puțin virulentă. Abundența limfocitelor moarte a survenit prin apoptoză şi nu prin necroză. În splină, în primele 3 zile post infecție, s-au observat multe limfocite B şi T care erau apoptotice, atât în pulpa albă, cât şi în cea roşie. Limfocite T în apoptoză, la nivelul tecilor periarteriolare din splină, sunt observate la 5-7 zile post infecție, iar în limfonoduli la 4 zile post infecție, cu extindere şi la limfocitele B (29).

Porcii care au fost recuperați după infecția cu tulpina subletală Malta, au fost examinați pentru persistența virală. Prin tehnici de imunohistochimie s-a demonstrat că virusul era prezent în limfonoduli şi tonsile la 48 de ore post infecție şi era localizat în macrofagele din paracortexul limfonodurilor până la 32 de zile post infecție. Pachetele de celule infectate, văzute la acest interval de timp, erau înconjurate de limfocite în apoptoză. Aceste observații sugerează că apoptoza limfocitelor neinfectate era indusă prin citochine sau mediatori apoptotici eliberați de macrofagele infectate cu virus (29).

Virusul ajuns în organism se înmulțeşte mai întâi la nivelul mucoasei retrofaringiene, amigdale şi în limfonodurile regionale, apoi este difuzat pe cale limfohematogenă în toate țesuturile şi organele. Multiplicarea virusului se face în principal în monocite şi macrofage, dar şi în celulele endoteliale ale vaselor sanguine. Virusul se ataşează la un receptor specific şi pătrunde în celule prin endocitoză. Virionii au fost observați şi ataşați de eritrocite. Leziunile sunt rezultatul acțiunii directe a virusului sau depind de depunerea complexelor Ag-Ac, generatoare de zone de necroză, urmate de hemoragii. În formele cronice pot interveni reacții de hipersensibilitate întârziată (22).

În formele acute de boală, virusul se găseşte în cantități enorme în organism. În sângele circulant el poate atinge titruri de $10^{5,3}$ la $10^{9,3}$ HAD_{50}/ml. După sânge, concentrația cea mai mare de virus se află în splină, limfonoduli, ficat, măduvă osoasă şi pulmon. La porcii ce supraviețuiesc, viremia descreşte treptat într-o perioadă de 5-8 săptămâni (2, 30, 32).

În formele cronice, când există deja anticorpi serici în organism, virusul persistă îndeosebi în pulmon, decelabil prin imunofluorescență. S-a constatat că la facoceri, viremia nu este permanentă, după un anumit timp virusul dispare din sângele circulant, cantonându-se în diferite organe şi țesuturi.

Virusul se elimină din organism prin diferite secreții şi excreții (fecale, urină, exsudat traheobronşic, spumozități bucale), contaminând

diferitele materiale din mediul ambiant, care devin surse importante de diseminare a infecției.

Alterările pereților vasculari, uneori cu formarea de tromboze sangvine și limfatice, provoacă modificări ale permeabilității și irigației, favorizând producerea de leziuni necrotice și edematoase, mai ales la nivelul pulmonului, submucoasei colonului, cecumului și rectului. La nivelul endoteliilor vasculare, virusul produce tumefacție urmată în foarte scurt timp de necroza hialină a întregului perete vascular. Detritusurile rezultate în urma necrozării peretelui obturează lumenul vascular și, în consecință, se produce întreruperea circulației sângelui sau a limfei și extravazarea unor mari cantități de elemente figurate, în special hematii. Acesta este mecanismul de producere a gravei diateze hemoragice ce se constată în pesta porcină africană.

Tabloul clinic

Perioada de incubație este în medie de 3-5 zile, dar poate să varieze destul de mult, în funcție de virulența tulpinii, doza infectantă, calea de infecție și receptivitatea individuală. Limitele de variație, conform datelor din literatură, se încadrează între 1-24 zile. După expunerea porcilor la infecții pe cale nazală/orală, aceştia au prezentat febră și leucopenie la 48-72 ore (1, 30, 31)

Boala evoluează, de obicei, la debutul epidemiilor cu forme supraacute și acute, iar spre sfârșitul acestora cu forme subacute, cronice și chiar inaparente. Indiferent de forma evolutivă se constată o creştere bruscă a temperaturii (40,5-42°C) timp de 3-4 zile, fără a fi însoțită de alte manifestări clinice.

Forma supraacută este rar întâlnită și evoluează în cazul circulației unei tulpini virale cu o virulență foarte mare, iar porcii au o sensibilitate ridicată. Animalele bolnave prezintă hipertermie (40,5-42,2°C) fără a manifesta alte simptome. Brusc, de la o stare generală aparent normală, încep să manifeste convulsii brutale și continue, respirația și pulsul sunt accelerate, apoi cad în decubit lateral și mor după una sau mai multe ore. Cel mai adesea, boala sub această formă durează 1-2 zile și sfârșitul este întotdeauna mortal.

Forma acută este forma obișnuită sub care boala a evoluat în primii ani, după apariția ei în Europa. Inițial se constată o creştere bruscă a temperaturii (40,5-42,2°C) timp de 2-3 zile, însoțită doar de o stare de hiperexcitație, conjunctivită cataralâ, cu exsudat gri-brun la unghiul intern al ochilor, uneori cu prezența pe mucoasa conjunctivală de puncte hemoragice. La examenul sângelui se înregistrează leucopenie și trombopenie precoce (8, 25, 30).

Cele mai multe animale nu prezintă însă nici o abatere de la starea normală și consumă hrana. Odată cu revenirea la normal a temperaturii, se înregistrează o alterare profundă a stării generale, accelerarea marilor funcțiuni, mucoasele aparente sunt intens congestionate, cu hemoragii, îndeosebi pe mucoasa conjunctivală. Se constată jetaj seros sau serohemoragic, chiar epistaxis, din gură se scurge o salivă spumoasă, sangvinolentă. Animalele prezintă vomizări, constipație urmată de diaree, deseori hemoragică sau chiar melenă. Periodic animalele manifestă crampe și convulsii intense. Un semn important este cianoza pielii la extremități (urechi, coadă, membre) și pe abdomen. Zonele cianozate sunt bine delimitate de pielea sănătoasă, constatându-se în aceste zone hemoragii. La unele animale, cu puțin înainte de moarte, apar pe pielea pavilionului urechilor hematoame de mărimea unui bob de mazăre, până la o alună, pe locul cărora în evoluțiile prelungite apar apoi necroze (2, 25, 30, 31, 32, 33).

La un procent ridicat de animale apar semne de meningoencefalită, traduse prin hiperexcitabilitate, tulburări de coordonare, convulsii urmate de pareze și paralizii. La scroafele gestante se înregistrează avorturi.

Evoluția bolii este de 3-7 zile, până la 13-20 zile, urmată de moarte în 90-100% din cazuri (25, 32).

Forma subacută este asemănătoare formei acute, dar simptomele sunt mai şterse, cu frecvente recidive. Mortalitatea este mai redusă, dar animalele trecute prin boală rămân purtătoare și eliminatoare de virus pentru perioade lungi de timp. La scroafele gestante se înregistrează avorturi. Boala durează 5-30 de zile, moartea producându-se în 15-45 de zile, în 30-70% din cazuri (25).

Forma cronică se întâlneşte în ţările în care boala evoluează de mult timp, fiind cauzată de tulpini de virus cu virulenţă scăzută sau este o continuare a formei acute, la porcii cu o rezistenţă ceva mai mare. Animalele pot prezenta pusee hipertermice la intervale neregulate, slăbire până la cahexie, artrite, tendinite, cecitate, necroze cutanate, mai ales în regiunea capului şi gâtului. Se mai înregistrează tulburări digestive manifestate prin enterită, tulburări respiratorii datorate pneumoniei, pareze şi paralizii ale trenului posterior, necroze şi ulcere pe anumite zone cutanate. Se pot constata simptome de pericardită, aderenţă pulmonară şi tumefacţii articulare. Boala durează săptămâni şi chiar luni (2 la 15 luni), cele mai multe animale mor în cele din urmă prin epuizare, în urma leziunilor pulmonare şi digestive (2, 8, 25).

Forma subclinică se înregistrează în ţările în care boala evoluează de mult timp şi se datoreşte infecţiilor cu tulpini de virus cu virulenţă scăzută. Animalele, deşi conţin virusul în organism, nu manifestă nici un semn clinic, comportându-se ca animale perfect sănătoase, ele sunt purtătoare şi excretoare de virus, având un rol important în menţinerea şi difuzarea virusului. Depistarea bolii în aceste cazuri se poate face numai prin investigaţii de laborator (25, 32).

Tabloul anatomopatologic

Leziunile prezintă grade variabile de gravitate şi extindere, în funcţie de virulenţa tulpinilor şi forma evolutivă a bolii.

Forma supraacută. Datorită evoluţiei rapide a bolii, leziunile sunt puţin exprimate, mai ales în formele cu evoluţie apoplectică. Aspectul cadavrelor arată că animalele au avut în timpul vieţii o stare bună de întreţinere, consumând până în apropierea morţii. Stomacul este plin cu alimente.

Forma acută. Leziunile de diateză hemoragică generalizată sunt masive, extinse şi deosebit de grave. La nivelul pielii se constată un exantem pronunţat, generalizat sau localizat, de culoare roşu deschis sau roşu violaceu. Pe fondul zonelor hiperemiate sau cianotice, se observă foarte des hemoragii de diferite mărimi (peteşii, echimoze, sufuziuni). Uneori se constată edemul pavilioanelor urechilor. Ţesutul conjunctiv este subicteric, vasele sunt congestionate, cu formarea de hematoame în regiunile retroscapulară şi inghinală. Pe seroase se observă numeroase hemoragii difuze sau mai bine delimitate, fiind foarte bine exprimate cele subepicardice, cu extindere de-a lungul vaselor miocardului. Cordul poate lua aspectul unui cheag de sânge. În cavităţi se găseşte un exsudat citrin sau sangvinolent (pleural, pericardic şi peritoneal).

Mucoasa tubului digestiv este inflamată, congestionată, cu hemoragii de dimensiuni variabile. Se constată, de asemenea, necroze superficiale şi ulcere ale mucoasei intestinului subţire. Peretele cecumului este intens edemaţiat, cu numeroase hemoragii pe mucoasă, cu pliurile mult îngroşate asemănătoare circumvoluţiunilor cerebrale. Pe mucoasa rectului se observă numeroase hemoragii, iar în subseroasă se pot observa edeme şi hematoame de mărimi diferite.

Vezica biliară este mărită în volum, peretele este îngroşat şi edemaţiat, în jur fiind constituit un adevărat manşon gelatinos perivezicular (leziune caracteristică). Ficatul poate fi congestionat, cu zone de degenerescenţă sau hemoragii subcapsulare.

La nivelul pulmonului se constată edem foarte pronunţat, hemoragii subpleurale, fiind foarte evidentă lobulaţia, consecutiv dilatării spaţiilor interlobulare, în care este prezent un edem gelatinos sau gelatino-hemoragic. Pe secţiune, din pulmon se scurge un lichid spumos, uneori hemoragic. Pe pericard, epicard, în miocard şi subendocard sunt prezente sufuziuni sau chiar hematoame.

Rinichii prezintă numeroase hemoragii pe un fond congestiv. Uneori rinichii sunt îmbrăcaţi într-un cheag de sânge, ca urmare a hematoamelor ce se formează retroperitoneal. Hemoragiile sunt prezente şi pe mucoasa vezicii urinare.

Splina este mult mărită în volum (de 2-4 ori), de culoare roşie închisă sau violacee-negricioasă, consistenţa moale, friabilă, scurgându-se pe secţiune. Rareori, se pot observa infarcte marginale. Leziunea splenică este considerată caracteristică şi importantă pentru diagnostic.

Limfonodurile, în special cele gastrice, hepatice, renale, iliace şi mezenterice, sunt mult mărite în volum, cu aspect hemoragic intens având aspectul unor hematoame (25, 30, 32).

Forma subacută şi cronică. Leziunile sunt mai puțin accentuate şi sunt agravate de complicațiile bacteriene secundare. La nivelul pielii se constată erupții localizate sau generalizate, de aspect varioliform, necroze şi complicații purulente. Frecvent se observă bronhopneumonie fibrinonecrotică sau purulentă, zonele de pneumonie având aspect de atelectazie. Porțiunile afectate au deseori aspect marmorat, ca urmare a alternării de zone cu hepatizație roşie cu zone de hepatizație cenuşie. Spațiile interlobulare sunt mult dilatate de către un edem gelatinos sau gelatinos-hemoragic.

Uneori se observă focare necrotice foarte întinse, transformând tot pulmonul într-o masă necrotică gălbuie sau roză. Pe secțiunea zonelor de necroză se constată focare purulente sau de ramolisment. Pneumonia se asociază frecvent cu pericardită şi pleurezie predominant fibrinoasă şi constituirea unor adevărate epanşamente pseudomembranoase caracteristice.

Ganglionii limfatici, mai ales cei din zonele lezate sunt hipertofiați, cu hemoragii mai reduse ca intensitate, amplasate la periferie, cu întindere spre zona centrală. Splina poate fi mărită în volum, cu hemoragii, dar poate avea şi aspect normal ca mărime, însă pe secțiune se pot evidenția focare necrotice de culoare gălbuie, de mărime variabilă, de la o gămălie de ac până la un bob de mazăre (25, 30).

Diagnostic

Făcând parte din bolile din grupa A, diagnosticul de PPA se impune a fi efectuat cât mai rapid, cu prioritate, chiar dacă suspiciunea nu se confirmă. Pentru examene virusologice se expediază probe de sânge, recoltat în timpul stadiului febril precoce al bolii, prelevat pe substanțe anticoagulante: heparină (10 UI/ml), EDTA (0,5%), cât şi mici eşantioane (2-5 g) de splină, rinichi, limfonoduri, pulmon, ficat, creier, care se transportă şi se conservă la 4°C. Pentru examenul histopatologic, probele se recoltează în formol 10%. Pentru testele serologice, probele de sânge se recoltează la 8-21 de zile post infecțios şi de la animale convalescente (25, 32).

Se recomandă ca prelevarea de probe să se facă de medicii specialişti din laboratoare, iar transportul acestora să fie făcut în condiții de maximă siguranță, pentru a evita diseminarea virusului. Probele vor fi transportate în condiții de refrigerare sau înghețare. Toate ambalajele folosite la recoltare şi transport vor fi dezinfectate cu dezinfectanți energici, iar cele fără valoare se ard.

Când boala apare pentru prima dată într-un teritoriu indemn, diagnosticul trebuie precizat de un laborator specializat. Diagnosticul de laborator este necesar şi în situația în care boala evoluează cu forme subacute, cronice şi mai ales atipice, când datele clinice şi anatomopatologice nu oferă date concludente.

În teritoriile în care boala evoluează de mai mult timp şi există o confirmare primară prin examen de laborator, diagnosticul poate fi stabilit pe baza coroborării datelor epidemiologice, clinice şi anatomopatologice.

Reacția de hemadsorbție şi inhibarea hemadsorbției (testul Malmquist şi Hay). Este un test accesibil, sensibil şi specific, dar destul de complex de laborios. Redăm în cele ce urmează doar principiile:

Cultivarea virusului PPA pe leucocite de porc sau pe celule de măduvă osoasă determină adsorbția globulelor roşii pe aceste celule, cu formarea unor rozete caracteristice cu aspect muriform, urmate apoi de liza leucocitelor. Este deosebit de important a demonstra, atât capacitatea hemadsorbantă a virusului, cât şi efectul citopatic, deoarece unele tulpini de virus nu posedă proprietăți hemadsorbante sau acestea sunt slab exprimate, dar produc în schimb efect citopatic evident.

Hemadsorbția este inhibată specific prin imunoserul omolog. Pentru efectuarea testului de inhibare a hemadsorbției (IHAD) pe o cultură de leucocite de porc care manifestă fenomenul de hemadsorbție ca o consecință a inoculării cu material suspect, hematiile sunt eliminate prin şoc osmotic, produs prin înlocuirea mediului de cultură cu o soluție de clorură de sodiu 3,5%. În câteva secunde hematiile sunt lizate, dar leucocitele rămân intacte şi păstrează capacitatea de hemadsorbție. Soluția de clorură de sodiu se elimină şi se înlocuieşte cu ser specific PPA. Aceste elemente (ser specific – celule infectate) se mențin în contact o oră la 37°C, după care se adaugă 2 picături din suspensia de hematii de porc, lăsându-se astfel timp de 2 ore. Concomitent se efectuează reacții cu martori

pozitivi şi negativi. Culturile se examinează la microscop pentru a constata reapariţia hemadsorbţiei sau inhibarea sa, confirmând sau infirmând astfel boala.

Testul IHAD poate fi aplicat şi pentru depistarea anticorpilor în serul unui animal suspect sau pentru titrarea anticorpilor din serul animalelor hiperimunizate, situaţii în care infecţia culturilor de leucocite se face cu un virus cunoscut. IHAD prezintă certitudine de diagnostic de 95-98%.

Examenul virusologic. Se urmăreşte izolarea virusului din probele provenite de la porci bolnavi sau suspecţi, de preferat din splină. Cultivarea se face pe leucocite sau măduvă osoasă de porc. Virusul se multiplică în citoplasma acestor celule, unde formează incluzii care, treptat ajung la dimensiuni destul de mari. Celulele se rotunjesc, iar nucleul prezintă densificări ale substanţei cromatice, urmată de cariopicnoză, cariorexă şi carioliză. În stadiul avansat al multiplicării virusului, resturile de substanţă nucleară sunt împinse spre periferia celulei (marginaţie nucleară). Evidenţierea virusului în culturile celulare se poate face prin imunofluorescenţă (certitudine 90%), iar structuri ale genomului viral pot fi detectate prin reacţia în lanţ polimerazică (PCR).

Virusul se mai poate evidenţia şi direct din ţesuturile lezionate, prin testul de imunofluorescenţă pe secţiuni la gheaţă. Tehnica permite detectarea antigenelor virale la primele semne clinice de boală, dar are o valoare redusă în cazurile cronice (32).

Examenul serologic. Urmăreşte evidenţierea anticorpilor prin diferite tehnici serologice, pentru diagnosticul formelor cronice ale bolii, precum şi a infecţiilor subclinice şi a purtătorilor de virus supravieţuitori. Metodele serologice utilizate în timp au fost următoarele: RFC, imunodifuzia în gel de agar, imunoelectroforeza, imunodifuzia radială inversă şi imunofluorescenţa indirectă. Date mai recente recomandă tehnica ELISA, testul indirect al imunoperoxidazei (indirect imunoperoxidaze plague test) şi Western blot.

Examenul hematologic. Modificările sângelui sunt destul de accentuate şi ele încep să apară chiar din primele zile de hipertermie. Ele se manifestă prin leucopenie gravă, devierea spre stânga a indicelui Arneth, evidenţierea de leucocite atipice. La începutul bolii conţinutul plasmei sanguine în α şi γ-globuline este crescut, dar scăzut în albumină, iar într-un stadiu mai tardiv conţinutul în α-globuline continuă să fie crescut, dar scade cel al γ-globulinelor (2).

Examenul histopatologic. Permite depistarea unor modificări diverse şi de gravitate variabilă în care predomină hemoragiile, congestiile, procesele degenerative şi necrotice. Sunt importante leziunile vasculare ce constau din hialinizarea mediei, vacuolizări şi hiperplazii endoteliale, tromboze. În ficat se produce hiperplazie reticulohistiocitară, iar în limfonoduri, splină şi măduva osoasă apar imagini de necrobioză celulară. În SNC se constată leziuni regresive ale celulelor nervoase, indiferent de sectorul în care acestea se găsesc (creier, cerebel sau măduva spinării). Substanţa tigroidă Nissle dispare repede, observându-se tigroliză marginală, perinucleară şi dezintegrarea fibrilelor nervoase. La nivelul ganglionilor nervoşi se constată mobilizări şi proliferări nevroglice, satelitism sau pseudoneuronofagie (2).

Bioproba este denumită şi proba imunităţii încrucişate şi vizează diferenţierea certă de pesta porcină clasică. Principiul metodei se bazează pe faptul că porcii hiperimunizaţi contra pestei porcine clasice nu rezistă la infecţia experimentală cu virusul pestei porcine africane, cele două virusuri fiind total diferite din punct de vedere antigenic.

Materialul de inoculat este reprezentat de organele suspecte, de preferat splina, acesta fiind organul cu titrul cel mai ridicat de virus. Este recomandabil ca din acelaşi focar să se recolteze splina de la mai mulţi porci morţi sau sacrificaţi în timpul puseului termic. În lipsa splinei se pot folosi şi alte organe, limfonoduri, sânge. Probele se mojarează folosind ca diluant tamponul fosfat (pH – 7,2), care se aseptizează cu penicilină şi streptomicină. Se supune centrifugării (15 min. la 4000 t/min.), iar supernatantul obţinut se foloseşte imediat la inoculare (porci şi culturi celulare) sau se păstrează la congelator până în momentul folosirii.

Experimentul propriu-zis se efectuează pe 4 purcei de cel puţin 6 săptămâni şi greutate de 20-50 kg proveniţi din mediu indemn şi nevaccinaţi

contra pestei porcine clasice (PPC). Din cei 4 purcei, 2 se mențin neimunizați, iar ceilalți 2 se supun unei hiperimunizări (nu o simplă vaccinare), în ideea că ei trebuie să reziste nu numai față de tulpini de virus al PP clasice identice cu cele folosite la vaccinare și hiperimunizare, dar și față de tulpini cu virulență „forte".

Toți cei 4 purcei se cazează în aceeași boxă și se inoculează i.m., cu câte 2 ml din suspensia pregătită și se urmăresc 21 de zile (cel mai puțin 15 zile). Zilnic purceii respectivi se examinează clinic și se termometrează. La sfârșitul perioadei de supraveghere, purceii care au supraviețuit se sacrifică și se efectuează un atent examen anatomopatologic.

Proba este pozitivă pentru PPA când se îmbolnăvesc toți cei 4 purceii (imunizați și neimunizați), iar curbele termice, semnele clinice și leziunile sunt identice la cele două categorii de porci și corespund cu cele ce se înregistrează în infecția naturală.

Proba este negativă pentru PPA și pozitivă pentru PPC când se îmbolnăvesc doar porcii neimunizați, iar cei imunizați rezistă infecției experimentale.

Proba este negativă pentru ambele boli, când nici unul din purceii inoculați nu se îmbolnăvește, toți menținându-și starea clinică de sănătate.

Proba imunității încrucișate este cea mai valoroasă metodă de diagnostic datorită certitudinii și simplității sale tehnice. Este considerată o probă sensibilă și specifică, dar are incovenientul că nu este suficient de operativă și este destul de costisitoare. În plus necesită măsuri severe de biosecuritate pentru a evita diseminarea virusului.

Alte tehnici. Au mai fost perfectate și următoarele: ELISA, IF indirectă, imunoblotting, contraimunelectroforeza, opticalimunosensor (permite diagnosticarea atât a virusului, cât și a anticorpilor). Nu există tehnici convenabile care să permită identificarea tipurilor de virus (25, 32, 37).

Diagnosticul diferențial se face față de următoarele boli:

- *Pesta porcină clasică.* Hipertermia evoluează concomitent cu instalarea simptomelor, leziunile hemoragice nu sunt atât de brutale, se constată infarcte splenice marginale, limfonodurile au aspect marmorat, rinichii au leziuni de nefrozo-nefrită hemoragică (aspect de ou de curcă), iar în formele subacute și cronice se evidențiază "butonii pestoși". Diferențierea certă se face numai prin examen de laborator.
- *Rujet* (forma acută). Este mai puțin contagios, apare obișnuit în sezoanele călduroase, se îmbolnăvesc porcii de 3-12 luni, simptomele apar brusc și sunt grave la început, traduse prin hipertermie ridicată (42°C), pete congestive pe piele (dispar la presiunea cu degetul), examenul bacteriologic este concludent.
- *Salmoneloză* (forma supraacută și acută). Afectează obișnuit purceii după înțărcare, este puțin difuzibilă în afara focarului, domină tulburările digestive, splina este hiperplastică, examenul bacteriologic este concludent (izolarea și tipizarea salmonelelor).
- *Pasteureloză* (forma septicemică). Apare sporadic sau enzootic, are difuzibilitate redusă în afara focarului, afectează grăsunii și adulții, clinic domină tulburările respiratorii și edematoase. Izolarea pasteurelelor permite confirmarea.
- *Antrax* (forma septicemică). Apare rar la porc, evoluează sub formă de glosantrax; în caz de evoluție septicemică splina este mărită, iar la examenul bacterioscopic se evidențiază bacili capsulați.
- *Dizenteria cu Brahyspira hyodysenteriae.* Afectează obișnuit grăsunii, este puțin contagioasă, fecalele au aspect ruginiu, coafate cu mucus. La examenul bacterioscopic se evidențiază numeroase brachispire.
- *Boala lui Aujeszky.* Nu este la fel de contagioasă, la purceii sugari se manifestă prin tulburări nervoase, cu evoluție rapidă, mortală, iar la adulți evoluează cu tulburări respiratorii benigne.
- *Boala de Teschen* este mai puțin contagioasă, afectează de preferință grăsunii, febra este de mică intensitate, clinic prezintă caracteristic paralizia trenului posterior.

Toate infecțiile septicemice trebuie luate în considerare (14, 15, 16, 20, 22).

Profilaxie și combatere

Pesta porcină africană fiind una dintre bolile cele mai periculoase, făcând parte din lista A a

OIE, trebuie să stea prioritar în atenţia serviciilor sanitare veterinare din toate ţările, faţă de care se instituie măsuri de epidemiosupraveghere şi epidemiovigilenţă deosebite.

Profilaxia generală. În acest context trebuie menţionate câteva din normele preconizate de OIE şi Directivele Comunităţii Europene, în 1985, cu modificările ulterioare redate în Codul Zoosanitar Internaţional -2002 (19, 24, 25, 35). Acestea vizează măsuri valabile şi pentru preîntâmpinarea introducerii virusului PPA pe teritoriul ţării noastre, între care trebuie neapărat reţinut că:

- o ţară poate fi considerată ca indemnă de PPA, atunci când se poate stabili că această boală nu a existat de cel puţin 3 ani pe teritoriul său;
- o zonă dintr-o ţară poate fi considerată ca indemnă atunci când (boala fiind cu declarare obligatorie în toată ţara) nici un semn clinic, serologic sau epidemiologic de PPA, nu a fost constatat în cursul ultimilor 3 ani la porcinele domestice sau sălbatice. Zona indemnă trebuie să fie clar delimitată şi reglementarea sanitară să împiedice intrarea în această zonă a porcinelor domestice sau sălbatice, provenind dintr-o zonă sau dintr-o ţară infectată;
- o zonă se consideră infectată timp de 3 ani după ultimul focar. Limitele, separând zona infectată de o zonă sau o ţară indemnă, nu trebuie să fie constituite din frontiere naţionale;
- măsurile aplicate în zonele menţionate se pot reduce la 12 luni, când se aplică abatajul sanitar şi dacă absenţa bolii în populaţia de porcine domestice sau sălbatice a fost demonstrată;
- pentru evitarea introducerii bolii în ţări indemne se interzice importul şi tranzitul direct şi indirect din ţările în care evoluează PPA, a tuturor porcinelor domestice şi/sau sălbatice (*Sus, Potamochoerus, Phacochoerus, Hylochoerus*) a materialului seminal, a ovulelor/embrionilor, a cărnurilor proaspete, a produselor pe bază de carne de porcine domestice sau sălbatice dacă acestea din urmă nu au fost tratate printr-un procedeu care să asigure distrugerea virusului PPA;
- toate importurile ce vizează porcine sau produse de origine porcină, inclusiv spermă, ovule, embrioni, vor fi însoţite de certificat zoosanitar internaţional, în care se va specifica situaţia sub raportul PPA;
- se vor evita sau limita la maximum schimburile comerciale cu ţările contaminate, indiferent de natura mărfurilor;
- în toate punctele de frontieră (feroviare, rutiere, porturi, aeroporturi) se va constitui un control sever asupra introducerii de produse animale, cu excepţia conservelor tratate printr-un procedeu care asigură distrugerea virusului PPA;
- mijloacele de transport folosite în traficul internaţional vor fi riguros dezinfectate, deratizate şi dezinsectizate, iar resturile culinare rezultate de la acestea vor fi distruse prin ardere sau autoclavare (120°C timp de 90 de minute).

Imunoprofilaxie. De aproape 4 decenii, echipele de cercetători depun eforturi susţinute în vederea obţinerii unor produse biologice eficace contra acestei viroze majore. Cu toate acestea, problema nu este încă rezolvată. S-au testat vaccinuri inactivate sau vaccinuri vii atenuate. Inactivarea s-a făcut cu formol, ultrasunete, radiaţii UV sau betapropiolactonă, dar capacitatea de a induce un răspuns imun a fost slabă sau nesatisfăcătoare. Vaccinurile vii au fost preparate din tulpini atenuate (lapinizate, avianizate), dar animalele inoculate au rezistat numai la infecţia naturală, nu şi la cea experimentală. Un alt dezavantaj îl constituie posibila revertare a virusului lapinizat la forma iniţială, virulentă.

Dificultatea obţinerii unor produse biologice active se datorează următorilor factori: imunogenitatea scăzută a structurilor virale, pluralitatea antigenică a tulpinilor de virus, adaptabilitatea dificilă a virusului la diferite condiţii de cultivare, pierderea totală sau parţială a capacităţii imunizante a unor tulpini de virus atenuate şi a tulpinilor virulente inactivate, patogenitatea reziduală a tulpinilor atenuate ce determină îmbolnăviri cronice cu apariţia purtătorilor şi eliminatorilor de virus. La ora actuală nu există încă vaccinuri eficiente, care să prevină specific pesta porcină africană (16, 17, 30, 32, 36).

Combatere. În cazul apariţiei bolii se declară carantină de gradul I şi se aplică cu rigurozitate măsurile prevăzute de Legea Sanitară Veterinară, Codul Zooveterinar şi de Comandamentul antiepizootic. Precizăm în continuare câteva dintre aceste prevederi:

- declararea oficială a bolii şi instituirea imediată măsurilor de carantină de gradul I;
- izolarea funcţională a curţii, fermei, adăpostului, în care s-a constatat suspiciunea, instituindu-se carantina asupra întregii localităţi;
- în caz de confirmare a bolii se vor institui restricţii severe de circulaţie a persoanelor, animalelor, produselor şi subproduselor de origine animală şi/sau vegetală, a vehiculelor şi a oricăror obiecte sau materiale;
- uciderea tuturor porcilor din focar prin mijloace nesângeroase;
- cadavrele porcilor, gunoiul, resturile furajere şi obiectele de mică valoare se distrug prin ardere sau îngroparea la adâncime de cel puţin 2 m, cu denaturare;
- aplicarea de dezinfecţii riguroase la interval de 3-5 zile;
- executarea de dezinsecţii şi deratizări.

Pentru a preveni difuzarea PPA din focar, în jurul acestuia se instituie două zone:

Prima zonă ameninţată, cu o adâncime de 5-20 km în jurul focarului de boală. În această zonă se instituie restricţii severe de circulaţie, a tuturor categoriilor de animale şi a persoanelor; se interzice funcţionarea târgurilor, bazelor de achiziţii, expoziţiilor şi a altor locuri de aglomerare a animalelor, mişcarea de porci în interiorul zonei, precum şi tăierea liberă a acestora de către proprietari.

A doua zonă ameninţată, cu o adâncime de 100-150 km, pornind de la limita primei zone sau de la frontiera cu o ţară vecină contaminată cu PPA. Se face cartagrafia tuturor porcilor şi se completează imunizarea contra pestei porcine clasice şi a rujetului. În cazul apariţiei unor îmbolnăviri cu simptome de pestă, porcii fiind imunizaţi contra PPC, se vor aplica măsurile prevăzute pentru PPA.

Boala se consideră stinsă şi măsurile de carantină se ridică după 30 de zile de la uciderea tuturor porcilor din focar, efectuarea dezinfecţiei finale şi verificarea eficacităţii ei. Reintroducerea de porci în fostul focar se permite numai după 6 luni de la ridicarea măsurilor de carantină (38).

Bibliografie

1. Afonso, C. L., Zsak, L., Carillo, C., Borca, M. V., Rock, D. L. (1988), *J. Gen. Virol*., 79(10), 2543
2. Bârzoi, D., Bârnaure, Gh. (1980), *Pesta porcină africană*, Ed. Ceres, Bucureşti
3. Dixon, Linda., Knowles, J. N. (2002), *African swine fever*, www.iah.bbsrc.ac.uk/virus/asfv
4. Fabregas, J., Garcia, D., Fernandez-Alonso, M., Rocha, A. I., Gomez-Puertas, P. (1999), *Antiviral Researche*, 44, 67
5. Gomez-Puertas, P., Rodrighez, F., Ortega, A., Ovideo, J. M., Alonso, C., Escribano, J. M. (1995), *J. Virol. Method*, 55, 271
6. Gomez-Puertas, P., Rodrighez, F., Ovideo, J. M., Ramiro-Ibanez, F., Ruiz-Gonzalvo, F., Alonso, C., Escribano, J. M. (1996), *Journal of Virology*, 70, 5689
7. Groocock, C. M., Hess, W. R., Gladney, W. J. (1980), *Am. J. Vet. Res*., 41(4), 591
8. Mebus, C. A. (1988), *Advances in Virus Research*, 35, 251
9. Mebus, C. A., Dardiri, A. H. (1979), *Proc. Ann. Meet., US Anim. Health Ass*., 82, 227
10. Mellor, P. S., Wilkinson, P. J. (1885), *Research in Veterinary Science*, 39, 353
11. Murphy, F. A., Gibbs, E. P., Horzinek, M. (1999), *Veterinary Virology*, 3rd ed., Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
12. Natale, V. A. I., McCullough, K. C. (1998), *J. Leuk. Biol*., 64, 302
13. Plowright, W., Perry, C. T., Peirce, M. A., Parker, J. (1970), *Archiv fur die gesamte Virusforschung*, 31, 33
14. Pop, M., Vasiu, C., Răpuntean, Gh. (1981), *Ghid de diagnostic în boli infecţioase ale animalelor*, Ed. Ceres, Bucureşti
15. Perianu, T. (1997), *Boli infecţioase ale animalelor*, vol. II (viroze), Ed. Fundaţiei Chemarea, Iaşi
16. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară,* Ed. Academic Pres, Cluj-Napoca
17. Roger, F., Albina, E. (2001), www.cirad.fr/actualites/ pesteporcine/epidemio.html
18. Rojo, G., Garcia-Beato, R., Vinuela, E., Salas, M. L., Salas, J. (1999), *Virology*, 10(2), 524
19. Stratulat, Gh., Cocoş, Lucia., Oltean, Gh. (1996), *Cod zoo-sanitar international,* Ed. Ceres, Bucureşti
20. Taylor, D. (1981), *Les maladies du porc*, Ed. du Point veterinaire, Maisons Alfort
21. Thompson, G. R., Gainaru, M. D., VanDellen, A. F. (1980), *Onderstepoort J. Vet. Res*., 47, 19
22. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale*, Casa de Editură Dokia, Cluj-Napoca
23. Zsak, L., Sur, J. H., Burrage, T. G., Neilan, J. G., Rock, D. L. (2001), *The Scientific World*, 1, 97SR
24. *** (2002), *Peste porcine africaine: Normes sanitaires internationales – Code zoosanitaire international OIE 2002,* www.oie.int/fr/ normes/ mcode/ F_00040.htm
25. *** (2000), *Peste porcine africaine: étiologie, épidemiologie, diagnostic*, *prévention et traitament OIE*, www.oie.int/fr/maladies/fisches/f_A120.htm

26. *** (1998), *Peste porcine africaine au Nigeria: un coup terrible pour les rureaux pauvres – Organization des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture*, www.fao.org/NOUVELLE/1998/981201-f.htm
27. *** (1998), *Une importante épidémie de peste porcine africaine menace la sécurité alimentaire au Cap Vert - Organization des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture*, www.fao.org/NOUVELLE/1998/980404-f.htm
28. *** (1984), www.multiplex-eu.org/asfv.html
29. *** (1997), www.iah.bbsrc.ac.uk/reports/1997/asf. Html
30. *** (1998), www.vet.uga.edu/vpp/gray_book/handheld/
31. *** (2002), www.dpi.qld.gov.au/health/ 3939 htlm
32. *** (1999), www.aphis.usda.gov/vs/ep/fad_training/bibpage. htm
33. *** (2001), *African Swine Fever – Notifiable diseases* www.defra.gov.uk/animalh/diseases/notifiable/disease/ africanswinefever.htm
34. *** (1996), http://epix.hazard.net/topics/animal/asf. htm
35. *** (1985), *Pestes porcines classique et africaine: mesures de contrôl*
36. *** (2001), www.cirad.fr/ actualites/pesteporcine
37. *** (1997), *Optical Immunosensor to detect African swine fever antibodies*
38. *** *Legea Sanitară Veterinară nr.60/1974 modificată prin legea 75/1991*

Cap. 3 Infecții produse de virusuri din fam. Circoviridae

R. Moga Mânzat

Familia Circoviridae *cuprinde virusuri de formă sferoidală, cu dimensiuni foarte mici, având diametrul de 17-22 nm, neanvelopate, cu simetrie icosaedrică şi cu genomul alcătuit dintr-o singură moleculă de ADN dispusă circular (cu extremitățile legate covalent), de unde şi denumirea familiei de Circoviridae.*

În prezent, în fam. Circoviridae au rămas incluse numai trei specii, patogene pentru animale, în ale căror celule somatice se pot multiplica, intranuclear.

În cadrul familiei, au fost constituite două genuri:

1. *Genul Circovirus*

2. *Genul Gyrovirus*

Genul Circovirus *include două specii de virus (24):*

1. *Beak and feather disease virus*, *care produce la psittacine* ***boala ciocului şi a penelor****;*

2. *Porcine circovirus*, *care produce o afecțiune specifică în crescătoriile de porci, numită* ***circoviroza porcină****.*

Din ***genul Gyrovirus*** *face parte o singură specie de virus, numită* ***Chicken anemia virus****, agentul etiologic al bolii cu acelaşi nume (****anemia infecțioasă a puilor****).*

3.1. BOALA CIOCULUI ŞI PENELOR

(Beak and Feather Disease – engl.*)*

Boala ciocului şi a penelor (BCP) este o viroză întâlnită la mai multe specii de psittacine, care induce un aspect anormal al penelor şi ciocului.

Boala a fost descrisă pentru prima dată în anul 1975, în Australia, de către **Dr. Ross Perry**, un medic practician din Sydney. Ulterior a fost recunoscută în multe alte țări de pe glob (26), la peste 40 de specii de psittacine ținute în captivitate, dintre care mai frecvent la papagalii cacadu (*cockatoo*), papagalii cenuşii africani, papagalii *Electus*, papagalii amazonieni şi alte specii de psittacine (19).

Agentul etiologic al BCP se deosebeşte de agentul etiologic al anemiei infecțioase a puilor atât prin dimensiuni – are 16-17 nm diametru – fiind, alături de agentul etiologic al circovirozei porcine, cel mai mic virus zoofil cunoscut, cât şi prin antigenitate (26).

Celulele țintă pentru virusul BCP (VBCP) pe care le infectează şi le omoară sunt cele care intră în compunerea penelor şi a ciocului, dar şi unele celule imunocompetente, producând imunosupresie şi predispoziție la infecții bacteriene.

Se consideră că spectrul speciilor susceptibile la acest virus se limitează strict la psittacine deşi, virusuri similare (dar diferite antigenic) au fost recent găsite şi la porumbei (26), precum şi la alte specii de păsări (canari, gâşte, cinteză) şi chiar la porci şi la oameni, dar fără să li se fi putut preciza semnificația patologică (19).

VBCP este foarte contagios şi rezistent în mediul ambiant. Ca urmare, prevalența infecției într-o comunitate de păsări receptive este mare, chiar dacă nu toate păsările infectate vor exprima clinic boala. Este posibil ca imunitatea să se instaleze înainte ca să se producă modificări importante la nivelul penelor şi ciocului. VBCP poate fi detectat în sângele unei păsări după 2-3 zile de la contactul cu o pasăre bolnavă, dar primele semne de boală pot să apară numai după

câteva săptămâni sau luni, sau pot să nu apară deloc.

Prima manifestare a bolii care trebuie să trezească suspiciunea diagnosticului este modificarea aspectului penajului. Penele apar deformate, slab prinse în foliculii plumiferi, din care cauză multe se desprind şi cad. Penele noi, care apar după năpârlire, sunt de asemenea degenerate şi deformate, stopate în creştere, răsucite, măciucate, fragile, decolorate, cu neregularităţi şi asimetrii.

Ciocul poate prezenta modificări de formă, poate deveni alungit, fracturat, cu leziuni ulcerative, lucios (19). Uneori este invadat de ciuperci sau bacterii, care produc distrugeri tisulare, necroze şi durere locală, din care cauză pasărea are dificultăţi în hrănire (18).

Psittacinele tinere pot face o formă sistemică de boală, acută, manifestată prin depresie, anorexie, regurgitări, diaree şi pneumonie, cu sfârşit letal, care survine înainte ca defectele penajului să devină evidente.

În formele cronice de evoluţie, penele normale sunt înlocuite treptat, cu ocazia năpârlirilor, cu pene deformate şi pătate. Unele dintre păsările cu forme cronice mor din cauza infecţiei cu germeni oportunişti, pe fondul imunosupresiei induse de VBCP, dar altele pot să supravieţuiască ani de zile după ce s-a produs deplumarea parţială sau totală (18).

Suspiciunea de BCP, creată pe baza aspectului clinic, se cere a fi confirmată prin metode de laborator, deoarece există şi alte cauze, infecţioase sau neinfecţioase, care pot determina manifestări întrucâtva asemănătoare, cum sunt: infecţiile cu virusuri adeno, reo sau polyo, foliculitele bacteriene sau fungice, reacţiile adverse faţă de unele antibiotice şi, mai ales, carenţele nutriţionale sau tulburările de digestie şi absorbţie.

Confirmarea diagnosticului în laborator se poate face evidenţiind prezenţa virusului sau a anticorpilor.

Prezenţa virusului poate fi demonstrată cel mai uşor la nivelul bulbilor plumiferi activi (inconstant şi în fecale), cu ajutorul reacţiei de hemaglutinare.

Serologic, prin reacţia de inhibare a hemaglutinării, se poate constata dacă o pasăre a suferit anterior o infecţie cu circovirus, dar existenţa unui titru IHA înalt nu se interpretează că pasărea este bolnavă de forme cronice de BCP ci, din contră, că nu suferă de BCP, fiind protejată imunologic (26).

În perioada de incubaţie rezultatul testului este negativ, iar în formele acute titrurile sunt scăzute.

În laboratoarele dotate corespunzător, diagnosticul poate fi pus şi cu ajutorul microscopiei electronice sau prin PCR (18).

Nu a fost conceput nici un fel de tratament eficient contra BCP.

A fost realizat un vaccin viu contra BCP, care s-a dovedit eficace imunologic, dar nu a fost introdus în practică, din cauza riscului de revertanţă pe care îl implică (19).

Singura metodă eficace de prevenire a apariţiei bolii la psittacinele de colivie este evitarea oricărui contact cu alte psittacine, bolnave, trecute prin boală sau cu situaţie necunoscută privind antecedentele şi efectivul de origine.

Păsările nou-achiziţionate pot fi controlate serologic, înainte de a fi puse în contact cu efectivul propriu.

3.2. ANEMIA INFECŢIOASĂ A PUILOR

(Chicken Infectious Anemia, Avian Anemia Virus Infection, Blue Wing Disease, Hemorragic Aplastic Anemia Syndrom – engl.*)*

Anemia infecţioasă a puilor (AIP) este o boală infecţioasă a puilor de găină, produsă de un circovirus, caracterizată prin anemie aplastică, atrofie limfatică generalizată şi imunosupresie.

Istoric, răspândire şi importanţă economică

Prima descriere a bolii este atribuită lui **Yuasa, Taniguchi** şi **Yoshida** care, în 1979, au şi izolat agentul etiologic al bolii, în Japonia, după care au întreprins o serie de studii privind caracterizarea virusului, patogeneza, imunologia, diagnosticul şi epidemiologia bolii, studii care stau la baza cunoştinţelor noastre actuale privind AIP.

În scurt timp după aceasta, AIP a fost recunoscută în numeroase alte ţări de pe toate continentele, inclusiv în ţara noastră, unde a fost recunoscută pe baza examenelor serologice în anul 1996 (1, 6).

S-a constatat că AIP este prezentă mai ales în efectivele de păsări din marile întreprinderi avicole, din ţările cu o aviculturã dezvoltată. Extinderea investigaţiilor etiologice a relevat, cu o frecvenţă semnificativă, asocierea infecţiei cu virusul AIP (VAIP), cu existenţa în efectivele de păsări a unor stări patologice ca: sindromul bolii hemoragice, sindromul anemo-hemoragic, sindromul anemie-dermatită, anemia aplastică hemoragică, hepatita cu incluzii, boala aripii albastre şi altele, destul de bine cunoscute şi descrise anterior în literatură, dar fără să li se fi putut preciza etiologia (2).

Importanţa economică a bolii este cu siguranţă foarte mare, deşi pierderile economice pe care le produce sunt greu de estimat. Acestea se concretizează prin mortalitatea survenită în primele săptămâni de viaţă la puii din creşterea intensivă, cu simptome şi leziuni caracteristice pentru AIP, prin mortalitatea survenită în urma infecţiilor secundare cu diverşi germeni oportunişti, posibile datorită stării de imunodeficienţă în care se află puii, cât şi prin retardarea întregului efectiv trecut prin boală.

Din observaţiile de până acum rezultă că infecţia cu VAIP nu se transmite la om.

Etiologie

Agentul etiologic al AIP face parte din fam. *Circoviridae*, genul *Gyrovirus* şi este recunoscut ca specie de ICTV (24) sub numele de *Chicken anemia virus* (virusul anemiei puilor). Are caracterele morfologice şi biologice comune fam. *Circoviridae*, dar se deosebeşte de celelalte două virusuri incluse în aceeaşi familie (circovirusul porcin şi cel al bolii ciocului şi penelor la psittacine) prin mărime, morfologie, coeficient de sedimentare, densitate şi structură antigenică.

Este un virus neanvelopat, de formă rotundă, cu simetrie icosaedrică şi diametru de 25-26,5 nm. După forma imprimată particulelor virale de structura capsidei se disting două tipuri de particule: tip I şi tip II.

Genomul constă dintr-o singură catenă de ADN, dispusă circular, cu extremităţile legate covalent.

În celulele parazitate, VAIP poate fi evidenţiat prin metode speciale, sub formă de incluzii intranuclerare, iniţial în celulele precursoare hematopoietice din măduva osoasă şi apoi, în celulele precursoare timice, cărora le cauzează moartea apoptozică.

Între tulpinile de VAIP izolate în diverse ţări nu au putut fi puse în evidenţă diferenţe antigenice semnificative, dar s-au remarcat diferenţe remarcabile în ceea ce priveşte gradul de patogenitate.

VAIP se multiplică pe monostrat de celule limfoblastoide de embrioni de găină, pe care produce şi efect citopatic.

VAIP este rezistent la majoritatea substanţelor dezinfectante din comerţ, inclusiv la formaldehidă, eter etilic, cloroform, la pH 3 şi la temperatura de 56°C, timp de o oră (1, 2).

Caractere epidemiologice

Singura specie receptivă cunoscută este găina domestică. Se pot infecta puii sau găinile de toate vârstele, dar se îmbolnăvesc clinic numai puii în vârstă de două până la 4-5 săptămâni. Susceptibilitatea scade pe măsură ce creşte vârsta. Nu au fost remarcate diferenţe de sensibilitate în funcţie de sex, sistem de creştere sau profil productiv (pui broiler, puicuţe de înlocuire).

Sursa principală de infecţie este reprezentată de păsările adulte care, deşi nu fac clinic boala, odată infectate elimină virusul timp de 3-6 săptămâni prin ouă şi spermă. Acestea se debarasează de virus pe măsură ce apar anticorpii în sânge şi ating un anumit titru, ceea ce se întâmplă de regulă după circa trei săptămâni de la infecţie.

Puii proveniţi din astfel de ouă infectate pot moşteni virusul şi, într-o măsură mai mare sau mai mică – dependent de intervalul de timp scurs de la infecţia găinii – anticorpii specifici. În aceste condiţii, progenul poate fi în acelaşi timp infectat şi protejat de găină, până spre vârsta de două săptămâni când, urmare a epuizării imunităţii viteline, se poate declanşa clinic boala. Dacă oul provine de la o găină infectată cu mai mult de 3-6 săptămâni în urmă, progenul va beneficia de imunitatea vitelină, fără a fi infectat transovarian.

Găinile sau puii infectaţi elimină virusul şi prin fecale, dar transmiterea orizontală a bolii este mai puţin importantă decât cea verticală, afară de cazul că puii provin dintr-un efectiv indemn de VAIP şi deci sunt complet lipsiţi de imunitate parentală, în care caz, infecţia introdusă din afară a efectivului se va putea transmite relativ uşor pe cale digestivă sau respiratorie.

Faptul că boala apare la pui abia după vârsta de 10-14 zile se poate explica şi prin perioada de incubaţie, care în condiţii experimentale a fost de minimum 8 zile; experimental s-a constatat că numărul cazurilor clinice s-au amplificat în lotul infectat la 10-14 zile, dar primii pui morţi s-au înregistrat în lotul infectat, în a 12-a zi după infecţie (2).

AIP are caracter endemic, afectând 5-25% din puii în vârstă de 2-4 săptămâni. În creşterea industrială poate îmbrăca un caracter staţionar sau trenant, afectând puii, lot după lot, pe măsură ce împlinesc vârsta critică de susceptibilitate.

Pierderile prin mortalitate pot fi mult amplificate dacă, alături de VAIP în efectiv mai evoluează concomitent şi alte infecţii cu virusuri, ca agenţii etiologici ai: bolii lui Marek, reticuloendoteliozei, bursitei infecţioase aviare sau bronşitei infecţioase, situaţii deloc rar întâlnite în practică.

Patogeneză

Celulele ţintă ale VAIP sunt precursorii celulelor T din timus şi limfocitele T mature din splină. Sub acţiunea proteinei VP 3 (apoptina) se produce apoptoza timocitelor infectate şi apoi depleţia limfocitară, care are ca rezultat imunosupresia, pe fondul căreia se pot grefa diverse alte infecţii virale, bacteriene sau micotice. Efectul imunosupresor al VAIP se traduce şi prin reducerea reactivităţii imunologice a organismului faţă de vaccinuri, respectiv prin neinstalarea unei imunităţi postvaccinale corespunzătoare, favorizând în consecinţă apariţia unor boli faţă de care efectivul a fost vaccinat (Marek, boala de Newcastle, bronşită etc.).

De asemenea, VAIP se multiplică în hemocitoblastele intra- şi extrasinusoidale din măduva osoasă, având ca rezultat hipoplazia măduvei osoase, reducerea eritropoiezei şi anemia. Ca efect al eritropeniei şi leucopeniei, sângele are aspect apos şi timp de coagulare mărit.

Tabloul clinic

AIP este o boală infecţioasă acută, care se manifestă clinic la puii în vârstă de 10-15 zile până la 25-30 de zile (în special în jurul vârstei de 3 săptămâni) şi subclinic la puii infectaţi la vârste în afara limitelor sus-menţionate.

Boala clinică debutează cu anorexie, stare depresivă până la letargie şi paloarea mucoaselor aparente. Anemia este cel mai constant şi caracteristic simptom, care poate fi constatat cu uşurinţă la examenul clinic al puilor, dar şi prin determinarea hematocritului (sau hemoglobinei), care scade până la valori de 6-27% şi a timpului de coagulare, care creşte foarte mult. În afară de eritropenie şi leucopenie, la examenul sângelui, în frotiuri, se poate constata şi prezenţa eritroblaştilor. Pe timpul bolii, sporul în greutate scade foarte mult şi 5-25% din păsări pot muri, dar majoritatea puilor întârzie în dezvoltare, din care cauză, la un lot trecut prin boală frapează neuniformitatea puilor.

În afară de tabloul clinic constatat şi caracteristic infecţiei cu VAIP descris anterior, adesea apar şi alte simptome, proprii altor boli infecţioase sau unor sindroame cu etiologie încă discutabilă, care se asociază AIP, pe fondul imunodeficienţei induse de aceasta.

Între acestea, se enumeră **sindromul hemoragic, dermatita gangrenoasă** şi **anemia aplastică** asociată cu **hepatita cu incluzii**. Hemoragiile observate frecvent în bursita infecţioasă ar putea, după Bülow şi Karel Schat (3), să fie de fapt rezultatul unei infecţii anterioare cu VAIP şi nu a infecţiei cu VBIA. În aşa-numitul **sindrom hemoragic**, leziunile hemoragipare se găsesc în piele, subcutanat, intramuscular şi pe mucoase, incluzând zona distală a proventriculului. Leziunile hemoragice cutanate de la nivelul aripii sunt adesea acompaniate de edem local şi pot evolua spre dermatite, câteodată gangrenoase, care survin într-o fază mai avansată de evoluţie a bolii, ca urmare a intervenţiei florei bacteriene ubicvitare.

De cele mai multe ori, severitatea anemiei şi a diatezei hemoragice se corelează, aceasta din urmă fiind rezultatul infecţiei şi degenerării epiteliului endotelial şi al hepatocitelor.

Tabloul morfopatologic

La deschiderea cadavrelor frapează paloarea tuturor ţesuturilor şi organelor, aspectul apos şi slab coagulabil al sângelui, diateza hemoragică evidentă în masele musculare bogate, în special în muşchii coapsei, gambei şi pectorali, precum şi în ţesutul conjunctiv subcutanat. Măduva osoasă hematogenă apare decolorată sau gălbuie, timusul este hipoplazic sau atrofic iar la aripi pot fi prezente hemoragii, ca şi pe mucoasa digestivă, mai ales cea proventriculară şi intrabursal.

Examenul histologic relevă depleţia ţesutului medular şi cortical al timusului, a ţesutului limfoid din bursa lui Fabricius, splină şi amigdalele cecale, caracterizată prin reducerea numerică şi în mare parte distrugerea limfocitelor.

Tot depleţie, dar a eritrocitelor, granulocitelor şi trombocitelor, care apar înlocuite parţial cu ţesut adipos, se constată în măduva osoasă (4).

Regenerarea ţesutului limfoid şi hematopoietic, la păsările care trec prin boală, se produce în decurs de aproximativ o lună de zile.

Diagnostic

Aspectul clinic şi morfopatologic, corelate cu vârsta la care apare boala, permit crearea cel puţin a suspiciunii de AIP. ***Diagnosticul diferenţial*** are în vedere *bursita infecţioasă, hepatita cu incluzii-anemia aplastică cu adenovirus* (apare între 5 şi 10 săptămâni), *boala lui Marek, intoxicaţiile cu mycotoxine sau sulfonamide* (3) şi *gangrena aripii (stafilococică).* O formă particulară de boală a fost descrisă de Moga şi col. (15), foarte asemănătoare cu AIP, cu hemoragii şi edeme în piele şi muşchi, cel mai frecvent localizate la nivelul aripilor, toracelui şi coapselor, însă boala a apărut la puii în vârstă de 60-75 zile. Boala a fost produsă de un stafilococ şi a cedat la tratamentul cu antibiotice (15). Dacă se impune confirmarea certă a diagnosticului, acesta se poate face în laborator, fie prin identificarea virusului, fie prin demonstrarea prezenţei anticorpilor specifici AIP în serul puilor trecuţi prin boală sau în serul efectivului matcă.

Identificarea virusului se poate face, după izolarea pe embrioni de găină sau pe culturi celulare (MDCC-MSB1), cu seruri de referinţă, prin reacţiile de seroneutralizare (SN), imunofluorescenţă (IF) sau ELISA.

Pentru izolare, se preferă trituratele de ficat, unde virusul este mai concentrat, dar se pretează pentru aceasta aproape toate ţesuturile.

Virusul este prezent în ţesuturi pe toată durata bolii şi chiar câteva zile înainte şi după exprimarea clinică a bolii.

VAIP poate fi depistat şi direct în ţesuturi, prin PCR, reacţie care se poate utiliza şi pentru recunoaşterea virusului din culturi.

Pentru diagnosticul bolii, dar mai ales pentru controlul efectivelor privind statusul imunologic, cu referire la AIP, se pot folosi aceleaşi reacţii ca şi pentru identificarea virusului: SN, IF şi ELISA, cu antigene standardizate.

O metodă facilă, la care se poate recurge în ultimă instanţă (în lipsa reagenţilor), ar fi infecţia experimentală cu omogenizat (aseptizat cu antibiotice) de ficat, splină, timus, de la pui suspecţi, inoculat la pui SPF, pe cale i.m. sau i.p. În cazurile pozitive, după 14-21 zile, puii infectaţi prezintă o reducere a hematocritului, până la sub 25%.

Detalii privind diagnosticul de laborator al AIP sunt furnizate de Barna şi col. (2) şi Coman şi col. (7).

De notat că, dată fiind răspândirea largă a VAIP, nu orice izolare de virus sau depistare de păsări seropozitive denotă diagnosticul de AIP. Este nevoie ca acestea să se coroboreze cu existenţa simptomelor şi leziunilor specifice AIP pentru a putea vorbi de un focar de boală.

Profilaxie şi combatere

Cea mai economică metodă constă în păstrarea indemnităţii fermelor, prin evitarea introducerii bolii din efective infectate, ceea ce se întâmplă cel mai adesea prin achiziţionarea de ouă, pui de o zi sau tineret de înlocuire, provenit din unităţi infectate sau a căror situaţie este necunoscută privind AIP. Produsele biologice (vaccinurile) preparate pe ouă comerciale pot fi o altă cale de introducere a bolii într-un efectiv indemn.

Prevenirea bolii prin măsuri generale, care să evite introducerea bolii într-un efectiv indemn pe căile cunoscute (ouă infectate, progeni infectaţi etc.) ar fi cea mai convenabilă din punct de vedere economic, dar aceasta presupune o permanentă monitorizare a efectivelor şi cunoaştere a distribuţiei bolii în teren. Acest lucru

nu este însă în toate cazurile posibil. Pe de altă parte, la ora actuală AIP a devenit extrem de răspândită, după câte se pare inclusiv în țara noastră (1), astfel că evitarea difuzării bolii numai prin controlul mişcării efectivelor a devenit problematică.

În aceste condiții, a crescut interesul pentru profilaxia specifică a bolii.

Inițial s-a încercat prevenirea bolii la pui, în primele 2-3 săptămâni de viață, prin infecția dirijată a efectivului matcă, cu câteva săptămâni înainte de începerea ouatului. Metoda dă rezultate din punct de vedere imunologic, în ceea ce priveşte protecția progenilor, dar implică unele riscuri de ordin epidemiologic, din care cauză nu este recomandabilă în practica largă (25).

În ultimii ani au fost create şi câteva vaccinuri, din tulpini atenuate de virus AIP, care se folosesc cu oarecare succes în practică, pentru imunizarea efectivelor matcă. Conferirea unei imunități solide genitorilor se soldează cu imunizarea transvitelină a progenilor, evitându-se astfel atât transmiterea pe verticală a infecției, cât şi transmiterea orizontală, în primele 2-3 săptămâni de viață. Se recomandă ca nivelul imunității conferite să fie monitorizat sistematic cu ajutorul unor teste serologice (SN, ELISA, IF).

Un astfel de vaccin, atenuat şi liofilizat (Anevac), preparat din tulpina R-95, cultivată pe embrioni de găină SPF, a fost omologat şi în țara noastră. Este aplicabil la tineretul de reproducție, în apa de băut, cu cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea ouatului, pentru protecția progenilor.

Pierderile pe care AIP le poate produce la puii în vârstă de peste 2-3 săptămâni, ca urmare a co-infecției cu alte virusuri imunosupresoare (bursita infecțioasă, Marek, reovirusuri) sau a suprainfecției cu clostridii sau stafilococi (gangrena aripii), pot fi evitate prin măsuri de prevenire şi combatere corespunzătoare acestora (22, 25).

3.3. CIRCOVIROZA PORCINĂ

Implicațiile patologice ale infecției cu circovirusuri la porcine au fost relativ recent demonstrate.

Pentru prima dată în anul 1974 a fost izolat în Germania un circovirus dintr-o cultură de celule renale de porc, virus care a fost apoi studiat şi denumit *Porcine circovirus tip 1*, dar care nu a fost izolat niciodată dintr-un caz de boală, respectiv nu i s-a putut atribui niciodată etiologia vreunei stări morbide deşi, infecții subclinice produce frecvent, fapt dovedit de incidența ridicată a reactanților serologici (8).

În anul 1994, **Hines şi Lukert** (11) au izolat un alt virus, asemănător morfologic, de la purcei cu **sindromul tremurului congenital al purceilor nou-născuți**, iar în 1997, Clark (5) a izolat un virus foarte asemănător din aşa-numitul **sindrom caşectizant multisistemic al purceilor înțărcați (Postweaning multisystemic wasting syndrom - PMWS).** Aceste două virusuri, izolate din cazuri patologice, s-au dovedit identice din punct de vedere morfologic şi antigenic între ele, dar diferite antigenic de *Porcine circovirus tip 1*, motiv pentru care au fost încadrate taxonomic ca *Porcine circovirus tip 2*, considerat în prezent ca agentul etiologic al **circovirozei porcine (CP)**.

Identificată şi descrisă inițial în Canada, circoviroza porcină s-a dovedit, prin investigațiile din ultimii ani, că este larg răspândită şi în SUA, numeroase țări din Europa (Franța, Spania, UK, Italia, Germania, Olanda, Danemarca) şi din Asia (8).

Importanța economică a bolii constă în primul rând în pierderile prin mortalitate la purceii sugari şi prin întârzierea în creştere, cu valorificarea neeconomică a furajelor, la purceii înțărcați.

Etiologie

Agentul etiologic al circovirozei porcine este considerat a fi un virus – *Porcine circovirus type 2* (PCV 2) – care face parte din fam. *Circoviridae*, genul *Circovirus*. Este un virus neanvelopat, de 17 nm diametru, cu genomul constituit din ADN monocatenar de formă circulară.

Se cultivă pe culturi celulare renale de porc şi pe culturi de monocite de porc.

Este un virus rezistent la cloroform, pH 3 şi temperaturi de până la 70°C. Dintre

dezinfectante, cele mai active sunt cele pe bază de hidroxid de sodiu, hipoclorit de sodiu şi amoniu cuaternar. Dezinfectantele pe bază de formol, clorhexidină, iod şi alcool s-au dovedit a fi slab active sau inactive faţă de PCV 2 (20).

PCV 2, ca şi celelalte circoviridae, are şi un efect imunosupresor, celulele sale ţintă fiind în primul rând monocitele şi macrofagele. Dacă se pune acest fapt în legătură cu observaţia că incidenţa infecţiei cu PCV 2, fără exprimare clinică, este cu mult mai mare decât incidenţa bolii şi că în efectivele în care se diagnostică, circoviroza porcină coexistă cu alte infecţii, ca virusul PRRS şi alte viroze curente sau bacterioze ale porcinelor (13), se ajunge la concluzia că etiologia bolii este mai complexă şi că PCV 2 este un factor etiologic necesar dar nu şi suficient pentru ca boala să se manifeste, cel puţin sub forma ei cea mai bine conturată şi denumită **sindromul caşectizant multisistemic de după înţărcare** (10, 13).

Caractere epidemiologice

Până în prezent nu au fost semnalate stări patologice produse de circovirusul porcin de tip 2 la alte specii decât porcul. Prezenţei reactanţilor serologici pozitivi printre oameni şi unele specii de animale nu i s-a putut stabili nici o semnificaţie patologică.

Rasa pare a influenţa receptivitatea porcilor faţă de PCV 2, cea mai receptivă fiind, după Opriessning (17) rasa Landrace.

La porc, participarea PCV 2 la etiologia **sindromului caşectizant multisistemic al porcului, după înţărcare (PMWS)** pare unanim recunoscută şi definitiv demonstrată (10, 12, 13, 17, 23).

După Gauvreau (8), PMWS se manifestă clinic la purceii în vârstă de 6-18 săptămâni, afectând uneori numai 1-5% din porcii susceptibili, iar alteori 40-50%, existând şi efective în care, deşi infecţia este prezentă, nu se manifestă clinic.

Factorii care influenţează această mare variaţie, şi care par a fi co-participanţi la etiologia PMWS, sunt incomplet elucidaţi. Alte afecţiuni în care PCV 2 pare a juca un rol important, judecând după frecvenţa cu care se izolează sunt: complexul pneumopatiilor porcine, tulburările de reproducţie şi, mai rar, unele enterite, dermatite şi nefropatii (9).

Între PRRS şi PCV 2 s-a observat în practică o relaţie de sinergism, relaţie care a fost dovedită şi experimental (9).

Interrelaţia dintre PCV 2 şi alte microorganisme (PRRS, virusul parvo porcin, *M.hyopneumoniae, A.pleuropneumoniae*) pare a acţiona în ambele sensuri: PCV 2 potenţează asemenea infecţii, prin efectul său imunosupresor şi, pe de altă parte, infecţia cu PCV 2 este potenţată de aceste infecţii. Mai mult decât atât, Halbur şi col. (9) au ajuns, pe cale experimentală, la concluzia că şi vaccinurile contra pleuropneumoniei porcului şi pneumoniei enzootice cu *Mycoplasma* exacerbează, într-o oarecare măsură, agresivitatea PCV 2 (9). Chiar şi simpla administrare de adjuvant Freund sau de imunomodulatori poate cauza transformarea unei infecţii subclinice cu PCV 2 într-o infecţie clinică (21).

Experimental, s-a constatat că virusul persistă în spermă şi sânge timp de 3 luni după infecţie, în care timp se elimină prin urină, fecale şi aerul expirat.

Patogeneză

Patogeneza PMWS este încă neclară (21). Imunosupresia indusă de PCV 2 este rezultatul infecţiei şi a depleţiei generalizate a ţesutului limfoid, urmată de substituirea acestuia cu histiocite şi macrofage. PCV 2 se multiplică în celulele mononucleate cu funcţii fagocitare, pe care le distruge, dar şi în hepatocite, mucoasa respiratorie, pulmon şi intestinul subţire (14).

În condiţii experimentale, s-a constatat că patogeneza PMWS debutează cu infecţia macrofagelor tonsilare, de unde disemineză viremic în următoarele 3 zile prin intermediul monocitelor circulante, în tot ţesutul limfoid. Evoluţia în continuare a infecţiei este dependentă de, şi strâns corelată cu natura agenţilor co-participanţi la realizarea procesului patologic (14). Multiplicarea virusului în ţesutul limfoid determină o inflamaţie granulomatoasă caracteristică, mediată imun, detectabilă histologic. Anticorpii apar în sânge şi ţesuturi după prima săptămână de la infecţie şi ating un titru maxim după 4-5 săptămâni.

Este clar că PCV 2 joacă un rol esențial în apariția circovirozei porcine, dar este tot atât de sigur că singur acesta nu este suficient pentru a se declanşa boala. Nu se exclude ipoteza că în afară de alți germeni izolați şi cunoscuți ca posibili co-participanți la infecție (virusuri, bacterii) enumerați mai sus, să existe şi un alt factor, important sau chiar decisiv, dar deocamdată neidentificat. Ceea ce s-a remarcat cu certitudine este faptul că, deşi PCV 2 este prezent în majoritatea efectivelor, în unele efective se declanşează clinic infecția, sub forma PMWS, iar în altele nu.

Tabloul clinic

Manifestările clinice ale infecției cu PCV 2 sunt variate, depinzând de vârsta animalelor şi de natura factorilor cu care se asociază. Principalele manifestări sunt descrise în cadrul aşa-numitului **sindrom caşectizant multisistemic al porcilor înțărcați**, considerat cea mai importantă şi frecventă formă de manifestare a infecției cu PCV 2, dar PCV 2 poate fi izolat şi din alte sindroame, ca: tremurul congenital al purceilor sugari (CTNP), pneumonii, enterite, dermatite, nefrite sau tulburări de reproducție, în care infecția cu PCV 2, de regulă, se pare că evoluează în asociere cu alte cauze.

După o definiție dată de Sorden, citat de Segales şi col. (21), un porc sau un grup de porci se poate spune că suferă de **PMWS** dacă se întrunesc simultan următoarele condiții:

1. Există manifestări clinice caracteristice, care includ întârzierea în creştere şi dezvoltare, slăbirea, dispneea, limfonodita ingvinală şi, ocazional, anemie sau icter.

2. Există leziuni histologice caracteristice în țesutul limfoid (depleție limfocitară şi inflamația granulomatoasă, cu prezența incluziilor virale la cel puțin un subiect).

3. PCV 2 poate fi detectat în țesutul limfoid lezionat, la porcii afectați.

Condițiile de mai sus trebuie considerate ca minim obligatorii pentru a se putea vorbi de PMWS, dar la acestea se pot adăuga şi alte variate manifestări, respiratorii, digestive sau cutanate, generate ca rezultat al asocierii cu diverşi alți factori, infecțioşi sau neinfecțioşi. Pe de altă parte, se ştie că slăbirea purceilor înțărcați nu denotă neapărat diagnosticul de PMWS, cât şi că CTNP, tulburările respiratorii, de reproducție sau cutanate fac parte din sindroame care pot avea multiple alte cauze. Tocmai pentru a distinge manifestările datorate infecției cu PCV 2 reunite în acest capitol sub titlul de **circoviroza porcină,** de alte cauze care pot conduce la aceleaşi efecte, este utilă definiția de mai sus.

Morbiditatea este de regulă redusă şi numai rareori poate ajunge la 50%, dar majoritatea cazurilor exprimate clinic sunt letale.

Deşi a fost primul sindrom (1994) din care a fost izolat PCV 2, **tremurul congenital al purceilor nou-născuți (CTNP)** a fost ulterior numai rareori diagnosticat ca având etiologie virală, fiind probabil adesea pus pe seama altor cauze (hipoglicemie, boala lui Aujeszky). Se caracterizează prin mioclonii la purcei în prima săptămână de viață, care se accentuează când animalele sunt agitate. Purceii afectați rămân în decubit prelungit, nu se mai alăptează şi în cele din urmă mor, în majoritatea cazurilor.

În primele zile de viață ale purceilor, boala poate fi semnalată, ca tremur congenital, numai la progenii proveniți din scroafe lipsite de anticorpii specifici.

Un alt sindrom, pus pe seama PCV 2, cel puțin în unele cazuri, este **sindromul de dermatită-nefrită a porcilor**, care se constată la vârsta de 12-22 săptămâni şi se caracterizează prin dermatită hemoragică, localizată în special în regiunea ingvinală şi scrotală, edemul coapsei şi a articulațiilor. Şi în această formă, morbiditatea este scăzută, dar letalitatea este de peste 70%.

Foarte recent, a fost dovedit că PCV 2 se transmite transuterin şi transplacentar, putând produce singur, fără participarea altor agenți, moarte embrionară sau fetală, cu avort sau fătare prematură, prezența leziunilor histologice specifice şi a unei mari cantități de virus multiplicat în țesuturile fetale de elecție (16).

Tabloul morfopatologic

În **CTNP** tabloul morfopatologic fie că este necaracteristic, fie că leziunile macro- sau microscopice lipsesc cu desăvârşire, cu excepția demielinizării neuronilor din măduva spinării, dar tocmai lipsa leziunilor la purceii de până la vârsta de 10-12 zile, cu simptomele descrise, trebuie să conducă la includerea circovirozei pe lista bolilor suspecte, pentru care se solicită confirmare.

În cazul **PMWS** leziunile sunt relativ numeroase şi variate, caracteristică fiind doar inconstanţa acestora.

Cele mai frecvente leziuni sunt:

- limfadenopatia generalizată;
- pneumonia interstiţială;
- splenomegalia;
- nefrita interstiţială;
- anemia sau icterul;
- îngroşarea mucoasei intestinale şi mărirea în volum a limfonodurilor mezenterice;
- în forma **dermatită-nefrită** se pot găsi leziuni de dermatită hemoragică în special în zona ingvino-scrotală, nefrită hemoragică şi edemul coapselor şi al articulaţiilor.

La examenul histologic, cele mai frecvente leziuni sunt:

- depleţie limfoidă generalizată;
- infiltraţie limfohistiocitară generalizată şi inflamaţie granulomatoasă, cu prezenţa de celule sinciţiale;
- bronhopneumonie limfohistiocitară interstiţială;
- uneori se găsesc incluzii bazofile intracitoplasmatice în histiocite (13);
- în localizarea intestinală, se constată enterită granulomatoasă.

Diagnostic

Diagnosticul CP nu este uşor de pus, deoarece nu totdeauna când se constată manifestări clinice şi leziuni ca cele descrise la CP, diagnosticul este de CP şi nu totdeauna când se identifică PCV 2 sau anticorpii corespunzători, se confirmă diagnosticul de CP, deoarece PCV 2 este un virus ubicvitar, care poate fi identificat şi în alte situaţii.

Se poate vorbi despre **circoviroza porcină** ca boală, respectiv despre PMWS, CTNP sau PDNS (sindromul de dermatită-nefropatie porcină) sau alte sindroame în care este implicat PCV 2, numai dacă se îndeplinesc ambele codiţii: se constată simptome şi leziuni macro- şi microscopice de CP şi se şi identifică PCV 2 sau amprenta lui imunologică.

Referindu-se la cel mai important dintre sindroamele în care este implicat PCV 2 – PMWS – Segales şi col. (21) atrag atenţia asupra necesităţii evitării confuziei dintre **infecţia cu PCV 2** şi **sindromul PMWS**. Autorii citaţi merg mai departe, arătând că nici chiar constatarea slăbirii pronunţate, cu demonstrarea prezenţei PCV 2 în ţesuturi nu denotă întotdeauna diagnosticul de PMWS, pentru că slăbirea ar putea să se datoreze altor cauze, iar prezenţa PCV 2 poate fi întâmplătoare. Din acest motiv ei recomandă extinderea investigaţiilor de diagnostic de laborator şi spre celelalte entităţi, confundabile cu PMWS. Pe de altă parte, nu trebuie uitat că PMWS poate fi diagnosticat în efective cu mortalitate ridicată, dar şi în efective cu mortalitate minimă şi bune performanţe productive (21). În primul caz, dacă diagnosticul de PMWS a fost stabilit la 1-2 cazuri, se poate prezuma că aproape toate cazurile, dacă nu chiar toate cazurile de mortalitate similare se datorează PMWS.

În principiu, se poate stabili diagnosticul de PMWS atunci când se îndeplinesc simultan cele trei condiţii puse de Sorden, menţionate la tabloul clinic.

De mare importanţă în stabilirea diagnosticului este constatarea existenţei corelaţiei dintre severitatea leziunilor histologice din ţesutul limfoid şi încărcătura virală a aceluiaşi ţesut, constatată prin tehnici de imunohistochimie (care detectează antigenul) şi de hibridizare *in situ*, care detectează acidul nucleic. Numai leziunile severe, corelate cu o mare densitate virală pledează indubitabil pentru PMWS evolutiv, deoarece diferenţa dintre PMWS şi infecţia subclinică constă tocmai în „cantitatea" de virus detectată în ţesuturile de elecţie sau în serul sanguin.

Cele mai pretabile probe pentru diagnostic sunt organele şi ţesuturile limfoide: tonsilele, limfonodurile, ileonul şi splina, dar şi pulmonul, ficatul şi rinichii.

O tehnică de biologie moleculară, care se pretează foarte bine şi este recomandată pentru cuantificarea virusului din ţesuturi, este PCR. Segales şi col. (21) sunt de părere că utilizarea PCR în diagnosticul PMWS este o chestiune de viitor, dar că detectarea leziunilor histologice, plus detectarea cantitativă a virusului prin tehnici imunohistochimice şi de hibridizare rămâne deocamdată metoda cea mai recomandabilă şi accesibilă.

Pentru diagnosticul PMWS au mai fost recomandate şi alte tehnici, serologice sau virusologice (izolarea şi detectarea antigenului sau genomului), dar numai cu valoare orientativă sau pentru monitorizarea dinamicii infecţiei, deoarece simpla demonstrare a prezenţei virusului sau anticorpilor nu este suficientă pentru diagnostic, dat fiind caracterul ubicvitar al acestei infecţii în ferme, cu sau fără PMWS.

Pentru determinarea titrurilor de anticorpi au fost puse la punct câteva tehnici imunoenzimatice. Cu ajutorul acestora s-a constatat, la marea majoritate a purceilor examinaţi, existenţa unor titruri ridicate la naştere, care scad la minimum în momentul înţărcării şi apoi cresc din nou, de data aceasta ca rezultat al imunizării active. În fermele cu PMWS seroconversia se corelează (dar nu foarte strict) cu existenţa morbidităţii.

Izolarea virusului pe culturi celulare, imunofluorescenţa indirectă, seroneutralizarea virusului şi alte tehnici, pot să detecteze infecţia, dar sunt de mică valoare pentru diagnostic, tot din cauza caracterului ubicvitar al infecţiei cu PCV 2, respectiv a faptului că simpla detectare a prezenţei virusului sau a anticorpilor specifici lui nu este suficientă pentru definitivarea diagnosticului.

Profilaxie şi combatere

Măsurile generale menite să prevină apariţia atât a bolilor mai mult sau mai puţin contagioase, cât şi a celor condiţionate, au darul de a preveni în mare măsură şi apariţia circovirozei porcine, sub diferitele sale forme. În general, CP nu îşi face apariţia în fermele cu circuit închis în care nu evoluează diverse boli curente ale porcilor, iar condiţiile de alimentare şi igienă sunt bune.

Atât profilaxia generală, cât şi combaterea bolii este îngreunată de faptul că nu se cunosc suficient de bine circumstanţele în care apare boala şi care sunt factorii determinanţi, cu excepţia rolului PCV 2. Se recomandă eliminarea, pe cât posibil, a factorilor de stres şi tratamentul celorlalte boli care întâmplător evoluează în efectiv şi care ar putea juca un rol important în apariţia şi evoluţia CP.

Un tratament specific etiologic, care să vizeze neutralizarea PCV 2 nu există, dar există tratamente pentru celelalte boli care pot să potenţeze infecţia cu PCV 2, cum sunt enterita colibacilară, anaerobioza, coccidioza, pneumonia enzootică, rinita atrofică, pleuropneumonia porcului, boala Glässer, diareea de după înţărcare, adenomatoza intestinală. De asemenea, se acţionează imunoprofilactic pentru eliminarea virozelor sau bacteriozelor pentru care există vaccinuri: PRRS, pneumonia enzootică, enterita colibacilară, anaerobioze, leptospiroză şi altele. În această privinţă însă, au fost aduse dovezi concludente pentru unele vaccinuri, cum sunt vaccinurile contra pneumoniei enzootice şi pleuropenumoniei porcului, care pot uneori nu să diminue ci să exacerbeze evoluţia PMWS în efectiv. În astfel de cazuri trebuie cumpănit dacă riscul este mai mare renunţând la vaccinările respective sau menţinând vaccinările, suportând pierderile cauzate de PMWS.

O atenţie deosebită trebuie acordată scroafelor gestante, scroafelor lactante, purceilor sugari şi, mai ales, purceilor înţărcaţi. Ceea ce se impune de fapt este respectarea cu strictețe a tuturor normelor tehnologice şi igienice privind: densitatea, microclimatul, lotizările, furajarea, adăparea etc.

Pentru evitarea sau eliminarea agenţilor patogeni, se mai recomandă dezinfecţii riguroase, cu substanţe active faţă de PCV 2, ca cele menţionate la etiologie (20) şi respectarea cu strictețe a principiului „totul plin-totul gol”, căruia Hassing (10) îi acordă cea mai mare importanţă.

Cu toate că istoria cunoaşterii circovirozei este de dată recentă, literatura semnalează deja un recul al incidenţei şi prevalenţei CP pe plan mondial, numai ca urmare a aplicării unor măsuri generale, ca cele enumerate mai sus.

Asocierea imunoprofilaxiei la complexul măsurilor de profilaxie şi combatere a CP, deşi se fac cercetări pentru obţinerea unor vaccinuri eficace, nu are perspective imediate, fiind limitată de anumite considerente de ordin imunologic şi economic.

Bibliografie

1. Avram, Eugenia., Avram, N. (1997), *Rev .Rom. de Med. Vet*., 7, 1, 57
2. Barna, I., Teuşdea, V., Pop, M. (1997), *Bul. Inform. Romvac*, 8, 2, 13

3. Calnek, B.W. (1997), *Diseases of Poultry*,10-ed Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA
4. Castro, A.E., Heuschele, W.P. (1992), *Veterinary Diagnostic Virology - A Practitioner's Guide*, Mosby Year Book St.Louis, Baltimore, Boston, London, Philadelphia, Sydney, Toronto
5. Clark, E.G. (1997), *Proc. AASP,* 499
6. Coman, T., Teuşdea, V. (1997), *Bul. Inform. Romvac,* 8, 2, 1
7. Coman, T., Teuşdea, V., Iacob, M., Costea, D. (1997), Bul. Inform. Romvac, 8, 2, 22
8. Gauvreau, H. (2001), *Porcine Circovirus Update Pork production* (on line) www.banffpork.ca/proc/2001pdf/Chap05-Gauvreau.pdf (accesat 19.08.2004)
9. Halbur, P.G., Opriessing, Tanja., Hoogland, Marlin., Thacker, Eileen., Yu, S., Meng, X.J., *PCV2 Associated Diseases: Research and Diagnostic Update* www.usc.iastate.edu/1103/swine.htm (accesat 18.09.2004)
10. Hassing, A-G., Lorenzen, B., Heisel, C., Olsen, P., Dahl Winther, K. (2004), *Proceedings Int. Pig Vet. Society, 18th Congress*, 27.06-1.07, 1, 13
11. Hines, R.K., Lukert, P.D. (1994), *Proc. AASP*, 344
12. Lawton, D.E.B., Rawdon, T., Bastianello, S.S., Johnstone, A.C., Morris, R.S. (2004), *Proceedings Int. Pig Vet. Society, 18th Congress*, 27.06-1.07, 1, 10
13. Maes, R., Vilnis, A., Ramos-Vara, J., Mullaney, T., Grimes, S., Hanes, D. (1999), *LCI Proceedings and National Conference on Animal Health* www.animalagriculture.com/.../PCR%20based%20detection%20and%20characterization%20of%20porcine%20circovirus.htm (accesat 16.08.2004)
14. Meredith, M. (2003), *PMWS and Porcine Circovirus-New Research* www.aasv.org/news/story.php?id=457 (accesat 18.09.2004)
15. Moga, Mânzat, R., Volintir, V., Panaitescu, Sanda., Jivănescu, I., Kelikov, B., Creţu, E. (1977), *Lucr. şt. I.A. Timişoara,* XIV, 141
16. Nielsen, J., Ladekjaer Hansen, A.-S., Bille-Hansen, V., Lohse, L., Botner, A. (2004), *Proceedings Int. Pig Vet. Society 18th Congress*, 27.06-1.07, 1, 14
17. Opriessnig, T., Anderson, M.S., Rothschild, M.F., Evans, R.B., Fenaux, M., Meng, X.J., Halbur, P.G. (2004), *Proceedings Int. Pig Vet. Society, 18th Congress*, 27.06-1.07, 1, 12
18. Pesek, Linda. (1994), *Psittacine Beak and Feather Disease* http://www.theaviary.com/s1295-55.shtml (accesat 16.08.04)
19. Ritchie, B. *Psittacine Beak and Feather Disease* http://petplace.netscape.com/articles/artShow.asp?artID=519 (accesat 16.08.2004)
20. Royer, R.I., Nawagitgul, P., Halbur, P.G., Paul, P.P. (2001), *J. Swine Health Prod*. 9, 281
21. Segales, J., Calsamiglia, M., Domingo, M. (2003), *4th International on Emerging and Re-emerging Pig Diseases* Rome June 29th-July 2nd, 2003, www.unipr.it/apra/facvet/dip/dipsa/ric/prrs2003/150-52pdf
22. Shane, S. *The Poultry disease handbook*, www.asasea.com/pd-sect2.html# anemia (accesat 19.08.04)
23. Sipos, W., Pietschmann, P., Exel, B., Hofbauer, G., Schilcher, F., Willheim, M., Schmoll, F. (2004), *Proceedings Int. Pig Vet. Society, 18th Congress*, 27.06-1.07, 1, 17
24. *** (2004), www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/fs_circo.htm (accesat 14.08.2004)
25. *** C*ontrol CAV from the Hens through the Progeny* www.idexx.com/production/livestockpoultrynews/newslettermay03.cfm (accesat 19.08.04)
26. *** *Psittacine Beak and Feather Disease* http://nimbat.murdoch.edu.au/caf/pbfd.htm (accesat 16.08.2004)

Cap. 4

Infecții produse de virusuri din fam. Hepadnaviridae

R. Moga Mânzat

Familia *Hepadnaviridae* cuprinde virusuri de foarte mare importanță pentru patologia umană – ca agenți etiologici ai unor hepatite infecțioase -, dar de redusă importanță pentru patologia veterinară, deşi, virusuri aparținând acestei familii au fost izolate şi de la unele specii de primate nonumane, precum şi de la unele specii de rozătoare şi păsări (3).

Denumirea taxonului derivă de la *hepa* = ficat şi *dna* = acid dezoxiribonucleic (gr).

În fam. *Hepadnaviridae* sunt grupate câteva virusuri, constituite din nucleocapsidă şi anvelopă. Genomul acestora constă dintr-o singură moleculă circulară de ADN, parțial monocatenară – parțial dublucatenară. Nucleocapsida are simetrie icosaedrală şi un diametru de 27-30 nm. Diametrul virionului (anvelopat), obişnuit de formă sferică, este de 42-48 nm (4), dar este destul de pleomorf, adesea filamentos.

Hepadnavirusurile au un mod particular de multiplicare, în nucleul hepatocitelor, cu ajutorul unor revers transcriptaze. ADN-ul viral se integrează în ADN-ul hepatocitelor, unde rămâne în stare de latență un timp, putând să declanşeze, în anumite circumstanțe, dezvoltarea unei hepatite sau a unui carcinom hepatocelular, la anumite specii. Prezintă o evidentă specificitate de specie, pentru anumite gazde şi un marcant tropism pentru țesutul hepatic, fiind capabile să inducă infecții de lungă durată, la toate gazdele.

Hepadnavirusurile conțin 4 proteine distincte antigenic, dintre care una în nucleocapsidă şi trei în anvelopă (S, M şi L), antigene pe baza cărora se identifică purtătorii de virus, bolnavi clinic sau asimptomatici, cu ajutorul unor teste specifice. Concentrația în sângele bolnavilor cronici, în anumite momente, este atât de mare, la om şi marmote, încât ajunge uneori la 10^{13} particule virale/ml (4).

Cultivarea hepadnavirusurilor este posibilă, pe anumite culturi celulare, dar se face cu dificultate şi, din această cauză, se practică mai mult în lucrări de cercetare.

Fam. *Hepadnaviridae* include două genuri:

- **genul *Orthohepadnavirus***
- **genul *Avihepadnavirus***

Din **genul *Orthohepadnavirus*** fac parte speciile:

- *Ground squirrel hepatitis B virus*, patogen pentru veverițe;
- *Woodchuck hepatitis B virus*, patogen pentru marmote;
- *Wooly monkey hepatitis B virus*, patogen pentru maimuțele lânoase, dar transmisibil experimental şi la alte specii de maimuțe;
- *Hepatitis B virus (HBV)* – agentul etiologic al hepatitei B a omului, care alături de virusurile hepatitei A (*Picornaviridae*), hepatitei C (*Flaviviridae*), hepatitei delta (*Virusul defectiv*) şi hepatitei E (*Caliciviridae*), compune grupul virusurilor hepatotrope umane, responsabile de un număr foarte mare de îmbolnăviri grave cu sindrom hepatic la om.

HBV are o rezistență remarcabilă față de acțiunea agenților fizici şi chimici: rezistă peste 6 ore la pH-ul acid de 2,4 şi 4 ore la 60°C, ca şi la acțiunea alcoolului, betapropiolactonei şi a radiațiilor u.v., dar este distrus de temperatura de fierbere. Clorul activ, la concentrațiile uzuale, practicabile pentru sterilizarea apei potabile, nu îl distruge (5).

Se apreciază că peste 350 de milioane oameni, adică mai mult de 5% din populația Terrei sunt purtători cronici ai virusului hepatitei

umane B (VHUB), totalul anual al deceselor datorate acestui agent etiologic ridicându-se la aproximativ 1,5 milioane, dintre care în 80% din cazuri, cu diagnosticul de carcinom hepatocelular (2). În patogeneza bolii, un rol decisiv îl are şi componenta imunologică de perturbare a mecanismelor de apărare umorală şi celulară.

Singura sursă primară de infecţie pentru om pare a fi reprezentată tot de om, respectiv de persoanele bolnave clinic sau de purtători asimptomatici. Nici o specie de animale nu a putut fi dovedită ca sursă de infecţie pentru om. Unele specii de maimuţe au putut fi infectate experimental cu VHUB, dar acestea încă nu au fost identificate şi ca rezervor natural de infecţie pentru om (2).

Hepatita virală a marmotelor a fost prima şi cea mai bine studiată dintre hepadnavirozele animalelor, după ce a fost identificat şi descris virusul hepatitei B umane, actualmente servind chiar ca model experimental pentru studiul hepatitei B umane.

Marmotele infectate cu hepadnavirusul specific (*Woodchuck hepatitis virus* – WHV) fac o hepatită severă, ce evoluează spre carcinom hepatocelular sau spre ciroză (6). Agentul etiologic al hepatitei marmotelor este apropiat taxonomic de virusul hepatitei B umane, dar nu identic, din care cauză a fost încadrat în acelaşi gen – *Orthohepadnavirus* – dar ca specie distinctă, sub denumirea de *Woodchuck hepatitis virus.*

WHV a fost identificat deocamdată numai în America de Nord şi cunoaşte o distribuţie geografică foarte neuniformă, pe teritoriul SUA: la antipozi se găsesc unele state, ca Pensylvania, New Jersey şi Maryland, unde incidenţa infecţiei cu WHV (stabilită prin identificarea antigenelor sau a anticorpilor în sânge) a atins 59%, în timp ce în alte state aceasta a fost de sub 2% (6). În statele cu incidenţă ridicată a reactanţilor pozitivi au fost prezente şi cele mai multe cazuri diagnosticate clinic sau anatomopatologic.

De regulă, leziunile au fost limitate la ficat (rareori cu metastaze pulmonare) şi au avut un caracter neoplazic, de hepatocarcinom, de ciroză sau de hepatită cronică, cu sau fără cuprinderea proliferativă a canalelor biliare (6).

O poziţie taxonomică aparte bazată pe proprietăţile moleculare şi biologice cu totul particulare, unice în lumea vertebratelor, o ocupă *virusul defectiv al hepatitei delta,* care se izolează din infecţii naturale ale omului, dar care a fost transmis experimental şi la marmote. Acesta a fost încadrat provizoriu în genul *Deltavirus* şi se caracterizează din punct de vedere biologic prin faptul că pentru multiplicare, al cărei mecanism este încă neclar, necesită prezenţa simultană în ţesutul de elecţie a virusului hepatitei B. Infecţia simultană cu virusul hepatitei B, şi a virusului defectiv se soldează cu o evoluţie mult mai gravă decât în cazul infecţiei simple, cu virusul hepatitei B, terminată în mod curent prin ciroză hepatică (4).

Virusurile, ca şi leziunile constatate la veverițe şi la mai multe specii de spermofili sunt similare cu cele constatate la marmote.

In afară de aceste specii virale acceptate şi cuprinse în lista ICTV (1) ca făcând parte din fam. *Hepadnaviridae*, genul *Orthohepadnavirus*, au mai fost propuse de curând şi alte virusuri, foarte apropiate de virusul hepatitei B, izolate de la cimpanzei, giboni, urangutani şi mai ales, de la maimuţa-păianjen.

În **genul *Avihepadnavirus***, au fost incluse:

- *Duck hepatitis B virus* (DHBV), patogen pentru raţe şi

- *Heron hepatitis B virus* (HHBV), izolat de la cocostârci.

De curând a mai fost propus ca făcând parte din acest gen şi

- *Ross' goose hepatitis B virus* (RHBV).

Dintre hepadnavirusurile patogene pentru păsări, primul, şi – după câte se pare – cel mai important ca frecvenţă şi implicaţii patologice, este *virusul hepatitei raţelor de tip B,* cunoscut sub denumirea oficială de *Duck hepatitis B virus* (1). Identificat iniţial la raţele domestice de Peking, DHBV a fost apoi izolat din leziuni hepatice şi de la alte rase de raţe, dar şi de la gâşte. Acest virus are o mai largă distribuţie geografică decât WHV, fiind identificat şi în Europa şi Asia.

Trebuie menţionat, totuşi, că atât în infecţia naturală cât şi în cea experimentală, DHBV este mult mai puţin agresiv decât hepadnavirusurile mamiferelor, infecţia fiind urmată de leziuni hepatice, cu caracter inflamator, mai ales la boboci, dar şi la aceştia este urmată frecvent de vindecare şi autosterilizare (6).

DHBV trebuie să fie luat în considerare în diagnosticul diferențial al hepatitelor virale ale bobocilor de rață, alături de picornavirusurile DHV 1 şi 3, de astrovirusuri şi de herpesvirusul pestei rațelor.

Bibliografie

1. Buchen-Osmond, C. (2003), *Hepadnaviridae*, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/30000000.htm accesat 15.12.2004
2. Ciufecu, Elvira Sânziana. (2003), *Virusologie medicală*, Ed. Medicală Națională, Bucureşti
3. Lanford, R.E., Chavez, D., Barrera, A., Brasky, M. (2003), *Journal of Virology*, 77, 14, 7814
4. Murphy, F.A., Gibbs, E.P.J., Horzinek, M.C, Studdert, M.J. (1991), *Veterinary Virology,* Third ed., Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
5. Răpuntean, Gh., Boldizar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Ed. Academic Pres, Bucureşti
6. Tennant, B.C., Gerin, J.L. (2001), *The Woodchuck Model of Hepatitis B Virus Infection, ILAR Journal Online: Animal Models of Hepatitis*, 42, 2

Cap. 5 Boli produse de virusuri din fam. Herpesviridae

C. Vasiu, P. Ştiube, R. Moga Mânzat

Consideraţii etiologice generale

R. Moga Mânzat

Familia Herpesviridae *este una din cele mai cuprinzătoare familii de virusuri, care au fost izolate de la insecte, reptile, amfibieni, moluşte, păsări şi de la aproape toate speciile de mamifere, ca infecţii asimptomatice sau producând boli specifice, bine conturate anatomoclinic.*

Herpesvirusurile au dimensiuni de aproximativ 150 nm (120-200) şi sunt constituite dintr-o nucleocapsidă cu simetrie icosaedrică, de aproximativ 100 nm diametru, cu 162 capsomere formate dintr-o singură moleculă liniară, dublu catenară, de ADN. Replicarea se produce intranuclear, iar difuzarea infecţiei în ţesuturi şi excreţia virusului se realizează lent.

După spectrul gazdelor de la care au fost izolate, virusurile din fam. ***Herpesviridae*** *au fost clasificate în trei subfamilii:* ***Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae*** *şi* ***Gammaherpesvirinae****. Fiecare subfamilie cuprinde mai multe genuri şi fiecare gen include mai multe specii de virus, recunoscute ca atare în* ***7th Report (2001) of International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*** *dintre care unele produc entităţi morbide bine conturate anatomoclinic, cunoscute ca boli distincte, cu diverse denumiri (tabelul 1 coloana 5) –şi acestea vor fi descrise individual în cele ce urmează- în timp ce implicaţiile patologice ale celorlalte virusuri izolate, identificate, inregistrate taxonomic oficial de ICTV şi prezentate în tabelul 1 (coloana 3) sunt, deocamdată, mai puţin cunoscute.*

Tabelul 1

Clasificarea virusurilor din fam. *Herpesviridae* izolate de la vertebrate şi implicaţiile lor patologice

Subfamilia	Genul	Specia de virus	Specii de la care se izolează	Entitatea produsă
1	**2**	**3**	**4**	**5**
Alphaherpesvirinae (spectru de gazdă larg)	Simplexvirus	*Bovine herpesvirus 2*	**bovine**	***telita ulcerativă herpetică***
		Cercopithecine herpesvirus 1, 2, 16	maimuţe, şobolan, cobai, şoarece, om	
		Ateline herpesvirus 1	maimuţa-păianjen	
		Human herpesvirus 1, 2	om	
	Varicellovirus	*Bovine herpesvirus 1*	**bovine**	***rinotraheita infecţioasă***
		Bovine herpesvirus 5	**bovine**	***encefalita virală bovină***
		Bubalin herpesvirus 1	bubaline	
		Caprine herpesvirus 1	caprine	
		Cervid herpesvirus 1, 2	cervide	
		Equid herpesvirus 1	**ecvine**	***avortul cu virus al iepelor***
		Equid herpesvirus 4	**ecvine**	***rinopneumonia infecţioasă ecvină***
		Equid herpesvirus 8	ecvine	

1	2	3	4	5
		Equid herpesvirus 9	gazelă	
		Canid herpesvirus 1	canide	
		Felid herpesvirus 1	**feline**	***rinotraheita infecţioasă a felinelor***
		Phocid herpesvirus 1	focă	
		Suid herpesvirus 1	**porcine, ierbivore, carnivore**	***pseudorabie sin. boala lui Aujeszky***
		Cercopithecine herpesvirus 9	cercopiteci	
		Human herpesvirus 3	**om**	***varicela, zoster***
	„Infectious laryngotrache-itis-like viruses”	*Gallid herpesvirus 1* (GaHV-1)	**galinacee**	***laringotraheita infecţioasă***
	„Marek's disease- like virus”	*Gallid herpesvirus 2* (GaHV-2)	**găină**	***boala lui Marek***
		Gallid herpesvirus 3 (GaHV-3)	**găină**	***boala lui Marek***
		Meleagrid herpesvirus 1	curci - infecţii herpetice	
Betaherpesvirinae (spectru de gazdă îngust)	Cytomegalovirus	*Cercopithecine herpesvirus 5, 8*	maimuţe	
		Human herpesvirus 5, 8	om	
	Muromegalovirus	*Murid herpesvirus 1*	şoarece	
		Murid herpesvirus 2	şobolan	
	Roseolovirus	*Human herpesvirus 6, 7*	om	
Gammaherpesvirinae (spectru de gazdă foarte îngust)	Lymphocryptovirus	*Cercopithecine herpesvirus 12, 14, 15*	cercopiteci	
		Pongine herpesvirus 1, 2, 3	maimuţe	
		Human herpesvirus 4	**om**	***Epstein-Barr***
	Rhadinovirus	*Alcephaline herpesvirus 1* (predomină în Africa şi are ca rezervor animalele sălbatice cornute)	**bovine** şi **animale sălbatice**	***febra catarală malignă***
		Alcephaline herpesvirus 2 (rezervor antilopele şi topii)	**bovine** (exp.) **animale sălbatice**	***febra catarală malignă***
		Ovine herpesvirus 2 (rezervor ovinele şi caprinele)	**bovine**	***febra catarală malignă a bovinelor***
		Bovine herpesvirus 4	bovine	
		Ateline herpesvirus 2		
		Equid herpesvirus 2, 5, 7	ecvine	
		Murid herpesvirus 4	şoareci	
		Cercopithecine herpesvirus 17	maimuţe	
		Saimiriine herpesvirus 2		
		Human herpesvirus 8	om	
	„Ictalurid Herpes –like viruses”	*Ictalurid herpesvirus 1*	peştele -pisică	

5.1. TELITA ULCERATIVĂ HERPETICĂ BOVINĂ
(*Bovine Ulcerative Mammillitis, Pseudolumpy Skin Disease* – engl.)

C. Vasiu

Telita ulcerativă herpetică bovină (TUHB) este o boală infectocontagioasă, virotică, întâlnită mai ales la bovinele şi bubalinele în lactaţie, caracterizată prin procese necrotico-ulcerative localizate îndeosebi pe mameloane.

Istoric, răspândire şi importanţă

Se consideră că boala a fost descrisă pentru prima dată de **Martin şi col**. (**1963**), care au izolat un virus din ulcerele localizate la nivelul pielii mamelei la vaci şi au stabilit principalele sale însuşiri. Primele simptome atribuite acestei afecţiuni au fost raportate de **Hare** în **1925** sub numele de **impetigo**.

TUHB este răspândită în multe ţări din Europa, în SUA, Canada, Brazilia, Kenya, Ruanda şi în Australia şi prezintă importanţă economică prin pierderile provocate de incidenţa mai crescută a mastitelor, reducerii producţiei de lapte cu până la 20% în perioada de evoluţie clinică, precum şi a eliminării vacilor cu forme grave.

Etiologie

Agentul cauzal este virusul herpetic bovin 2 (*Bovine herpesvirus-2;* BHV-2) încadrat în fam. *Herpesviridae*, subfam. *Alphaherpesvirinae*, genul *Simplexvirus*, cu dimensiuni de 120-200 nm. Genomul viral este format din ADN dublu spiralat, iar capsida, cu simetrie cubică, este constituită din 162 capsomere. Se cultivă pe culturi celulare de diferite tipuri, precum şi pe liniile celulare FL (pulmon de pisică), BHK 21, MDBK (rinichi de viţel), VERO, Hela (carcinom de col uterin uman) cu producere de efect citopatic evident în 24 ore – 5 zile de la inoculare (formarea de sinciţii mari şi prezenţa incluziilor intranucleare oxifile de tip Cowdry A). Testele de SN şi ID atestă că BHV-2 este înrudit antigenic cu virusurile herpetice umane 1 şi 2 şi foarte puţin cu BHV-1, care produce rinotraheita infecţioasă bovină. Omologia secvenţelor de bază ale ADN-ului virusurilor herpetice umane 1 şi 2 şi cel al virusului telitei ulcerative este de 14-15%, trei epitopi fiind comuni. Studiul genetic relevă că gena care codează glicoproteina gB prezintă un înalt grad de omologie între aceste virusuri. După Ehlers şi col. (1) BHV-2 ar descinde de la primate şi nu de la ongulate. Virusul este eter- şi cloroformlabil, este inactivat rapid de radiaţiile ultraviolete, de pH 3 şi în 30 minute la 50^{o}C, dar se conservă mai multe luni la 4°C şi peste 10 ani la –20^{o}C.

Caractere epidemiologice

Sunt receptive, în condiţii naturale, bovinele domestice şi bubalinele (*Syncerus caffer*) în lactaţie şi îndeosebi primiparele în primele 2-10 zile după parturiţie. Vacile mai în vârstă sunt deja imunizate printr-o infecţie naturală anterioară. Boala poate fi întâlnită şi în efectivele de bovine pentru carne (4), la masculii adulţi (5) ca şi la animalele de un an (6). Infecţia cu BHV-2, evidenţiată prin teste serologice, este foarte răspândită la rumegătoarele sălbatice din Africa, dar la acestea nu se poate exclude posibilitatea existenţei şi a altor herpesvirusuri înrudite, neidentificate încă. În condiţii experimentale infecţia se poate transmite şi la oi, capre, porci, iepuri, cobai, şoareci etc. (3). Sursele de infecţie sunt reprezentate în primul rând de animalele bolnave, care elimină prin epiteliile şi exsudatele de la nivelul leziunilor cutanate cantităţi mari de virus şi apoi de cele trecute prin boală, în organismul cărora virusul persistă mult timp, precum şi de toate elementele mediului înconjurător contaminate. Transmiterea se realizează prin contact direct, în cazul viţeilor care sug de la mame bolnave sau purtătoare, ca şi prin intermediul mâinilor îngrijitorilor, a aparatelor de muls, a materialelor folosite pentru igiena mamelei şi chiar prin insecte. Infecţia se extinde lent. Morbiditatea este în medie de 30%, fiind mai ridicată când boala apare pentru prima dată. În Europa boala evoluează în perioada septembrie-noiembrie, iar în Australia în octombrie-decembrie datorită faptului că BHV-2 este termosensibil şi se multiplică în condiţii optime la o temperatură inferioară celei corporale. Durata de evoluţie a bolii într-un efectiv este 6-15 săptămâni.

Patogeneză

Virusul pătrunde în organism pe la nivelul unei plăgi cutanate. Posedă tropism pentru celulele dermului şi îndeosebi pentru cele ale stratului Malpighi. Într-o primă fază virusul rămâne în stare de latenţă, probabil în piele, iar

reactivarea se poate datora parturiției sau acțiunii altor factori stresanți. În condiții experimentale reactivarea virusului este provocată de administrarea dexametazonei, care induce reexcreția virusului, acesta putând fi reizolat din piele, din ganglionii nervoşi, SNC, nodurile limfatice şi de la nivelul leziunilor locale. Episoadele de reactivare şi de reexcreție a virusului explică reapariția leziunilor la junincile primipare.

Tabloul clinic şi morfopatologic

Perioada de incubație este de 4-10 zile. Se descriu trei forme morfoclinice de boală **forma clasică, forma mamară** şi **forma generalizată** (2).

Forma clasică. Pe pielea unuia sau a mai multor mameloane apar plăci indurate albicioase sau translucide, sensibile, de 1,0-2,5 cm lungime, care devin cianotice şi se separă de țesuturile sănătoase printr-o zonă de exsudație seroasă, iar în grosimea epidermului şi îndeosebi la joncțiunea mamelonului cu mamela, se formează o veziculă de 1-2 cm, de obicei alungită, cu pereții subțiri şi care se sparge uşor cu ocazia mulsului sau a suptului. Evoluția este rapidă încât, uneori, în decurs de 24 ore, toată suprafața mamelonului poate fi cuprinsă de un proces ulcerativ care, în mod obişnuit, se vindecă după 4-7 zile.

În evoluțiile subacute, mai puțin grave, veziculele sunt mai superficiale, au de regulă o formă rotundă, cu diametrul de 0,5 cm şi, după câteva zile, se acoperă cu o crustă groasă, sub care se produce cicatrizarea de la periferie spre centru. Uneori, pe suprafețe întinse ale mamelonului se formează pseudomembrane care, prin acțiunea unor factori mecanici sau în urma cicatrizării, se desprind asemeni unui degetar, lăsând țesuturile denudate. Traumatizările repetate împiedică cicatrizarea şi ulcerele se pot transforma într-o plagă granulară, umedă, care persistă 8-12 săptămâni. La unele animale, prin intervenția florei microbiene de asociație, se produc telite sau chiar mastite purulente. În circa 10% din cazuri procesul inflamator se extinde şi pe restul tegumentului mamar şi uneori, chiar pe fața internă a coapsei.

La viței, boala se exprimă prin congestia mucoasei bucale şi ulcere pe pielea botului, a buzelor, nărilor şi mai rar pe mucoasa bucală (3).

Forma mamară se caracterizează prin afectarea numai a pielii mamelei, leziunile fiind asemănătoare cu cele de la nivelul mameloanelor, dar mai puțin severe şi se vindecă mai rapid. Procesul poate reapare la unele cazuri.

Forma generalizată (**boala Allerton, pseudolumpy skin disease**), întâlnită frecvent în Africa (rareori în Europa), se manifestă prin apariția pe mameloane, mamelă, cap, gât, partea posterioară a flancurilor, a unor noduli duri, circulari, cu centrul plat sau uşor escavat, localizați numai în straturile superficiale ale epidermei. Nodulii se necrozează rapid, se ulcerează şi în final se crustizează. În decurs de 15 zile crusta cade, lăsând pielea depilată, iar zona se reface în câteva săptămâni. Numărul nodulilor poate fi de ordinul sutelor, starea generală a animalelor nu este modificată; uneori, se înregistrează hipertermie.

Histologic, în funcție de stadiul evolutiv, se constată procese de degenerescență balonizantă, formarea sub stratul cornos a unor vezicule delimitate lateral de numeroase sinciții multinucleate, infiltrații dermice cu mastocite, cu mono- şi polinucleare, incluzii intranucleare oxifile sau uşor bazofile în celulele stratului bazal şi spinos. În fazele avansate, procesul necrotic poate cuprinde şi epiteliul foliculilor piloşi şi al glandelor sebacee. În derm se produc hiperplazii mezenchimale cu caracter limfoblastic în fazele de cicatrizare.

Diagnostic

Se recurge la datele epidemiologice, anatomoclinice şi ale examenelor de laborator (histologic şi virusologic). Izolarea virusului, folosind îndeosebi conținutul veziculelor recente, se face pe culturi celulare renale şi testiculare de bovine. Testele serologice (SN, RFC, ID, IF) permit identificarea BHV-2 şi prezența anticorpilor corespunzători (seruri perechi).

Diagnosticul diferențial se face față de: *variola bovină* – se înregistrează hipertermie, eritemul şi edemul local precede apariția vezicului care se transformă în pustulă şi apoi crustă, histologic se evidențiază incluzii intracitoplasmatice; *febra aftoasă* - este foarte contagioasă, afectează toate animalele biongulate, leziunile au de la început caracter veziculos, localizarea mamară este asociată localizărilor bucale şi podale; *pseudovariola taurinelor* - leziunile interesează în aceeaşi măsură pielea

mamelei şi a mameloanelor, lipsesc ulcerele, se transmite la om; *dermatita nodulară virală* – evoluția este mai gravă şi nodulii sunt răspândiți pe tot corpul şi chiar pe mucoasele bucală, nazală, vulvară şi prepuțială; *afecțiuni stafilococice*, cu prezența de pustule superficiale, localizate pe mameloane, pe pielea mamelei acoperită de păr, leziunile rareori se ulcerează; *telita nodulară tuberculoidă* (produsă de *Mycobacterium aquae* sau *terrae*) – animalele reacționează la testul tuberculinic. Se vor avea în vedere şi IBR, BVD, pesta bovină, febra catarală a oilor, stephanofilarioza, leziunile traumatice şi cele produse de agenți fizici şi chimici.

Tratament

Se efectuează toaleta locală şi se aplică unguente cu antibiotice, chimioterapice, pentru a preveni complicațiile bacteriene, şi emoliente, destinate să facă pielea mai suplă şi elastică şi să diminue durerea.

Profilaxie şi combatere

Măsurile generale sanitare veterinare urmăresc în primul rând respectarea igienei mulsului, cu dezinfectarea corespunzătoare a aparaturii de muls şi a mâinilor mulgătorilor şi aplicarea de dezinfecții periodice în adăposturi. Imunoprofilaxia se realizează în unele țări cu ajutorul unui vaccin viu atenuat (pasaje pe culturi celulare renale de bovine) sau inactivat prin formol şi adsorbit pe hidroxid de aluminiu (mai puțin eficient). S-a constatat că inocularea virusului natural într-o altă zonă decât glanda mamară produce o leziune locală, urmată de imunizarea animalelor. La apariția bolii, animalele afectate se izolează şi se tratează iar locurile şi ustensilele contaminate se vor dezinfecta.

Bibliografie

1. Ehlers, B., Goltz, M., Ejercito, M., Dasika, G.K., Letchworth, G.J. (1999), *Virus Genes*, 19, 197
2. Gourreau, J.M. şi col. (1988*), Le point vet*., 20, 114, 55
3. Gourreau, J.M. şi col. (1989), *Le point vet.,* 21, 123
4. Martin, W.B. (1973), *J. Am. Med. Assoc*., 103, 915
5. Martin, W.B. (1990), *Bovine mamilitis virus. In Infectious Diseases of Ruminants*, edited by Dinter, Z., Morein, B., Elsevier Scientific Publishers
6. Scott, F.M.M., Holliman, A. (1986), *Vet. Rec*., 118, 3, 81

5.2. RINOTRAHEITA INFECȚIOASĂ BOVINĂ - VULVOVAGINITA PUSTULOASĂ

(Infectious Bovine Rhinotracheitis - Infectious Pustular Vulvovaginitis - IBR - IPV – engl.*)*

C. Vasiu

IBR-IPV este o boală infectocontagioasă virotică specifică bovinelor, cu evoluție acută, caracterizată clinic prin hipertermie şi tulburări dominant respiratorii (rinită, traheită) sau genitale (avorturi, infertilitate, balanopostite), însoțite frecvent de conjunctivite.

Istoric, răspândire şi importanță

Forma genitală (IPV) a fost descrisă prima dată în Germania, după 1841, sub numele de "**exantemul coital veziculos**", dar agentul etiologic a fost izolat numai în 1958, de **Greig şi col**. Semnele clinice ale **formei respiratorii *(*IBR)** au fost descrise inițial în Colorado, de **Miller,** în anul 1950, iar în Europa, primul caz a fost raportat în Germania, în 1960 de **Von Grunder şi col**. Boala este răspândită în toată lumea apărând mai ales în țările în care se practică creşterea şi îngrăşarea intensivă a tineretului taurin. Prevalența animalelor seropozitive este sub 5% în Danemarca, Suedia, Elveția, Austria, între 10-30% în Franța şi peste 60% în Olanda (**Touratier, 1997**). La noi în țară infecția a fost diagnosticată de **Coman,** în 1964. Pierderile economice produse de această boală sunt importante şi se datoresc morbidității ridicate, scăderii producției, procentului de letalitate care poate ajunge la 12% la tineret (**Yates**, **1982**) şi restricțiilor în comerțul dintre țări.

Etiologie

Agentul etiologic este virusul herpetic bovin 1 (*Bovine herpesvirus – 1;* BHV-1), încadrat în fam. *Herpesviridae*, subfam. *Alphaherpesvirinae*, genul *Varicellovirus*. Particula virală are dimensiuni de 150-200 nm. Genele care codează pentru glicoproteinele virale sunt: V_L (regiunea unic lungă), U_S (regiunea unic scurtă), IR (repetare internă), TR (repetare terminală). Particula virală are capsida icosaedrică, înconjurată complet de o pericapsidă, care imprimă virusului o formă aproape rotundă. Învelişul viral posedă cel puțin 10 glicoproteine (gB-gE, gG-gI, gK-gM) cu rol primordial în interacțiunea cu celulele gazdă şi ca ținte importante pentru răspunsul imunitar (umoral şi

celular) al organismului. Unele glicoproteine, cum ar fi gE îndeosebi, dar şi gC, gG şi gI, nu sunt esenţiale şi ca atare deletarea genei care codează aceste glicoproteine nu afectează decât într-o mică măsură multiplicarea virală. Absenţa unui răspuns serologic faţă de gE permite diferenţierea animalelor vaccinate (vaccinuri deletate de gena gE) de animalele infectate natural. Cercetările genetice au relevat existenţa a două subtipuri distincte: subtipul respirator (BHV-1.*1)* şi subtipul genital (BHV-1.*2)*. În cadrul subtipului BHV-1.*2* se deosebesc variantele BHV-1.*2a* în Europa şi BHV-1.*2b* în Australia. Virusul posedă un tropism pentru celulele epiteliale, celulele mononucleate sanguine şi neuroni. Majoritatea suşelor izolate din tractusul respirator sunt de subtip 1, iar cele izolate de la nivelul aparatului genital sunt de subtip 2 (3). Cu toate acestea**,** asocierea genotipului cu forma de boală trebuie interpretată cu prudenţă, deoarece unele suşe responsabile de avorturi pot aparţine şi subtipului BHV-1.*1* (predominant respirator). În aceste cazuri avortul survine în urma viremiei şi nu unei transmisii pe cale genitală. Este recunoscut că virusul a avut iniţial un tropism genital şi ulterior s-a adaptat şi pentru alte ţesuturi şi organe. Toate tulpinile aparţinătoare BHV-1 sunt foarte apropiate unele de altele, atât din punct de vedere genomic cât şi în ceea ce priveşte antigenitatea. Un vaccin constituit din BHV-1 subtip 1 protejează deci şi contra infecţiei cu subtipul 2 şi invers. În ceea ce priveşte virulenţa, se disting la BHV-1 suşe hipervirulente, virulente şi hipovirulente. BHV-1 este înrudit antigenic cu virusul herpetic caprin 1, cu virusurile herpetice 1 şi 2 ale cervideelor şi cu virusul herpetic bubalin 1 (14), dar acesta este diferit genetic şi imunologic de herpesvirusurile care produc febra catarală malignă africană, telita ulcerativă, boala lui Aujeszky sau altele izolate de la bovine. Virusul se cultivă pe culturi celulare primare testiculare sau renale de viţel, celule primare sau secundare obţinute din pulmon de bovine sau linii celulare de rinichi de bovine (linia MDBK). Efectul citopatic produs este caracteristic şi constă în rotunjirea celulelor, apariţia distrofiei balonizante şi gruparea lor în ciorchine cu apariţia de incluzii oxifile intranucleare.

Rezistenţa virusului în mediul exterior este ridicată; se conservă la temperaturi scăzute timp îndelungat, este distrus la 56°C în 45 de minute şi de către formol şi hidroxidul de sodiu în câteva minute. În sperma congelată la -196ºC supravieţuieşte până la un an.

Caractere epidemiologice

Sunt receptive numai bovinele, mai ales tineretul şi animalele adulte din unităţile cu efective mari. Sursele de infecţie sunt reprezentate de animalele infectate cu sau fără semne clinice, care elimină virusul prin secreţiile respiratorii, genitale şi oculare. Jetajul reprezintă sursa majoră de infecţie, virusul BHV-1 fiind prezent în mucusul nazal la 24 de ore după infecţie, la un titru, uneori, foarte ridicat (8). Perioada de excreţie primară, corespunzând unei intense diseminări a virusului în mediul exterior, variază de la 10 la 16 zile, cu un vârf între a 4-a şi a 6-a zi postinfecţios (8). Răspunsul iniţial instalat imediat după infecţie este nespecific, urmat de unul imun specific, care permite animalului să controleze infecţia şi să oprească excreţia virală primară, apoi animalul devine purtător latent, asimptomatic de virus. Virusul nu mai este decelat în mucusul nazal, dar este prezent în neuronii ganglionului regional sub formă de genom viral neintegrat. Starea de latenţă poate fi ruptă şi virusul îşi reia ciclul de multiplicare în organism. Procesul de reactivare virală poate fi determinat de diverşi factori: transport, parturiţie, administrarea de glucocorticoizi, suprainfecţie cu un alt virus, infestaţii parazitare. Reactivarea virală duce la o reexcreţie a BHV-1 cu sau fără ca animalul să prezinte simptome de boală, concomitent cu o creştere a titrului anticorpilor specifici circulanţi. Titrul viral de reexcreţie este determinat de gradul de imunizare a animalului.

Prezenţa animalelor purtătoare latente reprezintă elementul esenţial al persistenţei virusului în efective. Trebuie avut în vedere că, într-o populaţie cu prevalenţă ridicată a infecţiei cu BHV-1, unele animale purtătoare latente nu prezintă un titru decelabil de anticorpi, fiind catalogate ca fals negative şi care, neputând fi depistate, constituie un pericol pentru alte animale (15). Printre cauzele apariţiei stării de latenţă, fără răspuns serologic, se consideră a fi

infecția viței cu BHV-1 în prezența imunității colostrale sau infecția cu un virus de virulență redusă, obținut prin mutația în gena care codifică timidinkinaza. Aceste bovine, seronegative, purtătoare latente ale virusului constituie un impediment în controlul bolii.

Ovinele pot face o infecție asimptomatică cu BHV-1, urmată fie de eliminarea acestuia, fie de instalarea stării de latență, eventual cu reexcreție în urma reactivării. Ca atare, ovinele şi caprele pot fi considerate ca potențiale rezervoare de BHV-1. Cu toate acestea, importanța epidemiologică a acestor infecții încrucișate trebuie să fie apreciată cu circumspecție, deoarece încercările de transmitere experimentală a BHV-1 de la ovine la bovine au eşuat. Menționăm, de asemenea, că cercetările efectuate au evidențiat seroprevalență față de BHV-1 la multe rumegătoare sălbatice şi din grădinile zoologice, reprezentând familiile *Bovideae, Cervideae, Giraffidae, Antilocapridae* etc. şi chiar la lamă (*Lama glama*) şi alpacă (*Lama pacos*), în Argentina şi Peru.

Transmiterea infecției se face esențial prin contact direct, "nas la nas", sau la distanțe mici prin aerosolizarea stropilor de mucus nazal în timpul episoadelor de tuse şi strănut sau a secrețiilor oculare**.** Persoanele care îngrijesc animalele excretoare pot transmite virusul la alte bovine sensibile prin intermediul diferitelor obiecte sau a îmbrăcămintii murdărite de secrețiile nazale. Transmiterea prin montă sau însămânțări artificiale este de asemenea frecventă, virusul fiind izolat din sperma taurilor pozitivi serologic (16). Cantitatea de virus necesară pentru infectarea unei vaci prin însămânțări artificiale nu a fost precis determinată, dar se apreciază că aceasta depinde de virulența suşei virale. Riscul transmiterii infecției prin transfer de embrioni este foarte redus (8). Thibier şi Nibart (10) au arătat că peste 1000 de embrioni proveniți de la vaci pozitive nu au determinat seroconversie în urma transferului la receptoare seronegative. Cu toate acestea, BHV-1 este capabil de a adera la membrana pelucidă a ovocitului sau a embrionului după infecția in vitro (11). Ovocitele colectate în faza acută a bolii de la vaci infectate experimental cu virusul BHV-1 pot fi contaminate cu acest virus şi ca atare reprezintă un vector potențial al bolii. Aceeaşi constatare se referă şi la embrionii obținuți in vitro din astfel de ovocite. Tratarea embrionilor cu tripsină elimină virusul adsorbit pe membrana pelucidă.

IBR-IPV are un caracter enzootic, apare în special în îngrăşătorii, mai frecvent toamna şi iarna, morbiditatea fiind de 20-100%. Numărul maxim de îmbolnăviri se înregistrează după 2 - 3 săptămâni de la apariția primelor cazuri. Durata enzootiei este, în general, de 2 - 6 săptămâni, până la câteva luni.

Patogeneză

Virusul, după infecție, se multiplică intens la nivelul porții de intrare (în celulele mucoasei tractusului respirator anterior sau ale mucoasei genitale), ajunge în circulație şi provoacă viremie tranzitorie, şi se localizează (secundar), la animalele adulte, la nivelul tractusului digestiv, fetusului, ovarelor sau mamelei. Viței nou-născuți neprotejați prin imunitatea colostrală pot sucomba în urma generalizării infecției (13). Prin multiplicarea la nivelul mucoaselor, virusul contaminează nervii periferici şi pe calea axonului ajunge în celulele nervoase ale ganglionului regional, respectiv ganglionul Gasser al trigemenului în infecția respiratorie şi în cele ale ganglionului sacral în infecția pe cale genitală. Aici trece într-o stare de latență, din care poate fi activat prin diverşi factori de stres. Macrofagele şi celulele epiteliale pot de asemenea constitui situsuri de latență ale virusului. Diseminarea virusului poate avea loc prin continuitate, ocolindu-se faza extracelulară şi deci la adăpost de anticorpii specifici.

Virusul poate provoca leziuni ovariene, respectiv necroze hemoragice focale sau generalizate ale corpului galben şi necroză a foliculilor ovarieni, cu consecințe clinice corespunzătoare. Localizarea la nivelul uterului are loc consecutiv infecției primare şi viremiei pasagere. Fetusul este infectat şi moartea lui se produce înainte ca răspunsul imun să fi ajuns la un nivel protector față de o suşă virulentă ce-şi exercită acțiunea citolitică în toate organele. Latența virală nu este considerată ca un risc de avort.

Infecția cu BHV-1 stimulează şi un răspuns nespecific, caracterizat prin secreția de interferon de tip 1 (IFNα şi IFNβ) precum şi unul specific,

asigurat de limfocitele B, prin producerea de anticorpi specifici şi de limfocitele T, prin recunoaşterea antigenelor specifice prezentate prin complexul major de histocompabilitate. Principalii anticorpi neutralizanți, la bovine, sunt dirijați contra gB şi gD. Aceşti anticorpi participă, de asemenea, prin mecanisme de activare a complementului sau de citotoxicitate dependentă de aceştia, la liza celulelor infectate.

Tabloul clinic

Perioada de incubație este de 4-7 zile. În funcție de subtipul de virus, de calea de infecție şi de vârsta animalelor, se pot distinge aspecte clinice variate.

Forma respiratorie (**rinotraheita infecțioasă bovină - IBR**) este cea mai frecventă şi afectează bovinele de toate vârstele. Viței devin sensibili spre vârsta de 3-4 luni când dispare protecția asigurată de anticorpii colostrali. Gravitatea simptomelor poate varia considerabil. Boala debutează cu hipertermie, temperatura depăşind frecvent 40°C, cu maxima după 3-4 zile de la apariția primelor simptome. Ascensiunea termică este însoțită de abatere, diminuarea apetitului şi scăderea bruscă a producției de lapte. Jetajul este inițial seros, apoi mucopurulent, respirația devine accelerată şi superficială. Mucoasa nazală este hiperemiată şi prezintă adesea ulcere. Uneori, ca o consecință a infecțiilor bacteriene secundare procesul se poate extinde şi la tractusul respirator, posterior, manifestarea clinică fiind bronşita şi pneumonia. La nivelul botului se constată inițial eritem, urmat de formarea de cruste, care prin detaşare lasă zone ulcerate, de culoare roşie. Inflamația catarală cuprinde şi mucoasa conjunctivală, care este infiltrată, congestionată. Animalele prezintă epiforă, edem periocular şi chiar opacifierea corneei urmată de ulcerare şi, în final, panoftalmie. În absența complicațiilor bacteriene vindecarea survine după 15 zile. Unele suşe foarte virulente ale BHV-1 pot induce un procent ridicat de mortalitate.

În cursul evoluției acestei forme s-au semnalat: mortalitate embrionară la vacile sau junincile infectate precoce după montă, repetarea căldurilor şi avort între lunile 4-7 de gestație. Dacă infecția vacilor s-a produs în timpul ultimului trimestru al gestației se înregistrează, pe lângă avorturi, mortalitate la viței în primele 12 zile de viață. Formele clinice de IBR pot fi asociate (rar) şi cu encefalită (incoordonări, excitație alternând cu depresie, rar mişcări în cerc, decubit şi moarte) la animalele tinere, uneori chiar la vițeii în vârstă de 3-8 zile, dar se apreciază că rolul principal în declanşarea acestora îl deține BHV-5.

Forma genitală (**vulvovaginita pustuloasă - IPV**), observată încă sub formă sporadică (8), se transmite pe cale sexuală, prin însămânțări artificiale cu spermă contaminată şi prin contact nesexual. Este forma cea mai benignă şi se manifestă prin hipertermie (până la 41,5°C), vulvovaginite pustuloase şi balanopostite. Femelele sunt neliniştite, iau atitudine cifozată, urinează frecvent, vulva este tumefiată şi prezintă la comisura inferioară o secreție de culoare gălbuie. La masculi, mai ales pe gland şi prepuț, se formează inițial pustule apoi eroziuni conținând un exsudat mucopurulent. Zonele de trecere de la prepuț spre gland sunt edematiate şi se pot produce ulterior necroze ale glandului. Simptomele persistă 1-2 săptămâni, în funcție de severitatea lor şi boala sfârşeşte prin vindecare. Se poate produce, uneori, prolaps uterin, datorită eforturilor depuse de femele consecutiv durerilor provocate de leziuni, iar la masculi, aderențe şi fibroză acompaniate de fimoză sau parafimoză.

Forma generalizată este întâlnită adesea la vițeii nou-născuți dacă aceştia nu sunt protejați prin imunitate colostrală sau activă, indusă prin vaccinare. Boala apare de obicei la 3-4 zile de la naştere, ceea ce indică faptul că vițelul s-a infectat la naştere şi se caracterizează prin hipertermie severă, hiperemia accentuată a botului (**boala botului roşu**), anorexie, epiforă, jetaj, tuse, ulcere ale mucoasei linguale, ptialism, bronhopneumonie şi diaree, urmate de moarte în 3-4 zile. Forma respiratorie pură este rar descrisă la vițeii nou-născuți.

Virusul BHV-1 a fost izolat şi de la nivelul eroziunilor şi ulcerelor din spațiul interdigital. Asocierea virusului cu mastite nu a fost dovedită, izolarea virusului din lapte poate fi consecința unei viremii.

Tabloul morfopatologic

În afara leziunilor descrise la tabloul clinic se constată exsudat fibrinopurulent, peteşii, necroze

şi ulcere la nivelul mucoasei tractusului respirator anterior, prezența de false membrane în laringe, focare eroziv-ulcerative ale mucoasei faringelui, esofagului, cheagului şi intestinului mai ales în formele generalizate, exsudate seromucoase sau mucopurulente la nivelul sinusurilor, edematierea nodurilor limfatice şi în cazul complicațiilor bacteriene, bronhopneumonie în diferite stadii evolutive. Fetuşii prezintă edem subcutanat şi pulmonar, colecții roşietice în cavități, uneori hemoragii subepicardice, subendocardice, pleurale, pulmonare şi focare miliare albicioase în ficat şi alte organe, distrugerea cortexului renal.

Examenul histologic relevă procese congestiv-hemoragice, necrotice, ulcerative şi infiltrative, meningoencefalită limfomonocitară şi incluzii intranucleare acidofile în epiteliul respirator, vaginal, în astrocite, hepatocite etc.

Diagnostic

Se coroborează datele epizootologice, clinice şi anatomopatologice cu cele de laborator (examenul histologic şi virusologic). Izolarea virusului se face pe culturi celulare, utilizând ca material patologic fragmente de organe cu leziuni, țesuturi limfoide (splină, noduri limfatice etc.) şi secrții ale mucoaselor afectate. Efectul citopatic apare, cel mai adesea, după 3 zile de la inoculare. BHV-1 poate fi identificat prin reacțiile de SN, IF, ELISA (foarte sensibilă), imunoperoxidază şi prin evidențierea virusului la microscopul electronic. Cercetarea antigenelor virale poate fi efectuată pe secțiuni de țesut congelat (mucoase şi organe), şi pe frotiuri celulare (tampoane nazale sau spălături traheo-bronşice) cu ajutorul IF. Prin metoda evidențierii complexului avidina-biotina, antigenul viral apare localizat în celulele epiteliale intra- şi perinuclear. Cercetarea ADN-ului viral prin aplicarea hibridării ADN/ADN (dot blot, southern blot) sau de amplificare genomică prin PCR reprezintă metodele cele mai recente de diagnostic. Diagnosticul indirect, prin cercetarea anticorpilor specifici, se realizează pe probe de seruri perechi, prelevarea de sânge făcându-se la primele simptome de boală şi după 2 - 3 săptămâni. Principalele tehnici serologice aplicate sunt SN şi testele ELISA şi ELISA competitiv. Aceasta din urmă permite diferențierea animalelor infectate de cele vaccinate (9). Testul ELISA de blocaj față de gE a BHV-1 ca şi M-PCR permit şi diferențierea între BHV-1 şi BHV-5 (1). Animalele infectate, purtătoare latente, posedă anticorpi față de BHV-1 (îndeosebi față de gE) pentru o perioadă de peste 2-3 ani. Lemaire şi col. (4) au demonstrat că viței gE negativi, care au beneficiat de imunitate pasivă de la mamă gE negativă vaccinată, pot produce anticorpi față de această glicoproteină după infecția cu o suşă naturală de BHV-1.

Diagnosticul diferențial se face față de: *diareea virotică - boala mucoaselor* în care diareea este de regulă prezentă şi evoluția este mai gravă - se recurge la examenul de laborator; *febra catarală malignă*, care apare sporadic, simptomatologia este mai polimorfă, mortalitatea este mare; *pesta bovină*, care are caracter enzootico-epizootic, evoluția este gravă cu mortalitate în procent ridicat; *rinitele alergice*, care apar în perioada de păşunat, sunt afebrile, animalele prezintă strănut, respirație dificilă cu dispnee inspiratorie, jetaj cazeos de culoare verzuie-oranj. Se vor lua în considerare şi alte boli: *pasteureloza*, *difteria viței*lor, *pneumonia virală a viței*lor.

Prognostic

Este favorabil în cazurile uşoare şi rezervat în cele complicate cu infecții secundare.

Tratament

Se poate folosi serul mixt antipasteurelic-antiviral bivalent bovin (anti IBR-IPV şi PI-3), în doză de 0,5 - 0,6 ml/kg, iar în caz de complicații cu infecții secundare se recurge la antibiotice şi sulfamide, la care se asociază o terapie simptomatică şi igienico-dietetică.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia se realizează prin măsuri generale şi specifice. Măsurile generale vizează: achiziționarea de animale numai din efective indemne, cu instituirea carantinei profilactice, respectarea tehnologiilor de creştere şi exploatare, evitarea factorilor de stres, supravegherea serologică, folosirea la montă sau la însămânțări artificiale numai a taurilor serologic negativi, efectuarea dezinfecțiilor curente etc.

În imunoprofilaxia bolii s-au folosit de mult timp vaccinuri inactivate sau atenuate cu

eficacitate în prevenirea semnelor clinice asociate BHV-1. Vaccinurile pot fi monovalente sau polivalente, față de mai multe boli ce afectează aparatul respirator. Până în prezent nici un vaccin nu asigură o protecție completă, de aceea se impune instituirea unui protocol de vaccinări repetate, completate prin măsuri stricte sanitare veterinare şi igienice, care să diminue riscul contaminării (12). Recent, s-au obținut vaccinuri marcate, constituite din virus deficient în gena care codifică glicoproteina gE sau gC. Acestea imunizează animalele față de toți antigenii BHV-1, exceptând gE (gC) şi permit totodată diferențierea animalelor seronegative față de gE (animale vaccinate cu vaccinuri marcate) de bovinele seropozitive infectate natural.

În perspectivă se speră ca vaccinurile subunitare, recombinate, sau cele constituite din ADN plasmidic (2, 6) să confere o protecție superioară. Loehr şi col. (5) au experimentat pentru prima dată imunizarea vacilor prin administrarea intravaginală a supozitoarelor conținând plasmida care codează gD a BHV-1.

La noi în țară se prepară un vaccin monovalent (IBR-IPV), unul bivalent (IBR-IPV*;* PI-3) şi unul trivalent (PI3-IBR-BVD) pe culturi celulare diploide, respectiv renale de bovine şi unul inactivat contra IBR ("Rinovac-B"). Vaccinul IBR-IPV se administrează în doză de 2 ml, indiferent de vârstă, cu rapel după 21 zile la efectivele de reproducție nevaccinate anterior şi după 7 zile la celelalte categorii de vârstă, atunci când prima vaccinare s-a făcut prin aerosoli sau prin instilare nazală. Întreținerea imunității se face prin vaccinări anuale, pe cale i.m., cu aceeaşi doză. Vaccinurile bi- şi trivalente se aplică la viței în condițiile prezentate la BVD-MD (vaccinul trivalent). Vaccinul inactivat se aplică la vaci şi tauri din ferme de reproducție, pe cale s.c., în doză de 5 ml, cu repetare după 15-20 zile şi apoi din 6 în 6 luni.

La apariția bolii, animalele bolnave se izolează şi se tratează, iar cele sănătoase, în funcție de situația epizootologică, se serumizează folosind serul mixt (0,3 - 0,4 ml/kg, s.c.) sau se vaccinează de necesitate. În cazul formei genitale se întrerupe monta pe toată durata evoluției bolii în efectiv şi se practică însămânțarea artificială cu spermă de la tauri indemni. Metoda cea mai severă constă în eradicarea bolii prin eliminarea animalelor seropozitive.

Bibliografie

1. Alegre, M., Nanni, M., Fondevila, N. (2001), *J. Vet. Med., B*, 48, 613
2. Cox, G.J.M., Zamb, T.J., Babiuk, L.A. (1993), *J. Virol*., 67, 5664
3. Engels, M., Steck, E., Wyler, R. (1981), *Arch. Virol*., 67, 169
4. Lemaire, M., Schynsts, F., Meyer, G., Thiry, E. (1999), *Vet. Rec*., 144, 172
5. Loehr, B.I., Rankin, R., Pontarollo, R., King, T., Willson, P., Babiuk, L.A., Drunen Little-van den Hurk, S. van (2001), *Virology*, 289, 327
6. Mittal, S.K., Papp, Z.S., Tikoo, S.K. (1996), *Virology*, 222, 299
7. Straub, O.C. (1987), *Tieratztl. Umschau*, 42, 231
8. Straub, O.C. (1990), *Infectious bovine rhinotracheitis Virus. Virus infections of ruminants*, Dinter Z., Morein B. /Eds), Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam-Oxford-New Zork-Tokyo, 71
9. Strube, W., Auer, S., Block, W. (1996), *Vet. Microbiol*., 53, 181
10. Thibier, M., Nibart, M. (1987), *Disease control of embryo importations. Theriogenology*, 27, 37
11. Thibier, M., Guerin, B. (1991), *Rec. Méd. Vét*., 167, 249
12. Thiry, E., Pastoret, P.P., Dispas, M., Hamers, C., Lambot, M., Lecomte, C. (1997), *Le rôle de la vaccination dans la prévention des maladies respiratoires d'origine virale chez les bovins. In: Troubles respiratoires des bovins, synthèse à partir de cas concrets*, Sociéte française de Buiatrie, 278
13. Thiry, E. (2000), *Maladies virales des ruminants. Collection virologie clinique*. Maisons – Alfort
14. Thiry, E., Lemaire, M. (2001), *Le Point Vétérinaire*, 217, 20
15. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale*, Ed. Dokia, Cluj-Napoca
16. Yavru, S., Öztűrk, F., Simsek, A., Yapkiç, O., Yildiz, C. (2001), *Rev. Méd. Vét*., 152, 633.

5.3. ENCEFALITA HERPETICĂ BOVINĂ
(Bovine Herpesvirus Encephalitis – engl.*)*

C. Vasiu

Este o boală infecțioasă virotică, întâlnită la bovine şi mai ales la viţeii în vârstă de până la 8-10 luni, cu evoluție sporadică, caracterizată prin simptome de encefalită însoțite de tulburări respiratorii**.**

Istoric

Encefalita herpetică bovină (EHB) a fost semnalată frecvent după 1962 îndeosebi în Australia, Argentina, Brazilia, SUA, Ungaria, dar virusul s-a izolat şi în Germania sau în unele ţări din estul Europei. Se crede că EHB este cu mult mai răspândită decât o atestă izolările de virus de până acum. Importanța bolii rezultă din aceea că în toate cazurile sfârşitul este letal.

Etiologie

Agentul etiologic este virusul herpetic bovin 5 (*Bovine herpesvirus 5*; BHV-5) încadrat în fam. *Herpesviridae*, subfam. *Alphaherpesvirinae*, genul *Varicellovirus* (4). Genomul este constituit dintr-o moleculă de ADN linear. BHV-5 este înrudit cu BHV-1, dar cele două virusuri se şi deosebesc. Se apreciază că cele două virusuri posedă un număr egal de glicoproteine la nivelul învelişului, deşi, până în prezent, numai 5 din glicoproteinele BHV-1 (gB, gC, gD, gG şi gH) au fost clar identificate şi caracterizate pentru BHV-5 (2, 3). Utilizarea anticorpilor monoclonali au arătat că gH, gB şi gD sunt strâns înrudite în timp ce gC este diferită la cele două virusuri (3), dar aceasta, se pare, nu are nici un rol în neuropatogenitate. După unele studii se consideră că gE poate, în parte, să intervină în acțiunea neuropatogenă a BHV-5.

Caractere epidemiologice

Sunt afectate bovinele, îndeosebi viţeii până la vârsta de 8-10 luni. Sursele de infecție sunt reprezentate de animalele bolnave care elimină virusul în mediul exterior prin secrețiile căilor respiratorii. Perioada de excreție primară se extinde (în medie) la 10-16 zile. Deşi BHV-5 este capabil de a se stabili în stare de latență la viței, rolul acestora ca sursă principală de contaminare este limitat, deoarece majoritatea animalelor afectate mor foarte rapid după infecție. Pătrunderea virusului în organism se realizează prin mucoasa nazală. Boala evoluează sporadic, morbiditatea variază între 15-50%, iar mortalitatea se apropie de 100%.

Patogeneză

BHV-5 se multiplică în mucoasa respiratorie, mai ales în mucoasa nazală, de unde disemineză, se pare, ca şi BHV-1 pe 3 căi diferite: sânge, sistem nervos şi de la celulă la celulă. Viremia şi invazia SNC sunt, foarte probabil, două fenomene distincte în timp. Inocularea i.v. a BHV-5 nu a indus niciodată encefalită la viței. După o primă replicare virusul ajunge în celulele ganglionului trigemen şi celulele olfactive ale mucoasei nazale, apoi din neuron în neuron, pe traiectul nervilor maxilar şi olfactiv, în decurs de o săptămână, invadează SNC. Situsurile clasice de latență ale BHV-5 sunt reprezetate de ganglionii trigemeni, dar starea de latență se poate stabili şi pe mucoasele nazală şi traheală ca şi în întreg SNC.

Tabloul clinic

Perioada de incubație, în infecția experimentală, este în jur de 7 zile. Boala debutează cu tulburări discrete din partea căilor respiratorii anterioare, apoi animalele prezintă abatere, anorexie, hipersalivație, uneori dureri abdominale, care pot deveni intense. Treptat apar tulburări de comportament caracterizate prin mers rigid, scrâşniri din dinți şi mişcări convulsive ale maxilarelor. Majoritatea animalelor prezintă apoi o stare de depresie pronunțată, mers nesigur, în cerc, sau se sprijină de pereți. Faza de depresie este întreruptă de crize de excitabilitate exprimate prin pedalări, spasme musculare şi mişcări violente ale capului. În acest caz boala evoluează întotdeauna spre moarte în decurs de 3-5 zile de la debut. La unii viței se constată exclusiv o fază de depresie pronunțată cu anorexie, refuzul de a se adăpa, ataxie, încetarea rumegării, în care cazuri evoluția este ceva mai lungă, dar tot cu sfârşit letal. Simptomele respiratorii (intensificarea zgomotelor respiratorii, dispnee) pot însoți tulburările nervoase. La viței nou-născuți evoluția este supraacută, cu moarte rapidă.

Tabloul morfopatologic

Meningele poate fi uneori congestionat şi cu peteşii în zona ventrală a creierului. S-a relevat, de asemenea, congestie şi mici hemoragii pe mucoasele tractusului digestiv şi al căilor respiratorii anterioare, ca şi hipertrofia şi congestia tonsilelor şi a nodurilor limfatice retrofaringiene şi mediastinale. Leziunile microscopice constau în meningoencefalită limfomonocitară, nevrite şi ganglionite în diferite regiuni corporale. Manşoanele perivasculare sunt mai importante în substanţa albă, în timp ce hiperplazia microglială este mai pronunţată în substanţa cenuşie a cortexului cerebral. Zone de edem se găsesc diseminate atât în substanţa albă cât şi în cea cenuşie. Afectarea neuronilor se traduce prin fenomene de necroză, edem şi spongioză. În astrocite, ca şi în pericarionii distrofici, se pot evidenţia incluzii intranucleare eozinofilice Cowdry de tip A. Prin metoda peroxidază-antiperoxidază (PAP), neuronii cortexului cerebral şi cei din ganglionul lui Gasser dau reacţii intens pozitive.

Diagnostic

Se asigură prin coroborarea aspectelor epizootologice şi clinice cu cele de laborator (virusologic şi histologic). Izolarea virusului din secreţiile nazale, din creier şi pulmon se face pe culturi celulare. Distincţia între BHV-5 şi BHV-1 nu este posibilă pe baza efectului citopatic, dar se poate face prin analiza profilului de restricţie a ADN, care este specific fiecăruia, ca şi prin IF sau prin teste imunohistochimice utilizând anticorpi monoclonali ai celor 2 virusuri. A fost pus la punct şi testul PCR, care permite diferenţierea infecţiilor cu BHV-1, BHV-5 sau herpesvirusul caprelor, renilor şi cerbilor (5). Nici testele serologice nu permit diferenţierea infecţiei cu cele 2 virusuri.

Diagnosticul diferenţial se face faţă de: *polioencefalomalacie, turbare, boala lui Aujeszky, encefalopatia spongiformă bovină, listerioză, meningite purulente bacteriene, intoxicaţii de origine biologică sau prin produse chimice, carenţe nutriţionale, boli de origine genetică, traumatisme* sau *alte boli ale SNC.*

Prognostic

Este grav, sfârşitul fiind moartea la majoritatea animalelor afectate.

Tratamentul este ineficace.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia se realizează prin măsuri generale sanitare veterinare. Nu există vaccinuri contra encefalitei produsă de BHV-5. Se consideră că bovinele vaccinate corect faţă de IBR nu fac forme clinice cu tulburări nervoase în cazul infecţiei cu BHV-5 (1).

Bibliografie

1. Cascio, K.E., Belknap, E.B., Schultheiss, P.C., Ames, A.D., Collins, J.C. (1999), *Vet. Diagn. Invest.*, 11, 134
2. Engelhardt, T., Keil, G.M. (1996), *Virology*, 225, 487
3. Meyer, G., Baré, O., Thiry, E. (1999), *J. Gen. Virol.*, 11, 2849
4. Roizman, B., Desrosiers, R.C., Fleckenstein, B., Lopez, C., Minson, A.C., Studdert, M.J. (1992), *Arch. Virol.*, 123, 425
5. Ros, C., Belak, S. (1999), *J. Clin. Microbiol.*, 37, 1247

5.4. RINOPNEUMONIA INFECŢIOASĂ ECVINĂ/ AVORTUL CU VIRUS AL IEPELOR

(Equine Viral Rhinopneumonitis/Equine Viral Abortion – engl.*)*

C. Vasiu

Este o boală infectocontagioasă virotică, specifică ecvideelor, cu evoluţie acută, caracterizată clinic prin tulburări respiratorii (mai frecvente la tineret) şi avort, iar morfopatologic prin leziuni de tip septicemic şi inflamaţii ale aparatului respirator, respectiv ale membranelor fetale şi avortonilor.

Istoric, răspândire şi importanţă

În anii 1922 - 1932, în SUA, a fost semnalată la iepe o enzootie de avort, care nu semăna cu alte avorturi cunoscute până atunci. În 1933, **Dimock** şi **Edwaes**, tot în SUA, au

descris **avortul enzootic ecvin**, arătând că este o boală de natură virală. **Manninger** şi **Csontos**, în 1941 au constatat apariţia unei epizootii asemănătoare, relevând pentru prima dată că avortul nu este decât o formă particulară de manifestare a acţiunii unui agent patogen, care se localizează mai ales în căile respiratorii, determinând îmbolnăviri diagnosticate adesea greşit ca influenţă. **Doll şi col.** au propus în1945 denumirea de **rinopneumonie** pentru ambele forme de exprimare ale bolii. **Rinopneumonia ecvină /avortul cu virus al iepelor (RE/AVI)** este foarte răspândită în Europa, America şi în unele ţări asiatice. La noi a fost diagnosticată în anul 1940 în mai multe herghelii. Prin îmbolnăvirile şi avorturile pe care le produce, mai ales în marile aglomerări de cabaline, antrenează pierderi economice însemnate.

Etiologie

Boala este produsă de virusurile herpetice ecvine 1 şi 4 *(Herpesvirus equin 1* şi *4;* EHV-1, EHV-4), încadrate în fam. *Herpesviridae*, subfam. *Alphaherpesvirinae,* genul *Varicello-virus*. Particulele virale conţin ADN şi au dimensiuni cuprinse între 120-200 nm. Se cultivă pe culturi celulare de diverse origini: renale, embrionare, tumorale (Hela şi BHK-21), cu producerea de efect citopatic care apare în 3-4 zile de la inoculare şi devine evident după 5-8 zile. Cultivarea pe MCA a ouălor embrionate de găină necesită o adaptare prealabilă.

Între EHV-1 si EHV-4, genetic diferite, există şi unele diferenţe de patogenitate: tipul 1 produce tulburări respiratorii mai rar, are un potenţial avortigen mare şi tropism pentru SNC al şoriceilor nou născuţi şi pentru endoteliul vascular, iar tipul 4 produce tulburări respiratorii frecvent, are un potenţial avortigen mic şi nu are neuro- şi endoteliotropism. În ultimul timp au fost descrise tulpini cu patogenitate atenuată spontan. EHV este înrudit antigenic cu virusul rinotraheitei infecţioase bovine şi are capacitate hemaglutinantă faţă de hematiile de cal şi cobai. Inoculat la cabaline, virusul determină apariţia de anticorpi fixatori de complement şi seroneutralizanţi, primii persistând 6 luni, iar ultimii 1 - 2 ani.

Faţă de acţiunea agenţilor fizici (căldură) şi chimici, virusul este puţin rezistent. Astfel, la temperatura camerei este inactivat în decurs de câteva ore, la 56^{o}C în 10 minute. În mediul extern, pe suport metalic sau de sticlă, se conservă mai puţin de 7 zile, pe hârtie şi în aşternut 7 - 14 zile, pe părul cailor până la 40 de zile. Temperatura scăzută conservă virusul timp îndelungat. În ficatul de hamster, virusul rămâne virulent 568 zile la -20^{o}C şi 2 ani la -40°C.

Caractere epidemiologice

Boala afectează în mod natural calul şi măgarul. Cei mai receptivi sunt mânjii până la vârsta de 2 ani, care fac forma respiratorie, şi iepele gestante care fac forma abortigenă. Sexul şi rasa nu par a avea o influenţă hotărâtoare, dar există observaţii potrivit cărora caii pur sânge ar fi mai sensibili. EHV-1 poate infecta lama şi alpaca din America de Sud, provocând tulburări nervoase şi oculare. Inocularea experimentală a lamelor cu EHV-1 provocă o boală gravă, cu manifestări nervoase, urmate de moarte.

Sursele de infecţie primare sunt constituite din animalele aflate în perioada de incubaţie, bolnave, convalescente sau trecute prin boală. Examenele serologice atestă că mânjii se pot infecta de la mame sau de la alte femele (bolnave sau purtătoare) care alăptează în grup, cu transmitere ulterioară de la mânz la mânz, înainte şi după înţărcare (3). Incidenţa iepelor purtătoare latente de EHV-4 este mai mare, comparativ cu cele purtătoare de EHV-1. Sursele secundare sunt reprezentate de apa, furajele, aşternutul şi obiectele contaminate prin intermediul secreţiilor şi excreţiilor (jetaj, urină) şi mai ales a avortonului, membranelor şi lichidelor fetale. Transmiterea bolii se poate face direct, de la animalul bolnav la cel sănătos, prin contactul strâns dintre indivizi, dar şi indirect, prin intermediul elementelor mediului extern contaminate. Pătrunderea virusului în organism are loc în principal pe cale respiratorie, pe cale conjunctivală şi genitală, în timpul actului montei sau prin intermediul spermei provenită de la armăsari purtători.

Rinopneumonia este întâlnită mai frecvent în colectivităţile mari de cabaline, evoluând sub formă de enzootii de gravitate variabilă, cu difuzibilitate mare în focar. În decurs de câteva săptămâni sunt afectaţi toţi caii receptivi. Epidemiile apar, de obicei, ca urmare a introducerii în efectiv de animale infectate. Ca şi în cazul altor virusuri herpetice, este posibilă reactivarea infecţiei latente, care poate dura toată viaţa, datorită stresului de parturiţie, căldurilor sau lactaţiei. EHV-1 şi EHV-4 persistă în stare de latenţă în ganglionul trigemen, iar EHV-1 şi în

limfocite. Boala are un caracter sezonier, întâlnindu-se mai ales toamna şi la începutul iernii. Forma respiratorie este mult mai frecventă decât cea abortigenă (Vasiu, 1998). În efectivele contaminate, rinopneumonia se menține staționară, apărând anual la caii tineri (4).

Avortul cu virus al iepelor se înregistrează la 30-120 zile după forma respiratorie, poate cuprinde până la 45-50% din femelele gestante în decurs de 45-60 de zile. În crescătoriile puternic infectate avorturile sunt mai rare, cu toate că în fiecare an mânjii prezintă forma respiratorie. Anchetele serologice arată că femelele gestante se reinfectează în cursul unei noi enzootii şi astfel rezistența lor crește în fiecare an. Cele mai grave endemii de avort survin în efective care nu au fost afectate de forma respiratorie, de mai mulți ani. Această ultimă situație determină o anumită periodicitate a endemiilor, cu frecvență mai mare a avorturilor la un interval de trei ani.

Patogeneză

Virusul, pătruns în organism prin una din căile enunțate, se multiplică în primul rând la poarta de intrare, după care pătrunde în circulația sanguină. După faza de viremie, care corespunde perioadei de hipertermie şi leucopenie, virusul afectează aparatul respirator şi alte țesuturi şi organe, inclusiv uterul, anexele fetale şi chiar fetusul, producând în final avort. Infecția fetusului pare a fi foarte lentă, întrucât avortul are loc numai după 1-4 luni de la apariția formei respiratorii. Fetuşii sub vârsta de 120 de zile, nu par să reacționeze la infecție. S-a stabilit, că iepele care posedă un titru ridicat de anticorpi neutralizanți rămân susceptibile la reinfecția pe calea mucoaselor respiratorii şi pot apoi să avorteze. Acest fapt lasă să se presupună că există un mod de vehiculare a virusului de la mucoasa respiratorie până la uter, care îi permite să scape acțiunii anticorpilor circulanți. Se pare că virusul din sânge, apărut după administrarea nazală sau subcutană, este asociat cu elementele albe ale sângelui. Situarea lui intracelular face, cu multă probabilitate, ca el să scape acțiunii neutralizante a anticorpilor.

Mecanismul tulburărilor nervoase este mai complex. La cai, în contrast cu alte specii, tulburările nervoase nu sunt rezultatul infecției SNC cu virusurile herpetice, ci al vasculitelor, trombozelor arterelor şi venelor (cu ischemia creierului şi măduvei spinării) ca şi formării complexelor imune, respectiv antigen EHV-1-anticorpi (1).

Trecerea prin boală conferă o imunitate care, în forma respiratorie, nu depăşeşte 4-5 luni, în timp ce în forma abortigenă poate persista, uneori, timp de mai mulți ani. Cu toate acestea, au fost observate cazuri în care iepele au avortat timp de câțiva ani în şir.

Tabloul clinic

Se recunosc două forme clinice: **rinopneumonia** şi **avortul cu virus al iepelor.**

Rinopneumonia infecțioasă ecvină (**forma respiratorie**). După o perioadă de incubație de 2-10 zile, până la 1-2 luni, boala debutează printr-o fază de invazie virală, fără semne caracteristice: hipertermie 40-41°C, abatere, inapetență, congestia mucoaselor oculară şi nazală, uneori cu nuanță subicterică, şofranie. După 2-3 zile apare rinita catarală, tradusă prin jetaj bilateral abundent, inițial cu caracter mucos, apoi mucopurulent, însoțită de limfonodită submaxilară. Aceasta reprezintă forma tipică de rinopneumonie, care are o durată de 10-15 zile şi se termină obişnuit prin vindecarea spontană, completă, cu condiția, ca pe toată durata evoluției bolii, animalele să fie scoase din producție şi ținute în condiții de igienă corespunzătoare. În efectiv se găsesc însă, întotdeauna, şi cazuri la care procesul infecțios progresează şi afectează şi căile respiratorii mai profunde, generând penumonie lobulară apicală, bronhopneumonie, pleuropneumonie, cu tot cortegiul simptomatic corespunzător (febră, dispnee, suflu tubar, matitate în zonele densificate, raluri etc.), cu înrăutățirea stării generale, urmată de moarte. În cursul acestei forme grave, la 30% din animalele bolnave se constată edemul şi sensibilitatea tecilor tendinoase şi articulare sau inflamația catarală a tubului digestiv. Deseori, această formă de rinopneumonie, se complică prin intervenția germenilor de infecție secundară, determinând sinuzite purulente, faringită, inflamația pungilor guturale cu supurația limfonodurilor regionale. Uneori, mai ales la sfârşitul epidemiilor, se întâlnesc tulburări cardiace, ale sistemului nervos (paralizii faciale, ale sfincterelor, ale membrelor, poziții anormale ale capului, nistagmus), ale

aparatului urinar (nefrite) şi genital (epididimite, orhite). Simptomele nervoase sunt foarte rare, apar la un singur animal sau la mai multe în decurs de câteva săptămâni şi se înregistrează la orice vârstă, inclusiv la mânji. După Wilson (7) incidența tulburărilor nervoase variază între 1-90%, cu mortalitate de 0,5-40%. S-a descris şi o formă intestinală la animalele adulte, caracterizată prin enterită gravă.

Într-o herghelie infectată mai demult mânjii beneficiază prin colostru de anticorpi suficienți pentru a nu ajunge la manifestări clinice pronunțate. În schimb, cei lipsiți de acest aport, confruntați cu virusul rinopneumoniei prezintă, în general, o evoluție acută a bolii (2).

La un mare număr de cai adulți, boala evoluează inaparent sau cu semne clinice discrete, dar şi în aceste cazuri se produce pozitivarea serologică.

Avortul cu virus al iepelor (**forma abortigenă**). Avortul apare numai la iepele care erau gestante de cel puțin 120 de zile în momentul când au făcut forma respiratorie şi survine cel mai frecvent în ultimele 3 luni de gestație, uneori începând cu luna a 6-a. Avortul este spontan, fără semne prodromale deosebite. Uneori, cu câteva săptămâni înainte de avort, iepele prezintă o stare febrilă, care trece adesea neobservată. Creşterea temperaturii se poate produce cu 7-10 zile înainte de avort, fiind însoțită şi de o scădere a apetitului. Aproximativ cu o oră înainte de avort, femelele pot prezenta transpirație, stare discretă de agitație şi uşoare colici. Expulzarea fătului are loc brusc, cu uşurință şi este însoțită de hiperemia mucoaselor oculară, bucală şi nazală, iar membranele fetale sunt eliminate odată cu fătul sau imediat după acesta. Uneori, când gestația este avansată, pot surveni şi retenții placentare, urmate de metrită catarală. În majoritatea cazurilor iepele nu se resimt după avort (în cazuri rare au fost semnalate manifestări nervoase). Involuția uterului are loc rapid, iapa montată din nou putând să ducă la bun sfârşit gestația. Pot avorta femelele care au prezentat forma respiratorie, ca şi cele care n-au manifestat nici un semn de boală, virusul fiind capabil, se pare, a ajunge la fetus fără a provoca simptome la mamă. Iepele care au avortat, de regulă, nu mai avortează în următorii 2 ani. Mai rar, când infecția s-a produs într-un stadiu mai avansat al gestației, iepele pot naşte la termen, dar mânjii sunt de obicei neviabili, sucombând în primele zile de viață cu simptome respiratorii şi ca urmare a complicațiilor bacteriene.

Tabloul morfopatologic

La animalele moarte cu formă respiratorie, în afară de modificările descrise la simptomatologie, se mai întâlnesc: leziuni de tip septicemic, în cazul evoluției rapide, inflamația mucoasei traheale, cu exsudate mucopurulente sau purulente în lumenul traheal, congestie şi edem pulmonar, pneumonie lobară sau lobulară, pleuropneumonie fibrinoasă, degenerescență miocardică şi hepatică, nefrită purulentă, exsudate în cavități, limfonodite.

În cazul formei abortigene, la iepe, cu excepția endometritei, care poate apărea ca o complicație, nu se întâlnesc leziuni deosebite. În schimb, avortonii prezintă modificări semnificative. Astfel, ei apar edemațiați, icterici (frapează colorația galbenă a copitelor şi a mucoaselor), în cavități se găseşte exsudat serohemoragic, sub seroase sunt prezente numeroase hemoragii, bine evidențiate sub epicard şi endocard, în zona corticală a rinichilor şi sub capsula splinei, care este mărită în volum de 4-6 ori. La nivelul pulmonului se constată edem sau bronhopneumonie. Ficatul este puțin mărit şi prezintă aproape constant hemoragii până la adevărate hematoame şi, la aproximativ 50% din cazuri, focare de necroză cenuşii gălbui, de mărimea bobului de mei sau mai mari, repartizate pe toată suprafața, sau grupate în grămezi. Timusul şi nodurile limfatice mediastinale sunt hipertrofiate, congestionate sau hemoragice.

Histologic se evidențiază: hiperemii şi necroze hepatice, incluzii eozinofile intranucleare, izolate sau grupate, de formă rotundă sau ovalară, chiar neregulat triunghiulară, de 1-6 µm, înconjurate de un halou clar, în celulele epiteliului bronhic, în celulele hepatice de la periferia focarelor necrotice, în timus, suprarenale şi în endoteliul vascular, îngroşări şi edeme ale capsulei hepatice, infiltrații limfocitare, degenerescență în diferite stadii evolutive, congestii, hemoragii şi edeme pleurale şi pulmonare. Incluzii pot fi identificate şi în epiteliul vezicii biliare, bronhiolelor, alveolelor

pulmonare şi intestinului, mai rar în splină, pancreas, miocard, rinichi. Uneori se constată meningoencefalită difuză, exprimată prin manşoane perivasculare, edem, tumefieri axonale şi demielinizări, leziuni care au ca puncte de plecare vasculite şi tromboze ale arterelor şi venelor.

Diagnostic

Se stabileşte pe baza datelor epizootologice, clinice, anatomopatologice şi a examenelor de laborator (izolarea şi identificarea virusului, examenul histologic şi testele serologice). Virusurile se izolează pe culturi celulare, probele fiind recoltate din regiunea nasofaringiană a animalelor, la 24 ore de la apariţia febrei şi din pulmon, ficat sau timus, în cazul avortonilor. Identificarea virusului se face prin testele de SN, IF, RFC, ELISA, PCR (6), iar subtipul se identifică prin caracterele culturale specifice, prin identificarea ADN-ului în ţesuturi (5) sau prin utilizarea anticorpilor monoclonali faţă de glicoproteinele specifice de înveliş.

Testele serologice de SN, RFC şi ELISA au valoare diagnostică limitată, exceptând situaţia în care se depistează o creştere semnificativă de titru pe probe perechi de seruri, deoarece după vârsta de 1 an, mulţi cai au trecut prin infecţie şi vor poseda anticorpi decelabili. Tehnicilor imunohistochimice li se acordă o valoare foarte ridicată, permiţând şi diferenţierea virusurilor sălbatice de cele vaccinale.

Diagnosticul diferenţial se face faţă de: *influenţa ecvină* - afectează caii de toate vârstele, are caracter mai exploziv, simptomul dominant este tusea, care în câteva zile cuprinde întregul efectiv; în formele necomplicate boala se limitează la o bronşită, prezintă difuzibilitate mare şi în afara focarului; *pleuropneumonia contagioasă a calului* - afectează obişnuit caii peste vârsta de 1 an, contagiozitatea nu este atât de evidentă, tulburările sunt mai pronunţate din partea pulmonului, nu apare avort; *arterita ecvină* - tulburările generale sunt mai grave, dar cele respiratorii mai discrete, mucoasa conjunctivală are aspectul florilor de nemţişor, edemele subcutanate sunt frecvente şi *avortul salmonelic* - apare mai frecvent între luna a 4-a şi a 8-a, este precedat de obicei de semne prodromale, involuţia uterului decurge încet, adeseori se constată procese septice uterine.

Prognostic

Este favorabil în forma respiratorie necomplicată şi abortigenă şi rezervat sau grav în forma respiratorie cu complicaţii.

Tratament

În forma respiratorie şi la iepele care au avortat, în cazul retenţiilor placentare, se recurge la tratament simptomatic, asociat cu antibiotice sau chimioterapice, se asigură condiţii optime de zooigienă şi repaus absolut.

Profilaxie şi combatere

Pentru prevenirea introducerii bolii în efectivele indemne, noile achiziţii de cai se vor face numai din unităţi şi zone libere de boală. În unităţi cu antecedente de boală transferurile se pot face numai după trecerea a 3 luni de la ridicarea măsurilor sanitare veterinare. Animalele nou achiziţionate vor fi ţinute în carantină profilactică (iepele gestante 90 de zile, restul cabalinelor 30 de zile), timp în care vor fi examinate clinic periodic. Cu scop de supraveghere profilactică se recomandă examenele serologice, îndeosebi în cazul animalelor de performanţă, care participă la concursuri şi expoziţii.

În ceea ce priveşte imunoprofilaxia bolii, este de reţinut că diversele procedee de vaccinare nu sunt în măsură să confere o imunitate satisfăcătoare. Au fost încercate o serie de vaccinuri inactivate şi vii atenuate, ultimele dând rezultate mai bune. În prezent se testează un vaccin viu subunitar şi un vaccinul obţinut dintr-o mutantă a EHV-1.

În ţara noastră se prepară un vaccin contra rinopneumoniei calului (Erinvac), constituit din suspensie virală obţinută prin replicare pe culturi celulare a tulpinilor M_{508} şi M_{75} de virus herpetic ecvin, inactivate cu saponină şi adsorbit pe hidroxid de aluminiu. Vaccinul se aplică s.c. în treimea mijlocie a gâtului, în doză de 2 ml, cu rapel după 20 de zile, începând cu vârsta de 30 zile şi la iepe gestante în lunile 5-7. Animalele se consideră imunizate după 7 zile de la a doua vaccinare, iar anticorpii persistă 4-5 luni. Revaccinarea se face din 6 în 6 luni. Vaccinul

poate fi folosit preventiv şi de necesitate în efectivele în care s-au diagnosticat avorturi la iepe sau îmbolnăviri ale căilor respiratorii cauzate de virusul rinopneumoniei. De necesitate, vaccinarea poate fi aplicată la iepele gestante indiferent de vârstă.

În cazul apariţiei bolii se instituie carantina de gradul III. În teritoriul delimitat se iau o serie de măsuri care constau în: interzicerea scoaterii sau introducerii de cabaline, sistarea montei animalelor bolnave sau suspecte de boală, a circulaţiei cabalinelor (între adăposturi), persoanelor, vehiculelor şi furajelor. Animalele bolnave se izolează în încăperi separate şi se tratează. Iepele care au avortat vor fi izolate într-un adăpost separat până la terminarea perioadei de parturiţie, iar imediat după avort se execută dezinfecţia trenului posterior şi a organelor genitale; învelitorile fetale, lichidele, avortonii se distrug; cele clinic sănătoase se vaccinează de necesitate; se fac dezinfecţii repetate. După avort se recomandă ca iapa să nu fie montată la primul ciclu de călduri, iar dacă avortul este timpuriu să se aştepte atâta timp cât ar fi durat gestaţia. Concomitent cu aceste măsuri se îmbunătăţesc condiţiile de igienă şi îndeosebi alimentaţia, atât din punct de vedere cantitativ, cât şi calitativ.

Stingerea bolii şi ridicarea măsurilor de carantină se fac după 90 de zile de la ultimul caz clinic şi după efectuarea dezinfecţiei finale.

Bibliografie

1. Allen, G.P., Bryans, J.T. (1986), In Pandey, R. *(ed.): Progress in Veterinary Microbiology and Immunology*, Basel, S.Karger
2. Dietz, O., Wiesner, E. (1982), *Pferdekrankheiten, Veb Gustav Fischer Verlag, Jena*
3. Gilkerson, J., Love, D., Drummer, H., Studdert, M., Whalley, J. (1998), *Aust. Vet. J*., 76, 677
4. Gilkerson, J., Love, D., Drummer, H., Studdert, M., Whalley, J. (1999), *Vet. Microbiol.,* 68, 15
5. Smith, K.C., Borchers, K. (2001), *J. Comp. Pathol*., 125, 304
6. Varrasso, A., Dynon, K., Ficorilli, N., Hartley, C.A., (2001), *Austr. Vet. J.,* 79, 563
7. Wilson, W.D. (1997), *Vet. Clin. North. Am*.: *Equine Pract*., 13, 53

5.5. HERPESVIROZA CANINĂ

(Canine Herpesvirosis – engl.*)*

C. Vasiu

Herpesviroza canină (**HC**) este o boală infectocontagioasă enzootică, specifică câinelui, cu evoluţie obişnuit acută, caracterizată clinic prin tulburări respiratorii, oculare şi genitale.

Istoric

Boala a fost descrisă în SUA de către **Carmichael şi col.** (1966) şi apoi în Europa şi Australia. Infecţia este răspândită în numeroase ţări şi produce pierderi însemnate datorită contagiozităţii şi mortalităţii, uneori ridicate, la căţei.

Etiologie

HC este produsă de virusul herpetic canin 1 (*Canid herpesvirus 1;* VHC-1) încadrat în fam. *Herpesviridae*, subfam. *Alphaherpesvirinae*, genul *Varicellovirus*. Particula virală are dimensiuni de 115-175 nm. Analiza structurii genomiale a CHV-1 şi comparaţia filogenetică bazată pe datele secvenţiale disponibile indică faptul că CHV-1, virusul herpetic felid 1 (VHF-1) şi virusul herpetic 1 al focilor (VHPh-1) sunt înrudite îndeaproape (6, 8). Virusul se cultivă în culturi celulare renale de câine producând efect citopatic în 2-3 zile şi are tropism pentru epiteliul căilor respiratorii anterioare, al mucoaselor genitale şi pentru ţesutul nervos.

Caractere epidemiologice

În mod natural sunt receptivi câinii de toate vârstele şi rasele. Boala este mai frecventă la căţeii în vârstă de până la 4 săptămâni, care fac şi formele cele mai grave. Imbolnăvirile apar cel mai adesea după regruparea câinilor de diverse origini şi menţinerea lor în condiţii care uşurează transmiterea virusului. Sursele de infecţie sunt reprezentate în primul rând de animalele bolnave şi de cele trecute prin boală, care elimină virusul în mediul înconjurător, îndeosebi prin secreţiile nazale, oculare, expectoratele bronşice emise sub formă de aerosoli cu ocazia tusei, prin secreţiile genitale, avortoni, dar şi prin salivă, urină, fecale (la căţei). Sursele secundare sunt cele obişnuite (apa, hrana, obiectele contaminate etc.). Contaminarea se realizează, cel mai adesea prin contact direct, dar se poate produce şi venerian,

transplacentar sau digestiv. Până nu cu mult timp în urmă se considera că virusul este întâlnit rar la câini, cu o prevalență de numai 2,8-6% (2, 3), dar studii recente, folosind teste serologice sensibile, demonstrează că infecția este destul de răspândită în populațiile de câini. În Marea Britanie se raportează o seroprevalență de 76-88%, în Belgia de 49,5%, în Olanda de 40%, iar în Japonia de 26,2%. VHC-1 poate adopta, la fel ca alte alphaherpesvirusuri, o stare de latență ce poate fi reactivată (7). Un câine infectat devine purtător pentru toată viața. Se cunoaşte foarte puțin despre corelația dintre starea de purtător şi prezența anticorpilor. În mod normal un câine infectat produce anticorpi în 2-3 săptămâni, dar şi în cazul VHC-1, animalele purtătoare pot să fie serologic negative. HC evoluează endemic, cu morbiditate variabilă, iar factorii favorizanți (înțărcarea, transporturile, regruparea într-un mediu nou, curenții de aer, umiditatea, frigul etc.) pot agrava evoluția bolii.

Tabloul clinic

Perioada de incubație este de 3-8 zile. La cățeii sub 4 săptămâni se constată abatere, anorexie, dispnee, salivație, vomizări, dureri abdominale, mişcări de pedalare, opistotonus, diaree, edem subcutanat, eritem şi papule în regiunea ventrală, urmate de moarte după 1-2 zile. Cățeii care supraviețuiesc rămân cu sechele nervoase (ataxie, amauroză).

Animalele tinere (peste 5 săptămâni) şi cele adulte fac adesea infecții inaparente sau slab exprimate clinic. Boala se poate exprima prin rinită şi conjunctivită seromucoasă, faringită, uneori tuse şi chiar manifestări de pneumonie, erupție papulo-veziculoasă sau veziculo-pustuloasă pe mucoasa vaginală şi vulvară, mici noduli limfoizi la baza penisului şi pe pielea prepuțială. Vindecarea survine în decurs de 5-10 zile. Infecțiile latente pot determina keratite (4), reducerea fertilității (5), avorturi şi mortalitate neonatală.

Tabloul morfopatologic

La căței se constată hemoragii sau focare hemoragico-necrotice în majoritatea organelor. Pulmonii sunt edemațiați, cu hemoragii şi necroza pereților alveolari, ficatul este parțial decolorat, cu zone de necroză şi hemoragii, rinichii prezintă focare hemoragice subcapsulare, uneori au aspectul rinichilor de şoc (inflamație hemoragico-necrotică). În cavități se observă exsudat serohemoragic în cantități variabile. Cordul prezintă hemoragii subendocardice, valvulare şi parietale şi focare cenuşii gălbui în masa miocardului. În intestin se constată hemoragii în submucoasă şi necroze ale mucoasei; meningele cerebral şi medular este congestionat.

Histologic se relevă focare hemoragico-necrotice (necroză de coagulare) însoțite de reacție mononucleară în diferite organe, incluzii acidofile sau bazofile intranucleare, mai rar intracitoplasmatice în celulele de la periferia focarelor.

Diagnostic

Se bazează pe datele epidemiologice, clinice şi anatomopatologic, şi examenul virusologic, serologic (SN, ELISA) şi histologic. Testul ELISA este mult mai sensibil decât SN. Burr şi col. (1) au folosit PCR pentru detectarea ADN viral în diferite țesuturi.

Prognostic

Este rezervat în formele septicemice acute, şi favorabil în celelalte.

Tratament

La cazurile cu evoluție mai lentă se poate recurge la un tratament simptomatic şi de combatere a infecțiilor bacteriene secundare.

Profilaxie şi combatere

Se vor respecta măsurile generale de profilaxie: achiziționarea de animale numai din efective indemne; se va respecta carantina profilactică; se asigură condiții corespunzătoare de igienă şi alimentație, şi se vor efectua dezinfecții curente. Pentru imunoprofilaxie poate fi utilizat un vaccin inactivat.

În caz de apariție a bolii, animalele bolnave se izolează şi se tratează, dacă este posibil şi li se vor asigura condiții de igienă şi creştere adecvate; la cele sănătoase se poate folosi preventiv serul specific.

Bibliografie

1. Burr, P.D., Campbell, M.E.M., Nicolson, L., Onions, D.E. (1996), *Vet. Microbiol*., 53, 227
2. Engels, M., Mayr-Bibrack, B., Ruckstuhl, B., Metzler, A., Wyler, R. (1980), *Zbl. Vet. Ned. B*, 27, 257
3. Fulton, R.W., Ott, W.L., Duenwald, J.C., Gorham, J.R. (1974), *Am. J. Vet. Res*., 35, 85
4. Gruning, G., Wolfinger, U., Hőcht, S., Hinkelbein, W., Rudolph, R., Brunnberg, L. (2001), *Kleintierpraxis*, 46, 699
5. Gucht, S.van, Nauwynck, H., Pensaeret, M. (2001), *Vlaams Diergeneeskunding Tijdschrift*, 70**,** 204
6. Limbach, K.J., Limbach, M.P., Comte, D., Paolette, E. (1994), *J. Gen. Virol*., 75, 2029
7. Okuda, Y., Hashimoto, A., Yamaguchi, T., Fukushi, H., Mori, S., Tani, M., Hirai, K., Carmichael, L.E. (1993), *Cornell Vet*., 83, 291
8. Rémond, M., Sheldrick, P., Lebreton, F., Nardaeux, P., Foulon, T. (1996), *J. Gen. Virol*., 77, 37

5.6. RINOTRAHEITA INFECȚIOASĂ A FELINELOR

(Feline infectious rhinotracheitis – engl.*)*

C. Vasiu

Este o boală infectocontagioasă specifică felinelor, cu evoluție obișnuit acută, caracterizată clinic prin febră și tulburări dominant respiratorii, consecutiv afectării căilor respiratorii anterioare, la care se pot asocia conjunctivite și cheratite.

Istoric

Rinotraheita infecțioasă a felinelor (RIF) a fost descrisă ca entitate distinctă în anul 1957 de **Crandell** și **Maurer**, în SUA, care au și izolat de la pisicile cu tulburări respiratorii un virus, caracterizat ulterior ca herpesvirus. RIF este semnalată în diverse zone ale globului și prezintă importanță datorită contagiozității și mortalității, uneori ridicate, la tineret.

Etiologie

Agentul etiologic este virusul herpetic felid 1 (*Feline herpesvirus 1;* VHF-1), încadrat în fam. *Herpesviridae*, subfam. *Alphaherpesvirinae*, genul *Varicellovirus*. Se apreciază că în aproximativ 50% din cazurile cu tulburări respiratorii la pisici intervine VHF-1. Virusul conține ADN, este unic antigenic, dar virulența suşelor poate varia. VHF-1 are o structură asemănătoare cu a altor herpesvirusuri. Cu toate acestea nu există reacție încrucișată între serul imun față de virusul VHF-1 și alte herpesvirusuri (herpes simplex, al pseudorabiei, al IBR sau herpesvirusurile ecvine 1, 2, 3 și 4). Se replică în mucoasa nazală, trahee, conjunctivă, iar *in vitro* numai în celule renale, testiculare și pulmonare de pisică, cu producerea unui efect citopatic (după 1-4 zile de la inoculare) caracteristic herpesvirusurilor. Rezistența la temperaturile ordinare ale mediului exterior este de numai câteva ore, dar rezistă peste 15 zile la 4^{o}C. Este distrus în 4 - 5 minute la 56^{o}C și în 3 ore la 37^{o}C. În îmbolnăvirea pisicilor, alături de VHF-1 intervine frecvent calicivirusul felin (FCV), *Chlamydia psittaci*, *Bordetella bronchiseptica*, iar procesul infecțios se poate agrava datorită intervenției germenilor bacterieni de suprainfecție (*Pasteurella multocida*, *Staphylococcus spp*., *Streptococcus spp., E.coli, Klebsiella spp*.).

Epidemiologie

Se consideră că sunt receptive toate speciile din familia *Felidae*. Cele mai sensibile sunt însă pisicile de orice vârstă și în special cele în primul an de viață. Sursele de infecție sunt reprezentate de pisicile bolnave, care prin secrețiile căilor respiratorii, elimină cantități mari de virus. Infecția este întreținută în efective de purtătorii și excretorii de virus (5), frecvența portajului este de 80-100%. VHF-1 persistă în stare de latență, în mod obișnuit, în ganglionii trigemeni, dar și în bulbul olfactiv, nervul optic, volutele etmoidale și cornee (7, 10) câteva luni până la un an. În condiții de stres poate fi activat și să determine recrudescențe ale bolii, cu noi excreții de virus (6). Cauzele de stres sunt numeroase: schimbarea habitatului, intervenții chirurgicale, participarea la expoziții, gestație, lactație, corticoterapie etc. În condiții experimentale, rata eliminării spontane a virusului la pisicile vindecate clinic a fost de 1%, dar tratamentul cu corticosteroizi poate induce eliminarea la 70% dintre pisici, schimbarea mediului la 18% , iar lactația la 40% (1, 4). Obișnuit, excreția începe aproximativ după o săptămână de la evenimentul declanșant și poate dura două săptămâni. În infecțiile simultane ale virusurilor RIF și imunodeficienței feline (FIV) sau leucemiei feline (FeLV), starea de purtător și excretor durează toată viața. Boala clinică este mai frecventă în crescătoriile cu o

densitate mare de pisici şi unde acţionează factorii de stres care rup echilibrul virus-gazdă.

VHF-1 pătrunde în organism, de regulă, pe cale respiratorie prin aerosoli creaţi prin strănut. Contactul direct între pisici nu este necesar, infecţia putând difuza între indivizi aflaţi la distanţă de 1,5 m. Transmiterea infecţiei se realizează şi prin intermediul surselor secundare (aşternut, cuşti, vase de mâncare etc.) şi al persoanelor care vin în contact cu pisicile bolnave.

Imunitatea pasivă maternală durează 6-8 săptămâni, iar pisicile trecute prin boală rămân imune 3-4 luni.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 3-7 zile. Se disting o **formă simplă** şi una **complicată**.

Forma simplă. Simptomatologia este dominată de rinită şi conjunctivită, la început seroase, apoi mucopurulente, asociate cu strănut, uneori tuse discretă, hipersalivaţie şi chiar hipertermie, abatere şi anorexie. La unele pisici se constată laringotraheită, însoţită de cornaj şi răguşeală, cu pierderea parţială a vocii. În majoritatea cazurilor animalele se vindecă în 10 - 15 zile.

Forma complicată, întâlnită la circa 10% din cazuri, se exprimă prin conjunctivite bilaterale, cheratite, ulcere corneene, panoftalmie (6), ulcere linguale şi faringiene neregulate, extinse, ulcere cutanate şi chiar pneumonie şi/sau bronho-pneumonie la pisicile sub 4 luni. Forma complicată durează săptămâni sau luni şi sfârşeşte prin vindecare (cu unele sechele) sau moarte la 5-20% din cazuri datorită malnutriţiei, deshidratării şi suprainfecţiilor cu germeni oportunişti sau cu FIV. La pisicile în vârstă de peste 6 luni evoluţia este, în mod obişnuit, mai uşoară sau subclinică. Se poate înregistra ocazional şi avort, considerat secundar febrei şi toxiemiei.

Tabloul morfopatologic

La aspectele prezentate în cadrul tabloului clinic se mai pot adăuga: necroza şi ulcerarea cornetilor nazali, osteoliză locală şi deformarea feţei, inflamaţia traheei şi chiar pneumonie sau bronhopneumonie.

Examenul histologic relevă procese alterative ale epiteliului mucoasei căilor respiratorii anterioare, fenomene vasculare (congestii sau chiar hemoragii) şi infiltraţii limfocitare şi plasmocitare subepiteliale sau perivasculare, necroze în straturile submucoase şi prezenţa unor incluzii acidofile intranucleare, la 7-9 zile după infecţie.

Diagnostic

Se precizează pe baza datelor epidemiologice şi anatomoclinice, completate cu rezultatele examenelor de laborator (histologic, virusologic). Izolarea virusului nu intră, în general, în protocolul de diagnostic pentru cazurile individuale. Identificarea VHF-1 la purtătorii cronici, folosind probe de exsudat faringian, poate fi de folos în efectivele numeroase, unde au evoluat infecţii recurente, dar aceasta se realizează cu dificultate.

Diagnosticul diferenţial se face faţă de: *parvoviroza pisicilor* - tabloul clinic este dominat de tulburări digestive, însoţite de leucopenie precoce şi severă, iar evoluţia este mai scurtă; *infecţiile cu virusurile picorna*, prin identificarea agenţilor etiologici.

Prognostic

Este în general favorabil, dar poate deveni rezervat sau chiar grav din cauza infecţiilor bacteriene secundare.

Tratament

Prevenirea infecţiilor bacteriene secundare se poate realiza cu amoxycilin (10-20 mg/kg/zi, per os), gentamicină (4 mg/kg/zi, s.c.) în asociere cu ampicilină (15 mg/kg/zi, s.c.), doxycyclină (10 mg/kg/zi, în o repriză). Aerosolterapia permite asocierea antibioticelor (gentamicina, kanamicina sau teramicina) cu mucolitice, expectorante şi, eventual, un bronhodilatator (theophylina) şi/sau corticosteroizi. Ritmul administrărilor este de 3 şedinţe/zi, de 10-15 minute, timp de 5-8 zile. Tratamentul local constă în spălături bucale, ale cavităţilor nazale şi ale pleoapelor, instilaţii nazale şi conjunctivale cu decongestionante şi colire cu antibiotice. În caz de rinită cronică, cu liza cornetilor nazali, şansele de vindecare sunt considerabil diminuate. Se va avea în vedere şi combaterea deshidratării animalului ca şi

insuficienţa aportului protido-energetic. Alimentaţia va fi dietetică, bogată în principii nutritivi şi se vor evita alimentele reci, frigul şi curenţii de aer.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia sanitară are o eficacitate limitată, deoarece sunt practic imposibil de detectat animalele sănătoase, purtătoare. Animalele nou achiziţionate se ţin în strictă izolare timp de 10–14 zile. În imunoprofilaxie se folosesc vaccinuri vii atenuate şi inactivate bi- sau polivalente. Vaccinarea se face la vârsta de 8-9 săptămâni, cu repetare după 4 săptămâni şi rapel anual. Vaccinurile sunt contraindicate la pisoiaşii sub 4 săptămâni, la femelele gestante şi la animalele afectate de o boală intercurentă. Vaccinurile convenţionale, deşi au o eficienţă rezonabilă, prezintă şi unele dezavantaje: pot produce reacţii postvaccinale şi nu se exclude infecţia latentă şi reactivarea virală. Reacţiile postvaccinale apar la 6-7 zile după inoculare şi sunt exprimate prin tulburări respiratorii, oculare şi chiar ulceraţii bucale (vaccinurile vii atenuate) sau prin hipertermie, abatere, anorexie (vaccinurile inactivate). După Sussman şi col. (9), vaccinurile convenţionale reduc totuşi încărcătura virală (de latenţă) în ganglionul trigemen după agresiune, comparativ cu animalele nevaccinate. Se apreciază, de asemenea, că starea de latenţă, a unei tulpini atenuate, ar putea fi chiar avantajoasă, prin reducerea colonizării locusurilor pentru latenţă a virusului sălbatic, episoadele de reactivare ale virusului latent conducând la autoimunizare. Există şi posibilitatea recombinării dintre genomul virusurilor vaccinale latente şi a virusului sălbatic de suprainfecţie. Teoretic, două suşe vaccinale (fiecare cu o mutaţie într-un locus) pot deveni latente şi apoi, recombinate la reactivare, pot să genereze un virus patogen. Posibilitatea recombinării *in vitro* a VHF-1 este de 10-21% (3), dar *in vivo* există elemente care să suprime această acţiune. În ultimul timp preocupările sunt axate pe obţinerea de vaccinuri mai eficiente, cum ar fi cele pe bază de suşe mutante, deletate de gena TK. Yokoyama şi col. (11) au obţinut un vaccin folosind mutanta TK- ca vector pentru gena care codează proteina capsidală a calicivirusului felin. Acest vaccin asigură o protecţie faţă de ambele virusuri.

În caz de apariţie a bolii, pisicile bolnave se izolează, se tratează simptomatic şi se aplică dezinfecţii zilnice.

Bibliografie

1. Ellis, T.M. (1981), *Aust. Vet. J.,* 57, 115
2. Ford, R.B. (1991), *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 13, 593
3. Fujita, K., Maeda, K., Yokoyama, N., Miyazawa, T., Kai, C., Mikami, T. (1998), *Arch. Virol*., 143, 25
4. Gaskell, R.M., Povey, R.C. (1982), *Vet. Rec.,* 111, 359
5. Gaskell, R.M. (1993), *Feline practice*, 21, 29
6. Nasisse, M.P. (1990), *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Practice*, 20**,** 667
7. Reubel, G.H., Famos, R.A., Hickman, M.A., Rimstad, E., Hoffman, D.E., Pedersen, N.C. (1993), *Arch. Virol*., 132, 409
8. Stiles, J., McDermott, M., Bigsby, D., Willis, M., Roberts, C., Greene, C. (1997), *Am. J. Vet. Res.,* 58, 338
9. Sussman, M.D., Maes, R.K., Kruger, J.M. (1997), *Virology,* 228, 379
10. Willemse, M. (1996), *Genetically modifed feline herpesvirus and oronasal vaccination of cats*. Ph.D. Thesis, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands
11. Yokoyama, N., Maeda, K., Fujita, K., Ishiguro, S., Sagawa, T. (1996), *Arch. Virol*., 140, 2339

5.7. BOALA LUI AUJESZKY

(Pseudorabies, Aujeszky's Diseases – engl.; *Pseudorage* – fr. *)*

C. Vasiu

Este o viroză, sporadico-edemică, ce afectează mai multe specii de animale domestice şi sălbatice, cu evoluţie acută, caracterizată clinic fie prin semne de encefalomielită însoţite de prurit intens (cu excepţia porcului) şi moarte, fie prin tulburări respiratorii, la suine (tineret şi animale adulte), cu evoluţie benignă.

Istoric, răspândire şi importanţă

Primele observaţii asupra acestei entităţi s-au făcut în SUA, în 1813, la taurine, fiind descrisă sub numele de "**Mad-Itch" (prurit nebun**). Termenul de **pseudorabie** s-a folosit

inițial în Elveția, în 1849. Profesorul **Aladar Aujeszky** în anul 1902, o descrie în Ungaria, o deosebește de turbare şi stabileşte că agentul etiologic nu este de natură bacteriană. În 1910 **Schmiedhofer** confirmă etiologia virală a bolii. Ulterior, boala a fost semnalată în numeroase țări, la diverse specii. În România, a fost descrisă de **Riegler** şi **Udrisky (1914)** la câine şi de **Riegler** şi **Poenaru (1915)** la taurine şi apoi la porcine. La ora actuală, boala este larg răspândită, mai ales în Europa, dar şi în America de Nord şi Sud, în Asia şi mai puțin în Africa, având importanță economică deosebită, mai ales la porcine, datorită caracterului endemic, mortalității ridicate la purcei, producerii de avorturi sau nașteri de purcei neviabili, restricțiilor sanitar veterinare. Importanța bolii pentru om este redusă, acesta făcând cu totul excepțional o formă pruriginoasă, pasageră.

Etiologie

Agentul etiologic este virusul herpes 1 suin (herpesvirus suin 1) încadrat în fam. *Herpesviridae*, subfam. *Alphaherpesvirinae*, genul *Varicellovirus*. Particula virală are simetrie icosaedrică şi dimensiuni de 150-200 nm, iar capsida este formată din 162 capsomere. Virusul se compune din nucleocapsidă, de aproximativ 105-110 nm, care înconjoară genomul linear bicatenar de ADN şi este compusă din 8 proteine, de 22,5 până la 142 kDa. Proteinele cu masa moleculară de 142, 34 şi 32 kDa sunt cele mai importante. Invelişul viral conține proteine structurale cu masa moleculară de 50 la 130 kDa (7), dintre care majoritatea sunt glicoproteine (gE, gB, gC, gD, gI, gG). Genomul viral codifică şi proteine nestructurale cum ar fi timidkinaza (TK). Glicoproteinele gB, gC şi gD par a avea rolul principal în inducerea imunității, iar celelalte, inclusiv TK, în patogenitate. Virusul se cultivă pe membrana corioalantoidiană a embrionului de găină şi în culturi celulare primare sau linii celulare de o gamă largă (celulele renale de porc şi liniile PK15, IBR-S2 şi BHK 21 sunt cele mai sensibile), producând efect citopatogen precoce, constând în formarea de sincitii, rotunjirea celulelor, deseori cu vacuolizare şi mai rar cu formarea de celule gigante, urmate de distrugerea completă. Virusul poate forma plaje şi incluzii intranucleare eozinofile. Din punct de vedere antigenic, virusul este unic, dar tulpinile prezintă mari diferențe de patogenitate şi în ceea ce privește tropismul (neurotrope cele izolate de la bovine şi poliorganotrope cele de la purcei). Una din principalele proprietăți ale virusului este variabilitatea. Este uşor să se inducă apariția de variante sau mutante cu ajutorul pasajelor pe animale de laborator, pe embrioni de găină (tulpina Bucureşti), pe anumite culturi celulare (suşa K 61 - Bartha, suşa Alfort 26) sau prin deleția diferitelor gene implicate în virulență, ceea ce a dus la obținerea unor suşe vaccinale. Infecția experimentală reuşeşte la diferite specii, pe căi variabile. Iepurele este cel mai sensibil.

Rezistența virusului este variabilă, în general destul de mare. În organele virulente congelate îşi păstrează infectivitatea timp de 2-3 ani, pe pământ, la temperaturi joase, rezistă 5-6 săptămâni, pe furaje uscate până la 45 de zile iarna şi 10-20 de zile vara. Se conservă la 4°C 4 luni, la 15°C 2 luni, la 25°C 40 de zile şi la 37°C 10 zile. Temperatura de 80°C îl distruge în 3 minute, iar cea de 100°C-imediat. Formolul 2% îl distruge după 20 minute, iar soda caustică 0,5% după un minut.

Caractere epidemiologice

În condiții naturale sunt receptive: porcul, câinele, pisica, taurinele, oaia, capra, calul, iar dintre animalele sălbatice şobolanul, mistrețul, dihorul, vulpea etc. Animalele tinere sunt mai sensibile şi fac forme mai grave. Sursele de infecție primară sunt reprezentate de animalele bolnave, convalescente şi vindecate. La porci, eliminarea virusului se face prin secrețiile nazală, oculară, bronşică, genitală, prin lapte şi urină. Virusul a fost izolat şi din spermă, provenind probabil din leziunile prepuțiale, deoarece încercările de a izola virusul din testicole şi glandele anexe au eşuat. Observațiile privind scăderea calității spermei sunt rezultatul febrei şi al bolii sistemice. Saliva devine virulentă numai dacă se amestecă cu secrețiile căilor respiratorii. Fecalele nu sunt virulente. O sursă importantă de infecție o reprezintă cadavrele, organele şi alte produse ale porcilor bolnavi, convalescenți sau vindecați. La porcii care supraviețuiesc infecției, virusul poate persista timp îndelungat în stare de latență în diferite țesuturi, îndeosebi în tonsile şi ganglionul trigemen (3). Sub influența unor factori de agresiune sau în anumite condiții fiziologice (parturiție), se multiplică şi se elimină în mediul extern, menținând circulația virusului mai ales în efectivele mari. Acești porci constituie rezervorul de virus în perioadele interepizootice şi, introduşi în unități indemne,

declanşează noi epizootii (6). Reactivarea virusului din starea de latență, nu se produce sistematic, dar poate surveni la câteva săptămâni, luni sau ani după infecția inițială. Surse de infecție pot fi şi porcii vaccinați care, venind în contact cu virusul sălbatic, nu prezintă semne clinice dar devin excretori potențiali de virus. Pentru carnasiere, principala sursă de infecție o constituie carnea şi organele porcilor bolnavi sau purtători de virus, consumate crude. Rozătoarele reprezintă surse importante de infecție, atât prin urina care conține virus, cât şi prin cadavrele lor, care pot fi consumate de carnasiere şi porci. Starea de purtător de virus la şobolanii cenuşii a fost pusă în evidență între 100–131 zile (9). Şoarecii, care se infectează uşor, sunt mai curând un vector decât o sursă de virus. Prin emigrare, rozătoarele pot difuza virusul şi în alte unități, generând focare noi de boală. Pentru bovine, ovine şi cabaline, porcii bolnavi sunt sursa de infecție cea mai importantă. Sursele secundare de infecție sunt reprezentate de furaje, apa, adăposturile, obiectele, vehiculele contaminate etc. Condițiile de igienă precare şi aplicarea necorespunzătoare a măsurilor sanitare veterinare, favorizează permanentizarea bolii efective. Difuzarea virusului se poate face şi prin deplasarea masei de aer, până la câțiva kilometri.

Contaminarea poate fi directă (mai ales la porcine) şi indirectă, prin intermediul surselor secundare. Căile de infecție sunt variabile. La porc, infecția se realizează cel mai frecvent pe cale respiratorie prin inhalarea particulelor contaminate (praf, aerosoli) şi digestivă, prin ingerarea laptelui matern conținând virus, dar şi transplacentar şi, mai rar, prin montă. La carnasiere şi rozătoare intervine calea digestivă, iar la bovine, ovine, cabaline, probabil cea cutanată. În cazuri rare, trasmiterea infecției de la porci la bovine se poate realiza şi prin intermediul aerosolilor (10). Se presupune că este posibilă şi transmiterea virusului de la vacă la vacă. Transmiterea prin insecte nu a fost demonstrată, deşi, virusul administrat la musca de casă a rămas viabil 13 ore la 10˚C şi 3 ore la 30˚C. Expunerea pielii scarificate sau a corneei porcilor la contactul cu muşte infectate a dat rezultate variabile, obişnuit negative.

Boala poate apare în orice sezon şi evoluează sporadic la majoritatea speciilor de animale, exceptând porcul, la care evoluția este endemică, cu un vădit caracter de contagiozitate în focar, dar fără tendință de difuzare în afară. În unitățile mari de porcine, în care boala apare pentru prima dată, apariția îmbolnăvirilor este explozivă, cu forme grave şi un procent ridicat de mortalitate la purceii sugari. Treptat numărul cazurilor se reduce, boala devine staționară, îmbolnăvindu-se doar animalele nou-achiziționate din efective indemne şi purceii obținuți din primipare. Totuşi, nici în asemenea situații, nu toți purceii fac boala, deoarece purceii care ingeră prin colostru anticorpii specifici (mamele lor fiind imune în urma unor infecții clinice sau latente anterioare) vor fi protejați. Venind ulterior în contact cu virusul, purceii se vor imuniza şi nu vor face boala. În cazul în care contactul cu virusul are loc după epuizarea imunității pasive, purceii se vor îmbolnăvi. În fermele mici şi gospodăriile populației, boala se stinge de la sine, întrucât nu există o succesiune permanentă de generații noi, receptive, ca în marile unități. Prezența infecțiilor mixte, cu bacterii sau cu alte virusuri, agravează evoluția bolii în efectivele de porci (2).

Patogeneză

Virusul pătruns în organism, în principal pe cale oro-nazală, se replică inițial în tonsile, mucoasa nasofaringiană şi pulmon, respectiv în macrofagele bronho-alveolare şi monocite. După prima replicare virusul se propagă centripet de-a lungul nervilor olfactivi spre bulbul olfactiv şi de-a lungul nervilor gloso-faringieni spre măduvă şi bulbul rahidian. Din neuron în neuron virusul ajunge în SNC, difuzează în toată masa şi induce modificări importante în metabolismul celular care provoacă moartea acestora. În ganglionii nervoşi virusul poate persista perioade variabile de timp ca infecție latentă. Numai ADN persistă la nivel celular, probabil, fără a fi integrat în genomul celulei gazdă. Se apreciază că până la 106 echivalenți ai genomului au fost puşi în evidență în neuronii infectați latent. Menținerea în latență pare a fi asociată cu activitatea genei L.A.T. (Latency Associated Transcript). Sub influența factorilor de stres sau prin imunosupresie artificială (administrarea de glucocorticoizi) virusul este reactivat. Din SNC, centrifug, prin nervii periferici revine în mucoasa nazală şi de aici, mai ales prin intermediul

macrofagelor, poate invada aparatul respirator şi întregul organism, producând tulburări respiratorii şi în sfera genitală. De la poarta de intrare, virusul poate difuza şi pe cale limfatică, de unde ajunge în sânge, generează faza de viremie pasageră şi este vehiculat în toate ţesuturile şi organele parenchimatoase. Contactul cu macrofagele alveolare pulmonare se soldează cu o scădere a imunităţii locale, ceea ce permite multiplicarea bacteriilor de suprainfecţie şi instalarea pneumoniei. Pruritul apare ca urmare a perturbărilor metabolismului acetilcolinic şi histaminic, atât în ţesuturile cutanate şi subcutanate, cât şi în centrii nervoşi.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 3 - 6 zile.

La porcine, tabloul clinic variază în funcţie de vârstă. Purceii se pot naşte bolnavi, caz în care sunt lipsiţi de vioiciune, nu sug, stau tot timpul culcaţi, prezintă frisoane sau convulsii musculare, afonie şi moarte rapidă. La purceii care se infectează după parturiţie, boala se manifestă prin hipertermie (41-42°C), abatere, inapetenţă, convulsii, spumozităţi la gură, afonie, accelerarea respiraţiei, uneori vomismente, diaree, urmate de moarte în câteva ore. La purceii de 2-12 săptămâni, după o stare febrilă cu abatere, inapetenţă, tabloul clinic este dominat de manifestări de tip encefalomielitic, constând în agitaţie, hiperestezie cutanată, mers ataxic, dromomanie, mers în manej sau recul, poziţii anormale ale capului, căderi laterale, cu mişcări de pedalare, scrâşniri din dinţi, loviri de obstacolele din jur, încercări de urcare pe pereţi, abolirea acuităţii vizuale, crize epileptiforme. În acest ultim caz, animalele ciulesc urechile, se opresc din mers, fac mişcări de recul, cad în decubit şi prezintă mişcări convulsive, cu spumozităţi la gură, după care rămân epuizate. Crizele ţin 5-10 minute şi pe măsură ce boala avansează se repetă la intervale tot mai scurte. Boala durează 1-3 zile şi se termină obişnuit cu moartea, precedată de o scurtă perioadă de paralizie generalizată. Purceii care supravieţuiesc rămân cu sechele (torticolis) şi întârzie în creştere.

La tineretul peste 3 luni şi porcii adulţi, boala evoluează benign, cu hipertermie (40,5°C-41°C), abatere, inapetenţă, jetaj seromucos, apoi mucopurulent, strănut, tuse, dispnee, adoptarea poziţiei "câinelui şezând", slăbire. Tulburările nervoase sunt foarte rare (2-5% din îmbolnăviri). În caz că nu survin complicaţii, animalele se remit după 6-10 zile, pierderile prin mortalitate sau sacrificări de necesitate nu depăşesc 3-5%. La scroafele gestante se constată avorturi, naşteri premature, uneori vomismente şi diaree. În cazul în care infecţia se produce în prima lună de gestaţie fetuşii pot fi resorbiţi şi reapar căldurile. Tulburările de reproducţie au o incidenţă de maximum 20% din femelele gestante. Unele animale fac infecţii inaparente.

La bovine, boala debutează prin hipertermie, abatere, tahicardie, dispnee, agitaţie (animalele bat din picioare, mugesc), prezintă tremurături musculare, salivaţie spumoasă, afonie, apoi apare pruritul, localizat cel mai frecvent la cap, membrele anterioare, mamelă, organele genitale, baza cozii. Animalele se ling sau se scarpină şi pe măsură ce boala se agravează, pruritul devine din ce în ce mai intens, încât se ajunge la automutilare. La unele animale se pot observa accese convulsive, meteorisme. Treptat se instalează pareze şi paralizii şi, după 36-48 ore, survine moartea (11). În unele cazuri, înainte de apariţia pruritului apar fenomene de hiperexcitabilitate, când animalele pot deveni agresive faţă de alte animale. Vacile gestante pot avorta. Pot să apară şi **forme atipice: fulgerătoare**, în care simptomele sunt necaracteristice şi se termină cu moarte în 2 - 3 ore; **fruşte**, evoluează fără prurit, cu manifestări de encefalită şterse, urmate de vindecare (5).

La ovine şi caprine simptomele se aseamănă cu cele de la bovine. Boala începe prin hipertermie, anorexie, fenomene de tip encefalomielitic. Pruritul se instalează cel mai frecvent la cap şi membre şi este atât de intens încât se ajunge la automutilare. Animalul se epuizează şi moare după 1-3 zile.

La cabaline incidenţa bolii este redusă şi se manifestă prin hipertermie, inapetenţă, abatere, stare de agitaţie, dromomanie, mers nesigur, atitudini anormale, paralizii şi moarte după 1-4 zile. Pruritul apare foarte rar.

La câine, boala debutează cu abatere, inapetenţă, apoi animalul devine neliniştit, anxios, latră fără motiv, prezintă hiperestezie cutanată. După 6-10 ore apare pruritul, care se

intensifică progresiv, animalul se scarpină, îşi muşcă locul pruriginos, mergând până la automutilare. Unii câini manifestă accese de furie, atacă alte animale, dar nu omul. Se instalează apoi paraliziile, animalul intră în comă şi moare de regulă în 18-26 ore. Au fost semnalate şi **forme atipice** cum ar fi cea **fulgerătoare şi gastrointestinală**.

La pisică, boala debutează brusc, cu abatere, inapetență, mieunat plângător, apoi se constată salivație abundentă, tulburări de deglutiție, modificarea vocii, iar în final afonie, accelerarea pulsului, dureri abdominale, vomismente, hiperestezie cutanată (mai accentuată în regiunea lombară şi a cozii). La aproximativ 30% din animale apare pruritul, localizat mai ales la cap şi la gât. Animalele prezintă midriază, anisocorie, uneori hiperexcitabilitate şi chiar agresivitate. Durata bolii este de 12-36 ore, moartea fiind precedată de pareze şi paralizii de scurtă durată.

Tabloul morfopatologic

La porc, leziunile depind de forma clinică. La purceii sugari se constată congestia meningelor, hemoragii punctiforme în substanța nervoasă, în rinichi şi pe mucoasa stomacală, focare de necroză miliară în ficat, splină şi uneori în pulmoni şi rinichi. La avortoni, ca şi la purceii născuți morți, se observă edeme subcutanate, exsudate în marile cavități şi focare necrotice cu aceleaşi localizări ca la purceii sugari. La porcii adulți şi la grăsuni se pot constata ulcerații acoperite cu depozite pseudomembranoase alb-gălbui, focare necrotice şi microabcese în regiunea amigdalelor, pe epiglotă, fața posterioară a vălului palatin, edem pulmonar sau chiar pneumonie serohemoragică, miocardită acută, gastroenterită hemoragică, placentită necrotică. La animalele care manifestă prurit, pielea apare depilată, edemațiată, cu eroziuni şi plăgi profunde.

Histologic se relevă manşoane limfocitare perivasculare, neuronofagie, degenerări neuronale, proliferări gliocitare şi, uneori, incluzii acidofile sau bazofile intranucleare, sferoidale, alungite, semilunare, colțuroase, bi- sau trilobate, atât în celulele ganglionare şi gliale, cât şi în jurul focarelor de necroză din diferite organe, denumite *incluziile lui Hurst*.

Diagnostic

Se stabileşte prin coroborarea datelor epizootologice, clinice, morfopatologice şi de laborator. În trecut, pentru identificarea virusului într-un material suspect se recurgea la inocularea iepurilor sau a şoarecilor în vârstă de până la o săptămână. Iepurii sunt foarte sensibili şi după 2 - 5 zile de la inocularea pe cale i.m. prezintă prurit intens local, urmat de moarte în câteva ore. Uneori, moartea iepurilor se produce fără a prezenta prurit. La ora actuală, pentru izolarea virusului din creier, măduva spinării, amigdale, pulmon, scurgeri nazale, avortoni etc. se folosesc numeroase tipuri de linii celulare sau culturi celulare primare, însă cel mai frecvent folosită este linia celulară de rinichi de porc (PK 15), urmărindu-se apariția efectului citopatic caracteristic după 24-72 ore. În absența oricărui efect citopatic, se recomandă efectuarea (în continuare) unui pasaj orb. Identificarea virusului izolat pe culturi celulare se face prin reacția de SN (1), prin IF sau ELISA. Amplificarea genică (PCR, RT-PCR) permite evidențierea ADN viral în celulele ganglionului trigemen (15) sau în alte țesuturi. Anticorpii specifici, care apar în serul porcilor începând cu a şaptea zi de la infecție, sunt identificați prin virusneutralizare, ELISA sau latexaglutinare (4), stabilindu-se un diagnostic retrospectiv. Latexaglutinarea este testul cel mai simplu (testarea unei probe necesită 10 minute) şi foarte sensibil permițând detectarea sero-conversiei la 6-7 zile de la infecție, pe când ELISA şi SN se pozitivează după 7-8 şi respectiv 8-10 zile. Testul ELISA are o sensibilitate superioară celui de neutralizare a virusului şi permite, totodată, diferențierea anticorpilor rezultați după infecția naturală de cei proveniți în urma vaccinării (14). Suşele vaccinale nu posedă o glicoproteină a învelişului (gE, gC, gG) şi ca atare porcii vaccinați cu astfel de vaccinuri modificate genetic (deletate) nu posedă anticorpi anti gE, gC, gG. Examenul serologic permite precizarea sau excluderea infecției, având în vedere că în unele cazuri boala evoluează inaparent. Interpretarea rezultatelor serologice poate fi dificilă, mai ales la purcei, deoarece anticorpii maternali persistă până la vârsta de 4 luni. Timpul de înjumătățire al anticorpilor colostrali este de aproape 18 zile. La alte specii de animale, anticorpii nu pot fi evidențiați

deoarece moartea survine înainte de apariţia lor şi nu există infecţii inaparente.

Diagnosticul diferenţial se face, ***la porc***, faţă de: *pestă* - forma nervoasă se întâlneşte la toate vârstele, starea generală mult modificată, la toate vârstele, manifestările clinice şi leziunile sunt mai polimorfe; *boala de Teschen* - nu este atât de contagioasă, tulburările sunt de origine medulară, evoluţia este mai lungă şi oarecum stadială, virusul este apatogen pentru iepure; *listerioză* - este sporadică, tabloul clinic este mai polimorf, se izolează *L.monocytogenes*; *lesptospiroză* - alături de tulburările nervoase pot apare icterul şi hemoglobinuria; *boala edemelor* - apare edem palpebral, al mezocolonului şi al mucoasei stomacului; *influenţa* - hipertermia este puternică, tulburările respiratorii sunt accentuate, nu se întâlnesc tulburări nervoase, se vindecă repede; *pasteureloză* - este puţin contagioasă, nu apar semne nervoase, sfârşeşte de obicei prin moarte; *intoxicaţiile cu solanină şi sare de bucătărie* - apar brusc, simultan la mai multe animale, de obicei sunt afebrile, tulburările digestive sunt frecvente şi grave, datele anamnetice pot fi concludente; *hipocalcemia purceilor* - evoluează afebril, alături de tulburările nervoase apar şi alte manifestări; *ascarioză* - purceii sunt afebrili, au apetitul şi starea generală nemodificate, examenul coprologic este concludent.

La câine şi pisică se face faţă de: *intoxicaţii* - tulburările apar foarte brutal şi constau în crize convulsive tonice sau clonice, evoluează progresiv şi grav spre exitus; *jigodie* - forma nervoasă este precedată şi de alte tulburări, evoluţia este lentă.

La bovine şi ovine se face faţă de: *listerioză* - evoluţia este mai lentă, cu semne de focar fără prurit; *intoxicaţiile furajere* - apar brusc, de obicei afebrile şi cu tulburări variate; *cenuroză* - evoluţia este mult mai lentă şi afebrilă.

La toate speciile se diferenţiază faţă de *turbare*, în care debutul este insidios, animalele prezintă frecvent agresivitate, atât faţă de om cât şi faţă de animale, salivaţia este filantă, sunt prezente tulburările psihice, evoluţia este mai lentă (2-7 zile, excepţional se înregistrează morţi subite).

În caz de avorturi, stabilirea etiologiei acestora se face numai pe baza examenelor de laborator, specifice fiecărei boli abortigene.

Prognosticul este grav, cu excepţia porcinelor adulte, la care boala evoluează benign.

Tratament

Nu există nici o metodă eficace de tratament. Serul hiperimun, concentratul globulinic anti-Aujeszky, serul sau sângele normal de cal sau de porc, citratat 4%, dau rezultate ne-satisfăcătoare. În cazul porcilor cu tulburări respiratorii, pentru a preîntâmpina complicaţiile bacteriene, se pot folosi antibioticele cu spectru larg, sulfamidele sau derivaţii nitrofuranici.

Profilaxie şi combatere

Se realizează prin măsuri generale şi specifice. Măsurile generale constau în achiziţionarea de animale (mai ales în cazul porcilor) numai din unităţi indemne, cu respectarea carantinei profilactice, efectuarea cu regularitate a deratizărilor periodice, sterilizarea judicioasă a deşeurilor de abator şi culinare folosite în hrană, interzicerea accesului sau ţinerea carnasierelor în crescătoriile de porci etc.

Măsurile specifice se bazează pe folosirea diverselor tipuri de vaccinuri: vii atenuate, inactivate sau modificate genetic (mutante virale prin deleţie care nu conţin glicoproteinele gE îndeosebi, datorită superiorităţii testului ELISA diferenţial, gC sau gG). La porcii vaccinaţi şi ulterior infectaţi invadarea ţesuturilor este mult diminuată, de obicei limitată la aparatul respirator, virusul nu este transmis la fetuşi *in utero*, iar frecvenţa reactivării şi eliminării sunt reduse (12, 13). Excreţia virusului este diminuată atât în intensitate, cât şi în durată. Deşi infecţiile latente nu pot fi prevenite după vaccinare, unele suşe vaccinale atenuate colonizează ţesuturile ţintă blocând sediul latenţei virusului sălbatic, proces realizat şi prin administrarea intranazală a acestor suşe. În utilizarea vaccinurilor atenuate se va avea în vedere şi potenţialul de recombinare a suşelor atenuate cu virusul sălbatic. Recombinarea se produce şi atunci când porcii sunt vaccinaţi cu două vaccinuri modificate diferit sau când vaccinurile atenuate modificate genetic sunt folosite în preajma unui episod cu virus sălbatic, rezultând un virus patogen modificat genetic.

La noi în ţară pentru imunizarea activă a porcilor se prepară următoarele vaccinuri: un

vaccin inactivat uleios constituit dintr-o suspensie inactivată şi liofilizată de virus al bolii lui Aujeszky, tulpina A - 8/94 (Pseudorabivacol), obținută pe culturi celulare, care se aplică la toate categoriile de vârstă cu rapel după 3 săptămâni de la prima vaccinare şi apoi bianual; un vaccin viu, liofilizat, preparat din tulpina A - 8/94 deletată de glicoproteina gE, adsorbit pe hidroxid de aluminiu (Pseudorabivac), care se foloseşte preventiv şi de necesitate, aplicat de trei ori pe an la efectivul matcă şi la tineret la vârsta de 8, 12 şi 16 săptămâni, în doză de 2 ml (în unitățile libere de boală sau unde nu se manifestă clinic, efectivul matcă va fi vaccinat de două ori, în trimestrele II şi IV, iar tineretul la vârsta de 55 şi 75 zile); un vaccin constituit dintr-o suspensie de fibroblaste de embrioni de găină sau de celule din linia celulară stabilizată PK 15 pe care s-a cultivat tulpina atenuată "Bucureşti" de virus Aujeszky (Auvac), care se aplică preventiv şi de necesitate, pe cale i.m., în doză de 1 ml, cu rapel după 21 de zile şi apoi bianual (nu se vaccinează purcei sub vârsta de 24 ore şi nici animalele imediat după transport sau cu alte boli contagioase). Vaccinul Auvac se poate administra concomitent cu vaccinurile antipestoase, dar în puncte separate.

La scroafele neimunizate, care nasc exact în perioada puseului acut al bolii, a fost recomandată administrarea înainte cu o zi de parturiție, sau la purcei în prima zi de viață a serului hiperimun, dar rezultatele au fost slabe. Popescu (9) relatează, într-un focar de boală, o protecție de 91,87% la purceii sugari inoculați cu globuline anti-Aujeszky pe cale i.m. (3 ml) şi de numai 28,06% în cazul serului specific (25 ml).

În caz de apariție a bolii la porcine, se declară boala oficial şi se instituie carantină de gradul III. Animalele bolnave se izolează imediat şi se tratează sau se sacrifică şi se dau în consum după sterilizare. Purceii sugari bolnavi se ucid. Cadavrele şi deşeurile de la sacrificare se distrug sau se prelucrează în făinuri furajere, se introduc restricții privind circulația, mişcările de animale, se fac dezinfecții curente şi deratizări repetate. Animalele sănătoase din loturile contaminate, ca şi cele amenințate de contaminare, se vaccinează de necesitate.

Boala se consideră stinsă la porcine şi măsurile de carantină se ridică după 3 luni de la ultimul caz de moarte, tăiere sau vindecare, dacă s-a executat vaccinarea de necesitate şi dezinfecția finală.

Bibliografie

1. Berbinschi, C. (1970), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet*., 8, 64
2. Bran, L., Suhaci, I., Ursache, R. (1962), *Probl. Zoot. şi Vet*., 8, 41
3. Cheung, A.K. (1995), *Am. J. Vet. Res*., 56, 45
4. Goyal, S.M., Laughlin, T.L. (1990), *J. Vet. Diagn. Invest*., 2, 350
5. Hagermoser, W.A., Moss, E.W. (1978), *J. Am. Vet. Med. Assoc*., 173, 205
6. Haroviuc, S., Bugeac, T. (1965), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet*., 2, 52
7. Klupp, B.G., Visser, N., Mettenleiter, T.C. (1992), *J.Virol*., 66, 3048
8. Popescu, Ar. (1963), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet*., 1, 72
9. Popescu, Ar. (1963), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet*., 10, 42
10. Power, E.P., O'Connor, M., Donnelly, W.J.C., Dolan, C.E. (1990), *Vet. Rec*., 126, 13
11. Răpuntean, Gh., Vasiu, C., Bangău, S. (1979), *Probleme de Med.Vet*., 2, 56
12. Schoenbaum, M.A., Beran, G.W., Murphy, D.P. (1990), *Am. J. Vet. Res*., 51, 334
13. Vannier, P., Ilutet, E., Bourgueil, E., Cariolet, R. (1990), *Rec. Méd. Vét*., 166, 112
14. Van Oirshot, J.T. (1991), *J. Clin. Microbiol*., 29, 5
15. Wheler, J.G., Osorio, F.A. (1991), *Am. J. Vet. Res*., 52, 1799

5.8. EXANTEMUL COITAL ECVIN

(Equine Coital Exanthema – engl.*)*

C. Vasiu

Este o boală infecțioasă, sporadico-endemică, specifică calului, cu evoluție benignă, caracterizată clinic prin erupție papuloasă pe mucoasa şi pielea organelor genitale externe.

Istoric şi răspândire

Boala a fost descrisă prima dată de **Hartwig (1842),** fiind multă vreme considerată ca o formă particulară a variolei. Natura virală a bolii a fost precizată de către **Krogsrud şi Onstad (1971**). Exantemul coital se întâlneşte în toate țările Europei, în America de Nord şi în Australia (**Girard şi col.,**

1968; **Pascoe şi col., 1969**; **Bagust, 1971**; **Gibbs şi col., 1972**; **Virat şi col., 1972**), incidenţa acestuia fiind dificil de apreciat, având în vedere că de multe ori evoluţia este inaparentă. Importanţa economică este neglijabilă, infecţia clinică implică sistarea provizorie a montei şi deci o întârziere a reproducţiei de câteva săptămâni.

Etiologie

Agentul etiologic este virusul herpetic ecvin 3 (*Equine herpesvirus-3;* VHE-3) care figurează în fam. *Herpesviridae*, subfam. *Alphaherpesvirinae*, genul *Varicellovirus* dar ca specie deocamdată neînregistrată oficial. VHE-3 este asemănător morfologic cu alte herpesvirusuri, se cultivă numai pe culturi celulare de origine ecvină (rinichi de fetus ecvin şi de cal, tiroidă de cal) producând efect citopatic. Diferiţi autori au utilizat pentru cultivarea virusului celule de origine foarte variată, dar rezultatele nu au fost satisfăcătoare. S-a reuşit replicarea virusului (izolat anterior) pe celule de rinichi de iepure. VHE-3 nu este patogen pentru animale de laborator şi embrioni de găină şi este unic din punct de edere antigenic. După aproximativ o săptămână de la infecţie apar anticorpi neutralizanţi şi fixatori de complement.

Virusul este etero-, cloroformo- şi tripsinosensibil, este distrus în 30 minute la 56°C şi în 3-5 minute de antiseptice şi dezinfectante. În locuri umede şi întunecoase virusul poate supravețui până la 6 luni.

Caractere epidemiologice

Singura specie receptivă este calul, indiferent de rasă şi sex, reprezentând de altfel şi unica sursă de contaminare şi difuzare a virusului. Virusul este localizat în principal în sfera genitală, respectiv pe penis, furou, vestibul şi buzele vulvei. Virusul se pare că dispare, în cele mai multe cazuri, după vindecarea clinică. Uneori însă poate persista mai mult timp în stare de latenţă, la nivelul ganglionului sciatic (2).

Incidenţa şi difuzarea bolii sunt direct legate de vârstă şi de sezonul de montă. Anticorpii neutralizanţi sunt rareori decelaţi la animalele aflate în primii doi ani de viaţă, după care prevalenţa creşte treptat pentru a atinge un maxim de 53% la caii mai în vârstă. Transmiterea infecţiei se realizează prin montă. Personalul care intervine în timpul montei poate juca rolul de vectori. Nu se exclude posibilitatea transmiterii prin insecte. Se apreciază că virusul poate fi transmis şi în timpul mirosirii vulvei de către masculi. Infecţia aerogenă este discutabilă, deşi unii cercetători au izolat virusul de pe mucoasele nazală, bucală şi conjunctivală.

Animalele trecute prin boală rămân cu o imunitate ce nu depăşeşte 8 săptămâni şi, ca atare, recidivele sunt posibile.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 2-10 zile. La iapă, primele semne sunt şterse şi se reduc la mişcări ale cozii şi luarea frecventă a poziţiei de urinare. Femela refuză masculul şi, la palparea vulvei, se manifestă durere. Un examen atent permite decelarea modificărilor locale. La început, mucoasele vulvară şi vaginală posterioară sunt congestionate, cu mici zone hemoragice, apoi apar papule albicioase cu un diametru de 2-15 mm, izolate sau confluente, care se transformă în ulcere superficiale, cu marginile neregulate, de culoare roşu aprins. Vulva este edematiată, iar la comisura inferioară se observă o secreţie seromucoasă, gălbuie. Ulcerele se acoperă cu cruste alb-gălbui, după care se vindecă. Leziunile se pot extinde şi la pielea regiunii vulvare şi perineale unde, după vindecare, lăsă în loc cicatrici mici, depigmentate, care se menţin câteva săptămâni. Ocazional, pustule şi ulcere se pot constata şi pe sfârcuri, buze şi mucoasa respiratorie.

La armăsari, procesul se localizează pe mucoasa furoului, prepuţiului şi pe gland, provocând balanită şi acrobustită. Iniţial se constată mici tumefacţii, care progresează rapid şi se transformă în zone necrotice cu un diametru de 0,5-1,5 cm. În zona orificiului uretral, se observă pustule, iar pe penis ulceraţii, parţial acoperite cu cruste. Leziunile pot apare şi pe pielea furoului şi scrotumului. La unii armăsari se constată agitaţie şi edeme ale prepuţiului şi scrotumului, care pot împiedica erecţia.

Starea generală şi fertilitatea, atât la iapă cât şi la armăsar, nu sunt modificate. Totuşi, se poate înregistra o diminuare a libidoului pe întreaga perioadă de evoluţie a bolii (2).

Boala se vindecă spontan, în 10-15 zile, rareori se produc complicaţii piogene care agravează şi prelungesc evoluţia până la câteva luni sau se produce septicemie mortală. VHE-3 poate cauza infecţii respiratorii subclince la caii

de un an şi a fost izolat şi din leziunile veziculoase de pe botul mânjilor care au venit în contact cu iepele infectate.

Diagnostic

Se au în vedere datele epidemiologice şi anatomoclinice. Pentru certitudine se recurge la examene de laborator: virusologic (izolarea şi identificarea agentului etiologic), serologic (SN şi RFC) şi histologic (pe mucoasele afectate se evidenţiază leziuni de necroză a epiteliului, infiltraţii celulare şi incluzii intranucleare în celulele marginale). PCR reprezintă un test de diagnostic rapid, specific şi sensibil (1).

Diagnosticul diferenţial se face faţă de: *variolă* - veziculo-pustulele se localizează, în mod obişnuit, pe mucoasa bucală şi pe piele; *durină* - incubaţia şi durata bolii sunt mai lungi, evoluează cu hipertermie, inapetenţă, vaginită cu aspect de "piele de broască râioasă", fără vezico-pustule, iar în ultimul stadiu cu pareze şi paralizii; *dermatita ulceroasă a buzelor vulvei* - este sporadică, iar după vindecare mucoasele vulvară şi vaginală rămân intacte.

Prognosticul este totdeauna favorabil. Boala se vindecă, cel mai adesea, spontan.

Tratament

Pentru combaterea infecţiilor bacteriene secundare se recurge la spălări locale cu soluţii antiseptice (permanganat de potasiu 2-4‰, albastru de metilen 2‰, soluţie de chlorhexidin, faracin - 0,2% nitrofurazon în excipient apos) sau aplicarea de pomezi cu antibiotice (neomicină, cloramfenicol, diclorofen etc.). Dacă se produc complicaţii, tratamentul local este completat cu antibiotice (oxitetraciclină) sau sulfamide administrate pe cale generală.

Profilaxie şi combatere

Înainte de sezonul de reproducţie armăsarii se supun unui control clinic în timpul erecţiei provocate de prezenţa unei iepe în călduri, iar la femele, în timpul sezonului de montă se efectuează un examen al căilor genitale explorabile, amânându-se monta animalelor bolnave. Se vor respecta măsurile antiepizootice generale pentru a evita introducerea în efectiv a animalelor de reproducţie purtătoare de virus.

Animalele bolnave se izolează şi se tratează. Monta se suspendă pe o perioadă de 3 săptămâni până la 2 luni.

Bibliografie

1. Dynon, K., Varrasso, A., Ficorilli, N., Holloway, S.A., Reubel, G.H. (2001), *Austr. Vet. J.*, 79, 695
2. Studdert, M.J. (1996), *Virus Infections of Vertebrates: Virus Infections of Equines,* 6, Amsterdam: Elsevier, 39

5.9. ENTERITA VIRALĂ A RAŢELOR

(Duck Plaque, Duck Viral Enteritis– engl.; *Entenpest* – germ.; *Peste du canard* – fr.)

C. Vasiu

Enterita virală a raţelor (EVR), cunoscută şi sub numele de **pesta raţelor,** este o boală infecţioasă endemică, specifică palmipedelor, cu evoluţie acută, caracterizată clinic prin tulburări generale şi digestive, iar anatomopatologic prin leziuni hemoragice şi difteroide mai ales pe traiectul digestiv.

Istoric

Boala a fost descrisă pentru prima dată în Olanda, în **1923**, de către **Baudet**, care i-a demonstrat şi etiologia virală, considerând că este vorba de o tulpină adaptată a virusului pestei aviare. Ulterior boala s-a extins în diverse ţări din Europa, Asia şi în SUA (1967). În 1942, **Bos** emite ipoteza că agentul etiologic este un virus diferit de cel al pestei aviare şi al pseudopestei, fapt confirmat în 1949 de **Jansen** şi **Kunst**. Pierderile produse constau, în special, în scăderea producţiei de ouă.

Etiologie

Agentul etiologic este un virus specific *Anatid herpesvirus 1* care face parte din fam. *Herpesviridae*, subfam. *Alphaherpesvirinae*, genul *Laryngotracheitis-like viruses* ca specie neînregistrată deocamdată oficial. Particula virală are un diametru în jur de 130 nm. Genomul viral este format din ADN, iar capsida, cu simetrie icosaedrică, conţine 192 capsomere. Virusul se

cultivă uşor pe ouă embrionate de raţă de 9-12 zile, inoculate pe cale corioalantoidiană, antrenând moartea embrionilor în 4-10 zile. După pasaje pe embrioni de raţă este posibilă cultivarea virusului pe embrioni de găină, situaţii în care tulpinile respective de virus îşi pierd patogenitatea pentru raţă şi rămân nepatogene şi pentru găină. Virusul se poate cultiva şi pe celule embrionare de raţă (fibroblaste primare) pe care produce, după 2-4 zile de inoculare, un efect citopatic pregnant. Nu au fost identificate tulpini imunologic distincte, dar au fost observate diferenţe sub raportul patogenităţii. Tulpinile asiatice sunt mai virulente (evoluţia bolii este mai scurtă, mortalitatea mai ridicată) comparativ cu tulpinile americane. Virusul este sensibil la eter şi cloroform. Este distrus în 2 ore la 50°C, în 10 minute la 56 - 60°C, iar la 22ºC rezistă până la 30 de zile. Este foarte repede inactivat la un pH sub 3 şi peste 11 şi este distrus prin desicaţie în 9 zile.

Caractere epidemiologice

Sunt receptive mai ales raţele de orice vârstă, dar şi gâştele şi lebedele. Se apreciază că sunt sensibile în condiţii naturale sau experimentale 34 specii de raţe, gâşte şi lebede. Raţa leşească (*Carrina moschata*) se pare a fi cea mai sensibilă. Sursele de infecţie sunt reprezentate de păsările bolnave, precum şi de cele cu infecţii inaparente, care elimină virusul în cantităţi mari prin materiile fecale şi secreţiile căilor respiratorii. Păsările vindecate clinic pot rămâne purtătoare şi eliminatoare de virus timp de mai mulţi ani. Stresul, perioadele de împerechere şi utilizarea glucocorticoizilor sunt factori importanţi care induc o reactivare virală. Păsările sălbatice joacă probabil un rol important ca rezervor de virus (1). Transmiterea se face, în principal, prin contact direct, dar şi prin apă, furaje etc., pe cale respiratorie, digestivă şi mai puţin pe alte căi (cloacală, cutanată). Boala poate apare în orice sezon, dar frecvenţa cea mai mare se semnalează în perioada aprilie – iunie. Morbiditatea este, în general, de 90 - 100%.

Patogeneză

Virusul EVR are tropism pentru celulele mononucleate ale liniei fagocitare şi pentru celulele epiteliale puţin diferenţiate. Inocularea experimentală, pe cale orală, a raţelor de rasă *Khaki Campbell* a evidenţiat antigenele virale, prin IF în celulele epiteliale ale mucoasei esofagiene după 24 ore de la inoculare, în celulele epiteliale ale criptelor intestinale, în macrofagele şi fibroblastele laminei propria, precum şi în bursa lui Fabricius (celulele epiteliale de suprafaţă, limfocite şi macrofage) după 36 de ore, apoi în timus după 48 ore şi, în final, în splină (macrofage şi limfocite) şi ficat (hepatocite şi celulele Küpffer) la 4 zile de la infecţie.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 3 - 9 zile, fiind dependentă de calea de infecţie, de patogenitatea tulpinii de virus şi de sensibilitatea păsărilor. Boala debutează brusc prin abatere, anorexie, raţele preferă decubitul, cu capul şi aripile lăsate în jos, mersul este dificil, vaccilant, evită deplasările prin mers sau înot. Se poate constata conjunctivită, edem palpebral, fotofobie cu lipirea pleoapelor, jetaj seromucos, dispnee, polidipsie, diaree apoasă, verzuie, adeseori sanguinolentă. Simptomele se agravează progresiv, penele devin fără luciu, zburlite. Boala poate evolua: **supraacut**, cu morţi subite, fără semne clince prealabile; **acut**, cu o durată de 24 - 48 ore; **subacut,** când evoluţia se poate prelungi mai multe zile, situaţii în care tabloul clinic este incomplet. Mortalitatea variază între 5-100%. Durata focarului de boală este de 3-4 săptămâni.

S-au descris şi forme **cronice,** exprimate doar prin scădere accentuată (20-40%) a curbei de ouat sau prin prezenţa infecţiilor oportuniste, datorită efectului imunosupresor al virusului EVR.

Tabloul morfopatologic

Examenul necropsic relevă, în formele acute, hemoragii multiple în majoritatea ţesuturilor şi organelor, mai pronunţate pe cord: epicardul ia aspectul ca “stropit cu pensula”, iar endocardul prezintă hemoragii parietale şi valvulare. Se găsesc hemoragii şi pe suprafaţa ficatului, care este hipertrofiat, friabil şi cu necroze miliare, a rinichilor, splinei, pancreasului şi tubului digestiv. La tineret hemoragiile de pe tubul digestiv sunt de formă inelară, cu dimensiuni de 3 - 10 mm, reliefate pe suprafaţa mucoasei şi mai frecvente la intestinul subţire. La adulte, hemoragiile de aspectul unor striaţiuni longitudinale, se constată mai ales pe mucoasa

esofagiană, în partea ei inferioară, în porțiunea inițială a intestinului gros şi pe cloacă. Lumenele intestinal şi stomacal sunt adeseori pline cu sânge, foliculii ovarieni sunt foarte hemoragici. Bursa Fabricius este congestionată, infiltrată, conținând un exsudat alb, coagulat.

În focarele cu evoluție mai lentă, caracteristică este apariția membranelor difteroide, formate din proliferarea şi necroza epiteliului pavimentos al mucoasei esofagiene şi cloacale, uneori splenomegalie.

Histologic se constată alterarea endoteliului vascular, hemoragii, necroze şi incluzii intranucleare oxifile în celulele epiteliale ale tubului digestiv, în hepatocite şi în celulele reticuloendoteliale.

Diagnostic

Datele epidemiologice şi anatomoclinice permit suspicionarea bolii. Confirmarea se face pe baza izolării virusului din ficat şi splină de la păsări suspecte, prin inoculare pe embrioni de rață sau pe culturi celulare (fibroblaste primare de embrioni de rață) şi prin inocularea i.m. la boboci susceptibili în vârstă de o zi. Identificarea virusului se poate realiza prin IFI, SN, tehnica imunoperoxidazei şi ELISA. PCR, aplicată pe organe infectate şi pe tampoane cloacale, este mult mai sensibilă decât izolarea virusului şi permite detectarea păsărilor în faza asimptomatică. Testul serologic SN, care este reacția de referință, are valoare scăzută în diagnosticul infecției acute (variabilitate mare a titrului anticorpilor).

Diagnosticul diferențial se face față de: *hepatita virală a bobocilor* - afectează bobocii sub 6 săptămâni, cu incidența maximă sub 2 săptămâni, este foarte contagioasă, cu mortalitate de 90%, leziunea esențială constă în hipertrofia ficatului cu hemoragii de diferite mărimi; *boala lui Derzsy* - este foarte contagioasă, exprimarea clinică se înregistrează numai până la 30 de zile, leziunile principale sunt la nivelul ficatului şi splinei. Diagnosticul diferențial se va face şi față de *holeră, salmoneloză, enterita necrotică* şi *hemoragică, infecțiile cu E.coli, cu astrovirus (hepatita virală tip II), coccidioză, intoxicații* (aflatoxină), pe baza examenelor de laborator.

Prognosticul este grav.

Profilaxie şi combatere

Prevenirea apariției bolii presupune evitarea oricărui contact cu efectivele contaminate şi cu plamipedele sălbatice, efectuarea de testări periodice (primăvara şi toamna) la circa 10% din efectiv pentru decelarea anticorpilor specifici.

În crescătoriile amenințate se poate recurge la măsuri specifice, utilizând tulpini de virus atenuate prin pasaje pe embrioni de găină şi culturi celulare embrionare de rață şi de găină SPF, asigurându-se astfel o inocuitate perfectă. Există vaccinuri liofilizate şi care se administrează s.c. sau i.m., începând cu vârsta de 3 săptămâni, cu rapel după 4 săptămâni, în doză de 0,5-1 ml. Imunitatea se instalează după 5-7 zile şi durează 3-14 luni (în medie 3-5 luni). În efective necontaminate, vaccinarea poate începe la 7 săptămâni, iar la păsările adulte se recomandă un rapel înaintea perioadei de intrare în ouat.

În cazul apariției bolii în țările indemne, măsura cea mai indicată este stamping - out.

Bibliografie

1. Converse, K.A., Kidd, G.A. (2001), *J. of Wildlife Dis*., 37, 347

5.10. LARINGOTRAHEITA INFECȚIOASĂ AVIARĂ

(Avian Infectious Laryngotracheitis – engl.; *Infectiöse Laryngotracheitis des Huhnes* – germ.*; Laryngotracheite Infectiouse* – fr.*)*

C. Vasiu

Laringotraheita infecțioasă aviară (LTI) este o boală infectocontagioasă endemică, ce afectează îndeosebi găinile şi fazanii, cu evoluție acută, caracterizată clinic prin tulburări respiratorii grave, iar morfopatologic prin leziuni catarale sau hemoragico-necrotice ale mucoasei laringotraheale.

Istoric, răspândire şi importanță

Boala a fost descrisă pentru prima dată în anul 1925 în SUA de către **May** şi **Tittsler**. **Beaudette,** în 1930**,** relatează

primul că boala, pe care o denumise **bronşita infecţioasă**, este produsă de un virus, iar **Beach** în 1931 demonstrează originea virală prin reproducere experimentală cu filtrat din exsudatul traheal. În 1931**, Seifried** pune în evidenţă incluzii intranucleare specifice în celulele epiteliale ale traheei. După anul 1925, LTI s-a răspândit în numeroase ţări. La noi a fost identificată de **Pătraşcu şi col**. în 1967 şi studiată ulterior şi de alţi cercetători (**Teuşdea şi col., 1978**; **Dănălache şi col**., **1979**; **Tuschak şi col**., **1980**).

LTI produce pierderi economice importante în unităţile cu creştere intensivă, datorită mortalităţii ridicate, scăderii producţiei de ouă şi a greutăţii corporale.

Etiologie

Agentul etiologic este virusul herpetic 1 galid (*Gallid herpesvirus 1*) încadrat în fam. *Herpesviridae*, subfam. *Alphaherpesvirinae*, genul "*Infectious laryngotracheitis-like viruses*". Particula virală completă are un diametru de 195 - 250 nm, posedă un înveliş pericapsidal şi conţine ADN cu o densitate similară cu a altor herpesvirusuri (1,704 g/ml). În compoziţia ADN-ului, guanina şi citozina sunt într-o rată de 45%, mai scăzută decât la alte specii. S-au identificat 5 glicoproteine majore de suprafaţă (gB, gC, gD, gX, gK) care au greutăţi moleculare diferite (205, 160, 115, 90 şi 60 kDa), responsabile de stimularea imunităţii. Virusul se cultivă pe oul embrionat de găină şi curcă şi în culturi celulare (ficat, pulmon, rinichi şi fibroblaste embrionare, ţesut renal de pui de găină sau raţă, celule Vero). Cel mai sensibil sistem de izolare a virusului din materialul patologic îl constituie culturile celulare de ficat de embrioni de găină (3). În culturi celulare virusul produce un efect citopatic tipic (formarea de sinciţii şi incluzii intranucleare). Pe baza studiilor de neutralizare a virusului, de IF şi a protecţiei încrucişate, suşele virusului sunt considerate antigenic omogene, dar acestea prezintă variaţii de patogenitate, existând şi tulpini apatogene.

Rezistenţa virusului în condiţiile mediului extern este redusă. În stare uscată şi la temperaturi joase, rezistă câteva luni, dar în cadavre numai 2-3 zile, lumina solară directă îl distruge în 7 zile, temperaturile peste 56°C, ca şi antisepticele uzuale, îl distrug în câteva minute.

Caractere epidemiologice

Sunt receptive găinile, fazanii şi potârnichile, mai ales la vârsta de 4-8 luni, dar boala poate să apară şi la puii de câteva zile sau la păsările de peste 8 luni. Condiţiile necorespunzătoare de zooigienă şi alimentaţie, transporturile obositoare, existenţa altor boli etc. măresc receptivitatea. Sursele de infecţie sunt reprezentate de păsările bolnave, care elimină virusul prin secreţiile nazale, traheale şi conjunctivale şi de către păsările trecute prin boală, purtătoare de virus în stare latentă timp îndelungat, uneori chiar peste 2 ani. Sub influenţa diverşilor factori de stres, virusul localizat în celulele epiteliale ale traheei se poate "reactiva" din starea de latenţă, se poate multiplica şi elimina, infectând alte păsări susceptibile. Sursele secundare de infecţie au importanţă mai redusă, dată fiind şi rezistenţa redusă a virusului în mediul extern. Contaminarea se face direct şi indirect, prin coabitare, pe cale aerogenă şi, în măsură mai mică, pe cale digestivă şi conjunctivală.

LTI are, de obicei, o evoluţie enzootică, fără tendinţă de difuzare în afara focarului, apărând în tot cursul anului, dar este mai frecventă în sezoanele reci şi umede. Boala odată apărută, devine staţionară cu ameliorări sau agravări în raport cu condiţiile de întreţinere. În episoadele grave morbiditatea poate fi foarte ridicată (90-100%).

Patogeneză

Virusul pătruns în organism se multiplică în mucoasa laringotraheală, pentru care are un tropism deosebit şi determină procese inflamatorii, care se pot agrava prin intervenţia germenilor de infecţie secundară. Virusul poate ajunge şi în sânge, generând o stare de viremie pasageră.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 6-12 zile. Semnele clinice sunt variabile în funcţie de forma evolutivă pe care boala o îmbracă.

Forma acută (**hemoragică**) este cea mai frecventă, fiind observată întotdeauna la începutul enzootiilor şi se manifestă prin abatere, anorexie, scăderea ouatului, cianoza crestei şi bărbiţelor, tulburări respiratorii. Păsările prezintă dispnee gravă, pentru a inspira întind capul pe gât şi deschid ciocul larg, iar în expiraţie lasă capul în jos, până când ciocul atinge solul. În timpul respiraţiei se aud raluri şi sunete caracteristice, şuierătoare. Pasărea strănută, îşi scutură cu putere

capul, eliminând un mucus sanguinolent sau coaguli de sânge. Uneori mai pot apărea conjunctivită şi sinuzită infraorbitală şi rareori inflamaţia mucoasei cloacale şi a bursei Fabricius. Boala durează 2-4 zile, terminându-se prin moarte 50-70% din cazuri sau prin cronicizare.

Forma subacută (**catarală**) evoluează cu simptome generale şi respiratorii mai puţin grave. Păsările prezintă respiraţie accelerată, dispneică, strănut cu eliminarea unei secreţii filante sau numai un catar oculo-nazal şi sinuzită infraorbitală. După 10-20 zile păsările se pot vindeca sau boala trece în forma cronică. Mortalitatea rareori depăşeşte 15%.

Forma cronică (**difteroidă**) apare de obicei la sfârşitul enzootiei, ca atare, sau este urmarea celorlalte forme şi se caracterizează prin slăbire, anemie, încetarea ouatului, dispnee cu accese de asfixie datorită pseudomembranelor existente la nivelul mucoasei traheale. Moartea se produce în medie la 5% din cazuri.

S-au descris şi enzootii atipice, cu manifestări respiratorii şterse (coriză, strănut, conjunctivită şi sinuzită), scăderea producţiei de ouă, cu evoluţie benignă comparativ cu boala clasică.

Tabloul morfopatologic

În forma acută se constată prezenţa unui exsudat mucohemoragic sau coaguli de sânge în lumenul laringotraheal, mucoasa puternic infiltrată, congestionată sau hemoragică. În forma subacută secreţia este alb-gălbuie, fibrino-cazeoasă, cu sau fără strii sanguine. În forma cronică, mucoasa laringotraheală este acoperită cu depozite sub formă de membrane difteroide sau dopuri cazeoase obstruante, sub care mucoasa este denudată, roşie. Procesele inflamatorii pot fi extinse la mucoasa nazală, sinusală sau conjunctivală, ca şi la bronhii şi sacii aerieni sau la mucoasa cloacală şi bursa Fabricius.

Histologic se constată hiperplazia stratului bazal din mucoasa laringotraheală, dezepitelizări şi formarea de sinciţii gigante, în care se evidenţiază incluzii intranucleare acidofile (*incluziile Seifried*), de formă rotundă, ovală sau neregulată, cu o zonă clară în jur, observabile în primele 2-5 zile de boală, înainte de a interveni modificări profunde ale mucoasei. Pe mucoasă se observă hemoragii, edem şi infiltraţii limfo-histiocitare. În infecţiile spontane, la puii de carne, se menţionează degenerarea foliculilor bursei Fabricius, hiperplazia epiteliului urmată de descuamare, sinciţializare şi incluziogeneză.

Diagnostic

În formele tipice este uşor de stabilit, pe baza datelor epidemiologice şi anatomoclinice. În cazul formelor atipice şi la prima apariţie a bolii se impune izolarea şi identificarea virusului, evidenţierea incluziilor şi a anticorpilor specifici. Virusul se izolează uşor din mucoasa traheală şi pulmon, prin inoculări la puii de găină sensibili, pe embrioni sau pe culturi celulare. Puii inoculaţi intratraheal sau în sinusul infraorbital vor prezenta în 3-5 zile semne asemănătoare cu cele din boala naturală, iar examenul histologic este edificator. Inocularea materialului patologic, aseptizat cu antibiotice, pe membrana corioalantoidă a embrionilor de 9-11 zile determină după 3 zile proliferări focale pe membrană, constituite prin hiperplazia ectodermului, sinciţializarea celulelor şi apariţia incluziilor Seifried, apoi necroza epiteliului şi edemaţierea mezodermului. Moartea embrionilor se produce după 2-12 zile de la inoculare. În cazul inoculării în monostrat de celule hepatice sau renale de embrion, se urmăreşte apariţia la 24 ore a efectului citopatic şi a incluziilor intranucleare. Identificarea virusului izolat poate fi confirmată prin testul de neutralizare pe ouă embrionate sau culturi celulare, precum şi prin ID, utilizând antiserul specific. Virusul poate fi identificat rapid prin microscopie electronică (3). Metodele cele mai rapide pentru detectarea virusului în mucoasa laringotraheală sunt IF (amprentă pe lamelă de sticlă sau secţiuni), imunoperoxidaza mai sensibilă ca IF (2), tehnica hibridizării ADN şi PCR (6). Dintre testele serologice se pot practica SN, ID (5), IFI şi ELISA (1, 2, 7). Metodele imunochimice (imunoperoxidazică, respectiv complexul avidină - biotină, conjugatul peroxidază - streptovidină) sunt considerate foarte rapide şi de mare sensibilitate (2).

Diagnosticul diferenţial se impune a se face faţă de: *bronşita infecţioasă* - simptomele respiratorii sunt caracteristice la puii până la 10 zile, la adulte apar tulburări ale ouatului, fără mortalitate şi lipsesc leziunile laringotraheale;

coriza infecţioasă - evoluează benign, cronic, leziunile sunt localizate la mucoasa nazală, conjunctivală şi la sinusurile infraorbitale, niciodată la mucoasa laringotraheală; *micoplasmoză* - difuzează mai lent, evoluează cronic, se constată leziuni de poliserozită fibrinoasă; *boala de Newcastle* - are caracter epizootic, cu o mare difuzibilitate în focar şi în afara lui, se exprimă şi prin tulburări digestive şi nervoase, cu leziuni digestive hemoragico-necrotice caracteristice; *difterovariolă* - evoluează mai benign, prezintă şi noduli cutanaţi, leziunile difteroide sunt localizate predominant pe mucoasa bucofaringiană şi fanta laringiană, mai rar pe mucoasa traheală, histopatologic se evidenţiază incluziuni Bollinger; *avitaminoza A* - leziunile au caracter necrotic şi apar pe mucoasa bucofaringiană şi esofagiană.

Prognostic

Este grav în formele acute, maligne şi rezervat în cele benigne.

Tratament

Nu se dispune de mijloace eficiente. În formele subacute pentru anihilarea acţiunii florei de asociaţie se poate recurge la administrarea de antibiotice cu spectru larg.

Profilaxie şi combatere

Pentru prevenirea introducerii bolii în efectivele indemne, popularea fermelor şi aprovizionarea cu ouă pentru incubat se va face numai din unităţi indemne, se va urmări sistematic starea sanitară a efectivului şi aplicarea tuturor măsurilor de profilaxie generală.

În efectivele infectate sau ameninţate de boală se recurge la imunoprofilaxie. Primul vaccin folosit era constituit din exsudate şi triturate prelevate din trahee de la păsări infectate cu virusul laringotraheitei şi se aplică prin badijonarea mucoasei cloacale, începând cu vârsta de 2 luni. La puii mai mici virusul se introduce în bursa Fabricius, cu un ac de seringă. După 3-8 zile se producea (local) tumefacţie, hiperemie şi exsudaţie, urmate de instalarea imunităţii, cu o durată de 5-6 luni. Ulterior s-au folosit vaccinuri vii din tulpini atenuate prin pasaje pe culturi celulare sau tulpini "blânde", atenuate spontan. În prezent se utilizează vaccinuri atenuate preparate pe embrioni (ovoculturi) şi pe culturi celulare. Metoda de administrare a vaccinului la nivelul mucoasei cloacale nu a fost autorizată în multe ţări. Cele mai eficiente căi de vaccinare sunt cea oculară şi nazală. Rezultate bune au fost obţinute şi prin vaccinarea pe cale respiratorie, prin aerosoli (4) sau prin administrare i.m. de vaccinuri inactivate. Întrucât vaccinurile vii întreţin, în efectivele în care se practică, un potenţial infecţios prin riscul de reexacerbare a virulenţei, prin pasaje pe păsări neimunizate, se recomandă ca păsările astfel imunizate să fie ţinute separat până la valorificarea lor prin abataj. Recent s-au obţinut vaccinuri prin recombinare genetică.

În ţara noastră se foloseşte un vaccin viu, liofilizat, reprezentat de un triturat de membrane corioalantoidiene, de la embrioni de găină infectaţi cu virusul laringotraheitei, tulpina 90 (Larivac) sau cu tulpina 79-2 (Laringovac). Prima vaccinare se face intranazal sau oculo-conjunctival, la vârsta de 28 zile. În caz de pericol iminent de contaminare, vaccinarea se poate efectua începând cu vârsta de 10 zile. La tineretul de înlocuire vaccinarea se repetă la vârsta de 16-20 săptămâni, de preferat în apa de băut.

În cazul apariţiei bolii în zone indemne, cea mai recomandabilă măsură ar fi lichidarea efectivului contaminat, urmată de dezinfecţie. Dacă nu se recurge la măsura radicală, păsările clinic bolnave şi suspecte de contaminare se sacrifică, iar cele aparent sănătoase se vaccinează. Boala este declarabilă şi supusă măsurilor de carantină de gradul III.

Bibliografie

1. Adair, B.M., Todd, D., McKillop, E.R., Burns, K. (1985), *Avian Pathol*., 14, 461
2. Guy, J.S., Barnes, H.J., Smith, L.G. (1992*), Avian Pathol*., 21, 77
3. Hughes, C.S., Jones, R.C. (1988), *Avian Pathol*., 17, 295
4. Jordan, F.T.W. (1981), *Immunity to infectious laryngotracheitis. In Avian immunology (Ross, M.E., Payne,L.N., Freeman, B.M.,eds)*. British Poultry Science Ltd, Edinburgh
5. Pătraşcu, I., Surdan, Cecilia., Rusu, V., Popa, V., Gogoaşă, V., Ţaga, M. (1967), *Rev. de zoot. şi med. vet*., 12, 31

6. Williams, R.A., Savage, C.E., Jones, R.C. (1994), *Avian Pthol*., 23, 709

7. York, J.J., Young, J.G., Fahey, K.J. (1989), *Avian Pathol*., 18, 643

5.11. RINITA CU INCLUZII A PURCEILOR/ INFECŢIA CU CITOMEGALOVIRUS PORCIN

(Pig Inclusion Body Rhinitis, Porcine Cytomegalovirus Infection – PCMVI – engl.*)*

C. Vasiu

Este o boală infecţioasă endemică, specifică suinelor, cu evoluţie acută, caracterizată clinic prin rinită, mortalitate embrionară şi fetală.

Istoric

Boala a fost semnalată iniţial în Anglia (**Done, 1955**) şi apoi în aproape toate ţările în care se cresc porci (**Cohr, 1959; Camon-Stephens, 1961; Corner, 1964**), cu incidenţă variabilă. Observaţiile clinice şi serologice arată că boala este prezentă în majoritatea efectivelor de suine (**Kanitz** şi **Woodruff, 1976**). **Taylor** (**1995**) apreciază că în Anglia sunt afectate cel puţin 9% din efectivele de porcine. Pierderile provocate sunt importante şi constau în mortalitate ridicată la purcei şi tulburări de reproducţie.

Etiologie

Agentul etiologic este virusul rinitei cu incluzii a purceilor, respectiv citomegalovirusul porcin (*Porcine herpesvirus 2*), care figurează în fam. *Herpesviridae*, subfam. *Betaherpesvirinae*, genul *Roseolovirus*, ca specie neînregistrată oficial. Particula virală are dimensiuni de 150 nm şi conţine ADN. Virusul se cultivă cu dificultate, scop în care se folosesc macrofagele pulmonare de purcel şi linii celulare ce provin din trompele uterine. În culturile de macrofage efectul citopatic nu apare, deşi, celulele cresc în volum şi apar incluzii specifice intranucleare. Virusul este unic antigenic şi este eter- şi cloroform-sensibil.

Caractere epidemiologice

Sunt receptivi purceii, mai sensibili fiind cei în vârstă de 2 - 6 săptămâni, uneori pot fi afectate şi animalele mai mari, în acest ultim caz, infecţia putând fi activată de intervenţia diverşilor factori de stres. Afectarea animalelor de vârste diferite se înregistrează, în special, la apariţia pentru prima dată a bolii într-un efectiv. În majoritatea efectivelor se îmbolnăvesc purceii aproape de înţărcare sau recent înţărcaţi. Sursele de infecţie sunt reprezentate în principal de animalele bolnave şi cele purtătoare, care elimină virusul prin secreţii şi excreţii, dar şi mai ales prin secreţiile nazale. Se apreciază că într-un efectiv până la 90% din porci sunt purtători de virus. Virusul este prezent în căile respiratorii anterioare ale porcilor în primele 2-4 săptămâni de la infecţie. Infecţia se realizează pe cale respiratorie şi transplacentar. Boala are un caracter endemic, de regulă apărând în urma introducerii de indivizi infectaţi. Morbiditatea poate ajunge la 100%.

Patogeneză

La purceii neimunizaţi, infectaţi pe cale oronazală, prima replicare a virusului pare să aibă loc în glandele mucoasei nazale, determinând distrugerea celulelor acinoase şi metaplazia epiteliului. Virusul trece apoi în sânge, generând viremia după 14-16 zile de la infecţie şi continuă să se replice, în special în celulele sistemului reticuloendotelial, rezultând manifestări clinice corespunzătoare (1). La animalele mai în vârstă, replicarea se face şi în epiteliile altor organe (mai ales în tubii uriniferi şi seminiferi). Virusul traversează placenta şi ajunge în fetuşi la 2-3 săptămâni de la infectarea scroafelor (2).

Tabloul clinic

PCMVI apare înainte de vârsta de 10 săptămâni, fiind mai severă la purceii sub 2 săptămâni. Simptomul cel mai evident este strănutul, uneori paroxistic, animalele prezintă jetaj discret, seros, rareori sanguinolent sau purulent, uneori tuse, hipertermie şi anorexie. Purceii pot fi născuţi morţi, pot muri în primele zile de viaţă fără a manifesta semne de boală sau sunt slabi, anemici, cu diaree şi nu realizează sporul în greutate normal. Mortalitatea variază între 10-50% (3). La scroafe se poate înregistra şi o creştere a incidenţei repetării căldurilor.

Intervenţia unor germeni de asociaţie (*Pasteurella multocida, Actinomyces pyogenes, Haemophilus spp.*) poate agrava evoluţia bolii.

Tabloul morfopatologic

Se observă congestia mucoasei nazale, cu prezenţa unui mucus aderent, lipicios, uneori

purulent, hemoragii şi edeme subcutanate, mai ales în regiunile toracică şi ale articulaţiilor tarsale, hemoragii renale, necroze fine hepatice, edem pulmonar.

Examenul histologic relevă prezenţa citomegaliei, cu incluzii specifice intranucleare în epiteliul glandelor tubulo-alveolare nazale, al glandelor lacrimale, în epiteliul tubilor uriniferi, în macrofagele pulmonare, mai rar în epiteliul epididimului şi al tubilor seminiferi, în cel al glandelor esofagiene, în hepatocite, enterocitele duodenului şi ale jejunului, în celulele gliale, în macrofagele din sângele circulant. Se mai constată hiperplazii limfoide în lamina propria a mucoaselor afectate, nefrită interstiţială limfohistiocitară şi hiperplazii ale celulelor gliale situate cu predominanţă în plexurile coroide, cerebel şi lobii olfactivi.

Diagnostic

Se corelează datele epidemiologice şi clinice cu investigaţiile de laborator. Evidenţierea histologică a incluziilor caracteristice în secţiuni sau amprente de mucoasă nazală sau a anticorpilor specifici, prin IFI, ELISA, permite confirmarea diagnosticului. Izolarea virusului se realizează cu dificultate.

Tratament

Se poate institui un tratament cu antibiotice (tetraciclină, eritromicină etc.) sau sulfamide (Sulfadimidin), cu scopul de a preîntâmpina sau combate infecţiile secundare, precum şi un tratament simptomatic.

Profilaxie şi combatere

Se axează pe măsurile generale, cu supravegherea efectivelor prin testări serologice periodice, timp de 70 de zile după naştere, cu izolarea şi îndepărtarea indivizilor bolnavi, dezinfecţii riguroase.

Bibliografie

1. Edington, N., Plowright, W., Watt, R.G. (1976), *J. Comp. Path*., 86, 191
2. Edington, N., Wrathall, A.E., Done, J.T. (1988), *Vet. Microbiol*., 17, 117
3. Scott, A.C., Lamont, P.H., Chapman, M.S., Harding, J.D.J. (1973), *Vet. Rec*., 93, 127

5.12. FEBRA CATARALĂ MALIGNĂ/CORIZA GANGRENOASĂ

(*Coryza Gangrenosa* – lat.; *Malignant Catarrhal Fever, Gangrenous Coryza*– engl.; *Bösartiges, Katarrhalfiever des Rindes* – germ.; *Fièvre Catarrhale Maligne* – fr.*)*

C. Vasiu

Febra catarală malignă (FCM) este o boală infecţioasă de natură virotică, care afectează numeroase specii de bovidee şi cervidee, cu caracter sporadic şi evoluţie obişnuit acută, manifestată clinic prin hipertermie puternică, modificarea profundă a stării generale, inflamaţia gravă a mucoaselor capului, gastroenterită, encefalită, exantem cutanat, hipertrofia generalizată a limfonodurilor, urmate de moarte.

Istoric, răspândire şi importanţă

Febra catarală malignă (FCM) este cunoscută încă din antichitate, dar primele descrieri au fost făcute de **Chabert (1798)** în Franţa şi apoi de **Meier (1820)** în Elveţia. În **1830**, **Laborde** descrie FCM ca una din bolile cele mai importante întâlnite la vitele cornute, fiind considerată ca incurabilă. Concomitent, în Africa a fost semnalată la bovine o boală numită **Snotsiekte** prezentând aceleaşi aspecte clinice. În ceea ce priveşte natura bolii s-au incriminat succesiv condiţiile de mediu, bacterii, paraziţi şi apoi, când a fost admisă intervenţia unui agent viral, s-a considerat a fi virusul bolii de Borna (**Ernst** şi **Hahn**, **1927**; **Ernst**, **1931**). **Mettamm (1923)** reuşeşte pentru prima dată reproducerea bolii **Snotsiekte** cu sânge de la bovine bolnave. **Gotze** şi **Liess (1930)** şi apoi **Ringard (1935)** arată că şi forma europeană a FCM este transmisibilă şi conchid că cele două boli sunt identice. **Plowright şi col. (1960)** sunt primii care au izolat virusul responsabil de FCM pe culturi celulare de tiroidă de viţel.

FCM este răspândită pe tot globul, cu incidenţă mai mare pe continentul african, unde este semnalată în majoritatea ţărilor şi cu o frecvenţă mai redusă în Europa, SUA, Canada, Australia, Noua Zeelandă, estul Indiei. În Europa, cazurile cele mai multe par a fi înregistrate în Elveţia, Germania, ţările scandinavice şi CSI. În ţara noastră, FCM se semnalează cu precădere în jumătatea de nord a ţării, zona cea mai favorabilă apariţiei fiind aceea a Podişului Transilvaniei, la care se adaugă judeţul Satu-Mare (12). Pagubele economice pe care le determină boala constau în aceea că odată declanşată clinic sfârşeşte, în majoritatea cazurilor, cu moartea şi în faptul că nu se dispune de mijloace specifice de profilaxie şi tratament**.**

Etiologie

Febra catarală malignă se prezintă sub două forme care au aceeaşi exprimare clinică şi morfopatologică, dar care diferă prin agentul etiologic şi specia gazdă a acestuia. Forma de FCM care derivă de la gnu (*Connochaetes spp.)*, întâlnită mai ales în Africa, este produsă de virusul herpes 1 alcelafin (*Alcelaphine herpesvirus 1;* AHV-1), iar forma de FCM având ca rezervor ovinele şi caprinele, semnalată îndeosebi pe continentul european şi în America de Nord, este cauzată de virusul herpetic 2 ovin (*Ovine herpesvirus 2;* OHV-2). De la antilopele *Alcelaphus buselaphus* şi *Damaliscus korrigum* (antilopa topi) s-a izolat virusul herpes 2 alcelafin (*Alcelaphine herpesvirus 2*), care poate reproduce experimental febra catarală malignă la bovine, dar acesta nu este implicat în boala naturală. Cele trei herpesvirusuri sunt încadrate în fam. *Herpesviridae*, subfam. *Gamma-herpesvirinae*, genul *Rhadinovirus*. Genomul viral este constituit din ADN. Nucleocapsida AHV-1 are o formă icosaedrică, cu simetrie cubică şi 162 capsomere. Dimensiunile virionului sunt de 140-200 nm. Virusul se cultivă cel mai bine pe culturi celulare tiroidiene şi renale de bovine şi celule Vero. Efectul citopatic apare la intervale variabile, în medie după 2-3 săptămâni, reducându-se la câteva zile după mai multe pasaje. La primele pasaje pe culturi celulare nu apar particule virale libere în mediul de cultură, supernatantul virulent apărând numai după 12-30 pasaje. Efectul citopatic constă în formarea de sincitii cu un număr variabil de nuclei, în diversele stadii de evoluţie, vacuolizări citoplasmatice şi incluzii granulare intranucleare de tip Cowdry A, iniţial eozinofile şi apoi bazofile. Replicarea virală se derulează în nucleul celular. Virionii imaturi dobândesc un înveliş din membrana nucleară internă, ieşind fie individual din nucleu, fie trecând printr-o vacuolă intranucleară. Particulele virale părăsesc celula prin intermediul aparatului Golgi sau al vacuolelor citoplasmatice.

Iepurele este animalul de laborator care se pretează cel mai bine pentru studiul AHV-1, inocularea făcându-se i.c. (13). Inocularea AHV-1 la bovine provoacă, după o incubaţie de 34 zile până la 11 săptămâni, boala caracteristică. După pasaje ulterioare de la bovine la bovine incubaţia se stabilizează la 2 - 3 săptămâni. Boala a putut fi transmisă experimental la oi prin inoculare intrafetală (2) sau prin inocularea virusului la miei nou-născuţi (7).

Se pare că nu există nici o relaţie între AHV-1 şi alte herpesvirusuri bovine. Anticorpii anti-IBR şi anti-BHV_2 nu neutralizează AHV-1. Cu toate acestea, prin IFI sau imunoperoxidaza indirectă s-au observat reacţii încrucişate cu virusul IBR. Studiile efectuate prin SN au relevat că toate suşele AHV-1 sunt identice antigenic, dar analiza ADN-ului prin enzime de restricţie a relevat totuşi unele diferenţe (10).

OHV-2 este, în mod cert, înrudit antigenic cu AHV-1, dar prezintă şi unele diferenţe. Într-adevăr, prezenţa anticorpilor anti - AHV-1 a fost demonstrată prin IFI, la toate ovinele testate provenind din diferite ţări. Titrurile cele mai ridicate au fost constatate la ovinele ce au venit în contact cu bovinele, care anterior făcuseră boala. În schimb, anticorpii neutralizanţi au fost constataţi, la ovine, numai la titruri scăzute. Au fost evidenţiaţi prin IFI anticorpi anti AHV-1, la titruri semnificative, şi la bovinele afectate de coriza gangrenoasă asociată oii, dar nu şi anticorpi neutralizanţi.

Rezistenţa virusului în mediul extern este, în general, redusă. La temperatura de 30^oC rezistă aproximativ o săptămână. Putrefacţia îl distruge rapid, dar poate fi păstrat în suspensii celulare conţinând ser şi glicerină, după o congelare lentă, peste un an la -70^oC.

Caractere epidemiologice

Sunt sensibile la FCM bovideele (taurinele, bubalinele, zebu, bizonii, gaurii, bantegii), cervideele, diverse antilope şi gazele. Peste 40 de specii de rumegătoare africane sau europene posedă anticorpi specifici. Dintre animalele domestice, forme clinice se înregistrează doar la bovine şi bubaline în vârstă de 4 luni până la 10-15 ani, dar îndeosebi la cele până la 7 ani. Boala se mai poate exprima clinic la antilopa albastră (*Connochaetes taurinus*), cerbul cu coada albă, cerbul roşu, bizon şi zimbru. La cervidee boala a fost semnalată la 13 specii. Se consideră că animalul cel mai sensibil este totuşi bantegul (*Bos javanicus*). În Africa pot face forme grave de boală şi alte rumegătoare sălbatice precum şi cerbii captivi sau alte rumegătoare din grădinile

zoologice, care vin în contact cu antilopele sau cu oile purtătoare. Forme clinice şi morfopatologice asemănătoare cu cele de la bovine s-au înregistrat în fermele de cerbi, cu morbiditate şi letalitate foarte ridicate şi cu implicaţii deosebite în zonele respective privind creşterea bovinelor. Oile şi caprele fac infecţii inaparente. FCM a fost semnalată şi la porci în Germania, Norvegia, Elveţia şi Suedia (9).

Sursele principale de infecţie sunt reprezentate de oi, antilope, probabil şi de alte rumegătoare sălbatice clinic sănătoase. La populaţiile de antilope sălbatice contaminarea este sezonieră şi intervine după parturiţie timp de câteva luni. Femelele gestante, viremice, transmit virusul *in utero* şi viţeii obţinuţi devin purtători şi excretori pe o perioadă de câteva săptămâni, constituind, la rândul lor, surse de infecţie pentru alţi viţei. În 3-6 luni toţi viţeii se pot infecta şi posedă anticorpi neutralizanţi şi detectabili prin IF. Titrurile cele mai ridicate se întâlnesc la animalele de 18 luni. În captivitate, unele antilope nu posedă anticorpi. Viremia diminuă progresiv, virusul se izolează la 31% din antilopele în vârstă de până la 3 luni, la 7% la cele de 6-9 luni şi numai la 2% între 9-12 luni.

Bovinele se pot infecta în urma contactului cu antilopele, în primele luni care urmează sezonului de parturiţie a acestora putându-se înregistra multe cazuri simultan. Transmiterea bolii între bovine nu a fost constatată. Antilopele tinere excretă virusul prin secreţiile nazale, oculare şi fecale, dar nu şi în salivă, urină, membranele şi lichidele fetale. Excreţia virusului persistă în jur de 3 luni. Secreţiile oculo-nazale ale bovinelor sunt şi ele virulente, dar prin intermediul lor nu se poate realiza infecţia, deoarece bovinele excretă virusul numai "asociat" celulelor, acesta fiind distrus mult mai repede decât virusul "liber" excretat de antilope. În plus, rezistenţa virusului creşte la umiditate, iar sezonul ploios coincide cu perioada parturiţiei la antilope.

În forma de FCM, rolul ovinelor în epidemiologie a fost de mult timp relevat. Afirmaţia că „fără oi nu există FCM" a fost contestată, deoarece în 15-25% din cazuri izolate de boală, nu a putut fi incriminat contactul bovine - ovine, apreciindu-se că pot exista şi alte rezervoare de virus, cum ar fi caprele (6). Virusul infectează oile de o manieră persistentă, acestea fiind purtătoare latente asimptomatic. Virusul poate fi reactivat din când în când şi, dacă fenomenul se produce la oile gestante, fetusul va fi infectat transplacentar. Diseminarea virusului printre ovine se realizează fără dificultate, transmiterea făcându-se la distanţă prin intermediul aerosolilor până la câteva sute de metri. Persistenţa infecţiei de-a lungul anilor în ferme în care bovinele nu vin în contact cu principalele rezervoare de virus nu este pe deplin elucidată. Aceasta ar putea fi explicată prin aceea că taurinele trecute prin boală prezintă viremie la titruri ridicate timp de mai multe săptămâni. La suine, infecţia se realizează în urma contactului acestora cu ovinele. Rămân încă necunoscute şi căile de pătrundere a virusului în organism. Se presupune că cele mai importante sunt căile digestivă şi respiratorie, dar după unii ar fi posibilă şi calea cutanată sau transplacentară (11).

Ambele forme ale FCM evoluează sub formă de cazuri izolate sau de mici enzootii. În efectivele mai mari îmbolnăvirile pot apare periodic în acelaşi adăpost, la intervale foarte neregulate, imprimând bolii un caracter staţionar. La cerbi, FCM poate produce veritabile epidemii. FCM asociată oii apare în orice sezon, dar incidenţa este mai ridicată la sfârşitul iernii, primăvara şi vara. În declanşarea bolii se incriminează intervenţia diverşilor factori, încă insuficient precizaţi.

Patogeneză

Mecanismul infecţiei este încă puţin cunoscut. Se pare că, după pătrunderea virusului în organism, are loc o primă fază de replicare, care se derulează în splină. Aceasta este confirmată prin apariţia încă înainte de faza clinică a bolii a anticorpilor detectabili prin IF. La bovine, celulele ţintă sunt limfocitele T citotoxice ($BoCD_3$+) la nivelul cărora virusul, care poate persista sub forma de ADN episomal, va cauza disfuncţii. În acest mod se produce o dereglare imunologică generalizată caracterizată prin limfoproliferare benignă şi distrugerea vaselor sanguine terminale datorită alterării activităţii celulelor tisulare. Se crede că patogeneza este aceeaşi pentru toate speciile afectate şi pentru ambele forme de FCM. După o perioadă de viremie, în timpul căreia se produce

diseminarea virusului, sunt afectate cele mai diverse țesuturi şi organe. La ovine, virusul infectează limfocitele B, aici stabilindu-se starea de latență.

Tabloul clinic

Perioada de incubație este în medie de 3 - 8 săptămâni, dar poate fi şi de 3-6 luni. Simptomatologia este identică în cele două entități. În funcție de gravitatea exprimării bolii se pot distinge **formele malignă** şi **benignă**.

Forma malignă debutează brusc cu hipertermie, care poate atinge în 1-2 zile 40,5-42°C, abatere profundă, anorexie, lipsa rumegării, tahicardie, uneori dispnee, sistarea secreției lactate şi hipertrofia generalizată a limfonodurilor. După 2-5 zile de la debutul hipertermiei apar simptomele locale care imprimă bolii o alură clinică foarte variată, în funcție de sediul, intensitatea şi modul lor de asociere.

Afectarea mucoasei bucale este precoce şi se exprimă inițial prin apariția unei liziere gingivale de culoare roşu aprins, după care se observă congestia generalizată, foarte evidentă la nivelul papilelor bucale, ptialism, eroziuni, ulcere şi necroze. Saliva devine vâscoasă, urât mirositoare.

Concomitent cu simptomele bucale se constată congestia puternică a mucoasei pituitare, acompaniată de jetaj bilateral, abundent, la început seros apoi mucopurulent, iar în final fibrinopurulent, fetid, uneori cu strii de sânge care, obturând progresiv cavitățile nazale, antrenează dificultăți în respirație. Botul se usucă, iar pe suprafața lui şi a aripilor nasului apar crevase, cruste aderente care prin sfacelare lasă ulcere sângerânde. Rinita se poate complica uneori cu laringo-traheită, bronhopneumonie (dispnee, cornaj, tuse, accese de sufocare, raluri etc.), sau procesul se poate extinde la sinusuri şi chiar la cepul osos al coarnelor, când acestea devin sensibile, se mişcă şi cutia de corn se smulge cu uşurință sau chiar cade spontan.

Tulburările oculare sunt obişnuit bilaterale şi se exprimă prin congestia conjunctivei şi a scleroticii, epiforă, fotofobie, tumefierea pleoapelor. Secrețiile oculare, la început seromucoase, devin ulterior mucopurulente. În aproximativ 2-3 zile de boală se evidențiază cheratită centripetă, care conduce la opacifierea progresivă a corneei. Uneori, se poate instala iridociclita exsudativă (mascată adesea prin opacifierea corneei), cu depozit serofibrinos sau hemoragic în camera anterioară, sinechii, cataractă, cecitate.

La debutul bolii se observă, în general, constipație, urmată de diaree adesea profuză, cu fecale fluide, striate cu sânge sau care conțin fibrină. Enterita hemoragică este mai frecvent întâlnită la cerbi şi în forma de boală asociată oii.

Tulburările nervoase, rare şi în general tardive (7), se exprimă prin encefalită cu manifestări variate, de excitație şi de depresie succesive: nelinişte, mugete, hiperestezie, mioclonii localizate (trismus, nistagmus etc.) sau generalizate (accese epileptiforme), incoordonări ale mişcărilor, accese de furie (1), paralizia muşchilor cervicali, comă.

Modificările cutanate nu sunt constante, ele apar mai frecvent în forma de boală asociată oii şi constau în apariția inițial a unui eritem, apoi exantem papulos, veziculos sau chiar pustulos, interesând mai ales regiunile cu piele fină (perineu, mamelă, perivulvar, scrotum, fața internă a coapselor etc.), dar se pot localiza şi în regiunile dorsală, grebăn, fețele laterale ale capului etc. După unii autori leziunile cutanate de la nivelul spațiului interdigital pot fi asemănătoare cu cele din febra aftoasă, antrenând şchiopături. Membrana keratogenă se poate necroza, ducând la dezongulare.

La un număr destul de ridicat din cazuri se înregistrează şi tulburări genito-urinare traduse prin vaginită catarală, crupală sau difteroidă cu tumefierea vulvei, metrită complicată eventual cu avort, nefrită şi cistită.

Boala evoluează obişnuit acut sau subacut (1-4 săptămâni), mai rar supraacut (1 - 3 zile) sau cronic şi sfârşeşte prin moarte. Foarte puține animale se vindecă după o perioadă de convalescență de 2 - 4 săptămâni, dar vindecarea poate fi incompletă sau temporară (reşute).

Forma benignă se întâlneşte mai rar, semnele sunt şterse, necaracteristice şi constau în hipertermie moderată, abatere, inapetență, uşor catar oculo-nazal, opacifierea discretă a corneei, urmate de vindecare.

La cervidee, forma de coriză asociată oii evoluează supraacut sau acut. În forma supraacută se constată hipertermie (peste 40˚C), inapetență, diaree, animalele rămân în urma

turmei şi mor în decurs de 12 ore. Forma acută se caracterizează prin hipertrofia nodurilor limfatice, jetaj, conjunctivită seromucopurulentă, opacifierea bilaterală a corneei, eroziuni bucale şi ulcere cutanate (îndeosebi în regiunea perineală), urmate de moarte.

La suine simptomele sunt, în general, asemănătoare cu cele descrise la bovine şi constau în hipertermie (40,5-42˚C), anorexie, tahicardie, dispnee, jetaj, keratoconjunctivită, tremurături şi convulsii, uneori diaree şi moarte în 2-4 zile.

Tabloul morfopatologic

Pe lângă modificările descrise la tabloul clinic se pot întâlni leziuni congestivo-hemoragice, eroziuni, ulcere şi inflamaţie pseudomembranoasă pe mucoasa faringiană şi a căilor respiratorii anterioare, hipertrofia cornetilor şi edem pulmonar interstiţial, bronhopneumonie în lobii apicali, uneori zone de emfizem, hemoragii subepicardice şi subendocardice, focare mici de nefrită interstiţială care pot deforma uşor suprafaţa organului, cistită hemoragică şi ulcerativă. Splina este adesea hipertrofiată, ficatul degenerat, nodurile limfatice sunt şi ele hipertrofiate de 2 -5 ori faţă de normal, hemoragice, uneori cu ramolismentul parenchimului. Eroziunile de pe mucoasa esofagiană sunt longitudinale, acoperite cu pseudomembrane. Rumenul, reţeaua şi foiosul prezintă zone congestive, în timp ce mucoasa caietei este edematiată cu sau fără peteşii. Ulcerele hemoragice sunt destul de frecvente, mai ales în regiunea pilorică. Peretele intestinului subţire este edematiat, pe seroasă se întâlnesc peteşii, mucoasa în partea proximală poate prezenta sufuziuni care diminuă spre colon, iar plăcile Peyer sunt hipertrofiate sau necrozate. Leziuni hemoragice pot fi uneori observate pe cerebel şi meninge.

Leziunile microscopice sunt considerate specifice şi se exprimă prin două fenomene: o limfoproliferare accentuată cu acumularea perivasculară şi interstiţială de celule mononucleate (în principal limfocite, dar şi limfoblaste şi macrofage) la nivelul leziunilor epiteliale, dar şi în diferite organe, şi o inflamaţie a arterelor şi venelor, îndeosebi a celor de calibru mic şi mediu, caracterizată prin necroză şi infiltraţie mononucleară, la început şi în principal a adventicei (4), iar apoi a mediei, cu degenerescenţă fibrinoidă şi hiperplazie mai mult sau mai puţin importantă (8). Organele sau ţesuturile care prezintă leziunile histologice cele mai caracteristice sunt, în ordinea specificităţii, rinichii, suprarenalele, creierul, vezica urinară, mucoasa bucală, corneea şi, eventual, ficatul, limfonodurile şi splina. S-au evidenţiat şi incluzii oxifile intracitoplasmatice în neuroni (6), dar nu s-a stabilit dacă acestea ar fi incluzii virale.

Diagnostic

În formele tipice de boală, diagnosticul este uşor de stabilit pe baza datelor epidemiologice şi a modificărilor anatomoclinice. Precizarea diagnosticului prin examene virusologice se face numai în cazul infecţiei cu AHV-1. OHV-2 nu a fost încă izolat. În acest scop, leucocitele separate din sângele recoltat de la animale bolnave sau suspensiile de leucocite ori de celule ale limfonodurilor şi splenice se inoculează pe culturi celulare de tiroidă de bovină, testiculare sau rinichi fetal. Prezenţa virusului este relevată pe baza efectului citopatic, prin microscopie electronică, IF sau SN. În cazul OHV-2 amplificarea genică (PCR) este folosită pentru detectarea unei secvenţe specifice a genomului în limfocitele sanguine ale bovinelor cu semne clinice (5) sau a ADN în ţesuturi (3). Pentru depistarea anticorpilor anti - AHV-1 s-au pus la punct testele de virusneutralizare, IFI, RFC şi ELISA.

Diagnosticul diferenţial se face faţă de: *boala mucoaselor* - afectează îndeosebi animalele tinere de până la 2 ani, starea de abatere şi afectarea mucoaselor sunt mai puţin severe, hipertrofia limfonodurilor nu este o regulă, lipseşte keratita şi polilimfonodita, dar diareea este constantă; *rinotraheita infecţioasă* - contagiozitatea este evidentă, hipertermia este mai moderată, starea generală şi mucoasele sunt mai puţin afectate, domină tulburările respiratorii, afectarea nodurilor limfatice nu este evidentă, mortalitatea este redusă; *febra aftoasă* - este foarte contagioasă, afectează toate biongulatele, erupţiile veziculoase se localizează bucal, podal şi mamar, evoluţia este de regulă benignă; *pesta bovină* - contagiozitatea este extrem de mare, evoluţia clinică este gravă şi rapidă, iar tulburările digestive foarte accentuate.

Prognosticul este grav.

Tratament

S-au încercat diverse şi multiple formule terapeutice (Novarsenobenzol, diverse antibiotice, Levamisol, corticosteroizi, interferon etc.) cu rezultate inconstante. Boloantă şi col. (1) raportează vindecări la 90% din cazurile tratate cu tetraciclină administrată i.v. (0,01 g/Kg şi zi), timp de 3-7 zile, la care s-a asociat urotropina şi o medicaţie simptomatică. Mulţi autori susţin că nici un tratament nu dă rezultate satisfăcătoare, rezultatele pozitive raportate, adesea neconfirmate ulterior, pot fi datorate unei erori de diagnostic sau vindecări spontane, în cazurile rare de forme atenuate sau benigne de boală.

Profilaxie şi combatere. Singura măsură de profilaxie eficace constă în evitarea contactului bovinelor, cerbilor sau a antilopelor sensibile la boală, cu specii considerate rezervor de virus (oi, antilope). În caz de apariţie a bolii, animalele afectate, aflate în faza incipientă, se izolează şi se tratează. Cele cu forme grave se recomandă a fi sacrificate, iar adăposturile se dezinfectează. Animalele vindecate rămân imune pentru o perioadă de 4-8 luni faţă de infecţiile cu suşe omoloage.

Bibliografie

1. Boloantă, T., Măieraş, L., Dan, D. (1966), *Rev. de zoot. şi med. vet*., 2, 69
2. Buxton, D., Reid, H.W., Finlayson, J., Pow, I., Berrie, E. (1985), *Res. Vet. Sci*., 38, 22
3. Crawford, T.B., Li, H., O'Toole, D., (1999), *J. Vet. Diagn. Invest*., 11, 111
4. Denholm, L.J., Westbury, H.A. (1982), *Aust. Vet. J*., 58, 81
5. Ellis, T.M., Masters, A.M. (1997), *Austr. Vet. J.*, 75, 520
6. Hamilton, A.F. (1990), *Vet. Rec*., 127, 231
7. Kalunda, M., Ferris, D.H., Dardiri, A.H., Lee, K.M. (1981), *Can. J. Comp. Med*., 45, 310
8. Liggitt, H.D., De Martini, J.C. (1980), *Vet. Pathol*., 17, 58
9. Loken, T., Alexandersen, H., Reid, H.W., Pow, I. (1998), *Vet. Rec*., 143, 464
10. Osorio, F.A., Reed, D.E., Maaten, M.J., Metz, C.A. (1985), *Am. J. Vet. Res*., 46, 2104
11. Pop, M., Jivănescu, I., Popovici, I. (1982), *Bul. Inst. Agr. Cluj-Napoca, Zoot. şi Med. Vet*., 36**,** 89
12. Pop, M. (1972), *Studiul epizootologic, clinic, anatomopatologic asupra febrei catarale maligne în R.S.România şi cercetări privind terapia acestei boli.* Teză de doctorat, F.M.V.Bucureşti
13. Reid, H.W., Buxton, D., Oow, I., Finlayson, J. (1986), *Res. Vet. Sci*., 41, 76.

5.13. INFECŢII PRODUSE DE ALTE VIRUSURI HERPETICE

C. Vasiu

La bovine. Virusul herpetic 4 (*Bovine herpesvirus 4;* BHV-4) este denumit „virus pasager" pentru că este izolat dintr-o varietate mare de boli, ca şi de la bovine sănătoase. Capacitatea patogenă a BHV-4 rămâne un subiect discutabil. Structura genomică a BHV-4 prezintă o similitudine mare cu cea a virusului herpetic saimiri şi a virusului herpetic 4 uman (*Epstein-Barr*). Sunt receptive bovinele, bizonul american (*Bison bison*), bivolul african (*Syncerus caffer*), oile şi caprele. Infecţia bivolului african cu BHV-4 poate proteja parţial această specie faţă de infecţia fatală cu virusul corizei gangrenoase. Pătrunderea virusului în organism se face pe cale nazală şi genitală. Replicarea primară a BHV–4 se derulează în celulele epiteliale ale mucoaselor de la nivelul porţii de intrare, apoi se produce diseminarea în organe prin celulele mononucleate sanguine infectate. După o primă infecţie, se instalează starea de latenţă. Ganglionul trigemen şi celulele mononucleate sanguine reprezintă situsurile de latenţă. Infecţia cu BHV-4 se exprimă prin afecţiuni oculare, respiratorii şi genitale. Două suşe de referinţă au fost izolate: suşa Movar 33/63 de la cazurile cu cheratoconjunctivite şi suşa DN 599 de la cazurile cu tulburări respiratorii (rinită, traheită, pneumonie). BHV-4 este, cel mai frecvent, implicat în metrite postpartum (cu sau fără peritonite, ce pot fi asociate în efectiv cu diaree, mortalitate neonatală, tulburări respiratorii), vulvovaginite şi avorturi. BHV-4 a fost izolat şi de la cazuri cu orhită, epididimită, dermatită acută pustuloasă mamară şi glosită ulceroasă. De cele mai multe ori BHV-4 este asociat cu alţi agenţi infecţioşi ceea ce sugerează efectul sinergic al acestuia cu agenţii patogeni respectivi. Diagnosticul se confirmă prin examen de laborator (izolarea virusului din organe, ţesuturi şi celule sanguine, evidenţierea antigenului

specific folosind IF şi a anticorpilor prin IFI şi ELISA). Genomul viral poate fi determinat şi prin PCR. În SUA se produc vaccinuri contra infecţiei cu BHV-4.

La bubaline. Virusul herpetic bubalin 1 *(Buffalo herpesvirus 1*) produce la bivolul de apă (*Bubalus bubalis*) infecţii subclinice.

La caprine. Virusul herpetic caprin 1 (*Caprine herpesvirus 1;* CapHV-1), izolat iniţial în California la iezii nou-născuţi ce prezentau enterită, apoi în Elveţia, Noua-Zeelandă şi Austalia, la caprele adulte, este strâns înrudit cu BHV-1 şi apropiat de alte alphaherpesvirusuri ale rumegătoarelor (BHV-5, herpesvirusurile cerbilor şi renilor). Relaţiile antigenice încrucişate între CapHV-1 şi BHV-1 sunt univoce: anticorpii anti BHV-1 neutralizează CapHV-1 mai eficace decât anticorpii anti CapHV-1, care nu neutralizează BHV-1. Sunt receptivi îndeosebi iezii în vârstă de 1-2 săptămâni. Viţeii şi mieii sunt sensibili la infecţia experimentală (7), ceea ce sugerează că şi alte rumegătoare pot fi receptive la CapHV-1. La iezi, infecţia evoluează ca formă generalizată exprimată prin hipertermie, tahicardie, conjunctivită, jetaj seropurulent, ulcere la nivelul septului nazal, eroziuni în cavitatea bucală, dureri abdominale, fecale apoase, gălbui şi cu strii de sânge, comă şi moarte în 1-5 zile de la debut. La caprele adulte şi la ţapi simptomele sunt asemănătoare cu cele întâlnite în vulvovaginita infecţioasă pustuloasă produsă de BHV-1, la care se adaugă pneumonie acută, avorturi în a doua parte a gestaţiei. Diagnosticul se confirmă prin izolarea virusului pe culturi celulare primare de bovine, ovine sau caprine, prin evidenţierea antigenului în secţiuni tisulare folosind tehnici imunohistochimice şi prin identificarea anticorpilor specifici (SN, ELISA). Nu se dispune de vaccinuri, profilaxia se realizează prin măsuri antiepizootice generale.

La ecvine.Virusurile herpetice 2 şi 5 ale ecvinelor (EHV 2 şi 5), încadrate în genul *Rhadinovirus*, sunt izolate din cavităţile nazale ale cailor (3). EHV-2 se poate prezenta sub mai multe tipuri antigenice ce pot fi evidenţiate până la 70% din cai, procent ce creşte odată cu vârsta. Caii se pot infecta în primele săptămâni de viaţă, chiar şi în prezenţa anticorpilor materni. EHV-2 este implicat în tulburări respiratorii (pneumonie la mânji şi afectarea căilor respiratorii anterioare la animalele adulte), inflamarea nodurilor limfatice submaxilare şi parotidiene, keratoconjunctivite (6) şi în afectarea aparatului genital. Rareori animalele afectate sfârşesc prin moarte. EHV-5 este diferit de EHV-2, iar semnificaţia lui patologică nu este cunoscută.

La cervidee. Virusurile herpetice 1 şi 2 ale cervideelor *(Cervine herpesvirus 1 şi 2;* CerHV-1 şi 2), încadrate în genul *Varicellovirus*, sunt strâns înrudite antigenic şi genetic cu BHV-1, BHV-5 şi cu CapHV-1. Distincţia între aceste virusuri sau alte alphaherpesvirusuri se poate face prin analiza restricţiei ADN. Compararea secvenţelor nucleotidice a două glicoproteine (gB şi gD) demonstrează că CerHV-2 este mai apropiat de CapHV-1 decât de BHV-1, iar CapHV-1 este mai apropiat de CerHV-1 şi CerHV-2 decât de BHV-1. Infecţia se realizează, în condiţii naturale, pe cale respiratorie la cerbi şi genitală la reni. CerHV-1 este responsabil, la cerbi, de sindrom ocular caracterizat prin secreţie mucopurulentă, edem accentuat al pleopei superioare şi moderat al ţesuturilor periorbitare, opacifierea uniformă a corneii (fără ulcere), hipopion, uneori fotofobie. Simptomele oculare sunt acompaniate de febră şi adesea de jetaj mucopurulent.

CerHV-2 a fost izolat din prelevări vaginale de la reni seropozitivi faţă de BHV-1. Prevalenţa infecţiei este mare, mai ales la renii adulţi, ceea ce pledează pentru trasmiterea genitală a virusului. Infecţia cu CerHV-2 nu se manifestă clinic.

Ambele virusuri au putut fi izolate după un tratament al animalelor cu dexametazonă, ceea ce indică că ele sunt capabile de a stabili o stare de latenţă cu gazdele lor şi că pot fi reactivate şi reexcretate.

Prevenţia infecţiilor cu CerHV-1 şi 2 se realizează numai prin măsuri sanitar veterinare: controale serologice semestriale sau anuale prin SN, izolarea animalelor serologic pozitive, achiziţionarea de animale serologic negative, aplicarea dezinfecţiilor curente.

La cercopiteci. Virusul herpetic 1 al cercopitecilor *(Cercopithecine herpesvirus 1;* CHV-1) produce la macaci o infecţie primară exprimată prin ulceraţii la nivelul mucoasei bucale sau genitale şi tulburări neurologice. CHV-1 rămâne în stare de latenţă, în ganglionii

trigemeni şi lombosacrali, toată viaţa animalului, iar în perioadele de stres sau de imunosupresie este reactivat intermitent şi excretat în salivă sau secreţiile vaginale. Transmiterea infecţiei se realizează pe cale sexuală. Infecţia cu CHV-1 se întâlneşte şi la om, fiind contractată, de obicei, în urma muşcăturilor sau zgârâieturilor produse de macaci şi se exprimă după o perioadă de incubaţie de 2-5 săptămâni, prin prurit la locul de inoculare, paralizie ascendentă, encefalită şi moarte.

Virusul herpetic 9 al cercopitecilor produce la maimuţele din subfamilia *Cercopithecoidea* o boală asemănătoare variolei, cu febră, letargie, erupţie papulo-veziculoasă pe faţă, abdomen şi extremităţi, pneumonie, hepatită, urmate de moarte. Epidemii s-au semnalat şi la maimuţele verzi africane aflate în captivitate, ca şi la unele specii de macaci.

La foci. S-au evidenţiat virusurile herpetice 1 şi 2 (*Phocid herpesvirus 1 şi 2;* PhHV-1, 2) mai ales la foci europene dar şi din alte locuri, inclusiv de-a lungul coastei americane a Atlanticului. PhHV-1 este înrudit, genetic şi antigenic, cu FHV-1 şi CHV-1. Aspectele clinice la pinipidele sălbatice, infectate cu PhHV-1, nu sunt cunoscute. Simptomele par să varieze de la infecţii subclinice, inaparente sau cu tulburări discrete ale aparatului respirator anterior, la forme severe de pneumonie şi infecţii sistemice cu mortalitate de aproape 50%, îndeosebi la tineret şi la indivizii imunosupresaţi (4). Pentru centrele de reabilitare a focilor şi a puilor orfani s-a preparat un vaccin a cărui eficacitate a fost testată pe pisici. Vaccinul respectiv protejează şi pisicile faţă de formele severe ale infecţiei cu FHV (5).

PhHV-2 pare a fi serologic diferit de PhHV-1, dar asemănător cu alte gammaherpesvirusuri mai ales cu EHV-1. PhHV-2 a fost izolat de la foci din America, ocazional şi din Europa, dar nu au fost descrise încă boli în care să fie implicat.

La peşti. Virusul herpes 1 ictalurid (IHV-1), încadrat în genul "*Ictalurid Herpes-like viruses*", a fost primul herpesvirus izolat de la peşti. Genomul viral, are 79 de gene, din care 14 sunt localizate în regiuni terminale repetate. Structura IHV-1 este total diferită de a celorlalte herpesvirusuri izolate de la mamifere şi păsări (2). Infecţia cu IHV-1 se întâlneşte la channel catfish, din crescătorii şi are impact economic îndeosebi în America de Nord, la puiet (*Ictalurus punctatus*). Condiţiile de mediu contribuie la declanşarea bolii. Majoritatea îmbolnăvirilor se înregistrează în lunile de vară, când temperatura apei ajunge la 30ºC. Sunt afectaţi peştii tineri, de obicei până la vârsta de 6 luni. Pătrunderea virusului în organism se face prin branhii, iar excreţia prin urină. După o perioadă de incubaţie de 3 zile, infecţia se exprimă prin: înot convulsiv, inclusiv cu capul în sus, exoftalmie, balonarea abdomenului, hemoragii şi moarte în 40-90% din cazuri. S-a reuşit obţinerea unui vaccin atenuat, prin pasaje succesive în celule de peşte.

La om. Virusurile herpetice umane 1 şi 2 (VHU 1 şi 2) sunt foarte răspândite, estimându-se că 70-90% din populaţia adultă posedă anticorpi specifici (1). Infecţia primară prin tipul 1, transmisă pe cale orală, se produce de obicei în primii ani de viaţă şi este în general inaparentă. Manifestările clinice nu apar decât în 10% din infecţii. Boala se exprimă prin gingivo-stomatită acută cu reacţie sistemică mai mult sau mai puţin gravă, faringită veziculară (îndeosebi la adolescenţi), keratoconjunctivite şi, mai rar, meningoencefalită. La nou-născuţi se observă o infecţie generalizată, mortală. După infecţia iniţială şi formarea de anticorpi, virusul persistă în stare de latenţă toată viaţa individului, putând fi reactivat, ceea ce duce la recidive, în general sub formă de herpes labial, fără reacţie sistemică. Tipul 2 de virus herpetic (transmis numai sexual) determină în primul rând herpesul genital.

Infecţia cu VHU-1 şi 2 s-a semnalat şi la maimuţe, la care evoluează ca boală generalizată gravă, mortală.

Virusul herpetic uman 3 produce **varicela-zoster.** Varicela (predominantă în copilărie) reprezintă răspunsul clinic primar, iar zona zoster (întâlnită la vârsta adultă şi la bătrâni) manifestarea tardivă a infecţiei. Varicela se exprimă prin simptome generale discrete şi o erupţie veziculoasă pe piele şi mucoase, care apare în mai multe valuri. Evoluţia este de regulă uşoară, dar se pot semnala şi forme severe (hemoragică, gangrenoasă, buloasă etc.) sau complicaţii. Zona zoster se manifestă prin erupţie eritematoveziculoasă cu topografie radiculară, în formă de benzi (aspect „zonal", „în centură" sau „în chingă"), suprapusă pe suprafaţa de inervare

senzitivă cutanată a rădăcinilor nervoase senzitive. Erupţia este însoţită de durere foarte intensă, hiperestezie, uneori tulburări vegetative, depigmentarea sau căderea părului şi chiar pareze şi paralizii.

Virusul herpetic 4 uman (virusul *Epstein-Bar;* VEB) încadrat în genul *Lymphocryptovirus*, produce **mononucleoza infecţioasă** întâlnită îndeosebi la vârsta de 14-25 ani. Boala se caracterizează printr-o febră neregulată, anginã, hipertrofia limfonodurilor, spleno- şi hepatomegalie (mai rar erupţii rubeoliforme sau scarlatiniforme) şi mononucleoză (cel puţin 20% din elementele mononucleare sunt atipice). Complicaţiile care se pot produce sunt variate (neurologice, hematologice, cardiace etc.). Rar, la acestea se adaugă oncogenitatea virusului.

La şoareci. Virusul herpetic murin, larg răspândit în coloniile de şoareci, produce pneumonie.

Bibliografie

1. Acha, P.N., Szyfres, B. (1989), *Zoonoses et maladies transmissibles communes á l'homme et aux animaux*. Ed. O.I.E., Paris
2. Davison, A.J. (1992), *Virology*, 186, 9
3. Keuser, V., Thiry, E. (2000), *Le Point Vét.,* 31, 219
4. Harder, T.C., Vos, H.W., de Swart, R.L., Osterhaus, A.D.M.E. (1997), *Vet. Rec*., 140, 500
5. Martina, B.E.E., Airikkala, M.I., Harder, T.C., Ameronger, G.van, Osterhaus, A.D.M.E. (2001), *Vaccine*, 20, 943
6. Oppen, T.V., Borchers, K., Glitz, F., Boevé, M.H. (2001), *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, 29(4), 227
7. Papanastapoulou, M., Koptopoulous, G., Lekkas, S., Papadopoulos, O., Ludwig, H. (1991), *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis*., 14, 47

5.14. BOALA LUI MAREK

(Neuromyelitis Gallinarum – lat.*; Marek's Disease* – engl.*; Mareksche Krankheit* – germ.; *La Maladie de Marek* – fr.*)*

P. Ştiube

Boala lui Marek (BM) este cea mai răspândită boală limfoproliferativă a găinilor, produsă de un herpesvirus, foarte contagioasă, caracterizată clinic prin tulburări generale neurale şi oculare, evoluând acut sau cronic, iar morfopatologic prin procese inflamatorii şi proliferative cu aspect tumoral în nervii periferici, glandele endocrine, iris, organele viscerale, muşchi şi piele, producând mortalitate, în special la vârsta de 8-22 săptămâni sau pierderi economice grave prin confiscări.

Istoric

Boala lui Marek a fost descrisă pentru prima dată de **Jozsef Marek**, în 1907, ca o stare paralitică, care a afectat picioarele şi aripile la cocoşi. El a considerat că este o infecţie inflamatorie a nervilor periferici şi a denumit-o **polineurită**. În anii următori, boala a fost înregistrată în Olanda şi în SUA, fiind descrisă sub numele de **paralizia găinilor**.

Payne (22, 24) menţionează că **Pappenheiner şi col**., între anii 1926-1929, au descris caracteristicile clinice, epidemiologice şi patologice ale bolii, făcând observaţia că limfoamele viscerale care afectează în special ovarele, pot fi însoţite de boala neurală pe care ei au denumit-o **neurolymphomatosis gallinarum**, demonstrând şi transmisibilitatea bolii prin inocularea găinilor cu triturat de ţesuturi de la o pasăre cu paralizie.

Paralizia găinilor a fost apoi raportată în numeroase ţări: Germania (1927), Africa de Sud (1928), Anglia (1929), Japonia (1930). Odată cu dezvoltarea industriei avicole, paralizia găinilor fiind considerată înrudită cauzal şi patologic cu leucozele limfoide, eritroide şi mieloide transmisibile, a fost grupată împreună cu acestea în **complexul leucozelor aviare**.

În 1937, **Jungherr şi col.** (15), au descris trei forme de limfomatoză (neurală, viscerală şi oculară). După 1965, în SUA şi în Anglia odată cu dezvoltarea industriei avicole, a fost observată apariţia unei boli noi la puii broiler, cu mortalitate ridicată, având modificări morfopatologice similare cu cele din limfoleucoza viscerală.

Biggs (1, 2) propune pentru această nouă boală termenul de **boala lui Marek,** cu formele neurală, oculară şi viscerală, care sunt distincte cauzal şi patologic, de leucoza limfoidă. Spre deosebire de forma clinică ce se manifestă cronic, cu predominanţă neurotropă, denumită **boala lui Marek clasică**, forma cu predominanţă viscerală, care produce mortalitate şi importante pierderi economice, a fost denumită **boala lui Marek acută**, stabilindu-se de **Churchill şi Biggs** (10) şi de către **Nazerian** (19), că ambele forme sunt produse de unul şi acelaşi virus.

Între anii 1960-1970, izbucnirile bolii Marek, cu mortalitate ridicată şi preponderenţă a limfoamelor viscerale, au devenit frecvente, fiind întreprinse cercetări laborioase în numeroase ţări, având ca rezultat practic, obţinerea şi utilizarea cu succes a primului vaccin eficient din istoria biopatologiei, împotriva unei boli tumorale.

În ţara noastră, în 1969, **Pătraşcu şi col.** (25) descriu "forma acută" a bolii lui Marek.

Răspândire geografică şi importanţă economică

Răspândirea geografică a BM este destul de largă, depinzând foarte mult de practicile de creştere a păsărilor.

Dacă până în 1950 boala lui Marek era semnalată doar sporadic, într-o serie de ţări, ca o consecinţă a introducerii tehnologiilor de creştere intensivă a păsărilor, ca şi a intensificării schimburilor internaţionale de materiale avicole, BM a cuprins efective tot mai numeroase, evoluând pe toate continentele. Importanţa economică a bolii Marek rezidă din:

- mortalitatea asociată cu prezenţa tumorilor la păsările de reproducţie, la găinile ouătoare şi la puii broiler;
- confiscări mari la puii broiler, datorită dezvoltării tumorilor în unele viscere şi pe piele.

Sunt mult mai dificil de evaluat cauzele ascunse ale pierderilor economice induse de BM datorate imunosupresiei care, uneori, poate fi mai importantă decât manifestările clinice ale bolii. Principalele cauze ale imunosupresiei sunt: distrugeri, atrofii şi disfuncţii ale bursei lui Fabricius, timusului sau altor ţesuturi limfoide, având ca rezultat, creşterea susceptibilităţii găinilor la alte infecţii şi eficacitatea nesatisfăcătoare la vaccinările ulterioare (4).

Pierderile economice anuale datorate BM au fost estimate la 170 milioane $ pentru SUA şi la aproape 1 miliard $, în toate ţările lumii.

Boala lui Marek s-a afirmat ca un subiect de mare interes, la început datorită biologiei sale particulare, apoi din cauza necesităţii stringente de producere a unor vaccinuri destinate evitării pierderilor economice, iar mai recent din cauză că patotipuri noi şi tulpini virulente continuă să apară periodic, în ciuda folosirii permanente a vaccinurilor.

Calnek (6) a reliefat deosebita importanţă ştiinţifică a bolii Marek, în cercetările comparative efectuate pentru înţelegerea oncologiei herpesvirusurilor.

Etiologie

Virusul BM face parte din fam. *Herpesviridae*, subfam. *Alphaherpesvirinae*, genul *Marek´s disease-like viruses* (denumire provizorie), cu trei specii (43):

- *Gallid herpesvirus 2*[*)], cu denumirea alternativă de *Marek´s disease herpesvirus 1* (virusul herpes 1 al bolii lui Marek);
- *Gallid herpesvirus 3*, cu denumirea alternativă de *Marek´s disease herpesvirus 2* (virusul herpes 2 al bolii lui Marek);
- *Meleagrid herpesvirus 1*, cu denumirea alternativă de *Turkey herpesvirus 1* (virusul herpes 1 de curcă).

Dintre acestea, numai tulpinile aparţinând speciei *Gallid herpesvirus 2* sunt virulente şi oncogene, cauzatoare de boală Marek. *Gallid herpesvirus 3* cuprinde virusuri Marek neoncogene, iar *Meleagrid herpesvirus 1* produce infecţii la curcă, este nepatogen pentru găină, dar înrudit antigenic cu primele două.

Această clasificare fiind de dată relativ recentă, în toată literatura de specialitate se găsesc referiri la virusurile bolii Marek şi Marek-like, clasificate nu după criteriile proprietăţilor lor biologice şi moleculare, ca în clasificarea ICTV de mai sus, ci după proprietăţile lor serologice (bazată pe cunoaşterea epitopilor antigenici comuni şi distincţi) şi de patogenitate. Din acest punct de vedere, pe baza testului de imunodifuzie (3) toate virusurile Marek-like se încadrează în unul din serotipurile:

- serotipul 1 – cuprinde virusurile Marek virulente, oncogene;
- serotipul 2 – cuprinde virusurile Marek neoncogene;
- serotipul 3 – cuprinde virusurile herpes de curcă, înrudite antigenic cu virusurile Marek.

În tabelul 1 sunt redate gradele de oncogenitate şi tulpinile de referinţă a serotipurilor menţionate.

[*)] Păstrăm denumirile genului şi speciilor în limba engleză, deoarece sub această formă au fost ele aprobate de ICTV (43).

Tabelul 1

Virus	Serotip	Oncogenitate	Tulpini de referinţă
Herpes al bolii lui Marek	1	Foarte mare	RB – 1B Ala 8 Md – 5
		Medie	GA; JM HPRS – 16
		Slabă	HPRS - 17
		Absentă	CU – 2 CVI - 988
Herpes de găină	2	Absentă	HPRS – 24 SB - 1
Herpes de curcă	3	Absentă	HVT – FC – 126 HV – 1N

Cu unele excepţii, corespondenţa dintre specii şi serotipuri ar putea fi următoarea:

- sp. *Gallid herpesvirus 2* = serotipul 1
- sp. *Gallid herpesvirus 3* = serotipul 2
- sp. *Meleagrid herpesvirus 1* = serotipul 3.

Particulele virale ale agenţilor etiologici ai BM pot fi observate, de obicei, în nucleu (rareori pot apărea şi în citoplasma celulelor din culturi de ţesuturi). Examenele electrono-microscopice au evidenţiat aceeaşi structură a genomului pentru cele trei serotipuri de virus: ADN conţinând regiuni lungi şi regiuni scurte de secvenţe nucleotidice, ambele incluse în regiuni similare ce se repetă, fiind complementare. Schimbările care se produc în diagrama structurală a genomului, se pare că sunt responsabile de pierderile în virulenţă.

Capsida virală are simetrie icosaedrică, compusă din 162 capsomere. Particulele virale neînvelite au aspect hexagonal şi măsoară 85-100 nm. Particulele virale învelite apar, de obicei, ataşate de membrana celulară şi au 150-160 nm. În secţiuni fine din foliculii plumiferi, se observă o anvelopă externă care conferă particulelor dimensiuni de 270-400 nm.

Silva şi col. (34) menţionează că cercetările despre structura şi organizarea genomului virusului bolii lui Marek (MDV) sunt laborioase, având ca rezultat, secvenţierea completă a ADN-ului, astfel fiind stabilită diagrama structurală a genomului pentru cele trei serotipuri de virus al bolii lui Marek. ADN-ul virusului bolii lui Marek şi virusului herpes de curcă (HVT) arată o omologie de 70-80%. HVT a fost izolat de la curci de către Kawamura şi col. (16). El produce efect citopatic în culturi celulare, dar nu este patogen pentru puiul de găină, fiind folosit pentru imunizarea contra BM.

Există trei tipuri distincte de interacţiuni virus-celulă gazdă, în cazul virusurilor bolii Marek:

a) *tipul neoplazic*, cu celule tumorale care conţin genomul viral (în tumorile din organe, gonade, nervi), boala putând fi transmisă prin celulele tumorale intacte;

b) *tipul abortiv*, cu celulele care conţin numai antigenul viral, lipsind virusul complet (în bursa lui Fabricius, timus), aceste celule sunt supuse necrobiozei şi sunt incapabile de a sintetiza virionii infecţioşi;

c) *tipul productiv*, în celulele epiteliului foliculilor plumiferi, acesta fiind de fapt singurul loc din organismul găinilor unde se sintetizează constant virus complet.

În cursul infecţiei cu MDV sau HVT sunt produşi diverşi antigeni, care pot fi puşi în evidenţă prin testul de imunodifuziune, imunofluorescenţă, cu ajutorul anticorpilor monoclonali sau a testului PCR, astfel:

- *Antigenul A* este o glicoproteină solubilă, găsită în supernatantul culturilor celulare infectate; toate tulpinile de MDV izolate din teren (patogene sau nu) posedă antigenul A; absenţa antigenului A este caracteristică tulpinilor atenuate, apărând după un număr mare de pasaje (HPRS-16);
- *Antigenul B şi C* (*sau BC*) este un complex de trei glicoproteine, localizat strict pe

suprafața celulelor şi în citoplasma celulelor infectate productiv; el induce anticorpii neutralizanți, existând diferențe între antigenul BC al celor trei serotipuri;

- *Antigenul MATSA* (Marek disease tumor associated surface antigen) a fost pus în evidență în celulele din limfoame datorate BM, în liniile celulare limfoblastoide provenite din limfoame, ca şi în limfocitele de la puii vaccinați contra BM; acest antigen pare corelat cu imunitatea celulară antitumorală *in vivo*.

Tulpinile patogene de MDV izolate din teren, serotip 1, pe baza oncogenității, au fost clasificate de către Witter (41) în trei patotipuri:

a) virulent (vMDV);
b) foarte virulent (vvMDV);
c) foarte virulent, plus (vv + MDV).

Izolarea acestor tulpini vv + MDV din efective vaccinate, cu pierderi crescute din cauza BM, furnizează dovada circumstanțială a continuării evoluției MDV spre virulență mai mare.

Sunt recunoscute şi descrise trei forme ale infecției cu virusul MDV:

- infecția deplin productivă, care apare în epiteliul folicular plumifer şi are ca rezultat dezvoltarea virionilor cu înveliş, pe deplin infecțioşi; infecția restrictiv-productivă, apare în unele celule limfoide şi epiteliale de la găini şi în majoritatea celulelor cultivate unde antigenii sunt produşi, dar virionii nu sunt înveliți şi astfel sunt neinfecțioşi;
- infecția latentă, este al doilea tip de infecție, neproductivă, care apare predominant în celulele T, probabil fiind necesară formării tumorii de către MDV;
- al treilea tip este infecția „care transformă" (neoplazic) şi care apare numai în limfocitele găinilor infectate cu tulpini virulente de MDV; spre deosebire de infecția latentă, în care genomul viral este prezent, dar nu este exprimat, infecția care transformă este caracterizată prin expresia limitată a genomului MDV; după infecția cu MDV, puii de găină devin purtători de virus şi elimină persistent virusul în mediul exterior.

Virusului MD se multiplică în culturi de țesuturi, în ouă embrionate şi pe pui. Între diferitele țesuturi şi organe care pot fi folosite ca probe pentru izolarea MDV, celulele din stratul superficial, celulele tumorale, celulele splenice şi sângele sunt considerate ca probele cele mai adecvate. MDV liber de celulă poate fi obținut din foliculii plumiferi (vârful penelor de la găini bolnave).

Pentru izolarea primară a MDV-serotip 1, sunt folosite fibroblastele embrionare de rață sau culturi celulare renale de pui de găină. Fibroblastele embrionare de găină sunt folosite pentru izolarea serotipurilor 2 şi 3, precum şi a MDV-serotip 1 - tulpinile atenuate.

Efectul citopatic (plajele) indus de MDV poate fi vizualizat după 3-10 zile de la inoculare, când celulele sunt mature, devin rotunde, refractile şi degenerează, fiind aglomerate sub forma unor focare (plaje). Celulele infectate pot conține doi sau mai mulți nuclei, iar intranuclear se observă incluzii de tip Cowdry A. Diferențele în dezvoltarea şi morfologia focarelor produse de MDV, au fost descrise de Witter (40).

HVT, care este înrudit antigenic cu MDV, produce efect citopatic ce constă din focare largi de celule rotunde, refractile (balonizate), ce apar la 36-48 ore de la inocularea fibroblastelor embrionare de găină.

Tulpina nononcogenă SB-1 produce pe fibroblaste un efect citopatic deosebit, focarele sunt mai mici, iar celulele transformate, refractile, pot fi, nu numai rotunjite, ci şi de forme diverse (31).

După cum menționează Calnek (7), liniile celulare limfoblastoide au fost dezvoltate de Akyiama şi col., fiind utile în studiile relațiilor virus-celulă. Aceste linii cresc continuu în culturi de celule, fără să se ataşeze de vasul de cultură. Ele conțin celule timice (T) şi markeri de suprafață specific tumorali (MATSA).

Pentru izolarea şi cultivarea MDV se pot utiliza embrionii SPF (Specific Pathogen Free) sau puii SPF în vârstă de o zi, care dezvoltă leziuni ce pot fi decelate histologic în timus, bursa lui Fabricius, nervi şi anumite viscere, după patru săptămâni de la inoculare.

Leziunile macroscopice apar abia după 5-6 săptămâni de la inoculare. Anticorpii față de MDV şi HVT pot fi decelați în seruri prin diverse teste (precipitare în gel de agar, imunofluorescență, seroneutralizare, ELISA).

Infectivitatea stocurilor celulare de MDV sau HVT este în relație directă cu viabilitatea

celulelor, acestea putând fi conservate prin congelare în trepte (în prezența dimetilsulfoxidului), fiind apoi menținute în azot lichid (-196°C).

Virusul celular, extras din pielea păsărilor sau din culturile celulare infectate, este inactivat când este tratat 10 minute la pH 3 sau pH 11 sau dacă este menținut la +4°C timp de două săptămâni.

La –70°C, virusul celular poate fi conservat, menținându-şi infectivitatea sau poate fi liofilizat, în prezența unui stabilizator (26).

În aşternutul păsărilor virusul rămâne infecțios la temperatura camerei timp de 16 săptămâni (39). Foliculii plumiferi uscați de la puii infectați şi-au păstrat infectivitatea timp de 8 luni (la temperatura camerei) şi cel puțin 3 ani, la temperatura de +4°C. Solul poate deveni indemn de virus după aproximativ 4 luni de nefolosire pentru păsări. În praful din halele de creştere a păsărilor, virusul BM rezistă 440 zile, după cum arată lucrările lui Hlozanek (14).

Dezinfectantele obişnuite (formolul 3%, soda caustică 2%, compuşii de amoniu cuaternar, decontaminolul, fenolul) distrug virusul în câteva minute.

Contactul virusului cu organismul gazdă determină apariția anticorpilor după 1-2 săptămâni post-infecție. Imunitatea care se instalează atinge nivele maxime la 6-20 săptămâni de la infecție, dependent de virulență, de structura antigenică a tulpinii infectante, de susceptibilitatea păsărilor infectate.

Investigațiile imunologice au arătat că, inițial, are loc un răspuns de tip IgM, care este pasager, fiind în curând înlocuit de un răspuns de tip IgG, care poate persista întreaga viață economică a păsării, fiind responsabil de rezistența individuală față de transformarea neoplazică.

O imunitate sporită poate fi indusă artificial prin vaccinare. Un rol important în asigurarea rezistenței specifice îl joacă macrofagele. Supresia lor cu ajutorul albastrului de tripan sau a serului anti-macrofage s-a soldat cu creşterea titrului de virus circulant şi a creşterii tumorale (27).

Imunitatea pasivă este transmisă prin ou, de la păsările imune la descendenți şi poate persista cca. 3 săptămâni după ecloziune.

Caractere epidemiologice

Boala lui Marek este întâlnită aproape exclusiv la puii de găină, fiind rar semnalată (cu o importanță economică redusă) la curcă, prepeliță, fazan, porumbel, rață. Courbet şi col. (12) semnalează totuşi prezența BM la curci, cu o mortalitate ridicată, de până la 80% din efectiv, la vârsta de 12-30 săptămâni, iar Livoschenko (17) descrie evoluția BM la curci, în Ucraina.

Receptivitatea maximă la BM este în prima zi de viață şi descreşte odată cu vârsta. Frecvența şi severitatea bolii este determinată de vârsta păsărilor în momentul infecției. Aproape toate loturile de păsări încep să se infecteze în primele zile sau săptămâni de viață.

Prezența anticorpilor maternali nu opreşte multiplicarea completă a virusului. Sexul nu influențează sensibilitatea la boală, semnalându-se totuşi o frecvență mai mare la femele față de masculi.

Factorii de mediu sunt, de asemenea, incriminați în apariția bolii. Astfel, transporturile la distanțe mari, transferul păsărilor, operațiunile de sexare, de vaccinare, stresurile termice, pot fi urmate de apariția unor îmbolnăviri.

Boala se transmite pe cale orizontală. Păsările elimină virusul conținut în descuamațiile epiteliale ale foliculilor plumiferi. Particulele virale complete (învelite), care nu sunt asociate cu celulele şi care sunt foarte rezistente la factorii mediului înconjurător sunt dispersate în aer, fiind depuse odată cu praful pe pereți, aşternut, echipamentul din hală (ventilatoare, hrănitori, adăpători, îmbrăcăminte, încălțăminte, ustensile etc.). Praful, fiind uşor, este dispersat în hală, infecția are loc prin intermediul căilor respiratorii superioare (inhalare).

De asemenea, praful este depus pe ouă, aderând puternic, deoarece cuticula cojii oului nu este uscată. Păsările (tinere şi adulte) sunt cele mai importante surse primare de infecție. Eliminarea virusului începe de la vârsta de trei săptămâni, păsările rămânând purtătoare şi excretoare de virus pentru toată viața, contaminând furajele, apa, echipamentul de hală, care devin surse secundare de infecție. De asemenea, ouăle cu coaja contaminată pot constitui o cale de transmitere a bolii în momentul ecloziunii (venind în contact direct cu fragmente de coji, după ciocnire).

Transmiterea pe cale verticală a infecției prin ou nu are loc în cazul bolii Marek. Nu s-a reușit izolarea virusului din embrioni, iar descendenții din găini infectate, crescuți în condiții de izolare, au rămas liberi de infecție.

Boala lui Marek poate fi transmisă și prin intermediul unui coleopter - *Alphitobius diaperinus* - parazit al cerealelor, care trăiește și în așternutul din hale.

Genotipul gazdei are importanță majoră în determinarea evoluției bolii Marek. Comparații între liniile de găini rezistente și susceptibile au arătat că între producția de anticorpi neutralizanți și rezistența la infecție, există o legătură evidentă (5). Rezistența genetică este obținută gradual și este stabilizată odată cu competența imunologică a păsărilor, fiind puțin exprimată la eclozionare, dar devenind treptat mai accentuată, pe măsură ce înaintează în vârstă.

Patogeneză

Virusul bolii lui Marek ajunge în organism prin una din căile de infecție (de obicei, prin căile respiratorii), iar prin intermediul celulelor fagocitare ajunge în splină, bursa lui Fabricius, timus, pulmon, începând o primă replicare a virusului (23).

În cursul primelor 3 zile, are loc o infecție citolitică, ținta inițială fiind reprezentată de celulele B. Replicarea intensă a virusului duce la citoliza celulelor în care se multiplică și la o hiperplazie a celulelor reticulare, apogeul fiind atins la 5-7 zile de la infecție.

În timus procesele au loc mai ales în zona medulară, cortexul fiind în regresie vizibilă. În bursa lui Fabricius are loc distrugerea arhitectonicii foliculare normale. În splină, deși se produce o infecție citolitică și o hiperplazie reticulară, regresia limfoidă nu este atât de evidentă. După 7-14 zile, morfologia normală a bursei și timusului este în cea mai mare parte restabilită.

După aproximativ 5 zile de la infecție, se produce o viremie persistentă, asociată celular, care poate fi determinată calitativ și cantitativ. În această fază virusul poate fi diseminat în tot organismul, dând naștere, în funcție de localizare, la leziuni organice și inducând formarea de anticorpi.

Infecția cu virusul bolii lui Marek diferă față de alte infecții virale, prin trei caracteristici:

- existența unei viremii persistente, asociată celulei;
- infecția productivă a foliculilor plumiferi este, de asemenea, persistentă (durează toată viața păsărilor), având ca rezultat o continuă diseminare a virusului infecțios în mediul înconjurător;
- imunodepresia persistentă produsă de virusul BM poate avea consecințe grave privind imunitatea, respectiv capacitatea de imunizare față de diverse alte infecții sau vaccinări.

Venugopal și Payne (38) au publicat o excelentă recenzie privind patogeneza și caracteristicile biologiei moleculare a infecției cu virusul bolii Marek. Conform acestora, pot fi delimitate patru faze ale infecției *in vivo*:

1. infecția virală timpurie, productiv-restrictivă, determinând primele modificări degenerative;
2. infecția latentă;
3. faza a doua citolitică a infecției productiv-restrictivă, care coincide cu imunosupresia permanentă;
4. faza proliferativă, implicând celulele limfoide productive infectate, care pot progresa (sau nu) spre o structură limfoidă; structura limfoamelor este completă, constând dintr-un amestec de celule neoplazice, inflamatorii (dominante) și celule imunologic active, atât celule T, cât și celule B.

Tabloul clinic

Perioada de incubație variază în limite foarte largi. Dacă uneori pot apărea izbucniri ale infecției la păsări în vârstă de 3-4 săptămâni, cel mai frecvent simptomele și leziunile de boală Marek apar după vârsta de 8-9 săptămâni, fiind aproape imposibil de stabilit momentul și condițiile în care s-a produs infecția.

Purchase (28) menționează că, la păsările pentru producția de ouă consum, semnele clinice de BM apar după vârsta de 16 săptămâni, uneori, chiar la vârsta de 24-30 săptămâni.

În infecția experimentală de BM la puii în vârstă de o zi, infecția citolitică este prezentă după 3-6 zile de la inoculare, fiind urmată de leziuni degenerative în organele limfoide după 7-

8 zile de la infecţie şi infiltraţii mononucleare în nervi şi organe, după 2 săptămâni.

Semnele clinice şi leziunile morfopatologice apar după vârsta de 4-5 săptămâni. Semnele clinice în BM sunt asociate cu pareze progresive asimetrice şi mai târziu paralizii complete ale extremităţilor (aripilor, picioarelor, gâtului). Este caracteristică „poziţia şpagatului". În evoluţiile acute de BM apare adesea caracterul exploziv, cu o proporţie însemnată de păsări care prezintă depresii severe.

După câteva zile, unele păsări (dar nu toate), pot prezenta ataxie ori paralizie unilaterală sau bilaterală a extremităţilor. Alte păsări mor fără să prezinte semne clinice. Numeroase păsări sunt deshidratate, emaciate sau comatoase.

Ca urmare a leziunilor din iris poate apărea orbirea (pierderea treptată a abilităţii de acomodare la intensitatea luminii). Se observă la iris zone cenuşii, de forme şi dimensiuni variabile, cu marginile neregulate, datorită infiltraţiilor cu elemente limfocitare. Irisul îşi pierde mobilitatea, iar pupila poate deveni ovală, semilunară sau stelată.

În localizarea cutanată (la puii broiler) se observă o proliferare a foliculilor plumiferi, cu îngroşarea pielii, care poate apărea cutată.

În BM, mortalitatea este aproape egală cu morbiditatea. Înainte de utilizarea vaccinurilor, pierderile prin mortalitate în BM au fost estimate că ajung la 25-30%, ocazional chiar până la 60%, mortalitatea fiind graduală, putând persista 4-10 săptămâni.

După generalizarea vaccinurilor contra BM, la găinile de reproducţie, în marea majoritate a ţărilor, pierderile datorate BM sunt în jur de 5%. În ţările în care sunt vaccinaţi contra BM şi puii broiler, pierderile au fost reduse de la 0,2% la 0,04%.

Tabloul morfopatologic

Alterațiile morfopatologice ce se pot constata la examenul necropsic variază cu forma clinică a BM. Nervii (în special plexul lombosacral şi brachial) din alb-sidefiu devin cenuşiu-gălbui, îşi pierd striaţiile normale şi apar îngroşaţi, fie difuz (pe toată lungimea lor), fie cu îngroşări nodulare cu aspect de tumorete. Deoarece leziunile sunt deseori unilaterale, este important de examinat plexurile sciatic şi brachial, comparativ.

Histologic, se observă o nevrită interstiţială progresivă, cu infiltraţii limfocitare şi edematoase şi cu demielinizări progresive (distrugerea celulelor din teaca Schwann).

Tumorile viscerale se observă în special în forma acută a bolii, fiind prezente în gonade (în special ovar), pulmon, cord, rinichi, ficat, splină, proventricul, bursa lui Fabricius, timus, iris, muşchi scheletici, piele etc.

Macroscopic, leziunile din viscere nu pot fi deosebite de leziunile date de virusul leucozei limfoide. Se produce o mărire a organului (de câteva ori), fiind evidentă decolorarea şi friabilitatea organului. Alteori, dimpotrivă, apare o indurare. În pulmon, leziunile infiltrative sunt difuze, deseori apărând o solidificare (indurare a organului).

În ficat, infiltraţiile pot fi difuze, cu pierderea structurii lobulare şi friabilitate, dar alteori apar tumori nodulare. Leziunile din ovar au aspect conidioform. Proventriculul este îngroşat şi foarte dur.

Leziunile oculare includ depigmentări ale irisului, rămânând o zonă marginală externă, sub formă de cerc, în care culoarea normală a irisului este conservată. Modificările de culoare se datorează infiltraţiei cu elemente limfocitare în endoteliul anterior al irisului, mascând ţesuturile profunde, cu celule pigmentare. Irisul îşi pierde mobilitatea. Pupila din rotundă devine ovală sau ia formă stelată, de semilună, virgulă etc.

În localizările cutanate se observă o hipertrofie a foliculilor plumiferi din regiunea cervicală, extinzându-se şi în zona dorsală şi în final, pe tot corpul. Foliculii plumiferi sunt turgescenţi, măriţi, ajungând până la 3 mm. Leziunile, după cum arată Moriguchi şi col. (18), sunt atât de tip inflamator, cât şi limfoproliferativ.

În BM se observă o creştere a numărului de limfocite mari şi limfoblaşti, iar în măduva osoasă se pot observa tumori nodulare sau aplazie. Ştiube şi col. (37) a observat la păsările cu BM apariţia în măduva hematopoetică, alături de celulele „T" tumorale şi a unei clone de celule de tip „B", cu caracter limfomonocitoid şi cu „franjuri citoplasmatice". Anemia observată clinic la unele păsări este, probabil, datorată infecţiei virale productive a celulelor hematopoietice.

Fabricant (13) semnalează că virusul bolii Marek poate fi asociat cu atheroscleroza, producând alterații ale grăsimilor din pereții arterelor coronare, aortă etc.

Procesele tumorale descrise în BM, numite limfoame, constau în acumulări intense de celule infiltrative, amestec de celule limfoide mici şi mijlocii, celule reticulare primare, macrofage, limfoblaste degenerate. Tipul de celule care domină însă, sunt limfocitele T în diferite stadii de diferențiere (24). În leziunile proliferative a fost descrisă şi o celulă deosebită, cu o citoplasmă puternic bazofilă, pironinofilică, uneori vacuolizată şi cu un nucleu mic (fără detalii nucleare). Payne şi Biggs (23) au numit acest tip celular „celula Marek", care pare să fie o celulă blastică în stare degenerată.

Diagnostic

Un diagnostic corect trebuie stabilit pe baza coroborării datelor epizootologice, clinice, morfopatologice şi de laborator.

Din punct de vedere epizootologic se va lua în considerare vârsta păsărilor (obişnuit evoluția BM are loc între 8-22 săptămâni) şi caracterul sporadico-enzootic (tendința de a deveni trenantă).

În unitățile care practică vaccinările contra BM, este important ca programul de imunizări să fie minuțios examinat. Lipsa vaccinărilor, folosirea unor vaccinuri sau căi de administrare improprii, pot explica stări de imunizare precare, incapabile să protejeze păsările față de tulpini virulente de virus al BM. Este posibil însă, chiar în efective vaccinate cu tulpini bune imunogene, să apară izbucniri de BM, atunci când se produc infecții cu tulpini de virus foarte virulente.

Din punct de vedere clinic, sunt semnificative tulburările neuro-paralitice, oculare şi cutanate. Sub raportul leziunilor, foarte elocvente pentru diagnostic sunt modificările (îngroşările) nervilor periferici şi prezența limfoamelor în diverse organe. La puii broiler, leziunile neoplazice sunt aproape întotdeauna datorate bolii lui Marek.

Metodele de laborator constau în examene histopatologice, virusologice şi serologice. În vederea examenelor histopatologice este necesară recoltarea de probe patologice corespunzătoare: nervi, piele, organe cu tumori (cât mai curând după moarte sau sacrificare), care sunt fixate în soluție de formol 10%. La examenul microscopic se observă acumulări de celule limfoide (populație heterogenă), limfocite mici şi mari, celule plasmatice şi limfoblaste (în stadii diferite de mitoză şi degenerare), infiltrând diferite țesuturi.

Izolarea virusului, se poate face pe pui de găină susceptibili, pe ouă embrionate de găină sau în culturi celulare. Cele mai adecvate materiale patologice pentru izolarea virusului bolii lui Marek sunt:

a) suspensii, din triturate de celule epiteliale ale foliculilor plumiferi (conținut ridicat de particule virale complete);

b) sângele - titrurile cele mai mari de virus apar după 3-4 săptămâni de la infecție, iar virusul este detectabil în sânge foarte mult timp – viremie persistentă; deoarece infectivitatea virusului este legată de elementele albe din sânge, pentru inoculare globulele albe sunt concentrate prin centrifugare (buffy coat);

c) suspensii celulare de țesuturi tumorale, inoculate la puii susceptibili în vârstă de o zi; după 4-5 săptămâni de la inoculare începe mortalitatea, iar puii trebuie examinați pentru decelarea leziunilor macroscopice şi histologice.

Izolarea pe culturi celulare este cea mai convenabilă metodă pentru izolarea primară a virusului bolii lui Marek. Celulele renale de pui şi fibroblastele embrionare de rață sunt substratele preferate pentru izolarea serotipului 1 de virus al bolii lui Marek, în timp ce fibroblastele embrionare de găină sunt folosite pentru izolarea serotipului 2 şi 3. Dezvoltarea focarelor tipice (efect citopatic) după 5-14 zile, în culturile celulare inoculate şi absența modificărilor în culturile martor (neinoculate) sunt dovada izolării virusului bolii lui Marek.

Schat (30) menționează că focarele produse de serotipurile 1, 2, 3 pot fi diferențiate pe baza aspectelor, dar o diferențiere cu mare acuratețe se poate face prin testul de imunofluorescență cu anticorpi monoclonali specifici. Efectul citopatic constă în aglomerări de celule rotunjite refractile care mai târziu încep să degenereze şi se desprind plutind în mediu, lăsând spații goale pe suportul de creştere.

Prin contrast cu virusul BM care produce plajele (focarele) mai încet şi rareori de dimensiuni peste 0,5-1 mm diametru, plajele

induse de HVT se dezvoltă rapid, 3-5 zile şi pot atinge 1,5-3 mm diametru.

Decelarea antigenului viral din ţesuturile limfoide sau din culturile celulare infectate, cu ajutorul anticorpilor monoclonali faţă de epitopii comuni şi specifici de serotip, se poate efectua prin: testul FA (35), testul imunoperoxidazei (8), testul AGP (4), ELISA (4), PCR (32).

Testele pentru identificarea prezenţei anticorpilor specifici în serul păsărilor, sunt utile în monitorizarea loturilor de păsări SPF şi în lucrările privind patogeneza virusului bolii lui Marek.

Diagnosticul diferenţial, trebuie făcut faţă de o serie de boli cu care are similitudini şi în primul rând faţă de *leucoza limfoidă*. Principalele criterii de diferenţiere sunt prezentate în tabelul 2.

Boala lui Marek trebuie diferenţiată şi faţă de *pseudopesta aviară, encefalomielita infecţioasă aviară, botulism, tuberculoza aviară, avitaminoza E şi B.*

Tabelul 2

Criterii de diferenţiere între boala lui Marek şi leucoza limfoidă (după Paul I. – 21)

Criteriul	Boala lui Marek	Leucoza limfoidă
Etiologie	Gallid herpesvirus 2 – serotip 1 Gallid herpesvirus 3 – serotip 2 (ADN)	Oncorna virus (ARN)
Vârsta de apariţie		
- nevaccinate	35 – 90 zile	rar 100 zile; mai frecvent după 150 zile
- vaccinate	114 – 224 zile	
Mortalitatea		
- nevaccinate	poate atinge 80%	sub 5%
- vaccinate	poate atinge 5-20%	
Semne clinice	paralizii, depresiune, anemii	nu apar paralizii
Evoluţie	acută sau subacută	subacută, cronică
Forme morfoclinice	nervoasă, oculară, viscerală, cutanată	viscerală
Leziuni ale bursei	de obicei, absente	prezente în 90% tumori nodulare
Îngroşarea nervilor periferici	de obicei, prezentă	absentă
Tumori ale muşchilor şi pielii	pot fi prezente	absente
Distribuirea tumorilor viscerale	gonade, ficat, splină, pulmon, proventricul	bursă, ficat, splină
Leziuni microscopice		
- infiltraţii ale nervilor periferici	de obicei, prezente	absente
- bursa lui Fabricius	dacă sunt prezente, atrofie foliculară şi infiltraţie interfoliculară	proliferare intrafoliculară
- infiltraţii perivasculare în cerebel	de obicei, prezente	absente
Morfologia celulelor care constituie tumorile	populaţie heterogenă, celule blastice, limfocite mici şi medii, plasmocite limfocitele apar în diferite stadii de diferenţiere	limfoblaste uniforme (limfocite tip B, imature)
Natura celulelor tumorale	60-90% celule T 3-25% celule B	91-99% celule B
Incluzii	intranucleare (rare)	nesemnalate

Prognostic

În boala lui Marek este în general grav, atât pentru individ, cât şi pentru efectiv, având în vedere că boala sfârşeşte aproape fără excepţie letal şi că pierderile economice sunt importante, mai ales, în forma acută.

Tratament

În boala lui Marek tratamentul este problematic, virusul multiplicându-se în interiorul celulei. Unii autori au raportat că produsul AUS (aminoureidsulfona) a fost foarte activ în reducerea intensităţii leziunilor la păsările infectate, cărora li s-a administrat în hrană această substanţă. Astfel, Chang (9) a folosit experimental această substanţă ca aditiv furajer, în concentraţie de 0,002%-0,01%, reducând mortalitatea de la 44-50% la lotul martor, până la 2-9% la loturile tratate. Totuşi, în practica largă încă nu a pătruns nici un produs pentru tratamentul curativ sau preventiv al BM care să

corespundă aşteptărilor, atât din punct de vedere medical cât şi economic.

Profilaxie şi combatere

Cu toate că boala lui Marek este descrisă de aproape un secol, cu toate că au fost efectuate numeroase cercetări în domeniu şi dispunem de vaccinuri eficiente, ea produce şi în prezent pierderi economice serioase, demonstrând abilitatea adaptativă a virusului şi necesitatea îmbunătăţirii vaccinurilor şi a managementului.

Creşterea păsărilor în condiţii de izolare şi sanitaţia mediului înconjurător sunt foarte importante în prevenirea şi controlul bolii lui Marek. Expunerea îndelungată la tulpini virulente de virus al bolii lui Marek şi la stresuri ale mediului înconjurător (factori diverşi), joacă un rol important în apariţia bolii. Păsările cu semne clinice de boală trebuie eliminate imediat din efectiv. Sursele primare şi secundare de infecţie trebuie distruse cât mai curând, iar obiectele din mediul înconjurător şi solul cu care acestea au venit în contact, trebuie minuţios dezinfectate.

Se vor introduce restricţii severe în circulaţia personalului, vehiculelor, ustensilelor, furajelor şi a tuturor materialelor angrenate în procesul de exploatare şi valorificare a păsărilor. Adăposturile şi fermele în care boala a fost diagnosticată, trebuie să fie supuse măsurilor de izolare şi dezinfecţie riguroasă.

Măsurile de profilaxie includ şi o creştere a rezistenţei specifice faţă de infecţie. Vaccinarea este în prezent, categoric, cea mai larg răspândită şi preferată metodă de a preveni BM. Vaccinul contra bolii lui Marek este primul vaccin eficient (din istoria biologiei) contra unei boli neoplazice.

Aplicarea intensivă a vaccinurilor, începând cu anii ′70, a determinat scăderea drastică a pierderilor economice din cauza BM. În anul 1991, pierderile datorate BM în SUA au fost de numai 0,02%, ceea ce dovedeşte că boala lui Marek nu mai constituie o problemă insurmontabilă pentru industria avicolă din această ţară. O descreştere similară a pierderilor datorate BM a avut loc în toate ţările care au folosit pe scară largă vaccinarea contra BM.

La începutul anilor 1970, au fost dezvoltate trei tipuri de vaccinuri contra BM. Primul vaccin a fost preparat de Churchill şi col. (11) din tulpina HPRS-16, aparţinând serotipului 1, atenuată prin pasaje pe culturi de celule renale de pui.

Al doilea vaccin a fost dezvoltat de către Rispens şi col. (29), din tulpina CVI-988, tulpină de virus al bolii lui Marek, serotip 1, virusul original având patogenitate redusă şi însuşirea de a se răspândi pe cale orizontală.

Al treilea tip de vaccin, a fost obţinut în 1971, dintr-un virus herpes înrudit cu cel patogen de BM, izolat de la curci, respectiv tulpina HVT-FC-126 (20), care a devenit în timp cel mai folosit vaccin contra BM.

Toate aceste tulpini au fost folosite fie ca vaccinuri celulare, monovalente, fie ca şi componente ale vaccinurilor bivalente. Trebuie însă subliniat că succesul acestor vaccinuri asociate celular este legat de prezenţa celulelor intacte, infectate cu virus. Orice tratament care produce o reducere a stabilităţii sau a numărului de celule infectate cu virus, reduce numărul de unităţi formatoare de plaje *in vivo* care sunt administrate ca vaccin (42).

Există şi vaccinuri acelulare (HVT-FC-126; PB1), utilizate sub formă liofilizată, ceea ce le conferă serioase avantaje privind conservarea şi condiţiile necesare la transport.

Administrarea vaccinurilor contra BM, se face la puii de găină în vârstă de o zi (în staţiile de incubaţie), pe cale subcutanată, în doză de 0,2 ml, conţinând 1000-1500 unităţi formatoare de plaje.

În 1972 Rispens (29) a avertizat industria avicolă că vaccinarea tuturor puilor de o zi contra BM ar fi o măsură eficace pentru controlul BM, dar prea costisitoare şi consumatoare de timp. În prezent, unele ţări practică obişnuit vaccinarea contra BM *in vivo*, la embrioni în vârstă de 18 zile (înainte de transferul sitelor din incubator în eclozionator). În SUA peste 70% din puii broiler sunt vaccinaţi contra BM *in vivo*. Metoda „*in ovoject*”, descrisă pentru prima oară în 1981, de către Sharma şi Burmester (33), permite industriei avicole aplicarea automatizată a vaccinării contra BM, care este în acelaşi timp o metodă individuală şi de masă, conferind un indice de protecţie de 80-93%.

Eficacitatea vaccinării contra bolii lui Marek este influenţată într-un sens sau altul de o serie de factori: tulpini vv + MDV, management, biosecuritate, prezenţa infecţiilor

imunosupresive. Unii autori recomandă revaccinarea la vârsta de 21 zile (în Anglia procedura este statuată). Ştiube şi col. (36) au arătat că revaccinarea contra BM la 21 zile, nu a redus pierderile datorate bolii lui Marek, iar vaccinarea puilor la un interval mai mare de 24 ore de la ecloziune, reduce efectul protector specific de la 96% la 75% şi chiar 65%.

La începutul anilor 1980, s-a observat o creştere a incidenţei bolii lui Marek, datorită unor ruperi ale imunităţii indusă de vaccinurile serotipului 1, ca rezultat al apariţiei tulpinilor virulente şi foarte virulente de virusul bolii lui Marek. În urma cercetărilor întreprinse s-a observat că tulpinile serotipului 2 (SB_1, SA_1), care sunt natural apatogene, asigură prin ele însele o oarecare protecţie specifică în BM, dar mai ales sunt foarte eficiente prin inducerea sinergismului protector, când sunt utilizate ca vaccinuri bivalente sau trivalente.

Majoritatea vaccinurilor contra BM induc protecţie faţă de boală după 5-7 zile de la vaccinare. Deşi protejează contra efectelor clinice ale bolii lui Marek, ele nu previn suprainfecţia cu virusuri ale BM din teren.

În ţara noastră vaccinarea contra bolii lui Marek a fost introdusă încă din anul 1972, fiind utilizat cu rezultate bune **Marekromvac**, vaccin viu, celular, tulpina HVT-FC_{126}. De necesitate, în ţara noastră s-a aplicat limitat şi vaccinul liofilizat (**Mareklioromvac**), precum şi vaccinul **Marekbivac**- vaccin celular, bivalent, preparat din tulpinile HVT-FC_{126} şi SB_1.

În prezent, în ţara noastră se utilizează vaccinul **Romaris-Marekromvac**, vaccin viu, celular, bivalent, preparat cu tulpinile serotipului 3 (HVT-FC_{126}) şi serotipului 1 (Rispens-Cl_4/93).

Deşi în decursul timpului vaccinurile contra BM, produse în România, au dat, în general, rezultate bune, dacă virusurile din teren continuă să devină tot mai patogene, vor fi necesare noi vaccinuri, mai eficiente, care pot rezulta numai printr-o cunoaştere mai bună a tulpinilor de virus care circulă în teren şi a sistemului imun al păsărilor. Probabil că, în viitor, se vor realiza succese şi în obţinerea liniilor de păsări rezistente genetic la BM, pentru prevenirea pierderilor economice semnificative, datorate acestei boli.

În ultimii ani, alături de vaccinurile fabricate în România, au pătruns pe piaţa românească şi au fost omologate şi o diversitate de vaccinuri contra BM din import, care, împreună cu vaccinurile româneşti se constituie într-o paletă foarte largă de vaccinuri omologate, omoloage sau heteroloage, celulare sau acelulare, monovalente, bivalente sau trivalente, dar toate având în comun următoarele caracteristici: sunt constituite din germeni vii şi se administrează s.c. în prima zi de viaţă, protejând faţă de infecţia letală cu virusurile sălbatice din teren prin mecanismul imunologic al aşa-zisului „drept al primului ocupant".

În conformitate cu *Programul de supraveghere, profilaxie, de prevenire a transmiterii de boli de la animale la om şi de protecţie a mediului*, elaborat de ANSV, pentru boala lui Marek (lista B – OIE), vaccinarea contra BM este obligatorie la vârsta de o zi, la toate efectivele de găini (reproducţie rase grele şi rase uşoare, găini pentru producţia de ouă), cu excepţia puilor de carne.

Măsurile profilactice nespecifice, în cazul BM, trebuie să joace un rol de seamă în efectivele comerciale (deşi uneori sunt neglijate). Respectarea programelor de populare şi depopulare (totul plin-totul gol), dezinfecţia riguroasă şi repetată, respectarea cu strictețe a principiilor de igienă pentru toate categoriile de păsări (temperatura, ventilaţia, calitatea apei şi a furajelor), sunt de o importanţă covârşitoare pentru păstrarea stării de sănătate şi confort, influenţând rezistenţa generală a păsărilor nu numai faţă de BM, ci şi faţă de orice altă infecţie.

Bibliografie

1. Biggs, P.M. (1961), *Br. Vet. J.* 117, 326
2. Biggs, P.M. (1967), *Vet. Rec*. 81, 583
3. Bülow, V.V., Biggs, P.M. (1975), *Avian Pathol*., 6, 395
4. Bülow, V.V. (1985), *Zootecnica International* , 7, 34
5. Calnek, B.W. (1987), *Avian Immunology Basis and Practice* - vol. II, 57
6. Calnek, B.W. (1992), *British Poultry Science*, 33, 3
7. Calnek, B.W. (1997), *Diseases of Poultry*, 10th ed. Iowa State University Pres.
8. Cauchy, L. (1974), *Viral Immunodiagnosis*, Academic Press, New York
9. Chang, J.D.T., Eidson, C.S., Kleven, S.H. (1985), *Poult. Sci*., 64, 78
10. Churchill, A.E., Biggs, P.M. (1968), *J. Natl. Cancer Inst*., 41, 951

11. Churchill, A.E., Payne, L.N., Chubb, R.C. (1969), *Nature* 221, 744
12. Courbet, F. (1997), *Supplement World Poultry,* 32
13. Fabricant, C.G., Haijar, D.P., Minik, C.R., Fabricant, J. (1981), *Am. J. Path* , 105, 176
14. Hlozanek, I., Jurajda, V., Benda, V. (1977), *Avian Pathol*., 6, 241
15. Jungherr, E.L., Hughes, W.F. (1965), *Diseases of Poultry.* 5th ed. Iowa State University Press
16. Kawamura, H., King, Jr., D.J. (1969), Avian Dis., 13, 853
17. Livoschenko, E P. (2000), *6th International Simposium on Marek' Disease* 20-23 August
18. Moriguchi, R., Oshima, M., Mori, F., Umezawa, I., Itakura, C. (1989), *Advances in Marek's Disease Research* – Osaka
19. Nazerian, K. (1971), *J. Natl. Cancer Inst*., 560, 375
20. Okazaki, W., Purcase, H.G., Burmester, B.R. (1970), *Avian Dis*. 14, 413
21. Paul, I. (1982), *Diagnostic morfopatologic veterinar*, Ed. Ceres, Bucureşti
22. Payne, L.N. (1985), *Historical review- Marek's Disease*. Martinus Nijhoff, Boston
23. Payne, L.N., Biggs, P.M. (1967), *J. Natl. Cancer Inst*., 39, 281
24. Payne, L.N. (1997), *Supplement of World Poultry*
25. Pătraşcu, I.V., Surdan, Cecilia, Tuschak, N., Cristescu, P., Seiciu, Elena., May, I., Iorga D. (1969), *Lucr. I.C.V.B. – Pasteur,* VI, 161
26. Pătraşcu, I.V., Calnek, B.W., Smith, M.V. (1972), *Avian Dis*., 16, 86
27. Powell, P.C., Hartley, K.J., Mustill, B.M., Rennie, M. (1983), *Oncodev. Biol. Med*., 4, 261
28. Purchase, H.G. (1985), *Marek's Disease*. Martinus Nijhoff, Boston
29. Rispens, B.H., Vlaten, H.J. Van, Mastenbrock, N., Mass, H.J.L., Schat, K.A. (1972), *Avian Dis.*,16, 108
30. Schat, K.A. (1987), *Cancer Surveys*, 6, 1
31. Schat, K.A., Calnek, B.W. (1978), *J. Natl. Cancer Inst*., 60, 1075
32. Scholten, R., Hilgers, L.A.Th., Jeurissen, S.H.M., Weststrate, M.W. (1990), *J. Viral Methods,* 27, 221
33. Sharma, J.M., Burmester, B.R. (1982), *Avian Dis*., 26, 134
34. Silva, R. F. (1992), *Avian Dis*., 36, 521
35. Spencer, J.L., Calnek, B.W. (1970), *Am. J. Vet. Res*., 31, 345
36. Ştiube, P.S. Coman, D., Mihăilescu, V., Stănescu, E., Casandru, F., Mielcescu, R., Pârvulescu, M. (1987), *Lucr. I.C.V.B.-Pasteur*, VI
37. Ştiube Groza, P. (1997), *Modificări morfopatologice ale măduvei osoase în boala lui Marek* – Lucrare de diplomă
38. Venugopal, K., Payne, L.N. (1995), *Avian Pathol.,* 24, 597
39. Witter, R.L., Burgoyne, G.H., Burmester, B.R. (1968), *Avian Dis.,* 12, 522
40. Witter, R.L., Solomon, J.J., Burgoyne, G.H. (1969), *Avian Dis*., 13, 171
41. Witter, R.L. (1983), *Avian Dis*., 27, 113
42. Witter, R.L. (1985), *Marek's Disease*, Martinus Nijhoff, Boston
43. *** (2002), ICTV, http://life.bio2.columbia.edu/Ictv/fs_herpe.htm (accesat 02.2004)

Cap. 6 Infecțiile produse de virusuri din fam. Papillomaviridae

Gh. Răpuntean

Considerații generale privind etiologia papilomatozelor

Sunt boli infecțioase, sporadico-enzootice, cu evoluție cronică, de tip oncogen, manifestate anatomoclinic prin apariția de papiloame, de forme și mărimi variabile, localizate în diferite regiuni corporale, mai rar generalizate.

*Există un număr relativ mare de specii, tipuri și subtipuri de virusuri, adaptate la diverse specii de animale sau om, toate făcând parte din genul **Papillomavirus**, unicul gen al fam. **Papillomaviridae** (tabelul 1).*

Tabelul 1

Speciile/tipurile de papilomaviride (28)

Familia	Genul	Specii / tipuri
Papillomaviridae	Papillomavirus	*Avian papillomavirus fpv-l*
		Bovine papillomavirus tipurile 1, 2, 3, 4, 5 și 6
		Canine oral papillomavirus
		Colobus monkey papillomavirus tipurile 1 și 2
		Common chimpanzee papillomavirus 1
		Cottontail rabbit papillomavirus
		Deer papillomavirus
		European elk papillomavirus
		Feline papillomavirus
		Hamster papovavirus
		Macaca fascicularis papillomavirus
		Monkey B-lymphotropic papovavirus
		Monkey papillomavirus
		Multimammate rat papillomavirus
		Old World harvest mouse papillomavirus
		Ovine papillomavirus tipurile 1 și 2
		Phocoena spinipinnis papillomavirus
		Pygmy chimpanzee papillomavirus
		Rabbit oral papillomavirus
		Reindeer papillomavirus
		Rhesus monkey papillomavirus
		Trichosurus vulpecula papillomavirus
		Human papillomavirus 82 de genotipuri

*Sursele bibliografice, chiar cele recente, nu sunt unanime în aprecierea numărului de tipuri de papilomavirusuri (PV) patogene pentru fiecare specie de animale. Numărul acestora și tipul leziunilor produse, după **Webster** și **Granoff** (23) sunt redate în tabelul 2.*

Tabelul 2

Specii de animale afectate de papilomavirusuri şi tipuri lezionale

Gazda	Leziunile
vite (6 tipuri)	fibropapiloame, papiloame
căprioară (6 tipuri)	fibropapiloame, papiloame, fibroame
cai (2 tipuri)	papiloame
iepuri (2 tipuri)	papiloame
câini (1 tip)	papiloame
rozătoare (1 tip)	keratocarcinoame, papiloame
păsări (2 tipuri)	papiloame

*Virusurile **Papilloma** sunt virusuri ADN dublu catenare, cu greutate moleculară de 5 x 10^6 Dal. Au dimensiuni de 45-55 nm, capsidă cu simetrie icosaedrică, constituită din 72 capsomere. Sunt lipsite de pericapsidă, dar posedă proprietăţi hemaglutinante.*

Se cultivă pe ouă embrionate, culturi celulare şi pe organismul unor animale de experienţă. Replicarea lor se face exclusiv intranuclear şi se desfăşoară după un mecanism comun cu celelalte virusuri ADN d. c. şi cuprinde următoarele etape:

- transcrierea ADN cu ajutorul polimerazei II a gazdei, în ARN cu mesaj policistronic;

- clivajul ARN primar în ARN m şi traducerea proteinelor timpurii;

- replicarea ADN genomic şi sinteza pe aceste matriţe a ARN m care codifică proteinele tardive, inclusiv cele structurale (2).

***Rezistenţă.** În general sunt virusuri cu o rezistenţă ridicată la factorii de mediu, rezistând de la câteva săptămâni, la câteva luni, mai ales dacă sunt înglobate în ţesuturi (13). Se distrug în mai puţin de 10 minute la 100^0C, dar la 56^0C rezistă 1 oră. Temperaturile scăzute le conservă perioade lungi de timp. Sunt rezistente la eter şi cloroform, cât şi la pH în intervalul 4 la 9. Sunt distruse de razele UV şi dezinfectantele obişnuite.*

*Evantaiul speciilor de animale receptive la virusurile **Papilloma** este mult mai larg decât cel menţionat în tabelele 1 şi 2 şi încă nu este complet cunoscut.*

În general există o anumită specificitate de specie, dar care nu pare a fi foarte strictă, atunci când este vorba doar de specii de animale apropiate în scara zoologică.

Animalele tinere, cu deficite imune, sunt mai predispuse la boală.

În urma multiplicării la speciile receptive, se produc papiloame care sunt infecţii cronice latente. Unele tulpini au proprietăţi oncogene şi transformante, adesea la gazde diferite de cele naturale. Toate virusurile PV, umane şi animale, prezintă o succesiune similară în organizarea genomică (23).

Papilomavirusurile induc neoplasme benigne care regresează spontan şi, din acest motiv, prezintă de regulă un pericol redus deşi, au fost descrise şi cazuri cu evoluţii letale, în special la animale sălbatice imunocompromise.

*Papiloamele induse de **Cottontail Rabbit Papillomavirus** şi **Bovine Papillomavirus 4** pot suferi transformarea malignă a celulelor scvamoase, cu producerea de carcinoame. Aceste tumori sunt puternic invazive şi pot metastaza în pulmoni şi limfonoduri provocând moartea gazdei. Capacitatea de a induce transformarea carcinomatoasă este un proces multifactorial, în care papilomavirusurile sunt aparent necesare, însă probabil nu suficient pentru transformarea malignă.*

Istoric

*Negi sau papiloame au fost recunoscute la animale cu multe secole în urmă. Un "înjunghiator" (stablemaster) din califatul de Bagdad, descrie papiloame în secolul IX AD. O implicare virală în producerea papiloamelor a fost demonstrată încă din 1907, când **Ciuffo** arată că filtratele sterile erau capabile să transmită papiloame între oameni, iar papiloamele bovine au fost recunoscute a fi contagioase. În 1909 naturalistul **Ernest Seton** descrie papiloamele la iepurii sălbatici, aceasta constituind prima lucrare ştiinţifică documentată în acest domeniu. În 1933, **Richard Shope** izolează papilomavirusul iepurelui (**Cottontail Rabbit Papillomavirus – CRPV**) sau **papilomavirusul Shope**. În 1935, **Peyton Rous** observă că papiloamele benigne ale iepurelui, ocazional progresează în carcinoame, atrăgând atenţia asupra implicării virusurilor în cancer.*

Etiologie

*Virusurile care produc papilomatozele la om şi animale sunt încadrate în familia **Papillomaviridae,** genul **Papillomavirus.** Sunt descrise un număr de 20 de tipuri adaptate la gazde diferite. În cadrul unor specii se diferenţiază subtipuri notate cu cifre arabe şi litere. Specia tip este **virusul papilomului Shope la iepure** (**Cottontail rabitt**).*

Receptivitate

Virusurile din această familie, respectiv gen, afectează numeroase specii de animale: bovine, canide, ovine, ecvine, cervide, elani, iepuri, hamsteri, şobolani, foci, cimpanzei şi alte specii de maimuţe, şopârle, broaşte ţestoase. Omul este, de asemenea, receptiv. Se poate spune că fiecare virus are o gazdă proprie, existând o electivitate de specie. Animalele tinere, cu deficite imune sunt mai predispuse la boală (27).

Gazde receptive

PV infectează un număr mare de vertebrate, fiind prevalente la mamifere, deşi au fost descrise infecţii şi la păsări (tabelul 1) (din Webster şi Granoff).

PV induc neoplasme benigne care regresează spontan şi din acest motiv prezintă puţin pericol pentru gazdă, deşi severe izbucniri de papiloame la animale imunocompromise pot să conducă la moarte în sălbăticie.

6.1. PAPILOMATOZA BOVINĂ

Papilomatoza bovină (PB) este o boală infecţioasă sporadico-endemică, cu evoluţie benignă, ce afectează bovinele de diferite vârste, mai frecvent pe cele între 3 luni şi 3 ani, manifestată clinic prin procese papilomatoase, localizate pe piele sau mucoase, care uneori se pot generaliza.

Istoric

Transmisibilitatea bolii a fost demonstrată de **Lübke** în 1892 şi apoi de **Royere**, în 1902. Descrierea clinică a bolii a fost făcută de **Wirsching (1913).** Alte date mai semnificative sunt evidenţierea anticorpilor (**Rosenberger şi col. 1959**) şi evidenţierea electronomicroscopică a agentului etiologic (**Levy şi col. 1963**).

Răspândire geografică

PB pare a fi răspândită pe tot globul, dar este mai frecvent întâlnită în ţările de pe continentele european, american şi asiatic. La noi în ţară boala evoluează de o manieră sporadică, fiind descrisă de mai mulţi autori. Papilomavirusurile sunt larg răspândite în populaţia de bovine, acestea reprezentând atât sursă, cât şi rezervor natural de infecţie. Diverse obiecte contaminate cum sunt lanţurile, căpestrele, diverse frânghii ce servesc la legare şi alte ustensile sau instrumente pot crea porţi de intrare şi transmite virusul (13).

Etiologie

Particulele virale mature au dimensiuni de 50-55 nm, simetrie icosaedrică şi 272 de capsomere aranjate asimetric. Genomul este constituit din ADN d.c. cu o g.m. de 3-5x10^6 Dal. Nu are înveliş pericapsidal, dar are însuşiri hemaglutinante.

Comitetul Internaţional de Taxonomie Virală recunoaşte existenţa a 6 tipuri ale virusului papilomatozei bovine (VPB).

Cultivarea se face pe diferite substraturi celulare, ouă embrionate şi pe animale de experienţă. În culturile celulare (fibroblaşti de pui, celule epiteliale de conjunctivă, celule miocardice fetale bovine), virusul se multiplică şi produce efect citopatic, fiind caracteristică transformarea celulelor epiteliale conjunctivale în celule de tip fibroblastic. În cazul ouălor embrionate, s-a reuşit efectuarea de pasaje în serie pe membrana corioalantoidă, ceea ce îi conservă şi însuşirile hemaglutinante.

Rezistenţa virusului se corelează cu natura factorilor fizici sau chimici care acţionează. În general supravieţuieşte săptămâni sau luni de zile (13). Temperatura scăzută îi conservă infectivitatea perioade îndelungate de timp. La 56^{0}C rezistă cca. 6 ore, iar la 100^{0}C este inactivat în mai puţin de 10 minute. În ser fiziologic glicerinat îşi conservă însuşirile biologice peste 4 ani. Este distrus de radiaţiile UV şi

dezinfectantele obişnuite (sodă caustică, formol, fenol).

Antigenic, în cadrul VPB există o anumită variabilitate, fiind descrise din acest punct de vedere 2 subgrupe, fiecare cu câte 3 subtipuri: subgrupa A cu subtipurile VPB-1, VPB-2 şi VPB-5, care produc fibropapiloamele şi subgrupa B cu subtipurile VPB-3, VPB-4 şi VPB-6 care cauzează papiloamele epiteliale. Tipurile de virus par să fie distincte antigenic întrucât imunitatea instalată faţă de un tip nu conferă rezistenţă faţă de alte tipuri (11).

Răspunsul imun nu este complet elucidat. Papiloamele persistă perioade variabile de timp. Când regresează spontan produc imunizarea gazdei la reinfecţia cu acelaşi tip de virus. Regresia unui singur papilom provoacă regresia treptată şi a celorlalte papiloame, indicând că răspunsul imun este sistemic. Nivelul anticorpilor neutralizanţi pare a fi corelat cu regresia leziunilor şi cu protecţia împotriva reinfecţiei (11).

Papiloamele ce regresează conţin un infiltrat de celule mononucleare. Se sugerează că răspunsul imun mediat celular este principalul factor al procesului de regresie. În unele cazuri s-a demonstrat existenţa şi a unui răspuns imun primar tipic, care se produce cu dezvoltare de IgG în timpul a 6 săptămâni (23).

Patogeneză

Virusul pătruns în organism, prin leziuni cutanate, se multiplică iniţial în celulele epiteliale locale. Acidul nucleic viral se integrează în genomul celular inducând proliferarea de tip tumoral a celulelor epiteliale şi conjunctive. Proliferarea de tip fibroblastic nu are loc imediat după integrarea genomului viral în genomul celulei gazdă, ci după o perioadă de acalmie, procesul fiind însoţit de keratinizarea proceselor tumorale (14).

Fibropapiloamele produse de tipurile 1, 2 şi 5, au o parte centrală fibroasă, învelită de un strat de o grosime variabilă, format din celule epiteliale scvamoase, care la exterior sunt hiperkeratinizate. În contrast, tipurile 3, 4 şi 6 produc leziuni epiteliale fără proliferare fibroblastică. În general, fibropapiloamele persistă timp de 4-6 luni, înainte de a regresa spontan, cu menţiunea că regresia se poate observa simultan la mai multe papiloame.

Stadiul progresiv se caracterizează prin hiperplazie şi activitate mitotică ridicată a celulelor din stratul bazal al epidermei. Stadiul regresiv (120 de zile mai târziu) este caracterizat de infiltrarea stratului papilar cu celule mononucleare (CD^{3+} şi macrofage), subţierea stratului spinos şi masive hialinizări ale colagenului din derm. Prin examen imunohistochimic se evidenţiază multe celule în ciclul mitotic, cu observarea virusului în aceste leziuni. În unele celule din stratul spinos se observă virusuri înmugurite (4).

VPB-4 induce producerea de papiloame în corelaţie cu o anumită alimentaţie. S-a observat că papiloamele deveneau maligne numai în zonele în care vitele era hrănite sau păşunau pe terenuri cu ferigă (bracken fern). Feriga conţine agenţi radiomimetici şi imunosuopresivi, însă numai când creşte în anumite regiuni geografice. Se menţionează că numai în aceste zone cu ferigi poate să apară sinergismul cu VPB-4 în producerea transformării maligne (11, 23). Ingestia de ferigi (*Pteridium aquilinum*) are o contribuţie majoră în tranziţia de la papiloame benigne la carcinoame invazive în tubul digestiv – în cazul tipului 4, sau vezica urinară, în cazul tipului 2 (11).

Transmiterea de la vite la oameni a fost suspectată în baza incidenţei ridicate a papiloamelor la măcelari. Totuşi, virusul izolat de la aceşti oameni nu pare a avea nici o relaţie cu nici unul din virusurile bovine (11). Se menţionează că nu toate vitele purtătoare de virus prezintă şi papiloame (13).

Tabloul anatomoclinic

Sunt mai susceptibili la boală viţeii până la vârsta de 2 ani, rareori se constată îmbolnăviri peste această vârstă. Virusurile pătrund în organism la nivelul unor leziuni cutanate. Este posibilă şi transmiterea sexuală. Perioada de incubaţie variază în limite largi. În infecţia experimentală aceasta este cuprinsă între 30 zile şi 10 săptămâni, iar în cea naturală, între 1-6 luni. Boala este mai frecvent întâlnită la vitele menţinute în stabulaţie decât la cele care păşunează.

Fibropapiloamele pot să fie iniţial singulare, dar cu tendinţă de proliferare, de dimensiuni mici, de câţiva milimetri, dar cresc cu timpul în dimensiuni, ajungând la ordinul centimetrilor. În stadiul incipient ele apar sub forma unor proeminenţe sferoide, ovale, netede sau neregulate. Pot să fie sesile sau pedunculate, cu suprafaţa uscată, cornoasă, de culoare cenuşie. Pe secţiune au o consistenţă fibroasă, uneori cu serozităţi gelatinoase. Treptat cresc în dimensiuni (lăţime şi înălţime), au aspecte variabile, cel mai adesea neregulate (lobate, fungiforme sau verucate).

Localizarea lor este variabilă, iar numărul, de asemenea, de la câteva, până la ordinul sutelor. Între mărime şi număr există o corelaţie: cu cât numărul lor este mai mare, cu atât dimensiunile sunt mai mici. Cele singulare au dimensiuni mari şi greutate chiar de ordinul kilogramelor (14). Datorită eventualelor traumatisme, unele papiloame pot sângera şi se produc complicaţii cu floră bacteriană, îndeosebi piogenă.

Se descriu următoarele forme clinice:

Forma cutanată (papilomatoza cutanată). Se caracterizează prin apariţia de papiloame pe cap (pleoape, obraji, baza urechilor, bot), pe gât, subabdominal, laturile toracelui, pe membre inclusiv în zona interdigitală (19). Datorită creşterii în volum şi localizării, pot determina apariţia unor tulburări secundare: jenă în vedere, şchiopături, leziuni cutanate. În cazul unor localizări pe mucoasele interne, pot să apară disfagii, tulburări ale motilităţii prestomacelor, tulburări neurovegetative prin compresiune sau altele. Tumorile persistă perioade lungi de timp. Dacă nu se complică pot să regreseze spontan în 6 - 18 luni (1).

Forma mamară (papilomatoza ugerului). Papiloamele pot fi localizate numai pe mamelă sau evoluează concomitent cu celelalte forme. Formaţiunile papilomatoase sunt localizate pe mameloane, pielea intermamelonară, uneori chiar pe canalul galactofor. În funcţie de număr şi de localizare, determină dificultăţi de muls şi predispun la producerea unor mamite. Traumatizarea lor în timpul mulsului poate induce o accelerare a evoluţiei lor.

Forma genitală (papilomatoza genitală). Se întâlneşte atât la tauri, cât şi la vaci. Papiloamele pot să apară pe piele sau mucoasa penisului, pe pielea vulvară sau mucoasa genitală. Formaţiunile localizate pe mucoase sângerează foarte uşor. În toate formele evoluţia este benignă. După un timp papiloamele se usucă, cad şi se produce vindecarea. Evoluţia se poate agrava în cazul producerii unor complicaţii, când sângerează, devin purulente sau ulcerează.

Diagnostic

În formele externe, diagnosticul se precizează uşor, pe baza aspectelor anatomoclinice. Stabilirea naturii virale şi a tipurilor de virus se face numai prin investigaţii de laborator.

Examenul virusologic. Se urmăreşte izolarea virusurilor pe culturi celulare, îndeosebi celule diploide conjunctivale de bovine. Consecutiv multiplicării virusului se observă transformarea celulelor care, din aspect poligonal, devin alungite, fusiforme, cu dezvoltare stratificată (14). La microscopia electronică se pot evidenţia particule virale.

Examenul histopatologic. Se evidenţiază o hiperplazie conjunctivală de tip colagenos, cu un epiteliu care suferă un proces de cornificare exagerată. Papilele corionului apar masiv proliferate, cu infiltraţii fibroblastice şi limfoplasmocitare. În stratul spinos sunt dominante celule degenerate, cu vacuole citoplasmatice şi incluzii intranucleare. Stratul cornos apare intens hiperkeratinizat (14, 15).

Celulele suprabazale ale straturilor spinos şi granular nu se mai divid şi modificările suferite ulterior includ keratinizări progresive şi enucleere. În fazele timpurii ale multiplicării virale este indusă hiperplazia celulară, ca rezultat al creşterii diviziunii celulelor bazale şi întârzierea maturării keratinocitelor din stratul spinos (acantoză). Masele celulare fuzionează în numeroasele extensii papilare şi conţin multe celule cu citoplasma clară. În fazele tardive sunt detectate particule virale, mai întâi în celulele stratului spinos. Efectele citopatice specific virale sunt mai pronunţate în stratul granular. Particule virale sunt găsite în nuclei, frecvent organizate în mase paracristaline.

Fibropapiloamele arată o marcantă proliferare a fibroblastelor în interiorul unor matrice dense de colagen. Fibroplazia apare în prima săptămână după infecţie, în timp ce hiperplazia epiteliului nu devine vizibilă înainte de 4-6 săptămâni (23).

Examenul imunologic. Se pot efectua teste de evidenţiere a răspunsului imun mediat umoral, prin detectarea anticorpilor neutralizanţi, sau pentru evidenţierea răspunsului mediat celular.

Tratament

Se apelează la tratament chirurgical, de extirpare a papiloamelor, uneori şi cu o parte din ţesuturile înconjurătoare. Se poate proceda la cauterizări chimice folosind acizi (sulfuric, azotic, clorhidric, acetic) sau diferite substanţe chimice (azotat de argint, azotat de plumb, biclorură de mercur şi altele). Rezultatele obţinute sunt variabile, înregistrându-se uneori recidive.

Imunoterapia se bazează pe administrarea unor triturate de papiloame. În unele cazuri s-a înregistrat regresia papiloamelor şi chiar vindecarea totală. Preparatele utilizate sunt fenolate, formolate sau glicerinate şi se administrează s.c. în mai multe reprize (1, 12, 14, 18). Conform unor autori slovaci, tratamentele făcute cu un vaccin autogen (două administrări a 5 ml la 10 zile interval), a determinat vindecări în 93,5% din cazuri (8). Alţi autori subliniază că vaccinarea induce imunizare, dar nu are valoare terapeutică (13).

Profilaxie şi combatere

Vaccinări profilactice s-au efectuat cu preparate comerciale formolizate, obţinute din omogenizate de fibropapiloame bovine, care se aplică intradermic în două reprize (12, 23). La animalele vaccinate se constată o incidenţă scăzută a papiloamelor şi rezistenţa lor la inoculări experimentale, efectuate intradermic sau prin scarificare (23). Vaccinarea cu capside proteice, obţinute prin tehnologia ADN recombinat, a dat rezultate încurajatoare, însă vaccinurile trebuie să conţină multiple sorturi proteice din diverse tipuri de virus, deoarece nu există imunitate încrucişată (11).

Combaterea se bazează pe identificarea şi izolarea animalelor bolnave, tratarea lor, cu dezinfecţia corespunzătoare a adăposturilor şi distrugerea surselor secundare de infecţie. Dezinfecţia acelor, a instrumentarului, inclusiv a celui de tatuaj şi excluderea producerii de leziuni cutanate, reduce mult riscul transmiterii virusului (13).

6.2. PAPILOMATOZA CABALINELOR

Boala este produsă de un virus propriu (VPE-1) şi de unele tipuri bovine (VPB-1 şi VPB-2), infecţia putând reprodusă şi experimental. Îmbolnăvirile se înregistrează mai frecvent la tineretul în vârstă de peste 2-3 ani. Transmiterea infecţiei se realizează prin contact direct şi este favorizată de supraaglomerarea din adăposturi şi prezenţa de microleziuni cutanate, cauzate în special prin ţesălat (15). Au şi fost raportate cazuri de papilomatoză congenitală (11).

Clinic, boala are evoluţie cronică, benignă şi evoluează sub una din următoarele forme:

Papilomatoza cutanată. Se constată apariţia de papiloame în zonele cu piele fină: pleoape, buze, nas, faţa internă a urechilor, faţa internă a coapselor, jarete, glanda mamară şi organele genitale. Numărul papiloamelor este variabil, uneori de câteva sute, extinse mai accentuat pe anumite zone anatomice, uneori pe întreaga suprafaţa a corpului. Dimensiunile sunt variabile, de la 1 cm până la mai mulţi centimetri, având aspectul unor tumorete mici, rotunde, turtite sau ascuţite, izolate sau confluente, pediculate sau cu bază largă de prindere, dispuse izolat sau în şiruri. Suprafaţa este cornoasă (keratinoasă). Datorită pruritului, animalele au tendinţa de a se scărpina, ceea ce determină adesea sângerarea leziunilor (21). Unele papiloame (mai ales cele din regiunea organelor genitale) pot avea dimensiuni mari, voluminoase.

La cele mai multe cazuri, în decurs de 1-9 luni (în medie 3-4 luni), tumorile regresează până la dispariţie, fără să rămână leziuni. Dacă îndepărtarea papiloamelor se face chirurgical rămân cicatrici.

Fibropapilomul interdigital. Se caracterizează prin apariţia de proliferări rotunde, localizate pe pielea chişiţei, bulbii călcâielor şi dermul furcuţei (15).

Sarcoidoza. Este produsă de papilomavirusuri bovine (VPB-3, VPB-1 şi VPB-2). Evoluează ca o tumoare cutanată de natură fibroblastică, localizată frecvent la nivelul

membrelor, capului şi gâtului şi mai rar cu extindere în alte regiuni corporale. Nu pare să se transmită de la cai bolnavi la cai sănătoşi prin contact direct (11). Se pot distinge 5 tipuri clinice:

1. ***tipul verucos***: se caracterizează prin formarea de noduli sau de plăci keratinizate cu tendinţă de generalizare şi creştere lentă;
2. ***tipul fibroblastic***: evoluează cu noduli fermi intradermici, rotunjiţi, cu epidermul conservat, dar subţiat, cu creştere rapidă şi tendinţă la ulcerare;
3. ***tipul mixt***: prezintă modificările descrise atât la la tipul 1 cât şi la tipul 2;
4. ***tipul ocult***: se manifestă prin îngroşări ale pielii, suprafeţele afectate fiind înconjurate de zone de alopecie;
5. ***tipul nodular***: evoluează prin constituirea de noduli subcutanaţi (pielea este aparent normală), localizaţi preponderent în regiunea periorbitală (11).

Diagnostic

Se stabileşte pe baza aspectelor clinice. Clarificarea etiologică se poate face numai prin examene de laborator (vezi papilomatoza bovină). Prin examen histopatologic se poate preciza tipul leziunilor.

Tratament

Se intervine chirurgical, diferenţiat în funcţie de localizarea şi extinderea papiloamelor. Se poate aplica şi vaccinoterapia, folosind vaccinuri preparate din triturate de papiloame, suspensia obţinută fiind tratată cu eter (15) sau de alţi agenţi inactivanţi. Stimularea răspunsului imun mediat celular, prin injectarea de substanţe cu rol de imunorestauratori, determină grăbirea procesului de vindecare. S-a constatat regresia sarcoidelor oculare după injectarea de BCG (bacilul micobacterian Calmette-Guerin) (11).

Combatere

Animalele bolnave se izolează şi se tratează. Se îmbunătăţesc condiţiile de igienă, se vor utiliza ustensile de pansaj individuale (pot fi folosite la alte animale numai după spălare şi dezinfecţie). Se va evita, pe cât este posibil, producerea de leziuni cutanate.

6.3. PAPILOMATOZA IEPURILOR

Papiloamele cutanate ale iepurelui şi diferitele carcinoame induse de papilomavirusuri se cunosc de mult timp. Cele mai multe cercetări au vizat intervenţia papilomavirusului „cottontail rabbit" (PVCR). Shope (1931) demonstrează primul model al carcinogenezei virale la mamifere, prin observaţiile şi experienţele efectuate pe iepuri (20). Tumorile descrise erau clasificate ca fibroame şi au primit denumirea de „Shope fibromas" (26). Virusul fibromului Shope nu se transmite la om, chiar când se mânuiesc carcasele de iepuri bolnavi sau în urma consumului (26).

Răspândire geografică

Papilomatoza produsă de PVCR este endemică numai la iepurele cottontail (cottontail rabbit) din vestul mijlociu al Statelor Unite, chiar dacă gazda receptivă este mult mai larg răspândită. Virusul infectează în mod natural iepurii sălbatici (wild cottontail rabbit), însă poate produce leziuni proliferative şi la alte specii, cum sunt „jackrabbits" şi „snowshoe rabbits" (20). Prin infecţii experimentale s-a reuşit producerea de papiloame benigne şi la iepurii domestici. Datorită diferenţelor genetice între iepurii sălbatici şi cei domestici, leziunile sunt strict neproductive la cei domestici. În plus, la aceştia, leziunile sunt mult mai slab progresive spre carcinoame.

Etiopatogeneză

PVCR induce producerea strictă de leziuni cutanate pe cap, ceafă, spete, abdomen şi faţa interioră a coapselor. Prin contact direct se transmite papilomatoza orală (la nivelul unor leziuni erozive), iar cea cutanată prin vectori hematofagi (ţânţari, ploşniţe şi căpuşe) (20, 24). Patru specii de ţânţari au fost identificate ca transmiţătoare: *Aedes aegypti, A. triseriatus, Anopheles qudrimaculatu* şi *Culex pipiens.* Dintre căpuşe intervin mai ales cele din genul

Haemophisalis (20). Ţânţarii ce s-au hrănit pe ţesuturi tumorale, au fost capabili să transmită virusul la iepurii susceptibili până la 5 săptămâni, jucând rol de transmiţători, atât biologici cât şi mecanici (24, 26). Structura genomului viral a fost stabilită de Giri şi col. (5). În citoplasma celulelor epidermice virusul induce formarea de incluzii mari, oxifile.

PVCR are un tropism restricţionat la epiteliul cutanat al iepurilor. La iepurele domestic, papilomatoza orală este produsă de un virus distinct de PVCR, ADN-ul viral poate fi detectat în ţesuturi clinic normale şi virusul adăpostit poate fi evidenţiat chiar în absenţa oricărui simptom clinic. La astfel de animale pot adesea să apară papiloame mai târziu, în timpul vieţii (23).

Infecţia necesită accesul direct al virusului la celulele bazale ale epiteliului, aşa cum se întâmplă în răniri, cât şi la celule aflate în diviziune care sunt numeroase în timpul procesului de vindecare.

Progresia spre malignitate, probabil, necesită multiple evenimente secundare care ţin de virus, gazdă şi factori externi şi care nu întotdeauna pot fi surprinşi (8, 23). Unele substanţe tumorigene ca metylcholanthrene cresc rata şi frecvenţa cu care PVCR determină leziuni ce progresează spre carcinoame.

Tabloul clinic

Se descrie o formă de papilomatoză cutanată, întâlnită la iepurele sălbatic (cottontail) şi o formă orală la iepurele domestic. Tumorile pot evolua benign sau malign, au caracter neoplazic progresiv, iar după un timp pot să regreseze (7, 16, 24, 25).

În **forma cutanată** se constată formarea de papiloame multiple, gri sau negre, de aspectul unor mase keratinizate. Au mărimea de 0,5 cm-1 cm diametru şi pot ajunge la mai mulţi centimetri în înălţime, rezultând "cornuri" cutanate. Carcinoamele au aspect crestat, fungoid, cu suprafaţa adesea erodată. Papiloamele se formează mai frecvent pe ceafă, spete şi abdomen (20).

În **forma orală (bucală),** ce apare la iepurii de casă, se constată apariţia unor tumori mici pe gingii şi pe faţă interioară a limbii, cu evoluţie benignă, fără tendinţă spre malignitate. Sunt mai sensibili iepurii tineri de 2-18 luni şi pe fond de imunosupresie (25, 26). Tumorile pot persista timp de mai multe luni.

Diagnostic

Se stabileşte pe baza aspectului clinic şi examenului histopatologic, fiind caracteristice leziunile scvamoase în papilomatoza cutanată şi incluziile intranucleare bazofile în celulele epiteliale în papilomatoza orală (24, 25, 26). Stabilirea tipului de virus se poate face prin examen virusologic.

Tratament

În funcţie de mărimea, localizarea şi extinderea papiloamelor se poate interveni chirurgical pentru înlăturarea lor.

Profilaxie şi combatere

Inocularea de omogenizate de papiloame autoloage este aplicată cu succes în regresia papiloamelor. Administrarea de retinoide aromatice inhibă dezvoltarea leziunilor. S-a demonstrat că, la 60% din iepurii trataţi, s-a constatat o regresie completă şi permanentă a tumorilor. O terapie fotodinamică folosind derivate hematoporfirinice (hematoporphyrin derivatine) s-a utilizat mai recent în tratarea tumorilor. Aceste substanţe sunt preferenţial reţinute de papiloame, comparativ cu ţesuturile normale şi sunt toxice pentru celule când sunt activate prin lumină. Expunerea la lumină albă conduce la regresia papiloamelor şi lipsa creşterii acestora pentru cel puţin 18 luni (23). În efectivele contaminate se vor efectua dezinfecţii şi dezinsecţii riguroase.

6.4. PAPILOMATOZA CANINĂ

Boala este produsă de un virus specific (*Canine oral papillomavirus*) (17) şi evoluează sub patru forme clinice:

Forma bucală. Se întâlneşte la câinii sub vârsta de 2 ani şi se manifestă prin apariţia de papiloame pe marginea buzelor sau în cavitatea bucală, pe mucoasele lingual, gingivală, palatină, faringiană şi laringiană. Iniţial, leziunile sunt netede, albicioase, uşor proeminente, dar în timp suprafaţa devine aspră cu aspect conopidiform. Numărul şi dimensiunile papiloamelor sunt variabile. În general, au tendinţă de creştere în decurs de 4-6 săptămâni. Când papiloamele sunt numeroase, animalele bolnave refuză hrana, prezintă salivaţie, slăbesc şi pot prezenta alte manifestări secundare, în funcţie de localizarea şi extinderea leziunilor (3).

Forma oculară. Apare la câinii între 6 săptămâni şi 4 ani, papiloamele fiind localizate dominant pe marginea pleoapelor, pe conjunctivă sau cornee, obişnuit unilateral. În funcţie de mărimea lor determină tulburări de vedere. Se pot produce complicaţii secundare cu diferite bacterii.

Forma cutanată. Se întâlneşte la câinii vârstnici, mai ales din rasele Cocker spaniol şi Kerry blue terrier. Boala se caracterizează prin apariţia pe pielea feţei, gâtului, membrelor posterioare, cozii, a unor formaţiuni solitare sau multiple, albicioase sau cenuşii cu dimensiuni de 0,5 cm, keratinizate (21).

Forma genitală. Se caracterizează prin apariţia de formaţiuni papilomatoase pe tegumentul penisului, către baza acestuia, având aspectul unor vegetaţii mici, roşii, moi, pediculate sau sesile, frecvent sângerânde. Câinii bolnavi prezintă o secreţie mucopurulentă sau sangvinolentă care se scurge permanent din furou. Din cauza iritaţiei continue, animalul are prurit şi se linge insistent. Prin tragerea penisului din furou, papiloamele se evidenţiază cu uşurinţă. Boala se transmite şi la femele în timpul împerecherii (3, 22).

Diagnostic

Se stabileşte prin examen clinic, iar natura leziunilor, prin examen histopatologic.

Tratament

În funcţie de localizarea papiloamelor, se procedează la extirparea lor chirurgicală şi cauterizarea plăgilor cu azotat de argint, acid azotic sau hidrat de sodiu. Se va institui un tratament igienico-dietetic, iar pentru prevenirea complicaţiilor se vor utiliza antibiotice (3, 22).

6.5. PAPILOMATOZELE ALTOR SPECII

La căprioare. Boala este produsă de 6 tipuri de virus (grupa IV) şi se constată fibropapiloame, papiloame şi fibroame. Virusurile menţionate induc primar un fibrom cu hiperplazie minimă a epiteliului cutanat (23).

La ovine. Boala este produsă de virusul specific, tipurile 1 şi 2 şi se manifestă prin apariţia de papiloame cu aspect de mase conopidiforme, relativ aplatizate, localizate pe pielea capului, a laturilor corpului sau a mamelei şi mameloanelor. Leziunile sunt mai bine exprimate la capră (21).

La păsări. Boala este produsă de două tipuri de virus, care produc papiloame la mai multe specii de păsări. La papagali şi canari, papiloamele sunt localizate în regiunea capului, pielea palpebrală, comisurile ciocului, în jurul uverturilor nazale; la sticleţi, cinteze şi unele păsări de apă, papiloamele sunt predominant localizate pe pielea picioarelor (21).

La şoareci. Se descrie aşa numitul "**papilom cutanat al şoarecilor**", caracterizat prin apariţia în straturile cutanate de la nivelul extremităţilor, cozii şi mai puţin în alte zone, a unor formaţiuni papilifere ce se vindecă spontan.

Sunt receptivi şoarecii indiferent de rasă şi vârstă. Tumorile au iniţial aspectul unor papule infiltrative edematoase, cu o uşoară depresiune centrală. După 2-3 zile încep procesele de cornificare a straturilor superficiale până în 14-16

zile, după care crusta se elimină, lăsând o zonă denudată care se vindecă în 30-35 zile. Formaţiunile apar ca proliferări neregulate, papiliforme, nedureroase, interesând uneori şi straturile mai profunde. Ele au dimensiuni variabile, de până la câţiva milimetri diametru (14).

Histopatologic, se constată prezenţa, în celulele epidermice, a unor incluzii polimorfe intracitoplasmatice, de mărimi apreciabile. Ele se evidenţiază numai până la 14 zile de la debutul bolii. În ţesuturile subcutanate apar numeroase fibroblaste, histiocite, polimorfonucleare şi rare plasmocite. La periferia papilomului se constată o vascularizaţie intensă (14).

La elefant. S-au descris leziuni papilomatoase cutanate la elefanţii captivi (*African elephantus*). Leziunile au aspectul unor formaţiuni nodulare, care pot să progreseze în largi fibroame nodulare sau să regreseze. Histologic, în stadiile timpurii de dezvoltare a tumorilor papilomatoase, s-a evidenţiat hiperplazia şi hipertrofia celulelor epiteliale, acestea conţinând incluzii intranucleare amfoterice. În leziunile mai vechi s-au observat fibroblaşti, colagen, infiltrat inflamator celular mixt, fără a se mai evidenţia incluzii. La examenul electronomicroscopic s-au evidenţiat particule virale, cu dimensiuni de 95-103 nm. La testul peroxidază-antiperoxidază nu s-au detectat antigene specifice papilomavirusurilor (6). Polipi au fost evidenţiaţi şi în tractusul urogenital (10).

La broaştele ţestoase. Îmbolnăviri au fost semnalate la ţestoasele boliviene, fără a se cunoaşte calea de transmitere. Papiloamele sunt frecvente la nivelul capului, iar la nivelul plastronului se manifestă prin leziuni ulcerative. Histopatologic, pe biopreparate din piele se constată hiperacantoză, iar prin microscopia electronică s-au evidenţiat particule virale în structuri paracristaline, cu diametru de 42 nm (9).

La şopârle. Au fost descrise papiloame la guşter (*Lacerta viridis*), transmiterea făcându-se prin muşcături în regiunea capului şi a cozii, în contextul comportamentului prenupţial. Foarte rar se constată apariţia de papiloame în alte regiuni corporale. Aspectul tumorilor este dens, au culoare cenuşie închisă spre negru, au dimensiuni variabile, de la 2 la 20 mm diametru. Histopatologic se observă hipertrofia nucleului cu hipercromatoză periferică şi incluzii intranucleare în celule epidermice (9).

La alte specii. Papiloame au mai fost descrise la elani (virusul papilomatozei elanilor), hamsteri (virusul papilomatozei hamsterilor), şobolani (virusul papilomatozei multimamate), foci (virusul papilomatozei focilor), cimpanzei (virusul 1 al cimpanzeilor), şi la maimuţele *Rhesus* (virusul papilomatozei *Rhesus*).

Bibliografie

1. Berrier, J. R. (2002), *Veterinarian's Corner*, 2, (4)
2. Cajal, N. (1990), *Tratat de virusologie medicală,* vol. I, Ed. Medicală, Bucureşti
3. Carnaţiu, E., Dabija, Gh., Stoenescu, D. (1982), *Patologie canină*, Ed. Ceres, Bucureşti
4. Emhmad, A.O., Levkut, M., Levkutova, M., Revajová, V., Ondrejka, R., Benišek, Z. (1997), *Acta Vet. Brno*, 66, 245
5. Giri, E. şi col. (1985), *Genomic structure of the cottontail rabbit (Shope) papillomavirus* , Proc. Natl. Acad. Sci., USA
6. Jacobson, E. R., Sunderberg, J. P., Gaskin, J. M., Kollias, G. V., O'Banion, M. K. (1986), *JAVMA*, 189(9), 1075
7. Kreider, J. W., Bartlett, G. L. (1981), *Adv. In Cancer Res*., 35, 81
8. Lešnik, F., Bireš, J., Suli, J. (2000), *Slovak Veterinary Journal*, 25, 1
9. Mader, D. R. (1996), *Reptile medicine and surgery,* W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA
10. Munson, L., Heuschele, W., O'Banion, M. K., Sunderberg, J. P., Oosterhuis, J. E. (1986), *JAVMA,* 189(9), 1190
11. Murphy, F. A., Gibbs, E. P., Horzinek, M. (1999), *Veterinary Virology*, 3rd ed., Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
12. Mateş, N., Baba, A. I., Răpuntean, Gh. (1997), *Lucr. Cong. VII-lea de Med. Vet*., Voineasa-Vâlcea, 22
13. Morter, R. L., Horstman, L. (1992), www.agcom. purdue.Edu/AgCom/Pubs/VY/VY-58.html
14. Oneţ, E. (1983), *Virusuri şi viroze animale*, vol. II, Ed. Dacia Cluj-Napoca
15. Perianu, T. (1997), *Bolile infecţioase ale animalelor,* vol. II, Ed. Fundaţiei Chemarea, Iaşi
16. Phelps, W. C. şi col. (1985), *Virology*, 146, 120
17. Quinn, P. J., Carter, M. E., Markey, B., Carter, G. R. (1994), *Clinical Veterinary Microbiology,* Wolfe Publishing. Printed in Spain by Grafos S.A. Sobre Arte Papel
18. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie Specială Veterinară*, Ed. Academic Pres, Cluj-Napoca
19. Rodriguez-Lainz, A., Melendez-Retamal, P., Hird, D. W., Read, D.H., Walker, R. L. (1999), *Preventive Veterinary Medicine*, 42, 87

20. Trenton, R. S. (1989-90), *Diseases in Laboratory Rabbits – Papillomatosis: in Pathology of Laboratory Animals*, http:// netvet. wustl. edu/ species/rabbits/rabbits.txt
21. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale*, Casa de Editură Dokia, Cluj-Napoca
22. Vlăduţiu, O. (1966), *Patologia chirurgicală a animalelor domestice*, vol. II, Ed. Academiei Române, Bucureşti
23. Webster, G. R., Granoff, A. (1994), *Encyclopedia of Virology,* vol. 2 şi 3, Academic Press Ltd., USA
24. Wilber, Lynne. (1999), *Papillomatosis – in Pathology of rabbit*, Depart. Vet. Pathol., Washinton D.C.
25. *** (2002), *Papilomatosis*, http://duke.usask.ca /misra/virologystud2002/rabbits/papillomatosis.htm
26. *** (1999), *Rabbit Fibromatosis,* Departament of Natural Tesources / www.michigan.gov /dnr /O
27. *** (1998), *Preventing Animal Warts*, Indiana Stat Board Health- Tech Bulletin RC4-11.98, www.state.in.us/boah
28. *** (2002), *Simplified ncbi taxonomy for viruses*, http:// gfc.nauta.it/ mm/ physiovirusestaxonomy.html

Cap. 7 Boli produse de virusuri din fam. Parvoviridae

M. Rămneanțu, V. Secașiu,
N. Păstârnac, R. Moga Mânzat

Generalități privind parvoviridele şi parvovirozele

R. Moga Mânzat

Fam. Parvoviridae *cuprinde un grup de virusuri de dimensiuni foarte mici (parvo - lat = mic), neanvelopate, care au genomul alcătuit din ADN monocatenar linear, de 5,2 Kb.*

Forma virionilor este sferică, cu simetrie icosaedrică, având diametrul de 25 nm.

Capsida este constituită din două proteine majore: VP_2, cu masa moleculară de 65000 şi VP_1, cu masa moleculară de 84000, la care se adaugă, în cazul virionului complet, o a treia proteină, numită VP_3.

Atât in vitro, cât şi in vivo, replicarea şi asamblarea virusurilor se produce în nucleul celulelor infectate.

Parvovirusurile se caracterizează printr-o rezistență relativ mare, față de majoritatea agenților fizici şi chimici şi printr-o bună conservabilitate în mediul ambiant.

Virusurile din fam. ***Parvoviridae*** *afectează un spectru relativ restrâns de specii de animale receptive, dintre care unele produc boli primare, bine definite nosologic, iar altele au fost izolate de la diverse specii de animale şi om, fără a se cunoaşte prea bine, deocamdată, care sunt implicațiile lor patologice.*

Pe baza compoziției lor chimice, a structurii antigenice şi a patogenității, virusurile din fam. ***Parvoviridae*** *au fost clasificate în* ***două subfamilii****:* ***Parvovirinae****, cu 5 genuri şi* ***Densovirinae****, cu 4 genuri.*

Dintre acestea, pentru patologia veterinară sunt importante virusurile cuprinse în subfam. Parvovirinae (tabelul 1).

Tabelul 1

Clasificarea şi implicațiile patologice ale virusurilor din fam. *Parvoviridae* – subfam. *Parvovirinae*, patogene pentru animale

Genul	Specia /tipul de virus	Animale receptive	Entități nosologice (boli)
Parvovirus	*Canine minute virus (Virusul parvo canin 1)*	canide	infecții respiratorii şi avorturi
	Canine parvovirus (Virusul parvo canin 2)	canide	***parvoviroza canină (gastroenterita virală a câinelui***)
	Feline panleucopenia virus	feline	***panleucopenia infecțioasă a felinelor***
	Feline parvovirus	feline	
	Chicken parvovirus	păsări	
	Porcine parvovirus	porcine	***sindromul SMEDI***
	Mink enteritis virus	nurci	***enterita virotică a nurcilor***
	Lapine parvovirus	iepuri	
	Racoon parvovirus	ratoni	
	Kilham rat virus		
	RT parvovirus	şobolani	
	Tumor virus X		
	Mice minute virus	şoareci	
Erythrovirus	*B19 virus*	om	
Dependovirus	*Avian adeno-associated virus*	păsări	
	Bovine adeno- associated virus	bovine	
	Canine adeno- associated virus	canide	
	Equine adeno- associated virus	ecvine	
	Ovine adeno- associated virus	ovine	
	Goose parvovirus	gâşte	***boala Derzsy***
	Muscovy duck parvovirus	rațele moscate	***boala Derzsy***
AMDV- like viruses	*Aleutian mink disease virus (AMDV)*	nurci	***plasmocitoza nurcilor*** **sau** ***boala aleutină***
BPV- like viruses	*Bovine parvovirus (BPV)*	bovine	

7.1. INFECŢIILE CU PARVOVIRUSURI LA CÂINI

M. Rămneanţu

Câinii se pot infecta cu două parvovirusuri diferite, distincte din punct de vedere antigenic (**parvovirusul canin de tip 1** şi **parvovirusul canin de tip 2**), însă în patologia infecţioasă canină, entitatea morbidă cunoscută şi descrisă sub denumirea de **parvoviroză canină** este produsă numai de parvovirusul canin tipul 2 (*canine parvovirus type 2* – CPV-2).

O perioadă lungă de timp s-a considerat că rolul parvovirusului canin de tip 1 (CPV-1) în producerea unei boli infecţioase la câini este minim, acesta generând în urma infecţiei doar un răspuns imun din partea organismelor infectate sau, eventual, un simptom diareic de intensitate redusă, fără importanţă deosebită în patologia infecţioasă a acestei specii. Cercetări recente au demonstrat însă faptul că CPV-1 are un rol bine definit în patologia infecţioasă canină, inducând uneori simptome deosebit de grave, adeseori mortale, la căţeii foarte tineri.

7.1.1. INFECŢIA CU PARVOVIRUSUL CANIN DE TIP 1 (CPV-1)

Infecţia generată de parvovirusul canin de tip 1 este specifică câinilor. Evoluând de regulă asimptomatic la animalele adulte, se poate manifesta clinic la căţeii foarte tineri, în prima lună de viaţă, prin fenomene diareice de intensitate moderată sau simptome respiratorii grave, urmate de moarte.

Etiologie

CPV-1 a fost izolat pentru prima dată în anul 1967 din fecalele unor câini sănătoşi clinic. Particulele virale au fost izolate pe o linie celulară continuă de origine canină (*Walter Reed Canine Cell Line* - WRCC) derivată dintr-un chist subdermoid al unui câine iradiat. Una dintre tulpinile astfel izolate (tulpina 2X66) a fost desemnată ca tulpină de referinţă, fiind denumită *minute virus of canines* (MVC).

Antigenitate. MVC este distinct din punct de vedere antigenic faţă de parvovirusul felin, parvovirusul canin de tip 2, parvovirusurile şobolanilor tulpinile H1 şi R1, precum şi faţă de "minute virus of mice" (116). Inoculat şobolanilor sau şoarecilor, nu produce nici o manifestare clinică. MVC induce efect citopatic doar la nivelul liniei celulare WRC, încercările de cultivare ale virusului pe alte linii celulare nefiind finalizate prin rezultate corespunzătoare (1, 3).

MVC produce aglutinarea eritrocitelor de maimuţă *Rhesus* şi de maimuţă africană verde, în condiţii restrictive de pH şi temperatură. Hemaglutinarea apare numai la temperaturi în jurul valorii de 5˚C şi la un pH optim, cuprins între 5,5 şi 6,2. MVC nu prezintă proprietăţi aglutinante asupra eritrocitelor de cobai, om (grupa 0), câine, gâscă, şobolan, oaie, viţel sau porc (20, 23).

Reacţia de inhibare a hemaglutinării efectuată ca "reacţie de identitate" a demonstrat că nu există înrudiri antigenice strânse între MVC şi numeroase alte parvovirusuri studiate. Mai mult, tehnicile moderne de investigare în care au fost utilizate diferite enzime de restricţie ale ADN-ului, au demonstrat că MVC şi CPV-2 sunt virusuri distincte, total diferite antigenic (23). În schimb Carmichael (21), într-un studiu efectuat recent, subliniază că analiza secvenţelor nucleotidice ale diferitelor parvovirusuri a pus în evidenţă o relaţie genetică strânsă între CPV-1 şi parvovirusul bovin (BPV).

Caractere epidemiologice

Diferite cercetări epidemiologice au demonstrat cu certitudine că cea mai receptivă specie la infecţia cu CPV-1 este câinele domestic, însă nu este exclus ca şi alte *Canidae* să fie receptive (43).

Anterior anului 1985, CPV-1 a fost considerat total apatogen pentru câine însă cercetările efectuate în ultimul deceniu au impus o oarecare reconsiderare a acestor păreri (43, 46). Studiile serologice efectuate în acest scop au demonstrat larga răspândire a CPV-1 în populaţia canină, însă apariţia simptomelor a putut fi pusă în evidenţă numai la căţeii foarte tineri, având vârsta mai mică de 3 săptămâni.

Hashimoto şi col. (46) realizând un screening serologic prin reacţia de inhibare a hemaglutinării pe un număr de 256 de seruri de câine colectate în Japonia, a demonstrat prezenţa anticorpilor anti CPV-1, având titruri mai mari de 1/40, la 15,4% din serurile investigate. Autorii subliniază faptul că, prezenţa CPV-1 în populaţia de câini a Japoniei este relativ recentă, studii serologice retrospective efectuate pe seruri colectate anterior anului 1990 infirmând prezenţa virusului în efectivele de câini din Japonia. Cu toate acestea, se pare că CPV-1 a fost prezent în populaţia canină a globului cu foarte mult timp în urmă, anticorpi anti CPV-1 fiind depistaţi, prin studii de serologie retrospectivă, în seruri de câine colectate în alte teritorii ale Terrei, încă din anul 1956 (21).

Un alt studiu serologic, realizat după anul 1990, efectuat prin utilizarea reacţiei de inhibare a hemaglutinării pe seruri de câine recoltate în Statele Unite ale Americii, a demonstrat că prevalenţa infecţiei cu CPV-1 a fost foarte ridicată, aproximativ 50% din serurile testate prezentând un titru ridicat al anticorpilor anti CPV-1 (23). Aceleaşi rezultate au fost obţinute în cazul serurilor de câine recoltate în Japonia şi Elveţia (21).

Patogeneză

Existenţa unor diferenţe privind virulenţa diferitelor tulpini de CPV-1, deşi bănuită de mulţi cercetători, este până în prezent incertă. Virusul a putut fi identificat în fecalele unor căţei care manifestau un sindrom diareic de intensitate moderată (43). La 4-6 zile după infecţia realizată pe cale orală, CPV-1 poate fi identificat în intestinul subţire, splină, limfonoduri mezenterice şi timus, determinând alterări histologice ale ţesuturilor limfoide, foarte asemănătoare cu cele induse de CPV-2, însă mai puţin severe (43).

S-a constatat, de asemenea, că CPV-1 poate traversa placenta producând moartea fetuşilor sau malformaţii la nou-născuţi (43). Un studiu clinic a demonstrat că infecţia experimentală pe cale oro-nazală a unor căţei SPF nou-născuţi, cu tulpini CPV-1 izolate de la căţei morţi, în urma unui episod grav de diaree, s-a soldat doar cu apariţia unor simptome respiratorii de intensitate redusă. Infecţia naturală produsă la căţei tineri s-a materializat însă prin apariţia enteritei, pneumoniei şi miocarditei (43).

Tabloul clinic

Este relativ dificilă descrierea unei simptomatologii care să definească modul de manifestare a infecţiei. Este însă cert faptul că CPV-1 poate fi izolat atât de la căţei cu simptome de diaree, cât şi din fecalele unor căţei sănătoşi.

Dacă infecţia este urmată de exprimare clinică, aceasta este evidentă doar la căţeii având vârste cuprinse între 5 şi 21 de zile. Simptomele cel mai frecvent întâlnite sunt: diareea, voma şi dispneea. Au fost descrise situaţii în care s-a semnalat moartea subită a căţeilor. În numeroase cazuri simptomele au o intensitate moderată şi sunt necaracteristice, unii dintre căţei murind în decurs de câteva zile, după o alterare continuă a stării generale (43, 45).

Dacă infecţia se realizează la femele gestante, virusul poate traversa bariera placentară producând avorturi sau mortalitate embrionară (43). Truyen şi col. (118) au demonstrat implicarea CPV-1 în cazul unui avort la o căţea din rasa Yorkshire terrier, virusul fiind pus în evidenţă prin reacţia de imunofluorescenţă în ţesuturile fetale ale avortonilor. Căţeaua prezenta un titru foarte ridicat al anticorpilor serici anti CPV-1, la 4 săptămâni după avort. Carmichael şi col. (22) au demonstrat (în urma realizării unor infecţii experimentale la cătţele gestante prin inocularea virusului direct în sacul amniotic al fetuşilor) faptul că CPV-1 se localizează cu predilecţie în ţesutul pulmonar fetal şi vilozităţile intestinului subţire ale fetuşilor, nefiind decelabil în ţesutul uterin al femelelor gestante supuse infecţiei experimentale.

Tabloul morfopatologic

La căţeii sugari se poate constata: edemul sau atrofia timusului, mărirea în volum a limfonodurilor, conţinut intestinal fluid sau prezenţa pe suprafaţa miocardului a unor arii deschise la culoare, cu aspect degenerativ.

Modificările histologice pot pune în evidenţă prezenţa unor incluzii intranucleare în celulele epiteliale ale vilozităţilor mucoasei duodenului şi jejunului. Incluziile sunt de tip eozinofilic, de dimensiuni mari, în anumite situaţii atingând chiar dimensiunea nucleului. De asemenea, pot fi

prezente: hiperplazia epiteliului criptelor intestinale sau necroza acestuia precum şi necroze ale celulelor limfoide ale plăcilor Peyer şi timusului. Caracterul leziunilor este foarte asemănător celor determinate de acţiunea CPV-2.

Histopatologic, se mai pot constata: leziuni de bronşită, pneumonie interstiţială şi limfadenită, epiteliile bronhial, bronhiolar şi alveolar fiind cele mai expuse acţiunii replicative a virusului (23).

Diagnostic

Simptomele clinice, chiar şi atunci când sunt evidente, conduc greu la emiterea suspiciunii de boală. Prezenţa infecţiei cu CPV-1 poate fi luată în considerare în situaţia în care, la căţeii foarte tineri, sub vârsta de 8 săptămâni, este sesizată o diaree de intensitate medie asociată cu simptome de tip respirator, şi mai ales atunci când examenele serologice infirmă prezenţa infecţiei cu CPV-2 la subiecţii bolnavi.

De asemenea, se impune evaluarea implicării CPV-1 în episoadele de avorturi la cătţele sau în situaţia în care se observă malformaţii sau morţi subite la nou-născuţi. Pentru confirmarea diagnosticului se poate recurge la microscopia electronică pe probe de fecale suspecte sau la reacţia de inhibare a hemaglutinării pe probe de suspensii de fecale, folosind un ser specific cu titru ridicat al anticorpilor anti CPV-1. Cu rezultate foarte bune mai pot fi utilizate tehnicile de imunofluorescenţă şi PCR.

Pentru determinarea nivelului anticorpilor serici se poate recurge la reacţia de inhibare a hemaglutinării sau la testul de seroneutralizare virală, cu specificarea că acesta din urmă comportă anumite dificultăţi tehnice, deoarece CPV-1 nu poate fi cultivat decât pe linia celulară WRC (43).

Tratament, profilaxie şi combatere

Tratamentul este simptomatic, de foarte multe ori însă fără efect, datorită evoluţiei rapide a bolii. Procentul de mortalitate poate fi redus prin asigurarea unei temperaturi optime în adăposturile căţeilor sugari, asociat cu un program de nutriţie şi hidratare corespunzătoare.

Până în prezent nu a fost elaborată o strategie de imunoprofilaxie specifică, nefiind încă produs şi comercializat nici un vaccin împotriva acestei afecţiuni.

7.1. 2. **PARVOVIROZA CANINĂ**
(Canine Parvovirus Disease – engl.*)*

Istoric, răspândire şi importanţă

Momentul exact al apariţiei parvovirozei canine pe glob a constituit şi constituie încă un subiect intens dezbătut de numeroşi cercetători, părerile fiind şi în acest moment împărţite şi de multe ori contradictorii.

Primele relatări privind apariţia unei boli diareice cu evoluţie foarte gravă, la câini, au fost făcute la sfârşitul deceniului şapte din secolul trecut. Astfel, în luna februarie a anului 1978, medicii veterinari şi cercetătorii de la „Cornell Research Laboratory for Diseases of Dogs", SUA, semnalează apariţia unor episoade de boală fără precedent, cu o deosebită tendinţă de difuzare, manifestate clinic prin fenomene de vomă constant urmate de o diaree hemoragică, foarte severă. În lunile următoare "misterioasa boală diareică" a fost semnalată şi în numeroase canise, de pe întreg teritoriul Statelor Unite.

La scurt timp după aceste episoade, în luna august a aceluiaşi an, un nou val de îmbolnăviri făcea ravagii în populaţia de câini tineri din unele state din vestul S.U.A. Noile focare de boală se caracterizau prin faptul că păreau mult mai severe, morbiditatea semnalată ajungând chiar până la 100%, iar procentul de mortalitate depăşea cu mult procentul semnalat în focarele anterioare. Aceste fenomene au fost întâlnite la căţeii în vârstă de până la 5 luni, dar un anumit procent de mortalitate a fost semnalat şi la animalele de vârstă mai mare, care au contactat boala.

În acelaşi an, 1978, numeroase alte focare de boală au fost semnalate în statul Texas, unde cercetătorii au pus în evidenţă în fecalele diareice ale câinilor bolnavi, un virus de dimensiuni foarte mici, având toate caracterele unui parvovirus.

Părerea acceptată astăzi de către numeroşi cercetători este că episodul "august 1978" în Statele Unite ale Americii, a marcat momentul apariţiei unei noi boli infectocontagioase, care ulterior s-a dovedit a fi una dintre cele mai periculoase boli ale câinilor. Parvoviroza canină avea să devină în scurt timp o boală cu evoluţie pandemică, fiind semnalată în anul 1980 pe toate continentele Terrei.

Există însă şi păreri care susţin că boala a apărut pentru prima oară în Europa, această afirmaţie bazându-se pe observaţiile de serologie retrospectivă care au demonstrat existenţa anticorpilor antiCPV-2 la un anumit număr de seruri de câine, prelevate încă din anul 1976, în Belgia. Anticorpi anti-parvovirali au fost puşi în evidenţă şi în serurile unor câini, colectate în anul 1977, în Olanda (94).

Acelaşi gen de observaţii a fost făcut şi în Franţa, punându-se în evidenţă anticorpi anti CPV-2 în serurile testate, începând cu cele prelevate în anul 1977 (94).

Se pare că, de fapt, boala a fost semnalată şi recunoscută ca o nouă entitate morbidă la câinii având vârsta cuprinsă între 4 şi 8 săptămâni, aproape concomitent în Queensland (Australia), Marea Britanie, Canada şi Statele Unite, în cursul anului 1978. Acest lucru sugerează că, probabil, virusul era

prezent în populația de câini de pe diferite continente încă dinaintea anului 1978. Altfel, este imposibil de explicat modul în care acesta a fost izolat aproape concomitent pe cele trei continente aflate la mare depărtare unul față de celălalt, în decursul aceluiași an, al primei semnalări.

În prezent, boala este semnalată pe toate continentele producând pierderi însemnate prin procentul ridicat de mortalitate pe care îl induce la cățeii tineri neprotejați imunologic, având vârste cuprinse între 2 și 4 luni.

Etiologie

Boala este produsă de **parvovirusul canin de tip 2 (CPV-2)**. Modul în care s-a format acest nou tip de virus nu este încă pe deplin elucidat, una dintre ipoteze sugerând că la originea sa ar putea sta virusul panleucopeniei feline (*Feline Panleukopenia Virus*-FPV) sau un alt parvovirus strâns înrudit antigenic cu acesta (117).

Prin cercetări de genetică virală s-a demonstrat că tulpinile CPV-2 și FPV diferă între ele într-un procent mai mic de 2%, în ceea ce privește structura AND-ului capsidal, ele fiind foarte asemănătoare din punct de vedere antigenic (66). Cele două tulpini pot fi diferențiate ușor cu ajutorul tehnicii anticorpilor monoclonali (117).

Una dintre ultimele ipoteze privind geneza CPV-2 susține că la baza originii virusului se află un virus ancestral, foarte asemănător virusului panleucopeniei feline, care o lungă perioadă de timp a fost menținut și propagat de către un organism "rezervor" reprezentat probabil de un carnivor sălbatic, de la care boala s-a transmis ulterior în populația de câini a Terrei (119).

CPV-2 se prezintă sub forma unor particule sferice cu un diametru de aproximativ 20 nm, fiind lipsit de înveliș pericapsidal. Nucleocapsida este alcătuită din 32 de capsomere, aranjate în simetrie icosaedrică (23, 116).

Virusul prezintă proprietăți hemaglutinante asupra eritrocitelor de porc, pisică și maimuță *Rhesus*, aglutinarea producându-se la un pH cuprins între limite destul de largi (6,0 – 8,0), la o temperatură de 4ºC. Au fost identificate și unele tulpini lipsite de proprietăți hemaglutinante (23).

Rezistența CPV-2 la acțiunea factorilor fizici și chimici este remarcabilă. Rezistă foarte bine la acțiunea temperaturilor înalte, precum și la variațiile de pH ale mediului. La temperatura de 80ºC poate supraviețui 15 minute, la 60ºC rezistă o oră, iar la 56ºC rămâne viabil 24 de ore (23). La 4ºC rezistă cel puțin 6 luni, iar în mediu, înglobat în materii fecale uscate poate supraviețui câțiva ani. Este sensibil la acțiunea radiațiilor ultraviolete (23).

Virusul rezistă la acțiunea a numeroase substanțe dezinfectante (alcooli, fenoli, betadină, dezinfectant cationic etc.), fiind inactivat doar de aldehide (formaldehidă, glutaraldehidă), β-propiolactonă și hidroxilamină. Este sensibil și la acțiunea unor agenți oxidanți, cum ar fi hipocloritul de sodiu (25, 116).

Spre deosebire de alte parvovirusuri, CPV-2 se replică eficient pe o mare varietate de culturi celulare primare și linii celulare canine, feline, de nurcă și de bovine. Culturile celulare primare renale de câine, linia celulară felină Crandel (CRFK), linia celulară fibrom-derivată canină A 72 și linia celulară pulmonară de nurcă CCL 64 sunt folosite cel mai frecvent pentru cultivarea CPV-2. În funcție de titrul viral inoculat și de indicele mitotic al celulelor din cultură, efectul citopatic poate fi observat după 2-7 zile de la inoculare, nefiind caracteristic, manifestându-se sub forma unei deteriorări generale a substratului celular (87). Microscopic, pot fi puse în evidență incluzii intranucleare oxifile, iar antigenul viral poate fi pus în evidență în culturi celulare prin reacția de imunofluorescență (87, 116).

Din punct de vedere al antigenității s-a demonstrat că de la prima identificare a CPV-2 în anul 1978, acesta a suferit trei mutații succesive, el însuși fiind considerat în momentul apariției o mutantă a unui virus ADN existent anterior (88). Tulpina patogenă CPV-2 a suferit o mutație între anii 1979 și 1981, fiind înlocuită de tipul antigenic CPV-2a. După anul 1986, în urma unei noi mutații, a apărut un nou tip antigenic: CPV-2b.

Cercetările de comparare secvențională ale ADN-ului au demonstrat că CPV, tipurile 2a și 2b, diferă între ele prin două substituiri nucleotidice nesinonime, la nivelul proteinelor capsidale VP 1 și VP 2. CPV-2a diferă de tulpina originală CPV-2 prin aceea că a pierdut cel puțin un epitop detectabil de către anticorpii monoclonali (MAb), câștigând însă un nou epitop specific (88).

Unii autori au demonstrat că, în momentul actual în Europa, predomină variantele CPV-2a, pe când în Statele Unite sau alte teritorii din lume sunt predominante variantele 2b (23, 88).

Studii recente efectuate de Nakamura şi col. (81), au semnalat prezenţa unei noi transformări a CPV-2, în prezent fiind descris şi un nou tip antigenic numit CPV-2c.

Caractere epidemiologice

Specia. În condiţii naturale şi în mod obişnuit sunt receptive la infecţia cu CPV-2 doar animalele aparţinând familiei *Canidae*, în principal câini, coioţi, lupi, dar şi *Speathos venaticus, Cerdocyon thous, Crysocyon brachyurus, Nyctereutes procyonoides* (83, 116).

Serologic, infecţia cu CPV-2 a fost pusă în evidenţă şi la vulpile albastre (*Alopex lagopus*) în Finlanda (83).

Pisicile domestice nu erau considerate receptive în mod natural la infecţia cu CPV-2 (116). Totuşi au fost relatate excepţii de la această regulă, în ultimii ani tot mai mulţi cercetători semnalând situaţii în care CPV-2a şi 2b au fost implicate în etiologia unor episoade de panleucopenie la pisici. Studii recente au demonstrat că şi ultima variantă evolutivă a CPV-2 (CPV-2c) poate determina apariţia bolii la pisicile domestice (81). Aceste rezultate, împreună cu altele similare obţinute anterior, indică faptul că există tulpini care prezintă capacitatea de a se transmite interspecific, tocmai aceste tulpini fiind generatoare de mutaţii.

Diferite studii serologice efectuate în Africa şi S.U.A., au pus în evidenţă prezenţa anticorpilor anti CPV-2 într-un procent semnificativ de mare, în serurile recoltate de la şacali şi respectiv, în seruri provenite de la urşi (32, 109). Rezultatele acestor studii sugerează că aceste animale se pot infecta cu CPV-2, şi pot reprezenta un potenţial rezervor de virus.

Vârsta. Este un factor deosebit de important în ceea ce priveşte receptivitatea la infecţie (85, 116). În general, se îmbolnăvesc clinic prin infecţia naturală căţeii având vârste cuprinse între 6 şi 16 săptămâni, foarte rar fiind semnalate îmbolnăviri înainte sau peste aceste limite de vârstă (85, 116).

Forma clinică şi localizarea bolii sunt strâns legate de vârstă, receptivitatea maximă fiind cuprinsă între 8 şi 14 săptămâni (97).

Incidenţa maximă a îmbolnăvirilor este constatată în jurul vârstei de 2,5-3 luni, fapt descris de numeroşi autori în literatura de specialitate (85, 116).

Forma miocardică este frecventă la căţeii foarte tineri, până la vârsta de 6-8 săptămâni, pe când forma enterică este dominantă la animalele de vârstă mai mare (97).

Rasa. Se pare că rasa are o importanţă destul de mare, în ceea ce priveşte receptivitatea. Studiile efectuate în această direcţie au demonstrat că animalele din rasele Rottweiler, American Pit Bull Terrier, Doberman, Pinscher şi Ciobănesc german sunt mai sensibile, comparativ cu metişii lor (22, 47).

În schimb, s-a observat că incidenţa parvovirozei este foarte scăzută la câinii din rasele Pudel şi Cocker spaniol (47).

Glickman şi col. (40) susţin că rasa are o importanţă deosebită atât din punct de vedere al receptivităţii, cât şi al evoluţiei şi prognosticului bolii.

Explicaţia dată de Glickman acestor observaţii este următoarea: atât câinii din rasa Rottweiler cât şi cei din rasa Doberman prezintă o prevalenţă crescută a bolii von Willebrand, care se manifestă printr-un deficit al mecanismelor de coagulare a sângelui, determinat genetic (40). Acţiunea directă a virusului asupra celulelor epiteliale intestinale se soldează cu apariţia leziunilor hemoragipare, care devin deosebit de grave, la animalele purtătoare de gene recesive, răspunzătoare de apariţia bolii von Willebrand (40). În consecinţă, evoluţia bolii se complică, procesul de restaurare a integrităţii mucoasei intestinale fiind puternic afectat (40).

Unii autori situează câinii din rasa Labrador pe primul loc în ceea ce priveşte severitatea simptomelor clinice şi evoluţia bolii, aceasta având de obicei la această rasă un prognostic grav, cu sfârşit fatal (36).

Sexul. Există anumite cercetări şi analize statistice care au evidenţiat faptul că incidenţa bolii este mai mare la masculi decât la femele (47, 97).

Sezonul. Parvoviroza canină este o boală care apare cu precădere în perioadele călduroase ale anului, apariţia ei fiind corelată cu perioadele de fătări la căţele. În general, în ţările cu climă temperată, incidenţa cea mai ridicată a bolii a fost sesizată în lunile de vară, din mai până în septembrie (47, 97).

Sursele de infecție. Sunt reprezentate de animalele bolnave sau cele aflate încă în perioada de incubație, virusul fiind eliminat în cantități mari prin fecale, începând cu a 4-a zi după contactul infectant. Un rol important, atât ca vectori, cât şi ca purtători activi, îl au animalele adulte care nu dezvoltă forme clinice aparente dar pot fi purtătoare şi eliminatoare de virus (85, 94, 116). Având în vedere rezistența deosebită a virusului în mediu, acesta poate fi vehiculat pe distanțe mari, la nivelul cuzineților plantari şi pe părul animalelor purtătoare (116).

Dinamica epidemiologică. Evoluția are un caracter endemico-epidemic. Există o variație extrem de mare a răspunsului organismelor la infecție. În numeroase cazuri animalele dezvoltă infecții inaparente clinic, însă în alte cazuri exprimările clinice sunt extrem de evidente (36).

Procentele de morbiditate şi mortalitate sunt greu de estimat, putând varia în limite extrem de largi, depinzând de numeroşi factori implicați în epidemiologia bolii (vârstă, stres, rasă, infecții asociate, parazitoze asociate, status imun etc). În crescătorii, în anumite cuiburi, procentul de morbiditate şi mortalitate poate varia de la 10 la 90% (36).

Calea de transmitere. Obişnuit, virusul se transmite pe cale orizontală, poarta de intrare fiind reprezentată de oro-farinx. Ingestia virusului este favorizată de diferitele particularități comportamentale ale câinilor, mai ales de obiceiul lor de a mirosi, a linge şi adulmeca diferite obiecte sau locuri din mediu, contaminate (19, 116). Infecția pe cale tranplacentară, deşi mai rar întâlnită, este posibilă (56).

Patogeneză

CPV-2, fiind dependent de mecanismele de diviziune celulară, se multiplică doar în celulele cu rată mare de multiplicare (116). Ținta virusului este reprezentată de miocard şi epiteliul intestinal, aceste obiective fiind atinse după ce virusul a generat o primă etapă a infecției, concretizată prin infectarea tuturor țesuturilor limfoide ale organismului (116).

În principiu, mecanismul patogenezic poate fi rezumat astfel: CPV-2 pătrunde în organismul animalelor receptive pe cale oro-nazală, sediul primar al infecției fiind reprezentat, de regulă, de tonsilele palatine. De la acest nivel, virusul este răspândit în organism pe cale limfatică, putând fi decelat în limfonodurile mezenterice la aproximativ 2 zile de la ingerarea sa pe cale oro-nazală (52, 116). Virusul este prezent în timus din ziua producerii infecției, în centrii germinativi ai limfonodurilor şi în splină la 2-3 zile de la producerea infecției, iar în intestin după 3-4 zile de la infecție (77, 78, 116).

În urma afectării timusului se constată fenomene de atrofie, edemațiere şi epuizare a timocitelor mature din corticală. Aceste fenomene au fost observate la numai două zile după producerea infecției cu CPV-2 (22, 60).

Ajuns în țesutul limfatic, virusul se multiplică în limfocite precum şi în măduva osoasă, răspândindu-se ulterior în organism pe cale limfatică şi sanguină. Datorită faptului că în prima etapă, replicarea are loc în limfocite, acestea suferă un fenomen de limfocitoliză, reflectat ulterior în numărul mic de elemente albe circulante, în primele 5-7 zile post infecție (52, 116, 117).

Limfopenia este remarcată la majoritatea animalelor infectate începând cu ziua a 3-a post infecție, accentuându-se în ziua a 4-a şi a 5-a post infecție. Fenomenul este pasager, concentrația limfocitelor revenind la normal după 7-9 zile de la producerea infecției (22, 94, 116). După aproximativ 10-11 zile post infecție, la nivelul tabloului sanguin se constată chiar limfocitoză, uneori însoțită de prezența limfocitelor atipice (22).

Viremia poate fi însoțită uneori de o reacție febrilă, care este de obicei moderată. Fenomenul se sfârşeşte odată cu apariția anticorpilor neutralizanți în circulație, după aproximativ 4-7 zile de la infecție (11, 94, 116). Anticorpii inițiali sunt reprezentați de imunoglobulinele M, ulterior fiind decelate imunoglobulinele G, ultimele care apar fiind imunoglobulinele secretorii A (22, 23, 94, 116).

Subsecvent fenomenului de viremie, CPV-2 se localizează predominant în celulele epiteliului gastrointestinal (epiteliul lingual, mucoasa orală, esofagiană şi intestinală), limfonodurile mezenterice şi în măduva osoasă. De asemenea, virusul mai poate fi identificat în pulmoni, splină, ficat şi rinichi (43).

Concentrația maximă de particule virale este identificată la nivelul criptelor intestinale

adiacente plăcilor Peyer, fapt care demonstrează difuzarea virusului din ţesutul limfatic al peretelui intestinal în epiteliul criptelor intestinale (52, 94, 116, 117).

În urma infectării epiteliului germinal al criptelor intestinale, se produce degenerarea şi colapsul acestora. Consecutiv acestui fenomen, procesul de *turnover* celular fiziologic este afectat (rata normală de înlocuire a celulelor epiteliului intestinal este de 1-3 zile), vilozităţile fiind mult scurtate sau chiar absente (43).

Virusul este eliminat prin fecale începând din ziua a 3-a post infecţie, de obicei înainte de exteriorizarea simptomelor clinice, cantitatea de virus eliminată crescând în progresie geometrică până în zilele 5-7 post infecţie (78, 94, 116). În ziua a 6-a post infecţie, pot fi eliminate mai mult de 109 particule virale infectante/g de materii fecale (25, 74). Procesul de eliminare a virusului în fecale încetează după maximum 12 zile post infecţie (43).

Anticorpii locali intestinali (IgA) apar de regulă în momentul final al perioadei de eliminare a virusului prin fecale.

Animalele care trec prin infecţie dobândesc o imunitate solidă, care va preveni o reinfecţie ulterioară (25, 116).

Tabloul clinic

Majoritatea infecţiilor parvovirale ale câinilor au un caracter asimptomatic, însă în situaţia în care boala se manifestă clinic, aceasta determină apariţia fie a unui **sindrom diareic acut (forma enterică),** fie a unui **sindrom miocardic** mortal **(forma cardiacă).** Au fost descrise situaţii în care boala a evoluat printr-o **formă mixtă**, care includea ambele forme enumerate anterior (101).

Trebuie menţionat că riscurile de îmbolnăvire produse de CPV-2 sunt mult mai mari în canise, unde şi evoluţia clinică este mult mai severă, pe când în cazul creşterii izolate a câinilor (câini de apartament sau de curte) predomină infecţiile subclinice (105).

Forma enterică. Se manifestă printr-un debut brutal, primele simptome fiind vomismentele asociate cu o stare de abatere şi anorexie (85). După 24-48 de ore de la primele simptome, uneori chiar mai târziu, apare diareea. Fecalele au o culoare cenuşie, galben-cenuşie sau pot conţine striaţiuni sangvinolente. Uneori sunt net hemoragice, fluide, eliminate în jet. Temperatura internă a corpului, de obicei, nu se ridică decât moderat (39-39,5°C), dar uneori poate atinge 40-41°C (85, 116).

La unele animale, la 24-48 de ore de la debut, se constată deja o stare comatoasă.

Examenul hematologic relevă leucopenie (2500-2000 leucocite/mm^3), cu diminuarea procentului de neutrofile (neutropenie) (85).

În alte cazuri, în special la animale adulte, semnele de gastroenterită sunt mai puţin drastice şi mai de durată (10-15 zile). Diareea antrenează deshidratarea şi slăbirea progresivă, însă animalele pot supravieţui bolii chiar şi în lipsa unui tratament adecvat (85).

La unele exemplare, mai ales la cele foarte tinere, în materiile fecale sunt prezente fragmente de mucoasă intestinală necrozate, fenomen în urma căruia enterosorbţia este serios afectată, gradul de deshidratare accentuându-se progresiv, generând fenomene de colaps vascular, urmate de instalarea stării de şoc hipovolemic.

Infecţiile bacteriene, care de regulă se suprapun peste acţiunea primară virală, sunt un fapt obişnuit în focarele de parvoviroză (120, 121). Există numeroase cercetări care au demonstrat că parvoviroza este complicată din punct de vedere al evoluţiei, de către diferiţi agenţi patogeni, bacterieni sau micotici, de foarte multe ori aceştia având un rol hotărâtor în finalitatea procesului morbid (54, 120, 121). Turk şi col. (121) afirmă că, în urma cercetărilor făcute, din 98 de cazuri de parvoviroză confirmate prin reacţia de imunofluorescenţă, la 88 de cazuri (90%) s-a confirmat prin examen de laborator prezenţa colibacilozei septicemice. Într-o altă cercetare aceiaşi autori (120), constată prezenţa infecţiei enterice cu *Clostridium perfringens* la 74 (69%) din 108 cazuri confirmate ca fiind infectate cu CPV-2.

Forma cardiacă (miocardita parvovirală). Apare de obicei la căţeii sub vârsta de 8 săptămâni. Evoluează acut, cu simptome de insuficienţă cardiacă. Căţeii mor subit sau pot prezenta dispnee gravă, prostraţie, iar examenul cordului relevă tahicardie, aritmii cardiace, extrasistole şi fibrilaţie ventriculară. Uneori, miocardita poate să apară şi la căţei mai mari, după 2 sau 3 săptămâni de la dispariţia simptomelor de gastroenterită.

Miocardita parvovirală este foarte dificil de diagnosticat clinic, deoarece, în majoritatea cazurilor nu există exprimări clinice evidente. La examenul electrocardiografic (EKG) se pot observa modificări ale undelor: unda R micşorată (cu valori mai mici de 0,4 mV în partea a II-a), alungirea segmentului S-T, micşorarea unghiului undei QRS şi tahicardie ventriculară paroxistică. În foarte puține cazuri, animalele care supraviețuiesc mor în urma insuficienței cardiace congestive.

În prezent această formă evolutivă este relativ rar întâlnită, în contrast cu situația din anii 1978-1980, când incidența acesteia era mult mai mare (43).

În forma mixtă, pot coexista simptomele formei enterice şi cardiace, evoluția fiind de regulă foarte gravă, de scurtă durată şi mortală (78).

Tabloul morfopatologic

Forma enterică. Cadavrele animalelor moarte în urma enteritei parvovirale sunt slabe, deshidratate. Leziunile principale sunt localizate în intestinul subțire (jejun şi ileon).

La exterior, ansele afectate au o culoare roşie-vişinie (datorită fenomenelor congestive şi hemoragice situate în subseroasă), conținutul intestinal fiind de culoare roşietică, cu fragmente de mucoasă necrozată. La o privire de ansamblu, intestinul pare îngroşat, iar suprafața seroasei poate fi aspră, uşor granulară (68). Mucoasa intestinală poate prezenta o inflamație hemoragică sau hemoragico-necrotică. Plăcile Peyer sunt inflamate şi uneori necrozate.

Stomacul prezintă leziuni de gastrită cataralã sau cataralhemoragică. Limfonodurile mezenterice sunt mărite în volum, cu caracter hemoragic pe secțiune. Pot fi observate leziuni congestive ale pulmonilor, ficatului şi rinichilor.

Din punct de vedere histologic, leziunile de la nivelul intestinului subțire sunt foarte pregnante, de o gravitate deosebită. În unele cazuri se constată o distrucție totală a epiteliului de "îmbrăcare" a mucoasei (68, 101). Alteori, vilozitățile intestinale sunt dilatate ca urmare a infiltrației cu monocite (respectiv macrofage) a laminei propria, constatându-se colapsul criptelor Lieberkűhn şi necroza epiteliilor glandulare. Celulele epiteliului intestinal au aspect citomegalic, prezentând incluzii intranucleare. Pe submucoasă se remarcă zone de hiperemie şi hemoragii. Hiperplazia limfonodurilor şi a plăcilor Peyer demonstrează, în egală măsură, o distrucție a celulelor limfoide şi o activare a reticulohistiocitelor (52, 101, 116).

Splina prezintă modificări, mai ales la nivelul pulpei albe, cu fenomene de limfocitoliză şi de activare funcțională reticulohistiocitară. În sinusurile medulare apar hemoragii de diferite intensități (52, 101).

În forma miocardică leziunile macroscopice sunt de obicei neconcludente. Macroscopic se poate constata o paloare evidentă a suprafeței epicardului şi uneori hidropericard.

Histologic, pot fi puse în evidență leziuni de miocardită nepurulentă însoțită de un edem interstițial evident, distrucție fibrilară şi infiltrație cu monocite şi histiocite. În nucleii miocitelor pot fi prezente incluzii virale. Aceste fenomene degenerează ulterior în necroze focale fasciculare şi consecutiv apare o fibroplazie reactivă intrafasciculară (101).

În forma mixtă. Organele cel mai frecvent afectate de acțiunea CPV-2, excluzând organele țintă, sunt: ficatul, splina, rinichii, limfonodurile mezenterice şi pulmonii (52, 101).

La nivel hepatic, din punct de vedere macroscopic se observă hemoragii subcapsulare. La secționare se exprimă un conținut abundent, sangvinolent, expresia fenomenului de congestie hepatică. Fenomenul alterativ cel mai pregnant este reprezentat de degenerescența grăsoasă a hepatocitelor.

Histopatologic, se remarcă un fenomen de congestie pasivă, mai ales în zona venei centrolobulare. Frecvent se remarcă prezența unei hepatite parenchimatoase cu fenomene de activare a celulelor Kuppfer (98, 101).

Rinichii, macroscopic, pot avea un aspect degenerativ, prezentând o culoare pală, mai ales a cortexului superficial, uneori cu prezența de puncte hemoragice.

Histologic, se remarcă fenomene de degenerescență a celulelor epiteliale tubulare, microhemoragii la nivelul glomerulilor şi prezența picăturilor hialine la nivelul spațiului Bowmann (101, 116).

Mai pot fi puse în evidenţă hemoragii şi necroze în substanţa cerebrală, pulmoni, miocard, ţesut limfoid, tract gastrointestinal etc. (57).

Diagnostic

Boala poate fi suspicionată în baza anchetei epidemiologice, a simptomatologiei şi a modificărilor morfopatologice doar în forma enterică. În forma cardiacă şi mixtă diagnosticul pe baza acestor criterii este aproape imposibil. Indiferent de forma evolutivă, confirmarea etiologiei se face prin examen de laborator.

Examenul histopatologic poate pune în evidenţă prezenţa incluziilor intranucleare în celulele epiteliului intestinal, în forma enterică, sau în miocite în cazul formei cardiace şi mixte (43, 76, 116).

Matsui şi col. (67) susţin că punerea în evidenţă a incluziilor intranucleare în celulele epiteliului intestinal constituie o bună metodă de diagnostic post-mortem, însă, uneori, datorită proceselor rapide de autoliză ce au loc după moarte, această metodă poate întâmpina anumite dificultăţi. De aceea, autorii recomandă ca examenul histopatologic să fie efectuat prin examinarea epiteliului lingual, incluziile intranucleare induse de CPV-2 fiind foarte evidente în stratul celulelor scvamoase ale limbii.

În opinia autorilor, examinarea raclatului de epiteliu lingual prin reacţia de imunofluorescenţă, ar putea deveni o metodă extrem de utilă de diagnostic a parvovirozei canine, la animalele în viaţă (67).

Diagnosticul de laborator poate fi executat prin mai multe tehnici care vizează fie punerea în evidenţă a antigenului viral în fecale sau diferite ţesuturi infectate, fie punerea în evidenţă a anticorpilor specifici la un titru semnificativ care să demonstreze prezenţa unei infecţii active (43, 76, 99, 116).

CPV-2 poate fi evidenţiat în fecalele câinilor bolnavi prin reacţia de hemaglutinare, reacţia de aglutinare a latexului, microscopie electronică şi imunofluorescenţă.

Reacţia de hemaglutinare, deşi lipsită de specificitate, confirmând doar prezenţa unui agent hemaglutinant în probele suspecte, poate fi considerată un test rapid şi eficient de orientare a diagnosticului. Reacţia de inhibare a hemaglutinării poate fi utilizată fie pentru a conferi specificitate reacţiei de hemaglutinare, prin inhibarea fenomenului cu ajutorul unui ser standard pozitiv, fie poate fi utilizată ca tehnică serologică de diagnostic, punând în evidenţă titrul anticorpilor anti - CPV-2 în serurile suspecte (43, 99, 116).

Tehnica de inhibare a hemaglutinării este, la ora actuală, una dintre cele mai utilizate tehnici de diagnostic de laborator a parvovirozei canine.

Ca metode complementare de diagnostic pot fi utilizate tehnicile ELISA (varianta directă sau indirectă), precum şi tehnica PCR, aceasta din urmă fiind, în prezent, cea mai sensibilă metodă de diagnostic de laborator (43).

Virusul poate fi izolat pe diferite culturi celulare de origine canină sau felină, identificarea sa în culturi putând fi făcută prin observarea efectului citopatic, seroneutralizare sau imunofluorescenţă.

Pentru diagnosticul de rutină al parvovirozei canine, în clinicile şi cabinetele veterinare, sunt preferate metodele rapide de diagnostic, care utilizează kit-uri standardizate de diagnostic rapid, cele mai multe bazându-se pe principiul ELISA sau pe reacţia de aglutinare a latexului (43, 99, 102).

Diagnosticul diferenţial al parvovirozei canine se impune a fi făcut mai ales faţă de *infecţiile cu coronavirus, rotavirusuri, diferite parazitoze intestinale (ascaridioză şi coccidioză)* şi *toxiinfecţiile* produse de *Clostridium perfringens* (43, 85).

Tratament

Comportă mai multe obiective, rezultatele fiind strict dependente de instituirea cât mai precoce a acestuia. Ordinea priorităţilor terapeutice este greu de formulat, toate obiectivele terapeutice fiind importante la un moment dat, acţiunea lor sinergică în urma unui protocol bine stabilit, conferind şanse ridicate de vindecare (25, 76).

Nu există un protocol terapeutic „universal valabil", acesta necesitând un anumit grad de flexibilitate, avându-se în vedere o serie de factori care pot fi prezenţi în momentul instituirii terapiei (starea de şoc, tipul acestuia, gradul de deshidratare, suprapunerea altor afecţiuni etc.).

Principalele obiective sunt: prevenirea şi combaterea stării de şoc (hipovolemic şi septico-

toxic), combaterea acidozei metabolice şi antibioterapia.

Rehidratarea, ca obiectiv major al terapiei, va fi instituită cât mai rapid, neapărat prin perfuzie endovenoasă, calculul cantității de lichide şi al ritmului de perfuzie fiind stabilit în funcție de gradul de deshidratare şi de regulile terapiei intensive. Vor fi preferate soluțiile cristaloide, izotone (sol. Ringer lactat, Ringer) eventual în asociere cu soluția de glucoză 5% (25, 76).

Acidoza metabolică, frecvent asociată sindromului acut de deshidratare, va fi combătută prin administrarea lichidelor alcalinizante (Ringer lactat, soluție de bicarbonat de sodiu 1,3%, THAM etc.) (39).

Medicația corticoidă minimalizează efectele negative ale endotoxinemiei apărute în urma suprainfecțiilor bacteriene, condiția reuşitei fiind ca aceasta să fie instituită cât mai devreme, de preferat înainte de instalarea simptomelor şocului. Pot fi utilizate: Hidrocortizon hemisuccinat (5-50 mg/kg i.v.), Dexametazon (4-6 mg/kg i.v., i.m.) sau Prednisolon (15-30mg/kg i.v., i.m.) (127).

În ultimul timp, în tratamentul parvovirozei canine a câştigat o atenție deosebită terapia cu substanțe antiinflamatorii non-steroidice („Nonsteroidal anti-inflamatory drugs" – NSAID), acestea demonstrându-şi efectele benefice în tratamentul şocului endotoxic şi septic (37). Principalele produse folosite în acest scop sunt: Indometacinul, Ibuprofenul, Aminopirina, Fenilbutazona şi Flunixin meglumina, în doze care pot varia de la 1 la 25 mg/kg i.v. (37, 127).

Antibioterapia trebuie instituită odată cu începerea tratamentului complex, imediat după apariția primelor simptome, fiind menținută pe o perioadă de 5-7 zile. Sunt preferate antibioticele cu spectru larg şi cele „retard" sau „long action", care prevăd un interval de readministrare cuprins între 24-48 de ore (127).

Vitaminoterapia, deşi nu constituie un obiectiv major, este indicată ca terapie adjuvantă, în acest scop fiind utilă administrarea în principal a vitaminelor C şi A.

Unii autori recomandă folosirea serului hiperimun sau a imunoglobulinelor purificate în tratamentul parvovirozei canine, cu unele rezultate, dacă administrarea se face în prima zi a apariției simptomelor, deoarece după acest moment, din cauza localizării virusului în epiteliul intestinal, administrarea serului devine total ineficientă. Unul dintre preparatele comerciale cele mai cunoscute în acest scop este preparatul imunoglobulinic „Stagloban P", produs de firma „Hoechst Veterinar GmbH", din Germania (43) .

Profilaxie şi combatere

Normele generale de profilaxie nespecifică sunt extrem de greu de aplicat datorită gradului de răspândire a virusului în mediu şi a rezistenței sale deosebite. Se recomandă evitarea contactului dintre animalele bolnave şi cele sănătoase, precum şi frecventarea locurilor contaminate de către cățeii tineri (76).

În canise se recomandă ca fătările să se realizeze în boxe individuale pentru fiecare cățea, iar după fiecare serie de fătări sau serie de pui înțărcați, boxele să fie supuse unei curățiri mecanice riguroase, după care să fie dezinfectate cu soluție de formol 4% sau hipoclorit de sodiu 6%.

În crescătorii se impune evitarea contactului dintre cățeii cazați în boxe diferite, precum şi limitarea accesului vizitatorilor pe teritoriul crescătoriei, aceştia putând vehicula virusul pe haine sau pe încălțăminte. Animalele bolnave vor fi izolate strict de restul efectivului, vor fi tratate şi pot fi reintroduse în efectiv numai după cel puțin două săptămâni de la vindecare (76).

Unii autori sunt de părere că, indiferent de natura normelor de profilaxie generală aplicate, acestea se dovedesc adesea ineficiente, singurele măsuri eficace de prevenire a bolii fiind cele imunoprofilactice.

Imunizarea pasivă cu ajutorul serurilor hiperimune sau a preparatelor imunoglobulinice poate fi făcută preventiv sau de necesitate, la animale suspecte de contaminare, neimunizate activ, aflate la vârsta receptivității maxime (43).

Primele vaccinuri care au fost folosite pentru imunizarea câinilor împotriva parvovirozei au fost vaccinurile heteroloage, folosite în imunoprofilaxia panleucopeniei feline (68).

În prezent, în lume se produc şi se comercializează o serie de vaccinuri antiparvovirale pentru câini, omologe, atât inactivate cât şi vii atenuate, eficiența lor în

prevenirea infecţiilor fiind foarte ridicată (43, 76).

Vaccinarea cu vaccinuri constituite din tulpini vii atenuate este cea mai utilizată metodă de imunizare a cățeilor împotriva parvovirozei (19, 23).

În prezent se utilizează în practică două tipuri de vaccinuri vii atenuate, denumite sugestiv „vaccinuri blânde" şi respectiv „vaccinuri fierbinți".

În primul caz patogeniatea tulpinilor incluse în vaccin este relativ scăzută, procedeul de atenuare implicând realizarea unui număr mare de pasaje pe culturi celulare.

„Vaccinurile fierbinți" conțin tulpini atenuate printr-un număr mai redus de pasaje decât în cazul „vaccinurilor blânde", aceste tulpini fiind capabile de o replicare intensă a virusului în organismele receptoare. Acest fenomen favorizează o penetrare mai eficientă a barierei anticorpilor maternali reziduali prezenți la cățeii tineri, şi este urmat de un răspuns imun prompt prin sinteza de anticorpi specifici, la un titru protectiv (43, 105).

Numeroasele eşecuri rezultate în urma vaccinărilor antiparvovirale semnalate în literatura de specialitate au la bază fenomenul de interferență dintre anticorpii maternali şi antigenul vaccinal, fapt care determină o seroconversie necorespunzătoare (43, 116). Prin folosirea vaccinurilor fierbinți acest inconvenient este în mare parte eliminat.

Vaccinurile antiparvovirale inactivate, sunt în prezent rar folosite în imunoprofilaxia bolii, fiind indicate doar la cățele gestante, animale debilitate sau la cele care au fost private de colostru (43).

Green şi col. (43) recomandă adaptarea schemelor de vaccinare în funcție de statusul imun al cățeilor şi tulpina vaccinală utilizată:

- cățeii al căror nivel al anticorpilor maternali reziduali nu este cunoscut (lucru obişnuit în practică) vor fi imunizați la 8, 12, 16, 20 şi 22 de săptămâni în cazul în cazul în care se utilizează vaccinuri vii atenuate care conțin tulpini „blânde".

- dacă se utilizează tulpini „fierbinți", vaccinările vor fi efectuate la vârsta de 6, 9 şi 12 săptămâni, apoi animalele pot fi revaccinate anual.

- cățeii care nu au beneficiat de colostru la naştere sau care au suferit diferite fenomene imunosupresive pot fi vaccinați la vârsta de 5 săptămâni cu un vaccin inactivat, după care schemele de imunizare prezentate anterior pot fi adaptate situației epidemiologice prezente în zonă (43).

În prezent, în România, firma „Romvac Company S.A." comercializează trei tipuri de vaccinuri antiparvovirale, unul monovalent (Parvoromvac) şi două polivalente, care conțin şi componenta CPV-2 (Trivalent CHP şi Tetravalent LCHP). Vaccinurile conțin o suspensie liofilizată de parvovirus canin, clona CPV-N-88, multiplicat pe culturi celulare.

Producătorul indică folosirea vaccinului monovalent la căței începând cu vârsta de 45 de zile, rapelul fiind indicat la 2-3 săptămâni de la prima vaccinare. Vaccinurile polivalente sunt indicate pentru vaccinarea cățeilor începând cu vârsta de 2 luni (76).

Mai recent şi Insitutul Pasteur Bucureşti a realizat trei vaccinuri care previn parvoviroza canină: unul monovalent (Parvocan), unul trivalent (Trivirocan), care mai conține şi antigene menite să producă rezistență față de hepatita infecțioasă şi jigodie, precum şi un vaccin pentavalent (Pentacan) ce conține în plus față de Trivirocan tulpini inactivate de *L.canicola şi L.icterohaemorrhagiae.*

În cazul apariției bolii într-un efectiv de câini este obligatorie izolarea animalelor bolnave şi tratarea acestora. Concomitent, întreaga crescătorie (curte, canisă) va fi dezinfectată cu soluție de hipoclorit de sodiu 6% sau un alt dezinfectant activ împotriva parvovirusurilor. Animalele aflate la vârsta receptivității care nu au fost vaccinate, se vor vaccina de urgență sau după ce vor fi serumizate de necesitate, folosind seruri hiperimune sau imunoglobuline purificate (Stagloban P). Animalele vaccinate pot fi supuse unei noi vaccinări, de necesitate (76).

7.2. PARVOVIROZA PISICILOR

(*Feline Panleucopenia*, *Cat Distemper* – engl.; *Panleucopenie der Katze* – germ.)

M. Rămneanțu

Parvoviroza felină (PF) numită şi **gastroenterita infecțioasă, panleucopenia pisicii, agranulocitoza infecțioasă** sau **ataxia felină** este considerată ca fiind una dintre cele mai contagioase boli ale pisicilor fiind caracterizată prin debut brusc, febră, anorexie, depresie, leucopenie, vomituriție şi diaree urmată de deshidratare şi moarte, în numeroase cazuri (116).

Istoric

Boala este cunoscută de multă vreme, etiologia virală şi transmisibilitatea prin filtrate de organe de la pisicile bolnave fiind demonstrate încă din anul 1928 de către **Verge** şi **Cristoforoni** (85).

Este răspândită pe tot globul, dar cu incidență variabilă, legată în special de densitatea populației feline. În România a fost descrisă o epidemie gravă în Bucureşti, în anul 1933, soldată cu un procent foarte mare de mortalitate (85).

Boala prezintă importanță în special prin procentul ridicat de mortalitate pe care îl induce (85).

A fost semnalată şi în grădini zoologice, la feline sălbatice, pierderile prin mortalitate la aceste animale fiind, de asemenea, importante (23, 85, 116).

Etiologie

PF este produsă de un parvovirus specific cunoscut sub denumirea de **parvovirusul felin** (*Feline parvovirus* - FPV).

Nu a fost dovedită existența pluralității antigenice în cazul FPV, dar au fost descrise diferențe în ceea ce priveşte virulența tulpinilor. Din punct de vedere antigenic, FPV este strâns înrudit (aproape identic) cu virusul enteritei nurcilor (MEV). De asemenea, FPV prezintă unele înrudiri antigenice cu CPV-2, dar față de care posedă şi proprietăți antigenice şi biologice distincte (116).

Stabilitatea FPV la acțiunea factorilor de mediu este extrem de ridicată, putând supraviețui un an la temperatura camerei, mai ales dacă este înglobat în particule organice. La 56°C rezistă 30 de minute, iar la temperaturi scăzute rămâne viabil o perioadă foarte lungă de timp (43).

Rezistența virusului la acțiunea substanțelor dezinfectante este de asemenea remarcabilă: poate rezista la acțiunea alcoolului 70% sau la acțiunea betadinei, a diferitelor soluții fenolice sau a compuşilor cuaternari ai amoniului.

FPV este inactivat de hipocloritul de sodiu 6%, după un timp de contact de 10 minute la temperatura camerei, precum şi de soluția de formol 4% sau de glutaraldehidă 1%.

Spre deosebire de parvovirusul canin (CPV-2), care poate fi cultivat în culturi celulare de origine felină şi canină, FPV este replicabil doar în culturi celulare de origine felină (105).

Sunt preferate culturile celulare renale de pisică, unde, în urma replicării apare un efect citopatic, manifestat prin formarea de celule gigante multinucleate şi incluzii intranucleare de tip Cowdry A (85, 116).

Green (43) precizează că, în ultimii ani, au fost semnalate numeroase situații în care cele două variante ale parvovirusul canin (CPV-2a şi CPV-2b) au putut fi izolate atât de la pisici sănătoase, cât şi de la pisici care manifestau simptome de panleucopenie. În contrast, inocularea experimentală a FPV la câini aflați la vârsta de maximă receptivitate nu este urmată de apariția de manifestări clinice (43).

Studii serologice şi de analiză secvențială a genomului viral efectuate de Ikeda şi col. (48) în Vietnam şi Taiwan au demonstrat implicarea parvovirusului canin (CPV-2) în numeroase episoade de panleucopenie felină. Autorii precizează că mai mult de 80% din tulpinile izolate în aceste cazuri erau de fapt tulpini CPV. Aceste rezultate sunt în concordanță cu numeroase alte cercetări care au condus la concluzii similare. Într-o altă cercetare, Ikeda şi col. (49) susțin că, cu toate că CPV-2 cu variantele sale cunoscute (2a şi 2b) nu a prezentat în trecut tropism pentru organismul pisicilor, situația pare a se fi modificat în ultimii ani, CPV-2a şi 2b dobândind abilitatea de replicare în organismul pisicilor.

Mai nou, a fost raportată existența unei a treia variante a parvovirusului canin (CPV-2c), care s-a dovedit patogenă pentru pisici, inducând apariția semnelor clinice (81).

Nakamura şi col. (80), în urma unor cercetări serologice care au utilizat reacții de seroneutralizare şi inhibare a hemaglutinării, au relevat existența unui grad redus de imunitate

încrucişată între FPV şi CPV-2, în cazul unor loturi de pisici care au fost inoculate experimental cu FPV sau vaccinate cu un vaccin inactivat împotriva panleucopeniei infecţioase.

Smith-Carr şi col. (107) subliniază că, în ultimii ani, au fost semnalate tot mai multe situaţii în care au fost izolate de la pisici tulpinile de parvovirus canin CPV-2a şi 2b. Autorii postulează că în viitor FPV ar putea fi eliminat din populaţia felină şi înlocuit de cele două variante ale parvovirusului canin, datorită faptului că acestea au suferit un proces lent dar continuu de adaptare pe organismul pisicilor.

Mochizuki şi col. (75), în urma unor studii care au relevat rezultate asemănătoare, demonstrează posibilitatea transmiterii interspecifice a virusului, de la pisici la câini, aducând şi un argument în favoarea originii comune a celor două virusuri (FPV şi CPV-2).

Caractere epidemiologie

FPV poate induce îmbolnăviri la toate animalele ce aparţin familiei *Felidae*. Au fost semnalate îmbolnăviri şi la unele animale din familiile *Viverridae, Procyonidae* şi *Mustelidae* (43).

Sunt receptive pisicile şi numeroase feline sălbatice (leul, râsul, tigrul, pisica sălbatică, linxul, leopardul, jaguarul, pantera etc.). La felinele sălbatice pot apare endemii grave, în special în condiţii de captivitate. Receptivitatea este influenţată de mai mulţi factori, cei mai importanţi fiind vârsta şi rasa (85). Pisicile din rasele Angora şi Siameză fac o formă mai gravă de boală (23).

Cele mai sensibile se dovedesc animalele tinere, cu vârsta cuprinsă între 3 şi 6 luni. Sugarii sunt mai rezistenţi, datorită imunităţii dobândite pe cale colostrală de la mame imune (85).

Nurcile şi dihorii (fam. *Mustelidae*) sunt animale foarte sensibile la infecţia cu FPV, dar sconcşii sunt relativ rezistenţi. Din cadrul familiei *Procyonidae*, ratonul este foarte sensibil. Infecţii cu virusul FPV au fost descrise în literatura de specialitate şi la animale din familia *Viverridae*, Nair şi col. descriind, în anul 1964, un focar grav de gastroenterită produsă de FPV la un grup de zibete *(Viverra zibetha)* (43, 116). Boala a mai fost semnalată şi la vulpile roşii (96) .

Incidenţa panleucopeniei feline variază, depinzând de procentul pisicilor imune dintr-o populaţie, virulenţa tulpinilor de FPV şi de virulenţa germenilor intestinali comensali sau patogeni care se asociază infecţiei cu FPV. Din 100 de pisici receptive, expuse contactului cu agentul etiologic, se apreciază că toate vor fi infectate, unele prezentând forme evolutive subclinice, altele vor prezenta simptome moderate, iar altele vor prezenta semne clinice deosebit de grave.

Procentul de mortalitate variază între 20 şi 90, media fiind în jur de 50% (116).

Boala evoluează endemic, epidemic sau pandemic, focarele de boală fiind observate în orice sezon al anului, dar episoadele cu evoluţia cea mai gravă sunt observate în perioadele călduroase ale anului, mai ales vara (85).

Contaminarea se realizează direct sau indirect, prin intermediul surselor secundare (mai ales aşternuturi sau vase de hrănire). În perioada viremică, pisicile elimină virusul prin fecale, conţinut alimentar vomitat, urină şi salivă (105). Obişnuit, calea de transmitere este cea digestivă, nefiind exclusă nici calea respiratorie sau transcutanată, prin intermediul vectorilor hematofagi sau chiar iatrogen, prin intermediul instrumentelor medicale nesterilizate, cum ar fi acele de seringă sau instrumentarul stomatologic (85, 116).

Greene (43) opiniază că pisicile convalescente pot elimina virusul prin fecale şi urină o perioadă de maximum 6 săptămâni după trecerea prin boală. În opinia aceluiaşi autor, FPV este menţinut şi propagat în populaţia felină mai degrabă datorită rezistenţei sale extrem de mari în mediu, starea de purtător şi eliminator de virus în cazul acestei afecţiuni având o importanţă relativ redusă (43).

Omul sau alte animale nereceptive pot vehicula virusul pe distanţe mari, constituind vectori pasivi de răspândire a virusului (116). Purecii pot vehicula mecanic virusul, de la un animal la altul (105).

Patogeneză

Procesul de replicare virală este iniţiat în ţesutul limfoid al oro-faringelui la aproximativ 18-24 de ore după contactul infectant pe cale orală sau nazală. Viremia apare după aproximativ 2 zile de la realizarea infecţiei, iar procesul

durează în medie 5-7 zile până în momentul creşterii semnificative a titrului anticorpilor specifici neutralizanți, de obicei începând cu ziua a 7-a post infecție. Titrul anticorpilor creşte rapid, ajungând la o valoare maximă după aproximativ 14 zile de la contactul infectant.

Din cauza faptului că FPV are tropism pentru țesuturile limfatice şi măduva hematogenă, apare un proces de leucopenie severă, pe acest fond grefându-se cu uşurință infecțiile bacteriene secundare, care complică şi agravează evoluția bolii (5, 85, 116).

În cazul infecției intestinale virusul acționează selectiv asupra celulelor cu rată ridicată de multiplicare, situate în profunzimea criptelor intestinale. Celulele diferențiate de pe extremitățile libere ale vilozităților rămân neafectate de prezența virusului. Fenomenul de scurtare a vilozităților este rezultatul direct al leziunilor inițiate de virus asupra celulelor aflate în profunzimea criptelor intestinale, procesul fiziologic de migrare al acestora spre vilozități, în vederea înlocuirii celulelor absorbante diferențiate fiind, în acest caz, întrerupt. Fenomenul alterativ produs epiteliului are ca rezultat apariția diareei consecutiv malabsorbției şi hiperpermeabilizării intestinale (43, 116).

Dacă rata mitotică a celulelor infectate este mai redusă, cum este cazul pisicilor gnotobiotice, virusul distruge doar parțial celulele epiteliale intestinale, fără a produce modificări morfologice evidente (116). Infecțiile experimentale realizate pe pisoi SPF sau „germ free" s-au soldat doar cu o simptomatologie moderată, comparativ cu animalele infectate natural (43). Acest fenomen denotă rolul important al factorilor copatogeni, ca elemente agravante ale evoluției clinice în panleucopenia felină şi implicit constituie factorul major al procentului mare de mortalitate întâlnit în această afecțiune (43).

Timusul, măduva osoasă şi limfonodurile sunt afectate citolitic, ca urmare a procesului de replicare virală (23, 85, 116).

În situația în care infecția se produce în perioada de gestație, virusul invadează uterul, traversează placenta şi infectează fetuşii (116). În organismul fetuşilor, FPV poate traversa bariera hemato-encefalică, infectând cerebelul şi alte țesuturi componente ale sistemului nervos central. Procesul se poate finaliza prin avorturi, fătări premature şi modificări teratologice, mai ales hipoplazie cerebelară şi hidrocefalie (116). Infecțiile *in utero* sau cele neonatale, pot genera şi afecțiuni ale retinei, urmate de displazii retiniene, însă fără pierderea acuității vizuale.

Tabloul clinic

Perioada de incubație este cuprinsă între 2 şi 7 zile, fiind în medie de 4-5 zile (85, 116). Boala poate evolua sub mai multe forme, clasificarea şi descrierea acestora în literatura de specialitate fiind diferită, în funcție de autori (23, 85, 116).

Forma supraacută este mai rar semnalată, evoluția acesteia este extrem de rapidă, nedepăşind de regulă 10-12 ore. Uneori animalele sunt găsite moarte, fără să fi prezentat anterior semne de boală. Dacă pisicile sunt surprinse în viață se observă o stare profundă de abatere, adinamie şi uneori febră, animalele preferând decubitul. De foarte multe ori această formă poate fi confundată cu o intoxicație acută. Mortalitatea în această formă poate fi de 100% (23, 85, 116).

Forma acută (tipică, obişnuită). Simptomele se instalează brusc, animalele prezintă stare febrilă (40°C), depresie şi anorexie. La scurt timp apar o serie de tulburări digestive manifestate prin vomismente şi vomiturții, urmate de instalarea unei diarei grave, cu fecale lichide, de culoare gălbuie şi miros ihoros. Diareea gravă şi prelungită induce rapid fenomenul de deshidratare acută, starea clinică înrăutățindu-se continuu. La palpația abdomenului se poate constată o sensibilitate excesivă (43, 85, 116).

În foarte multe cazuri, la examenul hematologic se constată leucopenie extrem de severă, numărul elementelor figurate albe scăzând uneori chiar până la valori de 300/mm³. În general, se constată că există o legătură strânsă între gradul leucopeniei şi evoluția clinică, cu cât leucopenia este mai severă cu atât evoluția clinică este mai drastică, iar prognosticul mai rezervat.

După 2-3 zile de evoluție clinică animalele mor datorită şocului hipovolemic, asociat de obicei cu starea septico-toxică generată de infecțiile bacteriene secundare. Mortalitatea în această forma este foarte ridicată, ajungând adesea la 70-90% (23, 43, 50, 85, 116).

Forma subacută. Este o formă evolutivă mai

blândă, caracterizată prin apariţia unor simptome de intensitate medie. De obicei, se constată diaree, care, uneori, alternează cu constipaţia, tabloul clinic fiind complicat în unele cazuri de intervenţia germenilor de asociaţie. Radiologic, pot fi puse în evidenţă acumulări excesive de gaz la nivel intestinal (116).

Foarte rar, datorită complicaţiilor bacteriene pot fi sesizate şi fenomene respiratorii determinate de instalarea bronhopneumoniei (85).

Boala durează în această formă câteva zile, terminându-se frecvent prin vindecare (116).

Forma subclinică. Evoluează fără manifestări clinice. Pisicile gestante sunt aparent sănătoase, însă ulterior pot avorta sau să dea naştere la pisoi cu panleucopenie neonatală, care poate fi exprimată prin mai multe forme. Această formă de evoluţie este caracteristică în unităţile de creştere a pisicilor *"germ free"* sau la pisoii crescuţi în condiţii de igienă exemplară, unde flora intestinală patogenă este minimă (116).

Forma neonatală. Apare la pisoii care se infectează *in utero* în ultima perioadă de gestaţie sau imediat după naştere. Simptomele dominante sunt cele nervoase. Se constată fenomene de ataxie, incoordonări în mers, rostogoliri, lateropulsie şi tremurături ale capului. Coada este mult ridicată, iar pasul hipermetric, în cazul deplasării membrele fiind ridicate mult („pas de cocoş"). Dacă sunt îngrijiţi şi hrăniţi artificial, majoritatea acestor pui de pisică pot supravieţui, însă rămân cu tare nervoase pentru toată viaţa (116).

Dacă infecţia se produce în faza incipientă a gestaţiei, efectul asupra produşilor de concepţie poate fi: resorbţia embrionară, avorturi, mumifieri ale fetuşilor sau naşterea de produşi neviabili (116).

Forma cronică. Diagnosticul acestei forme, din punct de vedere epidemiologic şi clinic, este dificil, datorită faptului că în multe situaţii leucemia felină evoluează cu o simptomatologie foarte asemănătoare. Semnele clinice dominante ale acestei forme, sunt: leucopenia persistentă, anemia şi diareea, care uneori alternează cu constipaţia. Boala se termină de regulă prin moarte, din cauza epuizării organismului (116).

Forma avortată. Tulburările care apar sunt asemănătoare cu cele din forma acută, dar de intensitate mult mai mică şi durează doar 1-2 zile, terminându-se prin vindecare, în majoritatea cazurilor (85).

Tabloul morfopatologic

Cadavrele pisicilor moarte din cauza panleucopeniei sunt deshidratate, cu globii oculari uscaţi şi înfundaţi în orbite şi pielea lipsită de elasticitate. Animalele care au fost rehidratate înainte de moarte, pe cale parenterală, pot prezenta edeme, hidrotorax sau ascită (52).

La examenul cadavrului frapează paloarea tuturor mucoaselor şi seroaselor organismului.

Timusul este afectat în majoritatea cazurilor, având aspecte involutive, cu reducerea masei şi a volumului, mai ales la pisoii foarte tineri (52). Atrofia timusului este de obicei unica modificare decelabilă macroscopic, la pisoii „*germ free*", infectaţi cu FPV.

Una dintre cele mai pregnante leziuni este localizată în intestinul subţire. Seroasa intestinală apare uscată, opacă, fără luciu. Uneori, la nivelul subseroasei pot fi observate peteşii sau focare hemoragice extinse, care pot interesa chiar şi stratul muscular sau al submucoasei (52). Conţinutul intestinal este fluid, urât mirositor, de culoare gri-gălbui. Mucoasa intestinului subţire este infiltrată, pe suprafaţă observându-se prezenţa peteşiilor. Uneori apar focare localizate, cu aspect difteric, mai ales la nivelul plăcilor Peyer, în ileon, unde adesea se fac remarcate anse fine de fibrină. Limfonodurile mezenterice, sunt mărite în volum, turgescente şi hemoragice pe secţiune (45, 85, 105).

Splina poate fi mărită, infiltrată, cu infarcte. Ficatul şi rinichii pot prezenta fenomene congestive sau degenerative, de diverse grade.

Măduva osoasă, mai ales a oaselor lungi, este decolorată şi poate avea aspect gelatinos sau consistenţă apoasă (43).

În măsura în care au intervenit germenii de infecţie secundară, se pot întâlni complicaţii septice, pulmonare sau ale altor ţesuturi, mai ales în formele cu evoluţie mai lentă (85).

La pisoii la care au fost observate predominant simptome nervoase, se constată micşorarea în volum a cerebelului.

La pisoii infectaţi prenatal se constată hidrocefalie şi o creştere în volum a emisferelor cerebrale, cu subţierea cortexului cerebral, ca urmare a presiunii exercitate de fluidul cerebrospinal. La această categorie de animale se mai constată micşorarea în volum a cerebelului şi, în unele cazuri, hidranencefalia (43). La aceste

animale craniul apare disproporţional de mare, în raport cu corpul (116).

Histopatologic. Cele mai evidente leziuni sunt localizate în epiteliul criptelor intestinale, mai ales în ileon şi jejun. Criptele apar balonate şi pline de artefacte (celule desprinse şi distruse). Stratul celular de la acest nivel poate fi distrus în totalitate, în anumite cazuri rămânând intact doar stratul de celule bazale (43). Vilozităţile intestinale sunt micşorate în lungime. În celulelor epiteliului intestinal pot fi observate incluzii intranucleare (116).

Măduva osoasă, limfonodurile mezenterice, splina şi timusul prezintă o reducere evidentă a elementelor celulare. Vasele sanguine ale ţesuturilor şi organelor prezintă un conţinut spoliat în leucocite. În unele cazuri se pot observa fenomene de coagulare intravasculară diseminată (116).

Hipoplazia cerebrală, ca urmare a infecţiei cu FPV, este exprimată histologic prin scădere sau chiar prin absenţă a celulelor granulare ale cerebelului. Fetuşii infectaţi *in utero* în ultimele două săptămâni de gestaţie sau cei infectaţi în primele 2 săptămâni de viaţă prezintă leziuni extrem de grave în stratul granular extern al cerebelului. Este important de menţionat că în perioada prenatală a produşilor, aproximativ 2 săptămâni *ante partum* precum şi în primele două săptămâni *post partum,* celulele care compun stratul granular extern al cerebelului parcurg un proces rapid de diviziune, migrând în vederea formării stratului granular intern şi al stratului de celule Purkinje. Datorită multiplicării virusului la acest nivel, procesul de migraţie al celulelor este întrerupt, rezultatul clinic al fenomenului fiind regăsit sub forma unui grad sever de ataxie, prezentă la toţi produşii infectaţi în această perioadă (43, 105).

La nou-născuţii infectaţi *in utero* au fost observate în numeroase cazuri incluzii intranucleare în celulele cardiace (116).

Diagnostic

Suspiciunea de parvoviroză felină poate fi emisă în baza datelor epidemiologice şi a semnelor clinice, asociate cu prezenţa leucopeniei, confirmarea făcându-se cu ajutorul examenelor morfopatologice, completate în final cu testele de laborator.

Diagnosticul clinic are în vedere vârsta animalelor, boala apărând cu precădere la tineret, prezenţa vomei, urmată de diareea rebelă şi deshidratarea accentuată fiind criterii orientative importante.

În forma supraacută este importantă realizarea unui ***diagnostic diferenţial*** faţă de *intoxicaţiile acute* şi *boala lui Aujeszky*. La aceasta din urmă, evoluţia nu depăşeşte de regulă 36 de ore, poate fi întâlnit pruritul, iar bioproba pe iepure este edificatoare (23).

În forma acută şi subacută se impune efectuarea ***diagnosticului diferenţial*** faţă de *salmoneloza felină*, examenul bacteriologic al fecalelelor fiind în acest caz relevant (43).

În cadrul examenelor paraclinice, o valoare de diagnostic deosebită o are examenul hematologic. Totuşi, trebuie precizat că leucopenia nu este o modificare hematologică patognomonică în cazul infecţiei cu FPV, nefiind sesizată în toate cazurile (43, 96).

Un număr de lecucocite mai mic de 2000 elemente/mm³ indică un prognostic rezervat. Există situaţii în care numărul de leucocite poate fi cuprins între 0-200 leucocite/mm³, fenomen care nu reprezintă un aspect neobişnuit pentru infecţia cu FPV. Dacă animalul supravieţuieşte acestei modificări hematologice, după aproximativ o săptămână se remarcă o revenire bruscă la valori normale ale leucocitelor sau chiar la leucocitoză (116).

Examenul biochimic al sângelui are un grad redus de relevanţă în această afecţiune, putând fi observate uşoare creşteri ale valorilor ALT (alaninaminotransferaza), AST (aspartataminotransferaza) şi bilirubinei (43).

Confirmarea diagnosticului poate fi făcută prin izolarea virusului pe culturi celulare de origine felină şi observarea efectului citopatic, prin reacţia de seroneutralizare pe culturi celulare, identificarea antigenului viral în ţesuturi sau culturi celulare infectate, cu ajutorul testului de imunofluorescenţă, ELISA etc. (43, 116).

Probele patologice cele mai indicate pentru examenul virusologic sunt fragmentele de splină, timus, ileon şi limfonoduri mezenterice.

Microscopia electronică, vizând evidenţierea directă a particulelor virale din fecale, este considerată utilă ca metodă de diagnostic, însă necesită o dotare deosebită (116).

Una dintre cele mai eficiente şi utilizate metode de diagnostic în laboratoarele din Statele Unite ale Americii este reacţia de seroneutralizare pe culturi celulare (43).

Mai pot fi utilizate cu succes tehnicile de hemaglutinare şi inhibare a hemaglutinării, însă trebuie avut în vedere că nu toate tulpinile FPV au capacitate hemaglutinantă. Virusul aglutinează în mod variabil eritrocitele de porc, la temperatură scăzută şi la pH în jurul valorii de 6,4 spre deosebire de CPV-2, a cărui activitate hemaglutinantă asupra eritrocitelor de porc este cel mai bine exprimată la un pH de 7,2 (43).

PCR constituie, probabil, metoda cea mai precisă de identificare a FPV (43, 124).

Tratament

În mod obişnuit, panleucopenia infecţioasă cauzează o rată ridicată de mortalitate dar, cu un tratament adecvat şi o îngrijire corespunzătoare, aceasta poate fi diminuată.

Obiectivul principal îl constituie menţinerea în viaţă a pacienţilor, până în momentul în care mecanismele naturale defensive ale organismului (refacerea numărului de elemente albe şi apariţia anticorpilor specifici) sunt realizate. Anticorpii serici apar de regulă după 3-4 zile de la debutul clinic, după alte 3-4 zile semnalându-se refacerea numărului de leucocite circulante. Dacă pacientul poate fi menţinut în viaţă pentru o perioadă de aproximativ 5-7 zile, şansele de recuperare cresc considerabil (116).

Principalele obiective ale tratamentului sunt: combaterea vomei, a diareei, precum şi prevenirea infecţiilor bacteriene secundare, obiectivul major fiind însă restaurarea volemiei şi menţinerea echilibrului hidroelectrolitic.

Pentru înlocuirea lichidelor pierdute, Timoney şi col. (116) recomandă folosirea soluţiei de dextroză 5% în amestec cu ser fiziologic sau soluţia Ringer lactat. Se recomandă administrarea intravenoasă a fluidelor. Pot fi utilizate şi transfuziile totale de sânge, 22 ml/kg, după verificarea prealabilă a compatibilităţii de grup.

Administrarea de antibiotice cu spectru larg este esenţială pentru prevenirea suprainfecţiilor bacteriene. Acestea vor fi administrate iniţial parenteral, apoi administrarea poate fi făcută pe cale orală, pe o perioadă totală de 5 zile (85, 116).

Eficienţa administrării serului hiperimun sau a gamaglobulinelor purificate, cu scop curativ, este discutabilă.

Nu există un tratament specific eficient pentru cazurile manifestate prin forme nervoase, ca urmare a infecţiei neonatale cu FPV (116).

Profilaxie şi combatere

Profilaxia nespecifică va avea în vedere evitarea contactelor cu animale bolnave sau trecute prin boală, lucru adesea greu de realizat datorită particularităţilor de viaţă caracteristice acestei specii (85). În crescătorii se va pune accent pe asigurarea unor condiţii de igienă stricte, insistându-se mai ales asupra igienei hrănirii şi a locurilor de odihnă (se recomandă spălarea şi dezinfectarea periodică a vaselor de hrănire şi adăpare precum şi schimbarea periodică a aşternuturilor).

Animalele bolnave dintr-o comunitate de feline, vor fi izolate şi tratate (23). Periodic, se pot executa dezinfecţii cu soluţii dezinfectante care au acţiune asupra virusului (formol, hipoclorit de sodiu).

Profilaxia specifică a bolii este în prezent un obiectiv uşor de atins, majoritatea vaccinurilor folosite în imunoprofilaxie fiind capabile să inducă o imunitate solidă şi eficientă împotriva infecţiei cu FPV. În acest scop pot fi folosite atât vaccinuri inactivate, cât şi vaccinuri vii, conţinând tulpini atenuate.

Vaccinurile constituite din tulpini vii atenuate induc apariţia unui titru ridicat de anticorpi după o singură administrare, spre deosebire de vaccinurile inactivate, la care se recomandă cel puţin un rapel după prima administrare. Unul dintre avantajele majore, care decurg în urma utilizării de vaccinuri vii atenuate, este faptul că titrul protectiv apare extrem de repede (la numai 1-2 zile după administrare), fapt important mai ales în situaţia în care se impune efectuarea unor vaccinări de necesitate într-un efectiv parţial imunizat supus riscului de contaminare. Nu se recomandă vaccinarea femelelor gestante cu acest tip de vaccin (116).

Vaccinurile inactivate pot fi administrate şi animalelor gestante şi la animalele foarte tinere, titrul protectiv instalându-se însă mai lent (10-12 zile după administrare), necesitând cel puţin un rapel după prima vaccinare (116).

Vaccinurile contra panleucopeniei feline sunt de regulă comercializate sub formă de vaccinuri polivalente, combinate cu vaccinuri împotriva rinotraheitei virale, infecției cu calicivirus, rabiei sau chlamidiozei.

În general, este recomandabil ca prima vaccinare să fie făcută la vârsta de 8–9 săptămâni, urmată de un rapel la interval de 3-4 săptămâni. Este indicat ca până la vârsta de 12 săptămâni, pisoii să fie vaccinați de cel puțin două ori împotriva infecției cu FPV (31, 36).

Este bine ca protocolul vaccinal să fie stabilit, după caz, de către medicul veterinar, în funcție de situația epidemiologică din teritoriu.

Felinele exotice captive pot fi vaccinate după același protocol ca și cele domestice. Pentru ca protecția împotriva bolii să fie maximă, este recomandabilă revaccinarea anuală a pisicilor (116).

7.3. PARVOVIROZA BOVINĂ

M. Rămneanțu

Parvoviroza bovină (PB) este o boală infectocontagioasă produsă de un parvovirus, care de obicei produce infecții intestinale ușoare sau subclinice la viței, dar care poate genera și infecții fetale grave la vacile gestante, traduse prin avorturi sau tulburări de reproducție (116).

Istoric, răspândire și importanță economică

Prima izolare a parvovirusului bovin a fost făcută în anul 1961, de către **Abinanti și Warfield**, dar încadrarea taxonomică a fost făcută câțiva ani mai târziu, în 1970, de către **Storz și Waren** (116).

Importanța economică a bolii decurge din pierderile generate în urma infecției vacilor gestante concretizate prin mortalitate embrionară, avorturi și afecțiuni ale organelor genitale (52, 116). Boala a fost semnalată în numeroase țări în care se practică creșterea taurinelor, prezența ei fiind dovedită în mai multe țări din Europa, Canada, Statele Unite ale Americii și Australia (4, 33).

Etiologie

Parvovirusul bovin (PVB) posedă însușiri morfologice și structurale foarte asemănătoare cu parvovirusurile care afectează alte specii de animale. Au fost izolate numeroase tulpini virale atât de la viței sănătoși clinic cât și de la cei care manifestau fenomene diareice. În multe situații, parvovirusul bovin a fost izolat ca agent asociat în infecții mixte cu unele enterovirusuri, coronavirusuri, adenovirusuri sau virusuri adeno-asociate (116).

Literatura de specialitate este relativ săracă în date privind caracterizarea antigenică a tulpinilor PVB izolate din diferite teritorii ale lumii. Studiile efectuate au demonstrat că majoritatea tulpinilor s-au dovedit a fi identice din punct de vedere antigenic, sinonime cu prototipul, considerat a fi parvovirusul bovin tipul 1 (BPV type 1). Cu toate acestea, cercetări foarte recente semnalează faptul că ar putea exista totuși diferențe semnificative între diferitele tulpini BPV care se izolează. Astfel, Allander și col. (4) au reușit, prin utilizarea unor tehnici de genetică moleculară, identificarea și caracterizarea genomului unor noi tulpini de parvovirus, neîncadrate taxonomic, acestea fiind denumite provizoriu „parvovirus bovin tipul 2 și 3". De asemenea, în Japonia, a fost identificată o tulpină care a prezentat diferențe antigenice față de tulpinile izolate anterior (116).

Toate tulpinile de parvovirus bovin izolate și studiate au fost diferite antigenic față de parvovirusurile izolate de la alte specii de animale, demonstrându-se faptul că transmiterea interspecifică a bolii nu se face. Cu toate acestea, există relatări cu privire la faptul că ingestia virusului de către alte specii de animale poate fi urmată de un răspuns imun prompt prin sinteză de anticorpi specifici, chiar dacă la aceste specii boala nu se materializează clinic. În sprijinul acestei afirmații, Mengeling și Matthews (71) demonstrează că administrarea în primele 4 săptămâni de viață a unei suspensii de PVB în dieta alimentară a unor purcei obținuți prin operație cezariană și privați de colostru, a fost urmată de sinteza de anticorpi specifici la 50% dintre aceștia, la împlinirea vârstei de o lună. Titrul anticorpilor anti PVB la purceii care au răspuns imunologic s-a menținut la valorile identificate la vârsta de o lună pentru o perioadă lungă de timp, o scădere semnificativă a titrului fiind observată abia în momentul împlinirii vârstei de 29 de săptămâni (71). Autorii

concluzionează că rezultatele unor studii anterioare efectuate şi prezentate în literatura de specialitate de către alţi cercetători, care semnalau prezenţa anticorpilor anti PVB în numeroase seruri porcine şi umane, ar putea fi explicate prin faptul că organismele respective s-au contaminat prin ingestia parvovirusului bovin din lapte sau produse lactate provenite de la bovine infectate, aflate în faza de viremie (71). Cercetări similare au fost efectuate în România de către Moga şi Rămneanţu (date personale nepublicate) care au identificat prezenţa anticorpilor împotriva unui alt parvovirus animal, în seruri umane.

PVB are proprietatea de a induce aglutinarea eritrocitelor de om, câine, cobai şi şobolan. Ca şi în cazul celorlalte parvovirusuri, replicarea are loc în nucleii celulelor infectate, generând apariţia de incluzii intranucleare de tip Cowdry A, fenomenul fiind urmat de un proces de citoliză (33, 34, 116).

Cultivarea PVB se face cu rezultate bune pe fibroblaşti de origine pulmonară bovină sau pe culturi celulare traheale embrionare de viţel la nivelul cărora induce apariţia unui efect citopatic (59). Rezistenţa virusului la acţiunea factorilor fizici şi chimici este deosebită, comparabilă cu rezistenţa celorlalte parvovirusuri (8, 116).

Patogeneză

Prima etapă a infecţiei este concretizată prin apariţia fenomenului de viremie, moment în care PVB poate fi identificat în splină, limfonoduri şi musculatura cardiacă. În această fază se constată frecvent fenomenul de leucopenie (35, 61, 116). În a doua etapă, virusul se localizează în celulele epiteliale ale jejunului, ileonului şi cecumului, determinând apariţia unei diarei de intensitate medie, iar în cazul vacilor gestante PVB poate invada uterul, generând tulburări ale procesului de reproducţie (116).

Caractere epidemiologice

Bovinele sunt singurele gazde naturale cunoscute ale parvovirusului bovin. Cercetările serologice efectuate de numeroşi autori au demonstrat că incidenţa infecţiei în polulaţiile de bovine este în general crescută, variind de la 65% la 100% (116).

Sursele de infecţie sunt reprezentate în principal de fecalele animalelor viremice sau trecute prin boală, care conţin cantităţi foarte mari de virus. Principala cale de transmitere este cea orizontală, digestivă, prin ingerarea virusului pe cale oro-nazală, odată cu apa şi furajele contaminate. Sursele secundare au o importanţă deosebită, ţinând cont de marea capacitate de rezistenţă a virusului în mediu. Transmiterea verticală este posibilă în urma infecţiei transplacentare (116).

Tabloul clinic

După o incubaţie de 1-2 zile, singurul simptom important care se semnalează este diareea. Iniţial fecalele au caracter apos, apoi devin mucoide, uneori cu strii sangvinolente. Viţeii sunt apatici, abătuţi, prezintă stare de subfebrilitate, dar de obicei continuă să consume lapte sau furaje. De regulă, simptomele se remit după aproximativ o săptămână, fără urmări serioase asupra dezvoltării ulterioare a viţeilor.

S-a constatat că evoluţia diareei este mult mai severă la viţeii la care nu s-au efectuat tratamente antiparazitare, în special împotriva infestaţiilor cu coccidii. De asemenea, s-a constatat că stresul de înţărcare poate constitui un factor agravant al evoluţiei clinice, probabil şi datorită faptului că la scurt timp după înţărcare nivelul anticorpilor maternali ai viţeilor scade sub limita protectivă (116).

Parvovirusul bovin a fost izolat în numeroase cazuri şi de la viţei cu conjunctivită sau infecţii respiratorii, modul de implicare a virusului în aceste afecţiuni nefiind încă elucidat.

Rolul PVB în apariţia tulburărilor de reproducţie la vaci a fost demonstrat prin izolarea acestuia din avortoni şi fetuşi. Experimental, s-a constatat că inocularea virusului la vaci gestante este urmată de apariţia avorturilor în diferite faze ale gestaţiei, PVB putând fi reizolat din placentă şi din fetuşi (116).

Într-un studiu efectuat de Barnes şi col., citaţi de Timoney şi col. (116), a fost evidenţiat faptul că 75% din vacile care au manifestat tulburări de reproducţie (mortalitate embrionară, avorturi, anestru prelungit, metrite etc.), posedau titruri mari de anticorpi anti PVB.

Tabloul morfopatologic

Principalele modificări morfologice induse de

virus sunt observabile pe mucoasa intestinală, unde se constată fenomene de enterită de diferite intensități, de la inflamații de tip cataral până la inflamații grave de tip hemoragiconecrotic.

Histologic, cele mai importante modificări sunt reprezentate de atrofia vilozităților intestinale, ca urmare a distrugerii celulelor criptelor, necroza țesuturilor limfoide şi atrofie timică (35, 116).

Diagnostic

Datorită faptului că şi numeroşi alți agenți patogeni pot produce enterite la viței, diagnosticul clinic şi morfopatologic al parvovirozei bovine este practic imposibil. Diagnosticul de certitudine se face prin izolarea şi identificarea agentului cauzal în laborator, sau prin tehnici de confirmare a seroconversiei.

PVB poate fi identificat în fecalele vițeilor care manifestă diaree, prin microscopie electronică, sau poate fi izolat pe culturi celulare, din materii fecale sau avortoni, antigenul viral fiind relevat cu ajutorul reacției de imunofluorescență sau prin efectuarea testelor de seroneutralizare (116).

Prezența infecției poate fi confirmată serologic şi prin efectuarea reacției de inhibare a hemaglutinării, folosind seruri perechi recoltate la interval de 2-3 săptămâni, punându-se în evidență o creştere semnificativă a titrului anticorpilor specifici între cele 2 recoltări (116).

Tratament

Tratamentul este simptomatic, la viței cu diaree fiind indicată fluidoterapia, pentru prevenirea deshidratării (116).

Profilaxie şi combatere

Măsurile profilactice sunt de ordin general, referindu-se la respectarea normelor de igienă din adăposturi. Se recomandă efectuarea periodică a dezinfecțiilor boxelor, padocurilor, adăposturilor şi a hrănitorilor, cu hipoclorit de sodiu 6% sau formol 4% (116).

Până în prezent nu au fost produse şi comercializate vaccinuri antiparvovirale pentru bovine.

7.4. PARVOVIROZA PORCINĂ

M. Rămneanțu

Este produsă de parvovirusul porcin, manifestată clinic doar la scroafe gestante neimunizate, prin perturbări ale reproducției exprimate în principal prin infecții embrionare şi fetale, urmate de moartea produşilor de concepție (113).

Boala produce pagube economice importante prin procentul ridicat de mortalitate al produşilor de concepție la scroafele gestante.

Infecția este larg răspândită în lume, generând pierderi deosebite mai ales în marile complexe de creştere a porcilor.

Etiologie

Agentul etiologic al bolii este parvovirusul porcin (PVP). Virusul nu prezintă pluralitate antigenică şi este înrudit antigenic cu numeroase alte parvovirusuri ale genului. Prezintă o strânsă înrudire antigenică mai ales cu parvovirusul canin de tip 2 (CPV-2) (69).

Se cultivă pe culturi celulare primare sau secundare renale, fetale sau neonatale porcine, însă poate fi cultivat şi pe alte tipuri de culturi celulare.

PVP are capacitate hemaglutinantă asupra eritrocitelor de om, maimuță, cobai, pisică, găină, şobolan şi şoarece. Fenomenele de hemaglutinare pot fi foarte variate ca intensitate, în funcție de temperatura de incubare, specia de proveniență a eritrocitelor, vârsta donatorului de eritrocite, pH etc. Reacția de hemaglutinare decurge în cele mai bune condiții în situația în care incubarea se face la temperatura camerei, la un pH neutru şi dacă se folosesc eritrocite de cobai.

Titrurile hemaglutinante cele mai ridicate au fost observate în situația în care a fost utilizat ca diluant tamponul veronal, în locul tamponului fosfat salin.

Choi şi col. citați de (113) au raportat existența unor tulpini PVP cu o patogenitate uşor

crescută faţă de cele izolate în mod curent. Există numeroase referinţe în literatura de specialitate care subliniază faptul că, în cadrul speciei tip PVP, au fost semnalate diferenţe de patogenitate între diferitele tulpini izolate.

Astfel, Oraveerakul şi col. (86) afirmă faptul că au constatat existenţa unor diferenţe de patogenitate şi de tropism între două tulpini PVP izolate de la purcei infectaţi prenatal, catalogate anterior sub denumirile de NADL 8 şi KRESE.

Autorii subliniază faptul că tulpina KRESE prezenta o patogenitate crescută comparativ cu tulpina NADL 8, prin faptul că poate cauza moartea fetuşilor chiar dacă infecţia acestora se produce în ultima perioadă a gestaţiei, fenomen necaracteristic tulpinii NADL 8, care are potenţial patogen asupra embrionilor sau fetuşilor doar în prima parte a gestaţiei (86).

Existenţa celor două patotipuri a fost semnalată şi de Lager şi col. (55), care însă, în urma unor cercetări efectuate în vederea stabilirii diferenţelor de patogenitate între cele două tulpini, ajung la rezultate diferite, în sensul că, tulpina NADL 8 s-a dovedit a fi mai patogenă, inducând un procent mai mare de mortalitate la fetuşi comparativ cu tulpina KRESSE.

Simpson şi col. (105) consideră că diferenţele dintre cele două tulpini (NADL 8 şi KRESSE) constau în mici diferenţe de structură a unor aminoacizi de pe suprafaţa capsidei virale, fapt care a determinat uşoara divergenţă privind tropismul şi patogenitatea celor două tulpini.

Epidemiologie

PVP are o răspândire ubicvitară, putând fi găsit în toate efectivele de porcine de pe glob. În zonele în care există ferme de creştere intensivă a porcilor cu efective foarte mari, infecţia poate îmbrăca un caracter endemic. Dacă virusul este introdus pentru prima dată într-un astfel de efectiv indemn, efectele pot fi devastatoare (105).

Numeroase studii sero-epidemiologice au demonstrat că un număr foarte mare de scroafe suferă infecţii cu PVP înainte de a atinge maturitatea sexuală sau anterior actului montei, fapt care determină instalarea unei imunităţi solide care, după unii autori, poate persista toată viaţa.

Riscul de infecţie, cu dezvoltarea perturbărilor de reproducţie la scroafe, este prezent doar la acele animale care nu posedă un titru al anticorpilor specifici suficient de ridicat pentru a fi protectiv.

Sursele secundare de infecţie au un rol foarte important în apariţia bolii, datorită rezistenţei extrem de ridicate a PVP în mediul extern. A fost demonstrat experimental că, deşi animalele infectate elimină virusul în mediu doar o perioadă de două săptămâni, din momentul realizării infecţiei, adăposturile, padocurile şi aşternuturile contaminate reprezintă surse de infecţie extrem de bogate, o perioadă de cel puţin 4 luni.

S-a demonstrat că scroafele gestante, care se infectează cu PVP înainte ca produşii să împlinească 55 de zile, vor da naştere unor purcei infectaţi, care însă nu vor poseda anticorpi anti PVP. În aceste situaţii virusul a fost izolat din rinichii, testiculele sau lichidul seminal provenite de la purcei, imediat după naştere şi până la vârsta de 8 luni (113).

În anumite situaţii, vierii pot constitui veritabile surse de infecţie cu PVP. În perioada viremiei, PVP poate fi eliminat de aceştia pe diferite căi, inclusiv prin sperma contaminată.

PVP a fost izolat din testiculele vierilor după 5 zile de la inocularea experimentală a sacului prepuţial cu o suspensie de PVP şi după 5-8 zile în cazul unui experiment în care vierii au fost supuşi infecţiei experimentale pe cale oro-nazală. Virusul a fost, de asemenea, izolat din limfonodurile scrotale ale vierilor la 5 şi 35 zile după realizarea infecţiei pe cale oro-nazală. Vierii pot, de asemenea, să vehiculeze virusul ca vectori mecanici, contaminând astfel scroafele receptive.

Căile obişnuite de realizare a infecţiei diferă în funcţie de momentul producerii acesteia. Astfel, la progeni, infecţia se produce transplacentar, iar la nou-născuţi pe cale digestivă sau respiratorie.

Purceii proveniţi din mame imune, prin ingerarea colostrului dobândesc un titru apreciabil de anticorpi anti PVP, fapt care le asigură o protecţie de scurtă durată, împotriva bolii. Titrurile dobândite imediat post natal se epuizează progresiv pe măsura înaintării în vârstă. La vârsta de 3-6 luni acestea pot ajunge sub limitele detectabile prin reacţia de inhibare a hemaglutinării, dar detectabile încă prin reacţia de seroneutralizare pe culturi celulare.

Patogeneză

Scroafele infectate cu PVP prezintă manifestări clinice cunoscute în trecut sub denumirea de "sindromul SMEDI" *(Stillbirth, Mummification, Embryonic, Death Infertility)*, care se referea doar la situaţia în care infecţia se realizează în prima jumătate a gestaţiei, mai precis între ziua a 10-a şi a 70-a de gestaţie. În prezent, în literatura de specialitate s-a cam renunţat la acest concept, deoarece lasă loc la interpretări prea diferite în ceea ce priveşte etiologia.

Consecinţele infecţiei cu PVP în funcţie de momentul gestaţiei la care se realizează infecţia sunt redate în tabelul 1.

Tabelul 1

Consecinţele infecţiei cu PVP în funcţie de stadiul gestaţiei scroafelor (113)

Intervalul de gestaţie (zile)			
Momentul infecţiei scroafei (ziua de gestaţie)	**Infecţia produşilor de concepţie**	**Denumirea produsului de concepţie**	**Consecinţa**
≤ 56	10 – 30 zile	Embrion	Moarte şi resorbţie
	30 – 70 zile	Fetus	Moarte şi mumifiere
> 56	70 – termen	Fetus	Răspuns imun urmat, de regulă, de supravieţuire *in utero*

Infecţiile experimentale realizate prin inocularea directă a PVP în uter, au demonstrat că majoritatea fetuşilor mor în uter dacă infecţia experimentală se produce până în a 70-a zi a gestaţiei, însă dacă acest lucru se realizează mai târziu, produşii supravieţuiesc şi chiar răspund prin sinteza de anticorpi specifici anti PVP.

Efectul PVP asupra ovulului, înainte ca acesta să fie fecundat, este deocamdată necunoscut. Virusul poate adera la suprafaţa externă a zonei "pelucida" a ovulului porcin fecundat, însă aparent nu poate penetra acest strat, cu toate că poate produce leziuni asupra embrionilor, în timpul genezei.

Este cunoscut şi faptul că PVP poate induce modificări alterative la nivelul mucoasei uterine, fapt incompatibil cu buna desfăşurare a gestaţiei.

În afara modificărilor pe care virusul le induce mucoasei uterine şi placentei, tulburările reproductive care apar sunt şi o consecinţă a acţiunii directe a virusului asupra produşilor de concepţie. În absenţa unui răspuns imun, virusul se multiplică intens în ţesuturile embrionare, iar în momentul premergător morţii embrionilor, majoritatea celulelor componente ale acestora conţin cantităţi mari de antigen viral în spaţiul intracitoplasmatic, fapt care poate fi demonstrat prin utilizarea reacţiei IF. Transmiterea virusului pe cale transplacentară, de la mamă la fetuşi, deşi incomplet elucidată, este posibilă în situaţia în care o scroafă gestantă se infectează pe un fond redus sau absent al anticorpilor specifici (113).

Tabloul clinic

Primul semn al infecţiei într-un efectiv este reprezentat de creşterea numărului de scroafe care revin la estru după 3-8 săptămâni de la actul montei. Unele scroafe prezentă pseudolactaţie (gestaţie endocrină) şi revin la estru doar după parcurgerea perioadei teoretice a gestaţiei (105).

Unica formă de manifestare clinică a bolii este cea a aşa-numitului *sindrom SMEDI*. Manifestările clinice, în acest caz, depind foarte mult de momentul în care se realizează infecţia fetuşilor.

La porcii adulţi, boala are o evoluţie subclinică, animalele rămânând cu o imunitate solidă după trecerea prin infecţie.

La scroafele gestante, corespunzător momentului în care se produce infecţia fetuşilor sau a embrionilor, pot apare: moarte şi resorbţie embrionară, dacă infecţia s-a produs în prima lună a gestaţiei sau moartea şi mumifierea fetuşilor dacă infecţia s-a produs între a 30-a şi a 70-a zi a gestaţiei.

În anumite situaţii scroafele infectate pot făta un număr foarte mic de purcei vii care însă, de cele mai multe ori sunt neviabili, sau pot făta 10-12 purcei la termen, din care o parte sunt mumifiaţi.

Infertilitatea, avorturile, mortalitatea embrionară sau neonatală, fenomenul de mumifiere fetală, precum şi reducerea viabilităţii purceilor sugari sunt simptome care alcătuiesc

sindromul caracteristic numit SMEDI, la scroafele gestante.

Numeroşi porci, indiferent de vârstă, pot manifesta un fenomen pasager de leucopenie, exprimat de obicei în primele 10 zile după realizarea infecției (113).

Au fost raportate cazuri în care PVP sau alte virusuri cu o structură similară au fost identificate şi izolate de la porci care manifestau un sindrom diareic. Cu toate acestea, nu există dovezi concludente conform cărora PVP s-ar putea replica eficient în epiteliul criptelor intestinale pentru a genera o formă enterică de parvoviroză, cum este cazul altor parvovirusuri cu tropism pentru epiteliul intestinal, care afectează alte specii de animale (CPV, FPV, MEV etc.). PVP a fost, de asemenea, izolat de la porci care prezentau leziuni de tip veziculos, însă rolul acestuia în dezvoltarea acestui tip de leziuni este incert (105, 113).

Bolt şi col. (12) utilizând tehnica PCR, au demonstrat implicarea PVP în etiologia unor episoade de miocardită la purceii sugari.

Choi şi col. (28) detectează ADN-ul PVP în probe de țesuturi şi organe provenite de la purcei înțărcați, infectați cu circovirusul porcin tipul 2 (PCV 2), care prezentau sindromul PMWS (**P**ostweaning **M**ultisystemic **W**asting **S**yndrome) – „Sindromul multisistemic de slăbire al purceilor înțărcați".

Detectarea ADN-ului aparținând parvovirusului porcin la purceii care prezentau sindromul PMWS sugerează potențialul rol al PVP în etiologia acestui sindrom, posibil ca agent asociat (28).

Nu au putut fi aduse dovezi conform cărora fertilitatea sau libidoul vierilor ar putea fi afectate în urma infecției cu PVP (113).

Tabloul morfopatologic

Atât leziunile macroscopice, cât şi cele microscopice sunt absente la scroafele negestante şi la vieri.

Leziunile cele mai evidente sunt prezente la embrioni şi la fetuşi infectați intrauterin şi care nu au atins pragul minim al imunocompetenței fetale. Se constată: fenomenul de "piticire" a fetuşilor, accentuarea desenului vascular pe suprafața fetuşilor ca urmare a congestiei şi a fenomenului de extravazare sanguină, congestii, edeme şi hemoragii cu acumulare de lichide seros-sangvinolente în cavități, colorarea în brun a fetuşilor ca urmare a resorbției lichidelor fetale şi a deshidratării care vor conduce în final la fenomenul de mumifiere fetală. Placenta poate suferi modificări vizibile de tip vascular (congestii, hemoragii) sau leziuni de tip necrotic.

Leziunile microscopice constau în fenomene de necroză celulară prezente în numeroase țesuturi şi organe ale fetuşilor.

La fetuşii infectați *in utero* au mai fost descrise leziuni de meningoencefalită, caracterizate prin infiltrații celulare perivasculare cu celule plasmatice şi histiocite observate în cerebel şi leptomeninge. Unii autori consideră acest tip de leziuni ca fiind patognomonice pentru infecția cu PVP (113).

Diagnostic

Prezența parvovirozei porcine într-un efectiv trebuie suspicionată ori de câte ori apare o scădere pregnantă a natalității sau o creştere a procentului de infecunditate la scroafe (revenirea la estru a scroafelor montate după 3-8 săptămâni fiind un criteriu extrem de important).

Avorturile sau chiar fătările la termen cu prezența de fetuşi mumifiați, precum şi fătarea de purcei neviabili, constituie elemente importante de suspicionare a infecției cu PVP.

Confirmarea diagnosticului se face doar prin examen de laborator. Cele mai utilizate metode de identificare a PVP sunt: reacția de imunofluorescență directă pe probe de țesuturi fetale (criosecțiuni) utilizând reagenți standardizați, reacția de hemaglutinare cu eritrocite de cobai, reacția în lanț a polimerazei (PCR) etc. (105, 113).

Examenul virusologic constă în izolarea virusului pe culturi celulare şi identificarea acestuia prin reacția de seroneutralizare (105, 113).

Examenele serologice au o valoare relativ limitată de diagnostic, însă pot fi utile în stabilirea unui diagnostic retrospectiv prin faptul că precizează prezența sau absența infecției în populația supusă investigării. În acest sens poate fi utilizată reacția de inhibare a hemaglutinării, efectuată pe probe de seruri perechi, pentru a stabili dinamica anticorpilor inhibo-hemaglutinanți. Prezența unui titru semnificativ

de anticorpi anti PVP în serurile purceilor nou-născuți necolostrați este o dovadă a infecției acestora în timpul vieții intrauterine, ceea ce denotă prezența infecției în efectivul de proveniență al serurilor.

Se recomandă trimiterea la laborator a fetușilor mumifiați < 16 cm ca lungime sau de probe de pulmoni proveniți de la aceştia.

Nu se recomandă efectuarea examenelor de laborator pe fetuși cu vârsta mai mare de 70 de zile sau pe nou-născuți, deoarece țesuturile acestora pot conține anticorpi care pot interfera cu testele de depistare a antigenului viral (113). Chiar și în prezența anticorpilor în țesuturile fetale, celule infectate pot fi depistate, dar numai în pulmonii fetali.

Se recomandă ca, în cazul în care scroafele montate nu rămân gestante, însă prezintă anestru, un anumit număr de exemplare să fie sacrificate în abator și să se efectueze un examen minuțios al uterului și al conținutului acestuia. În situația în care se depistează resturi fetale sau fetuși mumifiați, aceştia reprezintă probe valoroase în vederea efectuării examenului de imuno-fluorescență pentru depistarea PVP (113).

Absența fetușilor mumifiați sau a resturilor fetale ca urmare a posibilelor fenomene de resorbție nu exclud infecția cu PVP (113).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut față de alte boli infecțioase ale porcilor în care apar tulburări reproductive cum ar fi: *boala lui Aujeszky*, *leptospiroza*, dar mai ales *PRRS*, sindrom care se aseamănă foarte mult din punct de vedere epidemiologic și clinic cu parvoviroza porcină. Mai mult, au fost semnalate situații în care, în unele efective cele două infecții au coexistat, îngreunând stabilirea diagnosticului etiologic al disfuncțiilor reproductive (70).

Tratament, profilaxie şi combatere

Până în prezent nu există nici un tratament eficient al tulburărilor de reproducție induse de PVP.

Principala metodă de prevenire a sindromului SMEDI o reprezintă imunizarea efectivelor împotriva PVP. Acest deziderat se poate realiza fie prin imunizarea vaccinală, fie prin imunizarea activă prin expunerea constantă, dirijată a efectivului la PVP.

Infecția naturală dirijată presupune punerea în contact a scrofițelor seronegative cu scroafe seropozitive, în ideea că una sau mai multe scroafe seropozitive vor fi și eliminatoare de virus. O altă variantă a infecției naturale dirijate o reprezintă deplasarea scrofițelor într-un mediu contaminat, mai precis într-o arie în care anterior au fost semnalate cazuri de infecție cu PVP sau cel puțin aria să fi fost populată cu scroafe seropozitive. În acest fel infecția se va răspândi cu rapiditate în efectivul de scrofițe receptive. Este important însă momentul realizării infecției dirijate, care trebuie făcută astfel încât momentul montei să le găsească imunizate (113).

Folosirea vaccinurilor antiparvovirale la scrofițe este, de asemenea, o metodă eficientă de imunizare, dacă acestea sunt administrate anterior actului montei. Au fost testate numeroase vaccinuri, atât inactivate cât și vii atenuate, acestea demonstrându-și eficacitatea în prevenirea infecției (113).

Vaccinurile trebuie administrate cu câteva săptămâni înainte de actul montei, pentru ca imunitatea post vaccinală să fie deja instalată la scroafele aflate la începutul gestației. De asemenea, administrarea vaccinului trebuie făcută pe fondul epuizării complete a anticorpilor colostrali, pentru a nu se produce interferarea acestora cu antigenul vaccinal (113). Acest moment este de multe ori greu de surprins și se referă la un scurt interval de timp situat în jurul vârstei de 6-7 luni (113).

Durata imunității post vaccinale este greu de evaluat în condiții de teren, ținând cont de ubicvitatea virusului sălbatic. Unele cercetări au demonstrat că, în cazul administrării unui vaccin inactivat la scrofițe, titrul protectiv se menține o perioadă de cel puțin 4 luni (113), însă conform unor opinii, sistemul imunitar stimulat primar de acțiunea unui antigen viral vaccinal va răspunde prompt la orice restimulare cu antigenul sălbatic prin sinteza rapidă și la un titru ridicat de anticorpi specifici, fapt care duce la prelungirea imunității postvaccinale și prevenirea unor infecții transplacentare pe toată durata vieții productive a unei scroafe, chiar dacă anticorpii anti PVP post vaccinali au fost demult epuizați (113).

Castro și col. (24), într-un studiu efectuat în condiții de teren pe un număr de 220 de scroafe seropozitive în momentul începerii

experimentului, vaccinate cu un vaccin inactivat anti PVP de două ori, la interval de 14 zile anterior montei şi revaccinate după fătare, ajunge la concluzii diferite: la lotul de animale vaccinate (220 scrofiţe) performanţele reproductive nu au fost superioare celor constatate la lotul martor, de animale nevaccinate (50 scrofiţe), procentul de revenire la estru fiind chiar ceva mai ridicat (11,81%) la scroafele lotului vaccinat decât în cazul scroafelor din lotul martor, unde procentul de revenire la estru a fost de 10,52%. În urma cercetărilor serologice efectuate, autorii au concluzionat că durata imunităţii conferite de vaccinul inactivat a fost relativ scurtă, observându-se o scădere pregnantă a titrului anticorpilor la lotul vaccinat între 2 recoltări de sânge, prima efectuată la o săptămână de la a doua vaccinare, iar a doua în momentul fătării (24).

Există însă în literatura de specialitate şi alte studii, care au demonstrat eficacitatea vaccinurilor inactivate şi vii atenuate în reducerea considerabilă a perturbărilor de reproducţie induse de PVP (44, 113).

Momentul optim pentru vaccinare este cu 2-4 săptămâni înainte de montă, fiind indicate stimulări de tip "booster" periodic, pentru menţinerea unui titru protectiv al anticorpilor post vaccinali (44, 113).

Vierii vor fi, de asemenea, vaccinaţi periodic deoarece, datorită faptului că nu manifestă clinic infecţia, pot fi purtători şi eliminatori de virus asimptomatici, care să contribuie în mod insidios la difuzarea infecţiei.

Titrurile de anticorpi > 1:80, determinate prin reacţia IHA, protejează animalele împotriva infecţiei, iar titrurile mai scăzute protejează scroafele faţă de dezvoltarea sindromului SMEDI, chiar dacă nu protejează şi împotriva infecţiei subclinice.

În efectivele libere de PVP este indicată vaccinarea animalelor cu vaccinuri inactivate. Asemenea efective sunt însă extrem de greu de menţinut ca atare, iar introducerea virusului într-o populaţie de porci seronegativă ar putea avea efecte economice dezastruoase (113).

7.5. PARVOVIROZA GÂŞTELOR

(Goose Viral Hepatitis, Derzsy's disease – engl.; *Derzsysche Krankheit der Gans* – germ.*)*

M. Rămneanţu

Parvoviroza gâştelor (PG) este o boală infectocontagioasă cu evoluţie acută, subacută sau cronică, produsă de un parvovirus specific, care afectează unele specii de păsări din familia *Anatidae*, ordinul *Anseriformes* (gâsca şi raţa moscată), manifestată clinic prin tulburări generale grave, locomotorii şi digestive, procent mare de mortalitate, iar morfopatologic prin leziuni de tip hemoragic sau serofibrinos în diferite organe interne.

Infecţia este cunoscută sub mai multe alte denumiri, dintre care pot fi amintite: **boala Derzsy, hepatita virală a gâştelor, enterita sau miocardita infecţioasă a gâştelor, sindromul ascitic-hepato-nefrotic al gâştelor.**

Istoric, răspândire, importanţă

Boala a fost observată încă de la începutul secolului XX în mai multe ţări europene, fiind atribuită iniţial lui *Haemophilus* (85). În anul 1956, în China, a fost semnalat şi descris cu exactitate un episod grav de îmbolnăviri la bobocii de gâscă, însă confirmarea etiologiei parvovirale în acest caz a fost făcută mult mai târziu, în anul 1981, de către **Fang şi Wang** (20). În perioada anilor ´60, o boală cu evoluţie similară a fost descrisă în mai multe ţări europene, cum ar fi Polonia, Germania, Ungaria, Bulgaria, Olanda, Franţa, Cehoslovacia şi în fosta Uniune Sovietică. În 1965, **Krauss**, apoi în 1976, **Derzsy**, stabilesc etiologia ei virală (85). În anii următori a fost semnalată în majoritatea fermelor de creştere intensivă gâştelor şi raţelor moscate din Europa (20), dar şi în Israel, Canada şi mai multe ţări din Asia.

În România, boala Derzsy a fost diagnosticată în anul 1980, de către **Marta şi Zarzără**, citaţi de **Pop** (95).

În unele ţări europene cu tradiţie în creşterea gâştelor şi raţelor moscate (Franţa, Germania, Ungaria) odată apărută, PG produce pierderi economice deosebit de mari, mai ales prin mortalitate, dar şi ca urmare a măsurilor şi restricţiilor care se impun în focar (20, 53).

Etiologie

Pe parcursul anilor, parvovirozei gâştelor i-au fost atribuite multiple etiologii. Iniţial s-a suspicionat implicarea unei bacterii *(Haemophilus)*, apoi a unui reovirus, apoi s-a bănuit că este produsă de un adenovirus, deoarece acesta era frecvent izolat din focarele de boală.

Ulterior, a fost stabilit cu certitudine că agentul etiologic este un parvovirus, care nu

prezintă înrudiri antigenice cu parvovirusul găinilor sau cu alte parvovirusuri ale mamiferelor, însă s-a dovedit a fi foarte asemănător structural cu parvovirusul rațelor moscate. Ca și celelalte parvovirusuri, parvovirusul gâștelor (*Goose parvovirus*-GPV) conține un ADN monocatenar alcătuit din aproximativ 56 000 de baze. În componența sa au fost identificate trei proteine majore, de 91, 78 și 58 kD și o a patra proteină, mai ușoară, de 51kD. Spre deosebire de numeroase alte parvovirusuri ale mamiferelor, parvovirusul gâștelor nu prezintă proprietăți hemaglutinante asupra eritrocitelor provenite de la diferite specii de mamifere și păsări (20). Asemănător altor parvovirusuri autonome, GPV se poate replica în absența unui virus „helper".

Cu toate că în prezent se cunoaște cu certitudine că GPV este un parvovirus autonom, Brown și col. (14) au emis o ipoteză diferită prin care sugerează apartenența virusului mai degrabă la genul *Dependovirus*, ca urmare a unor studii de biologie moleculară a virusului, care au pus în evidență faptul că ADN-ul GPV prezintă o omologie de 55% cu ADN-ul dependovirusului AAV2, omologia cu ADN-ul altor parvovirusuri autonome fiind mult mai redusă.

Studiile serologice efectuate au demonstrat că toate tulpinile de GPV izolate din diferite regiuni de pe glob sunt prea apropiate antigenic pentru a se putea vorbi despre pluralitate antigenică. Cercetări recente, care au utilizat tehnicile de seroneutralizare încrucișată și analiza endonucleazei de restricție, efectuate asupra unor tulpini ale parvovirusului rațelor moscate au demonstrat însă existența unor anumite diferențe între acest virus și GPV (20).

GPV poate fi cultivat în condiții de laborator doar pe ouă embrionate de gâscă sau rață moscată, precum și pe culturi celulare primare de embrioni provenite de la aceste specii (20). Replicarea virală are loc în nucleul celulelor determinând apariția unor incluzii de tip Cowdry A, de dimensiuni mari (20, 85).

Rezistența GPV la acțiunea factorilor fizici și chimici este remarcabilă. Menținerea unei suspensii virale la 65°C, timp de 30 de minute, nu îi distruge capacitatea infectantă. Virusul prezintă o stabilitate mare și la variațiile de pH. Menținut o oră la pH 3, nu își reduce capacitatea infectantă (20). Prezintă o rezistență deosebită și la acțiunea substanțelor dezinfectante.

În numeroase cazuri, infecției primare cu GPV i se asociază și alți germeni, bacterieni (*Salmonella, E. coli, Mycoplasma, Streptococcus*) sau micotici *(Aspergillus fumigatus, A. flavus etc.)* (85).

Caractere epidemiologice

În condiții naturale, boala este semnalată doar la gâște și rațe moscate (*Cairina moschata domestica* - rața leșească). Sunt receptive, toate rasele și varietățile de gâște domestice, însă infecții accidentale au fost raportate și la gâștele sălbatice canadiene (*Branta canadensis)* precum și la gâsca de zăpadă (Snow geese – *Chen hypoboreea atlantica*). Găinile și rațele, exclusiv cele moscate, sunt refractare la acțiunea virusului (20, 114).

Apariția și evoluția bolii se află în strânsă dependență cu vârsta păsărilor receptive. Din acest motiv, evoluțiile grave, cu mortalitate în jur de 100% sunt semnalate doar la bobocii de gâscă sau de rață moscată în prima săptămână după ecloziune, pierderile prin mortalitate devenind neglijabile la vârsta de 4-5 săptămâni (115). Cu toate că la păsările adulte infecția are un caracter asimptomatic, răspunsul imun este prompt, fiind concretizat prin sinteza de anticorpi specifici anti GPV (20).

Transmiterea bolii se realizează prin contact direct sau indirect, prin intermediul surselor secundare, păsările infectate eliminând cantități mari de virus mai ales prin intermediul materiilor fecale. Boala poate fi transmisă și vertical la boboci, în aceste situații constatându-se evoluțiile cele mai dramatice, cu pierderi prin mortalitate deosebit de mari. Nu au fost identificați vectori activi, cu rol în transmitere (20).

Patogeneză

După pătrunderea în organismul receptiv, virusul se replică în diverse țesuturi și organe, cauzând alterări morfologice și funcționale ale unor organe interne, pe fondul cărora flora bacteriană și micotică de asociație determină agravarea tulburărilor anatomoclinice (85).

Tabloul clinic

Perioada de incubație variază în funcție de

vârsta păsărilor care contactează infecția. Astfel, bobocii de gâscă infectați în prima zi de viață vor dezvolta primele simptome după numai 3-5 zile, dar bobocii infectați în jurul vârstei de 2-3 săptămâni, se vor îmbolnăvi după 5 şi 10 zile (20).

La bobocii de gâscă aflați în prima săptămână de viață boala are o evoluție **acută**, principalele manifestări clinice fiind necaracteristice, constatându-se doar anorexie şi prostrație, urmate de moarte în decurs de 3-5 zile. La această categorie de vârstă, mai ales dacă infecția se realizează în stațiile de incubare, mortalitatea poate atinge 100%.

La bobocii infectați in jurul vârstei de 10-14 zile, procentul de mortalitate este mult redus, fiind în general de 10%. În aceste situații boala are o evoluție mai lentă, fiind tradusă prin anorexie, apatie, polidipsie, slăbiciune, păsările evitând deplasările. Multe dintre păsările afectate prezintă un catar oculo-nazal însoțit de scuturări frecvente ale capului. La examenul atent al cavității orale se poate observa un depozit pseudomembranos, fibrinos, foarte abundent mai ales pe limbă. Foarte multe păsări prezintă diaree, fecalele având un caracter fluid, de culoare albicioasă. Orificiul cloacal şi pleoapele sunt inflamate, de o culoare roşu-aprins (20).

În formele cu evoluție mai lungă se constată întârzieri în dezvoltare, căderea pufului din zona gâtului şi a spatelui şi eritem cutanat. Unele păsări pot adopta o poziție caracteristică „de pinguin" ca urmare a dezvoltării ascitei. Condițiile necorespunzătoare de microclimat şi alimentație, împreună cu suprainfecțiile secundare, pot determina o creştere a procentului de mortalitate chiar şi la vârste ale bobocilor mai mari de 2-3 săptămâni (20).

La bobocii în vârstă de peste o lună, apariția simptomelor este extrem de rară, boala evoluând de regulă **asimptomatic**, însă în literatura de specialitate este descrisă şi o formă evolutivă caracteristică acestei vârste, denumită „**forma târzie**", în care procentul de mortalitate este totuşi redus (20).

Trecerea prin boală este urmată de instalarea unei imunități solide de lungă durată, studiile experimentale demonstrând că durata imunității post infecțioase poate ajunge la 80 de luni. Progenii proveniți din păsări trecute prin boală, care dobândesc un titru înalt de anticorpi anti GPV, pot fi rezistenți la infecția experimentală până în jurul vârstei de 4 săptămâni (20).

Tabloul morfopatologic

În cazurile cu evoluție acută, rapidă, se constată leziuni evidente ale cordului. Miocardul are culoare deschisă, sugerând o modificare de tip degenerativ, cordul fiind rotunjit în regiunea apexului. În această formă se mai constată congestia şi mărirea în volum a ficatului, splinei şi pancreasului.

În cazurile cu evoluție mai lungă apar modificări considerate caracteristice, de pericardită şi perihepatită serofibrinoasă, cu prezența unui lichid citrin în cavitatea toraco-abdominală. Se mai constată edem pulmonar, leziuni de distrofie hepatică şi enterită catarală. Cu o frecvență ceva mai scăzută pot fi observate hemoragiile musculare, mai ales în musculatura pectorală. Apariția leziunilor cu caracter difteric, prezente în cavitatea orală, faringe şi esofag constituie de obicei un indicator al suprainfecțiilor bacteriene sau fungice (20).

Principalele modificări histologice sunt reprezentate de degenerescența hialină de tip Zenker a musculaturii scheletice, picnoza miocitelor, dilatarea capilarelor sinusoide, proliferarea celulelor Kupffer şi degenerarea hepatocitelor. Apariția incluziilor intranucleare de tip Cowdry A este frecvent întâlnită în miocite şi hepatocite (20, 85). Splina, timusul şi bursa lui Fabricius pot suferi infiltrări limfoblastice, iar în celule renale pot fi observate fenomene de vacuolizare (20).

Diagnostic

Ancheta epidemiologică, tabloul clinic şi modificările morfopatologice sunt criterii importante de diagnostic însă insuficiente pentru stabilirea certă a etiologiei parvovirale. Ca elemente de bază în formularea suspiciunii de boală pot fi luate în considerare: contagiozitatea extrem de mare, faptul că sunt afectați doar bobocii, evoluția acută, mortalitatea ridicată şi eventualele modificări morfopatologice. Confirmarea certă a bolii se face doar prin examen de laborator (16, 85).

Una dintre metodele de confirmare este reprezentată de izolarea virusului pe ouă

embrionate de 10-15 zile, de gâscă sau de rață moscată. Inocularea suspensiei de material patologic suspect se face în cavitatea alantoidă, moartea embrionilor producându-se după 5-10 zile *post inoculum*. Principalele modificări ale embrionilor sunt reprezentate de apariția hemoragiilor și degenerescență hepatică, ficatul colorându-se în galben-ocru (20). GPV poate fi izolat și în culturi celulare primare de gâscă sau rață moscată. Efectul citopatic poate fi sesizat la 3-5 zile după inoculare, exprimat prin deteriorarea substratului celular. În preparatele colorate prin metoda hematoxilină-eozină se pot observa incluziile intranucleare de tip Cowdry A și apariția sincițiilor (20).

Prezența virusului mai poate fi confirmată prin microscopie electronică, examinând culturile celulare inoculate, sau prin teste de seroneutralizare, folosind un ser hiperimun specific de gâscă. Ca metode complementare de diagnostic mai pot fi utilizate reacția de imunofluorescență, tehnica imunoperoxidazei, testul de hemaglutinare indirectă inversată (Reverse indirect hemagglutination test) precum și tehnica de imunodifuzie în gel de agar. Recent au fost introduse în practica diagnosticului de laborator și tehnici moleculare moderne, care permit stabilirea diagnosticului etiologic cu mare exactitate (tehnica PCR, tehnica ADN-ului marcat cu digoxigenină).

În prezent, una dintre cele mai utilizate tehnici de diagnostic în laboratoare este reacția de seroneutralizare virală efectuată pe ouă embrionate sau pe culturi celulare (14).

Diagnosticul diferențial nu comportă dificultăți, singura boală care produce un procent asemănător de mortalitate la bobocii de gâscă și de rață fiind *enterita cu herpesvirus*. De asemenea, trebuie avut în vedere că în numeroase situații, parvoviroza poate evolua asociată cu alte infecții bacteriene sau fungice, iar pe fondul infecției primare cu GPV pot acționa sinergic și alte virusuri cum ar fi unele reo- și adenovirusuri. Lu și col. (58) descriu un episod de parvoviroză la rațe, în Taiwan, din focarul respectiv de boală izolându-se, pe lângă tulpini de parvovirus, și tulpini de adenovirus, reovirus și virusul hepatitei rațelor.

Tratament, profilaxie și combatere

În parvoviroza bobocilor de gâscă nu există un tratament specific. Se poate recurge la administrarea antibioticelor cu spectru larg, pentru a reduce pierderile generate de suprainfecțiile bacteriene sau fungice (20).

Principala măsură de profilaxie o reprezintă păstrarea indemnității efectivelor, prin evitarea contactului sub orice formă cu alte efective de gâște sau rațe. Sub nici o formă, în același incubator nu vor fi incubate ouă care provin din ferme diferite, cu situație necunoscută sau ouă de colectură. Se vor exclude de la incubația comună și ouăle care provin de la gâște din ferme în care a evoluat infecția cu GPV deoarece, datorită rezistenței extreme a virusului în mediu, acesta poate persista pe coajă ouălor, generând posibilitatea contaminării incubatoarelor și implicit a bobocilor eclozionați (16, 85).

Ca metodă de imunoprofilaxie specifică, în trecut a fost folosită pe scară largă seroterapia cu ser specific hiperimun, administrat bobocilor în prima zi de viață. Deși această metodă de imunizare pasivă și-a dovedit eficiența din punct de vedere medical, în prezent este considerată costisitoare și relativ ineficientă economic.

Vaccinarea păsărilor adulte este considerată cea mai eficientă formă de imunoprofilaxie cu efect asupra bobocilor, vizându-se protecția imună a progenilor în primele 3-4 săptămâni de viață. În prezent, în lume se produc și se comercializează numeroase vaccinuri antiparvovirale pentru rațe și gâște, atât inactivate, cât și atenuate (20).

Unul dintre primele vaccinuri antiparvovirale pentru gâște a fost produs și dezvoltat în China, în perioada 1962-1979, fiind constituit dintr-o tulpină GPV atenuată prin pasaje multiple pe ouă embrionate de gâscă. Acest vaccin și-a dovedit eficacitatea prin gradul crescut al imunității induse bobocilor, fiind testat pe aproximativ 4 milioane de păsări. Numeroase alte vaccinuri au fost testate și produse în diferite țări, multe dintre ele dovedindu-și eficiența (20, 85).

În efectivele de gâște în care nu au fost semnalate cazuri de parvoviroză au fost folosite cu succes vaccinurile constituite din tulpini inactivate (20).

7.6. PARVOVIROZA RAŢELOR MOSCATE

M. Rămneanţu

Este o boală infecţioasă acută, sistemică, produsă de un virus din familia *Parvoviridae* care afectează bobocii de raţă moscată, caracterizată clinic prin procent mare de mortalitate, precedat de simptome digestive, locomotorii, nervoase şi întârzieri în dezvoltare la bobocii care supravieţuiesc infecţiei.

Istoric

Boala a fost semnalată pentru prima oară în fermele mari de creştere a raţelor moscate din Marea Britanie şi vestul Franţei, în anul 1989. Iniţial s-a bănuit că boala apărută era de fapt parvoviroza gâştelor care evolua la raţe, iar apariţia ei s-ar datora unui eşec imunoprofilactic, raţele din fermele arealului respectiv fiind vaccinate sistematic cu un vaccin antiparvoviral pentru gâşte, datorită faptului că boala Derzsy avea un caracter endemic în zonă. Cercetările efectuate au demonstrat însă că entitatea apărută era de fapt o boală nouă diferită de parvoviroza gâştelor, însă cu caractere epidemiologice, clinice şi morfopatologice foarte asemănătoare cu cele generate de virusul GPV (20).

Etilogie

Boala este produsă de parvovirusul raţelor moscate (*Muskovy duck parvovirus* - DPV), care este aproape identic biologic şi structural cu virusul parvovirozei gâştelor (GPV). Cercetările de biologie moleculară efectuate de Chu şi col. (30) asupra GPV şi DPV au pus în evidenţă faptul că la cele două virusuri, 77% din structura ADN-ului este identică.

Parvovirusul raţelor moscate poate fi diferenţiat de GPV prin testele de seroneutralizare încrucişată. Bobocii de raţă care prezintă titruri înalte antiGPV sunt descoperiţi imunologic la acţiunea DPV, cele două virusuri neimunizând încrucişat (20).

Caractere epidemiologice

Sunt receptive la acţiunea virusului doar raţele moscate, gâştele şi alte rase sau varietăţi de raţe fiind refractare. Boala afectează bobocii de raţă cu vârsta de până la 5 săptămâni, la această categorie de vârstă exprimările clinice fiind foarte drastice. La bobocii mai mari de 5 săptămâni, boala evoluează asimptomatic, însă organismele infectate răspund prin sinteza de anticorpi specifici.

Spre deosebire de parvoviroza gâştelor al cărei areal de răspândire este foarte extins, fiind semnalată în numeroase ţări din Europa şi Asia, parvoviroza raţelor moscate a fost semnalată doar pe teritorii restrânse, evoluţia ei fiind limitată în anumite zone din Marea Britanie şi Franţa (20).

Cercetări recente, efectuate de Woolcock şi col. (130), au pus însă în evidenţă parvoviroza raţelor moscate şi pe continentul american, în anul 2000, în statul California. În cazul acestui focar de boală confirmarea etiologiei a fost făcută prin mai multe tehnici, DPV fiind identificat în probele de ţesuturi prin microscopie electronică şi tehnica PCR, iar anticorpii anti DPV prezenţi la păsările bolnave au fost puşi în evidenţă prin imunomicroscopie electronică, imuno-fluorescenţă şi ELISA (130).

Transmiterea bolii se realizează atât pe cale orizontală, cât şi pe cale verticală, cele mai grave evoluţii fiind întâlnite în situaţia în care bobocii se infectează în staţiile de incubare în momentul eclozionării, situaţii în care mortalitatea poate atinge 80% (20).

Tabloul clinic şi morfopatologic, macro şi microscopic, este identic cu cel descris în parvoviroza bobocilor de gâscă.

Diagnostic

Metodele de diagnostic de laborator utilizate în vederea identificării infecţiei cu DPV sunt similare cu cele folosite în diagnosticul parvovirozei bobocilor de gâscă, cu specificarea că pentru cultivarea virusului sunt preferate ouăle embrionate de raţă moscată sau culturile celulare de aceeaşi origine.

Diagnosticul diferenţial se impune a fi făcut faţă de *infecţiile cu reovirus ale bobocilor de raţă*, în care apar unele modificări morfopatologice care lipsesc în infecţia cu DPV (pericardita exsudativă, tenosinovitele, hiperplazia splinei etc.) şi faţă de *infecţia cu GPV*, deoarece raţele moscate pot face boala cu ambele tipuri de parvovirus (20).

Profilaxie şi combatere

Normele generale de profilaxie sunt identice cu cele descrise în cazul parvovirozei bobocilor de gâscă. Controlul eficient al îmbolnăvirilor se realizează prin imunizarea rațelor de reproducție în vederea prevenirii transmiterii verticale a infecției, prin asigurarea unui titru înalt al anticorpilor specifici la boboci în primele săptămâni de viață. În țările europene în care a fost semnalată boala, se practică vaccinarea rațelor adulte cu un vaccin bivalent, sub formă de suspensie uleioasă, vaccinul conținând atât tulpina GPV cât şi DPV, fiind recomandate două administrări succesive la interval de 3-4 săptămâni (20).

7.7. INFECȚII CU PARVOVIRUSURI LA ALTE SPECII DE ANIMALE ŞI LA OM

M. Rămneanțu

Parvoviroza rozătoarelor. La rozătoarele de laborator au fost identificate peste 30 de parvovirusuri distincte, grupate în 13 serogrupuri. Dintre acestea doar 3 prezintă o importanță deosebită în patologia infecțioasă a acestor specii. Aceste virusuri sunt: parvovirusul şobolanului, denumit şi virusul Kilham *(Kilham's rat virus)*, parvovirusul H-1 al şobolanului şi „virusul minut" al şoarecilor *(Mice minute virus)*. Cercetările serologice au demonstrat că infecțiile cu aceste virusuri sunt foarte răspândite în efectivele rozătoarelor de laborator, fiind extrem de greu de eliminat. Aceste virusuri determină infecții şi la şoarecii şi şobolanii sălbatici (105).

Importanța majoră a acestor infecții constă în faptul că prezența virusului în biobaze care furnizează animale de laborator pentru institute de cercetare sau laboratoare de diagnostic poate crea probleme deosebite, aceste animale devenind improprii utilizării în scopuri medicale. De asemenea, aceste virusuri pot contamina culturile celulare provenite de la animale de laborator, îngreunând mult lucrările de cercetare sau diagnostic care folosesc astfel de culturi (51, 105).

În laboratoare, în cadrul coloniilor de rozătoare, virusul se transmite prin contact direct între animale sau prin intermediul surselor secundare, acestea având o importanță majoră, datorită rezistenței extrem de mari a virusului în mediu. Evoluția poate îmbrăca un caracter endemic, compromițând întreaga crescătorie în care apare.

Evoluția poate fi asimptomatică sau pot fi semnalate diferite aspecte morfoclinice: mortalitate embrionară, naşterea unor produşi subdezvoltați, neviabili, ataxii, anomalii de dentiție, encefalopatii hemoragice, hepatite sau enterite.

Diagnosticul infecției se face prin izolarea virusului pe culturi celulare de şobolan sau şoarece sau prin diferite tehnici serologice (IHA, IF, SN, ELISA).

Profilaxia generală a bolii este greu de realizat din cauza rezistenței mari a virusului față de agenții fizici şi chimici (105).

În caz de apariție a bolii, se impune lichidarea coloniei în care a apărut, dezinfecția riguroasă a cuştilor şi a încăperilor, urmate de efectuarea unui screening serologic prin sondaj, la restul coloniilor, pentru depistarea unor eventuale alte infecții subclinice.

Supravegherea serologică a efectivelor este obligatorie în Statele Unite ale Americii în toate biobazele în care se cresc rozătoare pentru experiențe (105).

Infecțiile cu parvovirusuri la iepuri. Unele date din literatura de specialitate au confirmat prezența infecției cu parvovirus la iepuri, într-un procent deosebit de ridicat (72).

Prezența unor titruri înalte de anticorpi specifici împotriva parvovirusului lapin *(Lapine parvovirus* - LPV*)* a fost demonstrată la un număr foarte mare de animale, provenite din crescătorii private sau din instituții de cercetare şi producere a animalelor de experiență.

Într-o cercetare efectuată de Metcalf şi col. (72) prin efectuarea testelor de imunofluorescență şi inhibarea hemaglutinării, s-a constatat că 75% din serurile cercetate erau pozitive, posedând anticorpi anti LPV la titruri ridicate. Autorii studiului au izolat virusul în numeroase cazuri din rinichii iepurilor nou-născuți (72).

Infecţiile cu parvovirusuri la vulpi. Au fost semnalate şi descrise în literatura de specialitate de către unii cercetători (83).

Veijalainen şi Smeds (125) au studiat patogenitatea unei tulpini izolate de la vulpi albastre (*Alopex logopus*) şi acţiunea acesteia asupra puilor de vulpe şi a vulpilor gestante.

Inocularea experimentală a virusului la puii de vulpe nu a fost urmată de manifestări clinice, cu toate că s-a constatat un răspuns imun prin sinteză de anticorpi specifici, iar virusul a putut fi decelat în fecalele puilor la scurt timp după infecţie

Inocularea experimentală a virusului la vulpile gestante s-a materializat prin efecte negative asupra performanţelor reproductive, exprimându-se printr-o rată scăzută de natalitate, comparativ cu un lot martor de vulpi gestante neinoculate.

Infecţia cu parvovirus la cai. Acest tip de infecţie a fost semnalat în literatura de specialitate pentru prima în anul 1985, într-un caz de avort la iapă.

Tulpina de parvovirus izolată a produs aglutinarea eritrocitelor de cobai şi maimuţă *Rhesus* şi s-a dovedit a fi distinctă de parvovirusul bovin şi de cel canin.

Ulterior, autorii studiului au pus în evidenţă prezenţa anticorpilor specifici inhibo-hemaglutinanţi împotriva tulpinii izolate, la 26 din 136 de seruri de cal testate. Tulpina virală studiată, demonstra proprietăţi comparabile cu cele ale parvovirusurilor autonome, fiind catalogată de autori ca „parvovirus ecvin".

Infecţiile cu parvovirus la om. Infecţia cu parvovirus uman a persoanelor receptive determină apariţia unei boli cunoscută sub denumirea de "eritem infecţios acut", "boala a V-a a copilăriei" sau *"megalerythema epidemica"* (126). Deşi boala a fost cunoscută şi descrisă încă din anul 1889, agentul etiologic a fost identificat abia în anul 1974 de către Cossart şi col., aceştia denumindu-l „parvovirus B 19" (26, 126).

Boala are mai multe forme de exprimare clinică, putând evolua ca o boală eruptivă la copii („eritemul infecţios acut") sau poate genera diverse artropatii la persoanele adulte (104, 126).

O formă gravă de exprimare a parvovirozei umane apare în urma infecţiei femeilor gravide cu virusul „B 19". Infecţia se soldează cu un procent ridicat de mortalitate embrio-fetală, avorturi şi, mai rar, cu modificări teratologice (6).

7.8. BOALA ALEUTINĂ

(Aleutian Disease – engl.; *Aleutenkrankheit* – germ.; *Plasmocytose* – fr.*)*

V. Secaşiu, N. Păstârnac

Boala aleutină (BA), cunoscută şi sub numele de **plasmocitoza nurcilor**, este o boală virotică a nurcilor, sporadico-endemică, cu evoluţie cronică, manifestată clinic prin tulburări generale, digestive, renale şi hematologice, cu hipergamaglobulinemie, iar morfopatologic prin hiperplazia elementelor imunocompetente din diferite ţesuturi şi organe, cu pronunţată diferenţiere plasmocitară.

Istoric

În perioada anilor 1940-1944, s-au difuzat în diferite ferme din SUA şi Canada nurci aleutine, acţiune urmată de creşterea mortalităţii cu leziuni de gingivită ulcero-hemoragică, astăzi considerate modificări datorate virusului bolii aleutine. În 1946, Hartsough descrie pentru prima dată boala, în statul Oregon (SUA), la nurcile aleutine. Între 1956-1958, a fost descrisă şi de **Hart, Gorham, Helmboldt şi Jungherr,** semnalându-i leziunile grave ale ficatului şi rinichiului, sub forma unei hepatonefrite plasmocitare. **Obel**, în 1959, o consideră o boală sistemică, de tip leucemic, comparând-o cu leucemia plasmocitară a omului. Ulterior, **Karstadt şi col.,** în 1963, **Trautwein** în 1964 şi alţi cercetători au inclus boala aleutină în categoria **bolilor de colagen**. Cercetări efectuate încă din 1962 au precizat etiologia virală, iar încadrarea virusului în familia *Parvoviridae*, a făcut-o **Porter** în 1977. La noi în ţară, boala a fost semnalată de **Adameşteanu** (1975) şi studiată de **Berbinschi** (1978), **Păstârnac** (1986), **Secaşiu** (1986), **Stănescu** (1987) şi alţii.

Răspândire şi importanţă economică

Schimburile comerciale între diferite state au dus la difuzarea bolii pe toate continentele, fiind prezentă aproape în toate fermele de nurci.

Importanţa economică a bolii se datorează atât mortalităţii, cât şi tulburărilor de reproducţie şi deprecierii calităţii blănurilor. Boala aleutină

este cea mai importantă boală infecțioasă a nurcilor.

Etiologie

Agentul etiologic al BA este un virus ADN din familia *Parvoviridae*, genul *Parvovirus*, ce măsoară 10-15 nm, având o simetrie icosaedrică (100). Virusul prezintă trei proteine importante în capsidă: VP1, VP2 şi p34. Cea majoră, VP2, este responsabilă pentru fixarea receptorilor celulari şi a complementului, pe când rolul celorlalte două proteine este mai puțin cunoscut (27). Se cultivă pe linii celulare de rinichi şi testicul de nurcă, rinichi de pisică, precum şi pe culturi de celule de şoarece.

Există diferențe importante între tulpinile provenite de la nurci şi ratoni. De la ambele specii s-a izolat o tulpină foarte patogenă, denumită ADV-TR, comparabilă cu cea mai patogenă tulpină pentru nurcă, tulpina ADV-Utah1. Aceste tulpini induc boala aleutină la nurcile aleutine şi nealeutine, precum şi la ratoni. Tulpinile mai puțin patogene, precum tulpina Pullman, sunt patogene numai pentru nurcile aleutine, comparativ cu tulpinile ADV-G, care sunt nepatogene. Tulpinile ADV-TR provoacă boala la nurci, însă puțin probabil să se transmită orizontal şi la ratoni (27).

Virusul este în general rezistent la temperaturile extreme. Sensibilitatea la temperaturi ridicate, peste 60°C depinde de gradul de purificare a particulelor virale de resturile protidice. Astfel, rezistă 30-60 minute la 80°C, 10 minute la 90-95°C, 3 minute la 99,5°C, pe când temperatura de 60°C nu îl inactivează. De asemenea, rezistă timp îndelungat, peste 11 luni, la 6°C şi peste doi ani la 60°C. Față de razele ultraviolete, dezinfectantele bazice, glutaralaldehidă şi aldehida formică 2%, este sensibil. Dintre acestea, sunt recomandate pentru dezinfecțiile uzuale formolul, soda caustică şi glutaraldehida în concentrații uzuale. Solul se dezinfectează cu sodă caustică şi var stins.

Boala se poate reproduce la nurcă pe cale digestivă, cu virus din culturi, sânge, urină, salivă, suspensie de organe, sau pe cale respiratorie (intranazal, aerosoli). Ultima cale s-a folosit pentru evaluarea gradului de contaminare a aerului, prin filtrarea lui, iar în final, lichidul obținut de la prelucrarea probei de aer se inoculează i.p. la nurcă. Astfel s-a demonstrat importanța epidemiologică a transmiterii orizontale a bolii aleutine (38, 110).

Caractere epidemiologice

Sunt receptive nurcile de toate genotipurile (varietăți), indiferent de sex şi vârstă, precum şi dihorii. La ultimii, starea de purtător poate dura timp de peste doi ani. Virusul se poate menține mult timp în organismul altor specii (raton, vidră, vulpe, iepure, câine, pisică, zibelină etc.), fără a-şi pierde patogenitatea pentru nurcă. Sensibilitate crescută se observă la tineretul de 1-3 luni, mai ales la nurcile aleutine şi safir. Cu toate că evoluția bolii este mai gravă la nurcile homozigote, ce posedă gene aleutine, au fost înregistrate frecvent cazuri cu forme grave şi la cele heterozigote. Prin contraimunoelectroforeză s-au evidențiat anticorpi față de virusul bolii aleutine în sânge la 2% din vulpile examinate, 3,7% ratoni şi 65,3% sconcşi (42), specii la care boala naturală nu a fost constatată, cu excepția vulpilor (112). Prin cercetări recente s-a evidențiat virusul bolii aleutine la nurcile sălbatice din Europa şi America, precum şi la vidră. În Spania s-a identificat o variantă a virusului bolii aleutine (ADVs) cu unele particularități structurale față de virusul clasic (ADV), care circulă în Europa şi America (62). Într-o lucrare de sinteză privind starea actuală a cercetărilor privind boala aleutină la mustelidele sălbatice în Marea Britanie, Simpson (106) subliniază pericolul pe care-l reprezintă această boală. Cu toate acestea, încă nu s-a putut elucida rolul acestor animale în menținerea virusului în natură.

Într-o anchetă serologică, efectuată în anul 1991, folosind contraimunoelectroforeza, s-au examinat 3.831.000 probe sânge de la nurci din 5.623 ferme din Danemarca, Olanda, Finlanda, Suedia şi Norvegia, rezultând 69%, 32%, 16%, 13% şi respectiv 51% ferme indemne din totalul celor examinate, din țările respective (122).

Virusul se elimină prin fecale, urină, şi salivă, fiind prezent şi în unele organe, cum sunt: sângele, splina, ficatul şi limfonodurile, la titruri de până la 10^7 ID 50/g (42). Cantitatea de virus din organe scade cu timpul, astfel că, după două luni de la infecție, titrul viral în splină este de numai 10^5 ID 50/g, iar în sânge 10^4 ID/ml.

Sursele de infecţie sunt reprezentate de animalele bolnave şi purtătoare asimptomatice, cadavre, secreţii şi excreţii. Virusul este prezent în organele şi ţesuturile animalelor bolnave, placentă şi ţesuturile embrionare, fiind legat de nucleu şi organitele celulare din citoplasmă.

Boala aleutină se transmite orizontal, prin contact direct cu sursele primare de infecţie (coabitare, împerechere, înţărcare, lotizări etc.) şi indirect, prin intermediul surselor secundare (adăposturi, cuşti, îngrijitori, furaje, apă, vectori animaţi etc.). În funcţie de prezenţa virusului în salivă, urină şi fecale, infecţia se poate transmite prin acestea, inclusiv prin muşcătură, în timpul manipulărilor cu mănuşile contaminate. BA se poate transmite prin sursele secundare, mai ales prin vectorii animaţi, la nurcile din crescătoriile aplicate (27).

În general, se admit două căi principale de transmitere: fecal-orală şi respiratorie prin aerosoli contaminaţi cu salivă (42). Transmiterea verticală este cea mai frecventă. Aceasta se face intrauterin, de la mamă la făt şi prin colostru sau lapte la nou-născuţi. Pe cale genitală se transmite foarte rar.

Transmiterea bolii la pui depinde, în primul rând, de starea imunitară a mamelor (41). Astfel:

a) puii proveniţi de la nurcile neimunizate, care la rândul lor, nu au beneficiat de imunitatea pasivă colostrală de la mame, se pot infecta prin surse primare sau secundare de infecţie şi fac o formă pulmonară gravă (pneumonia interstiţială cu evoluţie doar de câteva zile);

b) puii proveniţi de la nurci infectate, care primesc prin colostru şi lapte atât virus cât şi anticorpi, contactează boala cu evoluţie obişnuită, după o incubaţie de câteva luni;

c) puii proveniţi de la nurci nealeutine, rezistente la boala aleutină, infectaţi de obicei, cu tulpini slab virulente, devin purtători de virus.

Ratonii, precum şi unele insecte hematofage, cum sunt ţânţarii, în unele experienţe s-au dovedit a avea rol de vectori. Izolarea virusului din limfonodurile mezenterice, după mai multe luni de la infecţia experimentală cu tulpina Pullman, prezintă o mare importanţă epidemiologică, explicând parţial persistenţa bolii în unele unităţi contaminate.

Când apare pentru prima dată în unele unităţi, evoluează insidios, la un număr mai mic de cazuri, cu difuziune şi forme evolutive lente, cu mortalitate redusă şi cu un tablou morfopatologic atipic, pentru o perioadă de 1-2 ani, timp în care pierderile sunt atribuite unor factori nespecifici. Cu timpul, sub acţiunea unor factori de stres (alimentar, termic, transport, gestaţie, lactaţie etc.), morbiditatea şi mortalitatea cresc, boala luând un caracter endemic, cu cazuri ce prezintă un tablou morfoclinic caracteristic. În unităţile contaminate, boala Carré are o evoluţie severă, cu mortalitate crescută, comparativ cu unităţile indemne.

BA are caracter sezonier. Astfel, se înregistrează o creştere a morbidităţii şi mortalităţii în timpul fătărilor, îndeosebi la puii nou-născuţi, apoi toamna, şi la apariţia îngheţului. La intervenţia diferitelor stresuri sau a unor tulpini foarte patogene, boala afectează şi nurcile non-aleutine (AA sau Aa).

Contaminarea unităţilor indemne are loc, în majoritatea cazurilor, prin achiziţionarea din unităţile contaminate de nurci bolnave sau cu forme subclinice. Boala se răspândeşte apoi în efectiv progresiv, mai ales când intervin şi unii factori de stres. În cele mai multe unităţi, evoluţia este, din punct de vedere clinic asimptomatică sau cronică, îmbrăcând cu timpul un caracter staţionar sau trenant.

Patogeneză

După pătrunderea în organism, virusul se localizează în organele ţintă: rinichi, ficat, creier, măduva osoasă, limfonoduri, intestin, glande salivare, ovare, sânge etc. în care se multiplică. În mecanismul patogenic intervin fenomene comune atât virozelor, cât şi bolilor tumorale, genetice şi imunologice, boala aleutină fiind încadrată în grupa bolilor de colagen. Din punct de vedere patogenezic, se deosebesc două cicluri – unul primar şi unul secundar (93). Ciclul primar (infecţios) începe după pătrunderea virusului în organism, cu apariţia viremiei, dar şi cu modificări specifice date de acest virus, urmând în general cursul patogenezic din bolile infecţioase, cu stimularea proliferării limfocitelor B, apoi T şi a plasmocitelor, cu elaborarea de anticorpi, cu infiltraţii de tip plasmocitar aproape în toate organele. Urmarea unei intense stimulări antigenice, se elaborează cantităţi mari de gammaglobuline anormale (hipergamma-

globulinemie) datorită disfuncţiilor plasmocitelor. După 7 zile de la infecţie predomină IgM, după 15 zile IgM şi IgG, iar după 30 de zile IgG. Ca şi în alte boli cauzate de virusuri persistente (Maedi-Visna, anemia infecţioasă ecvină), anticorpii persistenţi elaboraţi sunt lipsiţi de capacitatea neutralizantă. În plus, virusul se poate recupera din aceste complexe imune (79).

Unele dintre caracterele virusului BA sunt similare cu cele ale virusului imunodeficienţei umane (HIV), ca: persistenţa virusului, prezenţa de anticorpi ce nu neutralizează virusul, număr crescut de limfocite T CD8+, precum şi hipergammaglobulinemie (IgA, IgG, IgM), ce reflectă o hiperactivitate policlonală a limfocitelor B şi intervenţia infecţiilor oportuniste (1). Determinarea nivelului limfocitelor T CD8+ serveşte la aprecierea eficacităţii vaccinurilor şi ca indicator al severităţii bolii, mult mai sensibil decât determinarea gammaglobulinelor din sânge.

Cu toate că în BA are loc o disfuncţie a limfocitelor T şi o hiperplazie a limfocitelor B, multiplicarea virusului este limitată, cu deosebire, în forma inaparentă, prin mecanismele imunităţii mediate celular, cu participarea şi a limfocitelor T (27).

Deşi anticorpii nu neutralizează virusul *in vivo*, ei o pot face în culturi celulare. În organism anticorpii intensifică activitatea virusului de a infecta macrofagele, proces denumit *stimularea infecţiei sub acţiunea anticorpilor – ADE* (antibody-dependent enhancement of infection). Se consideră că ADE are un rol primordial în geneza tulburărilor imune în această boală (63).

Ciclul secundar (imun) se încadrează în tipurile II şi III de hipersensibilitate (84, 96), la care participă şi o componentă autoimună. Hipergammaglobulinemia constituită majoritar din anticorpi IgM şi IgG duce la formarea complexelor antigen (virus) – anticorpi, care se depun îndeosebi în rinichi datorită unor factori, cum sunt (96): creşterea permeabilităţii vasculare datorită histaminei, stagnarea fluxului sanguin şi creşterea presiunii locale la nivelul glomerulilor renali, afinitatea acestor complexe pentru membrana bazală a glomerulilor, precum şi datorită dimensiunii mari a complexelor. Neputând fi eliminate prin fagocitoză opsonică sau prin filtrul renal, fixate în glomerul, acest complex activează sistemul complement cu eliberarea de histamină din bazofile şi mastocite. Fracţiunile activate ale complementului (C3a şi C5a), prin acţiunea chemotactică atrag neutrofilele, eliberând enzimele lizozomale în mediul pericelular.

De-a lungul ambelor cicluri în care apar complexele imune ce sunt fagocitate de celulele sistemului mononuclear macrofagic, se denaturează proteinele propriilor celule ce devin autoantigene, mai ales sub acţiunea enzimelor lizozomale, transformând self-ul în non-self pentru propriul organism, cu formarea de autoanticorpi şi complexe imune: autoantigene – autoanticorpi (93).

Leziunile de glomerulonefrită determină sindromul de insuficienţă renală, cu retenţie azotată (uremie) consecutiv creşterii în sânge a azotului total neproteic, reprezentat de azotul ureic (ureea) şi azotului rezidual neureic (creatină, guanidină, acid uric, amoniac etc.). De la 30-42 mg uree/dl, valori normale, se ajunge uneori la 640 mg/dl, iar creatina din serul sanguin, de la 3,4-5,2 mg/dl, la 28-61,6 mg/dl (103). Eliminându-se prin secreţii şi excreţii la nivelul pielii, mucoaselor şi seroaselor, ureea se transformă în amoniac, exercitând un efect iritant, urmat de vasodilataţie şi hemoragii secondate de inflamaţii ale acestora: stomatite, gastroenterite cu hematemeză, melenă, peritonite, pleuropericardite şi hemoptizie, tulburări ale hematopoiezei şi fiziologiei trombocitare, intensificarea hemolizei periferice, modificări exprimate prin sindrom hemoragipar şi anemie. Hemoptiziile intermitente şi modificările histologice ale rinichiului cu glomerulonefrită autoimună sunt modificări întâlnite şi în sindromul Goodpasture la om, caracterizat prin asocierea unor boli pulmonare hemoptoizante (pneumonie interstiţială, hemoragii şi hemosideroză pulmonară), cu glomerulonefrită necrozantă proliferativă, prin anticorpi antiMBG (membrană bazală glomerulară) şi insuficienţă renală. Moartea în BA este provocată, în primul rând, de acţiunea nocivă a ureei şi de diferite nefropatii.

Prioritatea mecanismelor imunologice în patogeneza bolii aleutine este dovedită şi de experienţele cu substanţe imunosupresoare, ce inhibă anticorpogeneza (ciclofosfamida,

metilcolantrenul, cytarabina), în care s-a putut evita apariţia leziunilor din diferite ţesuturi şi organe, în urma tratamentului cu aceste substanţe, chiar în prezenţa virusului. Modificările patologice reapar însă la întreruperea tratamentului cu imunosupresoare.

Deoarece intervin unele anomalii ale granulaţiilor leucocitelor polimorfonucleare, precum şi scăderea rezistenţei organismului, cu apariţia frecventă a infecţiilor secundare, BA are unele similitudini cu sindromul Chediak – Steinbrinck – Higashi (42), întâlnit la om, cu transmitere recesivă, manifestat prin prezenţa granulaţiilor eozinofile şi bazofile şi vacuolizarea celulelor imature ale liniei granulocitare, cu predispoziţie la infecţii, iar clinic prin hipertrofia limfonodulilor şi ficatului, albinism şi hiperhidroză.

Pe lângă fenomenele imune de mai sus, prin mecanismele alergice de tip II, virusul se adsoarbe pe suprafaţa eritrocitelor, transformându-le în non-self şi, consecutiv activării complementului, se formează complexul eritrocite–anticorpi, cu liza eritrocitelor şi anemie (96). Pe lângă acestea virusul mai determină şi tulburări ale eritropoiezei (42).

Tabloul clinic

Datorită patogenezei specifice acestei boli, perioada de incubaţie se poate aprecia prin apariţia anticorpilor specifici în sânge, mai ales în infecţia experimentală, ce variază de la 3-4 săptămâni la 4 luni, mai scurtă la nurcile aleutine. Din punct de vedere clinic se deosebesc trei forme: **latentă sau inaparentă, acută** şi **cronică**.

Forma inaparentă, denumită şi **forma neprogresivă**, apare frecvent în transmiterea verticală a infecţiei la nurca standard (negru-maroniu) şi la alte tipuri. Această formă evoluează subclinic o anumită perioadă, uneori până la 8 ani, după care, sub influenţa unor stresuri, trece din forma inaparentă în forma clinică acută. În forma inaparentă se constată, totuşi, scăderea prolificităţii cu 0,5-2,5 pui faţă de nurcile sănătoase. De asemenea, consecutiv tulburărilor imune, se elaborează cantităţi mici de gammaglobuline şi anticorpi specifici, şi, drept consecinţă, boala are o difuzibilitate redusă. Starea clinică nefiind modificată, nurcile au un comportament normal, realizându-se indicatorii de producţie la un nivel mediu (27).

Evoluţia asimptomatică a bolii, precum şi lipsa unor metode certe de diagnostic, au reprezentat principalii factori ce au contribuit la difuzarea bolii aproape în toate fermele din lume, soldată cu mari pierderi economice.

Forma acută. Apare atât în unităţile contaminate, cu prevalenţă ridicată, cât şi în cele indemne, la apariţia primelor cazuri, sau în unităţile cu prevalenţă foarte scăzută, cu cazuri singulare, la intervale mari de timp (27). Debutul bolii este necaracteristic, cu slăbire progresivă, cu apetit normal, cu apariţia, în schimb, a setei accentuate, cu fragilitate crescută a gingiilor ce sângerează uşor, hemoragii ale restului mucoasei bucale şi nazale, cu scurgeri sanguinolente nazale şi bucale, cu coaguli de sânge, uneori cruste brune în jurul acestor orificii, diaree hemoragică, cu resturi de furaje nedigerate, uneori cu fecale negricioase de aspectul gudronului. Unele exemplare prezintă simptome nervoase, exteriorizate prin tulburări de echilibru, incoordonări în mers, pareze şi paralizii, accese epileptiforme, apoi stări de depresiune cu intermitenţă, pentru ca în cele din urmă să se instaleze coma şi moartea după 4-12 zile. Uneori, după instalarea inapetenţei, nurcile se retrag în cuib, prezintă contracţii ale diferitelor grupe musculare şi mor după 3-5 zile. Moartea se datoreşte insuficienţei renale şi infecţiilor secundare.

Forma cronică este cea mai frecventă caracterizată prin stare de apatie, blană mată, năpârlire întârziată, slăbire progresivă, uneori până la caşexie, mucoasele aparente şi pielea perniţelor de la membre sunt palide, iar nurcile rămân aproape permanent în culcuş. Apetitul este capricios, apoi dispare, fecalele diareice sunt negricioase. Nurcile bolnave sunt deshidratate, cu enoftalmie şi simptome nervoase, exteriorizate prin convulsii, incoordonări ale mişcărilor, pareze şi paralizii. Unele exemplare prezintă simptome de excitaţie nervoasă, cu nelinişte, agitaţie, halucinaţie vizuală şi auditivă, trismus, nistagmus, clipiri frecvente ale pleoapelor, ataxie. Perioadele de excitaţie corticală pot fi întrerupte de pauze, în care nurcile par sănătoase, după care simptomele de excitaţie reapar, urmate, de cele mai multe ori, de moarte. Pe mucoasa buzelor şi

mucoasa bucală, frecvent pe gingii şi bolta palatină, se observă mici ulcere hemoragice, cu diametrul de 1-2 mm. Majoritatea puilor fătaţi la termen sunt debili şi mor în primele zile de viaţă. Uneori, puii nou născuţi nu prezintă decât dispnee urmată de moarte în prima zi de viaţă (92). Nurcile gestante pot avorta, cu precădere în prima jumătate a gestaţiei, sau pot prezenta distocii, cauzate de frecvente tulburări teratologice. În unităţile în care BA evoluează sub formă inaparentă sau cronică, datorită proprietăţilor imunosupresive ale virusului, apar frecvent şi alte boli, în special tuberculoza, salmoneloza, colibaciloza, pseudomonoza, forma intestinală şi pasteureloza (92). Ponderea acestor infecţii mixte diferă în funcţie de efective, zona geografică, sezon etc. (64, 65).

Prin examene bacteriologice a 110 nurci femele (standard, royal pastel, jet black), provenite din unităţi contaminate şi indemne de BA, la care s-au efectuat însămânţări din uter, ficat şi rinichi, s-a izolat microfloră patogenă şi condiţionat patogenă de la 88,27% şi, respectiv, 44,68%, din probele examinate. Un rezultat asemănător s-a obţinut şi la puii nou-născuţi. Cel mai contaminat organ a fost ficatul. Dintre speciile bacterie, cel mai frecvent s-a izolat *E. coli, C. perfringens, Proteus spp., Staphylococcus aureus, Streptococcus* β hemolitic, *Arcanobacterium pyogenes, Citrobacter spp.*, streptococi fecali şi viridans, *Enterobacter spp*. şi *Aspergillus ssp*. (103).

Severitatea bolii clinice se poate aprecia şi prin determinarea cantităţii de gammaglobuline din sânge, precum şi a limfocitelor T CD8+ (1).

BA la dihorul de laborator evoluează sub o **formă acută (generalizată)** şi o **formă cronică**. În **forma acută**, se înregistrează simptome respiratorii, nervoase şi cardiace, cu tuse severă, rigiditate musculară, necoordonarea mişcărilor, pareze şi paralizii, îndeosebi ale membrelor posterioare, incontinenţă urinară, fecale diareice, insuficienţă cardiacă (arterite în miocard). **Forma cronică** se manifestă prin diaree, cu fecale verzui, uneori negricioase, pareze şi paralizii. La dihorul sălbatic, evoluţia este subclinică, dar cu prezenţa unor modificări histopatologice în organele interne (111, 129).

Boala aleutină este una dintre puţinele afecţiuni ale nurcilor care influenţează cu preponderenţă capacitatea reproductivă (90), exprimată prin avort, scăderea prolificităţii, a viabilităţii şi dezvoltării puilor. Mortalitatea embrionară are loc, cu preponderenţă, în faza timpurie (zigot, blastocit).

În organismul reproducătorilor masculi au loc fenomene autoimune, cu formarea de autospermatoanticorpi (autospermoimunizare), cu apariţia orhitei aspermatogene autoimune, cu azospermie consecutivă dispariţiei barierei dintre reţeaua capilară şi parenchimul testicular. În astfel de cazuri se obstruează căile eferente testiculare, cu formarea de spermaglutinine, determinând spermiostază. Sperma este reţinută în canalele excretoare din epididim şi, ulterior, în tubii seminiferi, afectând într-o primă fază funcţia acestora şi a epiteliului epididimar. În final, se dezvoltă procese necrobiotice, compromiţând funcţia spermatică şi endocrină a testiculului.

Modificările testiculului şi epididimului sunt urmate de formarea de autoantigeni şi autoanticorpi, ce participă şi la patologia spermatozoizilor: pierderea membranei lipoidice de protecţie, tulburări de nutriţie, schimbarea sarcinii electrice din negativă în pozitivă şi aglutinarea lor, modificări ce duc la apariţia de spermatozoizi imaturi şi cu forme patologice. Mai ales în forma cronică, spermograma este intens modificată, cu aspecte de astenospermie, oligoastenospermie, necrospermie etc. Numărul de spermatozoizi este scăzut, iar morfologia lor este profund modificată, cu numeroase forme anormale.

Cu toate că rata ovulaţiei nu prezintă diferenţe semnificative între nurcile bolnave şi cele sănătoase, fecunditatea scade simţitor la nurcile infectate, fapt confirmat şi de prezenţa nisipului blastocitar, care la aceste nurci este mult mai frecvent. Aceasta indică o rată ridicată a mortalităţii embrionare, mai ales în prima fază a gestaţiei, preimplantaţională (91).

Autoimunitatea dată de virusul bolii aleutine are o influenţă determinantă în etiopatogenia infecundităţii la nurcă şi, consecutiv, nefecundarea ovocitelor, cu scăderea procentului de fecunditate.

Rezultatul examenului hematologic, efectuat la 32 nurci cu formă acută şi 117 nurci cu formă inaparentă a evidenţiat scăderea numărului de

eritrocite, uneori până la 3,4 x 10^6/mmc, precum şi leucocitoză, cu creşterea procentului de neutrofile tinere şi limfocitoză, modificări mai accentuate la nurcile cu formă inaparentă. Modificări importante se constată şi la determinarea parametrilor biochimici şi imunologici. Astfel, apar modificări ale proteinogramei, cu hipergammaglobulinemie, la unele exemplare până la 53,47%, hipoalbuminemie, hiponatriemie, hipokaliemie, hipercolesterolemie şi proteinurie (103).

Tabloul morfopatologic

În forma acută, starea de întreţinere nu este modificată, dar în forma cronică se constată slăbire accentuată şi deshidratare, mucoasa şi pernițele membrelor palide, uneori ulcere hemoragice pe mucoasele bucală şi nazală. La tineret, se observă frecvent hemoragii punctiforme pe mucoasa conjunctivală şi în țesutul conjunctiv al membrelor şi cozii.

Modificări importante şi caracteristice prezintă organele interne. Rinichii, în forma acută sunt măriți, decolorați, uneori de culoare galben-maronie, cu hemoragii punctiforme subcapsulare şi în corticală şi medulară, inclusiv pe mucoasa bazinetului, ce alternează cu focare alb-cenuşii, miliare sau mai mari. În forma cronică, inițial, rinichii devin albicioşi, atrofiați, sclerotici, cu focare proeminente la suprafață. Pe secțiune, focarele sunt coniforme, cu vârful spre medulară. Ulterior, atrofia se accentuează prezentând culoare roşie sau alb-cenuşie, cu suprafața cerebriformă sau muriformă, cu numeroşi chişti cu urină de diferite dimensiuni, uneori cât un ou de gâscă. Aceştia apar în urma dilatării glomerulilor sau tubilor uriniferi, consecutiv proliferării țesutului conjunctiv.

Ficatul este mărit în volum, de culoare galben-brună, uneori cu focare alb-cenuşii, mai ales pe fața diafragmatică a lobilor drept şi intermediar drept, vezica biliară este goală, cu pereții îngroşați şi edemațiați. Splina este mărită de 5-6 ori, atingând chiar 28 cm, cu evidențierea foliculilor. În forma cronică este atrofiată. În forma acută, limfonodurile sunt hipertrofiate, mai ales cele viscerale, edematoase şi cu mici hemoragii. Glandele suprarenale sunt mărite, cu hemoragii punctiforme în zona corticală, modificări observate uneori şi în pancreas, dar de dimensiuni mai mari. La nurcile adulte se constată adesea gastrită cataralhemoragică şi duodeno-jejunită hemoragică.

Examenul histologic (2, 103) evidențiază ca modificări fundamentale: hiperplazie limfomonocitară şi plasmocitară în diferite organe, arterita virotică, glomerulonefrită imună, hiperplazia canalelor biliare, ciroză hepatică şi pneumonie lipidică. În rinichi, în forma acută, infiltratul limfoplasmocitar se localizează periglomerular şi intertubular, iar tubii contorți sunt dilatați, cu un exsudat proteic dens şi aglomerare de eritrocite. Se decelează hemosideroză sub forma depozitării pigmenților feruginoşi în glomerul, în epiteliul tubilor contorți şi, mult mai rar, interstițial. În forma cronică, în nefroni, frecvent se găsesc cilindrii granuloşi, hialini şi mai rar hematici, ce reprezintă o dovadă morfologică a disproteinemiei avansate, precum şi proliferare conjunctivă, atât la nivelul interstițiului renal, cât şi al glomerulilor. Epiteliul suferă distrofie granulo-grasă. În stadiile mai avansate, modificările constau din dilatarea glomerulului Malpighi, cu numeroase granulocite şi amiloid în ghemul vascular, în pereții arteriolelor glomerulare şi mult mai rar în membrana bazală a tubilor uriniferi, îngroşarea pereților capilarelor prin depunerea în membrana bazală şi pe suprafața lor a depozitelor de gammaglobuline şi complement C 3.

La unele cazuri, glomerulii sunt dilatați, cu exsudat ce comprimă ghemul vascular care în unii corpusculi dispar, iar capsula Bowman se colagenizează. Chiştii mai mari sunt delimitați de un epiteliu cubic şi de un perete fibros, în care se disting pe lângă fibroblaste şi fibrocite, majoritare, plasmocite şi eozinofile. Frecvent, se înregistrează şi hialin intracelular, în plasmocite.

Aceste modificări se înscriu în tabloul glomerulopatiilor, interesând mezangiul, cu inflamații, îndeosebi, de tip exsudativ şi proliferativ, care împreună cu modificările de la nivelul nefronului, perturbă grav urinogeneza.

În ficat, în forma acută, pe lângă infiltrațiile limfoplasmocitare şi plasmocitare, interlobulare şi intralobulare, sub formă de cuiburi, iar în jurul venelor, sub formă de manşoane (2), se observă distrofie granulară şi lipidică, cu dispoziție zonală, cu localizare atât centro-, cât şi

exolobulară. Intralobular, în capilarele sinusoide se depune amiloid sub formă de depozite de diferite mărimi, cuprinzând cordoanele hepatice adiacente. Canalele biliare din spațiile interlobulare sunt dilatate, cu epiteliul hiperplazic şi distrofic, având aspect adenomatos.

În splină are loc o restructurare a arhitecturii de organ a foliculilor, cu prezența plasmocitelor în număr mare la periferia acestora, difuz sau în cuiburi. În rare cazuri, se observă o ştergere a conturului foliculilor limfoizi, cu proliferarea megacariocitelor şi a plasmocitelor sub forma unei plasmocito-megacariocitoză ce duce, la dispariția pulpei roşii. De asemenea, are loc depunere de amiloid perifolicular şi mai rar în capsulă şi arteriole. La ultimele, se înregistrează şi modificări precum arterită sau periarterită, cu infliltrații periarteriolare. În limfonoduri, modificările au ca substrat histologic proliferarea plasmocitară.

În sistemul nervos central predomină modificările degenerative, interesând celulele Purkinje, cu hipercromatoză marginală nucleară, cariopicnoză, umbre celulare şi neuronofagie, uneori demielinizări complete sau incomplete (103). Tabloul general este de meningoencefalită nepurulentă, îndeosebi la nurcile adulte (63). Unele tulpini prezintă neurotropism pentru diferite segmente encefalice.

În țesutul pulmonar au loc îngroşări ale pereților alveolelor, a bronşiolelor şi arteriolelor, formând microfocare de pneumonie interstițială. La un număr însemnat de cazuri se constată pneumonie lipidică cu celule globuloase, goale, pozitive, în colorația HEA şi Sudan, la care se adaugă edem interstițial, cu zone de infiltrat plasmocitar. În unele pneumocite se observă incluzii virale intranucleare (3).

O modificare caracteristică întâlnită în boala aleutină este localizată la artere şi arteriole, din toate organele, dar cu precădere din rinichi şi ficat. Inițial, leziunea începe cu edem, exsudarea fibrinogenului cu precipitare de fibrină şi apoi degenerare şi necroză fibrinoidă. Uneori, se poate întâlni şi o degenerare amiloidă (42). Fenomenele inflamatorii de la nivelul arterelor se manifestă prin prezența eozinofilelor, cu rare neutrofile şi, ulterior, limfocite şi plasmocite. Leziunile de la nivelul endarterei, determină apariția trombozei, cu infarcte în rinichi, ficat şi suprarenale, meninge, encefal, vezica urinară, pulmoni şi mai rar în celelalte organe. Prezența îngroşărilor nodulare ale peretelui vaselor, asemănător mărgelelor pe ață, a dus la denumirea de periarterită nodoasă (42) sau panarterită nodoasă, când procesul cuprinde toate componentele arterei.

La examenul morfopatologic al nurcilor bolnave, sacrificate pentru blănuri, datorită întreruperii evoluției bolii, pot lipsi unele modificări ale pereților arteriali şi chiar hipergammaglobulinemia (2, 82).

Leziunile organelor aparatului genital mascul şi femel se manifestă, în primul rând, prin hiperplazii limfoplasmocitare în testicule, ovare şi uter, focare de distrofii şi necroze. Orhita aspermatogenă autoimună se exteriorizează prin distrofii ale epiteliului seminal, cu infiltrat eozinofil, neutrofil şi limfoplasmocitar, ce duce frecvent la orhită necrotică.

În ovare, au loc hiperplazii limfoplasmocitare, predominant în stroma corticalei, sub aspect difuz, iar în medulară perivascular.

La dihorul de laborator se decelează hepatită limfoplasmocitară, nefrită interstițială limfo-plasmocitară, glomerulonefrită membrano-proliferativă, gastrită limfoplasmocitară, encefalită nepurulentă şi uveite (111).

Diagnostic

Este dificil de stabilit, mai ales în unitățile în care boala apare pentru prima dată. Se suspicionează totdeauna când scade producția de blănuri şi nurcile slăbesc, cu toate că rația este corespunzătoare. Se vor corobora datele epidemiologice (apariție insidioasă mai ales la tineret, evoluție lentă, sporadică, mortalitate redusă, ce creşte brusc în urma intervenției unor stresori), clinice (evoluție cronică, prolificitate redusă, mortalitate crescută la puii nou-născuți cu vitalitate scăzută, sete exagerată, melenă), paraclinice (hipergammaglobulinemie, hiper-azotemie) şi morfopatologice (stomatită şi rinită ulcero-hemoragică, hipertrofia rinichilor, splinei, limfonodurilor şi ficatului, limfocitoză tisulară şi glomerulonefrită caracteristică).

Diagnosticul se confirmă prin examen de laborator. Dintre testele de laborator se deosebesc teste specifice şi nespecifice. Dintre cele

nespecifice, testul iodului (IAT – iodine agglutionation test), numit şi testul Mallen, a fost mult folosit în urma constatării că hipergammaglobulinemia este un simptom caracteristic în boala aleutină. Acest test constă în precipitarea gammaglobulinelor din plasma sanguină cu o soluţie iodată (iod metalic 2g, iodură de K 4g, apă distilată 30 ml). Se recoltează sânge în tuburi capilare heparinizate, se închid cu plastilină şi se centrifughează la 10.000-13.000 t/minut. Se amestecă pe o lamă o picătură de plasmă obţinută cu o picătură de soluţie iodată. Când reacţia este pozitivă, după un minut de contact, se formează un precipitat maroniu format din proteine (gammaglobuline) şi săruri de iod.

Experienţe efectuate în condiţii de producţie au evidenţiat un procent foarte redus de exemplare cu hipergammaglobulinemie la nurcile sănătoase (42). Acest test nu depistează însă decât 16-65% din nurcile cu boala aleutină, comparativ cu testul de contraimunoelectroforeză (CIEP). Dezavantajul testului cu iod constă în imposibilitatea depistării suficient de precoce a nurcilor bolnave, pentru a preveni transmiterea bolii. Astfel, 15% dintre nurcile cu hipergammaglobulinemie nu se depistează decât cu o întârziere de aproximativ trei săptămâni, timp în care nurcile elimină virusul în mediul extern. Specificitatea testului este redusă, fiind pozitiv şi în alte boli cu hipergammaglobulinemie, cum sunt: tuberculoza, salmoneloza cronică, unele boli piogene, hepatopatii şi chiar după unele vaccinări. Faţă de cele de mai sus, testul cu iod se recomandă numai la nurcile negestante, în vârstă de peste 6 luni, la cel puţin 30 de zile de la ultima vaccinare şi în afara sezonului de montă (38). S-a mai propus, tot ca test nespecific, proba timolului, care pare superioară IAT şi adenograma, teste care însă n-au intrat în practica curentă de diagnostic.

Testele specifice de laborator sunt: contraimunoosmoforeza (CIOP), IF, ELISA, RFC şi PCR. Cel mai sensibil s-a dovedit a fi PCR, pentru evidenţierea ADN viral în organe, sânge, secreţii şi excreţii. Reacţia este pozitivă cu 7 zile înainte de apariţia simptomelor clinice. De asemenea, foarte sensibil este şi testul radioimun (Aastedt, Bloom). CIEP posedă o înaltă specificitate şi sensibilitate, permiţând diagnosticul bolii aleutine mult mai precoce decât IAT, putându-se utiliza în anchetele serologice în unităţi, fiind un test de regulă recomandat în programele de eradicare a bolii (42, 108, 111). ELISA este un test rapid, cu o înaltă specificitate şi cu sensibilitate mai mare decât CIEP, dar egală cu a testului radioimun (RIA), însă mai ieftin decât acesta (27). Prin ELISA se pot diferenţia şi formele inaparente de cele cronice, la exemplare izolate, prin valori mai ridicate ale titrului de anticorpi şi ale concentraţiei de gammaglobuline, în forma inaparentă.

Examenul morfopatologic, în special cel histologic din rinichi şi ficat, oferă în majoritatea cazurilor, elemente definitorii, iar când este coroborat cu celelalte elemente de diagnostic, se obţine un diagnostic de certitudine. Pentru confirmarea diagnosticului la dihorii cu reacţii pozitive la CIEP, cea mai bună metodă este examenul histologic (111).

Diagnosticul diferenţial se impune faţă de *tuberculoză, pseudomonoză, diferite hepatopatii şi nefropatii.* În *tuberculoză* simptomele clinice, în majoritatea cazurilor, sunt similare cu cele din boala aleutină, dar examenul necropsic este edificator. *Pseudomonoza* are o contagiozitate ridicată, evoluţie acută sau supraacută, cu jetaj sanguinolent şi pneumonie hemoragico-necrotică. Dintre *hepatopatii*, frecvent întâlnite sunt hepatozele de origine alimentară, care se constată la toate varietăţile de nurci, pe când boala aleutină predominant la cele colorate. La examenul histologic apar modificări specifice distrofiei lipidice sau hidroproteice, frecvent distrofii granulo-grase. Lipsesc modificările hiperplazice ale canalelor biliare şi infiltraţiile limfoplasmocitare atât în ficat, cât şi în alte organe. *Nefropatiile* cronice pot avea şi o etiologie toxialimentară, dar examenul histologic reliefează, în boala aleutină, modificările specifice de glomerulonefrită, cu infiltraţii limfoplasmocitare în rinichi şi alte organe.

Prezenţa simptomelor nervoase impune diferenţierea şi faţă de *turbare, boala lui Aujeszky, boala Carré, encefalopatia transmisibilă (prionică) a nurcilor*, precum şi faţă de unele *intoxicaţii*. La dihor, diagnosticul diferenţial include şi *enterita catarală epizootică* (ECE), semnalată în 1993, în S.U.A. şi Canada, produsă de un coronavirus (64).

Prognostic

Este grav, letalitatea fiind, în cele din urmă, de 100%.

Tratament

BA nu beneficiază de nici un mijloc eficient de tratament. Cu toate că antibioticele sunt inactive asupra virusului, în unitățile contaminate se practică antibioterapia pentru combaterea infecțiilor bacteriene secundare.

Pentru menținerea animalelor reagente în viață până la sacrificare, se face tratament simptomatic cu soluții de electroliți, pentru rehidratare şi remineralizare. Acestea conțin obligatoriu şi glucoză, imunosupresive (Levamisol 1 mg/kg viu), vitamine, antibiotice (tetraciclină, ampicilină, penicilină), ultimele pentru combaterea infecțiilor secundare. La acestea se adaugă şi factori lipotropi (vitamina B_{12}, colină, metionină etc.). Rația furajeră se suplimentează cu proteine, iar grăsimile se reduc.

Tratamentul unor exemplare de valoare se poate face, pe lângă protocolul de mai sus, cu inductori de interferon, cu acid polynosinic-polycytidilic (30 mg/kg viu, de 2 ori/săptămână, 4 săptămâni). În urma tratamentului crește greutatea corporală şi scade gammaglobulinemia, dar nu se obține o vindecare microbiologică şi clinică completă (111).

Profilaxie şi combatere

În scop preventiv, pe lângă măsurile generale de profilaxie privind dezinfecția profilactică, dezinsecția şi deratizarea, respectarea măsurilor de filtru sanitar şi circulația persoanelor şi animalelor, se vor aplica măsuri privind direct boala aleutină, precum: afluirea numai de nurci cu examen serologic negativ, efectuat în unitatea furnizoare şi repetat la sfârşitul perioadei de carantină, examen serologic la întregul efectiv în lunile septembrie-octombrie, înainte de sacrificare. Efectivul de reproducție se retestează înainte de formarea familiilor. Animalele reagente se elimină din efectiv. Examenul serologic se va efectua prin contraimunoforeză sau un alt test dintre cele menționate. Se va evita contactul nurcilor cu dihorii cu situație epidemiologică neclară.

Cercetări recente atestă posibilitatea obținerii unor vaccinuri eficace prin folosirea proteinelor NS1 ale virusului BA, împreună cu un adjuvant (ISCOM - immune stimulating complexes). Prin inducerea imunității mediate celular, de către proteina NS1 şi adjuvant, cu toate că anticorpii rezultați nu neutralizează virusul, severitatea evoluției clinice se reduce semnificativ, vaccinul fiind util în acțiunea de eradicare a bolii (1).

Combaterea şi chiar eradicarea bolii, pe zone întinse sau pe teritoriile unor state, sunt posibile, cum s-a demonstrat în cazul Danemarcei (27, 41). Acolo, acțiunea de combatere a început în 1976, cu ajutorul CIEP şi din 1979, cu ajutorul unui program național legiferat în 1999, având ca principale prevederi: controlul prin CIEP a 10% din efectivul de nurci în lunile mai-iunie, şi 20% în perioada de iarnă, eliminarea operativă a nurcilor reagente, dezinfecții, repopularea numai cu nurci din unități indemne. Eradicarea bolii aleutine dintr-o fermă presupune aplicarea aceloraşi măsuri şi în fermele vecine, aflate la o distanță de până la un km. Aplicându-se măsurile de mai sus, într-un interval de 10 ani (1976-1986), timp în care s-au examinat peste 4 milioane probe de sânge, 60% din ferme, iar în 1995 90% din ferme au devenit libere de BA (41).

7.9. ENTERITA VIROTICĂ A NURCILOR

(Mink Virus Enteritis – engl.*)*

V. Secaşiu

Enterita virotică a nurcilor (EVN) este o boală infecțioasă, virotică, endemică, cu evoluție acută, manifestată morfoclinic prin gastroenterită.

Istoric

A fost descrisă prima dată de **Schofield** în 1947 în statul Ontario (Canada), în zona Fort William, de unde şi numele de **boala de Fort William**. De aici a difuzat în crescătoriile din Canada şi SUA şi ulterior pe celelalte continente. Mai este denumită şi **panleucopenia nurcii** şi **enterita infecțioasă a nurcii.** În 1952, **Willis** atribuie bolii o etiologie virală, considerând virusul identic sau foarte apropiat de virusul panleucopeniei pisici, iar în 1956, **Mac Pherson** demonstrează înrudirea antigenică a acestor două virusuri.

Enterita virotică a nurcilor produce pierderi economice prin mortalitate ridicată la pui, ce poate ajunge chiar la 90%, şi prin deprecierea blănurilor.

Etiologie

EVN este produsă de un virus din familia *Parvoviridae*, genul *Parvovirus*, ce conţine ADN, cu dimensiuni de 20-25 nm. Este înrudit antigenic cu virusul panleucopeniei feline, considerat o mutantă a acestuia, adaptată la nurcă (106, 113). Virusul prezintă o rezistenţă ridicată la factorii de mediu. În ţările scandinave, iarna, îşi menţine viabilitatea 5-10 luni pe cuştile necurăţate şi nedezinfectate (3), iar în organele şi fecalele congelate, timp de peste un an. Este foarte sensibil la uscăciune. Vara rezistă numai dacă este protejat de substanţe organice sau în solurile umede (123). Rezistă la acţiunea eterului, cloroformului, bilei şi glicerinei 50%. Fierberea îl distruge instantaneu, temperatura de 80°C în 20 minute, cea de 60°C într-o oră, pe când formolul 0,5%, hidroxidul de sodiu şi potasiu, la temperatura camerei, îl distrug numai după 24 de ore.

Se cultivă în culturi celulare de splină, cord şi rinichi de pisică, nurcă şi dihor.

La infecţia experimentală sunt receptive nurcile, ratonii şi sconcşii, cu simptome gastrointestinale numai la primele două specii, care prezintă şi titru ridicat de anticorpi în sânge. La sconcşi, infecţia este subclinică, cu titru scăzut de anticorpi (8).

Caractere epidemiologice

Sunt receptive nurcile şi ratonii, primele indiferent de vârstă sau varietate, în unităţile în care apare pentru prima dată. În cele în care a mai evoluat, se manifestă mai ales la tineret, după înţărcare şi separarea de mame.

Prin examene serologice s-au evidenţiat anticorpi specifici şi la unele animale sălbatice (vulpe, raton, sconcs şi coiot) din Canada (8, 10, 29).

Sursele primare de infecţie sunt reprezentate de animalele bolnave sau trecute prin boală, care elimină virusul prin diverse secreţii şi excreţii. Sursele secundare sunt: furajele, apa, diferite obiecte (cuşti, hrănitori, adăpători), păsări sălbatice etc. contaminate.

Calea de infecţie obişnuită este cea digestivă. Transmiterea bolii se face prin contact direct sau indirect, prin sursele secundare. Primele cazuri de boală apar la tineret, la puii tineri şi slab dezvoltaţi, la cei înţărcaţi şi apoi la nurcile adulte.

Enterita virotică evoluează endemic, începând cu 1-2 cazuri de mortalitate la pui, în lunile iunie-iulie, pentru ca în august-septembrie să aibă loc o difuzare intensă în unitate, cu mortalitate de 10-80%. Sezonicitatea bolii este dată de prezenţa tineretului foarte receptiv, precum şi de existenţa unor posibilităţi de difuzare, cum sunt: nurcile cu forme subclinice şi purtătoare, cu ocazia mişcărilor de efective, în timpul înţărcării, redistribuirea furajelor neconsumate etc. Iniţial, evoluţia este cronică, pentru ca în timp scurt să devină acută, prin vectorii animaţi (artropode, păsări sălbatice, rozătoare mici), precum şi neanimaţi (praf luat de vânt, curenţi de aer, vehicule, încălţămintea personalului etc.).

Transmiterea bolii între unităţi are loc, în primul rând, prin animalele adulte (reproducători) cu forme subclinice şi prin intermediul păsărilor sălbatice (ciori, grauri). Cuştile şi padocurile insuficient dezinfectate reprezintă una din căile frecvente de transmitere a infecţiei de la o serie la alta.

Mortalitatea este de 50-80% la tineretul sugar şi de 30-35% la adulte.

Patogeneză

În urma infecţiei pe cale bucală, virusul, având o afinitate pentru intestinul subţire şi, îndeosebi pentru ţesuturile cu mitoză accentuată, ajunge în sistemul limfatic local, unde se multiplică, trecând apoi în epiteliul intestinal, determinând distrugerea vilozităţilor intestinale. De aici, prin limfocitele din sânge şi limfă, ajunge în toate organele şi ţesuturile organismului şi, în primul rând, în limfonodurile mezenterice, splină şi ficat.

Enterita virotică se complică frecvent cu colibaciloza, salmoneloza, enterotoxiemia cu *C. perfringens*, pasteureloza, precum şi cu alte infecţii bacteriene secundare (128).

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 4-8 zile. Boala evoluează **supraacut, acut** şi **cronic**.

În **forma supraacută**, întâlnită frecvent la tineret, evoluează cu hipertermie, vomizări şi diaree hemoragică. Uneori, puii sunt găsiţi morţi, fără să fi prezentat în prealabil simptome clinice.

În **forma acută**, primele cazuri apar tot la tineret, cu inapetenţă, apatie, hipertermie (40-40,5°C). Animalele bolnave se ascund în cuşcă, iau atitudine cifozată, cu abdomenul retractat, vomită, prezintă mers vaccilant, diaree şi deshidratare accentuată. Fecalele sunt iniţial apoase şi mucoide, conţinând fibrină sub formă de manşoane sau mulaje de intestin, mate sau de culoare roz, crem şi rar verde, cu resturi de mucoasă necrozată şi gaze, în urma intervenţiei microflorei secundare. Hematologic, se constată uneori, în a doua parte a evoluţiei (după 8-9 zile de la infecţie), leucopenie gravă. Unele exemplare prezintă blefarite, conjuctivite şi tulburări nervoase sub formă de mioclonii, pareze ale membrelor, tetanii etc. (93).

Forma cronică, întâlnită mai ales la adulte, se manifestă prin diaree seromucoasă, cu strii sanguinolente, uneori cu fecale de culoare gri-verzuie sau brună.

Evoluţia bolii este de 1-2 zile în forma supraacută, 4-5 zile, rar 10 zile în cea acută, iar în forma cronică de săptămâni sau luni. În mod excepţional, au fost înregistrate cazuri de remitere la tineret, dar la adulte remiterile sunt numeroase, însă cu o convalescenţă de lungă durată, cu deprecierea blănurilor şi cu purtători de virus. Trecerea prin boală conferă nurcilor o imunitate puternică, dar rămân purtătoare şi eliminatoare de virus pe tot timpul vieţii.

Tabloul morfopatologic

Starea de întreţinere a nurcilor, cu excepţia celor cu forme cronice, este bună. Leziunile sunt localizate, predominant în tubul digestiv: gastrită catarală, mai accentuată în zona pilorică, cu ulcere, stomacul fără conţinut alimentar, doar cu cantităţi reduse de mucus şi bilă. La nivelul duodenului şi jejunului se constată enterită cataralhemoragică sau fibrinoasă, cu subţierea pereţilor intestinali, consecutiv descuamării epiteliale. Uneori, modificările inflamatorii se agravează, cu prezenţa enteritei difteroide, cu zone în care mucoasa este denudată. În lumenul intestinului se găseşte o cantitate redusă de conţinut, cu miros fetid, uneori amestecat cu sânge şi gaze, de culoare brună sau neagră ca păcura. Splina este mărită şi congestionată. Destul de frecvent se constată ascită, uneori cu aspect hemoragic, sau peritonită serofibrinoasă. Limfonodurile mezenterice sunt mărite, edematoase şi congestionate, iar splina este hipertrofiată şi de culoare brun închis.

Histologic, se evidenţiază modificări degenerativ - necrotice şi descuamări ale epiteliului intestinal, cu atrofia vilozităţilor intestinale, enterocite descuamate şi căzute în lumenul intestinal, epiteliul glandelor Lieberkühn suferă degenerare balonizantă, cu enterocite mult mărite. Se pot evidenţia incluzii similare celor din panleucopenia felină, intracitoplasmatice şi intranucleare, în enterocite, hepatocite şi celulele din linia limfoidă, precursoare limfocitelor din splină şi limfonoduri. Degenerarea balonizantă a celulelor glandelor Lieberkühn este o leziune importantă, caracteristică pentru această boală (128), fiind considerată chiar patognomonică, în perioada de început a studiului enteritei virotice. Infiltraţia corionului mucoasei cu eozinofile şi mononucleare întregeşte tabloul histologic. În splină şi limfonoduri are loc depleţia limfoidă şi necroze.

Diagnostic

Se stabileşte pe baza investigaţiilor epidemiologice (prezenţa bolii în unitatea de proveniență a nurcilor achiziţionate recent, contagiozitate mare, afectarea îndeosebi a tineretului înţărcat provenit de la femelele nou introduse), a simptomelor clinice (gastroenterită cu fecale apoase, cu fibrină şi manşoane) şi a modificărilor morfopatologice (gastroenterită hemoragică şi fibrinoasă a stomacului, duodenului şi jejunului). Examenul de laborator confirmă diagnosticul cu certitudine. Tot în scop de diagnostic se practică proba biologică pe nurci tinere.

În cadrul examenelor de laborator se folosesc ELISA şi testele de IF, IHA, SN, izolarea virusului şi microscopia electronică.

Diagnosticul diferenţial se face faţă de bolile digestive cu etiologie diversă. Astfel, *boala Carré***,** se caracterizează printr-un tablou clinic heteromorf, cu sindroame ocular, respirator, digestiv, cutanat şi nervos; *colibaciloza*, prin contagiozitate mult mai redusă, afectând mai ales

tineretul, cu diaree apoasă, uneori cu bule de gaze; *enterotoxiemia cu C.perfringens* evoluează sub forma unei toxiinfecţii alimentare cu diaree hemoragică şi cu fecale spumoase; *salmoneloza* este o boală sezonieră de vară, ca toxiinfecţie condiţionată la tineret şi cu avorturi la femele; *diareea cenuşie***,** la nurcile aleutine evoluează subclinic sau cu diaree cu fecale de culoare gri, cu miros rânced; *diareea galbenă a puilor de nurcă*, manifestată prin diareea cu fecale galbene, fetide, la tineretul sugar şi înţărcat; *gastroenterita catarală epizootică a nurcilor*, prezentă la tineretul de peste 4 luni, înregistrată la nurcile din varietatea neagră şi rar la nurcile albe, mai ales la masculi, manifestată prin enterită catarală cu cantităţi excesive de mucus în lumenul intestinal (100); *pasteureloza* observată îndeosebi în sezoanele reci, în care predomină simptomatologia respiratorie şi diareea seromucoasă, cu fecale de culoare cenuşiu-verzuie, cu cantităţi mari de mucus, edeme ale capului şi gâtului şi leziuni de bronhopneumonie; *enteritele neinfecţioase*, de origine alimentară caracterizate prin lipsa contagiozităţii; *coccidioza***,** afectează mai ales tineretul şi se manifestă prin enterite cataralhemoragice - se confirmă prin examen coproscopic; *helmintozele gastrointestinale* prezintă contagiozitate redusă, fiind necesar examen helmintologic.

Prognostic

La tineret este rezervat, dar la adulte este favorabil.

Profilaxie şi combatere

Pentru prevenirea enteritei virotice a nurcilor se vor respecta măsurile generale de profilaxie, vizând în principal, situaţia sanitară veterinară a unităţii furnizoare de reproducători, care trebuie să fie indemnă, ca şi zona din jurul acesteia. Transferarea se admite numai după vaccinarea făcută, cu cel puţin 14 zile şi maximum 30 zile înainte de expediere şi după epuizarea carantinei profilactice de 30 zile de la sosirea în unitate. Se vor executa dezinfecţii profilactice, deratizări şi dezinsecţii.

Profilaxia specifică constă în utilizarea mijloacelor imunoprofilactice, respectiv a vaccinurilor. Acestea s-au preparat fie cu tulpini izolate de la nurci cu EVN, fie cu tulpini izolate de la pisici cu panleucopenia infecţioasă, adaptate pe culturi celulare. În mod curent, se folosesc astfel de vaccinuri preparate pe culturi celulare, inactivate cu formol. Pentru imunizarea activă se pot folosi deci şi vaccinurile contra panleucopeniei infecţioase a pisicilor.

Recent, prin tehnologia ADN recombinant s-a preparat un vaccin eficace subunitar, din proteina capsidală (1).

Unele vaccinuri inactivate sunt asociate cu vaccinuri antibacteriene, sub forma vaccinurilor bivalente şi trivalente, împreună cu toxină *C. botulinum* şi respectiv virusul bolii Carré + *Pseudomonas aeruginosa* (128).

Nurcile se vaccinează o dată pe an, concomitent cu vaccinarea contra botulismului. Efectivul de reproducţie se vaccinează în luna ianuarie, iar tineretul, la vârsta de 7-8 săptămâni. Femelele transmit prin lapte anticorpi ce conferă imunitate puilor pentru o perioadă de 6 săptămâni. Vaccinarea femelelor înainte de apariţia căldurilor sau în timpul gestaţiei nu are influenţă negativă asupra ciclului estral şi respectiv asupra gestaţiei. Unele recomandări prevăd vaccinarea tineretului mai târziu, la vârsta de 12 săptămâni, cu vaccinuri asociate.

La confirmarea bolii, se aplică măsuri de carantină gradul II. Din unitatea contaminată nu se vor scoate animale, echipament de lucru, utilaje, obiecte etc., decât în urma dezinfectării acestora. Nurcile bolnave se sacrifică, iar blănurile se sterilizează prin sărare şi depozitare 30 zile. Carcasele, cadavrele şi blănurile fără valoare comercială se distrug prin ardere. Nurcile clinic sănătoase se vaccinează, la fel şi pisicile. Se vor executa dezinsecţii şi dezinfecţii de necesitate cu formol şi ulterior cu hidroxid de sodiu sau clorură de var.

Ridicarea măsurilor de carantină se va face după 30 zile de la moartea sau sacrificarea ultimului caz de îmbolnăvire şi de la efectuarea vaccinării, dezinfecţiei finale, dezinsecţiei şi deratizării.

Bibliografie

1. Aasted, B. (2000), *Proc. 7th Int. Sci. Congr. Fur Anim. Prod.,* Kastoria, Grece, V, 12
2. Adameşteanu, Constanța, Baba, Al., Rotaru, O. (1975), *Rev. de creşt. a anim*., 9, 80
3. Alexandersen, S., Larsen, S., Aasted, B., Uttenthal, A., Bloom, M.E., Hansen, M. (1994), *Vet. Pathol.,* 31, 216
4. Allander, T., Emmerson, S.V., Engle, R.E., Purcell, R.H., Bukh, J. (1985), *Proc. Natl. Acad. Sci*., 38, 2, 234
5. An, S.H., Wilkie, B.N. (1980), *The Second Int. Congr. Denmark,* 30
6. Anderson, L.J., Hurwitz, E.S. (1988), *Clin. Perinatal*., 15, 2, 273
7. Appel, J.M. (1987), *Virus Infections of Carnivores*, vol. I, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo
8. Barker, J.K., Povey, R.C., Voigt, D.R. (1984), *Scientifur,* 8, 153
9. Barnard, D.L., Johnson, F.B. (1992), *Arch. Virol.,*127, 271
10. Berbinski, C., Dănălache, Doina., Hrisanide, Ileana., Sava, Speranța., Sava, O. (1978), *Rev. de creşt. a anim.,* 3, 48
11. Bercea, I., Mardari, Al., Moga Mânzat, R., Pop, M., Popoviciu, A. (1981), *Boli infecțioase ale animalelor,* Ed. Did. şi Ped. Bucureşti
12. Bolt, D.M., Hani, H., Muller, E., Waldvogel, A.S. (1997), *Comp. Pathol*., 117(2), 107
13. Brauniger, S., Peters, J., Borchers, V., Kao, M. (2000), *Int. J. Hyg. Environ Health*, 203, 1, 71
14. Brown, K.E., Green, S.W., Young, N.S. (1995), *Virology,* 10, 210, 2, 283
15. Bruce, W. (2002), http//www.afip.org/ferrets/ ECE/ECE.html
16. Brugere-Picoux, J., Silim, A. (1992), *Manuel de pathologie aviaire*, Premiere edition, E.N.M.V. Alfort, France
17. Brunner, C.J., Swango, L.J. (1985), *Continuing Education Compedium*, 7, 12, 979
18. Buonavoglia, D., Cavalli, A., Pratelli, A., Martella, V., Greco, G., Tempesta, M., Buonavoglia, C. (2000), *New Microbiol.,* 23, 1, 93
19. Burtonboy, S., Charlier, P., Hertoghs, J., Lobmann, M., Wiseman, A., Woods, S. (1991), *Veterinary Record*, 128, 377
20. Calnek, B.W., Barnes, H.J., Beard, C. W., McDouglas, L.R., Saif, Y.M. (1997), *Diseases of Poultry*, Iowa State University Press Ames, Iowa, U.S.A.
21. Carmichael, L. (1999), *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*, www.ivis.org.
22. Carmichael, L.E., Schlafer, D.H., Hashimoto, A. (1991), *Cornell Vet*., 81(2), 151
23. Carmichael, L.E., Schlafer, D.H., Hashimoto, A. (1994), *J. Vet. Diagn. Invest*., 6(2) 165
24. Castro, J.M., del Pozo, M., Simarro, I. (1992), *Zentral Veterinarmed*, 39, 5, 337
25. Chandler, E.A., Thomson, D.J., Sutton, J.B., Price, C.J. (1991), *Canine medicine and therapeutics*, Third edition, Blackwel Scientific Publications, Oxford
26. Chinea, B., Ramirez-Ronda, C.H. (1996), *Bol. Assoc. Med. P.R.,* 88(1-3), 20
27. Chirel, M. (2000), *Proc. 7th Int. Sci. Congr. Fur Anim. Prod.,* Kastoria, Grece, V, 16
28. Choi, C., Hoe, C. (2000*), J. Comp. Pathol*., 123(4), 302
29. Christensen, J., Alexandersen, S., Bloch, B., Aasted, B., Uttenthal, A. (1994), *J. Gen. Virol,* 75, 149
30. Chu, C.Y., Pan, M.J., Cheng, Y.T. (2001), *J. Vet. Med. Sci.,* 63(11), 1165
31. Daioson, S., Willoughby, K., Gaskell, R.M., Wood, G., Chalners, W.S. (2001), *J. Feline Med. Surg.,* 3, 1, 17
32. Dunbor, M.P., Cunningham, M.W., Roof, J.C. (1998), *Y. Wildl. Dis*., 34(3), 612
33. Durham, P.J., Johnson, R.H. (1985), *Vet. Microbiol.,* 10, 4, 335
34. Durham, P.J., Johnson, R.H. (1985), *Vet. Microbiol*., 10, 2, 165
35. Durham, P.J., Lax, A., Johnson, R.H. (1985), *Res. Vet. Sci.,* 38, 2, 209
36. Ettinger, J.S., Feldman, E.C. (1995), *Textbook of veterinary internal medicine*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo
37. Fink, M.P., Macvittie, T.J., Casey, L.C. (1984), *J. Surg. Res*., 36, 516
38. Geus, B., Van Eck, J., van de Louw, A.., Van Willigen, F.K., Bokhout, B. (1996), *Scientifur,* 20, 350
39. Ghergariu, S., Căpățână, V. (1988), *Urgențe medico-chirurgicale veterinare*, vol. I, Ed. Ceres, Bucureşti
40. Glickman, L.T., Domanski, L.M., Patronek, G.J., Visintainer, F. (1985), *J. Am. Vet. Med. Assoc.,* 187, 6, 589
41. Gorham, J.R. (2000), *Proc. 7th Int. Sci. Congr. Fur Anim. Prod*., Kastoria, Grece, V, 16
42. Gorham, J.R. In: Davis, J.W., Karstad, L.H., Trainer, D.O. (1981), *Infectious Diseaes of Wild Mammals,* Iowa State University Press, Ames, Iowa
43. Green, C.G. (1998), *Infectious diseases of the dog and cat*, Second Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo
44. Gualandi, G.L., Ferrai, M., Boldini, M., Cardeti, G., Lasio, M.N., Muratori, G. (1992), *Microbiologica*, St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto
45. Harrison, L.R., Styer, E.L., Pursell, A.R., Carmichael, L.E., Nietfeld, J.C. (1992), *J. Vet. Diagn. Invest*., 4(1), 19
46. Hashimoto, A., Takiguchi, M., Hirai, K., Kida, H., Carmichael, L.E. (2001), *Jpn. J. Vet. Res*., 49(3), 249
47. Houston, D.M., Ribble, C.S., Head, L.L (1996), *J. Am. Vet. Med. Assoc.,* 208, 4, 542
48. Ikeda, Y., Mochizuki, M., Naito, R., Nakamura, K., Miyozawa, T., Mikomi, T., Takahashi, E. (2000), *Virology,* 5, 278(1), 13
49. Ikeda, Y., Nakamura, K., Miyozawa, T., Takahashi, E., Mochizuki, M. (2002), *Emerg. Infect. Dis.,* 8(4), 341
50. Ikegami, T., Shirota, K., Goto, K., Takakura, A., Itoh, T., Kawamura, S., Une, Y., Nomura, Y., Fujiwora, K. (1999), *Vet. Pathol.,* 36, 6, 613

51. Jacoby, R.O., Ball-Goodrich, L.J., Besselsen, D.G., McKisic, M.D., Riley, L.K., Smith, A.L. (1996), *Lab. Anim. Sci.,* 46, 4, 370
52. Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C., Palmer, N. (1993), *Pathology of domestic animals*, Fourth edition, vol. 2, Academic Press Inc., San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto
53. Kaleta, E.F., Will, H., Bernius, E., Kruse, W., Bolte, A.L. (1998), *Tierarztl. Prox. Ausg*. *G. Grosstiere Nuztiere*, 26, 4, 234
54. Kuttin, E.S., Burtscher, H., Weissenback, H. (1991), *Israel Journ. of Vet. Med*., 46, 3, 97
55. Lager, K.M., Mengeling, W.L., Liu, W. (1998), *Comparision of the virulence of two isolates of porcine parvovirus in 72-days-old porcine fetuses*, 4
56. Lenghans, C., Studdert, M.J., Finnie, J.W. (1980), *Aust. Vet. J*., 56, 465
57. Lenghans, C., Studdert, M.J. (1982), *J. Am. Vet. Med. Assoc*., 181, 41
58. Lu, Y.S., Lin, D.F., Lee, Y.L., Liao, Y.K., Tsai, H.J. (1993)., *Avian Dis*., 37, 2, 591
59. Lubeck, M.D., Johnson, F.B. (1976), *Infect. Immun*, 13, 4, 1289
60. Lungu, A., Militaru, M., Dinescu, G., Ciobotaru, E., Popoviciu, A. (1993), *Lucr. Şt. U.S.A.,* Bucureşti, Medicină Veterinară, 36, 31
61. Macartney, L., Parrish, C.R., Binn, L.N., Carmichael, L.E. (1988), *Cornell Vet.,* 78(2), 131
62. Manas, G., Carlos Cena, J., Ruiz-Olmo, J., Palazon, S., Domingo, M., Wolfinbargen, J.B., Bloom, M.E. (2001), *J. Wildlife Disease,* 37, 138
63. Marshall, E., Bloom, M.D. (2000), *Ibidem,* V, 7
64. Martino, P., Martino, J.J. (1996), *Vet. Res.,* 27, 607
65. Martino, P., Stanchi, N., Martino, J.J. (2000), *Ibidem,* V, 31
66. Martyn, J.C., Davidson, B.E., Studdert, M.J. (1990), *J. Gen. Virol*., 71, 2747
67. Matsui, T., Matsumoto, J., Kanno, T., Awakura, T., Taniyama, H., Furuoka, H., Ishikawa, H. (1993), *Veterinary Pathology*, 30, 3, 303
68. McCandlish, Irene., Thompson, H., Fisher, E.W., Cornwell, H.J.C., Macartney, J., Wolton, I.A. (1981), *Canine parvovirus infection, in Practice*, 3, 3, 5
69. Mengeling, W.L., Bunn, T.O., Paul, P.S. (1983), *Am. J. Vet. Res*., 44, 5, 865
70. Mengeling, W.L., Ioger, K.M., Vorwold, A.C. (2000), *Anim. Reprod. Sci*., 2, 60-61, 199
71. Mengeling, W.L., Matthews, P.Y. (1990), *Am. J. Vet. Res.*, 51(4), 632
72. Metcalf, J.B., Lederman, M., Stout, E.R., Bates, R.C. (1989), *Am. J. Vet. Res*., 50(7), 1048
73. Miyazawa, T., Ikeda, Y., Nakamura, K., Naito, R., Mochizuki, M., Tohya, Y., Vu, D., Mikomi, T., Takahashi, E. (1999), *Microbiol. Immunol.*, 43, 6, 609
74. Mochizuki, M., Harasawa, R., Nakatani, H. (1993), *Elsevier Science Publishers B.V*., Amsterdam, 38, 1
75. Mochizuki, M., Horiuchi, M., Hiragi, H., San-Gabriel, M.C., Yasuda, N., Uno, T. (1996), *J. Clin. Microbiol*., 34, 9, 2101
76. Moga Mânzat, R., Herman, V., Rămneanţu, M. (2000), *Diagnosticul în boli infecţioase comune mai multor specii de mamifere,* Ed. Brumar, Timişoara
77. Moga Mânzat, R., Rămneanţu, M. (2000), *Supliment Rev. Rom. de Med. Vet.,* 10, 3, 301
78. Moga Mânzat, R., Rămneanţu, M., Herman, V., Pascu, Corina. (2002), *Lucr. Şt. Med. Vet.*, Timişoara, XXXV, 283
79. Murphy, F. A., Gibbs, E. P., Horzinek, M. (1999), *Veterinary Virology*, 3rd ed., Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
80. Nakamura, K., Ikeda, Y., Miyozawa, T., Tohya, Y., Takahashi, E., Mochizuki, M. (2001), *Res. Vet. Sci.*, 71(3), 219
81. Nakamura, K., Sakamoto, M., Ikeda, Y., Sato, E., Kawakami, K., Miyazawa, T., Tokya, Y., Takahashi, E., Mikami, T. (2001), *Clin. Diagn. Lab. Immunol*., 8(3), 663
82. Nesterov, V., Păstârnac, N., Sârbu, V. (1981), *Bolile animalelor pentru blană,* Ed. Ceres, Bucureşti
83. Neuvonen, E., Veijalainen, P., Kangas, (1982), *J. Vet. Rec*., 110, 448
84. Olinescu, A. (1995), *Imunologie,* Ed. Did. şi Pedag. Bucureşti
85. Oneţ, E. (1983), *Virusuri şi viroze animale*, vol. II, Ed. Dacia, Cluj-Napoca
86. Oraveerakul, K., Choi, C.S., Nolitor, T.W. (1993), *Arch. Virol*, 130(3-4), 377
87. Paradiso, P.R., Rhode, S.L., Singer, I.L. (1982), *J. Gen. Virol*, 62, 113
88. Parrish, C.R., Aquadro, C.F., Strassheim, M. Lisa, Evermann, J.F., Sgro, J.Y., Mohamed, H.O. (1991), *J. Virol.,* 65, 12, 6544
89. Paul, I. (1996), *Etiomorfopatologie veterinară,* Ed. ALL, Bucureşti
90. Păstârnac, N., Gruia, R. (1989), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet.*, 1, 47
91. Păstârnac, N., Gruia, R., Maierean, N. (1988), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet.*, 12, 45
92. Păstârnac, N., Secaşiu, V. (1983), *Med. Vet. Pract. creşt. anim.,* 4, 4
93. Păstârnac, N., Secaşiu, V., Cosma, Al. (1990), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet.*, 1, 45
94. Pollock, Roy, V.H. (1984), *The Parvoviruses, Part II. Canine Parvovirus, Continuing Education,* Article 5, Vol. 6, 7, 653
95. Pop, M. (1985), *Curs de boli infecţioase ale animalelor*, Tipo. Agronomia, Cluj-Napoca
96. Răducănescu, H. (1999), *Compendiu de imunopatologie veterinară,* Ed. Ceres, Bucureşti
97. Rămneanţu, M., Cătană, N., Bar, Teodora. (1996), *Lucr. Şt. Med. Vet.,* Timişoara XXIX, 182
98. Rămneanţu, M., Herman, V., Cătană, N., Manu, G., Lazău, Al. (1996), *Lucr. Şt. Med. Vet.,* Timişoara XXIX, 187
99. Rămneanţu, M., Moga Mânzat, R., Ciorba, Daniela., M., Nagy (2000), *Lucr. Şt. Med. Vet*., Timişoara, XXXIII, 289
100. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Ed. Academic Pres, Cluj – Napoca
101. Redondo, E., Valenza, F., Gasquez, A., Roncero, V., Duran, E. (1989), *Revue Med. Vet*., 140, 1, 29
102. Sanekata, T., Sugimoto, T., Ueda, S., Tsubokura, M., Yamane, Y., Senda, M. (1996), *Aust. Vet. J.,* 73, 6, 215
103. Secaşiu, V., Păstârnac, N., Cosma, Al. (1983-1986), *Med. Vet. Pract. Creşt. Anim.,* 4, 17

104. Siegel, L.B., Gall, E.P. (1996), *Am. Fam. Physician*, 54, 6, 2009
105. Simpson, A.A., Hebert, B., Sullivan, G.M., Porrih, C.R., Zodori, Z., Tijsen, P., Rassmonn, M.G. (2002), *J. Mol. Biol*., 315(5), 1189
106. Simpson, V.R. (2001), *Vet.Rec.,* 148, 720
107. Smith-Carr, S., Macintire, K.D., Swango, L.J. (1997), *Comp. Of Cont. Ectuc*., 19, 2, 126
108. Spânu, Marina., Brudaşcă, F., Spânu, O. (1993), *Bul. Univ. St. Agr. Cluj – Napoca,* seria Zoot. şi Med. Vet. 47, 201
109. Spencer, J.A., Bingham, J., Heath, R., Richards, B. (1999), *J. Vet. Res.,* 66(3), 251
110. Stănescu, V., Ghencea, T., Săpuneanu, I. (1987), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet.,* 11, 34
111. Stevenson, J. (2002), http//www.geocities.com/ white.russian4adv/ drstevenson.html.
112. Stewart, J.D., Rozengurt, N. (1993), *Vet. Rec.,* 133, 172
113. Straw, Barbara., D'Allaire, Sylvie., Mengeling, W.L., Taylor, D.J. (1999), *Diseases of swine*, 8-th Edition, Iowa State University Press
114. Takehara, K., Hyakutake, K., Imamura, T., Mutoh, K., Yoshimura, M. (1994), *Avian Dis*., 38, 4, 810
115. Takehora, K., Nishio, T., Hayashi, Y., Kanda, J., Sasaki, M., Abe, N., Hiroigumi, M., Saito, S., Yamada, T., Horitani, M. (1995), *J. Vet. Med. Sci.,* 57, 4, 777
116. Timoney, J.F., Gillespie, J.H., Scott, F.W., Barlough, J.E. (1988), *Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Diseases of Domestic Animals*, Eight Edition, Comstock Publishing Associates, Ithaca and London
117. Truyen, U., Parrish, C.R. (1992), *Journal of Virology*, 66, 9, 5399
118. Truyen, U., Wolf, G., Carmichael, L.E. (1996), *Tierarztl Prox*., 2495, 511
119. Truyen, V. (1999), *Vet. Microbiol*., 69(1-2), 47
120. Turk, J., Fales, W., Miller, M., Pace, Lanny., Fischer, J., Johnson, G., Kreeger, J. (1992), *J. Am. Vet. Med. Assoc*., 200, 7, 991
121. Turk, J., Miller, M., Brown, T., Fales, W., Fisher, J., Gosser, H., Nelson, S., Show, D., Solorzano, R. (1990), *J. Am. Vet. Med. Assoc*., 196, 5, 771
122. Uttenthal, A., Hansen, M. (1992), *Dansk Pelsyravl,* 55, 331
123. Uttenthal, A., Lund, E., Hansen, M. (1999), *Acta Pathol. Microbiol., Imunnol. Scand.,* 107, 353
124. Van, Vuren, M., Steinel, A., Goosen, T., Lane, E., van der Lugt, J., Pearson, Y., Truyen, V. (2000), *J. S. Afr. Assoc.,* 71, 3, 140
125. Veijalainen, P.M., Smeds, E. (1988), *J. Vet. Res*., 49, 11, 1941
126. Voiculescu, G.M. (1990), *Boli infecţioase*, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti
127. Weeren, F.R., Muir, W.W. (1992), *J. Am. Vet. Med. Assoc.,* 200, 12, 1859
128. Wenzel, U.D., Berestov, V.A. (1987), *Pelztier krankheiten Nerz und Fuchs, Schober Verlags* – GMBH, Hengersberg
129. Wolfensohn, S.E., Llyod, M.H. (1994), *Vet. Rec.,* 134, 100
130. Woolcock, P.R., Yestin, V., Shivaprasad, H.L., Zwingelatein, F., Arnauld, C. (2000), *Vet. Rec.* 15, 146(3), 68

Cap. 8

Infecții produse de virusuri din fam. Polyomaviridae

V. Secașiu

Virusurile din genul *Polyomavirus* fac parte din familia, nou creată, *Polyomaviridae*, familie desprinsă, în 1999, din familia *Papovaviridae*. Denumirea provine de la caracteristica principală a acestor virusuri, de a produce tumori (gr. *polys* = numeros, mult; *oma* = umflătură, cu semnificație de tumoare). Majoritatea virusurilor din acest gen determină la mamifere, păsări și pești infecții asimptomatice, dar un număr redus dintre acestea pot produce boli clinice, la om, maimuțe, rozătoare și păsări.

Istoric

În 1950, **Gross**, cu ocazia cercetărilor privind leucemia șoarecilor, a constatat că în urma inoculării filtratului apare, pe lângă leucemie și tumori ale glandelor parotide. Experiențele ulterioare au confirmat prezența a două virusuri distincte: virusul leucemiei (MLV) și un virus ce determină carcinomul glandelor parotide la șoarecii nou-născuți. Aceste virusuri prezintă diferențe privind sedimentarea, filtrarea și comportamentul la 65°C. **Steward și colab.**, în 1957, propun pentru noul virus denumirea de **Mouse polyomavirus**. Odată cu prepararea vaccinurilor antipoliomielitice (1953-1963) a fost izolat virusul SV40, iar în perioada 1958-1971, polyomavirusurile umane BK și JC. În 1986, **Lehn și colab**. au identificat la papagal primul polyomavirus aviar.

Etiologie

Virusurile din genul *Polyomavirus* au diametrul de 45-55 nm, simetrie cubică, capsidă formată din 72 capsomere, orânduite asimetric, fără înveliș pericapsidal, cu coeficient de sedimentare 240 S, greutate moleculară de 3-5 x 10^6 daltoni, cu ADN-ul dublu catenar și 3 proteine structurale principale: VP1 (45 K), VP2 (42 K) și VP3 (30 K). La polyomavirusurile aviare s-au evidențiat unele proteine speciale. Dintre acestea, agnoproteina 1a posedă un rol esențial în replicarea acestor virusuri, fapt confirmat și de prezența acesteia în nucleul celulelor infectate și în particulele virale (9). Între agnoproteina 1a și proteina structurală majoră VP1, există o interacțiune, demonstrată prin reacția de imunoprecipitare, folosind lizatele din celulele de insecte infectate cu baculovirus recombinant. Datorită existenței unor diferențe structurale și funcționale între agnoproteinele 1a și agnoproteinele polyomavirusurilor mamiferelor s-a propus ca această agnoproteină să fie denumită VP4, ca a patra proteină structurală a polyomavirusului aviar (9).

Polyomavirusurile sunt rezistente la eter și stabile la pH acid. În afara virusului SV40, au proprietăți hemaglutinante față de eritrocitele unor specii de animale și om (17). Se cultivă pe culturi de țesuturi embrionare de maimuță, șoarece și om. Sunt rezistente la factorii de mediu, dezinfectante și căldură. Dintre substanțele dezinfectante, clorul s-a dovedit foarte activ.

Virusurile din genul *Polyomavirus* și speciile de animale de la care se pot izola sunt redate în tabelul 1.

Tabelul 1

Genul *Polyomavirus*
(5, 8, 15, 16, 22)

Nr. crt.	Denumirea virusului	Gazda
1.	Polyomavirus (PyV)	Şoarece
2.	Virusul simian 40 (SV 40)	Maimuţă
3.	Virusul BK(BKV)	Omul
4.	Virusul JC (JCV)	Omul
5.	Virusul K (KPV)	Şoarece
6.	Polyomavirus (HaPV)	Hamster
7.	Virusul limfotropic (LPV)	Maimuţa verde africană
8.	Virusul simian 12 (SA 12)	Babuin
9.	Virusul vacuolizant renal (RKV)	Iepure
10.	Polyomavirus (RPV)	Şobolan
11.	Polyomavirus (STMV)	Macacul cu coadă dreaptă
12.	Virusul peruşilor (*Melopsittacus undulatus*) (BFDV)	Păsări sălbatice
13.	Virusul nefroenteritei hemoragice	Palmipede
14.	Polyomavirus bovin (BpyV)	Bovine
15.	Virusul tumorilor renale	Peşti

8.1. INFECŢIA POLYOMAVIRALĂ A BOVINELOR

Este produsă de polyomavirusul bovinelor (BpyV), cu evoluţie asimptomatică la tineret şi adulte, cu prezenţa anticorpilor specifici în sânge. Virusul a fost evidenţiat şi izolat de la 60% din taurinele cercetate, inclusiv din sângele fetal (5, 11). La medicii veterinari din Olanda s-au evidenţiat, în acelaşi procent, anticorpi specifici, fără a se cunoaşte, ca şi la taurine, semnificaţia patologică a infecţiei cu aceste virusuri (16).

8.2. INFECŢIA POLYOMAVIRALĂ A PĂSĂRILOR

Polyomavirusurile aviare se deosebesc antigenic de cele ale mamiferelor, propunându-se creerea unui subgen *Aviapolyomavirus* (10). La păsări determină, ca şi la mamifere, infecţii clinice şi subclinice. La puii de găină cu enterite s-au evidenţiat, incluzii virale şi virioni diferiţi antigenic de polyomavirusul infecţiei de la psittacide (BFDV). Infecţii cu polyomavirusuri s-au mai diagnosticat şi la alte păsări, din alte ordine şi familii (6, 13).

Dintre entităţile nosologice bine definite, produse de polyomavirusuri, care evoluează la păsări, mai importante sunt: infecţia polyomavirală a psittacidelor şi nefroenterita hemoragică a gâştelor.

8.2.1. INFECŢIA POLYOMAVIRALĂ A PSITTACIDELOR
(Budgerigar Fledglind Disease – engl.*)*

Este o boală acută ce afectează mai ales puii de peruş comun (*Melopsitaccus undulatus*), dar şi alte păsări. Tot acest virus produce „năpârlirea franceză”, cu evoluţie cronică şi tulburări în plumogeneză la adulte, în timp ce la tineretul în creştere, evoluează asimptomatic (16).

Boala este destul de răspândită, producând pierderi importante în crescătoriile de papagali şi în mediul sălbatic.

Etiologie

Agentul etiologic este un polyomavirus specific, care se deosebeşte de cel de la mamifere, prin unele caracteristici privind antigenul T şi replicarea (16). Se cultivă şi se izolează pe fibroblaste de embrion de papagal şi pe fibre musculare cardiace de embrion de găină, având efect citopatic, cu formarea de incluzii intranucleare. Virusul are tropism pentru celulele endoteliale, limfocite şi alte celule mononucleare (18).

Infecţia experimentală este posibilă la puii de papagal de 1-2 zile.

Caractere epidemiologice

Sunt receptivi la infecţia cu acest virus în primul rând papagalii din ordinul *Psittaciformes*, precum şi păsări din ordinele *Piciformes, Cuculiformes, Coraciadiformes* şi *Paseriformes* (6, 13).

Receptivitatea este influenţată de vârstă şi specie. Astfel, peruşul comun şi cel englezesc sunt mult mai rezistenţi, cu o prevalenţă a infecţiei de numai 10%, pe când la alţi papagali (*Nymphicus hollandicus*) aceasta atinge 86,5% (20). La papagalii adulţi şi la majoritatea păsărilor din celelalte ordine, boala evoluează subclinic, iar sub influenţa unor stresuri, devine clinică. Hormonii de reproducere (estrogenii, progesteronul, testosteronul) pot activa virusul, intensificând multiplicarea şi difuzarea lui în organism.

Morbiditatea la puii de papagal poate ajunge la 100%, iar letalitatea la 85%. În patogeneza bolii se evidenţiază viremia, mai ales în primele 7 zile de la infecţie, cu eliminarea virusului, îndeosebi prin fecale, şi răspuns imun prin anticorpi specifici. Virusul se elimină prin cloacă, concomitent cu viremia la adulţi, pe când la pui eliminarea se prelungeşte până la 135 zile, motiv pentru care este necesar ca PCR-ul pentru detectarea virusului, să se efectueze atât din sânge cât şi din cloacă.

Transmiterea bolii se face atât vertical, prin ou, virusul fiind izolat de la puii de o zi, cât şi orizontal, pe cale digestivă şi respiratorie (aerosoli), inclusiv în condiţiile incubaţiei artificiale. Puii ce sunt protejaţi pasiv de anticorpii transmişi prin ou pot, totuşi, difuza boala la cei din jur. Papagalii adulţi sunt purtători şi eliminatori de viruşi, prin secreţii şi excreţii.

Tabloul clinic

La majoritatea păsărilor, inclusiv la papagalii adulţi, infecţia evoluează inaparent clinic sau cu o simptomatologie ştearsă, neconcludentă. În formele clinice, boala evoluează **supraacut** şi **acut**.

Forma supraacută, observată la puii de peruşi în vârstă de până la 7 săptămâni, se caracterizează prin anorexie, polidipsie şi respiraţie accelerată. Unii pui sunt găsiţi morţi, fără să fi prezentat în prealabil simptome clinice.

Forma acută este forma obişnuită de evoluţie a bolii. Debutează cu anorexie, adinamie, hiperemie cutanată, abdomen balonat, tremurături musculare, şchiopături, precum şi creşterea anormală a penelor. La papagalii adulţi, se înregistrează inapetenţă, diaree, regurgitaţii, indigestie ingluvială, pareze şi paralizii ale membrelor şi aripilor, slăbire progresivă, scăderea procentului de ecloziune, precum şi mortalitate embrionară (25).

Tabloul morfopatologic

Examenul necropsic relevă eritem, hemoragii cutanate şi subcutanate, hidropericard, hipertrofia cordului, ficatului şi rinichilor, cu prezenţa de focare miliare cenuşii-albicioase, dând ficatului aspect marmorat. La examenul histologic se evidenţiază, pe lângă focarele necrotice, incluzii intranucleare preponderent în celulele epiteliale ale tubilor renali, în enterocite, precum şi în ficat, rinichi, cord, măduva osoasă, glanda uropigenă şi piele. Leziunile glomerulare renale se caracterizează prin prezenţa unor mase granulare dense PAS pozitive, constituite din IgG, mai rar IgM, în grosimea mezangiului şi în capilare, pe care le obstruează. Aceste complexe imune, virus-anticorpi specifici, determină modificările patologice renale şi ale altor organe (19). La papagalii adulţi, unele exemplare prezintă leziuni septicemice, hepatită parenchimatoasă şi necrotică, precum şi glomerulopatie membranoasă imună, cu reacţia PAS pozitivă. Ultima leziune este specifică infecţiei cu polyomavirus la psittacide (7). Moartea este consecinţa fenomenelor de hipersensibitate de tip III.

Diagnostic

Se stabileşte prin coroborarea investigaţiilor epidemiologice, şi a examenului morfoclinic, îndeosebi histologic, cu celelalte examene de laborator. Dintre acestea, PCR este foarte util în screening-ul păsărilor, prin amprente din cloacă, efectuat cel puţin de două ori pe an, mai ales spre sfârşitul perioadei de ouat; aceasta reprezintă un stres ce favorizează multiplicarea virusului şi difuzarea lui în mediul extern. Prezenţa anticorpilor specifici în sânge, precum şi titrul acestora se poate estima prin reacţia de seroneutralizare. În urma infecţiei experimentale cu polyomavirusul şoarecilor (MPV), s-a dovedit că ELISA posedă sensibilitate şi specificitate superioare IF şi IHA, în evidenţierea şi cuantificarea IgM şi IgG din sânge (4). PCR aplicat pentru evidenţierea ADN viral din sânge, organe, secreţii şi excreţii, s-a dovedit util mai ales pentru clarificarea etiologiei în primele focare şi în primele faze ale primelor cazuri de boală, la diferite specii.

Profilaxie şi combatere

Pe lângă măsurile de profilaxie nespecifică, puii proveniţi de la papagalii cu simptome clinice, dar şi de la cei asimptomatici, posibili purtători şi eliminatori de virus, se vor creşte separat de ceilalţi pui. Un vaccin inactivat adsorbit pe hidroxid de aluminiu s-a dovedit eficace la papagali şi puii de găină (23).

La diagnosticarea bolii pentru prima dată într-o zonă, se impune distrugerea tuturor păsărilor bolnave şi a celor cu care au menţinut un contact, acţiune urmată de dezinfecţii riguroase.

În efectivele contaminate, aplicând metoda extracţiei exemplarelor seropozitive şi creşterea lor izolată, se obţin papagali seronegativi ce nu mai difuzează infecţia în unitate.

8.2.2. NEFROENTERITA HEMORAGICĂ A GÂŞTELOR

Este o boală infectocontagioasă a palmipedelor, cu caracter endemic sau epidemic, cu evoluţie acută, tulburări generale şi digestive şi cu leziuni de diateză hemoragică, enterită şi nefrită hemoragică.

Boala este semnalată în unele ţări din Europa, producând pagube însemnate prin mortalitate la tineret.

Istoric

În anii 1969-1970, s-a semnalat în Ungaria o boală nouă la bobocii de gâscă, cu mortalitate ridicată. Iniţial, a fost identificată în crescătoriile de gâşte şi raţe, consecutiv administrării serului de convalescent, la bobocii de o zi, pentru combaterea bolii lui Derzsy (2).

Boala este diagnosticată apoi, în anul 1976, de **Schettler** (24), în Germania, iar în 1977, în Franţa, tot în urma semnalării unei mortalităţi ridicate la bobocii de gâscă, după administrarea de sânge sau ser, colectat de la abatoarele de gâşte. În Franţa, în 1999-2000, **Guerrin şi colab**. (8) identifică virusul, denumindu-l **Goose haemorrhagic polyomavirus (GHP).**

Etiologie

Virusul ce produce nefrohepatita hemorahică prezintă caracterele generale ale polyomavirusurilor aviare, însă cu unele particularităţi morfologice ale proteinei structurale VP1, precum şi prin unele caracteristici de patogenitate ce pledează pentru existenţa unui nou polyomavirus aviar (2).

Infecţia experimentală, efectuată cu triturate de organe, trecute prin filtre bacteriene şi inoculate la bobocii de gâscă de 1-2 zile determină moartea, după 5-9 zile (2). Boala se transmite şi la bobocii-martori coabitanţi. Bobocii în vârstă de 24-30 zile sunt mai rezistenţi, chiar la doze mari de inocul. Infecţia experimentală la bobocii de raţă de aceeaşi vârstă este pozitivă doar la 25-30%, după o incubaţie de 7-16 zile, cu leziuni similare celor de la bobocii de gâscă.

Caractere epidemiologice

Sunt receptive gâştele şi mai puţin raţele, dar cu exprimare clinică numai la boboci în vârstă de 1-30 zile. Bobocii de raţă în vârstă de o zi sunt mai rezistenţi decât cei de gâscă. Sursele de infecţie sunt reprezentate de gâştele şi raţele adulte, care transmit virusul atât vertical, prin ou, cât şi orizontal, pe cale digestivă, prin fecale. De asemenea, bobocii bolnavi elimină virusul prin toate secreţiile şi excreţiile, contaminând, mai ales prin intermediul fecalelor, apa, furajele, aşternutul, adăposturile şi padocurile. Mortalitatea la tineret este de 80-90%, necesitând, în majoritatea cazurilor, lichidarea

efectivului (2). Puii, şi mai ales păsările adulte trecute prin boală, rămân purtători şi eliminatori de virus. De asemenea, ouăle şi carnea pot constitui surse de infecţie.

În urma inoculării parenterale, viremia se menţine până la 30 zile, având ca organe de elecţie ficatul, rinichii şi intestinele, de unde se elimină în mediul extern (12).

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 1-30 zile. Boala debutează prin tulburări generale, apatie, anorexie, aripile lăsate, diaree, uneori hemoragică, dispnee accentuată, bobocii preferând poziţie culcată, simptome urmate de comă şi moarte. Unii boboci prezintă incoordonări în mers şi tremurături musculare.

Înainte de apariţia simptomelor clinice creşte uricemia de 5-15 ori, consecutiv insuficienţei renale severe (24).

Tabloul morfopatologic

Principalele leziuni se decelează la nivelul intestinului şi rinichilor, cu enterită catarală sau hemoragică, mai ales în jejun, ileon şi în cecuri. Rinichii la bobocii de 7-10 zile sunt congestionaţi şi măriţi în volum, cu focare cenuşii-gălbui, pe un fond congestionat sau hemoragic, limfobursită hemoragică, distrofie hepato-cardio-renală, cu hemoragii hepatice subcapsulare. Diateza hemoragică şi edemele subcutanate, iar la exemplarele cu evoluţie mai lungă şi uricoza viscerală întregesc tabloul morfopatologic. Examenul histologic (26) relevă nefrită interstiţială serohemoragică, uneori cu necroza epiteliului din nefroni, ca leziuni caracteristice pentru această boală (12, 26), apoi enterită hemoragică, hemoragico-necrotică şi fibrinoasă, la care se asociază infiltrat cu celule mononucleare în submucoasă şi musculoasă. În bursa lui Fabricius se constată limfobursită hemoragică şi necrotică, leziune inconstantă la bobocii de raţă. În ficat se evidenţiază hepatită seroasă, cu spaţiile Disse dilatate, cordoanele Remak dilacerate, hemoragii intralobulare, infiltrat cu celule mononucleare şi distrofie vacuolară a hepatocitelor.

Diagnostic

Nefrohepatita hemoragică se poate suspiciona în baza datelor epidemiologice şi a tabloului morfoclinic. Diagnosticul de certitudine se poate stabili numai prin examenul de laborator, identic celui din infecţia polyomavirală a psittacinelor.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut faţă de *hepatita virală a bobocilor de raţă*, care evoluează supraacut, ficatul este icteric, cu multiple hemoragii, conferindu-i, ca şi splinei, un aspect marmorat. La examenul histologic, se constată în ficat focare necrotice, proliferarea epiteliului canaliculelor biliare şi incluzii virale intracitoplasmatice; *influenţa bobocilor de raţă şi gâscă* prezintă un tablou clinic în care predomină modificările căilor anterioare respiratorii, fără nefrită serohemoragică şi limfobursită hemoragică; *pesta raţelor* evoluează mai ales la tineretul de peste 7 zile şi la adulte, cu tulburări digestive şi nervoase, diateză hemoragică, enterită hemoragică, limfobursită hemoragică şi fibrinoasă, hepatită şi timită necrotică, cu prezenţa incluziilor intranucleare în hepatocite, enterocite, celulele reticuloendoteliale, precum şi incluzii intracitoplasmatice în epiteliul esofagului şi cloacei.

Profilaxie şi combatere

Pentru prevenirea apariţiei bolii în zonele indemne se vor aplica măsurile generale nespecifice, vizând în special circulaţia şi transportul păsărilor vii şi sacrificate, precum şi achiziţionarea de pui pentru popularea unităţilor, şi de ouă pentru incubaţie, numai din unităţi indemne.

La diagnosticarea bolii, în focarul primar, se recomandă stamping-out. În zonele contaminate bobocii de palmipede domestice în vârstă de 1-30 zile se vor creşte izolat faţă de adulte, fără a avea acces la diferite surse de apă (lacuri, bălţi, etc.) în comun cu palmipedele sălbatice, pentru a se evita difuzarea bolii la distanţă.

Pe baza rezultatelor obţinute în laborator se poate folosi seroprevenţia cu ser hiperimun, preparat pe gâşte (12, 26).

8.3. INFECŢII CU POLYOMAVIRUSURI LA OM

În perioada 1958-1971 s-au izolat de la om virusurile BK (BKV) şi JC (JCV) din urină, în urma transplantului de rinichi şi respectiv dintr-un limfom Hodgkin de la un pacient cu deficienţă imună ce suferea de leucoencefalopatie multifocală progresivă (PML). BKV se cultivă pe culturi de celule renale de maimuţă şi om iar JCV pe celule embrionare nervoase, precum şi din alte ţesuturi.

Sunt receptive la infecţia experimentală hamsterul, şoarecele şi maimuţa, la care induc apariţia de tumori maligne în diferite organe, în funcţie de calea de inoculare (5). JCV provoacă la persoanele deficiente imunologic PML, manifestată prin demenţă subcorticală şi hemipareză, iar BKV produce unele organopatii, renale în primul rând, dar şi encefalice, pulmonare şi oculare (14). În ultimii ani s-a observat o creştere accentuată a frecvenţei PML în toate ţările lumii în care evoluează SIDA, consecinţă a imunosupresiei exercitată de HIV (1, 15).

8.4. INFECŢII CU POLYOMAVIRUSURI LA MAIMUŢE

Polyomavirusurile au fost izolate de la unele specii de maimuţe, cum sunt: maimuţa verde africană - virusul LP (LPV), macaci - virusul STM (STMV) şi babuini - virusul SA 12 (SA 12); de la primele exemplare fără simptome clinice, iar de la babuini cu infecţie naturală, cu o simptomatologie nespecifică.

Dintre polyomavirusuri, cel mai bine studiat este virusul simian 40 (SV 40), care a intervenit ca factor de contagiu în culturile de celule renale de maimuţă, la prepararea vaccinurilor antipoliomielitice, în perioada 1953-1963, motiv pentru care astăzi este larg răspândit în rândul populaţiei umane (15). SV 40 infectează culturile celulare de maimuţă *Rhesus* şi *Cynomolgus*, fără efect citopatic dar cu vacuolizări ale citoplasmei, iar în celule nepermisive exercită efect oncogen (22). Inoculat la şoarecii şi hamsterii nou-născuţi determină tumori.

La om, de asemena, este incriminat în geneza unor neoplasme, fapt confirmat prin evidenţierea de ADN viral şi proteină T în unele tumori (3, 15). La macacii din Asia cu imunodepresie, în infecţia naturală provoacă tulburări morfoclinice (PML-like) similare celor de la om din PML (15).

De la maimuţele *Cynomolgus* s-a izolat un virus ce se diferenţiază prin unele caracteristici morfobiologice de celelalte virusuri din genul *Polyomavirus*. Virusul produce la această specie de maimuţe imunosupresate, nefrite, uretrite şi enterite (27).

8.5. INFECŢII CU POLYOMAVIRUSURI LA ROZĂTOARE

Rozătoarele sunt cele mai sensibile la infecţia cu diverse polyomavirusuri, cum sunt: virusul polyoma al şoarecilor (PyV), virusul K (tulpina Kilham), virusul vacuolizant al rinichiului la iepure (RKV), virusul papova al hamsterului (Ha PV),virusul polyoma al şobolanului (RPV) (15). Aceste virusuri afectează mai ales tineretul nou-născut şi sugar al unor specii: iepurele, hamsterul, şobolanul şi şoarecele. La infecţia experimentală sunt sensibile şi cobaiul şi dihorul. Infecţia naturală, în cazuri foarte rare, evoluează clinic soldată uneori cu mortalitate scăzută la şoarecii de laborator, cauzată de virusurile Py şi K. Morfopatologic, se constată tumori în diferite organe. Ultimul virus determină şi pneumonie interstiţială, cu incluzii intranucleare în pneumocite.

Bibliografie

1. Berger, J.R., Levy, R.M., Flomenhof, T.D., Dobbs, M. (1998), *Ann. Neurol.,* 44, 341
2. Bernath, S., Horvat, E., Kovacs, Andrea., Nagy, Edith., Dobos - Kovacs, M., Szalai, F., Forsang, A. (2001), *Magyar Allatorvosok Lapja,* 123, 522
3. Boldorinni, R., Caldarelli –Stefano, R., Monga, G. (1998), *J. Neurovirol.,* 4, 242
4. Broeders, H.W.I., Groen, J., Steenis, G. Van., Osterhaus, A.D. (1994), *Laboratory Animals*, 28, 357
5. Cole, C.N., Conzen, Suzane, D., in Knipe, D.M., Howley, P.M. (2001), *Fields Virology,* fourth edition, vol. 2, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo
6. Garcia, A., Latimer, K.S., Niagro, F.D., Norton, T.M., Campagnoli, R.P., Harmon, B.G., Harwerth, E.W., Ritchie, B.W. (1994), *Avian Pathology,* 23, 525
7. Gerlach, H., Enders, F., Casares, M., Müller, H., Johne, R., Hanichen, T. (1998), *J. Avian Medicine and Surgery*, 12, 248
8. Guerin, J.L., Gelfi, J. (2000), *J. Virol.,* 74, 4523
9. Johne, R., Müller, H. (2001), *J. Gen. Virol.,* 82, 909
10. Johne, R., Müller, H. (1998), *Archives of Virology,* 143, 1501
11. Kappeler, A., Lutz-Wallace, C., Sapp, T., Sidhu, M. (1996), *Biologicals,* 24, 131
12. Kisary, J., in Mc Ferran, J.B., Mc Nulty, M.S. (1993), *Virus infections of bird*, Elsevier, London
13. Lafferty, S.L., Fudge, A.M., Schmidt, R.E., Wilson, G., Van, Phalen, D.N. (1999), *Avian disease,* 43, 577
14. Lednicky, J.A., Garcea, R.L., Bergsagel, D.J., Butel, J.S. (1995), *Virology,* 212, 710
15. Major, E.O., in Knipe, D.M., Howley, P.M. (2001), *Fields virology,* fourth ed., vol.2, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo
16. Murphy, F.A., Gibbs, E.P.J., Horzinek, M.C., Studert, M.J. (1999), *Vet. Virology*, Academic Press, Third ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
17. Oneţ, E. (1982), *Virusuri şi viroze animale*, vol.I, Ed. Dacia, Cluj – Napoca
18. Paul, I. (1996), *Etiomorfopatologie veterinară,* Ed. ALL, Bucureşti
19. Phalen, D.N., Wilson, V.G., Granam, D.L. (1996), *Avian disease*, 40, 140
20. Phalen, D.N., Wilson, V.G., Granam, D.L. (1997), *J. Avian Medicine and Surgery,* 11, 98
21. Phalen, D.N., Radabauch, C.S., Dahlhausen, R.D., Styles, D.K. (2000), *J.A.V.M.A.,* 217, 32
22. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Ed. Academic Pres, Cluj – Napoca
23. Ritchie, B.W., Latimer, K.S., Leonard, J., Pesti, D., Campagnoli, R., Lukert, P.D. (1998), *Amer. J. Vet. Res.,* 59, 143
24. Schettler, C.H. (1976), *Proc. Intern. Congr. Actual problems in large scale production of geese,* Bratislava, Czechoslovakia, 293
25. Speer, B. (2002), *Seminar in Avian and exotic pet medicine,* www.udlgenetics.com/polyoma.htm (accesat 15.11.2003)
26. Szalai, F., Bernath, S. (1971), *Magyar Allatorvosok Lapja*, 26, 420
27. Van Gorder, M.A., Della Pelle, P., Henson, J.W. (1999), *A. J. Pathol.,* 154, 1273

Cap. 9 Boli produse de virusuri din fam. Poxviridae

R. Moga Mânzat

Noțiuni generale privind poxvirusurile şi implicațiile lor patologice

Familia Poxviridae *cuprinde un mare număr de virusuri, patogene pentru om sau diverse specii de mamifere, păsări şi animale nevertebrate, care au următoarele caractere comune:*

- *au formă paralelipipedică şi dimensiuni mari, măsurând în general 250/200/200 nm, cu excepția parapoxvirusurilor, care sunt ovoide şi măsoară 260/160 nm (28);*
- *au o structură complexă, fiind constituite din genom, capsidă şi pericapsidă. Genomul este constituit dintr-o singură moleculă lineară dublu catenară de ADN de dimensiuni mari, reprezentând aproximativ 5% din greutatea virionului, pliat astfel încât dobândeşte aspectul unei lentile biconvexe. La exterior este delimitat de o fină membrană proteică. În vecinătatea ambelor suprafețe ale „lentilei" se găsesc două formațiuni ovale, de natură proteică, atât nucleoidul cât şi cele două formațiuni laterale fiind învelite într-o membrană comună cu o structură spongioasă;*
- *din punct de vedere chimic, cu excepția acidului nucleic, restul virionului este alcătuit aproape exclusiv din proteine, fiind identificate la poxviride aproape 30 de polipeptide, dintre care 17 sunt ataşate genomului (37);*
- *poxvirusurile posedă un conținut relativ bogat de enzime şi, spre deosebire de alte dezoxiribovirusuri, se replică intracitoplasmatic, inducând formarea de incluzii specifice în citoplasma celulelor parazitate. După asamblare, virionii sunt eliberați din celule fie prin înmugurire, fie prin liza celulei parazitate;*
- *cu rare excepții (virusul vaccinal, virusul galinar), povirusurile posedă o destul de pronunțată specificitate de specie, respectiv fiecare specie virală afectează un număr restrâns de specii;*
- *reprezentanții fam.* ***Poxviridae*** *posedă un antigen comun de grup (NP) legat de nucleoid, care poate fi separat prin digestie alcalină şi antigene specifice, de suprafață, la care se adaugă unele antigene solubile, împrumutate de la celula gazdă (37);*
- *cultivarea majorității poxvirusurilor se poate face pe ouă embrionate sau pe substraturi celulare. Pe membrana corioalantoidă a ouălor embrionate virusurile variolice generează nişte formațiuni nodulare, caracteristice, iar pe culturi celulare produc efect citopatic. În ambele cazuri formează incluzii intracitoplasmatice.*

Fam. ***Poxviridae*** *se subdivide în două* ***subfamilii: subfam. Chordopoxvirinae****, care cuprinde virusuri patogene pentru vertebrate şi* ***subfam. Entomopoxvirinae****, care cuprinde virusurile patogene pentru insecte (după unii şi unele specii de peşti).*

Tabelul 1

Virusurile din subfam. *Poxvirinae* şi implicaţiile lor patologice

Genul	*Specia / tipul*	Animalele sensibile (gazde)	Entitatea nosologică
Orthopoxvirus	*Vaccinia virus* (virusul vaccinal)	nu există în natură	se utilizează ca vaccin
	Buffalopox virus	bubalinele bovinele omul	***variolă***
	Rabbitpox virus	iepuri de crescătorie (fără rezervor natural)	***variolă***
	Variola virus	omul	***variola umană***
	(Smallpox virus)	(eradicată din natură)	***(vărsatul negru)***
	Cowpox virus	bovinele	***variolă***
	(virusul variolei vacilor)	omul rozătoarele felinele	
	Camelpox virus	cămilele	***variolă***
	Ectromelia virus	rezervor necunoscut	***ectromelie (variola şoarecilor)***
	Monkeypox virus	primatele omul rozătoarele	***variolă***
	Raccoonpox virus	racunii din America de Nord	***variolă***
	Taterapox virus	gerbilii africani	***variolă***
	Volepox virus	şoarecii	***variolă***
Capripoxvirus	*Sheeppox virus*	ovinele	***variolă***
	Goatpox virus	caprinele	***variolă***
	Lumpy skin disease virus	bovinele	***dermatoza (dermatita) nodulară virală a bovinelor***
Suispoxvirus	*Swinepox virus*	suinele	***variolă***
Avipoxvirus	*Fowlpox virus* (virusul galinar)	galinaceele	***variolă (difterovariolă)***
	Pigeonpox virus	porumbeii	***variolă***
	Turkeypox virus	curcile	***variolă***
	Canarypox virus	canarii	***variolă***
	Yuncopox virus	specii de păsări Yunco din America de Nord	***variolă***
	Psittacinepox virus	psittacidele	***variolă***
	Quailpox virus	prepelițele	***variolă***
	Sparrowpox virus	vrăbiile	***variolă***
	Starlingpox virus	graurii	***variolă***
Parapoxvirus	*Bovine papular stomatitis virus*	bovinele	***stomatita papuloasă a bovinelor***
	Pseudocowpox virus	bovinele omul	***pseudovariola bovină (nodulii mulgătorilor)***
	Orf virus	ovinele caprinele căprioarele omul	***ectima contagioasă (dermatita pustuloasă contagioasă)***
	Parapoxvirus of red deer	unele specii de căprioare din Noua Zeelandă	dermatită
Leporipoxvirus	*Mixoma virus*	unele specii de iepuri	***mixomatoză***
	Rabbit fibroma virus	iepurii de casă	***fibromul lui Shope***
	Hare fibroma virus	iepurele de câmp european	fibrom
	Squirrel fibroma virus	veverițele	dermatită
Molluscipoxvirus	*Molluscum contagiosum virus*	om	dermatită papuloasă (molluscum contagiosum)
	Yaba monkey tumor virus	maimuțe om	boală tumorală

În cele ce urmează vor fi descrise numai entităţile nosologice descrise în literatură ca boli distincte, bine conturate etiopatogenezic, epidemiologic şi anatomoclinic: variolele, ectima contagioasă, stomatita papuloasă, dermatoza nodulară, mixomatoza, fibroamele iepurilor şi pseudovariola bovină.

9.1. VARIOLELE

Variolele sunt boli infectocontagioase produse de unele virusuri epiteliotrope din fam. *Poxviridae* (genurile *Ortho-*, *Capri-*, *Sui-* şi *Avipoxvirus*), care afectează numeroase specii de animale şi omul şi se caracterizează prin evoluţie acută şi febrilă, urmată de erupţie exantematoasă sau/şi enantematoasă stadială, care diferă ca localizare, aspect şi gravitate, de la o specie de animale, la alta.

Istoric

Variolele sunt menţionate în cele mai vechi documente istorice care au ajuns până la noi, ca făcând parte dintre cele mai grave boli infecţioase care au afectat vreodată omul sau animalele. Există documente care atestă că deja în urmă cu 3-4 milenii variola bântuia în Asia şi Africa sub formă de epidemii sau epizootii pustiitoare. Este surprinzător să aflăm astăzi că în faţa acestor flagele oamenii antichităţii nu au reacţionat numai cu resemnare, prin diverse sacrificii menite să îmbuneze puterile divine, ci şi prin acţiuni concrete şi eficiente, care demonstrează un extraordinar spirit de observaţie şi intuiţie, deşi cunoştinţe sistematizate privind natura bolilor infecţioase, contagiul şi imunitatea, încă nu existau. Cu toate acestea, se ştie că încă din secolul III î.e.n. se practicau „variolizări" la om în India, China şi Persia şi deja cu 1000 de ani î.e.n. se practicau variolizări la animale în China şi India.

Se pare că în Europa variola a apărut la animale aproximativ concomitent cu variola umană, în secolul IV e.n., fiind adusă de popoarele migratoare provenite din Asia.

Un moment deosebit de important în istoricul acestei boli este anul 1796, când medicul englez **Eduard Jenner** şi-a făcut cunoscute rezultatele investigaţiilor sale, bazate pe credinţa populară, potrivit căreia mulgătorii care au contractat variola vacilor nu se îmbolnăveau ulterior de variola umană. Probabil că meritul cel mai mare care îi revine lui **Jenner** este tocmai acela că a luat în serios nişte observaţii mai vechi ale mulgătorilor, pe care a reuşit să le confirme experimental, demonstrând că, crustele recoltate de la vacile cu variolă, aplicate pe pielea scarificată a omului, determină o leziune locală şi totodată o stare de rezistenţă faţă de variola umană.

Cu toate că observaţiile lui **Jenner**, un simplu medic de ţară, au fost primite cu rezervă de somităţile medicale şi mult ridiculizate în presa vremii, momentul în sine rămâne ca unul dintre cele mai importante din istoria medicinei în general, respectiv ca momentul când a fost demonstrată pentru prima dată posibilitatea prevenirii unei boli epidemice prin vaccinare, şi aceasta cu mult timp înainte de a se fi conturat primele cunoştinţe obiective referitoare la existenţa virusurilor şi a imunităţii specifice.

În ţara noastră, contribuţii mai importante privind studiul variolelor la păsări şi mamifere, în principal cu referire la imunoprofilaxie, şi-au adus de-a lungul anilor, **Suhaci, Ursache, Tomescu, Gheorghiu, Surdan, Volintir, Wynohradnyc** şi **Carol Dumitriu** (7, 14, 15, 33, 45, 47, 48, 58, 63, 67, 68).

Răspândire geografică şi importanţă

Dintre variolele animalelor, variola ovină, caprină şi aviară sunt cele mai grave şi, în decursul timpului, au produs cele mai importante pierderi economice, prin mortalitate şi morbiditate, în toată lumea, iar variola umană a fost una dintre cele mai temute boli epidemice ale umanităţii.

Din fericire, deşi virusurile variolice sunt foarte asemănătoare şi, într-o anumită măsură înrudite antigenic, în ceea ce priveşte patogenitatea manifestă o destul de pronunţată specificitate de specie, dar datorită structurii complexe se dovedesc extrem de imunogene. Datorită acestor însuşiri, epidemiile de variolă au foarte slabă tendinţă de a trece de la o specie la alta de animale, iar vaccinarea se dovedeşte o măsură extrem de eficace, prin inducerea unei imunităţi solide şi de lungă durată. Aşa se explică continua restrângere a ariei de răspândire şi a prevalenţei principalelor variole ale animalelor, în ţările în care s-a practicat imunoprofilaxia.

În ceea ce priveşte variola umană, se consideră că aceasta este prima boală infecţioasă a omului care a putut fi eradicată de pe mapamond (1977), ca urmare a măsurilor sistematice şi susţinute întreprinse în toată lumea, cu sprijinul O.M.S. şi a altor organisme internaţionale.

Etiologie

Virusurile variolice sunt cele mai mari virusuri, având şi cea mai complexă structură. Sunt uşor pleomorfice, având formă ovoidă sau prismatică şi dimensiuni de 140-260/220-450 nm. Virusurile variolice au un nucleoid dens, de formă obişnuit biconcavă, ce conţine ADN dublu catenar, cu greutatea moleculară 80-240 x 10^6

daltoni, care codifică informaţia genetică pentru 30 de proteine structurale şi câteva enzime cu rol în replicare. Nucleoidul este învelit într-un strat proteic (viroplasmă) şi este flancat de doi corpi laterali, a căror compoziţie chimică şi funcţie nu sunt bine cunoscute. La exterior, virusul este mărginit de o dublă membrană de natură lipoproteică, numită anvelopă.

Prin tehnici speciale de colorare (Löffler, Marozov, Romanovski, Giemsa), datorită dimensiunilor lor mari, particulele virale încărcate cu colorant devin vizibile la microscopul optic obişnuit. Acestea au primit diferite denumiri: **corpusculii Paschen** în variola umană şi în variola bovină, **corpusculii Borrel** în variola ovină. Prin multiplicarea intracitoplasmatică, corpusculii elementari dau naştere unor conglomerate oxifile cu dimensiuni mai mari, numite incluzii, uşor colorabile prin metoda Giemsa. Ele au primit denumirea de **incluzii Buist** în variola vacilor, **incluzii Guarnieri** în variola omului, oilor şi iepurilor, **incluziile Bollinger** în variola aviară.

Virusurile variolice au un pronunţat tropism pentru ţesuturile ectodermice, dar se pot multiplica şi în ţesuturile endo– sau mezodermice.

Cu mici excepţii, virusurile variolelor mamiferelor prezintă şi o pronunţată specificitate de gazdă, principalele specii de animale domestice şi numeroase animale sălbatice având virusuri proprii (specificate în preambulul capitolului). Dintre animalele domestice, excepţie fac câinele, pisica şi calul, care nu au virusuri proprii şi sunt foarte puţin receptivi la infecţia cu virusurile specifice altor specii.

Deşi se admite că virusurile variolelor mamiferelor au origine comună, posedând proprietăţi morfologice şi biologice asemănătoare, ele se deosebesc, totuşi, din punct de vedere imunologic şi al spectrului de patogenitate, cu unele excepţii.

Multă vreme s-a lucrat, în laboratoarele de specialitate, la realizarea unui vaccin antivariolic uman, dintr-o tulpină de virus variolic denumită *Virus vaccinia* (de la latinescul "vacca" = vaca). Este vorba de o tulpină de laborator a cărei origine primară nu se mai cunoaşte. S-a presupus de către unii că ar proveni dintr-o tulpină de virus al variolei vacilor (*cowpox*) şi de către alţii că ar proveni dintr-o tulpină de virus al variolei umane (*smallpox*). Cert este că, în urma foarte numeroaselor pasaje pe care le-a suferit în decursul timpului, această tulpină a dobândit însuşiri ce o deosebesc de ambele tipuri de virus care s-a presupus că ar sta la originea ei. Virusul vaccinal (*Virus vaccinia*) este patogen pentru unele specii de animale, cum ar fi porcinele şi probabil bovinele (53), care se pot infecta în condiţii naturale de la oameni vaccinaţi, obişnuit de la copii.

În cadrul virusurilor variolelor aviare există mai multe specii, distincte din punct de vedere antigenic şi patogenic: galinar, columbar, de curcă, de canar, de prepeliţă, de graur, al vrăbiilor, psitacidelor etc. Virusul difterovariolei aviare, numit şi galinar, este patogen pentru mai multe specii de păsări (găini, fazani, păuni, papagali, turturele ş.a.) dar celelalte specii de virus sunt de regulă patogene numai pentru specia de păsări gazdă. Dintre acestea, virusurile galinar, de porumbel şi de curcă sunt înrudite antigenic şi, într-o măsură mai mică sau mai mare dau imunitate încrucişată – în special primele două - în timp ce între celelalte specii de virusuri, în special ale păsărilor sălbatice, există diferenţe antigenice majore, din care cauză nu pot conferi imunitate încrucişată satisfăcătoare.

Structura antigenică a virusurilor este complexă. Ele conţin fracţiuni antigenice solubile termolabile (L) şi termostabile (S), fracţiuni nucleoproteice comune tuturor genurilor cuprinse în subfamilia *Chordopoxvirinae* sau numai celor care produc variolele propriu – zise, precum şi fracţiuni antigenice specifice.

Toate virusurile variolice se cultivă pe membrana corioalantoidă (MCA) a embrionului de găină, dar cele de origine aviară, mai uşor decât cele de origine mamiferă. În răstimp de 2-3 zile, pe membrana corioalantoidă a embrionilor inoculaţi apar mici noduli albicioşi, cu aspect caracteristic. În citoplasma celulelor proliferate se pot evidenţia incluzii oxifile. Este posibilă cultivarea simultană a virusurilor variolice, cu virusul bolii de Newcastle sau cu alte virusuri, pe aceleaşi ouă embrionate, fără ca prin pasaje seriate cele două virusuri să se excludă reciproc sau să se interfereze, probabil datorită faptului că au tropisme diferite (46). Aceste observaţii pot servi la prepararea unor vaccinuri mixte. Un

astfel de vaccin a fost experimentat de Suhaci şi col. (47), dar nu a fost extins în practică din cauză că nu a fost identificată o cale de administrare şi o tehnică de vaccinare propice pentru ambele virusuri.

Virusurile variolice pot fi cultivate, cu oarecare dificultate, şi pe culturi celulare epiteliale, renale, HeLa s.a. Pentru cultivarea virusurilor aviare se preferă culturile celulare de origine aviară, cum sunt fibroblastele de embrioni de găină sau de rață şi celulele renale, pe care produc un efect citopatic caracteristic.

Rezistența

Toate virusurile variolice au o rezistență remarcabilă față de acțiunea agenților fizici şi chimici. Virusurile variolelor mamiferelor rezistă până la 20 min. la 56°C, 5 min. la 80°C şi 5 min. la 100°C. Temperaturile scăzute conservă virusurile variolice aflate în stare uscată, până la 2 ani prin refrigerare, peste 3 ani prin congelare şi peste 4 ani prin liofilizare (58), dacă fiolele sunt menținute la frigider, fără a-şi altera capacitatea imunogenă. Dacă sunt expuse acțiunii combinate a căldurii şi luminii solare, virusurile variolice liofilizate îşi reduc titrul infecțios în răstimp de 11 ore cu cel puțin un logaritm (39).

La temperaturile ordinare, virusul variolei ovine rezistă până la 2 luni pe păşune, 6 luni în adăposturi şi peste 2 luni în lâna oilor. Este foarte sensibil la acțiunea directă a radiațiilor solare.

Toate dezinfectantele uzuale, cu excepția clorurii de var şi a alcoolului (formol 1%, hidroxid de sodiu 1%, fenol 3‰, permanganat de potasiu 0,1%, apă oxigenată etc.) distrug virusurile variolice în câteva minute

Patogeneză

Poarta de intrare a virusului în infecțiile variolice naturale o reprezintă mucoasele sau pielea. La acest nivel virusul se multiplică dând naştere unei leziuni primare, care uneori este sesizabilă după 3-5 zile de la infecție, dar de cele mai multe ori scapă observației. De aici virusul difuzează în limfă şi apoi în sânge. Viremia este acompaniată de febră, mai mult sau mai puțin ridicată. Dacă în această fază virusul nu este distrus de sistemul nespecific de apărare a organismului, infecția se extinde în continuare, localizându-se în piele sau mucoase, pentru care are o afinitate deosebită şi unde se multiplică, determinând apariția unei erupții secundare. Extinderea, localizarea de predilecție şi evoluția ulterioară a leziunilor secundare depind într-o anumită măsură de: specia animalului infectat, reactivitatea individuală şi tipul de virus infectant, dar păstrează câteva caracteristici generale, comune tuturor infecțiilor variolice.

Exantemul variolic se caracterizează prin evoluția stadială a erupției pe piele, cu parcurgerea succesivă a stadiilor de maculă, papulă, veziculă, pustulă, crustă şi decrustizare. În prima fază, de maculă, apar pe piele pete hiperemice de dimensiuni mici, roşii. În faza următoare, de papulă, pe locul maculelor apar nişte formațiuni proeminente, indurate şi bine delimitate, de culoare alb – gălbuie şi cu diametru de câțiva milimetri, constituite prin hiperplazia celulelor poliedrice din corpul mucos al lui Malpighi şi infiltrația seroasă intercelulară a straturilor profunde ale epidermei.

Urmarea degenerării balonizante a celulelor hiperplaziate şi a necrozei de colicvație, papulele se transformă în vezicule, care sunt proeminente, de culoare mai deschisă decât restul tegumentului şi conțin un lichid gălbui, limpede (limfa variolică). Peretele veziculei nu constituie o barieră eficientă în calea bacteriilor de la suprafața pielii, astfel că aceasta se infectează prin transversul peretelui, înainte de spargere, conținutul veziculei luând un aspect purulent, datorat conținutului în bacterii, leucocite şi celule epiteliale, ceea ce marchează stadiul de pustulă. Pustulele se sparg, eliberând conținutul care se usucă, formând o crustă sub care începe epitelizarea. Vindecarea leziunilor cutanate se poate face fără urme, ca la porcine, sau cu cicatrici persistente, dacă a fost afectat stratul germinativ sau dacă s-au produs complicații, aşa cum se întâmplă în variola umană (vărsatul negru) sau ovină.

Evoluția tipică a exantemului variolic, care decurge în linii mari aşa cum s-a descris mai sus, se întâlneşte la taurine, cabaline şi caprine. La alte specii, evoluția stadială a erupției prezintă unele particularități. Astfel, la ovine proliferarea celulară din faza de papulă este puternică, luând naştere adevărați noduli. În schimb, la ovine şi porcine, stadiul de veziculă este slab exprimat. La pasăre, degenerarea balonizantă şi formarea veziculelor sunt slab exprimate şi are loc o

cheratinizare a peretelui celular, din care cauză lizarea celulară nu se mai poate produce. Ca urmare, macroscopic, faza de veziculă şi pustulă lipsesc, ceea ce se surprinde la examenul clinic fiind fie faza de papulă, fie faza de crustă, respectiv leziuni cu aspect papulo - crustos.

În cazul apariţiei erupţiei la nivelul mucoaselor, respectiv în cazul enantemului, după stadiile de maculă şi papulă apar veziculele, care se sparg lăsând în urma lor eroziuni, ce se vor epiteliza rapid sau se vor acoperi cu membrane difteroide, constituite din fibrină, detritusuri celulare şi bacterii.

9.1.1. **VARIOLA BOVINELOR**
(*Cowpox, Buffalopox* – engl.)

În prezent, variola bovinelor este o boală extrem de rar semnalată. În Marea Britanie, nici măcar seroprevalenţa bolii nu depăşeşte 1%. În trecut, însă, era observată cu o frecvenţă mult mai mare, dar nu este clar dacă aceasta se datora faptului că existau mai multe oportunităţi de contractare a bolii, de la persoane bolnave de variolă ori vaccinate contra acestei boli, sau dacă nu cumva era adesea confundată cu pseudovariola (nodulii mulgătorilor).

În ţara noastră, **Predoiu** şi **Ceauşu** (34) au descris un focar de variolă la vaci cu o difuzibilitate deosebită, în care s-au îmbolnăvit 77 de vaci din 81, dintre care, la 23 cu evoluţie gravă. Boala s-a transmis şi la două mulgătoare, dar nu şi la tineretul bovin sau la alte specii din localitate (34).

Astăzi se admite că variola poate fi cauzată la bovine de:

1. **Virusul variolei vacilor (*Cowpox virus*)**, care afectează în primul rând taurinele, dar şi bubalinele, rozătoarele şi felinele (53).
2. **Virusul variolei bubalinelor (*Buffalopox virus*)**, care afectează în primul rând bubalinele (bivolii), dar care infectează şi taurinele. Este identic antigenic cu virusul variolei vacilor.
3. **Virusul vaccinal (*Poxvirus officinale, Vaccinia virus*)** care se poate transmite de la persoanele recent vaccinate, în special copii, la bovine, iar de la acestea, din nou la oameni (53).
4. **Virusul variolei umane** se crede că a putut trece, în anumite circumstanţe, de la oameni la bovine, existând chiar supoziţia că virusul variolei vacilor nu ar fi altceva decât o adaptare a virusului variolei umane la bovine. În sprijinul acestei supoziţii vin şi observaţiile conform cărora reducerea semnificativă a semnalărilor variolei bovine a coincis în timp şi spaţiu sau a succedat reducerii şi, în cele din urmă, dispariţiei totale a variolei umane.

Rezervorul de virus cel mai important, în zilele noastre, nu mai este reprezentat nici de bovine şi nici de oameni, ci de unele specii de rozătoare sălbatice şi de pisici, ultimele infectându-se de regulă prin consumul rozătoarelor infectate (36).

Există diferenţe minore de ordin epidemiologic, simptomatologic sau al patogenezei în infecţia variolică a taurinelor, în funcţie de tipul infectant. Evoluează întotdeauna sub formă sporadică sau de mici endemii, având caracter benign. Apare de regulă la vaci, fiind transmisă de la un animal la altul de mâinile mulgătorilor, şi numai foarte rar apare la masculi sau la tineret. O enzootie de variolă a vacilor durează în medie câteva luni, în funcţie de mărimea efectivului, după care nu mai apare în efectivul respectiv, timp de cel puţin câţiva ani datorită imunităţii solide care se instalează consecutiv trecerii prin infecţia variolică.

La bovine, fiecare din stadiile de maculă, papulă, veziculă, pustulă, crustă şi decrustizare este bine reprezentat şi are o durată medie de 3 zile. Localizarea de predilecţie a erupţiei este reprezentată de tegumentul mamar, în mod deosebit de pe mameloane. Pe locul maculelor de culoare roşietică, localizate în special pe mameloane, dar şi pe pielea ugerului, având diametrul de 1-2 cm, se formează papule, de culoare deschisă, dar înconjurate de o zonă hiperemică. Veziculele, de formă rotundă sau ovală, au centrul uşor înfundat. După infectarea bacteriană a veziculelor, pustulele sunt sparte de regulă în timpul mulsului, care trebuie făcut pentru evitarea mamitelor prin retenţie lactată.

Aspectul clinic în cazul infecției experimentale cu virusul vaccinal este puțin diferit: zona centrală crustoasă, de culoare brună este înconjurată de o zonă cenușiu – albicioasă de microvezicule, şi mai la exterior de un inel hiperemic (36). În cazurile cu evoluție mai severă, produse de virusul variolei bovine, leziunile se pot extinde şi pe fața internă a coapselor, perineu, vulvă şi bot. La viței leziunile pot apare pe bot şi față, iar la tauri pe scrot. Durata necesară unor leziuni pentru parcurgerea tuturor stadiilor, în cazurile obişnuite, necomplicate, este de 12–14 zile, iar durata bolii la un animal este de 20–25 zile.

Diagnosticul diferențial se face față de *pseudovariola bovină, mamilita bovină ulcerativă, stomatita veziculoasă* şi *febra aftoasă*. *Pseudovariola bovină*, numită şi "nodulii mulgătorilor" este produsă de un virus distinct, din genul *Parapoxvirus*, foarte larg răspândită în lume, care afectează numai animalele de peste 2 ani şi se caracterizează printr-o erupție destul de diferită clinic: faza de papulă, bine evidențiată, este urmată de fazele de veziculă şi apoi de pustulă, dar mai puțin evidente decât în variola bovină. Durata enzootiei este de aproximativ 18 luni.

Mamilita bovină ulcerativă, produsă de virusurile herpetice bovine de tip 2 sau 4, este foarte contagioasă şi destul de gravă. Pe tegumentul mameloanelor, care sunt tumefiate şi dureroase, apar leziunile nodulare, care se ulcerează şi sunt înconjurate de o zonă congestivă. În majoritatea cazurilor survine vindecarea, în răstimp de 1-2 săptămâni dar, nu rareori, evoluția este gravă şi animalele sunt dirijate la abator.

Stomatita veziculoasă şi *febra aftoasă* sunt uşor de diferențiat pe baza caracterelor epidemiologice şi clinice.

Precizarea diagnosticului se poate face prin examen virusologic, izolând virusul variolic pe ouă embrionate sau pe culturi de celule. Alte metode de laborator utilizate în scop de diagnostic sunt: evidențierea incluziilor intracitoplasmatice oxifile în secțiuni din leziuni, colorate prin metoda Nicolau sau cu fuxină fenicată; evidențierea virusului în preparate examinate la microscopul electronic sau prin imunofluorescență; teste serologice, de neutralizare pe culturi celulare sau de precipitare în gel de agar şi altele.

În efectivele infectate se iau unele măsuri pentru a diminua pierderile. Vacile bolnave trebuie mulse zilnic cu precauție, pentru evitarea mamitelor prin retenție lactată. Se schimbă aşternutul frecvent şi se urmăreşte respectarea riguroasă a igienei mulsului. Dezinfecția aparatelor de muls şi a ugerului se face prin scufundare într-o soluție activă contra virusurilor variolice, cum sunt compuşii de amoniu cuaternar. Animalele bolnave se mulg la urmă şi se tratează prin aplicarea locală de pomezi cu antibiotice sau sulfamide, pentru grăbirea vindecării şi evitarea complicațiilor. Realizarea şi utilizarea de produse imunobiologice nu se justifică economic.

9.1.2. **VARIOLA CAILOR**
(Horsepox – engl.*)*

Caii nu au un virus variolic propriu. Sunt receptivi la virusul variolei vacilor şi la virusul vaccinal şi fac o formă destul de benignă de boală, pe care o contractează de la bovine sau de la persoane vaccinate antivariolic, dar se poate transmite şi în sens invers. Urmare a restrângerii drastice a prevalenței variolei bovine a avut loc şi o restrângere corespunzătoare a prevalenței variolei cailor, care se mai întâlneşte astăzi în mod cu totul excepțional.

Deşi evoluția clinică a variolei cailor este obişnuit benignă, la mânji poate evolua uneori grav. Principalele localizări ale erupției variolice sunt **localizarea bucală** şi **podală**.

În **localizarea bucală enantematoasă**, apariția leziunilor este precedată de o uşoară salivație, jenă în prehensiune şi masticație, după care apare erupția, cu stadiile de evoluție caracteristice. Leziunile se pot localiza oriunde pe mucoasa bucală, în afară de suprafața dorsală a limbii. Concomitent se pot găsi leziuni pe buze,

mucoasa nazală, în jurul narinelor, pe bot şi mult mai rar, pe mucoasa conjunctivală sau genitală.

În **localizarea podală**, leziunile eruptive se formează la nivelul chişiţei, determinând o sensibilitate locală crescută şi şchiopături, aspectul leziunilor fiind de ariceală.

La iepele gestante sunt posibile avorturile, avortonii prezentând leziunile de variolă generalizată. Nu există tratament specific sau produse imunologice. La caii bolnavi se aplică local soluţii şi unguente cu substanţe antiseptice, caii bolnavi se izolează de cei sănătoşi şi se previne difuzarea infecţiei prin măsuri igienice.

9.1.3. **VARIOLA FELINELOR**
(*Felinepox, Catpox* – engl.)

Deşi nu este o boală frecventă, variola a fost observată în multe zone de pe glob, la diverse specii de feline, domestice sau sălbatice, (leu, puma, pantera, jaguarul etc.) aflate în captivitate, în grădini zoologice sau în libertate. Dintre acestea, pisicile, în special cele care circulă libere în comunităţile rurale, par să fie cel mai frecvent afectate şi în acelaşi timp sunt considerate şi unul din principalele rezervoare de virus variolic bovin pentru alte specii, inclusiv pentru om, dar în mod deosebit pentru bovine (8, 36).

Nu este încă definitiv stabilit dacă agentul etiologic al variolei felinelor este un orthopoxvirus distinct şi specific acestora, dar înrudit îndeaproape cu virusul *Cowpox* sau este chiar virusul *Cowpox*. În orice caz, în ultimul raport al ICTV (59) nu a fost inclus nici un virus variolic specific felinelor, dar se menţionează felinele, printre animalele receptive la virusul variolei bovine.

În prezent, se pare că rozătoarele sunt principalul rezervor natural pentru virusul variolei bovine, felinele îmbolnăvindu-se în special prin consumul rozătoarelor infectate (21).

De obicei incidenţa este scăzută, rezumându-se la cazuri izolate sau mici endemii.

Au fost descrise două **forme clinice** de variolă la pisică: **cutanată** şi **respiratorie**. **Erupţia cutanată** se observă iniţial sub formă de papule pe membre şi pe cap, peribucal şi periocular, dar după câteva zile apar şi în alte regiuni corporale, mucoasele bucală şi conjunctivală nu sunt exceptate. În cazul erupţiilor mai grave, leziunile papuloase, iniţial circulare şi de consistenţă fermă, cu diametrul de 2-5 mm, suferă în continuare un proces de pustulizare şi apoi de crustizare cu evoluţie spre vindecare sau, din contră, de ulcere sau de inflamare necrotico-purulentă, circumscrisă sau difuză.

Forma respiratorie este mult mai gravă şi se manifestă prin anorexie, febră, dispnee, conjunctivită, tuse şi respiraţie bucală, cu sfârşit letal în majoritatea cazurilor, în termen de mai puţin de o săptămână. La autopsia pisicilor cu formă respiratorie, mucoasa laringiană, traheală şi bronhială apar hiperemiate, presărate cu peteşii, uneori cu leziuni eruptive veziculoase şi sunt acoperite cu o secreţie fibrinoasă, spumoasă. Leziunea dominantă este de bronhopneumonie fibrinonecrotică acompaniată frecvent de pleurită şi peritonită serofibrinoasă, cu acumularea de cantităţi acceptabile de exsudat serofibrinos în cavităţile pleurale şi peritoneale (53).

Histologic, în celulele epiteliale se pot evidenţia uşor incluzii intracitoplasmatice eozinofilice, de tip A. Aceleaşi incluzii pot fi evidenţiate şi prin microscopie electronică.

În afară de cele două metode de mai sus, diagnosticul de variolă la feline mai poate fi pus şi prin izolarea virusului pe culturi celulare de origine felină sau pe ouă embrionate, ca şi prin transmitere experimentală la şoarece, şobolan sau iepure.

Nu există mijloace specifice nici pentru tratament şi nici pentru profilaxie. Se face un tratament simptomatic şi de susţinere, iar antibioticele cu spectru larg se recomandă pentru a preveni agravarea bolii. Corticosteroizii sunt total contraindicaţi.

Tratamentul pisicilor bolnave se face în condiţii de izolare, cu măsuri corespunzătoare de prevenire a difuzării virusului la alte specii de animale, feline, rozătoare, alte specii receptive,

sau chiar la om, având în vedere că pisicile bolnave elimină virusul nu numai în timpul bolii ci şi câteva săptămâni în continuare, iar virusul inclus în crustele descuamate este deosebit de rezistent în mediul ambiant.

9.1.4. **VARIOLA CĂMILELOR**
(Camelpox – engl.*)*

Cămilele fac o formă gravă de variolă, de regulă, generalizată pe tot corpul. Au un virus propriu, numit *Camelpox virus*, încadrat în familia *Poxviridae*, genul *Orthopoxvirus*, cu pronunţată specificitate de gazdă. Boala este prezentă în Africa, India şi unele ţări din Orientul Mijlociu.

Sunt receptive cămilele de toate vârstele, dar tineretul înţărcat este mai sensibil şi face forme mai grave, uneori fatale. Formele grave sunt posibile însă şi la cămilele adulte. Localizările de predilecţie ale erupţiei sunt pe bot, pleoape, membre, gât şi laturile corpului. Diagnosticul şi tratamentul se fac la fel ca în variola bovinelor sau cailor. Imunoprofilaxia dă rezultate discutabile.

9.1.5. **VARIOLA OVINĂ**
(Sheeppox – engl.*)*

Variola ovină este cea mai importantă dintre toate variolele animalelor, luând în considerare contagiozitatea, gravitatea şi pierderile pe care le poate produce. Din fericire nu mai este prezentă în Europa, dar se mai întâlneşte încă în unele ţări din Africa, Asia, Orientul Mijlociu şi câteva foste republici sovietice. Apariţii sporadice se înregistrează şi în unele ţări mediteraneene. Pierderile sunt reprezentate de mortalitatea ridicată, de până la 40-50%, deprecierea lânii şi a pieilor, slăbire etc.

Agentul etiologic al variolei ovine, *Sheepppox virus*, face parte din fam. *Poxviridae*, genul *Capripoxvirus* şi este asimilat ca specie distinctă de virusul variolei caprelor (*Goatpox virus*), aparţinând însă aceluiaşi gen (59). Prezintă strictă specificitate de specie în infecţia naturală, dar experimental infectează şi alte specii, uneori înrudite.

Se cultivă pe ouă embrionate sau pe culturi celulare, renale sau testiculare, de origine ovină.

Ovinele sunt sensibile şi la virusul variolei caprine, cu care uneori fac forme clinice de boală chiar mai severe decât cu virusul propriu (36), în mediul ambiant virusul variolei ovine rezistă în mod curent până la 6 luni (56).

Se îmbolnăvesc oile de toate vârstele, dar tineretul şi oile din rasele mai perfecţionate prezintă o receptivitate mai mare. Există şi unele rase de oi dintre cele care trăiesc în Africa, puţin receptive la variolă.

La ovine, infecţia se transmite cel mai uşor pe cale respiratorie, oile inhalând virusul odată cu praful de cruste, dar se poate transmite şi transcutanat, prin intermediul unor artropode. La începutul unei epizootii, boala apare numai la câteva animale, care parcurg în decurs de aproximativ o lună toate fazele de evoluţie ale bolii, până în faza de decrustizare, când elimină în mediul ambiant, odată cu crustele, o mare cantitate de virus, cu care se vor infecta alte oi care, în faza finală a erupţiei vor elimina şi ele o nouă cantitate de virus, cu care se va infecta o nouă serie de oi, până când, în răstimp de 4-6 luni vor face variolă, pe rând, toate animalele din turmă. Faţă de morbiditatea de aproape 100%, mortalitatea poate să varieze între 5 şi 50%.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 5-12 zile, după care boala se manifestă fie prin **forma obişnuită, tipică**, numită şi **forma regulată a bolii**, fie prin diverse **forme atipice**, mai mult sau mai puţin grave.

Forma regulată debutează prin febră (41-42°C), însoţită de alterarea stării generale

(abatere, anorexie, irumigaţie, accelerarea marilor funcţiuni), catar al mucoaselor respiratorii şi hiperestezie cutanată. După 1-2 zile viremia încetează şi, ca urmare, temperatura revine la normal şi starea generală se ameliorează, dar apare în schimb erupţia variolică, localizată mai ales în regiunile cutanate cu lână/păr scurt (cap, gât, urechi, perianal şi perivulvar, regiunile axiale) şi cu producerea de secreţii abundente conjunctivale şi nazale. La unele animale erupţia se generalizează, cuprinzând şi alte regiuni cutanate, precum şi mucoasele aparente.

La ovine, faza de papulă este foarte bine exprimată, leziunile având aspect de noduli, cu diametrul de până la 1 cm sau chiar mai mare. În schimb, faza de veziculă este mai ştearsă, lăsând uneori impresia că se trece direct în faza de pustulă, respectiv crustă.

Leziunile eruptive nu se găsesc simultan în aceleaşi faze dar, pe măsură ce majoritatea leziunilor intră în faza de pustulizare, starea generală se înrăutăţeşte din nou, reapare febra, cu catarul mucoaselor conjunctivală, respiratorie, bucală şi genitală. După alte 2–3 zile, când se ajunge în faza de crustă şi decrustizare, starea generală se ameliorează din nou. Durata totală a bolii în forma tipică de evoluţie este de 20–30 de zile.

Uneori se înregistrează **forme atipice**, **benigne,** cum sunt ***forma avortată*** şi ***forma papuloasă***. În ***forma avortată*** simptomele generale sunt mai şterse şi erupţia cutanată mai discretă, iar în ***forma papuloasă*** exantemul variolic evoluează numai până în stadiul de papulă, după care urmează crustizarea, decrustizarea şi convalescenţa.

Alteori se înregistrează **forme atipice maligne** cum sunt ***forma confluentă, forma hemoragică*** şi ***forma ascunsă***. În ***forma confluentă*** leziunile apar pe tot corpul, confluează între ele şi dau focare purulente întinse, tulburări generale grave şi inflamaţii ale mucoaselor. La agravarea bolii contribuie infecţiile secundare bacteriene. ***Forma hemoragică***, numită şi ***vărsatul negru***, se caracterizează prin tulburări generale grave, erupţie generalizată şi leziuni hemoragice în piele, mucoase şi viscere, congestii şi edeme în piele şi ţesutul conjunctiv subcutanat, jetaj hemoragic, hematurie şi melenă. ***Forma ascunsă*** se caracterizează prin evoluţie foarte gravă, cu complicaţii respiratorii şi digestive, dar fără exantem variolic.

În toate formele evolutive, la oile gestante poate surveni avortul, dar dacă infecţia oii s-a produs într-o fază timpurie a gestaţiei, avortul va putea surveni târziu, după vindecarea clinică a oii.

Tabloul morfopatologic

În afară de leziunile cutanate descrise la tabloul clinic, la necropsie se mai pot găsi leziuni de inflamaţie catarală, hemoragică sau purulentă la nivelul mucoaselor capului, respiratorii şi digestive, uneori cu prezenţa de noduli variolici şi ulcere. Nodulii variolici cu aspect tumoral, translucizi sau necrotici se pot găsi în pulmoni şi, mai puţin, în ficat, splină, rinichi. În ţesutul conjunctiv subcutanat se găsesc infiltraţii serosangvinolente, cu aspect gelatinos. În formele complicate se găsesc infiltraţii purulente sau difteroide, necroze şi focare metastatice în diverse organe. La avortoni se găsesc noduli variolici pe piele şi în organele interne.

Diagnostic

În zonele endemice de variolă ovină, diagnosticul poate fi stabilit pe baza examenului clinic şi morfopatologic, care sunt de obicei caracteristice. ***Diagnosticul diferenţial*** vizează *ectima contagioasă*, în care leziunile au alt aspect şi sunt localizate de predilecţie peribucal, *scabia*, care este afebrilă şi pruriginoasă şi *boala limbii albastre*, în care lipseşte exantemul varioloid.

La nevoie, examenul histologic al leziunilor eruptive, cu evidenţierea intracitoplasmatică a incluziilor oxifile, poate fi de mare utilitate în precizarea diagnosticului. Şi microscopia electronică poate servi pentru evidenţierea virusului în materialul patologic, evident că fără a se putea preciza şi specia de virus evidenţiat. Este posibilă şi izolarea virusului pe culturi celulare, diverse linii de origine ovină, bovină sau caprină, cu identificarea lui prin reacţia de imunofluorescenţă, seroneutralizare sau seroprecipitare în gel de agar (56). La ovinele trecute prin boală se pot evidenţia, un timp îndelungat, anticorpi circulanţi în sânge, care pot fi identificaţi prin testul de seroprecipitare în gel de agar, dar care reacţionează şi încrucişat, faţă

de un antigen preparat din virusul ectimei contagioase a oilor şi caprelor *(Orf virus).*

Tratament

Nu există un tratament specific, şi nici nu ar fi necesar, în formele obişnuite de boală. În formele eruptive grave, un tratament general cu antibiotice şi local cu antiseptice, poate diminua acţiunea infecţiilor secundare.

Profilaxie şi combatere

Variola ovină este o boală gravă, înscrisă în legislaţia veterinară a tuturor ţărilor ca obligatoriu declarabilă şi carantinabilă. Oficiul Internaţional al Epizootiilor a înscris această boală, printre cele mai periculoase 16 boli cuprinse în lista A pentru care Codul zoo-sanitar Internaţional prevede măsuri speciale privind importul de ovine vii receptive şi de produse ale acestora. Legislaţia veterinară din ţara noastră este, de asemenea, foarte drastică în privinţa variolei ovine, având în vedere că România este indemnă de variolă ovină din anul 1957. Legea Sanitară Veterinară din ţara noastră înscrie variola ovină printre bolile obligatorii imediat declarabile şi supuse măsurilor de carantină de gradul I. România nu importă ovine şi caprine sau produse ale acestora, din ţări care nu au statut de ţară liberă de variolă ovină, recunoscut de O.I.E. Animalele aflate în perioada de carantină profilactică, după import, se supraveghează clinic şi, în caz de suspiciune, se solicită examene de confirmare, în care scop I.D.S.A. trebuie să dispună permanent de reagenţii necesari testelor de laborator. În cazul că diagnosticul se confirmă, combaterea se va face sub conducerea organelor sanitare veterinare tutelare, prin măsuri radicale (stamping – out).

În ţările cu variolă ovină endemică, nu se pot aplica măsuri radicale, astfel că atât în profilaxie cât şi în combatere se folosesc măsuri imunoprofilactice. Comparativ cu vaccinurile mai vechi, care dădeau frecvent accidente postvaccinale, astăzi se utilizează vaccinuri calitativ superioare, inactivate sau atenuate, care sunt bine tolerate de organism şi conferă imunitate de lungă durată, ultimele chiar de doi ani (56). Cu titlu experimental se utilizează astăzi şi unele vaccinuri preparate după metodologii mai moderne, de recombinare genetică sau vaccinuri subunitare.

Combaterea bolii în ţările contaminate se face, în esenţă, prin carantinizarea focarelor, în scopul limitării răspândirii bolii, izolarea şi tratarea ovinelor bolnave, cu forme regulate şi sacrificarea celor cu forme grave, vaccinarea de necesitate a animalelor sănătoase, îmbunătăţirea condiţiilor de întreţinere, igienă, dezinfecţia spaţiilor, a lânii şi pieilor etc.

9.1.6. VARIOLA CAPRELOR
(*Goatpox* – engl.)

Variola caprelor este cel mai frecvent întâlnită în ţările riverane Mării Mediterane, din sudul Europei şi nordul Africii, dar şi în alte regiuni, ca India, Malaezia şi altele. În general, variola caprină este prezentă în ţările cu efective mai mari de capre, din regiuni mai secetoase.

Variola caprină este produsă de un virus specific, *Goatpox virus*, respectiv virusul variolei caprelor, care este încadrat ca o specie distinctă de virusul variolei ovine, dar în acelaşi gen cu acesta: genul *Capripoxvirus*. Se pare că, în condiţii naturale, în afară de capre nu afectează şi alte specii de animale, cu excepţia ovinelor.

Variola caprină se aseamănă mult cu variola ovină, dar există şi unele deosebiri.

Spre deosebire de variola ovină, variola caprină prezintă o mai redusă contagiozitate, are caracter endemic, iar evoluţia clinică este mai puţin severă, cu pierderi mai mici (55).

Localizarea leziunilor la caprele adulte se rezumă de obicei la tegumentul mamar, dar uneori cuprinde şi regiunea ingvinală, faţa internă a coapselor, perineul şi pielea feţei, iar mortalitatea este redusă. La iezi, evoluţia este mai gravă, erupţia exantematoasă se generalizează adesea şi poate fi însoţită şi de enantem bucal, nazal, conjunctival, digestiv şi respirator. Letalitatea variază între 5 – 60% (29).

Caprele bolnave se izolează şi se tratează local cu unguente cu antibiotice sau antiseptice, menite să favorizeze vindecarea în localizarea

mamară în care, din cauza sensibilității, caprele evită mulsul şi sunt predispuse la mamite de altă natură, prin retenție lactată.

În țările cu variolă caprină endemică se practică şi imunoprofilaxia cu vaccinuri inactivate sau preparate din tulpini vii, modificate, care pot fi aplicate atât preventiv, în efective indemne, cât şi de necesitate, la animalele sănătoase din focare de boală, imunitatea acestora instalându-se numai după două săptămâni. În focarele de boală, în afară de imunoprofilaxie, se aplică şi măsurile antiepizootice generale obişnuite: izolarea şi tratamentul animalelor bolnave, igiena spațiilor de cazare, mulsul regulat, dezinfecții şi dezinsecții.

9.1.7. VARIOLA PORCILOR
(*Swinepox* – engl.

Este cunoscută în toată lumea şi destul de larg răspândită şi în țara noastră, unde a fost semnalată încă în urmă cu aproape un secol, de profesorul Poenaru. Produce pierderi mai importante în fermele cu sisteme de creştere intensivă, cu condiții precare de igienă, în care variola poate îmbrăca un caracter staționar, afectând serie după serie de purcei, pe măsura întărcării purceilor şi formării loturilor de tineret. Pierderile pe care le produce în asemenea situații sunt greu de estimat, deoarece în efectivele cu variolă mai evoluează simultan, întotdeauna, şi alte maladii infecțioase, între care mai frecvent salmoneloza, dizenteria şi pneumonia enzootică, precum şi unele parazitoze (păduchi, scabie, ascaridioză etc.), toate fiind consecința unor deficiențe de management şi igienă a creşterii.

Agentul etiologic specific variolei porcine este reprezentat de singura specie a genului *Suispoxvirus*, aparținând familiei *Poxviridae*: virusul variolei suine (*Swinepox virus*). După unele surse bibliografice, citate de House şi House, în Disease of Swine (43), porcii se pot infecta şi cu virusul vaccinal, dar forma clinică pe care o fac cu acest virus este mult mai uşoară. Incidența acestor infecții a devenit neglijabilă, ca urmare a eradicării variolei umane de pe Mapamond şi a restrângerii consecutive a vaccinărilor la oameni cu virusul vaccinal.

Virusul variolei porcine se poate cultiva pe culturi celulare la care se adaptează destul de bine, multiplicându-se intens după mai multe pasaje, dar fără să-şi reducă patogenitatea pentru porc.

Transmiterea bolii între porcine se poate face prin contact direct, pe cale transcutanată, poarta de intrare a virusului fiind reprezentată de leziunile cutanate accidentale, leziunile determinate de anumite afecțiuni de natură infecțioasă sau parazitară, foarte frecvent de microleziunile date de ectoparaziți sau insecte hematofage. Păduchii (*Hematopinus suis*) au în plus şi rolul de vectori mecanici ai virusului. Aşa se explică şi corelația evidentă în fermele de porcine dintre gradul de infestație parazitară şi gravitatea erupției variolice. Virusul variolei porcine nu se transmite în mod natural la celelalte animale domestice şi nu este patogen pentru animalele de laborator.

Variola porcină este mai gravă şi mai frecventă la tineretul porcin, în primele 2–3 luni după întărcare, dar poate să apară şi mai timpuriu sau mai târziu.

Are caracter tipic de endemie cu caracter staționar, fără tendința de difuzare spre alte efective, în pofida remarcabilei rezistențe pe care o are virusul, în mediul ambiant şi față de agenții fizici şi chimici.

Tabloul clinic

După o perioadă de incubație de 3-6 zile se înregistrează o creştere moderată a temperaturii (41°C), însoțită de reducerea apetitului. După alte 2-3 zile febra scade dar apare în schimb erupția variolică, localizată în special pe abdomen, perineu, fața internă a membrelor, pielea capului, urechi, şi numai rareori pe mucoase. La porcine, stadiul de veziculă este slab exprimat clinic, astfel că de la stadiul de papulă s-ar părea că se trece direct în stadiul de pustulă şi apoi în cel de crustă. Papulele au diametrul de 5-7 mm, în centrul lor formându-se veziculo-pustulele, uşor ombilicate. Din cauza eritrodiapedezei, crustele au uneori culoarea brună. După decrustizare

rămân mici pete depigmentate, care cu timpul dispar. Pe unul şi acelaşi animal se pot găsi simultan toate stadiile de evoluţie ale erupţiei variolice. Durata totală a evoluţiei clinice în formele obişnuite de boală este de 3-4 săptămâni. Uneori, evoluţia bolii este mai gravă, cu generalizarea erupţiei pe tot corpul, cu leziuni confluente sau hemoragice, cu enantem pe mucoasele aparente şi cu complicaţii grave, dintre care mai frecvente sunt infecţiile secundare salmonelice, pasteurelice sau piobacilare. În alte cazuri, din contră, evoluţia bolii este foarte discretă, iar vindecarea completă survine în doar câteva zile. Evoluţia clinică a bolii este mult influenţată de starea de întreţinere şi sanitară a efectivului. În funcţie de incidenţa formelor clinice predominante, prevalenţa bolii poate fi foarte redusă (2–5%) sau foarte ridicată, când mortalitatea poate atinge 40-50%.

Diagnostic

De obicei, aspectul clinic al variolei porcine este suficient de caracteristic pentru a permite diagnosticul de rutină, fără alte examene complementare. Dacă totuşi există unele dubii, ***diagnosticul diferenţial*** va trebui făcut faţă de dermatitele varioliforme din formele subacute şi cronice de *salmoneloză* sau *pestă*, faţă de *epidermita exsudativă a porcului, pityriasis rosea, bolile veziculoase (boala veziculoasă şi exantemul veziculos al porcului, stomatita veziculoasă, febra aftoasă)* şi *ectoparazitozele porcului*.

Confirmarea diagnosticului se poate face prin mai multe procedee de laborator. Cel mai uşor se realizează prin examen histologic, evidenţiind incluziile eozinofile intracitoplasmatice în celulele proliferate din stratul epitelial spinos, de la nivelul papulelor. În acelaşi timp se pot observa celule cu degenerare balonizantă la nivelul citoplasmei şi o clarificare centrală a nucleilor. Aspectul histologic al leziunilor este considerat patognomonic pentru variola porcină şi lipseşte în celelalte afecţiuni.

Confirmarea diagnosticului se mai poate face prin microscopie electronică sau prin imunofluorescenţă (43). Identificarea virusului prin seroneutralizare pe culturi celulare este mai anevoioasă, pentru că necesită 4-6 pasaje prealabile ale virusului pe culturi celulare primare (renale de purcel), pentru adaptare şi obţinere a efectului citopatic, precum şi ser specific de referinţă. Este posibil şi diagnosticul serologic, după cel puţin două săptămâni de evoluţie a bolii, prin imunodifuzie în gel de agar ori prin contra-electroforeză, în care caz sunt necesare antigene de referinţă, dar absenţa anticorpilor circulanţi este mai puţin concludentă, deoarece imunitatea dobândită postinfecţios este predominant mediată celular, nu umoral (43).

Tratament

Nu există un tratament specific, dar administrarea unor antibiotice cu spectru larg în furaje sau în apă poate să contribuie la reducerea pierderilor, în focarele grave de boală, prin combaterea infecţiilor secundare.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia bolii se realizează prin evitarea introducerii în efectivele indemne a unor porcine provenite din focare de variolă. Nu au fost realizate vaccinuri comercializabile. Imunoprofilaxia variolei porcine, în focare de boală, este posibilă prin badijonarea unei zone, în prealabil scarificate, de pe faţa externă a urechii sau faţa internă a coapsei, cu o suspensie în ser fiziologic glicerinat 50% a unui triturat de cruste variolice, aseptizat cu antibiotice. Metoda, care nu este o vaccinare ci o virulizare, dă rezultate din punct de vedere imunologic, dar implică unele riscuri epidemiologice, din care cauză nu poate fi considerată ca recomandabilă. Profilaxia şi combaterea bolii numai prin măsuri generale este preferabilă. Asigurarea unor condiţii optime de zooigienă şi alimentaţie este de cea mai mare importanţă. Dacă în efectiv coexistă şi alte maladii, este necesar să fie luate măsurile adecvate pentru combaterea acestora. Sunt necesare dezinfecţii, dezinsecţii şi deparazitări frecvente. Distrugerea acarienilor este indispensabilă în programul măsurilor de combatere.

9.1.8. VARIOLA AVIARĂ
(Avipox – engl.*)*

Variola aviară, larg cunoscută şi sub numele de **difterovariola aviară**, este o boală infecţioasă şi contagioasă, cu evoluţie endemică, întâlnită la mai multe specii de păsări domestice şi sălbatice, caracterizată prin erupţie exantematoasă variolică, cu aspect de noduli pe piele şi enantem variolic cu aspect difteroid, localizat mai ales pe mucoasele capului.

Istoric

Variola aviară este cunoscută de foarte multă vreme, dar natura virotică a agentului etiologic a fost stabilită numai în 1902, **de Marx** şi **Sticker**. Identitatea dintre forma variolică şi cea difteroidă a fost stabilită în anul 1908, de către **Cornwarth**.

În ţara noastră au fost întreprinse de-a lungul timpului numeroase şi valoroase cercetări privind variola aviară la diverse specii de păsări, în mod deosebit asupra imunoprofilaxiei bolii, dintre care cele făcute de **Sava şi col**. (39), **Ghergariu şi col.** (14, 15), **Pascu şi col.** (31), **Suhaci şi col.** (45, 47, 48, 49), **Surdan şi col.** (50), **Ursache şi Pinculescu** (58), **Carol-Dumitriu şi col.** (7), **Dănălache şi col.** (10) reprezintă doar câteva dintre contribuţiile aduse de cercetătorii români.

Răspândire şi importanţă

Variola aviară continuă să fie una dintre cele mai răspândite boli infecţioase ale păsărilor, dar mai răspândită în Africa şi Asia decât în Europa şi America, unde frecvenţa focarelor de boală la animalele domestice a cunoscut o oarecare reducere, în principal ca urmare a aplicării măsurilor imunoprofilactice, deosebit de eficace. Unele ţări, ca Norvegia, Danemarca, Suedia, Finlanda, Belgia şi Spania, sunt indemne de variolă aviară.

Etiologie

Au fost identificate până în prezent 9 tipuri de virusuri variolice aviare (VVA), asimilate ca specii ale genului *Avipoxvirus,* care afectează peste 60 de specii de păsări. Specia tip a genului este virusul difterovariolei aviare galinar (*Fowlpox virus*), alături de care sunt recunoscute ca specii distincte, virusurile variolei: porumbeilor, curcilor, canarilor, prepeliţelor, graurilor, vrăbiilor, yunco şi psitacidelor (59). Între acestea nu există deosebiri morfologice şi numai foarte slabe deosebiri de compoziţie chimică, dar se deosebesc antigenic, imunologic şi în ceea ce priveşte spectrul de patogenitate, deşi unele înrudiri există şi în acest sens. Prin analiza ADN au fost notate şi unele diferenţe în profilul genomic al unor specii de virusuri variolice aviare. Cea mai bine cunoscută şi mai demult stabilită este înrudirea antigenică dintre virusul variolic galinar, columbar şi de curcă şi în mod deosebit între ultimele două (48). Observaţia stă la baza preparării vaccinurilor pentru cele trei specii de păsări cu tulpini heteroloage: vaccinarea găinilor cu virus columbar, a porumbeilor cu virus de curcă şi a curcilor cu virus galinar sau columbar. Între diversele specii ale genului *Avipoxvirus* există deci diverse grade de înrudire, dar şi de diferenţiere antigenică, încă insuficient precizate (48). Cu toate că virusurile de curcă şi de porumbel sunt mai apropiate antigenic între ele decât faţă de virusul galinar, imunitatea încrucişată pe care şi-o conferă nu este simetrică, în sensul că porumbelul se imunizează puternic cu virusul de curcă, dar curca numai parţial cu virusul columbar (45). VVA au dimensiuni de 265/354 nm şi structură asemănătoare virusurilor patogene pentru mamifere. Se cultivă uşor pe membrana corioalantoidă a embrionilor de găină, în vârstă de 9-12 zile. După 5-7 zile de incubaţie la 37°C, în cazurile pozitive se constată îngroşarea membranei corioalantoide, sub formă de focare sau difuz, cu prezenţa de corpusculi elementari Borrel şi incluzii Bollinger, evidenţiabile prin metoda Giemsa – prelungită sau prin metoda tricromică. Se cultivă uşor şi pe fibroblaste de embrioni de găină sau de raţă şi pe culturi de celule renale sau dermice de embrioni de găină, pe care pot produce efect citopatic, după câteva pasaje de adaptare.

În stare uscată, VVA are o rezistenţă, faţă de factorii fizici şi chimici, chiar mai mare decât celelalte virusuri variolice. Rezistă 15-30 min. la 80°C dar, în stare umedă, o suspensie virală este inactivată în 8 min. la 60°C şi în mai puţin de 5 min. la 100°C. În nodulii umectaţi rezistă mai mult: 90 min. la 60°C şi până la 14 zile la 38°C. La temperatura camerei, în praful de cruste rezistă până la 15 luni. La temperaturi scăzute sau prin liofilizare rămâne viabil câţiva ani. Este

distrus de razele ultraviolete în 20 min., de alcoolul etilic în 10 min., de fenol 3% în 30 min. şi de hidroxidul de sodiu 2% în 10 min. Formolul 0,1% nu îl distruge în primele 9 zile de contact.

Caractere epidemiologice

Variola a fost descrisă la peste 60 specii de păsări domestice şi sălbatice, de curte şi de agrement, aparţinând la 20 de familii diferite. Dintre acestea, mai frecvent este semnalată la găini, curci, fazani, porumbei, bibilici, prepelițe, canari, păuni şi vrăbii. Palmipedele sunt puțin receptive. Pierderile economice cele mai importante se înregistrează la găini. Sunt susceptibile păsările de toate vârstele, dar se poate spune că tineretul este în general mai sensibil, deşi boala nu apare de obicei la puii de găină sub vârsta de 1-2 luni. Starea de întreținere proastă a păsărilor şi evoluția concomitentă a altor boli curente în efectiv măresc receptivitatea față de variola aviară.

Fiecare specie de păsări este mai receptivă pentru un anumit tip (specie) de virus variolic şi mai puțin sau deloc față de altele. În mod natural, virusul galinar este patogen pentru găini, fazani, păuni, papagali, turturele ş.a. dar nu şi pentru curci, porumbei sau canari. Virusul de curcă este patogen natural pentru curcă şi numai experimental pentru porumbei şi găini. Virusul columbar este patogen în mod natural pentru porumbei dar, experimental, produce leziuni localizate şi la curci şi găini. La fel, virusul de canar infectează natural canarii, dar experimental şi curcile, găinile, prepelițele, porumbeii.

Virusurile galinar, de curcă şi columbar sunt mai apropiate antigenic între ele, decât față de alte virusuri variolice aviare (în special primele două) şi dau în măsură mai mare imunitate încrucişată între ele, decât față de celelalte virusuri.

Surse de infecție primară în variola aviară pot fi păsările bolnave care, în faza febrilă, elimină virusul prin toate secrețiile şi excrețiile, dar o importanță mai mare au păsările aflate în faza eruptivă când, prin crustele cutanate descuamate şi falsele membrane desprinse de pe mucoase elimină cantități mari de virus, capabil să reziste un timp îndelungat în mediul ambiant.

Deoarece la difuzarea bolii contribuie, atât păsările domestice cât şi cele sălbatice şi doar unele artropode, variola aviară trebuie încadrată în grupa bolilor cu focalitate naturală, greu de eradicat.

Cadavrele păsărilor moarte de variolă aviară sunt, de asemenea, sursă de infecție primară. Adăposturile, padocurile, furajele, apele, ustensilele sau penele contaminate pot fi tot atâtea surse de infecție secundare, dar importante datorită rezistenței virusului ajuns în/pe aceste medii.

Dinamica epizootică este influențată de sistemul de creştere şi starea de întreținere a păsărilor. În sistemul gospodăresc sau semiintensiv boala apare mai frecvent şi se manifestă mai grav în sezoanele umede şi reci, cu tendință de trenare mai mulți ani la rând în aceeaşi localitate. În creşterea industrială, apariția bolii este mai puțin influențată de sezon şi are caracter enzootic. Dependent de presiunea cu care acționează factorii favorizanți menționați, pierderile prin mortalitate pot varia între 3–5% în unele efective şi 30–50% în alte efective. Morbiditatea este întotdeauna cu mult mai mare decât mortalitatea. Mortalitatea este mare în forma difteroidă şi redusă în forma exclusiv variolică.

Patogeneză

Virusul variolei aviare poate pătrunde în organism prin mucoasa digestivă, respiratorie sau prin piele, pe la nivelul soluțiilor de continuitate sau prin intermediul insectelor hematofage. Patogeneza se aseamănă cu cea de la mamifere, dar există şi unele particularități, mai ales în ce priveşte histogeneza leziunilor. În variola aviară nodulii cutanați au aspect de papiloame dure, din cauză că, în faza de papulă se produce o proliferare foarte intensă a celulelor epiteliale, cu cornificarea ectoplasmei, care împiedică necroza de colicvație totală, iar fazele de veziculă şi pustulă nu sunt sesizabile macroscopic. În schimb, la nivelul mucoaselor, după faza de papulă se produce degenerarea balonizantă a celulelor hiperplaziate, cu formarea de vezicule microscopice ce se infectează cu floră banală şi determină inflamația fibrino-necrotică sub formă de focare. Membranele difteroide conțin detritusuri celulare, bacterii şi fibrină, sunt greu detaşabile, iar prin grosimea şi întinderea lor produc jenă în prehensiune şi deglutiție. Trecerea

prin boală este urmată de o imunitate puternică, de lungă durată, dar şi de starea de portaj.

Tabloul clinic

Variola aviară debutează clinic, după o perioadă de incubaţie de 3 – 10 zile, cu febră, abatere, inapetenţă şi scăderea drastică a ouatului. În funcţie de localizarea erupţiei secundare se pot distinge:

- **formă variolică**, cu localizare exclusiv cutanată;
- **formă difteroidă**, cu localizare exclusiv pe mucoase şi
- **formă mixtă**, cea mai frecventă, cu localizare concomitentă a leziunilor pe piele şi pe mucoase.

Forma difteroidă, care este mult mai gravă decât forma variolică, se întâlneşte mai frecvent la tineret, evoluează **acut** sau **subacut** şi poate produce mortalitate însemnată. Papulele variolice de pe mucoase – mici focare gălbui, proeminente – trec de obicei neobservate, la examenul clinic surprinzându-se doar focarele difteroide, sub formă de false membrane groase abundente, de culoare galben – cenuşiu, cu miros fetid, aderente de ţesuturile subiacente care, prin desprindere forţată lasă ulcere sângerânde. Extinderea pseudomembranelor poate fi redusă, de numai câţiva milimetrii pătraţi sau, din contră, să acopere o mare parte din suprafaţa mucoasei bucale. Inflamaţia difteroidă poate cuprinde şi mucoasa faringiană, laringiană, esofagiană, traheală, sinusală, nazală, palatină şi foarte frecvent, mucoasa conjunctivală.

Păsările bolnave au dificultăţi în prehensiune şi deglutiţie sau respiraţie. Acumularea de depozite difteroide în sinusurile periorbitare, canalele lacrimale şi cavităţile nazale, duce la deformări ale capului păsării. În localizarea conjunctivală apare o conjunctivită seroasă, apoi mucopurulentă care determină lipirea pleoapelor, cu acumularea în sacii conjunctivali a unei mase cazeoase abundente, care exercită o compresiune asupra globilor oculari. Dacă sunt îndepărtate, masele cazeoase se refac rapid. Nu rareori este afectat şi globul ocular, ajungându-se la keratită, ulcere corneene şi chiar la panoftalmie.

Forma variolică, ***la galinacee***, se caracterizează prin apariţia de noduli duri, cu aspect cornos, pe pielea capului, mai ales pe creastă, bărbiţe, pleoape, urechiuşe şi numai foarte rar, la pui, pe membre, gât sau în jurul orificiului cloacal. De regulă erupţia variolică nu se instalează în regiunile cutanate acoperite de pene.

La porumbei, nodulii se localizează mai frecvent periorbitar, la comisurile ciocului şi pe membre.

Nodulii au suprafaţa crustoasă şi în răstimp de 3–4 săptămâni se usucă şi cad, aproximativ în ordinea în care s-au format. În forma variolică starea generală este alterată numai dacă se produc erupţii grave, pe suprafeţe cutanate întinse. În forma variolică mortalitatea este foarte redusă.

Forma mixtă, numită şi **forma difterovariolică**, este cea mai frecventă şi se caracterizează prin asocierea formei variolice cu cea difteroidă. Este aproximativ la fel de gravă ca forma difteroidă.

Tabloul morfopatologic

Cadavrele păsărilor moarte din cauza variolei aviare sunt de regulă slabe şi anemice. În afară de modificările sesizate la examenul clinic se mai pot găsi leziuni difteroide pe mucoasa respiratorie, pe laringe (uneori limitate la nivelul fantei laringiene, pe care o obstruează), trahee, bronhii sau la nivelul mucoasei digestive, pe mucoasa intestinală sau ingluvială. Procesul inflamator poate fi prezent şi în sinusuri, în special în cele infraorbitare. Pot fi prezente şi distrofii cardio–hepato–renale.

Diagnostic

Diagnosticul de variolă aviară este uşor de pus într-un efectiv mare, în care apar şi forme variolice sau mixte, care au un aspect clinic concludent. În lipsa acestora însă, forma difteroidă poate fi confundată cu boli ca: *micoplasmoza respiratorie*, *avitaminoza A*, *laringotraheita infecţioasă*, *coriza infecţioasă*, *candidoza* şi *trichomonoza*, ultimele două la porumbei. Se va avea în vedere, pentru diferenţiere, sediul de predilecţie al leziunilor de pe mucoase, în fiecare din aceste afecţiuni, care poate fi concludent. În difterovariola aviară sediu predilect al leziunilor este mucoasa bucală, în timp ce în *micoplasmoză*, *laringotraheita infecţioasă* şi *coriza infecţioasă* localizările predilecte ale leziunilor sunt pe mucoasele:

esofagiană, laringotraheală şi respectiv sinusală. În *trichomonoză* şi *candidoză* la porumbei, examinarea microscopică a unui frotiu nativ poate fi edificatoare, prin evidenţierea microscopică a agentului etiologic.

Pentru stabilirea unui diagnostic cert, necesar mai ales când se suspicionează asocierea a două entităţi morbide, se poate face, fie un examen histopatologic, cu evidenţierea corpusculilor elementari şi a incluziilor specifice intracitoplasmatice, fie izolarea virusului pe ouă embrionate, din triturate de ţesuturi lezionate, aseptizate cu antibiotice.

Pentru izolarea virusului pe ouă embrionate, se inoculează materialul patologic pe membrana corioalantoidă a embrionilor în vârstă de 9–12 zile, proveniţi dintr-o fermă indemnă de variolă aviară. Leziunile caracteristice, nodulare sau difuze, sunt evidente după 5–7 zile de la inoculare. Izolarea pe culturi celulare nu se obişnuieşte, fiind dificilă şi greu de demonstrat, deoarece nu toate tulpinile de virus produc efect citopatic de la primul pasaj.

O metodă mai simplă de confirmare a diagnosticului constă în transmiterea experimentală a bolii la pui receptivi, preferabil din aceeaşi specie, prin badijonarea dermului în prealabil scarificat sau deplumat, cu triturat de leziuni suspecte, aseptizat cu antibiotice. Se reproduce astfel o leziune locală de dermatită sau foliculită variolică, în 5–7 zile.

Testele serologice, de seroprotecţie, seroneutralizare, imunofluorescenţă, ELISA, PCR şi altele pot fi utilizate şi în scop de diagnostic (sau pentru controlul statusului imunologic) considerat ca cert, deoarece prezenţa anticorpilor în sânge are o durată mai scurtă decât imunitatea mediată celular.

Tratament

Nu există un tratament specific dar, dacă evoluţia clinică este gravă şi pierderile sunt considerabile, se poate aplica un tratament colectiv în apă sau în furaje, cu antibiotice cu spectru larg, la tot efectivul, pentru a diminua ponderea infecţiilor secundare. Păsările cu forme difteroide sau mixte se tratează individual, prin îndepărtarea membranelor difteroide şi badijonarea eroziunilor rămase, fie cu tinctură de iod glicerinată sau guaiacolată 50%, fie cu pomezi cu antibiotice.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia generală se realizează prin achiziţionarea de păsări numai din ferme indemne de variolă aviară, carantină profilactică pentru păsările nou–achiziţionate, evitarea contactului cu păsări din alte efective sau cu păsările sălbatice, dezinfecţii riguroase după fiecare depopulare, reguli de filtru sanitar etc.

Astăzi, pentru profilaxia specifică a variolelor aviare se folosesc trei tipuri de vaccinuri liofilizate, constituite din suspensii de triturate de membrane corioalantoidiene (MCA) de la embrioni de găină sau din culturi de fibroblaste de embrioni de găină, pe care au fost cultivate tulpini vaccinale de virusuri variolice aviare. Acestea conferă o imunitate cel puţin de două ori mai puternică şi de mai lungă durată decât vaccinurile inactivate, preparate din aceleaşi tulpini (67).

Vaccinarea păsărilor contra variolei s-a făcut la noi încă din primele decenii ale secolului trecut, cu vaccinuri preparate din triturate de piele de pasăre infectate experimental, dar primele vaccinuri preparate pe ouă embrionate, după un protocol prea puţin diferit de cel utilizat şi în prezent, au fost realizate încă din 1955-1960, de Suhaci, Ursache, Surdan, Tomescu şi alţii (48).

1. Vaccinuri antivariolice pentru găini, curci şi fazani, preparate din tulpini de virus de origine columbară, cultivate pe MCA a embrionilor de găină (Di-Col, Avipox-Col). Sunt tulpini neatenuate, care produc variola porumbeilor, dar care sunt practic nepatogene pentru găini şi curci, la care pot fi administrate la orice vârstă.

Se utilizează ca vaccinare de pregătire, la găini şi fazani, în vederea vaccinării, după 30 de zile, cu o tulpină de origine galinară, întrucât aceste tulpini, heteroloage, de origine columbară, sunt mai bine suportate de păsări, la prima vaccinare, decât cele homoloage (de origine galinară, pentru găini). Se aplică individual, obişnuit prin metoda Stik, care constă în perforarea membranei cutanate brahiale, respectiv a pliului pielii ce se formează la nivelul unghiului humero–radio–cubital când se întinde aripa, cu ajutorul unui vaccinator de construcţie specială: două ace similare celor pentru maşina

de cusut, nr. 4 fixate într-un suport comun (wing web method). Vaccinatorul este introdus în prealabil în vaccinul resuspendat în diluantul ce însoţeşte flaconul de vaccin liofilizat, corespunzător numărului de doze înscris pe etichetă. Doza vaccinală este de 0,01 ml suspensie vaccinală. La curci vaccinarea se face prin badijonarea unei porţiuni a pielii sau gambei, în prealabil deplumate. După 8–10 zile de la vaccinare prin metoda Stik apar la locul de inoculare doi mici noduli. Se pot administra mai ales la curci şi prin metoda badijonării cu vaccin a regiunii antero-externe a gambei, în prealabil deplumate. Virusul va pătrunde pe la nivelul foliculilor plumiferi denudaţi prin smulgerea câtorva pene. Dacă vaccinarea s-a făcut cu succes, la locul badijonării va apare, după 8-10 zile, o foliculită variolică. Dacă mai mult de 30% din păsări nu prezintă la controlul făcut după 10 zile de la vaccinare reacţia locală postvaccinală, se impune revaccinarea efectivului. La curci se pot aplica vaccinuri şi prin metoda Stick, având ca loc de elecţie tegumentul coapsei. Imunizarea contra variolei aviare constă din vaccinarea puicuţelor în vârstă de 8–10 săptămâni, respectiv cu 1–2 luni înainte de începerea ouatului, cu vaccin antivariolic de origine columbară, urmată după 30 de zile de o vaccinare de întărire, cu vaccin antivariolic de origine galinară. În situaţii de necesitate, vârsta primei vaccinări poate fi coborâtă până la 45 de zile.

2. Vaccinuri antivariolice pentru găini, curci şi fazani, preparate din tulpini de virus variolic de origine galinară practic neatenuate, cultivate pe MCA a embrionilor de găină (Di-Gal, Avipox-Gal). Acestea se utilizează preventiv sau de necesitate, pentru vaccinarea de rapel făcută după 30 de zile de la vaccinarea cu un vaccin de origine columbară, dar nu mai târziu decât cu 4 săptămâni înainte de începerea ouatului. Vârsta minimă la care poate fi coborâtă vaccinarea de rapel cu vaccinurile de origine galinară, în situaţiile de necesitate, este de 2,5 luni. Modul de administrare al acestor vaccinuri nu diferă de cel utilizat în cazul vaccinurilor de origine columbară: metoda Stik pentru găini sau fazani şi prin badijonarea pielii deplumate, pentru curci. Nu se justifică contraindicaţia utilizării antibioticelor cu spectru larg în focarele de variolă aviară în intervalul imediat premergător şi următor vaccinării antivariolice, recomandat de unele firme producătoare de vaccinuri. Este posibilă şi vaccinarea simultană, contra variolei aviare şi bolii de Newcastle, cu un vaccin mixt, obţinut prin cultivarea celor două virusuri separat, sau în amestec, pe aceleaşi ouă embrionate (46, 47).

3. Vaccinuri antivariolice pentru porumbei, preparate din tulpini de virus al variolei curcilor (Columbo–Div, Romporpox). Cele utilizate în ţara noastră, ca şi în multe alte ţări, sunt constituite tot dintr-o suspensie liofilizată de membrane corioalantoidiene de embrioni de găină, infectaţi cu virus variolic de curcă, tulpina BP–54. Se poate utiliza atât preventiv cât şi de necesitate, în efective de porumbei infectate. Nu există contraindicaţii de utilizare legate de vârstă, rasă sau anotimp, dar se contraindică în efectivele în care evoluează diverse boli virale, bacteriene, parazitare, sau carenţial-metabolice, până la redresarea situaţiei. Pastila liofilizată de vaccin se reconstituie în fiola de diluant, corespunzător dozajului flaconat şi, în cazul vaccinurilor româneşti, se aplică prin badijonarea, cu un tampon de vată înmuiat în vaccin, a pielii de pe faţa antero-externă a gambei, în prealabil deplumată prin smulgerea a 10–20 pene. După 7–8 zile apare la locul de aplicare al vaccinului o foliculită variolică, ceea ce denotă instalarea imunităţii şi probează succesul vaccinării, pentru o perioadă de cel puţin 8 luni (45, 48). Porumbeii fără reacţie locală vor fi revaccinaţi la celălalt membru. În cazul altor vaccinuri se preferă metoda Stick şi pentru porumbei (6).

Vaccinurile antivariolice aviare utilizate pe plan mondial, ca şi metodele de vaccinare, sunt în general similare cu cele concepute în România cu mai bine de jumătate de veac în urmă, cu excepţia faptului că vaccinurile actuale sunt liofilizate, dar recomandările privind programele de vaccinare sunt uneori diferite. Astfel, vârsta de vaccinare la majoritatea vaccinurilor de origine galinară poate fi aleasă oricând între 1-2 luni şi 4–5 luni, dar nu mai târziu de o lună înainte de începerea ouatului. În schimb, vaccinurile obţinute din tulpini atenuate de origine galinară cultivate pe culturi celulare au fost utilizate cu succes începând chiar de la vârsta de o zi, împreună cu vaccinul antiMarek. Tulpini de virus variolic aviar recombinat au permis imunizarea simultană a

puilor contra variolei şi gripei aviare (52) sau contra variolei aviare şi bolii de Newcastle (51).

Calea orală de vaccinare, la vârsta de o zi, a fost de asemenea experimentată de unii autori cu succes, dar nu şi de alţii (40).

Au fost create şi vaccinuri bivalente, constituite din tulpini de origine galinară şi columbară, pentru imunizarea puilor de găină (6).

Pentru vaccinarea prepeliţelor şi canarilor au fost create în unele ţări vaccinuri, din tulpini omoloage, atenuate (40, 66).

În general, literatura de specialitate recomandă vaccinarea contra variolei aviare în două situaţii:

1. dacă în unitatea avicolă sau în localitatea respectivă a evoluat variola şi la seria anterioară de păsări sau în anul anterior;
2. dacă la alte efective din apropiere sau cu care există relaţii de cooperare s-a diagnosticat variola aviară, ceea ce implică pericolul iminent de apariţie a bolii şi în efectivul aflat sub control.

Variola aviară este inclusă în lista B a Oficiului Internaţional al Epizootiilor şi face parte din bolile infecţioase declarabile oficial şi supuse măsurilor de carantină de gradul III.

Păsările cu forme grave, difteroide sau mixte, este mai economic să fie sacrificate de necesitate. În unele situaţii concrete este preferabilă chiar sacrificarea de necesitate a întregului efectiv, ca de exemplu, în efectivele de găini ouătoare aflate spre sfârşitul perioadei de exploatare.

Tratament se poate face la păsările cu forme mai uşoare difteroide sau mixte, individual, prin îndepărtarea pseudomembranelor accesibile şi badijonarea eroziunilor rămase fie cu tinctură de iod glicerinată sau guaiacolată 50%, fie cu alte substanţe antiseptice sau cu pomezi cu antibiotice. Dar asemenea tratamente, care se pot face pe cazuri izolate sau în mici colectivităţi, sunt de neconceput în marile colectivităţi din fermele avicole. În acestea din urmă, dacă se apreciază că se justifică economic, se pot administra în furaje sau în apă antibiotice cu spectru larg, cu scopul diminuării gravităţii leziunilor enantematoase. Tratamentul cu antibiotice, per os sau injectabil are efect paleativ şi dacă este asociat tratamentului individual local.

Deoarece difuzarea bolii în efectivele de păsări se face relativ lent, vaccinarea de necesitate a păsărilor sănătoase clinic, din efectivele îmbolnăvite, scurtează durata de evoluţie a focarului şi diminuă pierderile.

Boala se consideră stinsă şi carantina se ridică după 21 de zile de la ultimul caz de moarte, sacrificare sau vindecare şi 14 zile de la vaccinarea de necesitate şi dezinfecţia finală.

9.2. ECTIMA CONTAGIOASĂ

(Ectyma Contagiosa Ovium et Caprarum – lat.; *Contagious Ecthyma, Contagious Pustular Dermatitis, Orf* – engl.*)*

Ectima contagioasă (EC) este o boală infectocontagioasă a oilor şi caprelor, cu evoluţie acută, produsă de un virus epiteliotrop, caracterizată clinic prin erupţie veziculo-pustuloasă, cu localizări predominant bucale, podale, genitale, mamare şi oculare.

Istoric, răspândire, importanţă

EC a fost semnalată ca entitate morbidă încă la sfârşitul secolului al XVIII-lea, în Germania, dar natura virotică a agentului etiologic a fost precizată numai în anul 1923 de către **Aynard**, care a descris-o sub numele de **Chancre du mouton**.

În ţara noastră a fost semnalată de **Riegler** în anul 1935 lângă Bucureşti (16), dar se pare că ciobanii o cunoşteau mai demult (61). Studii asupra acestei boli au fost făcute în ţara noastră de **Grigore** (16), **Verdeş şi col** (61, 62), **Ivana Filea** (12) şi alţii. Crescătorii de oi din ţara noastră cunosc această boală şi sub numele de **„caş la gură”**.

În prezent EC este semnalată pe toate continentele, dar cu incidenţă mai mare în Australia şi Noua Zeelandă. În Europa este mai frecventă în Franţa, Norvegia şi Grecia, în celelalte ţări, inclusiv în ţara noastră, înregistrându-se numai ca focare izolate.

Dependent de vârstă, gradul de receptivitate şi sezonul în care apare, EC poate să producă pierderi, mai însemnate sau mai reduse, fie prin mortalitate la tineret, fie ca urmare a complicaţiilor care pot succede infecţiei cu virusul EC, la toate vârstele. Pierderile prin mortalitate, la tineret, sunt de regulă în jurul a 6-7%, dar pot fi şi de 50-60% (16).

EC are şi o importanţă sanitară, fiind considerată o boală profesională, chiar dacă incidenţa bolii la persoanele expuse nu este prea mare (30).

Etiologie

Agentul etiologic al EC este un virus epiteliotrop, care conţine ADN şi este încadrat în fam. *Poxviridae*, genul *Parapoxvirus*, sub numele de *Orf virus* sau *Contagious ecthyma virus*, având dimensiuni de 158 x 252 nm şi morfologie asemănătoare virusului vaccinal.

Ca şi virusurile variolice, determină formarea de incluzii intracitoplasmatice în celulele în care se multiplică, dar spre deosebire de acestea, nu este hemaglutinant (37).

Se cultivă pe monostrat de celule renale de miel, precum şi pe culturi de celule epiteliale sau fibroblaste de embrion bovin, pe care produce şi efect citopatic caracteristic, cu prezenţa de incluzii perinucleare.

În mediu umed este destul de rezistent la acţiunea factorilor fizici şi chimici nocivi: la temperaturi de 58-60°C este distrus în 30 min., iar la 64°C în 5 min. În stare uscată însă, este deosebit de rezistent, atât la temperaturile ridicate (10 min. la 100°C), cât şi la temperaturi scăzute. Poate rămâne virulent în crustele descuamate din interiorul adăposturilor, de la un an la altul (9) dar, pe păşuni sub acţiunea luminii solare directe, persistenţa virusului este limitată la câteva luni. La temperatura camerei, în cruste, poate să reziste chiar până la 15 ani, dar, în condiţii obişnuite de mediu îşi pierde virulenţa după 1-2 luni (37).

Este sensibil la acţiunea hidroxidului de sodiu 2-4%, a laptelui de var 10-20%, a formolului, mertiolatului, creolinei, apei oxigenate şi alcoolului, dar nu şi a eterului şi cloroformului. Glicerina îl conservă.

Este înrudit antigenic cu virusurile variolice şi cu alte virusuri din fam. *Poxviridae*, dar nu pare să prezinte pluralitate antigenică.

Dintre animalele de laborator, la infecţia experimentală cel mai receptiv este iepurele.

Caractere epidemiologice

În condiţii naturale, cele mai receptive sunt oile şi caprele domestice, dar boala a fost semnalată şi la diverse specii de rumegătoare sălbatice (capre şi căprioare sălbatice, reni, cămile, s.a.) şi chiar la câini. Omul este receptiv, deşi cazurile de îmbolnăvire sunt destul de rare (9, 24). Îmbolnăvind de regulă muncitorii din ferme, abatoare, industria prelucrătoare a produselor provenite de la speciile receptive, precum şi veterinarii, EC poate fi considerată deci ca boală profesională (9).

Animalele tinere sunt mai receptive decât cele adulte şi fac forme mai grave de boală. De asemenea, animalele din rase ameliorate şi cele cu stare proastă de întreţinere sunt mai receptive (16).

Virusul este conţinut în concentraţie mai mare în lichidul vezicular şi în crustele care se descuamează şi care constituie, de fapt, principala sursă de infecţie pentru animalele sănătoase. Inconstant şi în cantităţi mai reduse, virusul se poate găsi în jetaj, secreţiile lacrimale şi creier, dar nu şi în salivă, lapte, fecale sau urină.

Datorită rezistenţei deosebite a virusului în condiţii de uscăciune, EC apare mai ales de primăvara până toamna, cu o incidenţă mai mare în sezoanele secetoase, cu mult praf (16), dar poate să apară în orice anotimp. Are o evoluţie mai gravă în focarele noi şi mai benignă în efectivele în care a mai evoluat şi în anii precedenţi.

EC este de regulă o boală de tip endemic, cu morbiditate variabilă, dar au fost descrise şi evoluţii cu caracter epidemic.

Căi de infecţie şi patogeneză

Căile de infecţie sunt reprezentate de piele şi mucoase. După unii autori acestea ar trebui să prezinte unele leziuni pentru a putea fi traversate de virus (9).

Transmiterea se face prin contact direct sau prin intermediul adăposturilor sau terenurilor contaminate cu cruste virulente. La poarta de intrare virusul se multiplică în celulele epiteliale care proliferează, suferă un proces de degenerare balonizantă şi apoi de liză. În patogeneza leziunilor cutanate din EC se succed aceleaşi faze ca în exantemul variolic, dar mult mai rapid, astfel că, ceea ce frapează la examenul clinic este prezenţa unor leziuni pustulo-crustoase. Din veziculo-pustule lichidul virulent se revarsă pe tegumentul limitrof pe care îl infectează, leziunea extinzându-se prin continuitate, până la instalarea imunităţii. În EC complicaţiile locale prin infecţii secundare bacteriene sunt un fenomen constant.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 6-8 zile.

La miei, evoluția bolii este uneori foarte gravă, **supraacută**, cu alterarea stării generale şi edemul botului, urmate de o erupție veziculo-pustuloasă confluentă şi masivă, pe buze şi mucoasa bucală, cu adenopatie regională. Uneori, din cauza extinderii leziunilor pe mucoasa respiratorie şi digestivă, apar simptome de bronhopneumonie sau enterită, cu sfârşit letal în 36-40 ore. De obicei însă, evoluția EC este **acută** sau **subacută**, cu localizări bucale, peribucale şi în mai mică măsură podale, mamare sau oculare, fără afectarea stării generale. La un animal poate să apară o singură localizare sau mai multe localizări, simultan, în diverse combinații.

În formele benigne, erupția apare de regulă numai peribucal, pe tegumentul buzelor–mai abundent la comisuri - pe bot şi pe aripile nărilor.

Erupția debutează cu faza de maculă, urmată de formarea de papule de mici dimensiuni şi apoi de vezicule. Lichidul vezicular se infectează cu bacterii pe măsură ce se formează, luând aspect purulent. În scurt timp leziunile se acoperă cu cruste groase de culoare brun-negricioasă, sub care se produc proliferări epiteliale ce vor determina reliefarea exantemului. Obişnuit, crustele uscate cad, cicatrizarea producându-se în răstimp de 3-4 săptămâni dar, alteori, se produc complicații mai grave, soldate cu apariția de cruste abundente extinse pe față, urechi, periocular, cu necroza țesuturilor subiacente şi formarea de ulcere sângerânde. Când apar asemenea forme grave de boală, mortalitatea poate fi însemnată.

Mai cu seamă la tineret, leziunile peribucale se pot extinde şi în cavitatea bucală, mai frecvent pe fața internă a buzelor şi pe gingii, unde se pot surprinde papule albicioase ce se transformă în veziculo-pustule înconjurate de o zonă hiperemică. Pe locul acestora, după spargere, rămân eroziuni sau ulcere, acoperite de depozite pultacee cu miros fetid. Leziunile bucale determină jenă în prehensiune, în masticație şi deglutiție, din care cauză consumul de furaje scade şi animalele slăbesc. Rareori leziunile se extind şi în alte segmente ale tubului digestiv şi în aparatul respirator (9).

Localizarea podală poate fi asociată localizării labiale dar poate fi şi unica formă de manifestare a bolii. În ultimul caz diferențierea de pododermatita infecțioasă a oilor este dificilă, manifestările fiind destul de asemănătoare. La debut, extremitățile membrelor sunt calde şi tumefiate, apoi apare exantemul veziculo-pustulos localizat interdigital sau pericoronarian care, în urma complicațiilor cu *Fusobacterium necrophorum* şi alți germeni ubicvitari se poate continua cu inflamația supurativă şi necroza țesuturilor profunde, soldată cu dezongulări.

La animalele lactante, erupția se poate localiza pe tegumentul mamar, în special pe mameloane, putându-se solda cu mamită. Sursa de infecție în astfel de cazuri se presupune că este reprezentată de mieii/iezii bolnavi care sug de la mame sănătoase (9). Burriel, citat de Concha-Bermejillo (9) a descris un focar de mamită a oilor produsă de *Manheimia (Pasteurella) haemolytica*, în care factorul predispozant l-a constituit infecția cu virusul EC. Foarte rar, leziunile se localizează pe organele genitale sau afectează sfera oculară, producând conjunctivite, keratite, panoftalmii.

A fost descrisă şi o **formă atipică** de EC, cu evoluție gravă şi localizări predominante pe membre, fără tendință de vindecare spontană, produsă de un poxvirus atipic, încă necaracterizat (41).

La om erupția apare de obicei pe mâini, față, urechi şi numai rareori se generalizează, dar după o evoluție de 4 -6 săptămâni se termină de obicei prin vindecare (9).

Tabloul morfopatologic

La autopsie, în afară de erupțiile tegumentare descrise la tabloul clinic se mai pot constata uneori şi alte leziuni, care nu sunt altceva decât rezultatul unor complicații ale EC, ca: stomatita difteroidă, leziuni ulceronecrotice în prestomace, stomac glandular şi intestin, necroze hepatice, adenite.

La examenul microscopic, leziunile de EC se caracterizează în principal prin: proliferarea puternică, degenerarea vasculară, apoi necroza celulelor din stratul spinos şi granular cu formarea de microvezicule care, în urma suprainfecțiilor bacteriene devin microabcese, localizate epi– şi mai puțin intradermal (9). Dermul este hiperemiat şi infiltrat cu celule mononucleare în prima fază şi cu polimorfonucleare mai târziu (24). În faza de

pustulizare, predomină infiltrația cu polimorfonucleare (1).

În citoplasma celulelor infectate cu virusul EC se formează incluzii eozinofile cu diametrul de 4-8 nm care persistă 3-4 săptămâni. Faza de crustă apare prin desicarea țesuturilor afectate şi este reprezentată de un amestec de celule epiteliale keratinizate, fibrină, resturi de elemente figurate şi bacterii (24). Crustele aderă ferm de straturile subiacente şi nu pot fi îndepărtate fără a lăsa leziuni sângerânde.

Proliferarea intensă a celulelor epiteliale este caracterizată şi printr-un proces de keratinizare parțială care, împreună cu leziunile inflamatorii din derm, explică îngroşarea pronunțată a leziunilor eruptive din EC (24).

Diagnostic

În mod obişnuit, diagnosticul se stabileşte cu uşurință prin examen clinic, pe baza aspectului şi locului de elecție al erupției.

Diagnosticul diferențial vizează: *variola*, în care erupția este mai extinsă, are alt caracter şi evoluția este mult mai gravă, *febra aftoasă*, care afectează mai multe specii, este mult mai difuzibilă, iar erupția este caracterizată prin prezența de afte şi eroziuni, *pododermatita infecțioasă a oilor*, care are localizări exclusiv podale, dar fără exantem, *necrobaciloza mieilor*, cu care probabil că se aseamănă cel mai mult, dar de care se şi deosebeşte prin faptul că în necrobaciloză leziunile au caracter pronunțat difteroid, cu localizare predominantă pe mucoasa bucală, nu peribucal, şi prin generalizarea frecventă a leziunilor sub forma aşa–numitei necrobaciloze viscerale.

Diagnosticul diferențial mai trebuie să aibă în vedere *dermatofiloza* şi *dermatita stafilococică*.

Există şi evoluții atipice, în care este necesară confirmarea diagnosticului clinic prin metode de laborator. Între acestea, de mare valoare este examenul histologic, care urmăreşte atât caracterizarea leziunilor survenite în straturile epiteliale şi dermice, cât şi evidențierea incluziilor intracitoplasmatice. De mare ajutor pentru confirmarea diagnosticului poate fi şi evidențierea particulelor virale prin microscopie electronică (24). Prelevarea crustelor pentru evidențierea virusului la microscopul electronic, prin colorație negativă, cu morfologia lui caracteristică, trebuie să se facă în fazele incipiente ale bolii (9).

Transmiterea experimentală la un miel susceptibil, prin badijonarea tegumentului scarificat, cu o suspensie de triturat de cruste suspecte, este o metodă simplă, rapidă şi valoroasă, care în general, este nepericuloasă pentru miel, dacă se alege un alt loc pentru inoculare decât zonele de elecție ale virusului în cazul infecției naturale, cum ar fi de exemplu fața internă a coapsei. Erupția tipică papulo–pustuloasă va apare, în cazurile pozitive, după 4–6 zile.

La unele teste serologice, ca RFC, SN, seroprecipitarea în gel de agar şi ELISA se poate de asemenea apela, cu rezultate bune, dacă există disponibili reagenții necesari.

Tratament

Nu a fost recomandat încă un tratament etiologic pentru animale. La om s-au obținut rezultate bune prin aplicații locale de cremă cidofovir – o substanță cu acțiune antivirală (13). Încercarea de îndepărtare a crustelor cutanate poate cauza mai mult rău decât bine. Tratamentul chirurgical al leziunilor externe duce mai degrabă la agravarea leziunilor şi întârzierea vindecării, fapt observat şi în cazul EC la oameni (2). În cazul localizării masive a leziunilor pe mucoasa bucală, este utilă acordarea asistenței veterinare prin alimentarea artificială, la biberon, şi badijonarea leziunilor bucale, eventual uşor raclate, cu substanțe antiseptice (tinctură de iod glicerinată 50%, albastru de metilen etc.), eventual cu antibiotice (9).

În timpul suptului la mame, aceste animale sunt jenate de prezența leziunilor pe mucoasa bucală şi din această cauză renunță parțial sau total să se mai alimenteze. Antisepticele aplicate local şi antibioticele aplicate local şi general previn agravarea leziunilor.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia bolii se face în primul rând prin măsuri generale, nespecifice. Se evită achiziționarea de animale din turme în care au fost înregistrate în ultimul timp cazuri de EC, precum şi utilizarea păşunilor şi a altor locuri pe unde au circulat acestea în ultimul timp.

În turmele îmbolnăvite se recomandă izolarea animalelor bolnave şi tratarea locală a animalelor cu forme mai grave de boală.

Până nu demult nu au existat vaccinuri omologate pentru profilaxia specifică a EC. Se putea face numai o virulizare a animalelor sănătoase. Pentru acestea se suspensiona în glicerină un praf de cruste, recoltate de la oile bolnave cu forme benigne din efectivul care urma să fie vaccinat, cu care se badijona o porțiune mică de piele scarificată fie pe fața internă a pavilionului urechii fie în spatele cotului sau al coapsei. La locul de inoculare se produce un exantem benign, fără tendință de generalizare, care denotă instalarea imunității.

Un astfel de „vaccin" nu poate fi recomandat în scop pur preventiv, în efective libere de EC, deşi, anumiți autori, ca Watt şi alții cit. de (24), au recomandat asemenea procedee şi în efectivele indemne, dar numai în cele amenințate iminent cu contaminarea, cum sunt cele cu circuit deschis, îngrăşătoriile, şi numai în perioadele anului de risc maxim, deoarece animalele astfel virulizate – operațiune pe care Verdeş şi col. (61) o numesc ectimizare – devin surse de infecție pentru animalele nevaccinate, contribuind astfel la menținerea şi difuzarea infecției în teritoriu.

După 1988 Institutul Pasteur Bucureşti a pus în circulație un vaccin contra EC liofilizat (Ectivac) preparat dintr-o tulpină (P_{83}) parțial atenuată prin pasaje seriate pe culturi de celule renale de viței, dar care se aplică în acelaşi fel şi cu aceleaşi restricții ca în cazul virulizării: badijonarea pielii scarificate la oile sănătoase din efectivele infectate. Rezultatul vaccinării oilor cu acest vaccin este considerat de Verdeş şi col. (62) ca relativ bun, progenii obținuți din mame vaccinate beneficiind, de asemenea, de o imunitate dobândită pasiv, cu o durată de 2-3 luni. Buddle, citat în Hagan (53) consideră că vaccinurile preparate din tulpini atenuate dau, în general, rezultate puțin satisfăcătoare în timp, dar Concha-Bermejillo şi col. (9) apreciază acest tip de vaccinuri ca fiind în general eficiente, capabile să asigure protecție ca urmare a vaccinării inițial a întregului efectiv, iar apoi numai a tineretului an–curent şi a animalelor nou-achiziționate, însă cu restricția că efectivul vaccinat va trebui ferit de contactul cu efective indemne, pe care le-ar putea îmbolnăvii, deoarece la acestea din urmă infecția s-ar putea realiza prin porțile de intrare cele mai propice infecției naturale cu virusul EC

În SUA se recomandă vaccinarea ovinelor şi caprinelor gestante din efectivele amenințate, cu 1-2 luni antepartum, a sugarilor în momentul înțărcării şi a animalelor nou-achiziționate (18).

Pyd (35) a constatat că nu din toate tulpinile izolate din focare de boală se pot prepara vaccinuri contra EC, prin adaptarea virusului pe culturi celulare, dar că vaccinurile preparate din anumite tulpini adaptate la culturi celulare dau rezultate mai bune în imunoprofilaxia EC decât cele obținute prin metoda tradițională folosită în Australia, ca şi în toată lumea de altfel, de utilizare a trituratului de cruste recoltate de la animale cu forme mai uşoare de boală.

9.3. **PSEUDOVARIOLA TAURINELOR**

(Paravaccinia – lat.*; Pseudocowpox, Milker's Nodules* – engl.*)*

Pseudovariola taurinelor (PT), cunoscută şi sub denumirea de **nodulii mulgătorilor** a fost pentru prima dată descrisă în literatură în 1799 (23). Este o boală eruptivă întâlnită la taurine şi la oameni, care se aseamănă întru câtva clinic cu variola bovină, fiind însă produsă de un virus diferit de virusul variolei bovine (VVB) şi de virusul vaccinal.

Se pare că este larg răspândită în lume, dar date certe în legătură cu aceasta nu există în literatură, deoarece nu este o boală declarabilă.

Importanța economică a bolii nu este mare, deoarece, în absența complicațiilor, se termină de obicei prin vindecare în decurs de 4-5 săptămâni, chiar în absența oricărui tratament, atât la animale cât şi la om (11). Totuşi, prezența bolii într-un efectiv este supărătoare şi reclamă măsuri de combatere. Vacile afectate evită mulsul şi se poate ajunge la mamite prin retenție lactată sau prin complicarea leziunilor cutanate.

Etiologie

Agentul etiologic al PT este un virus din fam. *Poxviridae*, genul *Parapoxvirus* (39), diferit antigenic de VVB dar apropiat antigenic de **virusul ectimei contagioase** şi mai ales de **virusul stomatitei papuloase a bovinelor** (35). Părerea că virusul stomatitei papuloase a bovinelor şi virusul PT ar fi identice nu a fost confirmată de investigaţiile mai recente, deşi leziunile date la om de cele două virusuri sunt identice (23).

Este un virus ADN de formă cilindrică, şi dimensiuni de 140/310 nm (23), care se poate cultiva pe culturi de celule renale de bovine, pe care produce şi efect citopatic.

Nu este patogen pentru animalele de laborator.

Caractere epidemiologice

Deocamdată, în afară de taurine şi om, PT nu a mai fost semnalată şi la alte specii.

La vacile lactante PT este cea mai frecventă, răspândită cu mâinile mulgătorilor, cu maşinile de muls şi, probabil de către viţei. Afectează un procent foarte variabil de vaci lactante, care poate ajunge până la 30%, dar care numai foarte rar afectează vacile aflate în repaus mamar, viţelele, junincile sau masculii. Cu alte cuvinte, PT nu prea apare la taurinele aflate sub vârsta de 2 ani. Apariţia PT nu pare a fi legată de sezon, apărând în tot cursul anului. Majoritatea cazurilor de îmbolnăvire a vacilor apar în primele 2-3 săptămâni după fătare. Difuzarea în efectiv se face lent dar continuu, astfel că, permanent pot fi depistate câteva vaci afectate, ceea ce înseamnă că are de regulă incidenţă scăzută, dar prevalenţa pe durata unui an este ridicată. Vacile care au făcut PT o dată se pot îmbolnăvii din nou la lactaţia următoare.

PT este deci o zoonoză profesională.

Tabloul anatomoclinic

Fără alte semne preliminare, leziunile se instalează pe pielea ugerului, în special pe mameloane. În prima fază se constată apariţia unor formaţiuni eritematoase, însoţite de edem şi sensibilitate locală. Pe locurile respective se formează papule bine dezvoltate, vezicule care se pustulizează şi apoi se acoperă cu cruste groase sub care, de cele mai multe ori, are loc vindecarea în câteva zile. Adesea, în locul leziunii eruptive rămâne un mic granulom persistent, înconjurat de o formaţiune scvamoasă circulară sau semicirculară. Din cauza formaţiunilor proliferative uneori persistente care se formează sub cruste, pseudovariola se mai numeşte şi „nodulii mulgătorilor". La om leziunile apar de regulă pe mâini, pe degete, dar se pot extinde şi pe membrele inferioare sau pe alte părţi ale corpului, sunt moderat pruriginoase, dar fără adenopatie (11).

Ca şi virusurile variolice, virusul PT produce incluzii intracitoplasmatice, evidenţiabile la examenul histologic al leziunilor eruptive, aflate în fazele incipiente.

Diagnostic

Trebuie făcut ***diagnostic diferenţial*** faţă de *variola vacilor (cowpox), mamilita ulcerativă, febra aftoasă, stomatita veziculoasă* şi *diverse leziuni traumatice*.

Confirmarea diagnosticului se poate face prin examen de laborator. Cele mai la îndemână teste de laborator sunt: examenul histologic, examenul electronomicroscopic şi examenul virusologic, respectiv izolarea virusului pe culturi celulare. În toate cazurile este necesară prelevarea de cruste, lichid de vezicule sau de fragmente biopsice de tegument lezionat aflat într-o fază mai incipientă, eventual decupate cu electrocauterul.

În secţiuni histologice, colorate prin metoda HE, se pot pune în evidenţă modificări de arhitectonică asemănătoare celor întâlnite în variolă, dar şi incluzii intracitoplasmatice.

La examenul EM se evidenţiază virusul, cu morfologia caracteristică.

Tratament

Aplicarea locală de unguente cu antiseptice, emoliente şi eventual astringente favorizează vindecarea rapidă a leziunilor.

Profilaxie

Prevenirea introducerii bolii într-un efectiv se face în primul rând prin controlul clinic atent al animalelor nou-achiziţionate.

Prevenirea difuzării bolii în cadrul efectivului prin măsuri de igienă a mulsului dă rezultate inconstante dar se justifică şi prin faptul că în acest fel se limitează şi transmiterea bolii la om,

la care, deşi nu este gravă sau dureroasă, este pruriginoasă şi neplăcută. Pe lângă aceasta, este de notat că mulgătorii fără leziuni transmit virusul în mod pasiv, mecanic, pe câtă vreme mulgătorii cu leziuni devin transmiţători activi, de virus multiplicat. Pentru dezinfecţia mamelelor se recomandă în primul rând iodoforii. Când PT este diagnosticată într-un efectiv se recomandă izolarea şi tratarea vacilor bolnave, mulgerea lor la urmă şi aplicarea cu strictețe a regulilor de igienă a mulsului.

Nu au fost realizate produse imunobiologice.

9.4. DERMATITA NODULARĂ VIRALĂ

(Dermatitis Nodularis – lat.; *Lumpy Skin Disease* – engl.; *Dermatose Nodulaire des Bovides* – fr.*)*

Dermatita nodulară virală (DNV) este o boală infecţioasă specifică bovinelor, caracterizată prin febră, erupţie cutanată şi limfadenită, cu evoluţie în general benignă la animalele adulte, dar gravă la tineret.

Istoric

DNV a fost descrisă pentru prima dată de **McDonald şi Morris** în sudul Africii, în anul 1931, sub numele de **pseudourticarie**. În anul 1945 **Le Roux** a descris-o sub numele de **lumpy skin disease** (boala nodulară a pielii).

În legătură cu numele bolii, de-a lungul timpului s-au manifestat serioase neconcordanţe în literatura de specialitate din diverse ţări, ceea ce a creat posibilitatea unor confuzii.

În literatura de specialitate de limbă franceză această boală a fost şi este cunoscută sub numele de **dermatose nodulaire contagieuse** sau **dermatose nodulaire des bovides** sau **maladie nodulaire cutanee des bovides** (57). În literatura de limbă germană a fost denumită iniţial **knopvelsiekte** sau **hautknotenkrankheit** (38), dar apoi s-a adoptat denumirea englezească a bolii de **lumpy skin disease** (3).

În literatura de specialitate din limba română a fost descrisă când sub numele de **dermatita nodulară** (4, 13) sau de **dermatoza nodulară contagioasă** (70), sub influenţa literaturii franceze, când sub numele de **dermatita nodulară virală** (32, 60), într-o traducere aproximativă a denumirii din limba engleză, în încercarea de a evita confuzia cu boala descrisă sub numele de **dermatita nodulară** (27) cu etiologie probabil micobacteriană.

Având în vedere că în prezent această boală este cunoscută aproape pretutindeni în lume sub numele de **lumpy skin disease**, inclusiv în toate documentele tehnice ale OIE, dar şi posibilitatea confuziei cu dermatitele de alte etiologii, probabil că ar fi preferabilă denumirea adoptată în titlul acestei prezentări, dacă nu chiar adoptarea denumirii din limba engleză, ca atare, aşa cum o găsim şi în literatura germană.

Răspândire şi importanţă

Multă vreme cantonată în câteva ţări din sudul Africii, DNV este astăzi extinsă spre nord, până la nisipurile sahariene, exceptând doar câteva ţări africane. Cele mai recente ţări afectate de DNV au fost Kuweitul, în 1986, Egiptul în 1988, Israelul în 1989, Mauratius, Mozambic şi Senegal în 2001, unele dintre acestea redevenind apoi indemne, ca urmare a măsurilor drastice de combatere care au fost întreprinse (20, 71).

DNV este considerată una dintre cele mai importante boli infecţioase ale animalelor, aflată permanent sub observaţia OIE, care a inclus-o în Lista A, printre cele mai atent supravegheate 15 boli ale animalelor.

Prezenţa bolii într-un efectiv determină pierderi economice concretizate în principal prin mortalitate la tineret, pierdere în greutate, scăderea producţiei de lapte, deprecierea pieilor, predispunerea la alte îmbolnăviri, infertilitate, avorturi etc.

Etiologie

Agentul etiologic al DNV este un virus din fam. *Poxviridae*, genul *Capripoxvirus*. Prototipul virusurilor recunoscute ca agenţi etiologici ai DNV sunt virusurile de tip Neethling. Acestea sunt virusuri de dimensiuni mari, de 170-260/300-450 nm, care se cultivă pe membrana corioalantoidă a embrionilor de găină sau pe diferite tipuri de culturi celulare, producând efect citopatic şi incluzii intracitoplasmatice oxifile. Nu prezintă pluraritate antigenică şi sunt foarte strâns înrudite antigenic cu **virusul variolei ovine**, de care nici nu pot fi deosebite prin testele serologice obişnuite (20).

Sunt virusuri foarte rezistente la acţiunea agenţilor fizici şi chimici. Temperatura de 55°C le distruge în două ore, iar cea de 65°C în 30 min. Mediul intens alcalin sau intens acid le distruge. De asemenea, le distruge formolul 1%, eterul 20%, fenolul 2% şi unii detergenţi (71). Au o rezistenţă remarcabilă în mediul ambiant. În ţesuturile cutanate necrozate şi uscate rezistă cel puţin 33 de zile (20).

Inoculate experimental la bovine, virusurile de tip Neethling produc leziuni cutanate nodulare, fără tendință de generalizare, care se elimină în timp.

Caractere epidemiologice

Sunt receptive la infecția naturală taurinele, zebu şi bubalinele domestice. Antilopele *Oryx* şi *Impala* sunt sensibile la infecția experimentală dar rolul lor, ca şi al altor biongulate, în epidemiologia bolii, ca posibil rezervor de virus, nu a fost demonstrat. Cert este că nu au fost înregistrate cazuri clinice la aceste specii în decursul epidemiilor care au afectat taurinele (20). Omul nu este receptiv.

Cele mai sensibile sunt rasele cu constituție fină, femelele lactante şi tineretul, în special exemplarele subnutrite.

Sursele de infecție şi căile de transmitere sunt numai parțial cunoscute. Un anumit consens există în recunoaşterea rolului de agenți transmițători unor specii de insecte hematofage. Dar boala apare şi în celelalte sezoane, când acestea lipsesc şi când transmiterea se face, probabil, prin intermediul surselor secundare de infecție, contaminate cu salivă, cruste, secreții, sau alte materiale virulente provenite de la animalele bolnave. Nu a fost identificat un anumit vector animat, de prezența căruia să fie legată apariția şi difuzarea bolii, dar, pe baza observațiilor epidemiologice, un posibil rol mai însemnat se atribuie unor specii de țânțari, din genurile *Culex* şi *Aedes* şi de muşte, din genurile *Stomoxys* şi *Biomyia*. Tot pe baza unor asemenea observații se consideră că, contactul direct dintre animale joacă un rol minor în difuzarea bolii (20, 71).

Au existat focare de DNV în care sursa de infecție nu a putut fi deloc identificată.

Dinamica epidemiilor de DNV este variabilă. Uneori evoluează ca o veritabilă epidemie, cu mare putere de difuzare, alteori însă difuzează lent, cu îmbolnăviri sporadice.

Tabloul clinic

Perioada de incubație este de 1-5 săptămâni în infecția naturală şi de 1-3 săptămâni în cazul infecției experimentale.

Tabloul clinic al bolii variază între evoluții inaparente şi evoluții foarte grave, cu mers **acut, subacut** sau **cronic**.

La debutul bolii se instalează febra, anorexia, salivația şi jetajul, la care se adaugă, după 48 de ore, erupția cutanată nodulară pe bot, gât, periocular, piept, coapse ca şi pe restul corpului, dar şi pe mucoasa nazală şi bucală. Nodulii sunt dureroşi, duri la palpare, circumscrişi, cu diametrul de 0,2-5 cm, situați profund în grosimea pielii şi extinzându-se până în derm, țesutul subcutanat şi chiar până în muşchi, iar pe secțiune sunt slăninoşi, de culoare gălbuie. Apariția nodulilor este însoțită de regulă de o limfonodită regională pronunțată şi persistentă.

Adesea nodulii se necrozează şi conținutul lor se elimină în timp de 7-8 zile, lăsând în loc leziuni crateriforme, care se vindecă în timp de 20-90 de zile.

Leziunile se vindecă, formându-se cicatrici persistente. La animalele adulte terminarea bolii este vindecarea, în aproape toate cazurile, mortalitatea nedepăşind 1-2% dar, la tineret, evoluția este mai gravă, uneori chiar foarte gravă. Au fost observate focare în care s-a înregistrat o frecvență foarte ridicată a cazurilor cu evoluție malignă, cu erupție masivă atât pe piele cât şi pe mucoase, cu edeme subcutanate întinse şi cu complicații secundare bacteriene, în care mortalitatea a atins 75% din animalele îmbolnăvite. În astfel de cazuri se pot înregistra şi alte manifestări ca: şchiopături, din cauza inflamației tendoanelor, sinoviilor şi tecilor vaginale, sau a edemelor articulare, precum şi mamite, avorturi, endometrite postavortive, sterilitate, diverse manifestări aleatorii cauzate de infecțiile secundare. În astfel de cazuri cu evoluție gravă, dacă nu survine moartea, vindecarea se produce anevoie, în răstimp de 2-6 luni, leziunile mai pot fi finalizate timp de încă unu sau doi ani (20).

Diagnostic

În zonele endemice de DNV diagnosticul se stabileşte clinic, de către practicieni, dar dacă suspiciunea de DNV apare într-o țară indemnă, diagnosticul trebuie confirmat cu certitudine prin examen de laborator, în care scop se execută: examenul histologic al țesutului lezionat şi izolarea şi identificarea virusului.

Atât pentru examenul histologic, cât şi pentru examenul virusologic, se prelevează prin biopsie fragmente de ţesut din leziuni cutanate nodulare recente. Modul de prelevare, mediul de transport şi condiţiile de temperatură şi pH care trebuie asigurate sunt în detaliu precizate în manualul de standarde pentru teste de diagnostic şi vaccinuri al OIE (69).

Examenul histologic evidenţiază leziunile microscopice caracteristice şi prezenţa incluziilor intracitoplasmatice.

Izolarea primară a virusului se poate face cel mai bine pe culturi testiculare de miel de diverse rase dar, în mod deosebit se pretează rasele europene specializate pentru producţia de lână (69). Aproximativ în ordinea descrescândă a sensibilităţii, izolarea virusului DNV se mai poate face pe culturi de celule testiculare de bovine, culturi de celule renale de ovine sau bovine.

Pe culturi celulare virusul DNV produce efect citopatic în termen de 2-10 zile, ceea ce permite identificarea virusului prin seroneutralizare.

După ce a fost izolat pe culturi celulare, virusul DNV poate fi cultivat şi pe MCA a embrionilor de găină în vârstă de 7-9 zile. Multiplicarea virusului pe MCA poate fi demonstrată prin IF, electronomicroscopic sau în secţiuni histologice colorate prin metoda cu hematoxilină-eozină, care relevă prezenţa incluziilor acidofile dispuse intracitoplasmatic.

Diagnosticul de DNV poate fi stabilit şi prin evidenţierea prezenţei virusului în citoplasma celulelor din nodulii cutanaţi cu ajutorul reacţiei de imunofluorescenţă directă.

Statusul imunolgic al unui efectiv privind DNV poate fi controlat fie prin reacţia de seroneutralizare a virusului pe culturi celulare, fie prin reacţia de imunofluorescenţă indirectă.

Diagnosticul diferenţial în DNV trebuie să aibă în vedere în primul rând *telita ulcerativă herpetică cu virus herpetic de tip 2 (Allerton), dermatita nodulară* şi *farcinul bovin* (ambele cu etiologie bacteriană) şi *hipodermoza*. Virusurile de tip Allerton au fost cândva suspicionate de unii că ar contribui chiar la etiologia DNV, alături de virusurile Neethling, dar ulterior s-a convenit că virusurile herpetice de tip Allerton produc o afecţiune doar asemănătoare cu DNV, numită pseudo–lumpy skin disease, care se deosebeşte în principal, prin faptul că nodulii cutanaţi nu au tendinţă de eliminare în timp.

Profilaxie

Pentru prevenirea apariţiei bolii, legislaţia sanitar veterinară a majorităţii ţărilor indemne de DNV prevede interdicţia importului de taurine, carne şi piei de taurine din ţările în care DNV există. OIE a inclus DNV pe lista A la poziţia A_7, în rândul celor 16 boli infecţioase ale animalelor a căror prezenţă în teritoriu este monitorizată prin raportări permanente, iar Legea Sanitară Veterinară 60/1974 o consideră o boală supusă declarării oficiale obligatorii şi carantinării de gradul I.

În caz de apariţie confirmată a bolii, bovinele bolnave şi cele suspecte de contaminare se lichidează în condiţii speciale de supraveghere sanitară veterinară şi prevenire a difuzării bolii.

În ţările în care DNV este endemică nu se merge pe asemenea măsuri radicale, deoarece acestea s-ar putea dovedi inutile, implicând costuri suplimentare nejustificate, pe fondul existenţei unui rezervor natural de virus încă insuficient cunoscut şi controlat, care poate determina în orice moment reapariţia bolii.

De-a lungul timpului, în aceste ţări au fost utilizate mai multe tipuri de vaccinuri, preparate după diverse formule, rezultatele cele mai bune fiind obţinute cu vaccinurile preparate din tulpini de tip Neethling atenuate prin pasaje succesive pe culturi celulare sau pe culturi celulare şi ouă embrionate. În lipsa acestora se foloseşte uneori un vaccin contra variolei ovine, care produce un anumit grad de imunitate încrucişată contra DNV.

În ţările în care DNV este endemică se aplică măsuri complexe de combatere, care includ vaccinarea bovinelor sănătoase, sacrificarea sau tratarea animalelor bolnave cu antibiotice, pentru diminuarea pierderilor cauzate de infecţiile secundare, aspersarea de substanţe insecticide pentru distrugerea agenţilor transmiţători, dezinfecţii, limitarea mişcării animalelor etc. Dintre acestea, dezinsecţiile repetate, de la care s-ar putea aştepta cele mai bune rezultate, au inconvenientul că distrug nu numai ţânţarii implicaţi în transmiterea DNV, dar şi o mare varietate de alte artropode, în special insecte, determinând astfel grave dezechilibre ecologice.

9.5. STOMATITA PAPULOASĂ A BOVINELOR
(Bovine Papular Stomatitis – engl.*)*

Stomatita papuloasă a bovinelor (SPB) este o boală infecţioasă benignă a bovinelor, caracterizată prin prezenţa de leziuni proliferative, erozive sau ulcerative la nivelul cavităţii bucale.

Este foarte răspândită în Europa, şi în general în toată lumea, inclusiv în ţara noastră, dar fără să i se acorde prea mare atenţie datorită benignităţii sale, nefiind cauzatoare de pierderi economice evidente. De cele mai multe ori trece chiar neobservată, animalele afectate prezentând o stare generală normală. Se apreciază, totuşi, că leziunile bucale pot fi porţi de intrare pentru alţi germeni patogeni, stând astfel, indirect, la originea unor pierderi economice cauzate în final de anumiţi germeni oportunişti. SPB mai este importantă şi din cauza confuziilor pe care le poate genera cu alte boli similare. Pe de altă parte, SPB are şi o oarecare importanţă sanitară, omul fiind receptiv.

Etiologie

Natura virală a agentului etiologic al SPB a fost stabilită încă din 1906 de către Ostertag şi Bugge, încadrarea sa alături de virusurile variolice fiind făcută în 1940, de Schaaf şi col.

Încadrarea taxonomică actuală a agentului etiologic al SPB, conform clasificării acceptată de ICTV (72) este în fam. *Poxviridae*, subfam. *Chordopoxvirinae*, genul *Parapoxvirus*, specia *Bovine papular stomatitis virus.*

Morfologic are aspectul caracteristic parapoxvirusurilor, fiind foarte asemănător cu agenţii etiologici ai **ectimei contagioase** şi ai **pseudovariolei bovinelor**, aceste trei virusuri fiind şi foarte strâns înrudite antigenic.

Este un virus epiteliotrop, cultivabil pe culturi celulare testiculare de viţel, pe care produce efect citopatic. În celulele infectate se produc incluzii intracitoplasmatice cu aspect caracteristic: eozinofile la centru şi bazofile la periferie. Nu este cultivabil pe embrioni de găină sau pe culturi de fibroblaste de embrioni.

Caractere epidemiologice

Sunt receptive exclusiv bovinele, în mod deosebit tineretul taurin în vârstă de 2 săptămâni – 2 ani. În efectivele mai mari de taurine îmbracă un caracter endemic trenant sau staţionar. Infecţia se transmite în cadrul efectivului prin contact direct, prin intermediul tetinelor sau al îngrijitorilor şi, probabil, prin intermediul apei şi furajelor contaminate, animalele bolnave fiind eliminatoare de virus, în special odată cu saliva contaminată.

Tabloul clinic

De regulă există o stare de subfebrilitate, care apare după 2-4 zile de incubaţie, dar fără ca aceasta să afecteze starea generală a animalelor, astfel că infecţia trece de obicei neobservată, cu toate că, la un examen atent al cavităţii bucale se pot observa pe buze şi suprafaţa ventrală a limbii mici zone hiperemice, conturate, la nivelul cărora după 1-2 zile apar mici noduli, de culoare galben-cenuşie până la brună, cu dimensiuni de 1-2 mm, din care se dezvoltă papule, cu diametrul de 1-2 cm sau mai mari, proeminente.

Papulele sunt înconjurate de o zonă hiperemică, în timp ce centrul suferă un proces de necroză, se exfoliază şi se acoperă cu o membrană de fibrină care, prin îndepărtare, lasă leziuni cu aspect ulcerativ (26).

Pe toată durata de evoluţie a erupţiei animalele afectate pot prezenta sau nu hipersalivaţie şi o oarecare diminuare a apetitului sau numai a consumului, din cauza jenei în prehensiune şi masticaţie produsă de leziunile bucale (26).

Vindecarea se produce de la sine în 2-4 săptămâni dacă nu survin complicaţii, datorate infecţiilor secundare cu germeni nosocomiali. În unele cazuri durata bolii se prelungeşte, totuşi, la câteva săptămâni sau chiar luni (60).

Foarte rar leziunile se localizează peribucal sau la nivelul mucoasei nazale.

După unii autori, citaţi de Vasiu (60) leziunile s-ar putea localiza şi pe mameloane, esofag sau rumen.

Histologic se pot evidenția: hiperplazia celulelor mucoasei sau epidermei, cu degenerări hidropice, infiltrații histiocitare și incluzii caracteristice intracitoplasmatice în celulele degenerate (60).

De notat că imunitatea postinfecțiaosă este de scurtă durată, din care cauză, după un timp, animalele trecute prin boală se pot reîmbolnăvi (28).

Diagnostic

De cele mai multe ori, diagnosticul SPB se bazează exclusiv pe aspectul clinic și caracterele epidemiologice ale bolii.

Diagnosticul diferențial ar trebui să aibă în vedere:

- *stomatita pseudoaftoasă*, care este foarte asemănătoare cu SPB, practic nedeosebită clinic de SPB, despre care Rosenberger, în ediția din 1970 a „bolilor bovinelor" spunea că, de fapt, este una și aceeași boală cu SPB;
- *febra aftoasă*, mult mai contagiosă și mai gravă, cu prezența de afte cu 3 localizări caracteristice, care afectează mai multe specii;
- *pesta bovină*, boală epidemică majoră, cu tulburări generale grave;
- *febra catarală malignă*, sporadică, foarte gravă, cu manifestări multiple;
- *stomatita veziculoasă*, întâlnită și la alte specii, cu erupție veziculoasă localizată intra- și extrabucal;
- *rinotraheita infecțioasă*, cu localizări frecvente ale leziunilor pe mucoasa nazală și cu tulburări respiratorii;
- *stomatita ulceroasă* (descrisă de Prichard și col. în 1958), insuficient caracterizată etiologic, asemănătoare clinic cu SPB dar de regulă prezentând leziuni cu evoluție mai gravă;
- *stomatita erozivă din România*, descrisă de Jivoin și col. în anul 1961 în partea de vest a României (22) se aseamănă mult, atât cu stomatita papuloasă, cât și cu stomatita ulceroasă și stomatita erozivă descrisă anterior în Africa de Sud, identificarea cu vreuna dintre acestea fiind incertă deoarece autorul nu a putut efectua studii virusologice conclusive. De altfel, Jivoin și col. enumeră stomatita papuloasă și stomatita ulceroasă printre bolile de care stomatita erozivă ar trebui diferențiată.

Cu toate acestea, unii autori pun semnul egal între stomatita papuloasă și stomatita erozivă descrisă de Jivoin, bazându-se numai pe asemănările clinice și epidemiologice.

Principalele caractere ale stomatitei erozive, descrisă de Jivoin și col. (22) sunt: contagiozitate ridicată, cuprinzând 17-100% din viței unui efectiv, în răstimp de 2-16 zile, receptivitatea maximă a vițeilor și tineretului până la vârsta de 3 ani, specificitatea pentru bovine, etiologia probabil virală, prezența de leziuni necrotico-erozive, cu diametrul de 1-2 cm, având aspect circular sau semicircular, pe mucoasa bucală, bot și buze, dar nu pe suprafața dorsală a limbii.

Evoluția este benignă și vindecarea survine spontan în aproape toate cazurile, fără a fi necesară intervenția terapeutică și, de multe ori, fără ca crescătorul să fi sesizat prezența infecției în efectiv. De multe ori SPB a fost descoperită numai cu ocazia examenelor clinice de rutină pentru depistarea precoce a febrei aftoase.

Diagnosticul cert de stomatită papuloasă se poate pune izolând virusul pe culturi celulare și identificându-l cu ajutorul unui ser specific prin seroneutralizare, sau recunoscându-l prin microscopie electronică, în salivă sau în preparate efectuate din fragmente biopsice prelevate de la nivelul leziunilor.

Examenul histopatologic, pentru evidențierea caracterului leziunilor (degenerarea balonizantă) și a incluziilor intracitoplasmatice specifice, ca și infecția experimentală la viței, pot de asemenea să furnizeze informații importante pentru confirmarea diagnosticului.

Prognosticul este favorabil în toate cazurile necomplicate.

Tratament

În general, tratamentul nu este necesar, boala vindecându-se spontan în 4-7 zile, în majoritatea cazurilor (36). Pe durata evoluției focarului este bine să se administreze numai furaje care nu implică lezionare mucoasei bucale. În cazurile cu leziuni bucale mai severe se recomandă spălături bucale cu soluții antiseptice, iar în localizările bucale externe, unguente cu antiseptice.

Profilaxie şi combatere

Examenul clinic al animalelor nou-achiziţionate este util pentru prevenirea introducerii bolii într-un efectiv indemn. Au fost preparate şi utilizate, în alte ţări, şi vaccinuri – vii, atenuate, eficiente din punct de vedere medical, dar utilizarea lor în practică este problematică din punct de vedere economic.

9.6. **MIXOMATOZA**

(Myxomatosis Cuniculi – lat.*; Infecious Myxoma of Rabbits* - engl.*; Myxomatose des Kaninchen* – germ.*; Myxome Infectieus de Sanarelli* - fr.*)*

Mixomatoza este o boală infecţioasă virotică foarte gravă a iepurilor, în special a celor domestici şi a unor specii de iepuri sălbatici, caracterizată în principal prin tumefierea mucoaselor şi prezenţa de pseudotumori, numite mixoame, preponderent la nivelul pielii capului şi a organelor genitale.

Istoric şi răspândire geografică

Descrierea mixomatozei a fost făcută pentru prima dată de **Sanarelli**, în 1898, care a semnalat-o la iepurii sălbatici din Uruguai. Ulterior a fost semnalată şi în Brazilia, Mexic şi California. Se pare că în Australia şi Europa a rămas însă necunoscută în prima jumătate a secolului XX, deşi există şi opinii conform cărora ar fi fost semnalată şi în aceste ţări, dar fără să se extindă.

În anul 1859, 12 perechi de iepuri au fost introduşi în Australia şi eliberaţi în natură, cu scopul diversificării faunei locale. În decurs de mai puţin de un secol, aceştia se înmulţiseră însă atât de mult, încât au devenit o calamitate pentru agricultură, numărul lor ajungând în 1950 la aproximativ 600 de milioane. Întrucât metodele clasice utilizate pentru stoparea înmulţirii lor se dovediseră ineficace, în 1920 s-a pus, pentru prima dată, problema recurgerii la o metodă biologică de combatere a fenomenului, constând în diseminarea deliberată în populaţia de iepuri a două boli specifice, cunoscute ca devastatoare pentru iepuri, respectiv a mixomatozei şi a bolii hemoragice. Din spirit de precauţie, pentru evitarea unui posibil dezastru ecologic, preparativele necesare trecerii la acţiune au durat până în anul 1950, când au fost infectaţi iepurii sălbatici din 5 localităţi diferite de pe valea râului Murray.

Contrar aşteptărilor, infecţia s-a răspândit însă numai într-o singură localitate, acolo unde - aşa cum s-a dovedit mai târziu – se întruneau toate cele trei condiţii indispensabile apariţiei unei epidemii de mixomatoză: prezenţa simultană a unei specii de iepuri receptivi la mixomatoză, prezenţa unei suşe virulente de virus mixomatos şi prezenţa anumitor specii de artropode, în principal de ţânţari, capabili să transmită în mod eficient virusul. Ultima condiţie a fost aceea care a fost întrunită numai într-una din cele 5 încercări.

Ulterior boala s-a răspândit, totuşi, pe cea mai mare parte a teritoriului australian, rezultatul fiind acela că, în răstimp de numai doi ani, populaţia de iepuri, domestici şi sălbatici fiind decimată în proporţie de aproximativ 85%, (în unele regiuni 99%) ajungându-se la sub 100 milioane de iepuri, în unele regiuni a fost aproape exterminaţi (64).

Cu ocazia unui studiu făcut în anul 1957, deci după 7 ani de la infecţia deliberată de pe valea râului Murray, s-a constatat că populaţia de iepuri se refăcuse în proporţie de 50%. Cercetările au arătat că aceasta s-a datorat, pe de o parte, scăderii virulenţei virusului, iar pe de altă parte, creşterii rezistenţei populaţiei de iepuri faţă de infecţia cu virusul mixomatozei.

Istoria s-a repetat în anul 1952 în Europa când, un proprietar francez, deranjat de pagubele pe care i le făceau iepurii de vizuină, înmulţiţi peste măsură, a recurs la acelaşi procedeu, ca în Australia, reuşind să distrugă aparent toţi iepurii de vizuină de pe proprietatea sa. Din nefericire însă, difuzarea mixomatozei nu s-a oprit la hotarele proprietăţii sale, difuzând în continuare şi cuprinzând, în răstimp de câteva luni întreg teritoriul Franţei, de unde a trecut în Belgia, Olanda, Germania, Anglia, Spania şi, în cele din urmă, în toată Europa, inclusiv în ţara noastră, unde a fost semnalată pentru prima dată de **Garoiu şi col**. în anul 1963, în Banat (21, 42, 44, 64).

Importanţa economică

Importanţa economică a mixomatozei este foarte mare, deoarece se caracterizează prin morbiditate şi mortalitate extrem de ridicate, care s-a constatat că nu se limitează doar la iepurii de vizuină, cum se credea, ci afectează şi alte specii de iepuri, sălbatici şi domestici, de crescătorie, în rândul cărora face ravagii. În focarele noi, în lipsa imunoprofilaxiei, omoară aproape toţi iepurii, desfiinţând practic crescătoria. Aceasta duce la descurajarea crescătorilor, care arareori se încumetă să mai înfiinţeze un alt efectiv.

Existând un rezervor natural de virus, reprezentat de unele specii de iepuri sălbatici, ca cei din genul *Sylvilagus*, care se infectează şi conservă virusul intraspecific, fără a face forme evolutive letale, mixomatoza planează ca o permanentă ameninţare asupra iepurilor de crescătorie şi a iepurilor de vânat, susceptibili la boală.

Prevenirea şi combaterea mixomatozei prin restricţii de circulaţie şi măsuri imunoprofilactice antrenează alte pierderi cauzate, la urma urmelor, tot de mixomatoză.

Etiologie

Agentul etiologic al mixomatozei, numit *Mixoma virus*, este un virus încadrat în fam. *Poxviridae*, subfam. *Chordopoxvirinae*, genul *Leporipoxvirus*.

Este un virus de formă paralelipipedică, cu dimensiuni de 150-300 nm, care posedă capsidă şi ADN dublu catenar. Se cultivă pe culturi de celule renale de iepure, hamster, veveriță sau fibroblaste de embrioni de găină, pe care produce efect citopatic, reprezentat în principal de prezența incluziilor intracitoplasmatice. Se poate cultiva şi pe embrioni de găină.

Are o rezistență mare față de agenții fizici şi chimici, precum şi o conservabilitate în condițiile naturale ale mediului ambiant, comparabilă cu a celorlalte poxvirusuri, deşi, în condiții de uscăciune este mai puțin rezistent (37).

În organism, virusul *Mixoma* este distrus în special de imunitatea mediată celular, dar, în urma infecției naturale sau artificiale, se dezvoltă şi anticorpi specifici.

Caractere epidemiologice

Din câte se cunoaşte până în prezent, se pare că receptivi față de mixomatoză sunt numai iepurii, de diverse specii.

Cei mai receptivi sunt iepurii domestici şi sălbatici din genul *Oryctolagus*. Toate speciile de iepuri domestici sunt foarte receptivi, dar numai unele specii de iepuri sălbatici fac boala. *Lepus europeus* (iepurele de câmp, comun, european) este rezistent la boală. De asemenea, iepurii din genul *Sylvilagus* nu se îmbolnăvesc, dar se infectează şi conservă un timp virusul, fiind considerați rezervorul natural al bolii, iar mixomatoza, datorită lor este o boală cu focalitate naturală.

Transmiterea bolii de la animalul bolnav, sau sănătos clinic dar purtător asimptomatic (timp de 30 zile) la un animal sănătos se face în mod curent prin intermediul artropodelor, între care cei mai eficienți transmițători sunt insectele. Sunt incriminate, astfel, diverse specii de țânțari, purici, muşte, dar şi unii acarieni.

De notat că numărul speciilor considerate posibili agenți transmițători este foarte mare, deoarece nu este vorba de agenți transmițători activi (virusul nu se multiplică în organismul lor), ci de o transmitere mecanică, rolul agenților transmițători fiind de vectori pasivi (25). Deşi este mai puțin frecventă, transmiterea mixomatozei poate fi făcută în mod pasiv şi de către personalul îngrijitor, care manipulează iepuri bolnavi sau obiecte contaminate (25).

Modalitățile de transmitere enunțate mai sus sunt eficiente în difuzarea bolii în cadrul efectivului, de la un animal la altul, dar şi la distanță, spre alte crescătorii, însă mai rar la distanțe mai mari de 1,5 km.

Prin transferul de iepuri infectați, bolnavi sau asimptomatici, mixomatoza poate fi transmisă la mari distanțe.

Mixomatoza este o boală cu mortalitate foarte ridicată, care atunci când apare într-un teritoriu pentru prima dată, după un lung interval de timp, poate atinge 90-95% din efectiv, morbiditatea fiind aproape egală cu mortalitatea şi cu letalitatea, difuzarea epidemiei în teritoriu producându-se relativ rapid. Ulterior, virulența virusului scade şi rezistența iepurilor creşte, pierderile putând să coboare până în jurul a 50%, în efectivele infectate.

Patogeneză

Perioada de incubație obişnuită este de 5-15 zile.

De la poarta de intrare a virusului, reprezentată de locul înțepăturii din piele, cauzată de insectă, virusul difuzează spre limfonodurile regionale şi de aici în sânge, prin intermediul căruia ajunge în toate țesuturile, dar de multiplicat, având o afinitate deosebită față de dermul anumitor regiuni, se va multiplica în principal virusul ajuns în pielea din regiunile oculară, nazală, auriculară, anală şi genitală, unde se formează leziunile caracteristice numite mixoame care, din punct de vedere histopatologic sunt nişte pseudotumori.

Cauza morții nu este bine cunoscută. Se crede că, în bună parte, cauza morții o reprezintă insuficiența respiratorie datorată infecțiilor pulmonare secundare, adesea produse de *Pasteurella multocida*.

Tabloul clinic

După perioada de incubație, care variază în limite destul de largi, de la câteva zile la câteva săptămâni, primul simptom care se poate observa de regulă este conjunctivita.

De la început se instalează febra şi anorexia. În continuare, evoluția poate îmbrăca una din ***formele nodulare***, obişnuite, sau ***forma anodulară***, mai rară.

Forma nodulară (clasică) se numeşte astfel datorită formațiunilor tumorale cu aspect de noduli, care se formează în grosimea pielii, cu anumite localizări de elecție. În forma nodulară evoluția poate fi **acută, subacută** sau **benignă** (57).

Boala începe cu apariția jetajului şi a secrețiilor conjunctivale, la început seroase, apoi mucopurulente, urmate de edemul țesutului conjunctiv subcutanat din regiunea capului, mai ales a botului şi cu formarea tumoretelor localizate frecvent pe bot, urechi şi periocular care, împreună cu edemul subcutanat, imprimă capului un aspect leonin (de cap de leu).

În faza imediat următoare se pot observa localizările perianale şi perigenitale.

În ultima fază nodulii tumorali se pot generaliza (membre, torace), animalul este slăbit şi frecvent prezintă tulburări respiratorii grave.

În **forma acută** moartea survine în marea majoritate a cazurilor în 2-10 zile (25, 57).

În **forma subacută** mixoamele sunt puțin numeroase, durata bolii este de 2-4 săptămâni în care timp animalele slăbesc şi prezintă tulburări respiratorii. Terminarea bolii poate fi fie moartea, fie vindecarea. În ultimul caz tegumentul care acoperă mixomul se crustizează şi apoi se elimină, odată cu țesutul pseudotumoral.

Formele benigne, întâlnite la animale mai rezistente genetic sau la iepuraşii care provin din mame imune, se caracterizează prin evoluție uşoară cu stare generală nemodificată, cu puține tumorete, localizate mai ales pe cap, care se necrozează şi apoi se descuamează rapid. Terminarea bolii este vindecarea, în majoritatea cazurilor.

Forma anodulară debutează tot cu conjunctivită şi jetaj mucopurulent, ca şi formele nodulare, la care se pot adăuga blefarita şi dispnee, câteodată papule discrete pe urechi. La femele mai poate să survină avortul sau sterilitatea. În toate cazurile complicațiile bacteriene sunt frecvente. În toate formele de mixomatoză, la examenul sângelui se poate constata o puternică leucocitoză, pe seama neutrofilelor şi monocitelor (57).

Tabloul morfopatologic

La descrierea cadavrului se găsesc puține leziuni caracteristice. Splina poate fi mărită în volum, limfonodurile tumefiate, țesutul conjunctiv subcutanat, în special la nivelul localizărilor de elecție ale tumoretelor, poate fi edemațiat, iar în grosimea pielii se poate observa prezența tumoretelor, de diverse dimensiuni, cu aspect caracteristic, neaderente la țesutul subiacent, cu suprafața de secțiune omogenă, gălbuie, gelatinoasă, având zona periferică intens vascularizată.

Limfonodurile, pulmonii, gonadele şi alte organe pot fi congestionate. Când intervin infecțiile secundare, în special cu *Pasteurella*, se găsesc şi leziunile de pneumonie fibrinoasă.

În secțiunile histologice executate din formațiunile pseudotumorale se pot evidenția celulele mixomatoase, specifice, elemente figurate sangvine şi substanța fundamentală, traversată de o rețea de fibrile fine, în ochiurile căreia se găsesc elementele celulare sangvine şi celulele specifice, multipolare. Acestea din urmă sun celule de dimensiuni mari, stelate, cu nucleu mare şi cromatina dispusă periferic şi cu citoplasma granulară.

Celulele epiteliale, epidermice şi ale mucoasei conjunctivale, suferă o degenerare balonizantă şi prezintă incluzii oxifile intracitoplasmatice specifice, numite **incluziile Splendore**.

Diagnostic

În formele nodulare clasice diagnosticul poate fi stabilit numai pe baza datelor epidemiologice, a aspectului clinic şi a caracterului lezional, care sunt de cele mai multe ori concludente, fără a mai fi necesare alte examene pentru confirmare.

Unele confuzii cu fibromul lui Shope sau cu variola ar putea surveni numai în formele benigne, când numărul sau dimensiunile mixoamelor sunt foarte reduse sau dacă se găsesc în fazele de crustizare-decrustizare.

Mai problematic este diagnosticul clinic al formelor anodulare, respiratorii, în care confuzia se poate produce mai ales cu coriza sau cu pasteureloza.

În general, sezonul cald, morbiditatea şi mortalitatea ridicate precum şi prezența

tumoretelor sunt principalele elemente care pledează pentru diagnosticul de mixomatoză. Dacă aceste elemente sunt neconcludente, se poate recurge pentru confirmare la:

– examenul histologic pentru evidențierea incluziilor specifice în epiteliul conjunctival (în formele nodulare);
– examenul hematologic;
– izolarea virusului pe culturi celulare, embrioni de găină sau prin transmitere experimentală la un iepure sănătos.

Principala boala față de care trebuie făcut ***diagnosticul diferențial*** – *fibromul lui Shope* – este o boală cu morbiditate mult mai redusă și cu alt aspect al leziunilor cutanate. *Pasteureloza* se poate confunda uneori cu forma anodulară de mixomatoză și poate să prezinte edeme ale țesutului conjunctiv subcutanat, dar nu prezintă niciodată leziuni cutanate care să se asemene cu mixoamele. *Variola*, rară la iepuri, se deosebește prin caracterul leziunilor cutanate.

Prognostic

Atât prognosticul medical cât și cel economic sunt grave.

Tratament

Nu există tratament eficace.

Profilaxie și combatere

Măsurile generale sunt de mare importanță în prevenirea apariției mixomatozei. Se are în vedere în mod deosebit evitarea posibilităților de introducere a virusului în efectiv, cum ar fi: achiziționarea de iepuri aparent sănătoși, necarantinați, proveniți din zone și efective infectate, contactul cu iepuri cu situație necunoscută cu ocazia expozițiilor, târgurilor etc., cumpărarea de piei sau alte produse provenite din efective infectate. Chiar în condițiile respectării celor de mai sus, boala poate fi introdusă în efectiv de către artropode, care sunt greu de controlat, precum și de către persoane contaminate.

Din aceste considerente, vaccinarea contra mixomatozei apare ca inevitabilă. În lipsa acesteia, o fermă profilată pe creșterea iepurilor este sortită eșecului. Practica a demonstrat că, chiar și în fermele de iepuri care au beneficiat de construcții și facilități speciale pentru evitarea introducerii virusului, mai curând sau mai târziu mixomatoza a apărut.

În unele țări din lume, inclusiv în țara noastră, au fost omologate două tipuri de vaccinuri contra mixomatozei:

– un vaccin viu heterolog, constituit din virusul fibromului lui Shope, înrudit antigenic cu virusul mixomatozei, care previne într-o anumită măsură infecțiile asimptomatice și în mare măsură îmbolnăvirea clinică, cu pierderile corespunzătoare, conferind imunitate pentru aproximativ 6 luni (42, 44);
– un vaccin omolog, viu, preparat din tulpini atenuate de virus mixomatos, care conferă o imunitate mai puternică și de mai lungă durată, dar care comportă și anumite riscuri, din care cauză este mai puțin utilizat pe plan mondial decât vaccinul heterolog.

Ambele vaccinuri se pot aplica numai în crescătorii.

Au fost experimentate și o serie de vaccinuri inactivate, dar fără rezultate satisfăcătoare.

În caz de apariție a bolii într-o crescătorie, se declară boala oficial și se instituie carantină de gradul II. Se impune eutanasia întregului efectiv, cu distrugerea cadavrelor prin ardere sau îngropare, urmată de dezinfecția generală a adăposturilor și ustensilelor și de dezinsecții, obiectivul principal devenind evitarea transmiterii bolii pe orice căi, spre alte efective.

Pentru fermele sau crescătoriile specializate, în caz de apariție a mixomatozei, Stănescu și col. (42) recomandă lichidarea numai a primului lot infectat, în momentul apariției primelor cazuri, plus măsuri severe de profilaxie generală și vaccinarea de necesitate urgentă a restului loturilor încă sănătoase.

Repopularea fermelor lichidate în întregime se admite numai după 30 de zile de la lichidarea ultimului lot îmbolnăvit și a efectuării dezinfecției finale.

9.7. FIBROMATOZELE IEPURILOR

La ora actuală sunt descrise la iepuri cel puțin două fibromatoze infecțioase distincte din punct de vedere etiologic, ambele produse de poxvirusuri din genul *Leporipoxvirus* (72):

- **Fibromatoza iepurilor de casă**, cunoscută mai ales sub numele de **Fibromul lui Shope (Rabbit fibromatosis–**engl.**)** este produsă de *Rabbit fibroma virus* (72);
- **Fibromatoza iepurilor de câmp europeni (Hare fibromatosis–**engl.**)**, produsă de *Hare fibroma virus* (72).

9.7.1. FIBROMUL LUI SHOPE

(Fibromatosisi Infectiosum Cuniculi – lat.; *Rabbit Fibromatosis, Shope Fibroma* – engl.; *Fibromatose des Kaninchens* – germ.*)*

Este o boală infecțioasă virală, produsă de *Rabbit fibroma virus*, care afectează cu predilecție iepurii sălbatici din genul *Sylvilagus* şi iepurii de casă, la care produce noduli fibromatoşi cu localizare subcutanată, în diverse regiuni corporale.

Istoric, răspândire geografică, importanță

Agentul etiologic al **fibromului lui Shope** (**FS**) a fost izolat pentru prima dată în anul 1932, de către **Shope R.E**., în estul S.U.A., de la un iepure de vizuină american (*Sylvilagus floridanus*) numit de fermieri şi „cottontails" (codiță de bumbac), care suferea de o boală foarte asemănătoare cu mixomatoza. Ulterior, boala a fost diagnosticată şi la iepuri domestici, atât în S.U.A., cât şi în Europa, dar în mai mică măsură decât în S.U.A.

Importanța economică este redusă, deoarece, cu excepția iepurilor nou-născuți, evoluția este benignă. Mai important este diagnosticul diferențial față de mixomatoză, având în vedere conduita foarte diferită în combaterea celor două boli.

Etiologie

Agentul etiologic al FS este un poxvirus din genul *Leporipoxvirus*, numit *Rabbit fibroma virus*, înrudit antigenic atât cu **virusul mixomatozei** (*Mixoma virus*), cât şi cu **virusul iepurelui de câmp european** (*Oryctolagus cuniculus*).

Virusul fibromului lui Shope are un pronunțat tropism pentru piele şi țesutul conjunctiv subcutanat, unde se multiplică, determinând formarea de pseudotumori, dar în diverse alte țesuturi şi organe sau în secreții şi excreții nu poate fi evidențiat. Se cultivă pe diverse tipuri de culturi celulare, producând efect citopatic şi incluzii intracitoplasmatice, dar şi pe membrana corioalantoidă a embrionului de găină.

Caractere epidemiologice

În condiții naturale FS se întâlneşte, de regulă, la iepurii sălbatici din genul *Sylvilagus* dar, în zonele unde boala este endemică la iepurii sălbatici, se poate întâlni, cu o incidență mai scăzută, şi la iepurii domestici, transmisă de anumite artropode.

Sunt receptivi iepurii de toate vârstele dar, pe câtă vreme adulții fac totdeauna forme benigne, vindecabile spontan, la tineret se pot produce forme invazive, grave.

Transmiterea virusului de la iepurele bolnav la cel sănătos se face de către anumite specii de țânțari sau de purici, care rămân infectanți timp de mai multe săptămâni după ce s-au hrănit cu țesut tumoral.

FS se manifestă sub formă de cazuri sporadice sau de mici enzootii, cazurile mai numeroase întâlnindu-se în sezoanele în care abundă artropodele vectori.

Tabloul clinic

La locul înțepăturii se dezvoltă o uşoară tumefacție a țesutului conjunctiv subcutanat, care evoluează spre o formațiune cu aspect tumoral, sferică, bine circumscrisă, care cuprinde şi epiderma, a cărei celule proliferează, atât spre exterior cât şi spre interiorul tumorii, atingând un diametru de 1-3 cm. Tumora, de culoare roşietică, împreună cu pielea înconjurătoare, poate fi mobilizată, întrucât nu aderă la țesuturile subiacente.

Localizările de predilecție ale formațiunilor tumorale sunt: pielea capului (pleoape, nas, buze, urechi, față), regiunea perigenitală, membrele și mai rar trunchiul sau alte localizări.

Prezența tumorilor, de obicei reduse numeric, persistă timp de 2-3, până la 8-10 luni de zile, după care regresează lent. În toată această perioadă de timp, starea generală a animalului nu este sau este foarte puțin afectată.

La examenul histopatologic al țesutului tumoral se constată predominanța celulelor conjunctive fuziforme, cu incluzii oxifile intracitoplasmatice (fibroblaste) plus infiltrație mono- și polimorfonucleară.

Diagnostic

În ciuda asemănărilor cu mixomatoza, datele epidemiologice și examenul clinic atent al leziunilor permit diferențierea de aceasta. În special incidența redusă și benignitatea evoluției clinice pledează pentru FS. La nevoie, examenul histologic poate clarifica situația.

Combatere

Nu se practică imunoprofilaxia, nici măcar în efectivele în care boala a fost diagnosticată, datorită benignității bolii la iepurii domestici. De o oarecare eficiență ar fi dezinsecția sau protejarea crescătoriei cu plase de sârmă, care să oprească accesul țânțarilor.

9.7.2. **FIBROMATOZA IEPURELUI DE CÂMP EUROPEAN**
(Hare fibromatosis – engl.*)*

Fibromatoza iepurelui de câmp european (FICE) este o viroză care se aseamănă mult cu mixomatoza și foarte mult cu fibromul lui Shope.

A fost diagnosticată pentru prima dată în Italia de **Leinati și col.** în 1959 și apoi în Franța, de **Lafenêtre și col**., în 1960, la iepurii de câmp. Timp de 40 de ani boala nu a mai fost raportată în regiunile respective, după care a reizbucnit cu violență, afectând un mare număr de iepuri (25%) din efectivul unei ferme din nordul Italiei (17).

Agentul etiologic al bolii este *Leporipoxvirus* numit ***Hare fibroma virus***, înrudit antigenic cu ***Mixoma virus***, dar mai ales cu ***Rabbit fibroma virus***, care fac parte din același gen cu ***Hare fibroma virus***, având caractere biologice comune, dar de care se deosebește, totuși, prin anumite fracțiuni antigenice (17).

Se îmbolnăvesc iepuri din specia *Lepus europaeus* (iepurele brun european), la care boala a fost semnalată până în prezent, dar este posibil să fie și alte specii receptive. Iepurii adulți și tineretul par a fi egal de receptivi.

Transmiterea bolii se face de către unele artropode, ca vectori pasivi, dar și prin contact direct cu iepurii bolnavi.

Morbiditatea bolii este mare, dar mortalitatea este scăzută, marea majoritate a bolnavilor vindecându-se spontan în decurs de 1-3 luni, din care cauză poate fi considerată o boală benignă (17).

Clinic, se manifestă prin apariția uneia sau mai multor formațiuni tumorale, localizate de predilecție în pielea urechilor sau a membrelor, cu dimensiuni de 1-3 cm. Tumoretele, de consistență tare, după 1-2 luni își reduc dimensiunile și adesea se detașează spontan, lăsând escoriații uneori sângerânde, care se acoperă cu cruste uscate și apoi se vindecă decrustizându-se, dacă nu intervin complicații locale bacteriene.

Histologic, în secțiunile din tumorete a fost pusă în evidență o proliferare fibroblastică, cu celule stelate, cu nuclei mari și incluzii intracitoplasmatice, precum și o hiperplazie vasculară, noile vase proliferate având un conținut bogat în eritrocite și pereții îngroșați, înconjurați de numeroase fibroblaste PAS-pozitive (17).

Diagnosticul poate fi suspicionat clinic și epidemiologic, dar diagnosticul diferențial față de celelalte două leporipoxviroze se poate face numai prin examen de laborator.

Virusul poate fi evidențiat direct în țesutul tumoral, prelevat și examinat la microscopul electronic, prin colorație negativă.

Se poate cultiva pe membrana corioalantoidă a embrionilor de găină, pe care produce mici focare nodulare de proliferare, la fel ca virusurile variolice.

Deocamdată nu au fost date publicității studii serologice concludente privind infecția cu virusul FICE și nici studii privind conduita optimă pentru profilaxia și combaterea bolii.

Bibliografie

1. Baba, A.I. (1996), *Diagnostic necropsic veterinar*, Ed. Ceres, Bucureşti
2. Bacakoglu, A.K., Ozkan, M., Ekin, A. (2001), *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 33, 4, 283
3. Beer, J. (1980), *Infektionskrankheiten der Haustiere*, Veb Gustav Fischer Verlag Jena
4. Bercea, I., Mardari, Al., Moga Mânzat, R., Pop, M., Popoviciu, A. (1981), *Boli infecţioase ale animalelor*, Ed. Did. şi Ped., Bucureşti
5. Blobel, H., Schlieβer, T. (1981), *Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren*, vol. III Veb Gustav Fischer Verlag Jena
6. Calnek, B.W. (1997), *Diseases of Poultry 10th-ed*, Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA
7. Carol-Dumitriu, E., Bercea, I., Badiu, A. (1983), *Lucr. Şt. Med. Vet. Bucureşti*, XXVI, 75
8. Carter, G.R., Chengappa, M.M. (1993), *Microbial Diseases*, Iowa State University Press/Ames
9. Concha-Bermejillo, A., Ermel, R.W., Zhang, M.Z., Guo, J. (1999), *Proceedings of United States Animal Health Association Webmaster*, http://www.usaha.org/speeches/
10. Dănălache, Doina., Teuşdea, V., Mihai, Silvia., Petica, M., Ghencea, T., Moldovan, Mioara. (1979), *Rev. de creşterea animalelor,* 5, 38
11. Erard, Ph., Pessina, J.M. (1998), *Schweiz Med Wochenschr*, 128, 1418
12. Filea, Ivana. (1968), *Rev. de Zoot şi Med. Vet*., 5, 73
13. Geerinck, K., Lukito, G., Snoeck, R., De Vos, R., De Clercq, E., Vanrenterghem, Y., Degreef, H., Maes, B. (2001), *J. Med. Virol.,* 64, 4, 543
14. Gheorghiu, I., Niţoiu, I., Dinculescu, P., Stanca, M. (1961), *Lucr. Şt. ale Inst. de Seruri şi Vaccinuri Pasteur*, V, 197
15. Gheorghiu, I., Suhaci, I., Niţoiu, I., Stăncuţ, I. (1956), *Anuarul Inst. de Seruri şi Vaccinuri Pasteur*, I, 65
16. Grigore, C. (1955), *Probl. zoot. şi vet*., 2, 36
17. Grilli, G., Piccirillo, A., Pisoni, A.M., Cerioli, M., Gallazzi, D., Lavazza, A. (2002), *Hare fibromatosis* European Assoc. of Zoo- and Wildlife Vet. 4-th meeting Heidelberg Germany 8-12 Mai
18. Hartwig, N. (2000), *Contagious ecthyma,* Iowa State University. University extension
19. Hitchner, S.B. (1981), *Avian Diseases*, 25, 874
20. House, J.A (1998), *Lumpy skyn disease*, In: Foreign Animal Disease, The Gray Book, Part IV
21. Jivoin, P. (1954), *Probl. zoot. si vet*., 6, 69
22. Jivoin, P., Darie, P., Minciună, V., Surdan, Cecilia. (1961), *Probl. Zootehnice şi Veterinare*, 11, 41
23. Lily, L.T. (2001), *Milker's Nodules Medicine Journal,* 2, 11
24. Martin, W.B., Gilmour, N.J.L., Angus, K.W., Sharp, J.M., Spence, J., Buxton, D., Snodgrass, D.R., Joyner, L.P., Mitchell, B., Stamp, J.T., Reid, H.W., Barlow, R.M. (1983), *Diseases of Sheep*, Blackwell Scientific Publications
25. Mattson, E.D. (2003), http://www.vet.orst.edu/VDL/alert/myxomatosis.htm
26. Moga Mânzat, R. (1989), *Curs de boli infectioase. Viroze*, vol. IV, Lito FMV Timişoara
27. Moga Mânzat, R. (coordonator) (2001), *Bolile infecţioase ale animalelor – bacterioze*. Ed. Brumar, Timişoara
28. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virology*. Academic Press 3rd ed., San Diego, London, Boston, New York, ydney, Tokyo, Toronto
29. Oneţ, E. (1982), *Virusuri şi viroze animale*, Ed. Ceres, Bucureşti
30. Paiba, G.A., Thomas, D.R., Morgan, K.L., Bennett, M, Salmon, R.L. (1999), *Vet Rec*, 3,145(1), 7-11
31. Pascu, L., Surdan, C., Elefterescu, A., Enache, A. (1961), *Supliment la Studii şi cercet. de inframicrobio*l,, 471
32. Perianu, T. (1997), *Bolile infecţioase ale animalelor - viroze*, vol.II. Ed. Fundaţiei Chemarea, Iaşi
33. Popovici, V., Bragaru, Fl., Sotiriu, E. (1964), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, III, 1, 157
34. Predoiu, I., Ceauşu, E. (1968), *Rev. de Zoot şi Med. Vet.,* 11, 75
35. Pyd, D. (1990), *Aust.Vet.J*., 67, 5, 182
36. Radostits, O.M., Gay ,C.C., Blood, D.C., Hinchcliff, K,W. (2000), *Veterinary Medicine*, 9.th ed. W. B. Saunders Company Ltd., London, New York, Philadelphia, San Francisco, St. Louis, Sydney
37. Răpuntean, Gh., Boldiszar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară,* Academic Pres, Cluj-Napoca
38. Rosenberger, G., Dirksen, G., Grunder, H.D., Stober, M. (1970), *Krankheiten des Rindes,* Verlag Paul Parey
39. Sava, I., Alboiu, M., Bem, St., Negreanu, G. (1965), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, IV, 3-4,111
40. Sharma, D.K., Sharma, S.N. (1988), *J. V. Med.,* 35,19
41. Smith, G.W., Scherba, G., Constable, P.D., Hsiao, V., Behr, M.J., Morin, D.E. (2002), *J. Vet. Intern. Med.*, 16, 3, 287
42. Stănescu, V., Stănescu, Venera., Tomuţa, D. (1985), *Rev. de creşt.anim*., 1, 55
43. Straw, Barbara, D'Allaire, Sylvie., Mengeling, W.L., Taylor, D.J. (1999), *Diseases of swine*, Iowa State University Press, Ames, Iowa USA, 8th ed.
44. Suhaci, I., Radu, Ol., Rusu, V., Anton, T., Onica, P., Ciurasu, I. (1978), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, XIV, 145
45. Suhaci, I., Ursache, R. (1961), *Lucr. St. ale Inst. de Seruri şi Vac. Pasteur*, V, 209
46. Suhaci, I., Ursache, R. (1964), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, III, 1, 105
47. Suhaci, I., Ursache, R., Popa, Ecaterina. (în colab. cu: Popescu, Eug., Pavelescu, G., Spînu, D.) (1966), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, V, 183
48. Suhaci, I., Ursache, R., Surdan, C., Tomescu, V. (1955), *Studii şi cercet. de inframicrobiol.*, 1-2, 119
49. Suhaci, I., Ursache, R., Tomescu, V. (1956), *Studii şi cercet. de inframicrobiol*., 3-4, 403
50. Surdan, C., Pascu, L., Wegener, M., Cure, C. (1955), *Studii şi cercet. de inframicrobiol*.,1-2,131
51. Taylor, J., Edbauer, C., Rey Senelonge, A., Bouquet, J. F., Norton, E., Goebel, S., Desmetre, P., Paoletti, E. (1990), *J. Virology*, 64, 1441
52. Taylor, J., Weinberg, R., Kawaoka, Y., Webster, R. G., Paoletti, E. (1988), *Vaccine,* 6, 504
53. Timoney, J.F., Gillespie, J.H., Scott, F.W., Barlough, J.E. (1988), *Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Diseases of Domestic Animals*, Eighth Ed., Cornell University Press
54. Tinkle, L.L. (2001), *Medicine Journal*, 2, 11

55. Toma, B., Prave, M., Ganiere, J. P., Chantal, J. (1993), *Variole caprine, Les maladies animales exotiques*, 105
56. Toma, B., Prave, M., Ganiere, J.P., Chantal, J. (1993), *Clavelee. Les maladies animales exotiques*, 11
57. Toma, B., Prave, M., Ganiere, J.P., Chantal, J. (1994) *Myxomatose*. *Maladies animales reputees contagieuses* 113
58. Ursache, R., Dinculescu, P. (1962), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, I, 441
59. Van Regenmortel, M. H. V., Fauquet, C. M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S. M., Manllofl, J., Mayo, M. A., McGeoch, D. J., Pringle, C.R., Wicknen, R.B. (1999), *Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses,Virology Division,* International Union of Microbiological Societies
60. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale*, Casa de editura Dokia, Cluj-Napoca
61. Verdeş, N., Drăghiciu, I., Gheorghiu, I., Maciopol, E.L., Cristea, M., Niculescu, T., Duminica, E.M. (1960), *Probl. zoot. şi vet*., 3, 43
62. Verdeş, N., Velescu, Elena., Ungureanu, Valerica., Asiminei, St. (1989), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, XVIII, 81
63. Volintir, V., Gavrilan, L. (1957), *Probl. vet*.,1, 42
64. Volintir, V. (1970), *Bolile infectioase ale animalelor domestice – viroze*, Lito IAT
65. Wenz, R. J., Barrington, M. G., Garry, B. F., Mcsweeny, D. K., Dinsmore, P R., Goodell, G., Callan, J.R. (2001), *JAVMA*, 219, 7, 976
66. Winterfield, R. W., Reed, W. (1985), *Poultry Science*, 64, 65
67. Wynohradnyk, Vl., Crîsteţ, I. (1956), *Anuarul I.P.I.A.,* VI, 195
68. Wynohradnyk, Vl., Papadopol, M., Coman, I. (1958), *Anuarul I.P.I.A.,* III, 181
69. *** (1992), *Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines,* 2nd edition
70. *** (1996), *O.I.E Cod zoosanitar internațional*. Ed. Ceres, Bucureşti
71. *** *O.I.E. News* http//www.oie.int/2002Lumpy skyn disease
72. *** (2002) *ICTV Family Poxviridae* http://life.bio2.edu/ictv/fs_poxvi.htm (accesat 15.08.2004)

Cap. 10 Boli produse de virusuri din fam. Arenaviridae

R. Moga Mânzat

Considerații etiologice generale

Familia Arenaviridae *include un singur gen,* ***genul Arenavirus****, din care fac parte, până în prezent, 19 specii diferite, dintre care unele produc boli distincte, cum sunt* ***coriomeningita limfocitară*** *şi* ***febra Lassa****, iar celelalte produc* ***febrele hemoragice din „complexul Tacaribe”****, care au denumiri legate de ţara, localitatea sau zona unde au fost diagnosticate: febra hemoragică boliviană (FH boliviană), FH venezueliană, FH argentiniană etc.*

Majoritatea arenaviridelor au fost izolate de la om, pentru care sunt patogene, având ca sursă de infecţie unele specii de rozătoare. Rozătoarele nu fac boala clinic, dar pot fi purtătoare şi eliminatoare de virus toată viaţa. Există şi câteva specii de arenavirusuri care, deocamdată, nu au fost izolate decât de la rozătoare (tabelul 1).

Tabelul 1

Speciile genului *Arenavirus*, gazdele naturale (rezervor), distribuţia geografică, specia receptivă şi denumirea bolii (3, 4, 6)

Virusul	Gazdele naturale (rezervor)	Distribuţia geografică	Boala
Lymphocytic choriomeningitis virus	*Mus musculus* *Cricetus cricetus*	universal	***coriomeningita limfocitară***
Lassa virus	*Mastomys sp.*	vestul Africii	***febra Lassa***
Ippy virus	*Arvicanthis sp.*	Republica Central Africană	infecţie asimptomatică
Mobala virus	*Praomys jacksoni*	Republica Central Africană	infecţie asimptomatică
Mopeia virus	*Mastomys natalensis*	Mozambic Zimbabwe	infecţie asimptomatică
Amapari virus	*Oryzomys capito* *Neacomys guinae*	Brazilia	
Flexal virus	*Oryzomys sp.*	Brazilia	
Guanarito virus	*Zygodontomys brevicauda*	Venezuela	***febra hemoragică venezueliană***
Junin virus	*Calomys musculinus* *C. laucha* *Akodon azare*	Argentina	***febra hemoragică argentiniană***
Latino virus	*Calomys callosus*	Bolivia	
Machupo virus	*Calomys callosus*	Bolivia	***febra hemoragică boliviană***
Oliveros virus	*Bolomys obscurus*	Argentina	
Paraná virus	*Oryzomys buccinatus*	Paraguai	
Pichinde virus	*Oryzomys albigularis*	Columbia	
Pirital virus	*Sigmodon alstoni*	Venezuela	
Sabia virus	?	Brazilia	***febra hemoragică braziliană***
Tacaribe virus	*Artibeus sp.*	Trinidad	
Tamiami virus	*Sigmodon hispidus*	Florida (SUA)	
Whitewater Arroyo virus	*Neotoma albigula*	Mexic	

*Pe baza structurii antigenice, arenavirusurile pot fi clasificate în două serogrupuri. Din primul serogrup, numit **Old World Arenaviruses**, fac parte primele cinci virusuri din tabelul 1, iar din al doilea serogrup, numit **New World Arenaviruses**, fac parte următoarele 14 virusuri. Între virusurile aparținând fiecărui subgrup există unele diferențe antigenice.*

Virusurile cuprinse în fam. Arenaviridae sunt ribovirusuri, de formă pleomorfă, cu diametrul cuprins între 50-300 nm (110-130 nm în medie), compuse din anvelopă şi nucleocapsidă. Anvelopa este acoperită cu emergențe măciucate, care sunt nişte peplomere de natură glicoproteică, de 8-10 nm lungime. Nucleocapsida, de formă circulară, este compusă dintr-o nucleoproteină şi genomul constituit dintr-un ARN bisegmentat, monocatenar, de sens negativ sau, mai rar, de sens pozitiv.

Arenavirusurile pot fi cultivate în laborator pe culturi celulare diferite, BHK-21, Vero E6 şi altele, replicându-se intracitoplasmatic.

Sunt posibile reasortări genomice, între virusurile mai apropiate genetic.

Sunt sensibile la căldură şi mediu acid şi sunt distruse rapid de detergenți, solvenți organici şi de dezinfectantele comune (4).

La infecția experimentală sunt sensibili şoarecii, cobaii, hamsterii şi maimuțele (3).

10.1. CORIOMENINGITA LIMFOCITARĂ
(Lymphocytic choriomeningitis – engl.*)*

Coriomeningita limfocitară (CL) este o zoonoză produsă de un virus specific, care îmbolnăveşte în mod natural omul, având ca sursă de infecție unele rozătoare, care reprezintă şi rezervorul natural de virus.

La şoareci şi la hamsteri poate produce infecții asimptomatice, cu crearea stării de purtător de lungă durată, sau poate produce o boală, uneori mortală. De la coloniile de şoareci sau hamsteri virusul CL trece uneori la oameni, producând infecții cu evoluție gravă.

Evoluția infecției cu virusul CL printre şoarecii sau hamsterii de laborator poate avea ca rezultat perturbarea rezultatelor investigațiilor făcute pe asemenea animale. Pe de altă parte, există riscul ca, de la acestea infecția să treacă la personalul laboratorului şi la alte animale de laborator (şobolani, cobai, maimuțe).

Surse de infecție pot fi: aerul contaminat cu picături Flügge, secrețiile şi excrețiile sau cadavrele animalelor infectate, iar calea de infecție poate fi cea aerogenă sau cea orală, odată cu alimentele, respectiv cu furajele contaminate (3).

CL a fost prima arenavirozăă descrisă, încă din 1933, ocazie cu care virusul CL a fost identificat prin pasaje pe maimuță (3).

CL este astăzi răspândită în toată lumea, dar mai mult în Europa şi în toată America, unde este întreținută ca zoonoză în special de rozătoarele *Mus musculus* şi *Mus domesticus*, iar în condiții de laborator de *Mesocricetus auratus* (hamsterul sirian).

Agentul etiologic, *Lymphocytic choriomeningitis virus*, este pleomorf, cu diametru variind între 50-100 nm, cu anvelopă glicoproteică prevăzută cu spiculi şi cu o nucleocapsidă comună genului ca structură.

În afară de speciile de animale menționate, mai sunt receptive la infecție maimuțele *Macaccus* şi marmosetele, care fac forme grave, chiar mortale.

De la animalele infectate (de regulă asimptomatic), virusul se transmite la om, mai ales prin aerosoli sau prin muşcătură, dar şi pe alte căi.

Sunt receptivi toți oamenii, dar riscul infecției cu virusul CL (VCL) este mai ridicat la populațiile aflate în mai strâns contact cu rezervorul de virus.

Clinic, CL se manifestă la om foarte variat. Principalele manifestări sunt: cefaleea, febra, fotofobia, apatia, mialgia, starea de neliniște şi confuzie, cu deficit de memorie, dar în marea majoritate a cazurilor se produce vindecare completă. Foarte rar, dacă infecția se produce intrauterin, poate rezulta moartea fetală sau neonatală sau hidrocefalie. Numai în aproximativ 30% din cazurile de infecție cu VCL la om, boala se exprimă clinic (5).

La şoarece, manifestările clinice depind de vârstă şi de calea de infecție. Dacă infecția

survine *in utero* sau în primele două zile de viaţă, fie că nu se manifestă clinic, fie că se manifestă după mai multe săptămâni sau luni, prin pierdere în greutate, blefarite, tulburări de reproducţie (4). Dacă infecţia s-a produs mai târziu, se adaugă şi alte manifestări ca: fotofobie, conjunctivită, tremurături, convulsii. Viscerele şi vasele sanguine devin intens infiltrate limfocitar. Dacă infecţia s-a făcut pe cale intracerebrală, se produce o coriomeningoencefalită letală. La hamster, simptomele şi leziunile, după infecţia de laborator, sunt asemănătoare, dar mai discrete.

Dacă infecţia survine foarte timpuriu, înainte de maturarea sistemului imun, se produce toleranţă imunologică faţă de virus, care va putea persista în ţesuturi, sustrăgându-se astfel de la acţiunea factorilor de apărare a organismului. Şoarecii cu infecţii persistente nu elaborează anticorpi faţă de virus sau, dacă elaborează, aceştia formează complexe cu virusul şi complementul, care contribuie la evoluţia bolii degenerative la şoareci, a manifestărilor de glomerulonefrită, arterită şi a altor leziuni inflamatorii cronice (4). Alteori, şoarecii cu infecţii persistente produc anticorpi, dar nu şi limfocite T citotoxice specifice, capabile să elimine virusul din organism. În schimb, în infecţiile acute se produce o multiplicare intensă a limfocitelor T citotoxice, având ca rezultat distrugerea virusului, dar şi apariţia simptomelor şi a leziunilor de coriomeningoencefalită (4). Proliferarea luxuriantă a limfocitelor cauzează o serie de disfuncţii neuronale şi reducerea sau pierderea funcţiilor specifice unor celule (neurotransmisibilitatea, de sinteză a hormonilor de creştere şi tiroidieni şi altele).

Diagnosticul de laborator al infecţiei cu VCL multă vreme s-a bazat, aproape exclusiv, pe identificarea anticorpilor din sânge, prin IF indirectă, cu care se poate determina şi titrul anticorpilor. În prezent se recurge la o metodă imunoenzimatică de captură standardizată, cu ajutorul căreia se poate demonstra prezenţa virusului într-o colonie de şoareci sau hamsteri, după ce a fost cultivat pe un substrat celular (BHK-21, Vero E6).

Profilaxia bolii la om se face în principal prin deratizări periodice şi pin evitarea contactului cu animalele infectate, iar tratamentul se face cu ribavirină. Profilaxie specifică deocamdată nu există.

Crescătoriile de şoareci sau hamsteri infectate trebuie lichidate, iar cele indemne trebuie protejate prin evitarea introducerii bolii în efectiv achiziţionând animale din crescătorii infectate sau cu situaţie necunoscută sub raportul CL.

10.2. FEBRELE HEMORAGICE

Dintre toate arenavirusurile, în afară de virusul CL care afectează omul, alte 5 virusuri produc la om febre hemoragice, având denumiri în legătură cu localitatea sau ţara în care au fost pentru prima dată diagnosticate. Acestea sunt:

- Febra hemoragică de Lassa
- Febra hemoragică venezueliană
- Febra hemoragică argentiniană
- Febra hemoragică boliviană
- Febra hemoragică braziliană

Toate au ca rezervor natural de virus diverse specii de rozătoare domestice sau sălbatice.

10.2.1. FEBRA LASSA

A fost descrisă pentru prima dată în anul 1969, în localitatea Lassa din Nigeria, când s-au îmbolnăvit două asistente medicale, dintre care una mortal. În anii următori, boala a fost diagnosticată şi în alte cazuri, devenind o zoonoză comună în Africa de Vest, înregistrată şi în alte ţări din Africa, dar nu şi în afara acestui continent (2, 4).

Ca rezervor de infecţie a fost identificat rozătorul *Mastomys natalensis*.

Virusul febrei Lassa (VFL) are dimensiuni de 70-140 nm, având caracterele morfologice şi structurale asemănătoare cu a celorlalte arenavirusuri. Caracteristica principală a VFL constă în prezenţa a 2-10 particule electronodense, în interiorul virusului, conectate

între ele prin filamente fine (3). Produce efect citopatic pe culturi celulare. Este sensibil la mediul acid (pH sub 5), la radiațiile ultraviolete, formol, fenol, clor activ, betapropiolactonă și temperatura de 56°C, care îl distruge în 30 minute.

Dintre animalele de laborator sunt sensibile: șoarecii, hamsterii, cobaii și maimuțele.

Rezervorul de virus este reprezentat de șobolanii din genul *Mastomys*, în special *M. natalensis*, la care infecția se transmite congenital și durează toată sau aproape toată viața. Șobolanii infectați pot să devină sau nu bolnavi, dar în ambele cazuri devin eliminatori de virus prin urină, fecale și salivă. Boala la om apare prin contact direct cu șobolanii sau cu secrețiile și excrețiile acestora. Transmiterea bolii se poate realiza prin aerosoli și alimente sau apă contaminate, via mucoase respiratorii respectiv digestive, dar și prin soluții de continuitate cutanate (2). Transmiterea interumană se realizează pe aceleași căi, dar și prin spermă sau prin intermediul sângelui infectat.

La om, FL se manifestă în principal prin febră, prostrație, mialgii, tulburări gastrointestinale și pulmonare, angină și uneori sângerări.

La rozătoare, FL produce o infecție care persistă pentru toată viața dacă infecția s-a produs încă în perioada fetală sau neo-natală, dare care este temporară dacă infecția s-a produs la adulți (3).

La maimuțele *Rhesus* infectate experimental evoluția este gravă, cu febră, anorexie, slăbire rapidă, colaps circulator și moarte, care survine în până la două săptămâni.

Pentru diagnostic se preferă testul imunoenzimatic de captură pentru demonstrarea prezenței anticorpilor IgM. Se mai poate recurge la evidențierea virusului în frotiuri din țesuturi (ficat) prin IF sau la izolarea lui pe culturi celulare.

Prevenirea bolii la om se bazează pe evitarea contactului cu rezervorul de virus, lucru greu de realizat mai ales în marile colectivități umane cu statut social precar, la care contactul cu rozătoarele și excrețiile acestora este mai greu de evitat.

Un vaccin eficace, conținând glicoproteine și nucleoproteine virale a fost pus la punct, dar încă nu a fost extins în practică. Un alt vaccin, cu rezultate promițătoare în condiții de laborator, a fost creat cu ajutorul virusului vaccinia, ca purtător al unor gene ale virusului Lassa (2).

10.2.2. **ALTE FEBRE HEMORAGICE ARENAVIRALE**

ICTV (6) recunoaște astăzi 19 arenavirusuri, dintre care primele 5 virusuri din tabelul 1 sunt denumite **„arenavirusuri vechi”**, iar următoarele 14 formează așa-numitul grup al **„arenavirusurilor noi”** sau **Complexul Tacaribe**.

Toate virusurile din prima grupă (*Lymphocytic choriomeningitis, Lassa, Ippy, Mobala* și *Mopeia*) infectează omul, dintre care numai primele două produc boli – descrise anterior -, celelalte produc infecții asimptomatice (tabelul 1).

Din grupa a doua, după ICTV, dintre „virusurile noi”, numai virusurile *Guanarito, Junin, Machupo, Sabia* și *Tacaribe* ar produce la om boli clinic exprimate, cu o simptomatologie asemănătoare, cu denumirile corespunzătoare țărilor în care au fost diagnosticate: febra hemoragică (FH) venezueliană, FH argentiniană, FH boliviană, FH braziliană și respectiv FH Tacaribe (tabelul 1). La acestea s-ar adăuga, după Stanford, citat de Ivan (3): febrele hemorgice Ampari, Latino, Parana, Pinchinde, Tamiami și Flexal.

În cazul tuturor acestor arenaviride, rezervorul natural de virus îl reprezintă diverse specii de rozătoare (șobolani, șoareci sau hamsteri) cu excepția febrei Tacaribe, pentru care rezervorul îl reprezintă liliecii din genul *Artibeus*.

Oamenii se infectează de obicei când vin în contact direct cu rozătoarele sau cu excrețiile acestora, dar există și transmitere interumană.

În general, se constată un anumit grad de specificitate de gazdă pentru fiecare virus, rozătoarele-rezervor fiind foarte receptive la infecție și capabile să disemineze destul de ușor în cadrul speciei, dar și la om.

Spre deosebire de agenții coriomeningitei limfocitare și a febrei Lassa, agenții etiologici ai celorlalte arenaviroze pot să producă la

rezervorul animal fie infecţii asimptomatice, fie boli manifestate variat, prin anemie hemolitică, diateză hemorgică, întârziere în creştere, moarte fetală sau mortalitate la sugari de până la 50% (4).

Atât la om cât şi la animale, aceste virusuri se multiplică în ţesutul limfatic şi reticuloendotelial, inclusiv în celulele sistemului imunocompetent, având ca rezultat imunosupresia şi hiperpermeabilizarea vasculară, soldată în principal cu apariţia de edeme şi hemoragii predominant peteşiale, însoţite de un tablou simptomatic complex, pe fond febril.

Diagnosticul de laborator al febrelor hemoragice se face prin aceleaşi procedee ca şi în febra Lassa. Apartenenţa virusului la fam. *Arenaviridae* poate fi stabilită prin IF, iar identificarea speciei se poate face pe baza recunoaşterii glicoproteinelor de suprafaţă şi a testului de neutralizare a infectivităţii (5).

Diagnosticul diferenţial al febrelor hemoragice arenavirale trebuie făcut faţă de o serie întreagă de alte febre hemoragice, care sunt produse de alte virusuri ARN, aparţinând familiilor: *Bunyaviridae* (*febra văii Rift, febra Congo-Crimean*), *Flaviridae* (*febrele Omsk, Yellow şi Dengue*), şi *Filoviridae* (*febra Ebola şi febra Marburg*). Ca şi arenaviridele, toate au rezervor de virus animal. Toate acestea, în afară de febră şi tulburări hemoragipare, au ca tulburări comune: leucopenia şi trombocitopenia, debutează brusc cu cefalee, prostraţie, mialgie, dureri pectorale şi conjunctivite (1). În toate este posibilă fie infecţia de la rezervorul animal fie prin transmitere interumană, izbucnirile nosocomiale fiind obişnuite.

Există unele elemente distinctive clinic între toate aceste febre hemoragice (1), dar cuvântul hotărâtor îl are în cele din urmă diagnosticul de laborator.

Pentru tratament, în toate arenavirozele, cele mai bune rezultate se obţin cu ajutorul serului de convalescent, la care se adaugă tratamentul simptomatic. Dintre medicamente, numai ribavirinul s-a dovedit a avea activitate specifică, cel puţin *in vitro*, asupra arenaviridelor.

Desigur că pentru prevenirea apariţiei febrelor hemoragice la om, controlul populaţiilor de rozătoare în ariile cu mare risc epidemiologic ar avea o mare eficienţă, dar acest lucru nu este întotdeauna posibil. Din aceste considerente au fost puse la punct în ultima vreme şi câteva variante de vaccinuri subunitare eficace, dar care încă nu au primit extindere.

Bibliografie

1. Alai, N.N. (2003), *Viral Hemorrhagic Fevers*, http://www.emedicine.com/derm/topic880.htm (accesat 08.10.2004)
2. Harper, T.K. (2004), *TKH Virology Notes: Lassa Fever*, http://www.tarakharper.com/v_lassa.htm (accesat 10.10.2004)
3. Ivan, A. (2002), *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed. Polirom Iaşi
4. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virology*, Academic Press, Third ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
5. Pfau, C.J. (2003), *Arenaviruses*, http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch057.htm (accesat 10.10.2004)
6. *** (2002) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/fs_arena.htm (accesat 10.10.2004)

Cap. 11 Infecțiile produse de virusuri din fam. Astroviridae

E. Elias

Generalități privind astrovirozele şi astrovirusurile

Familia Astroviridae *conține un singur gen de virusuri,* ***genul Astrovirus****, în cadrul căruia se disting mai multe specii/tipuri, patogene pentru diverse specii de animale sau pentru om, dar care se izolează şi de la indivizi sănătoşi.*

- ***Virusurile Astro 1 şi 2 ale bovinelor****, izolate în special din enterite ale viteilor.*
- ***Virusul Astro 1 al rațelor****, care produce* ***astroviroza*** *sau* ***hepatita rațelor cu astrovirus****, dar care se izolează şi de la pui de găină.*
- ***Virusul Astro 1 al felinelor****, care este prezent uneori în fecalele diareice sau normale ale felinelor.*
- ***Virusul Astro 1 al ovinelor****, responsabil pentru unele forme de enterită la miei.*
- ***Virusul Astro 1 al porcinelor****, izolabil uneori de la purcei cu diaree.*
- ***Virusul Astro 1 al curcilor****, care produce enterite şi mortalitate la puii de curcă.*
- ***Virusurile Astro 1-8 umane****, izolabile uneori din gastroenterite, în special ale copiilor.*
- ***Virusurile nefritei aviare 1 şi 2****, care produc* ***nefrita acută a puilor de găină****.*

Astrovirusurile produc infecții inaparente sau exprimate clinic prin diaree, în general benignă, la tineret, transmise pe cale fecal-orală. Excepție fac bobocii de rață, care fac o boală gravă, cu morbiditate şi mortalitate ridicate, puii de curcă, la care morbiditatea este ridicată (80-100%), dar mortalitatea este mai scăzută (2-9%) şi, într-o anumită măsură, astroviroza acută a puilor de găină, la care pierderile pot fi de asemenea mari, dar nu prin mortalitate.

Numele de ***Astrovirus*** *provine de la aspectul acestui virus, care este în formă de stea (astron gr. = stea). Este un ribovirus de dimensiuni foarte mici, neanvelopat, cu simetrie icosaedrică.*

11.1. ISTORIC

Primele relatări despre astrovirusuri au fost făcute în anul 1975 de către **Madeley şi Cosgrove** care au reuşit să identifice virusul în fecalele copiilor cu diaree. Cu ajutorul microscopului electronic (ME) s-a constatat că noul virus diferă atât ca mărime, cât şi ca formă de virusurile identificate anterior, în mod obişnuit în fecale, respectiv virusul Norwalk şi rotavirsurile. Particule virale asemănătoare celor descrise la copii bolnavi de gastroenterită, s-au identificat şi continuă să se identifice şi la diverse specii de animale (mamifere şi păsări).

11.2. ETIOLOGIA ASTROVIROZELOR

Astrovirusurile au diametrul de 28 – 30 nm, simetrie icosaedrică şi un genom compus dintr-o singură moleculă de ARN, a cărui fragment are dimensiuni de 6,8 kb după unii (15) şi 7,2 – 7,9 kb după alți autori (23).

Identificarea astrovirusurilor la animale se realizează, ca şi în cazul copiilor, pentru astrovirusurile umane, fie prin microscopie electronică (ME) fie prin imuno-electronomicroscopie (IEM), pe baza dimensiunilor şi a aspectului caracteristic al virionilor găsiți în fecalele animalelor tinere cu sau fără enterită, precum şi în conținutul intestinal al păsărilor.

Speciile de animale la care s-au identificat până în prezent astrovirusuri sunt următoarele: viteii (1, 4, 13, 15, 23), căprioarele (15, 23), mieii (7, 15, 23, 30), purceii (6, 15, 23, 29), pisicile (8, 9, 15, 20, 23), câinii (15, 19, 23, 33), şoarecii (14, 15, 23) şi nurcile (5).

De asemenea, astrovirusuri au fost găsite şi la păsări: la puii de găină (3, 10, 28, 35), la puii de

curcă (3, 22, 25, 26) şi la bobocii de raţă (3, 15, 23), care fac o formă gravă de hepatită cu o mortalitate ce poate depăşi uneori 50% (23).

Este dificil de apreciat rolul astrovirusurilor în declanşarea enteritelor care, de obicei la majoritatea speciilor, au o evoluţie moderată (îndeosebi la mamifere) ca gravitate şi de cele mai multe ori, la mamifere nu necesită nici un tratament special. Pe de altă parte însă, alături de astrovirusuri se găsesc frecvent şi alte virusuri, precum şi bacterii enterogene. Ponderea astrovirusului în declanşarea enteritei la mamifere rămâne o problemă deschisă, care va fi elucidată în viitor.

Au fost descrise până în prezent următoarele serotipuri de astrovirusuri: la om 8 serotipuri; la bovine două serotipuri (trei după unele surse), iar la oi, porci, câini, pisici, şoareci şi nurci câte un singur serotip.

Dintre păsări, la bobocii de raţă şi puii de curcă - câte un singur serotip, iar la puii de găină cu nefrită acută, două serotipuri.

Adaptarea pentru creştere şi multiplicare pe culturile celulare s-a încercat cu fiecare astrovirus identificat prin ME sau IEM (15).

Următorii factori sunt esenţiali pentru pasajele în serie ale astrovirusurilor izolate de la animale:

- utilizarea obligatoriu a celulelor omoloage (a celulelor gazdă) de la specia de animale de la care s-a izolat astrovirusul;
- utilizarea tripsinei în conţinutul mediilor culturilor celulare însămânţate cu astrovirusuri. În 1989 s-a reuşit pasarea astrovirusului bovin în culturi celulare renale de la viţei nou-născuţi, la care s-a adăugat tripsină 50 µg/ml. Tripsina este necesară atât pentru reuşita pasajului astrovirusului, cât şi pentru punerea sa în libertate din citoplasma celulară;
- pentru astrovirusul porcin s-au utilizat culturile celulare renale provenite de la embrionii porcini, la care s-a adăugat tripsină 0,5 µg/ml. Efectul citopatic maxim s-a putut observa după 4-5 zile de la însămânţarea culturilor celulare cu un filtrat de fecale. Dacă se scoate tripsina din mediul de cultură, efectul citopatic nu se produce. Acelaşi lucru se întâmplă şi dacă inoculumul de astrovirus a fost în prealabil tratat cu ser omolog de convalescent (15).

Astrovirusurile de la miei, căprioare, pisici, căţei, curci şi raţe au putut fi, de asemenea, cultivate *in vitro* pe culturi celulare, dar nu au putut fi întreţinute prin pasaje în serie. De menţionat că, la aceste specii nu s-a utilizat tripsina în culturi (15).

La astrovirusurile izolate de la om, miel, căprioară şi viţel, nu s-a putut dovedi existenţa unor fracţiuni antigenice comune. Serul convalescent provenit de la un miel infectat cu un astrovirus, reacţionează numai cu virusul omolog, dar nu şi cu astrovirusul izolat de la viţei, de exemplu (15).

Recent s-a demonstrat că există totuşi o similitudine între astrovirusurile umane, de pisică şi de porc în ceea ce privesc secvenţele capsidei, ceea ce permite avansarea ipotezei că ar exista şi posibilitatea transmiterii astrovirusurilor interspecii, respectiv între cele trei specii amintite (11). Este posibil şi ca acest lucru să se realizeze cu concursul unei gazde intermediare (18).

11.3. DIAGNOSTICUL ASTROVIROZELOR

În mod obişnuit, astrovirusul se identifică în fecalele diareice prin ME. Virionii astrovirali se găsesc în fecale în număr mare, de până la 10^{10} particule/gram (23). Cu toate acestea, ME nu reprezintă astăzi o metodă ideală pentru identificarea astrovirusurilor. Se cunoaşte faptul că numărul virionilor astrovirali detectabili în probele de fecale scade considerabil după a 5-a zi de la infecţie. IEM este mai frecvent utilizată, mai ales atunci când se investighează un răspuns imun, care trebuie măsurat. În asemenea cazuri este nevoie însă şi de multă experienţă personală pentru a putea distinge între ele parvovirusurile, picornavirusurile, enterovirusurile, calici-virusurile şi astrovirusurile (23).

Se consideră că sensibilitatea ME este estimată la 10^6-10^7 particule virale/gram de fecale (15).

Măsurarea răspunsului imun cu ajutorul enzimelor (Enzime Immunassay- EIA), utilizând anticorpi policlonali pentru antigenul cercetat, s-a dovedit de un real folos. EIA modificată cu un anticorp detector special s-a dovedit foarte sensibilă (91%) şi specifică (98%) comparativ cu IEM, luată ca referinţă (23). Sensibilitatea la EIA se estimează la 10^5-10^6 particule virale/gram fecale.

În loturile de curci bolnave s-a utilizat de curând (16), pentru diagnosticul infecţiilor cu astrovirusuri, testul RT-PCR (reacţia polimerazică în lanţ-revers transcriptază) prin care s-a detectat regiunea capsidei virale şi genele polimerazei. Detectarea astrovirusului uman, serotipul 1, cel mai frecvent întâlnit în infecţiile digestive la copii, s-a realizat prin PCR (12). Titrarea extractelor din fecale prin PCR a indicat prezenţa a 10 particule virale/gram fecale (12). Sensibilitatea tehnicii RT-PCR se estimează a fi între 10 şi 100 de particule virale/gram fecale (15). Nu este lipsită de interes observaţia că, prin testul RT-PCR se depistează astrovirusurile în 32% din probele testate, comparativ cu EIA, prin care se depistează doar 10% (15).

O altă metodă, recent utilizată în diagnosticul de laborator al astrovirusurilor, este aşa-numita „A dot-blot hybridation", prin care se identifică virusul în proba de fecale, procedându-se în felul următor: un set de seruri, cu diverşi anticorpi, se depune în picătură peste antigenul pipetat şi el pe o hârtie specială în puncte distincte. „Punctul" (antigenul) corespunzător anticorpului (cu care vine în contact), se va înnegri imediat în contact cu anticorpul corespunzător, iar reacţia va fi considerată pozitivă. Testul acesta nu este atât de sensibil ca ME, dar are avantajul că identifică şi particulele virale neclare din punct de vedere morfologic (32).

Culturile celulare constituie pentru unele astrovirusuri (uman, bovin şi porcin) o altă cale de urmat pentru izolarea lor din fecalele diareice. Astrovirusul (virusul de tip 2) hepatitei bobocilor de raţă se poate izola pe ouă embrionate de găină de 6-7 zile prin inocularea materialului patologic suspect în sacul amniotic, după care se fac mai multe pasaje oarbe (3).

11.4. INFECŢII CU ASTROVIRUSURI LA MAMIFERE

11.4.1. ENTERITA VIŢEILOR

În mod obişnuit, la viţei, diareea poate apare din cele mai diverse cauze, printre care igiena, condiţiile de întreţinere şi alimentaţia joacă un rol esenţial.

În cele mai multe cazuri, rotavirusurile, criptosporidiile, coronavirusurile şi *E. coli* enterotoxigen sunt recunoscute drept cauze majore ale diareei la viţei (1). Care este procentul participării fiecăruia dintre aceştia la declanşarea enteritei şi deci recunoaşterea sa ca agent etiologic primar, este mai puţin bine cunoscut (4). În general, se admite că infecţiile mixte sunt cele mai frecvente la viţei.

În 1978 s-a reuşit identificarea în fecalele diareice la viţeii cu enterită acută a două feluri de particule virale cu o morfologie diferită şi deci aparţinând la două tipuri de virus: „astrovirus-like" şi „calicivirus-like". Acestea din urmă (Newbury agent) au avut diametrul de 33 nm şi au fost considerate drept agentul etiologic primar al enteritei la viţei gnotobiotici în vârstă de 16-60 de zile, la care s-au semnalat atrofia vilozităţilor intestinale şi malabsorbţia xilozei-D (2). Virusul însă nu a putut fi cultivat pe culturi celulare.

Astrovirusul-like nu a produs diareea (deşi s-a izolat din fecalele diareice) la 2 viţei gnotobiotici, dar a infectat culturile celulare embrionare renale primare de viţel.

Astrovirusul bovin – toate cele 3 serotipuri identificate până în prezent – poate produce o infecţie a celulelor sensibile, respectiv a enterocitelor ce acoperă vilozităţile plăcilor Peyer din jejun, dar clinic nu induce enterită, fiind de fapt considerat nepatogen (15, 23).

Astrovirusul bovin se cultivă pe celule renale neonatale primare de viţel, la care se adaugă 50 µg/ml tripsină. Folosind testul anticorpilor fluorescenţi, s-a constatat că mai puţin de 2% din celule sunt infectate după 4-5 zile de la însămânţare. În cazuri rare s-a putut ajunge şi la 20%.

În concluzie, aprecierea că un astrovirus identificat ca prezent în fecalele diareice ale unui viţel bolnav, ar fi agentul etiologic al bolii, este riscantă deoarece, în aceleaşi fecale se pot găsi mai multe virusuri, care, împreună, sunt responsabile de producerea enteritei. Această teză se susţine prin faptul că astrovirusul bovin singur nu poate reproduce enterita la viţei gnotobiotici, dar, dacă la aceiaşi viţei există şi virusul *Breda* sau rotavirusuri, rezultă o enterită gravă şi o puternică infecţie a celulelor epiteliale din jejun şi plăcile Peyer (15).

În funcţie de vârsta viţeilor se schimbă şi procentul de participare a diferiţilor agenţi etiologici la declanşarea unei enterite, ceea ce ajută oarecum în descifrarea unei etiologii complexe.

Prezenţa însă a unei diarei severe, cu mucus şi sânge, implică toţi agenţii etiologici amintiţi mai sus (1, 13).

Caractere epidemiologice

Boala se întâlneşte la viţeii tineri în primele două luni de viaţă. Procentul de morbiditate şi mortalitate este mic, dar depinde mult şi de implicaţia virusurilor concurente şi starea de rezistenţă individuală.

Sursa de infecţie o constituie viţeii cu enterită în primele 3-5 zile de boală când virusul se găseşte din abundenţă în fecalele diareice.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 2-4 zile (23). Semnele clinice sunt şterse, uneori se poate observa o slabă diaree apoasă care evoluează o perioadă de numai 1-4 zile. Uneori se constată şi vomă. Dacă descărcările diareice sunt frecvente, apare şi deshidratarea viţeilor bolnavi.

Tabloul morfopatologic

Nu este semnificativ şi adesea moartea se datorează altor cauze decât infecţia cu astrovirus.

Diagnostic

Se pune prin examenul direct al fecalelor prin ME sau IME cu imperativul de a face diagnosticul diferenţial, faţă de alte virusuri ce se pot găsi în fecalele viţeilor cu enterită.

Izolarea virusului din filtratul de fecale se poate realiza prin cultivarea pe celule renale embrionare primare de viţel.

Diagnosticul diferenţial va trebui să se facă faţă de alte boli digestive la viţei care se manifestă prin enterită: *enterita viţeilor cu rotavirusuri, enterita viţeilor cu coronavirusuri, enterita colibacilară, clostridioza, coccidioza* şi *aflatoxicoza*.

Tratament

Tratamentul implică medicaţiile obişnuit utilizate în enteritele viţeilor, adică antidiareice, astringente şi, la nevoie, antibiotice cu spectru larg, pentru a preveni complicaţiile.

Profilaxie specifică nu există până în momentul de faţă şi nici nu pare a fi justificată economic.

11.4.2. ENTERITA MIEILOR

Spre deosebire de astrovirusurile bovine, în general considerate nepatogene, astrovirusul ovin produce la miei o infecţie manifestată clinic (15). Dacă la mieii gnotobiotici li se administrează per os o tulpină de astrovirus ovin, acesta produce infecţia enterocitelor şi, ca rezultat, apare diareea.

Histopatologic, s-a constatat infecţia enterocitelor mature la două treimi din vilozităţile apicale, infecţia macrofagelor subepiteliale şi o hipertrofie a criptelor glandulare (30). La 2-4 zile după infecţie, s-a observat o slabă diaree la mieii infectaţi şi prezenţa astrovirusurilor în fecalele diareice în intervalul 2-9 zile după infecţie. La numai 14-28 ore de la infecţie virusul a fost prezent în celulele epiteliale columnare mature. Particulele virale au fost semnalate şi în macrofagele din lamina propria (7, 15). Celulele infectate din intestin au fost detectate prin testul de imunofluorescenţă, între 14 şi 70 de ore după infecţie (15). Cel mai mare număr de celule infectate în intestin se poate constata în timpul perioadei de incubaţie, respectiv13-38 de ore după administrarea materialului infecţios (15). Modificările celulelor cuboidale din intestinul subţire, din jurul vilozităţilor se observă la 38-70 de ore după infecţie, ca la 120 de ore de la

infecţie vilozităţile să apară deja din nou normale (7). Toate modificările histopatologice produse de astrovirusul ovin la miei sunt reversibile şi, ca atare, leziunile dispar după 5 zile de la infecţie (15). În aceste condiţii nu se poate discuta despre un tablou anatomoclinic caracteristic în prezenţa astrovirusului ovin, la miei. Cel mult se poate vorbi despre o diaree pasageră, cu durata de cel mult 5 zile.

Astrovirusul ovin se poate cultiva pe culturi celulare, însă pasaje în serie nu s-au putut face cu acest astrovirus (15).

Diagnosticul este dificil de pus. Identificarea virusului se poate face numai cu ajutorul ME sau IME.

Examenul bacteriologic şi parazitologic va ajuta efectuarea ***diagnosticului diferenţial*** faţă de: *dizenteria salmonelică cu S. typhimurium, colibaciloza mieilor, dizenteria anaerobă a mieilor* şi *coccidioză.*

Tratamentul nu este necesar, având în vedere evoluţia benignă a infecţiei la miei.

Profilaxia specifică nu a fost elaborată şi nu se justifică economic.

11.4.3. ENTERITA PURCEILOR

Astrovirusul porcin a fost izolat pentru prima oară în Japonia, în anul 1990, într-un efectiv de purcei cu gastroenterită acută (29).

Astrovirusul porcin nu poate induce enterita la purcei, dacă acţionează solitar (6). În 1994, în Africa de Sud, într-un lot de 250 de purcei în vârstă de 1-7 săptămâni s-a stabilit cu ajutorul ME că agentul viral identificat era, în proporţie de 40% din cazuri un adenovirus, în timp ce astrovirusul s-a putut identifica doar în 3 cazuri (6).

Etiologie

Astrovirusul porcin conţine 5 fragmente polipeptidice în structura sa, cu o masă moleculară de 13.000, 30.000, 31.000, 36.000 şi respectiv, 39.000 daltoni.

Astrovirusul porcin s-a dovedit stabil în solvenţii pentru lipide şi la temperatura de 50°C, timp de 30 minute, dar este labil în acizi, la un pH 3 (30).

Diagnostic

Un diagnostic cert presupune izolarea virusului pe culturi celulare renale embrionare de porc cu adaus de tripsină, în medie 0,5 µg/ml. Inoculumul constă în filtratul steril de fecale diareice ale purceilor bolnavi suspecţi de prezenţa astrovirusului porcin. Virusul produce un efect citopatic distinct, caracterizat prin lărgirea celulelor şi apariţia unor granule fine în citoplasmă (29). Efectul citopatic apare în culturi după 4-5 zile de la însămânţarea materialului suspect.

În caz că astrovirusul porcin este pus în prealabil în contact cu un ser prelevat de la purceii aflaţi în convalescenţă, efectul citopatic nu se va mai produce în culturi, ca urmare a neutralizării virusului de către anticorpii circulanţi.

Acelaşi lucru se petrece şi dacă tripsina este îndepărtată din mediul culturilor celulare.

Diagnosticul diferenţial se va face faţă de toate bolile diareice ale purceilor aflaţi în primele două luni de viaţă. Astfel, se vor lua în considerare *colibaciloza, dizenteria anaerobă, salmoneloza, gastroenterita transmisibilă, pesta porcină*. Desigur, examenele de laborator şi necropsia vor preciza diagnosticul, în fiecare caz în parte.

Tratament

Se va aplica numai în cazul în care există complicaţii. Astrovirusul porcin solitar nu este considerat periculos.

Profilaxia specifică nu s-a elaborat.

11.4.4. ENTERITA PISICILOR

Numai în două cazuri de infecţie naturală cu astrovirus specific pisicilor s-au putut consemna toate manifestările anatomoclinice (8).

Etiologie

Astrovirusul pisicii este specific acestei.

Aşa după cum s-a mai arătat, există o similitudine în ceea ce priveşte secvenţele capsidei la astrovirusurile umane, porcine şi de pisică (18). Pare posibil ca astrovirusul pisicii să afecteze şi omul, printr-o oarecare gazdă intermediară (20).

Caractere epidemiologice

Boala afectează pisicile tinere, în vârstă de câteva luni (9). Răspândirea astrovirusurilor la pisici nu este frecventă (20). Examenul prin ME a arătat că doar la un sfert din pisicile bolnave suspecte de astroviroză poate fi depistat astrovirusul în fecale.

În focarele de boală pot fi afectate şi pisicile adulte. Serul câtorva pisici adulte care au fost investigate a prezentat anticorpi specifici (8).

Tabloul clinic

Semnele clinice se caracterizează prin persistenţa unei diarei apoase de culoare verzuie, cu deshidratare, febră, anorexie, vomă, evidenţierea pleoapei a treia, depresie. La palpare, intestinele apar destinse şi pline de gaze. Hematologic nu se produc modificări. În schimb, biochimic apare o acidoză moderată şi hipokaliemie (8).

Durata enteritei acute este variabilă, de la 4 la 14 zile (8).

Diagnostic

Se pune pe baza identificării cu ajutorul ME a astrovirusului în fecalele provenite de la pisicile suspecte clinic. Pe culturile celulare astrovirusul se dezvoltă, dar inconstant şi fără efect citopatic. Celulele infectate se decelează prin testul de imunofluorescenţă.

Infecţia experimentală se poate realiza administrând oral, la pisici tinere SPF, un astrovirus izolat de la pisici bolnave. După 11-12 zile de la infecţie apare o diaree moderată, care coincide şi cu o perioadă febrilă.

Diagnosticul diferenţial se va face cu toate cazurile de enterită bacteriană sau parazitară care pot apare în primele luni de viaţă, la pisică.

Tratamentul este cel obişnuit în orice enterită acută a pisicii.

11.4.5. ENTERITA LA CÂINE

Ca şi în cazul celorlalte specii de animale, este greu de crezut că un astrovirus poate să producă boala la câine fără participarea altor factori etiologici, adică să se poată vorbi despre o astroviroză canină propriu-zisă, primară.

Astrovirusul a fost identificat prin ME şi în fecalele provenite de la câini cu diaree (19). Densitatea fecalelor diareice a fost de 1,34 g/ml (33). În aceleaşi probe de fecale s-au putut vedea însă şi coronavirusuri şi parvovirusuri. Până în momentul de faţă sunt recunoscute numai coronavirusurile şi parvovirusurile ca agenţi etiologici ai enteritelor virale canine (33).

11.4.6. ENTERITA NURCILOR

Enghund şi col. (5) au diagnosticat în anul 2002 în Danemarca şi Suedia, într-un focar de diaree la nurci, un astrovirus specific.

Vârsta nurcilor era foarte timpurie, în sensul că majoritatea lor erau pui sugari. Prin ME s-a putut observa un număr impresionant de astrovirusuri în fecalele diareice ale nurcilor. S-a considerat că astrovirusul ar putea fi considerat un factor de bază, care să explice scăderea în greutate a nurcilor cu diaree. Totuşi, nu a putut fi considerat agent etiologic primar astrovirusul identificat, deoarece, simultan s-a observat şi prezenţa unei bacterii, cu aspect cocoid, care era

aderentă la vilozităţile intestinale ale intestinului subţire, precum şi prezenţa unui calicivirus.

Astrovirusurile apar întotdeauna acompaniate, în habitatul lor (digestiv), şi de alte enterovirusuri, de cele mai multe ori concurente în declanşarea enteritelor la mamifere.

11.5. ASTROVIRUSURILE AVIARE

Astrovirusurile păsărilor au fost identificate destul de recent, rolul lor în patologia aviară fiind încă insuficient elucidat.

Istoric

Astrovirusul păsărilor a fost identificat pentru prima dată de către **Mc Nutly şi col. cit. de Calnek (3),** în 1980. Cu ajutorul ME şi al IEM, autorii au putut observa astrovirusul în conţinutul intestinal al puilor de curcă în vârstă de 11 zile, într-un efectiv de curci cu enterită şi mortalitate ridicată. Ulterior, în 1985-1986, astrovirusul a mai fost identificat şi în alte loturi de curci bolnave (3), dar şi la păsări sănătoase.

Importanţă şi răspândire

În ultimii doi ani s-a dovedit că pierderile mari la fermele cu pui de curcă se datorează tot unui astrovirus (26). La bobocii de raţă se cunoaşte faptul că astrovirusul produce o hepatită gravă, cu pierderi mari în efectiv, uneori ajungându-se la 50% din lotul bobocilor de raţă bolnavi.

Importanţa economică a infecţiilor astrovirale aviare nu a fost încă bine elucidată. Astrovirusurile aviare nu constituie o problemă pentru sănătatea publică, deoarece nu infectează omul (3), cu toate că serotipul 1 (uman) are părţi din genomul său asemănătoare cu genomul astrovirusului nefritei aviare.

Astrovirusurile aviare sunt răspândite în întreaga lume şi ocupă locul 2 după infecţiile cu rotavirusuri.

În efectivele de păsări astrovirusul este frecvent izolat, uneori chiar în proporţie de până la 80% de la păsările bolnave cu enterită, în timp ce de la cele sănătoase doar în proporţie de 30%. În majoritatea cazurilor, alături de astrovirusuri, se identifică şi alte virusuri enterice, îndeosebi rotavirusuri din grupul D.

Etiologie

Astrovirusurile aviare încă nu au putut fi încadrate taxonomic şi clasificate definitiv (3).

Astrovirusuri identificate până în prezent, izolate de la păsări:

1. În 1986 Reynolds şi Saif (24) identifică în conţinutul intestinal al puilor de curcă sănătoşi, în vârstă de 6-35 de zile, un astrovirus al cărui diametru era de 30 nm.

2. În anul 2000, Yu şi col. (35) identifică un virus mic şi rotund, tot în intestinul puilor de curcă, numai că de data asta puii erau bolnavi de enterită acută. Diametrul virusului era de 30-32 nm. Particulele virale erau rezistente la cloroform, stabile la pH 3 şi rezistente la tratamentul termic (35). Analiza capsidei a relevat prezenţa a trei fragmente polipeptidice cu o greutate moleculară de 34,5; 31 şi 28 kD. Studiul genomului a relevat prezenţa ARN-ului. Ulterior, acest astrovirus a fost izolat şi din timus şi din bursa lui Fabricius, de la puii de curcă infectaţi cu astrovirus (15, 28).

Se pare că virusul identificat de Reynolds şi Saif (24) în 1986 este diferit de astrovirusul izolat de Yu şi col. (35), considerat astăzi agentul etiologic al sindromului cu enterită şi mortalitate a curcilor (EPCSM).

3. Analiza completă a genomului ARN la un astrovirus izolat de la puii de găină bolnavi de nefrită acută, a condus la observaţia că astrovirusul identificat este agentul etiologic al nefritei aviare (10). Prin urmare, s-a identificat un nou astrovirus aviar, care afectează numai puii de găină (nu şi pe cei de curcă) cărora la produce o nefrită interstiţială acută (10). Până în prezent se cunosc 2 serotipuri ale acestui astrovirus.

4. Virusul hepatitei bobocilor de raţă este un astrovirus specific raţelor, este complect diferit de alte virusuri, care pot, de asemenea, produce hepatită la bobocii de raţă (3).

Diagnosticul astrovirusurilor aviare

Ca şi la mamifere, ME şi IEM dau rezultate bune pentru identificarea astrovirusurilor aviare, din fecale şi conţinutul intestinal.

Pentru izolarea astrovirusului raţelor se folosesc ouăle embrionate de găină (3).

Nu întotdeauna astrovirusul specific ECPSM-ului se poate izola în stare pură. Uneori alături de astrovirus s-au izolat şi rotavirusuri din grupul D, *Salmonella* şi un virus mic (de numai 18-24 nm diametru), rotund care s-a dovedit patogen pentru puii de curcă SPF (27).

Astrovirusurile se pot decela în intestinul subțire, înaintea apariției rotavirusurilor (25).

Infecțiile experimentale pe pui de curcă SPF, cu astrovirusuri şi rotavirusuri produc enterite acute.

11.5.1. HEPATITA VIROTICĂ A BOBOCILOR DE RAȚĂ, CU ASTROVIRUS (ASTROVIROZA RAȚELOR)

Prima relatare despre o epidemie de hepatită cu astrovirus la bobocii de rață a fost făcută în orăşelul englez Norfolk, în 1965 (3). Efectivul de rațe fusese vaccinat cu virusul atenuat al hepatitei virotice a bobocilor de rață de tip 1 (picorna). Prin reacții serologice încrucişate s-a constatat că virusul de tip 1 (vaccinal) diferă de cel izolat din focar, acesta din urmă fiind considerat si denumit ulterior **astrovirusul rațelor**.

Pierderile pe care le produce această boală ajung la 10-25% la bobocii de rață în vârstă de 3-6 săptămâni şi la 50% la bobocii de numai 6-14 zile (3).

Etiologie

Astrovirusul rațelor are diametrul particulei virale de 28-30 nm. În suspensiile de ficat provenite de la cadavrele proaspete, numărul particulelor virale este foarte mare (3). Virusul de tip 2 izolat de la rațe a fost denumit **astrovirusul rațelor**. Prin diverse reacții serologice s-a dovedit că astrovirusul rațelor este distinct antigenic de cel al puilor de curcă (3, 15). Astrovirusul rațelor este rezistent la cloroform, pH 3 şi tratament cu tripsină. La 50°C rezistă timp de o oră.

Fumigațiile cu formaldehidă şi dezinfecțiile obişnuite elimină astrovirusul rațelor din perimetrul contaminat.

Astrovirusul rațelor se multiplică în embrionii de găină în vârstă de 5-7 zile, făcând câteva pasaje oarbe, după inocularea materialului patologic în sacul amniotic. Unii embrioni mor în primele 7 zile după inoculare. Embrionii sunt mici, opriți în dezvoltare, iar ficatul prezintă necroze mici, de culoare verzuie, în care, cu ajutorul ME, se pot identifica particulele de astrovirus. Virusul poate fi atenuat prin câteva pasaje oarbe pe embrioni de găină. Pe culturi celulare omoloage astrovirusul nu s-a putut cultiva.

Caractere epidemiologice

Boala afectează grav bobocii de rață foarte tineri, în primele 6-14 zile de viață. Bobocii sunt receptivi şi la vârsta de 6 săptămâni, dar la aceştia mortalitatea este mai mică.

Mortalitatea variază cu vârsta, fiind mai grav afectați bobocii de rață de numai câteva zile, unde pierderile pot atinge 50% din efectiv. Transmiterea bolii se face pe cale orală.

Sursele de infecție sunt reprezentate de bobocii bolnavi, care elimină astrovirusul prin fecale şi cadavrele bobocilor bolnavi de hepatită virotică. Rațele care trec prin boală elimină virusul încă o săptămână după vindecare.

Deoarece în primele cazuri de hepatită semnalate în Anglia, fermele erau aşezate în teren deschis, se presupune că răspândirea bolii de la o fermă la alta o putea face în afară de rațe, şi alte păsări de curte sau sălbatice, dar acestea jucând numai rolul de vectori pasivi (3).

Tabloul clinic

Bobocii de rață fac o formă gravă de boală spre deosebire de rațele adulte, care nu se îmbolnăvesc deloc. Moartea survine după 1-4 zile, dar mai frecvent chiar după 1-2 ore de la apariția primelor semne clinice: diareea apoasă, polidipsia, excreția excesivă de urați şi uneori, convulsii şi pedalări spasmodice, opistotonus. În mod frecvent sunt afectați bobocii în stare bună de întreținere.

Tabloul morfopatologic

Cele mai afectate organe sunt ficatul şi rinichii.

Semnificativă pentru această afecțiune este prezența astrovirusului rațelor în ficat, care are o

culoare pal-violacee cu multiple hemoragii punctiforme. Splina este întotdeauna mărită în volum şi prezintă mici focare albicioase. Nefromegalia, cu vasele sanguine locale ectaziate, este o altă leziune importantă. Tractusul digestiv este golit de alimente. Ocazional, s-au constatat mici hemoragii în peretele intestinal şi pe bula de grăsime de pe apexul cordului.

Histopatologic, în forma acută, apar necroze în hepatocite şi hiperplazia conductului biliar.

Diagnostic

Diagnosticul cert se bazează pe identificarea şi izolarea astrovirusului raţelor. Aceasta se realizează cu ajutorul ME sau inoculând embrionii de găină în vârstă de 5-7 zile. Prin pasaje repetate se va putea izola astrovirusul.

Infecţia experimentală constă în inocularea răţuştelor sănătoase cu triturat de ficat provenit de la cadavre recente de boboci cu hepatită virală. Răspunsul este variabil, de obicei se produce o mortalitate de cca. 20% în decurs de 2-4 zile de la infecţie (3).

Diagnosticul diferenţial al hepatitei raţelor cu astrovirus, numită şi astroviroza raţelor, trebuie făcut în primul rând faţă de *hepatita virotică a raţelor cu picornavirusuri,* de tip 1 sau 3 (tipul 3 s-a identificat numai în SUA), dar şi faţă de *infecţia produsă la răţuşte de hepadnavirusul de grup B,* deşi acesta din urmă nu produce o boală similară anatomoclinic, dar se poate izola uneori din ficatul răţuştelor moarte din alte cauze.

Astrovirusul raţelor nu are fracţiuni antigenice comune cu nici unul din celelalte virusuri care se pot izola din hepatitele răţuştelor. În plus, hepadnavirusul B izolat de la raţe cu hepatită (genul *Avihepadnavirus*) este un virus cu genom ADN, nu ARN (15).

Tratament

Bobocii trecuţi prin boală prezintă un titru scăzut de anticorpi, dar care totuşi, este suficient pentru a-i pune la adăpost pe boboci faţă de o nouă infecţie (3).

În focarele de boală, atât bobocii sănătoşi, cât şi cei bolnavi sau numai suspecţi de boală, pot fi trataţi cu ser de convalescent obţinut de la raţe infectate cu astrovirusul raţelor.

Profilaxie specifică

De asemenea, un vaccin viu atenuat poate proteja bobocii sănătoşi, dar încă nu a intrat în procedeul uzual în această boală.

Combaterea bolii se realizează prin golirea şi dezinfecţia temeinică a adăposturilor libere precum şi printr-o terapie adecvată.

11.5.2. ENTERITA PUILOR DE CURCĂ, CU/ŞI SINDROMUL MORTALITĂŢII (EPCSM)

(Poult Enteritis-Mortality Syndrom, „Spiking Mortality" of Turkeys – engl.*)*

EPCSM este o boală acută infecţioasă cu manifestări digestive (enterite) la puii de curcă. S-a mai numit şi „**Spiking mortality**" pentru că apare la un moment dat în evoluţia bolii, brusc, un „vârf" (spik) al mortalităţii puilor de curcă.

Istoric

Boala a fost diagnosticată pentru prima dată în SUA, în Carolina de Nord, în anul 1991. Se presupune însă că ar fi apărut mult mai devreme de anii 1990, însă, evoluând iniţial lent şi şters, de obicei sporadic, nu a trezit interesul specialiştilor.

Până nu demult etiologia EPCSM a fost o necunoscută. Iniţial s-a crezut că ar fi implicată o toxină din furaje, apoi s-a incriminat un factor de mediu datorită unui început abrupt al mortalităţii unui mare număr de pui de curcă. În continuare, în etiologia bolii a fost incriminat un coronavirus, identificat prin ME. Confuzia a fost posibilă din cauza asemănării coronavirusului cu formele nestelate ale astrovirusurilor.

Importanţă economică

Boala apare în zonele cu un număr mare de ferme de curci şi cu o mare densitate a curcilor pe unitatea de suprafaţă. Pierderile sunt mari datorită mortalităţii puilor de curcă, dar şi a scăderii în greutate a puilor bolnavi, cu întârzierea dezvoltării lor corporale şi a creşterii. Începând cu anul 1995, pierderile în SUA au fost estimate la 34 milioane de dolari (3).

Etiologie

În anul 2000 Yu şi col. (35) au identificat şi izolat din intestinul puilor de curcă bolnavi un virus mic şi rotund pe care au reuşit să-l paseze

pe embrioni de curcă. Mărimea virusului identificat era de 30-32 nm în diametru şi era rezistent la cloroform, stabil la pH 3 şi rezistent la tratamentul termic (35). Examenul efectuat prin tehnica RT-PCR a arătat clar că acest virus nu este similar cu enterovirusurile cunoscute. Genomul virusului examinat a relevat prezența ARN-ului. S-a ajuns la concluzia că acest nou virus izolat de la curci este un virus din fam. *Astroviridae* (35). În anul 2001 Schultz-Cherry şi col. (28) au izolat o tulpină de astrovirus din timus şi din intestinul curcilor infectate cu EPCSM. Această tulpină era distinctă antigenic şi molecular de un astrovirus care fusese izolat de la curci în anul 1980 (28), dar corespundea antigenic cu astrovirusul aviar izolat de Yu şi col. (35). Autorii (28) au reuşit să reproducă experimental EPCSM la puii de curcă infectați pe cale orală cu un filtrat steril din timus şi intestin provenit de la puii de curcă bolnavi de EPCSM. Acest virus a produs scăderea în greutate a puilor de curcă infectați, atrofia organelor limfoide şi a redus limfoblastogeneza contra activității mitotice.

Autorii (28) au catalogat virusul drept astrovirus al puilor de curcă, având un diametru de 28 nm şi genom ARN, identic cu cel izolat de Yu şi col. (35).

Mai recent, s-a demonstrat că astrovirusul puilor de curcă are potențialul necesar să compromită funcția fagocitară, ceea ce duce la alterarea generală a sistemului imunitar al puilor de curcă (26).

Asemănător astrovirusurilor mamiferelor, astrovirusul puilor de curcă este foarte rezistent la inactivarea prin căldură, acidifierea mediului, tratarea cu detergenți, cu fenoli şi amoniu quaternar. Numai tratarea cu formaldehidă, beta-propiolactonă sau peroximonosulfat, inactivează complet astrovirusul în embrionii de curcă (28).

Trebuie reținut faptul că în cele mai multe cazuri astrovirusul puilor de curcă, recunoscut astăzi ca agentul etiologic cert al EPCSM, în epidemiile naturale de boală la puii de curcă se găseşte, de regulă, împreună cu *Salmonella* (27) şi rotavirusurile din grupul D (25, 27).

Puii de curcă în vârstă de 2-5 zile, infectați pe cale orală cu o suspensie de astrovirus de curcă, au fost puşi sub observație timp de 14 zile. A doua zi după infecție au putut fi observate următoarele semne clinice: o scădere în greutate a puilor bolnavi, anorexie, tulburări digestive cu scăderea activității dizaharidelor, diaree, sindromul de malabsorbție, o scădere a tonusului gastrointestinal, dilatarea sacilor cecali, gaze în intestine, fecalele gălbui cu aspect lichid (25). Aceste semne clinice persistă cca. 10 zile după infecție (3).

Histopatologic, se remarcă hiperplazia criptelor glandulare ale jejunului în prima zi după infecție, iar în a treia zi aceasta se va extinde şi în partea posterioară a ileonului şi duodenului (31). Citoplasma enterocitelor este plină cu astrovirusuri.

Caractere epidemiologice

Boala afectează puii de curcă în vârstă de 7-28 zile. Puii de găină nu sunt receptivi (3). Transmiterea bolii se realizează pe cale orală.

Prin contactul direct al puilor de curcă bolnavi cu cei sănătoşi, semnele clinice apar la aceştia din urmă în 24-36 de ore. În infecția experimentală cu astrovirusul puilor de curcă morbiditatea poate atinge 100% (26). Boala nu se transmite vertical, prin ou (3).

Procentul de mortalitate este peste 2% la puii de curcă în vârstă de 7-28 de zile. În caz de mortalitate subită în număr mare („Spiking mortality"), rata mortalității la aceştia depăşeşte 9%.

Mortalitatea este mare şi la puii care se îmbolnăvesc în perioada trecerii din sezonul cald, de vară, la cel de toamnă, când temperatura scade şi umiditatea creşte brusc (3).

Patogeneză

Astrovirusul puilor de curcă se poate identifica cu ME în conținutul intestinal al puilor de curcă încă înainte de apariția semnelor clinice sau a modificărilor morfopatologice. Aceasta explică de ce astrovirusul poate fi găsit şi la puii aparent normali, sănătoşi, care însă s-ar putea găsi de fapt la debutul bolii. La puii bolnavi, aflați în ultimele zile de boală, cu semne clinice şi leziuni, astrovirusul nu mai poate fi identificat în tubul digestiv (3).

Leziunile produse în intestinul subțire sunt reversibile şi pot fi constatate numai în perioada 2-7 zile după infecție pentru ca după 10 zile să nu mai poată fi detectate.

Prezența astrovirusului în lumenul intestinal (intestinul subțire, îndeosebi în jejun) este urmarea degenerării enterocitelor din a căror citoplasmă sunt puse în libertate particulele virale, începând cu a doua zi după infecție (3).

Tabloul clinic

EPCSM evoluează sub două forme clinice distincte:

- Inițial, boala evoluează **acut,** cu pierderi relativ mari în efectiv. Mortalitatea poate debuta brusc, cu un număr impresionant de cadavre de pui de curcă, în decurs de câteva ore. Este ceea ce americanii numesc „Spiking mortality".
- O **evoluție lentă**, ca infecție obişnuit inaparentă, când mortalitatea este foarte scăzută, chiar neglijabilă. Semnele clinice constau în următoarele: o agitație continuă a puilor bolnavi, cu zgomote nazale accentuate, anorexie, polidipsie, somnolență cu momente de trezire bruscă şi agitație, diaree apoasă gălbuie epuizantă, care duce la deshidratare. După 24-36 de ore de la debutul bolii se observă o tendință de aglomerare a puilor şi uneori chiar şi semne nervoase. Viteza de creştere scade vizibil. Mortalitatea debutează în a 5-a zi de boală, apoi, brusc, mortalitatea se opreşte, ca să reapară câteva zile mai târziu (3).

Păsările trecute prin boală nu-şi mai recapătă greutatea normală vârstei şi standardului rasei când devin adulte. De asemenea, astfel de păsări trecute prin boală şi slăbite manifestă susceptibilitate notabilă față de infecțiile secundare cu *E. coli* sau *Pasteurella*.

Tabloul morfopatologic

Leziunile care se observă sunt tipice pentru o boală acută, cu enterită gravă: deshidratare, emacierea musculaturii, atrofie vizibilă a muşchilor pectorali. La deschiderea cadavrelor se constată că vezica biliară, ca şi glandele suprarenale sunt mărite în volum. Tractusul gastrointestinal este lipsit de conținut, stomacul muscular este plin cu diverse rezidii şi pietriş. Intestinul subțire este dilatat, plin cu lichide şi gaze. Sacii cecali sunt şi ei destinşi, cu un conținut maroniu şi gaze (24). Splina este uşor atrofiată iar rinichii măriți. În uretere se găseşte un exces vizibil de urați.

Un exsudat cazeos se constată în bursa lui Fabricius la cca. 10% din puii bolnavi, aflați în ultimele zile de boală.

Histopatologic pot apare leziuni importante şi caracteristice în jejun şi bursa lui Fabricius (3). Celulele epiteliale ale intestinului şi bursei Fabricius sunt ținta astrovirusului curcilor. Se constată o enterotiflită acută, gravă, cu atrofia vilozităților intestinale. Criptele epiteliale sunt hiperplaziate. Lamina propria conține macrofage necrotice. În bursa lui Fabricius celulele epiteliale sunt degenerate şi edemațiate. Celulele pseudostratificate ale epiteliului se transformă temporar în epiteliu stratificat scvamos. În foliculii bursei Fabricius apoptoza creşte în intensitate afectând celulele limfoide. Cu ajutorul ME se pot vedea particulele virale ale astrovirusului, prezente în celulele epiteliale ale intestinului şi bursei, sau căzute în lumen.

Diagnostic

Datorită recentei identificări a astrovirusului puilor de curcă, ca agent etiologic al EPCSM, diagnosticul a fost mult uşurat în sensul că prezența şi a altor virusuri în intestin sau fecale (25) nu mai încurcă diagnosticul etiologic, din moment ce este prezent şi astrovirusul puilor de curcă. Mai mult decât atât, s-a observat că în primele 4 săptămâni de viață ale curcilor, astrovirusul este cel mai frecvent prezent, în comparație cu alte virusuri (25).

Aspectele epidemiologice, clinice şi morfopatologice ale EPCSM permit suspicionarea bolii. Astfel, pledează pentru această afecțiune virotică prezența enteritei la puii de curcă în vârstă de 7-28 zile, cu o mortalitate scăzută, dar care brusc poate atinge un vârf al mortalității cu pierderi mari (mortalitate în masă). Pentru diagnosticul necropsic importante sunt leziunile exsudative cazeoase din bursa lui Fabricius la exemplarele bolnave de câteva zile. De asemenea, aspectul histopatologic descris deja, poate fi coroborat cu aspectul clinic şi lezional al bolii.

Diagnosticul cert se pune însă numai pe baza identificării astrovirusului cu ME sau IEM în fecale sau triturat de intestin subțire, provenite de la puii de curcă bolnavi (sacrificați în scop de diagnostic) sau de la cadavre proaspete. Probele recoltate vor fi amestecate cu un diluant steril

(pH 7,2), rezultând astfel o suspensie. Aceasta este supusă centrifugării, iar supernatantul se va filtra cu ajutorul unui filtru cu porozitate de 450 nm. Filtratul rezultat se pune la termostat împreună cu o diluție de ser specific ce conține anticorpi astrovirali de curcă. După câteva ore de incubare se face o ultracentrifugare după care se prepară grila pentru ME. Astrovirusul se observă uşor folosind mărimile ME de x 30.000 sau x 50.000. De notat însă că numai un mic număr de particule astrovirale apar caracteristice morfologic, respectiv stelate. De aceea se impune folosirea şi a IEM.

Prin utilizarea testului RT-PCR se poate realiza o diferențiere clară între diversele enterovirusuri aviare şi astrovirusul puilor de curcă (16, 35).

Diagnosticul diferențial al EPCSM se va face față de alte enterite ale puilor de curcă. Astfel, se impune a lua în considerație unele enterovirusuri precum coronavirusurile şi rotavirusurile, dar şi unele bacterii enteropatogene: *Salmonella spp., E. coli, Campylobacter spp.* şi unele protozoare. De multe ori bacteriile pot fi cauza unor infecții secundare.

Tratament

Diverse antibiotice (bacitracină, lincomicină) şi astringentele intestinale de tipul arsenicalelor şi cuprului, au fost utilizate pentru terapia puilor de curcă bolnavi. Rezultatele au fost însă modeste. Se pare că Sarafloxacinul, recent folosit în SUA, a avut o bună eficacitate în tratament (3).

Un factor important în reducerea pierderilor în lotul afectat, este stimularea apetitului în perioada cât durează inapetența. Pentru realizarea acestui deziderat, rațiile vor cuprinde ingrediente de calitate superioară. Adaosul de lipide, până la 7,5–8%, reduce atât mortalitatea cât şi morbiditatea în efectiv datorită efectului energizant al lipidelor din rație. Compoziția rației are, de asemenea, un rol important. Adaosul de lapte praf sau înlocuitori de lapte, grăunțe întregi, vitamine şi microelemente, pe lângă principii nutritivi necesari, ridică mult rezistența organismului puilor de curcă, față de infecție.

Profilaxie şi combatere

Condițiile de întreținere în adăposturi joacă un rol important în apărarea sănătății puilor de curcă.

În zonele endemice se recomandă metoda de creştere din sistemul intensiv „totul plin totul gol". Este important să se evite achiziționarea de materiale biologice din ferme infectate.

În ferma de curci unde apare boala, se recomandă ca adăposturile să fie depopulate, curățite mecanic şi dezinfectate, de câteva ori. Adăposturile este bine să rămână depopulate apoi timp de 18 luni. Dezinfecția se va face cu formaldehidă, care dă rezultate bune (28). Cadavrele puilor de curcă se vor incinera.

Se pare că păsările nu rămân purtătoare de virus pentru o perioadă mai lungă de timp, dar virusul dăinuie într-un efectiv infectat timp de 6-8 săptămâni. EPCSM produce şi o stare de imunosupresie, probabil datorită afectării țesutului limfoid.

Acidifierea apei de băut şi administrarea unui dezinfectant în apa de băut sunt de un real folos, atât în combaterea bolii, cât şi a infecțiilor secundare care pot apare datorită imunospuresiei.

Până în momentul de față nu există un vaccin specific EPCSM. Deoarece boala debutează cu o diaree epuizantă la puii de curcă foarte tineri, în prima lună de viață, va trebui ca un eventual vaccin utilizat în viitor să aibă calitatea de a induce o bună imunitate la o vârstă atât de timpurie, ceea ce este problematic.

11.5.3. NEFRITA ACUTĂ A PUILOR DE GĂINĂ

Nefrita aviară acută se caracterizează printr-o mare contagiozitate printre puii de găină tineri, la care produce leziuni renale.

Istoric şi importanță economică

Boala este produsă de un astrovirus specific, identificat în Japonia în anul 1970 la puii de găină în vârstă de o săptămână (10). Agentul etiologic a fost izolat pentru prima oară pe culturi celulare renale de pui de găină, sursa fiind conținutul cloacei de la puii broileri aparent sănătoşi, în vârstă de o săptămână.

Rămânerea în urmă a dezvoltării corporale a puilor, în evoluțiile subclinice ale bolii, produce importante pierderi economice.

Etiologie

Astrovirusul nefritei aviare (ANA) a fost clasificat în prealabil ca picornavirus. În anul 2000, Imada şi col. (10) au identificat ANA într-un lot de pui de găină cu nefrită acută. Pe baza examenelor moleculare şi ale secvenţelor genomului acestui virus, s-a stabilit că este vorba de un nou virus aparţinând familiei *Astroviridae*. Genomul său conţine 6927 nucleotide şi trei fracţiuni de polipeptide. ANA şi astrovirusul uman serotipul 1 au aceeaşi organizare a genomului şi ambele astrovirusuri conţin două benzi de ARN.

Până în prezent se cunosc două tulpini de ANA: ANA_1 (tulpina clasică G-4260) şi ANA_2.

Tulpina reprezentativă pentru ANA_1 (G/4260) creşte pe culturi celulare renale de pui, unde produce şi efect citopatic, cu un maximum de titru viral la 24 de ore după însămânţare. ANA nu creşte pr culturi de fibroblaste de embrioni de raţă, celule embrionare de raţă sau pe diverse linii de celule mamifer (HeLa, Vero, PK-15 etc.).

Embrionii de găină în vârstă de 6 zile inoculaţi cu ANA mor în decurs de 3-14 zile după inoculare. La embrionii care mor în decurs de 3-6 zile după inoculare, se observă hemoragii şi un edem generalizat al întregului corp, iar la cei care mor în perioada 7-14 zile după inoculare, se remarcă oprirea în dezvoltare a embrionilor.

În cazul inoculării embrionilor pe membrana corioalantoidiană, aceasta devine edematoasă şi îngroşată, cu prezenţa unei mici papule la locul de inoculare. Embrionii inoculaţi în cavitatea alantoidă se infectează inconstant iar lichidul corioalantoidian nu conţine virusul (3). ANA prezintă diferite grade de patogenitate pentru puii de găină. Aceasta permite prezumţia că există mai multe serotipuri sau tulpini ale acestui astrovirus, care diferă prin puterea lor patogenă faţă de puii de găină (3). ANA nu influenţează producţia de ouă sau calitatea ouălor la găinile ouătoare care au contactat infecţia la vârsta receptivităţii maxime (de o zi) faţă de nefrita astrovirală. Infecţiile cu astrovirus ale bursei Fabricius şi tratamentul cu ciclofosfamide exacerbează virulenţa ANA.

La puii infectaţi experimental, ANA este prezent în fecale la două zile după infecţie, cu un maximum de particule virale la 4-5 zile după infecţie. Titrul maxim viral se găseşte în rinichi şi jejun şi un titru mai scăzut în bursa Fabricius, splină şi ficat.

După 10 zile de la infecţie astrovirusul nu mai poate fi izolat deloc din nici un organ.

Tabloul clinic

În funcţie de factorii de mediu, semnele clinice pot varia, de la o evoluţie subclinică, până la o evoluţie clinică epidemică, soldată cu rămânerea în urmă cu dezvoltarea corporală la un mare număr de pui şi manifestări de nefropatie. La puii de o zi bolnavi, apare o diaree pasageră, iar greutatea corporală scade mai ales în intervalul 7-14 zile după îmbolnăvire. Concentraţia de acid uric în sânge este temporar mai mare la puii bolnavi, în comparaţie cu cei sănătoşi (3).

Tabloul morfopatologic

La autopsia puilor se constată edem renal iar la cei morţi după 14 zile de boală, frapează prezenţa unui depozit masiv de uraţi pe viscere, îndeosebi pe suprafaţa peritoneului şi a ficatului. Uneori şi cordul apare de culoare albicioasă datorită depunerii uraţilor pe epicard. La unii pui morţi datorită nefritei se găsesc tofi de uraţi pe seroase şi în parenchimul renal (3).

Leziunile renale la puii infectaţi experimental constau din necroze şi degenerări ale celulelor epiteliale tubulare ale rinichilor, precum şi infiltraţii granulocitare. În citoplasma celulelor epiteliale degenerate se observă granule acidofile de mărimi variabile. De asemenea, se constată infiltraţii limfocitare interstiţiale şi o fibroză moderată. La unii pui infectaţi de 2-4 săptămâni apar leziuni şi la foliculii limfoizi. În celulele degenerate se pot pune în evidenţă cu ME particulele virale. Antigenul specific din jejun se poate recunoaşte prin testul de imunofluorescenţă.

Diagnostic

Semnele clinice, de multe ori şterse, alteori comune şi altor maladii – diareea – de regulă nu pot constitui elemente de sprijin pentru prezumţia de nefrită.

În schimb, leziunile renale şi mai ales prezenţa depozitelor de uraţi pe viscere şi seroase la puii morţi în primele 10 zile de viaţă, pot pleda pentru suspicionarea bolii, după ce s-a înlăturat

eventualitatea unei gute. Aceasta se realizează prin examenul histopatologic al organelor, care în gută apar puternic infiltrate cu urați, iar în tubii renali şi ficat se produce o acumulare de celule gigante „de corpi străini". ***Diagnosticul diferențial*** trebuie făcut şi față de unele tulpini nefrotoxice ale virusului *bronşitei infecțioase* (3). Acest virus produce leziuni şi în trahee şi în bronhii, dar infecțiile renale le preced pe cele respiratorii.

În cazul puilor tineri cu *enterite acute de altă natură (virală, bacteriană, parazitară)*, tabloul lezional al viscerelor poate fi edificator.

Diagnosticul cert presupune obligatoriu izolarea astrovirusului specific de la puii bolnavi sau de la cadavre.

Pentru izolarea virusului se folosesc culturile celulare renale de pui de găină, care sunt însămânțate cu materialul patologic centrifugat după înghețarea şi dezghețarea acestuia de trei ori consecutiv. Efectul citopatogen apare după 72 de ore.

Embrionii de găină în vârstă de 6 zile se însămânțează în sacul amniotic. Ei trebuie să provină din efective SPF şi care să nu aibă anticorpi anti ANA. Embrionii infectați prezintă edeme, hemoragii şi rămân în urmă cu dezvoltarea corporală.

Astrovirusul poate fi identificat folosind ME. Conținutul embrionar este filtrat în prealabil printr-un filtru cu porii de 50 mm.

Infecția experimentală este un alt mijloc prin care se poate confirma nefrita aviară acută. Se utilizează pui de o zi care se infectează cu o suspensie de țesut embrionar recoltat din embrioni proaspeți. După 5 zile se sacrifică puii infectați şi se urmăresc leziunile, atât macroscopic cât şi histologic.

Testul de imunofluorescență ajută la decelarea antigenului viral chiar la începutul fazei acute a nefritei puilor infectați. Prin acest test se pot evidenția granule de ANA în citoplasma celulelor din culturile celulare, după numai 12 ore de la însămânțare.

Tratament

Încă nu s-a elaborat un tratament adecvat acestei boli.

Profilaxie specifică deocamdată nu există.

11.6. INFECȚIILE ASTROVIRALE UMANE

În 1975 a fost identificat un virus mic, de formă rotundă, cu o morfologie particulară în fecalele diareice ale unor copii spitalizați pentru tulburări gastrointestinale (15). Ulterior, s-a constatat că la copii cu diaree în 6-9% din cazuri fecalele conțin astrovirusuri (22).

Cu ajutorul ME s-a putut constata că virusurile nou indentificate diferă atât ca mărime, cât şi ca morfologie față de virusul Norwalk şi rotavirus, frecvent găsite în fecalele provenite de la copii cu diaree.

Boala a apărut pentru prima oară la copii în SUA, apoi în Japonia, Thailanda, Anglia, Olanda, Mexic şi Australia (15).

Astrovirusul de tip uman nu diferă prea mult morfologic de astrovirusurile descrise la animale, de stea cu 5-6 colțuri. Are aceleaşi dimensiuni mici, conține ARN şi are o simetrie icosaedrică (15). În genomul astrovirusului de tip uman se găsesc cca. 6800 de nucleotide. Morfologia îl diferențiază de calicivirus, care are aspect de „Steaua lui David". Virusul Norwalk are o suprafață amorfă. Prin crioelectronomicroscopie s-a observat că particulele astrovirale au o capsidă solidă ornamentată cu spini mici, dând aspectul unor valuri line (21).

Inițial au fost identificate în Anglia, în 1980, primele 5 serotipuri. Fiecare serotip s-a izolat din infecții naturale, fiind apoi adaptat pe culturi celulare. Serotipurile 6 şi 7 au fost identificate tot în Anglia, în perioada 1989-1992. Serotipul 8 a fost identificat în 1999 (15). Serotipul 1 este serotipul cel mai bine cunoscut şi este frecvent izolat de la copii cu gastroenterită acută.

Un studiu efectuat în 1994 arată că, în Anglia, în zona Oxford, între anii 1976-1993 serotipul 1 a fost identificat în 65% din cazurile examinate. Serotipurile 2-7 au fost cotate cu 11%, 9%, 11%, 2%, 0,3% şi respectiv 0,7% (15). În Mexic cel mai frecvent serotip izolat este serotipul 2 (în 35% din cazuri).

Într-un studiu recent (11) s-a dovedit că există o similitudine între astrovirusul uman şi cele de pisică şi porc, în ceea ce priveşte secvenţele capsidei. Această observaţie permite să se emită ipoteza că există posibilitatea transmiterii, cel puţin a anumitor astrovirusuri, între anumite specii de animale. Nu este exclus ca transmiterea să se realizeze printr-o gazdă intermediară, încă neprecizată (18).

Doi ani după identificare, s-a reuşit şi cultivarea astrovirusurilor pe celule renale embrionare primare. Pasajele în aceste culturi au fost posibile datorită încorporării tripsinei în culturi. Concentraţia optimă de tripsină a fost de 10 µg/ml, rezultând un titru viral de 10^4-10^7/ml în cca. 48 de ore după însămânţarea culturilor celulare.

Primele 5 serotipuri umane au fost adaptate pe celule epiteliale renale de maimuţă (*Rhesus monkey*). De asemenea, culturile din carcinom de colon uman s-au dovedit salutare pentru serotipul 1. În schimb, serotipurile 6, 7 şi 8 s-au cultivat cu mai mult succes pe celule renale de maimuţă.

Patogeneza şi mecanismul infecţiei astrovirale la copii nu au fost încă bine elucidate.

Caractere epidemiologice

Gastroenterita acută produsă de serotipurile umane afectează copii mici, de cele mai multe ori sub vârsta de 6 luni, şi mai rar între 6 şi 11 luni. Au fost diagnosticate cazuri cu diaree astrovirală şi la tineri compromişi imunologic. S-a acreditat ideea că în cazurile infecţiilor cu virusul HIV, astrovirusul este mai frecvent prezent la copii decât alte enterovirusuri umane (15). În cazul copiilor cu deficienţe imunologice, virusul se poate elimina prin fecale timp de peste 200 de zile (15).

Infecţia se realizează pe cale orală.

În general, boala evoluează sporadic, dar s-au înregistrat şi cazuri în care boala a evoluat sporadico-endemic şi a necesitat spitalizare.

Astrovirusul uman induce la copii o diaree moderată, care durează 2-3 zile şi se asociază cu greţuri, vomă, anorexie, crampe abdominale, febră şi slăbiciune. Totul durează 4-5 zile.

Aspectul clinic al bolii nu poate fi considerat concludent pentru diagnosticul etiologic. Numai examenul de laborator poate stabili cu certitudine cauza gastroenteritei.

Examenul prin ME şi IEM sunt, şi la copii, examenele preferate pentru confirmarea diagnosticului (15). Reacţiile imunologice enzimatice şi RT-PCR au fost descrise mai recent ca metode de identificare de mare fineţe şi care se corelează foarte bine în răspunsurile date (12). Testul cunoscut sub numele de „Dot-blot hibridazion" identifică particule virale nedecelabile morfologic (32).

Diagnosticul diferenţial se face faţă de *enteritele toxice cu E. coli, Salmonella, Campylobacter, rotavirusuri, parazitoze* etc.

Bibliografie

1. Bradford, P.S. (2002), *Large Animal Internal Medicine*, 3rd-ed. Mosby, A. Harcourt Health Sciences Company, St. Louis, SUA
2. Bridger, J.C., Hall, G.A., Brown, J.F. (1984), *Infect. Imun.,* 43, 1, 133
3. Calnek, W.B., Barnes, H.J., Beard, C.W., McDougald, L.R., Saif, Y.M. (1997), *Diseases of Poultry,* 10th ed State University Press, Ames, Iowa, SUA
4. Coetzer, J.A., Thomson, G.R., Tustin, R.C. (1994), *Infectious Diseases of Livestock*, Oxford University Press
5. England, L., Chriel, M., Dietz, H.H., Hedlund, K.O. (2002), *Vet. Microbiol.*, 85(1), 1
6. Geyer, A., Steele, A.D., Peenze, I., Lecatsas, G. (1994), *J. S. Act. Vet. Assoc.,* 65(4), 164
7. Gray, E.W., Angus, K.W., Snodgrass, D.R. (1980), *J. Gen Virol.,* 49(1), 71
8. Greene, C.E. (1998), *Infectious Diseases of the Dog and Cat,* 2nd ed., W.B. Saunders Company Philadelphia, SUA
9. Hoshino, Y., Zimmer, J.F., Moise, N.S., Scott, F.W. (1981), *Arch. Virol.*, 70(4), 373
10. Imada, T., Yamaguchi, S., Mase, M., Tsukamoto, K., Kubo, M., Morooka, A. (2000), *J. Virol.*, 74(18), 8487
11. Jonassen, C.M., Jonassen, T.O., Saif, Y.M., Snodgrass, D.K., Ushijina, H., Shimizu, M., Grinde, B. (2001), *J. Gen. Virol.*, 82(5), 1061
12. Jonassen, T.O., Kjeldsberg, E., Grinde, B. (1993), *J. Virol. Methods*, 44(1), 83
13. Kahrs, R.F. (2001), *Viral Diseases of Cattle*, 2nd ed., Iowa State University Press/Amess SUA
14. Kjeldsberg, E., Hem, A. (1985), *Arch. Virol.*, 84(1-2), 135
15. Knipe, D.M., Howley, P.M., Griffin, D.E., Martin, M.A., Lamb, R.A. (2001), *Filds Virology*, 4th ed., vol. I, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, SUA
16. Koci, M.D., Seal, B.S., Schultz-Cherry, S. (2000), *J. Virol. Methods*, 90(1), 79
17. Kurtz, J.B., Lee, T.W. (1987), *Ciba Found Symp*., 128, 92

18. Lukashov, V.V., Gondsmit, J. (2002), *J. Gen. Virol.*, 83(6), 1397
19. Marshall, J.A., Healey, D.S., Studdert, M.J., Scott, P.C., Kennett, M.L. (1984), *Aust. Vet. J.*, 61(2), 33
20. Marshall, J.A., Kennett, M.L., Rodger, S.M., Studdert, M.J., Thompson, W.L., Gust, I.D. (1987), *Aust. Vet. J.*, 64(4), 100
21. Matsui, S.M., Kiang, D., Ginzton, N., Chew, T., Geigenmuller-Gnirke, U. (2001), *Novartis Found Symp.*, 238, 219
22. Monroe, S.S., Holmes, .L., Belliot, G.M. (2001), *Novartis Found Symp.*, 231, 237
23. Murphy, F.A., Gibbs, E.P.J., Horzinek, M.C., Studdert, M.J. (1999), *Veterinary Virology*, 3rd ed., Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
24. Reynolds, D.L., Saif, Y.M. (1986), *Avian Dis.*, 30(4), 728
25. Reynolds, D.L., Saif, Y.M., Theil, KW. (1987), *Avian Dis.*, 31(2), 272
26. Qureshi, M.A., Saif, Y.M., Hegen-Peay, C.L., Edens, F.W., Havenstein, G.B. (2001), *Avian Dis.*, 45, 853
27. Saif, Y.M., Saif, L.J., Hofacre, C.L., Hayhow, C., Swayne, D.E., Dearth, R.N. (1990), *Avian Dis.*, 34(3), 762
28. Schultz-Cherry, S., King, D.J., Koci, M.D. (2001), *Avian Dis.*, 45(1), 76
29. Shimizu, M., Shirai, J., Narita, M., Yamane, T. (1990), *Avian Dis.*, 28(2), 201
30. Snodgrass, D.R., Angus, K.W., Gray, E.W., Menzies, J.D., Paul, G. (1979), *Arch. Virol.*, 60(3-4), 257
31. Thouvenelle, M.L., Haynes, J.S., Reynolds, D.L. (1995), 39(2), 328
32. Willcocks, M.M., Carter, M.J., Silcock, J.G., Madeley, C.R. (1991), *Epidemiol. Infect.*, 107(2), 405
33. Williams, F.P.Jr. (1980), *Arch. Virol.*, 66(3), 21
34. Woode, G.N., Bridger, J.C. (1978), *J. Med. Microbiol.*, 11(4), 441
35. Yu, M., Tang, Y., Guo, M., Zhang, Q., Saif, Y.M. (2000), *Avian Dis.*, 44(3), 600

Cap. 12 Boli produse de virusuri din fam. Arteriviridae

R. Moga Mânzat, Elena Rotaru

Noțiuni generale privind arterivirusurile şi implicațiile lor patologice

R. Moga Mânzat

Familia Arteriviridae (ord. Nidovirales) *include un singur gen,* ***genul Arterivirus****, având ca specie tip* ***virusul arteritei ecvine****.*

În ***genul Arterivirus*** *sunt grupate câteva virusuri de 50-70 nm, cu nucleocapsidă izometrică, anvelopate, având un genom constituit dintr-o singură moleculă lineară de ARN monocatenar, cu polaritate pozitivă.*

În cadrul ***genului Arterivirus*** *au fost clasificate 4 specii virale, toate capabile să producă infecții asimptomatice persistente gazdelor lor naturale, în anumite circumstanțe, sau infecții evolutive clinic, grave, în alte circumstanțe.*

Primele celule care se infectează în organismul gazdelor sunt macrofagele, dar, ulterior, infecția cuprinde şi alte structuri tisulare, având o afinitate deosebită pentru endoteliul micilor artere. Transmiterea infecției se face prin contact direct (inclusiv cel sexual), dar şi prin aerosoli sau pulberi contaminate.

1. ***Virusul arteritei ecvine****, larg răspândit în populațiile de ecvine sub formă de infecții subclinice, produce în anumite condiții boala denumită* ***arterita virală ecvină****, datorată leziunilor de arterită întâlnite în această boală, considerate caracteristice şi de la care provine denumirea familiei virale, a genului, a speciei tip şi a bolii.*

2. ***Virusul PRRS****, considerat specific porcinelor, în rândul cărora are mare putere de difuzare, infectând până la 90-95% din indivizii cohabitanți, produce la anumite categorii (scroafe, purcei) un sindrom denumit inițial „boala misterioasă a purceilor", pentru că nu i s-a cunoscut etiologia până în anul 1987. În prezent, este cunoscut în toată lumea sub numele reprezentat de acronimul denumirii în limba engleză a bolii, de* ***PRRS (Porcine Respiratory and Reproductive Syndrome)****, ceea ce în traducere liberă ar însemna* ***„sindromul tulburărilor respiratorii şi de reproducție al porcinelor****".*

În cadrul virusului PRRS au fost distinse două genotipuri: ***genotipul european (virusul Lelystad)*** *şi* ***genotipul american (VR2332)****.*

3. ***Virusul lactat dehidrogenazei*** *este specific şoarecilor, dar nu produce o entitate morbidă specifică prin el însuşi. În mod natural produce infecții persistente inaparente clinic la şoarecii de laborator. Dintre celelalte rozătoare, a fost identificat numai la Mus musculus. A fost descoperit în cursul cercetărilor experimentale asupra unor tumori la şoarece, datorită proprietății pe care o are virusul de a induce creşterea titrului unor enzime plasmatice, la şoareci, inclusiv a lactat dehidrogenazei. Prezența virusului într-o populație murină poate să genereze confuzii în interpretarea rezultatelor cercetărilor efectuate pe şoareci. Pe de altă parte, detectarea prezenței virusului la şoareci se poate face indirect, prin titrarea lactat dehidrogenazei la şoareci cunoscuți ca liberi de virusul lactat dehidrogenazei, la care s-a inoculat un triturat de celule somatice sau culturi celulare, suspecte de infecție.*

4. ***Virusul febrei hemoragice simiene*** *produce o boală gravă, cu acelaşi nume, la maimuțele simiene de macaci (Macaca fascicularis), dar infecții asimptomatice pot fi prezente şi la alte genuri de maimuțe (Cercopithecus, Papio).*

La macaci, boala se manifestă prin febră, anorexie deshidratare, hemoragii peteşiale pe piele şi mucoase, edem facial şi diaree. Sfârşitul bolii este moartea în aproape toate cazurile, după 1-3 săptămâni.

12.1. ARTERITA ECVINĂ VIRALĂ

(Equine Viral Arteritis, Epizootic Cellulitis – Pinkeye – engl.; *Infektiöse Arteritis des Pferdes* – germ.*)*

R. Moga Mânzat

Arterita ecvină virală (AEV) este o boală infecţioasă foarte contagioasă, acută, specifică ecvinelor, produsă de un arterivirus, caracterizată clinic prin febră, stare tifică, catar oculo-nazal, edeme ale ţesutului conjunctiv subcutanat şi avort.

Istoric, răspândire şi importanţă

AEV a fost identificată şi descrisă pentru prima dată în anul 1953, într-o fermă din statul Ohio (SUA) de către **Doll şi col.** pe baza faptului că, spre deosebire de rinopneumonia ecvină şi influenţă, cu care era confundată până atunci, noua entitate afecta toate categoriile de animale (mânji, armăsari, femele gestante şi negestante), iar la examenul histologic nu s-au găsit incluziile intranucleare, caracteristice rinopneumoniei (**Bendorf, citat de Moga Mânzat-6**). Se crede însă că boala a fost observată încă de la sfârşitul secolului al XIX-lea, dar a fost mult timp fie confundată cu alte boli, fie semnalată sub alte denumiri, ca „**febra tifoidă a calului**" sau „**infectious cellulitis pinkeye**".

În afară de America, la ora actuală AEV este prezentă în numeroase ţări din Europa şi Asia.

Produce pierderi însemnate la ecvine prin avort sau alte tulburări de reproducţie şi determină indisponibilitatea fizică a animalelor pe timpul bolii, dar numai rareori se ajunge la exitus, şi atunci nu ca urmare a acţiunii directe a virusului AEV ci ca urmare a complicaţiilor survenite.

Etiologie

Virusul AEV face parte din fam. *Arteriviridae*, genul *Arterivirus*, alături de virusul PRRS, virusul lactat – dehidrogenazei şi virusul febrei hemoragice simiene. Are caracterele generale ale virusurilor din fam. *Arteriviridae*, genul *Arterivirus*, cu deosebirea că nu se multiplică în corpul insectelor, din care cauză acestea nu joacă rolul de vectori activi în transmiterea AEV (8).

Virusul AEV se cultivă pe culturi celulare de rinichi de mânz, hamster sau iepure, pe care produce efect citopatic în 3-5 zile. Prin pasaje succesive pe culturi celulare se obţin tulpini cu patogenitate atenuată, utilizabile ca vaccinuri. Este unic din punct de vedere antigenic (8) dar există diferenţe mari în ceea ce priveşte virulenţa tulpinilor izolate din diferite efective.

Are o rezistenţă medie faţă de agenţii fizici şi chimici nocivi. Este sensibil la variaţiile de pH şi este distrus de temperatura de 56°C în 20 minute, dar rămâne viabil 2,5 luni la 4°C şi 6 ani la -20°C (8).

Caractere epidemiologice

Sunt receptivi caii de toate vârstele, dar tineretul este mai sensibil. Sexul şi starea fiziologică nu par să influenţeze receptivitatea.

Noile focare de boală apar de obicei ca urmare a unor aglomerări de cai care au loc cu ocazia expoziţiilor, competiţiilor sportive, a transferurilor de armăsari pentru montă etc. Transmiterea se realizează pe cale respiratorie, sexuală sau transplacentară (13). Sursele de infecţie cele mai importante sunt reprezentate de ţesuturile avortonilor, placentele, lichidele fetale şi secreţiile genitale ale iepelor infectate, precum şi materialul seminal al armăsarilor infectaţi, care rămân purtători şi eliminatori de germeni prin spermă, (nu şi prin secreţiile aparatului respirator sau prin urină) timp de mai multe luni, ani sau chiar pentru tot restul vieţii (7, 11, 13). De notat că transmiterea prin materialul seminal contaminat se face atât în cazul montei naturale cât şi în cazul însămânţărilor artificiale (11), virusul AEV nefiind inactivat prin refrigerare sau congelare. Virusul se localizează în glandele sexuale anexe ale masculilor infectaţi şi este eliminat în ejaculat (14). Armăsarii infectaţi care sunt eliminatori de virus prin spermă sunt întotdeauna seropozitivi, dar nu toţi armăsarii seropozitivi sunt obligatoriu eliminatori de virus prin spermă. Se pare că, spre deosebire de armăsari, iepele infectate nu rămân purtătoare şi eliminatoare de virus AEV, de lungă durată (11).

Ca dinamică epizootică, AEV se manifestă ca enzootie cu mare difuzibilitate în focar. După un prim val de manifestări clinice, în special prin avorturi, incidenţa îmbolnăvirilor scade foarte mult deoarece iepele trecute prin boală rămân cu o imunitate puternică, pentru cel puţin 18 luni.

Patogeneză

Iniţial, virusul se multiplică în macrofagele alveolare, de unde trece imediat în limfonodurile bronhice. De aici ajunge în sânge şi odată cu

acesta este diseminat în tot organismul. În prima fază, în afară de macrofage, sunt infectate celulele endoteliale ale micilor vase din tot organismul dar, în faza următoare, virusul se concentrează în glandele sexuale anexe ale masculilor, tubii seminiferi, tiroidă, rinichi şi ficat (7). Se consideră chiar că multiplicarea virusului este stimulată de prezența testosteronului, ca argument aducându-se observația că virusul nu a putut fi evidențiat la armăsarii infectați şi apoi castrați (7).

Virusul AEV se multiplică în citoplasma celulelor infectate, unde se constituie prin înmugurire în reticulul endoplasmic şi de unde este apoi eliberat prin exocitoză.

Prezența virusului AEV în sânge este însoțită de hipertermie.

Tabloul clinic

Infecția cu virusul AEV poate să evolueze clinic sau asimptomatic.

După o perioadă de incubație de 3-14 zile, cu o medie de 7 zile (7), boala îşi face debutul clinic prin febră intensă, de peste 41°C, anorexie, abatere profundă, fotofobie, conjunctivită, epiforă, blefarită şi edeme periorbitare (pinkeye), dermatite urticariforme, mai pronunțate la nivelul ochilor, abdomenului, a organelor genitale externe (inclusiv pe mamelă) şi a membrelor posterioare, toate pe fondul unei leucopenii evidente (7). În unele cazuri, mucoasele aparente sunt subicterice sau chiar icterice. De cele mai multe ori, odată cu viremia, după câteva zile dispar şi manifestările generale deşi, în rare cazuri, la tineret şi la animalele bătrâne se poate instala o bronhopneumonie interstițială, în ultima instanță fatală, prin aportul florei bacteriene secundare.

Principala manifestare clinică a bolii este reprezentată de avort, care apare după 10-30 zile de la infecție la 40-80% din iepele gestante infectate, aflate între lunile 3-10 de gestație. Dacă infecția se produce într-o fază tardivă a gestației, mânjii născuți pot fi slabi, predispuşi la îmbolnăvire. Uneori însă, chiar în cazul unor infecții severe, iepele bolnave nu avortează (13). După avort, iepele se remit complet chiar în lipsa oricărui tratament şi pot să rămână din nou gestante, ducându-şi sarcina până la termen (7). Avortul decurge uşor, nu este precedat de semne premonitorii (ceea ce diferențiază avortul cu arterivirus de cel cu herpesvirus) şi nu este urmat de retenția placentei sau endometrită. În schimb, armăsarii pot rămâne pentru câtva timp cu infertilitate, din cauza deprecierii temporare a calităților spermei, după care redevin fertili, dar materialul seminal conține, de cele mai multe ori, virusul în stare infectantă.

În mod obişnuit evoluția bolii durează 10-14 zile şi se termină cu vindecarea. În rarele cazuri letale, cauza morții o constituie pneumoniile, pneumoenteritele, hepatitele, miocarditele, nefritele sau alte complicații care pot apare datorită rezistenței scăzute la tineret, animalele bătrâne sau debilitate, precum şi a infecțiilor bacteriene instalate pe fondul leucopeniei.

Tabloul morfopatologic

Cele mai importante leziuni macroscpice sunt: edemele, congestiile şi hemoragiile, prezente la nivelul țesutului conjunctiv subcutanat, mai ales în regiunea subabdominală, a membrelor, la nivelul cavităților seroase prin acumularea de lichide transsudate în pericard, spațiul interpleural şi în abdomen.

Edeme, hemoragii şi, eventual, subicter se pot constata la nivelul mucoaselor.

Limfonodurile cavităților toracică şi abdominală sunt edemațiate şi hemoragice. Pulmonul este, de asemenea, edemațiat, cu zone de emfizem sau de pneumonie interstițială.

Fetuşii avortați sunt adesea parțial autolizați, edemațiați şi prezintă unele modificări necaracteristice: hemoragii pe mucoase şi seroase, acumulare de lichide în cavitățile seroase şi edem pulmonar interlobular. Învelitorile fetale nu prezintă modificări macroscopice.

La nivel microscopic, principala şi cea mai caracteristică leziune o reprezintă vasculita micilor vase, în special a arterelor şi mai puțin a venelor (14), instalată inițial în vasele pulmonare dar prezentă apoi şi în alte țesuturi şi organe (glande anexe, ficat, tiroidă). Este vorba în principal de fenomene de degenerare hialină a miocitelor din tunica medie, edemul peretelui arteiolelor, în special a adventicei, cu infiltrație limfocitară, infarcte şi tromboze. Hialinizarea micilor artere şi celelalte leziuni microscopice considerate semnificative pentru diagnostic, nu sunt prezente şi la avortoni (2).

Diagnostic

Datele epidemiologice, tabloul clinic şi morfopatologic nu permit decât un diagnostic prezumtiv, care se impune a fi confirmat prin metode de laborator.

Diagnosticul diferenţial trebuie să aibă în vedere în primul rând *rinopneumonia ecvină*, *influenţa* şi *avortul salmonelic*.

Confirmarea diagnosticului se poate face prin examen virusologic, serologic şi histologic.

Examenul virusologic constă în izolarea virusului pe culturi celulare şi identificarea lui prin testul de seroneutralizare pe culturi celulare, cu seruri standard, sau prin testul de imunofluorescenţă directă (2). Ultimul test se poate utiliza şi pentru evidenţierea virusului direct în probele prelevate pentru diagnostic, de la cai suspecţi.

Izolarea virusului se poate face din raclate de mucoasă nasofaringiană sau conjunctivală, din sânge citratat, spermă, avortoni (în special din limfonoduri şi pulmoni), placentă, lichide fetale. Probele recoltate trebuie transportate urgent la laborator, fie imersionate într-un mediu lichid special pentru transport, fie în stare refrigerată sau, şi mai bine, în stare congelată (cu excepţia sângelui citratat, care nu se congelează).

În cazul infecţiilor mai vechi şanse mari de izolare a virusului AEV există numai în cazul materialului seminal, din celelalte materiale patologice enunţate, izolarea virusului fiind posibilă numai în primele săptămâni de la infecţie.

Pentru izolarea virusului se pot utiliza culturi celulare primare ecvine sau de iepure, ca şi anumite linii celulare, cum sunt RK_{13} VERO sau LLC-MK_2 (2).

Confirmarea diagnosticului se poate face şi retrospectiv, prin demonstrarea prezenţei şi creşterii titrurilor de anticorpi specifici, de cel puţin patru ori. Testarea serurilor se poate face prin ELISA, imunofluorescenţă indirectă, RFC, SPGA sau alte teste, dar tehnica standardizată de seroneutralizare în plăci de microtitrare şi în prezenţa complementului pare preferabilă (2, 7, 10).

Şi mai avantajoasă, din punct de vedere al sensibilităţii, expeditivităţii şi specificităţii, s-a impus în ultima vreme tehnica PCR - revers transcriptază (7).

Examenul histologic poate furniza informaţii preţioase pentru confirmarea diagnosticului. Are mare semnificaţie diagnostică, chiar patognomonică, prezenţa leziunilor de panvasculită, în mod deosebit evidentă la nivelul micilor artere din splină, colon, cecum, pulmon, rinichi, limfonoduri, dar şi din alte ţesuturi irigate, leziunea principală fiind aceea de hialinizare a miocitelor din tunica medie a micilor artere.

Profilaxie

Măsurile generale de prevenire se referă la evitarea pe cât posibil a contactului direct cu cai a căror situaţie epidemiologică este necunoscută. În mod special trebuie evitată infecţia prin montă naturală sau artificială cu material seminal infectat. În acest scop ar fi util ca cel puţin armăsarii de reproducţie să fie controlaţi periodic serologic sau virusologic. În acest sens, programul acţiunilor sanitare veterinare în vigoare din ţara noastră prevede controlul o dată pe an, prin seroneutralizare sau ELISA, a tuturor armăsarilor de reproducţie din herghelii şi depozite şi a 20% din iepele mame din herghelii şi unităţi specializate (5).

Codul Zoosanitar Internaţional, în scopul evitării difuzării bolii dintr-o ţară în alta, prevede obligativitatea ca administraţiile veterinare ale ţărilor importatoare să pretindă un **certificat zoosanitar internaţional** care să ateste că ecvinele importate: nu au prezentat în ultimele 3 luni, inclusiv în ziua îmbarcării, manifestări clinice suspecte de AEV în unitatea de proveniență şi că în efectivul din care provin ecvinele importate nu a fost diagnosticat oficial nici un caz de AEV în ultimele 3 luni (9).

Pentru profilaxia specifică, în mai multe ţări se produc vaccinuri, atât inactivate cât şi din tulpini atenuate, cultivate pe culturi celulare, în general considerate ca bune imunogene şi neimplicând riscul unor reacţii adverse. Cea mai utilizată tulpină pentru producerea de vaccinuri atenuate este *tulpina Bucyrus*. Utilitatea folosirii lor în scop pur profilactic, în ferme indemne, este însă discutabilă, dată fiind raritatea focarelor active de AEV, cu manifestări clinice caracteristice. Unii autori recomandă totuşi vaccinarea masculilor crescuţi pentru reproducţie, la vârsta de 6 şi 8 luni, în scopul prevenirii

instalării infecţiilor genitale persistente la masculi şi prin consecinţă, a avorturilor la femele. De asemenea, iepele de reproducţie pot fi vaccinate cu puţin înainte sau după montă (7).

Hullinger şi col. (3, 4) recomandă vaccinarea contra AEV imediat după vârsta de 8 luni, pentru a avea astfel certitudinea evitării vaccinării tineretului cabalin la care mai persistă imunitatea pasivă maternală, având în vedere că imunitatea pasivă maternală - care poate să persiste la tineretul cabalin până în jurul vârstei de 6 luni – inhibă imunogeneza.

AEV este o boală declarabilă şi carantinabilă, înscrisă în lista B a OIE.

În focarele declarate de boală se iau măsuri care:

- să prevină difuzarea bolii în afara focarului, în principal prin restricţii de circulaţie a solipedelor, evitarea contactului de orice fel cu alte ecvine, din afara unităţii;
- să limiteze difuzarea bolii în cadrul efectivului, prin izolarea animalelor bolnave şi convalescente de cele încă sănătoase, diferenţierea făcându-se prin examene de laborator; instituirea unor măsuri de igienă riguroase.

Identificarea armăsarilor purtători de virus prin controlul virusologic al spermei şi înlăturarea lor de la reproducţie ar fi, după Udeni Blasuriya şi col. (1) măsura cea mai judicioasă.

Bibliografie

1. Balasuriya, U.B.R., Everman, J.F., Hedges, J.F., Mckeirnan, Alison., Mitten, J.Q., Beyer, J.C. (1998), *JAVMA,* 213,11, 1586
2. Castro, A.E., Heuschele, W.P. (1992), *Veterinary Diagnostic Virology*, A Practitioner`s Guide Mosby Year Book St. Louis, Baltimore, Boston, London, Philadelphia, Sydney, Toronto
3. Hullinger, Pamela., Wilson, D.W., Rossitto, V.P., Patton, F.J., Thurmond, C. M., Mac Lachlan, J.N. (1999), *JAVMA*, 213, 6, 839
4. Hullinger, Pamela., Gardner, A.I., Hietala, K.Sh., Ferraro, L.G., MacLachlan, J.N. (2001), *JAVMA*, 219, 7, 946
5. Lazău, Al. (2003), *Legislaţie şi deontologie veterinară*, Ed. Mirton, Timişoara
6. Moga Mânzat, R. (1989), *Curs de boli infecţioase ale animalelor -viroze*, vol IV, Lito FMV Timişoara
7. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virology,* Academic Press Third ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
8. Răpuntean, Gh., Boldiszar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Academic Pres, Bucureşti
9. *** (1996), *O.I.E., Cod zoosanitar internaţional*, Ed. Ceres, Bucureşti
10. *** (1992), *Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines,* 2nd edition
11. *** (2002), State Veterinary Journal www.defra.gov.uk/animalh/disease/notifiable/ disease/equine_viral_arteritis.html
12. *** www.duke.usask.ca/~misra/virology/EVA/ HORSE.htm
13. *** (1999), www.state.in.us/boah/pdfs/techbulletin/ cp-4899.pdf
14. *** www.vet.uga.edu/vpp/ia/SRP/ERD/EVA.html

12.2. SINDROMUL TULBURĂRILOR RESPIRATORII ŞI DE REPRODUCŢIE AL PORCINELOR

(Porcine Reproductive and Respiratory Syndrom-PRRS – engl.; *Le Syndrom Dysgenesique et Respiratoire Porcin* – fr.*)*

Elena Rotaru

În domeniul patologiei suine, ca de altfel şi al altor specii de animale, bolile nu reprezintă un element static. Ele apar, dispar, ori se modifică în funcţie de schimbările de la nivelul organismelor patogene şi a programelor pentru controlul acestora. Utilizarea de noi tehnologii de creştere, îngrăşarea precoce şi tot ceea ce vizează ameliorarea unor aspecte de producţie deloc neglijabile, nu au repercusiuni pozitive asupra statutului sanitar al fermelor.

Sindromul tulburărilor respiratorii şi de reproducţie (cunoscut şi în limba română sub denumirea abreviată de **PRRS**, de la iniţialele numelui bolii în limba engleză) reprezintă dominanta patologică a deceniului 90 pentru suine. Cercetătorii şi practicienii veterinari îşi unesc eforturile pentru a reduce până la anulare efectele evoluţiei acestui sindrom asupra populaţiei porcine, prin elaborarea unor strategii de asanare susceptibile a satisface cerinţele

fermierilor, confruntaţi cu procente de mortalitate şi morbiditate anormale.

Anul 1998 marchează diagnosticul PRRS şi în efectivele de suine din România. Iniţial, a fost diagnosticat în două ferme, dar apoi s-a extins destul de repede, surprinzând fermierii şi patologii veterinari, care nu dispuneau de suficiente date pentru orientarea diagnosticului şi aplicarea unor măsuri care să reducă riscurile diseminării virale.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă economică

Sindromul tulburărilor respiratorii şi de reproducţie al porcinelor (PRRS) caracterizat prin evoluţie endemică în cea mai mare parte a ţărilor care se ocupă cu creşterea porcilor, este o boală virotică, ce rămâne în actualitate, la peste 10 ani de la apariţia sa, constituind o permanentă ameninţare sanitară şi economică pentru fermele indemne, ca şi pentru cele infectate.

A apărut aproape simultan în Statele Unite (1987) şi în Canada (1988), iar la sfârşitul anului 1990 a fost descris în Germania. Începând cu anul 1991 a difuzat rapid în Olanda, Belgia şi Spania, creind panică printre crescătorii de porci din Europa.

Comunitatea Europeană a luat primele măsuri pentru a împiedica extinderea PRRS în martie 1991. Cu toate acestea boala este semnalată în continuare în Franţa (1991) şi Danemarca (1992). Existenţa bolii în România a fost confirmată prin metode de laborator de un colectiv de cercetători de la Institutul Pasteur în anul 1998 (45).

Până la izolarea şi identificarea agentului etiologic, sindroame asemănătoare au generat o diversitate de denumiri: **boala misterioasă a porcului; sindromul de infertilitate şi respirator la suine; sindrom viral porcin; sindrom de reproducţie şi respirator porcin; boala necunoscută a porcului; avort epidemic tardiv la scroafe; avortul epidemic porcin cu sindrom respirator; boala urechilor albastre; boala albastră a porcului**.

Comisia Europeană şi Oficiul Internaţional al Epizootiilor (1992) recomandă denumirea "Porcine reproductive and respiratory syndrome" – PRRS, acceptată astăzi pe plan mondial (Sindromul tulburărilor respiratorii şi de reproducţie al porcinelor). PRRS este inclus în lista B a OIE-B257. Consecinţele economice ale infecţiei sunt diferite de la o ţară la alta. În Europa pierderile variază, în medie, între jumătate şi doi purcei pe scroafă şi pe an, în timp ce în Statele Unite pierderile corespund la 10-18% din porcii obţinuţi în mai puţin de un an (2).

În 1994, PRRS a fost oficial recunoscut în 16 ţări şi trei continente (America, Asia şi Europa). În schimb, exprimări clinice caracteristice nu au fost descrise în Australia. Prevalenţa infecţiei a fost rar determinată cu precizie. În Statele Unite, în medie 40-60% din ferme sunt infectate, dar prevalenţa variază de la 0% la 80%, după ţară. În Coreea, prevalenţa era în 1994 de 17,6% şi 70% la sfârşitul anului 1996.

În alte ţări din Asia şi Europa, nu sunt disponibile date certe. În Europa, infecţia a atins probabil mai mult de 50% din ferme în zonele cu densitate porcină mare. În 1993, un studiu serologic realizat în Germania a evidenţiat o prevalenţă ridicată (81,4%) în îngrăşătorii (14). În mai multe regiuni din Franţa şi Marea Britanie prevalenţa este scăzută, această situaţie fiind menţinută datorită măsurilor de control a infecţiei (se pare că diminuarea densităţii porcine şi mişcării animalelor sunt esenţiale pentru limitarea extinderii).

Monitorizarea unei unităţi de creştere a porcilor din România în perioada de evoluţie a PRRS a demonstrat că, natalitatatea a scăzut la 55,5% (la 3 luni de la diagnostic), procentul de întoarceri la estru a crescut la 23% (în lunile 3 şi 4 de la debut), prolificitatea a scăzut la 6,4 purcei pe scroafă (în prima lună de evoluţie), prelungirea duratei gestaţiei cu 3-5 zile faţă de normal, iar pierderile prin mortalitate au cunoscut o creştere de 65,6% , pe primele 4 luni de la diagnostic (41,42).

Etiologie

Etiologic, au fost suspectaţi iniţial numeroşi alţi agenţi patogeni (virusul influenţei, virusul encefalomiocarditei) dar implicarea lor directă nu a putut fi demonstrată. Ansamblul studiilor etiologice a arătat că virusul PRRS nu este înrudit antigenic cu nici unul dintre virusurile sau bacteriile întâlnite la porc.

În martie 1991, în cadrul Institutului Lelystad din Olanda, un grup de cercetători au reuşit izolarea şi identificarea agentului etiologic şi reproducerea experimentală a bolii (50). S-a stabilit că PRRS este determinat de un virus, denumit după numele institutului virusul *Lelystad*, care aparţine unui nou grup de virusuri ARN (49, 54).

Inoculat la scroafe gestante (84 zile), acesta a reprodus cea mai mare parte a semnelor clinice observate în ferme: inapetenţă, cianoza urechilor, dificultăţi respiratorii, hipertermie, avorturi, purcei mumifiaţi, mortalitate crescută la purceii în prima săptămână de viaţă (50).

Originea acestui virus rămâne încă necunoscută. Dintre mai multe ipoteze, a reţinut atenţia cercetătorilor cea a adaptării la porc a unui virus de la alte specii. Organizarea genomului, structura şi biologia sa sunt apropiate cu cele ale virusului creşterii lactat-dehidrogenazei (*lactate dehydrogenase elevating virus*, LDV), virusului arteritei infecţioase ecvine (*equine arteritis virus*, EAV) şi virusului febrei hemoragice a maimuţelor simiene (s*imian hemorragic fever*, SHFV) (36). Aceste patru virusuri, în prezent desprinse din familia *Togaviridae* în care au fost iniţial încadrate, sunt grupate în genul *Arterivirus* şi formează o nouă familie denumită *Arteriviridae*.

Arterivirusurile au proprietăţi comune:

- capacitatea de a infecta preferenţial sau exclusiv macrofagele;

- distrugerea rapidă a acestora (ciclu de replicare virală litică de 12 ore);
- determinarea unei infecţii permanente de lungă durată;
- traversarea barierei placentare;
- infectarea produşilor de concepţie din uter;
- transmiterea prin contact direct, aerosoli sau material seminal.

Structura virusului. Virusul PRRS are dimensiuni de 45-70 nm, simetrie icosaedrică, anvelopa acoperă o nucleocapsidă internă sferică de 25-30 nm (34). Materialul genetic este reprezentat de ARN linear simplu (15000 nucleotide, polaritate pozitivă). Numărul total de proteine din structura virionului variază, după diferiţi autori. Au fost identificate 3 proteine majore (55). Aceste trei proteine codificate de ORF (open reading frame) 7, 6 şi 5 sunt proteinele N, M şi E.

Proteina N reprezintă nucleoproteina virală, importantă în testele imunoblot care utilizează seruri prelevate de la porci imuni. De altfel, aproape toate echipele care au obţinut anticorpi monoclonali pornind de la un virus complet, au evidenţiat în principal anticorpi pentru această nucleoproteină (3). Proteina, codificată de ORF 7, este fie foarte imunogenă, fie prezentă în cantitate mare la nivelul virionului (5).

Proteina M, codificată de ORF 6, aparţine membranei. Structura sa este asemănătoare proteinei M a coronavirusurilor. Proteina E, codificată de ORF 5 este tot o proteină de membrană.

Proteinele codificate de ORF 2, 3 şi 4 sunt mai dificil de identificat, probabil datorită prezenţei în cantitate prea mică pentru a putea fi evidenţiate cu tehnicile obişnuite. Pornind de la virusul purificat, Drew a obţinut anticorpi monoclonali dirijaţi către ORF 3. Acest rezultat arată că proteina corespondentă este bine structurată, dar probabil sintetizată în cantitate insuficientă pentru a putea fi detectată prin tehnici obişnuite (11).

Van Nieuwstad, în 1996 confirmă faptul că ORF 3 intervine în structura virionului şi demonstrează că proteina codificată de ORF 4 este probabil integrată anvelopei virale, ea fiind ţinta anticorpilor neutralizanţi *in vitro* (52).

În concluzie, virionul PRRS este constituit din trei proteine structurale majore: N (ORF7), M (ORF6) şi E (ORF 5) şi alte trei proteine minore codificate de ORF 4, 3 şi 2.

Variabilitatea. Compararea antigenică a diferitelor tulpini, cu ajutorul anticorpilor policlonali (20) şi monoclonali (11) la nivelul nucleoproteinelor virale interne mai puţin expuse la presiunea exercitată de anticorpi, a demonstrat că suşele europene şi americane diferă suficient de mult (19-48% heterogenitate), constituind două subtipuri distincte.

Tulpinile nord americane sunt diferite la nivelul situsurilor antigenice prezentate de nucleoproteina virală şi recunoscute de limfocitele B (epitopi B). În 1995, Drew (11) demonstrează că şi tulpinile izolate în Europa prezintă diferenţe între ele, dar legate de recunoaşterea epitopilor B prezentaţi de ORF 3. Acestor variaţii antigenice le corespund variaţii genomice care determină modificări asupra secvenţelor proteice.

Aparenta variabilitate mai mare a subtipurilor americane s-ar putea explica prin faptul că în America virusul circulă din 1985 în timp ce în Europa a apărut 5 ani mai târziu. Cercetătorii francezi menţionează circa 50% variaţii antigenice între tulpinile americane şi cele europene (2). Chiar dacă este mai puţin evident, acest fenomen de variabilitate antigenică există şi între tulpinile europene. S-a emis ipoteza că izolatele americane şi europene corespund la două subpopulaţii virale diferite, care provin dintr-un „strămoş” comun care urmează a fi identificat.

Până în prezent, Europa a semnalat numai circulaţia tulpinilor europene în timp ce în America de Nord, circulă atât cele americane cât şi cele europene. S-a demonstrat că stabilitatea virusului în cursul replicării sale, în ciuda tuturor presiunilor de selecţie de origine exogenă, este foarte bună. Evoluţia virusului se bazează pe mecanisme mai complicate decât simpla derivă genomică întâmplătoare.

Replicarea. Virusul PRRS (VPRRS) se replică în macrofagele alveolare pulmonare, macrofage sau celule dendritice ale amigdalelor, limfonoduli, timus, splină, plăci Peyer, ficat, rinichi, glande suprarenale şi cord (17). Material genetic viral este regăsit la nivelul encefalului şi

măduvei spinării ca şi în testicule, epididim, prostată şi glandele bulbouretrale (44).

Replicarea se produce în citoplasma celulară şi determină efect citopatic în 24 de ore (56). Inițial, virusul se fixează pe un receptor de membrană, apoi pătrunde în celulă printr-un mecanism activ de endocitoză implicând apariția de microfilamente celulare şi formarea de vezicule. Fuziunea anvelopei virale cu membrana veziculei necesită un pH acid, capsida virală fiind atunci eliberată în citoplasmă (2). Replicarea materialului genetic după decapsidare conduce la producerea în citoplasma celulară a unui ARN mesager genomic de 15 kb şi 6-7 ARN mesageri subgenomici de 0,9-3,7 kb. Numai ARN-ul mesager de 15 kb este încorporat în virionul nou format (2). După 6 ore de la infecție, antigenele virale sunt detectate în citoplasmă, pentru ca după 9 până la 24 de ore să apară capsidele virale (38).

În acest stadiu alterarea morfologică ia forme de vezicule cu membrana dublă, de 100-300 nm, observabile în citoplasmă. Aceste vezicule au fost atribuite mitocondriilor degenerate sau unui fragment de reticul endoplasmatic. Semnificația lor în replicarea virală nu este încă pe deplin cunoscută.

Virusul părăseşte celula prin exocitoză (38), moartea celulară intervenind printr-un fenomen de apoptoză (47). Macrofagele pot fi complet distruse începând cu a 12 a oră post infecție. Acestea pierd filopodele şi pseudopodele şi capătă un aspect de „găleată" ce poate fi evidențiat prin microscopie electronică (34).

Titrul viral obținut pe macrofagele alveolare de porc variază de la $10^{4,1}$ la $10^{7,3}$ doze citopatice 50 (DCP_{50})/ml (3). Mărimea plajelor de liză este variabilă între tulpinile izolate (20). Un studiu *in vitro* arată că 28 izolate PRRS din 57 (51%) s-au replicat fără să inducă efect citopatic, aspect care poate fi asociat unei diferențe de virulență (4).

Gradul de virulență observat *in vitro* condiționează importanța efectelor asupra performanțelor de reproducție la scroafe către sfârşitul gestației (33) sau asupra intensității simptomelor respiratorii şi a leziunilor la purceii de 4 -5 săptămâni (17). Patogenitatea unei tulpini pentru sfera respiratorie este în egală măsură regăsită în funcția de reproducție a scroafelor (29).

Nivelul de replicare poate fi influențat de receptivitatea celulelor țintă. Macrofagele recoltate de la porci diferiți nu permit constant obținerea unor titruri totdeauna reproductibile (2). Distribuția diferitelor populații de macrofage alveolare poate varia cu vârsta animalelor şi de la un individ la altul. Această variație poate explica diferențele de sensibilitate la infecție, tineretul rămânând cel mai receptiv.

A fost demonstrată adaptarea virusului şi pe linii celulare continue obținute din rinichi de maimuță, dar macrofagele rămân suportul ideal pentru majoritatea tulpinilor izolate.

Virusul nu prezintă proprietăți hemaglutinante pentru hematiile de găină, cobai, porc, iepure, oaie, vacă, cal şi om (32). Rezultatele privind hematiile de şoarece sunt contradictorii: unii cercetători (21) au obținut o activitate hemaglutinantă la 4°C sau la 37°C spre deosebire de alții (55) care nu au putut evidenția activitatea hemaglutinantă a virusului PRRS pentru hematiile de şoarece. Sunt deci necesare studii în continuare, care să elucideze aceste contradicții.

Rezistența virusului. Rezistența virusului PRRS la diferite valori de temperatură şi pH a fost studiată de numeroşi cercetători. Timpul de înjumătățire virală este de 140 de ore la 4°C, 20 de ore la 21°C, 3-12 ore la 37°C şi 7 minute la 56°C. Virusul este complet inactivat după 48 de ore la 37°C şi 45 de minute la 56°C dar titrul viral rămâne nemodificat după 4 luni la -70°C (6).

Supraviețuirea virusului la diferite valori de temperatură este condiționată de pH-ul mediului. La 37°C rezistența este maximă la pH 6, toate valorile mai mici sau mai mari determină inactivarea.

Pirtle şi Beran (35) au arătat că virusul este inactivat în 24 de ore în dejecții conservate la 25°C. Este repede inactivat în urină şi salivă. Au fost testate şi alte suporturi inerte – paie, plastic, încălțăminte - care nu rămân contaminante decât 24 de ore. Dimpotrivă, în apa de băut, virusul supraviețuieşte aproape 11 zile. Toate aceste experiențe au fost făcute la 25°C. La temperaturi inferioare, rezistența virusului este mai mare.

Virusul PRRS este sensibil la radiațiile ultraviolete, iar crezolul, hidroxidul de sodiu (2%), formolul (1%), carbonatul de sodiu,

detergenții ionici sau neionici şi iodoforii (1% în acid fosforic) îl inactivează.

A fost studiată rezistența în carne. Deşi virusul poate fi identificat în mai multe țesuturi animale (amigdale, noduli limfatici, ser) conservate la 4°C şi în mușchi la 48 de ore după sacrificare, se estimează că riscul contaminării prin carnea porcilor infectați este practic nul (3).

Caractere epidemiologice

Receptivitate. Porcul domestic şi mistrețul sunt singurele specii receptive la virusul PRRS în condiții naturale. Infecția la mistreți a fost demonstrată indirect printr-un studiu seroepidemiologic în Germania şi în Franța. Exprimarea clinică la mistreți nu a fost însă raportată şi aceştia nu au fost implicați până în prezent în transmiterea infecției la porcii domestici. Omul pare a fi rezistent la infecție. Paton (34), într-un studiu efectuat la personalul de laborator care a manipulat frecvent virusul PRRS nu a înregistrat seroconversie.

Surse şi căi de transmitere. Primele investigații serologice care demonstrează prezența virusului la porcul domestic datează din 1979 în Canada şi 1985 în Statele Unite (56). Virusul PRRS a apărut inițial în America de Nord şi apoi în Europa. Cunoştințele despre structura virusului permit stabilirea unei relații epidemiologice directe între Europa şi Statele Unite. Într-adevăr, izolatele nord-americane şi europene par să reprezinte două subpopulații virale distincte, care au evoluat separat, plecând de la un strămoş comun (22).

Compararea virusurilor PRRS, lactat dehidrogenazei (LD) şi arteritei ecvine (AE) permite imaginarea unui arbore filogenetic comun, în care virusul PRRS apare totuşi ca fiind mai apropiat de virusul LD decât de virusul AE. De aici ipoteza că virusul PRRS este o variantă a virusului LD, adaptată la suine. Virusul LD infectează în condiții naturale numai şoarecele (*Mus musculus*). Trecerea pe porc s-ar fi putut produce prin ingerarea şoarecilor infectați de către porci (36).

Oricare ar fi originea exactă, adaptarea virusului la porc a atins astăzi un mare nivel de specificitate, neîntâlnindu-l la nici o altă specie de mamifere, cu excepția mistrețului. Şoarecele şi şobolanul sunt insensibili la infecția PRRS (18).

Calea principală de transmitere este contactul între porcul infectat şi cel receptiv, favorizată de mişcările de animale (cumpărarea de purcei înțărcați şi reproducători de înlocuire).

Infecția are loc prin contact direct (nas la nas) sau contactul cu urina sau materiile fecale contaminate. Virusul este prezent în scurgerile nazale, fecale şi urină (8). Poate fi excretat uneori până la 28 de zile postinfecție dar în acest caz, excreția nu este constantă pe toată perioada considerată.

Transmiterea pe cale aeriană are un rol important, în ciuda faptului că puținele studii de reproducere experimentală nu au condus la rezultate satisfăcătoare. În general, difuzarea are loc pe distanțe scurte (mai puțin de 3 km). Nivelul de infecție al unui efectiv situat pe o rază de 500 m în jurul unei ferme infectate poate atinge 45% (51). Acest nivel coboară la 10% în zona de la 500 m la 1 km şi nu este decât 2% la mai mult de 1 km.

Aceste rezultate sugerează că difuzarea virusului dintr-o fermă contaminată se face în principal pe distanțe mai mici de 1 km. Transmiterea pe calea aerului este favorizată iarna (temperatură scăzută, umiditate ridicată, viteza vântului şi expunerea la soare - reduse).

Mai multe investigații au demonstrat că virusul trece în sperma vierilor. Contaminarea scroafelor prin însămânțare artificială a fost obținută utilizând spermă de la vieri prelevată la 5, 6 sau 8 zile postinfecție (15). Transmiterea pe această cale depinde de doza infectantă: adăugarea experimentală a unei mari cantități de virus ($10^{6,6}$ DCP_{50}) în spermă conduce la o contaminare masivă a scroafelor (40). Inocularea intraperitoneală de material seminal la porcii sensibili a demonstrat că sperma ar putea fi infectantă până la 43 de zile după infecție (48).

Mai mulți autori au utilizat transcripția inversă *in vitro* şi apoi amplificarea genomică în lanț (RT-PCR) pentru a detecta materialul genetic de origine virală (44). În acest caz, sensibilitatea este crescută şi ARN-ul viral poate fi identificat în spermă 92 de zile după infecție. Pentru comparație, coronavirusul porcin şi virusul Aujeszky nu se regăsesc în spermă decât 6-14 zile postinfecție (44).

În Marea Britanie, 8 ferme complet izolate au fost contaminate prin utilizarea materialului

seminal provenind din crescătorii infectate (13), iar în Franța, 23 de ferme au fost infectate printr-un centru de însămânțări artificiale diagnosticat cu PRRS. Pentru 10 din cele 23 de ferme, sperma a reprezentat singura sursă de contaminare care a fost identificată (2).

Ținând cont de excreția posibilă a virusului prin urină şi fecale, dejecțiile ar putea constitui o sursă importantă de contaminare, cu risc maxim iarna, prin depunerea acestora în apropierea fermelor sensibile.

Riscul pentru o fermă de a se infecta este direct proporțional cu mărimea efectivului, absența carantinei şi frecvența introducerilor de animale (13). Fermele mari, cu mai mult de 100 de scroafe, au nivel de infecție ridicat, fără a exista o corelație cu tipul de exploatare (nu este semnalată nici o diferență între ferme de reproducție, îngrăşătorii sau ferme mixte). Pentru o regiune, densitatea populației porcine rămâne factorul de risc major.

Dinamica epidemiologică. Difuzarea într-o fermă este în general rapidă, cu seroconversie importantă: 75% după 3 săptămâni de infecție (3) şi 85-95% după 2-3 luni (48). Circulația virusului PRRS a fost observată mai mult de 16 luni după infecție, în 11 ferme din 19 (3). Stevenson şi col. (46) au arătat că virusul ar putea persista până la doi ani şi jumătate după infecția inițială.

Persistența virusului în ferme are la bază mai multe mecanisme. În timpul fazei acute, nu toate animalele se infectează dar sunt susceptibile la infecție în orice moment şi pot menține virusul (49). Mai multe animale pot deveni purtătoare de durată şi pot excreta virusul mai multe luni (2). Achiziționarea dintr-o fermă contaminată de animale sensibile, purcei sau reproducători, provenind din ferme indemne, poate relansa activitatea virală (49). Reapariția simptomelor poate fi favorizată şi de introducerea de porci în faza acută de evoluție. Imunitatea pasivă transferată de scroafă purceilor este de scurtă durată. Aceştia devin sensibili la infecție la vârsta de 4-10 săptămâni (2). Pierderea progresivă a anticorpilor la porcii imunocompetenți, uneori începând cu a cincea lună după infecție, creează posibilitatea ca aceste animale să se reinfecteze şi să redevină eliminatoare de virus.

Riscul legat de introducerea animalelor indemne într-o fermă contaminată este mai important în primele luni ce urmează infecției. După aceasta, consecințele sunt mai puțin previzibile.

Auvigne şi col. (3) arată că introducerea de reproducători serologic negativi în ferme infectate de mai puțin de un an nu va creşte semnificativ seroprevalența globală. Altfel spus, introducerea de animale negative nu favorizează întotdeauna persistența activității virale sau nu relansează în forță exprimarea clinică.

Aceste rezultate sunt confirmate de studiile lui Torrison şi col. (51), în care reproducători indemni introduşi în 11 ferme infectate cronic au devenit serologic pozitivi, total imprevizibil, după mai multe luni de la sosirea lor. La mai multe scroafe a apărut seroconversia la sfârşitul gestației fără ca tulburări de reproducție să fie observate la parturiție. Totul se petrece ca şi cum după faza acută, virusul şi-ar pierde puterea patogenă

Mecanismele care intervin într-un ciclu viral infecțios nu sunt pe deplin cunoscute, dar un rol important este reprezentat de doza virală infectantă. Într-adevăr, în ferme aflate la prima infecție, cantitatea de virus excretată este importantă şi favorizează infectarea unui număr mare de animale receptive. Această infectare masivă este asociată unei expresii clinice tipice de PRRS.

Când infecția devine cronică, excreția virală diminuă şi deci dozele infectante se reduc, permițând întreținerea unei circulații virale asimptomatice. Dimpotrivă, dacă virusul este din nou introdus într-o fermă devenită indemnă, pot apare noi exprimări clinice.

În aceeaşi fermă, circulația virusului poate să se oprească la animalele de reproducție şi să persiste la cele în creştere (46).

Potter (39) descrie o situație extremă când o fermă indemnă în care au fost introduse animale provenite din alta, recent infectată, a rămas în continuare indemnă. În general, structura fermei, exploatarea în sistem intensiv şi virulența tulpinilor pot favoriza instalarea unei circulații virale pe termen lung. Lotizarea frecventă şi concentrarea unui mare număr de animale în adăposturi, sunt factori predispozanți pentru menținerea endemică a infecțiilor.

Rapiditatea difuzării PRRS într-o regiune depinde de densitatea animalelor şi de importanța

mişcărilor de animale. În Olanda, epidemia a traversat ţara în 6 săptămâni, rezultatul fiind aproape 400.000 de purcei morţi (54).

Difuzarea este mai lentă în regiuni cu slabă densitate porcină. În cea mai mare parte a ţărilor infecţia a devenit enzootică cu posibile efecte asupra performanţelor tehnice şi economice pe termen lung. În Statele Unite, tulburările respiratorii cronice şi infecţiile secundare sunt frecvente la purceii în creştere (19).

Stevenson şi col. (46) descriu o situaţie în care infecţiile cronice cu PRRS sunt asociate cu mortalitate la porcii înţărcaţi, mergând până la 26%, în mai puţin de 2 ani de la infecţia iniţială. Un episod secundar, caracterizat prin tulburări de reproducţie a fost observat într-un efectiv infectat, legat în aparenţă de infectarea scroafelor indemne recent introduse (10).

Efecte negative cronice asupra sporului în greutate au fost semnalate în Europa (12) dar aici faza enzootică nu pare a avea aceleaşi consecinţe ca în Statele Unite. Această divergenţă poate fi explicată prin diferenţele de patogenitate între tulpinile nord-americane şi cele europene, ca şi prin concepţiile diferite privind metodele de creştere şi exploatare a porcinelor.

Tablou clinic

Exprimarea clinică este variabilă de la un efectiv la altul, corelat cu sistemul de creştere şi exploatare, doza de virus infectantă şi virulenţa acestuia, nivelul sanitar al fermei. După o incubaţie cuprinsă între 3-37 zile, simptomele apar brutal. Evoluţia clinică poate fi **acută** sau **cronică**, marcată de două componente principale: respiratorie şi/sau de reproducţie. Semnele clinice pot fi limitate într-o primă etapă la aparatul respirator (***sindrom gripal***) sau pot, în egală măsură, să debuteze prin componenta de reproducţie, cele două forme fiind separate în timp prin mai multe săptămâni, în funcţie de efectiv, de ţară sau chiar continent.

Tulburările de reproducţie sunt în principal exprimate prin avorturi tardive (după 90 de zile de gestaţie), fătări premature (înainte de 112 zile) sau prelungirea anormală a duratei gestaţiei (116 zile şi chiar mai mult). Mortalitatea neonatală este ridicată (între 20-100%). Sunt semnalate la scroafe anestrus, agalaxie, inapetenţă. Cu excepţia scăderii fertilităţii, toate celelalte simptome au fost reproduse şi experimental.

Consecinţele infecţiei cu virusul PRRS pot fi sistematizate astfel:

a) *asupra funcţiei de reproducţie a scroafei* (influenţate de starea fiziologică):

- în momentul concepţiei (montei) virusul pare a nu avea nici un efect (40);
- la 7, 14 sau 21 de zile de gestaţie, pasajul transplacentar al virusului se produce în 18% din cazuri (40);
- după 30 de zile de gestaţie, pasajul transplacentar al virusului se produce în 25% din cazuri, iar până la 40% din scroafe pot avorta (26);
- la 90 de zile de gestaţie pasajul transplacentar se produce în 100% din cazuri (26);
- la sfârşitul gestaţiei, pasajul transplacentar al virusului se produce începând cu a 10 a zi care urmează infecţiei (29).

b) *asupra produşilor de concepţie*:

- embrionii mai mici de 7 zile par a fi insensibili la infecţie (40);
- dimpotrivă, fetuşii de 50-60 de zile sunt foarte receptivi (27);
- infecţia preferenţială a fetuşilor în ultimele stadii ale gestaţiei explică numărul relativ redus de purcei mumifiaţi observaţi consecutiv unui episod acut de PRRS.

c) *infectarea vierilor* poate antrena:

- diminuarea volumului ejaculatului (56);
- diminuarea motilităţii gameţilor şi prezenţa malformaţiilor spermatozoizilor (40).

Deşi nu a constatat nici o anomalie la sperma unor vieri infectaţi, Swenson şi col. (48) au observat totuşi o diminuare a fertilităţii scroafelor însămânţate cu material seminal de la aceştia.

d) *tulburările respiratorii* sunt prezente la toate categoriile de animale şi sunt reprezentate prin sindrom gripal:

- inapetenţă;
- hipertermie moderată (în general inferioară valorii de 41°C);
- tuse şi dispnee.

Incidenţa respiratorie a PRRS asupra tineretului porcin este mai pronunţată în America

decât în Europa. Semnele respiratorii observate în ferme ar putea avea origine multifactorială, prin asocierea altor agenţi infecţioşi la acţiunea virusului PRRS.

În două efective ce prezentau patologie cronică respiratorie, au fost izolate constant din pulmoni cu leziuni, alături de VPRRS diverse bacterii ca: *Actinobacillus pleuropneumoniae, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis, Pasteurella multocida, Streptococcus suis, Salmonella spp.* şi *Arcanobacterium pyogenes.*

Tulburările respiratorii sunt amplificate de germeni de asociaţie, ceea ce explică şi manifestările respiratorii mai moderate care apar în infecţiile experimentale.

Alte semne clinice observate:

- diareea la sugari şi la purceii înţărcaţi, manifestare întâlnită în infecţiile experimentale;
- cianoza extremităţilor (urechi, nas) şi a părţilor declive (vulvă, mamelă) - poate dura de la câteva minute până la câteva zile şi a fost descrisă în principal în Europa; poate fi reprodusă experimental; se întâlneşte la reproducători, sugari şi purceii înţărcaţi;
- nerealizarea sporului de creştere la purceii înţărcaţi şi la cei din îngrăşătorii a fost observată în Europa şi America, dar nu a putut fi reprodusă experimental, ceea ce pledează pentru eventualul rol al suprainfecţiilor.

Faza acută a infecţiei durează în medie 4 până la 10 săptămâni. Numărul de purcei, fătaţi vii sau morţi şi mortalitatea după înţărcare revine la nivelul iniţial după 16-20 de săptămâni de la instalarea infecţiei. În acelaşi timp, mortalitatea la fătare şi la sugari poate rămâne ridicată timp de peste 40 de săptămâni după infecţie.

Intervenţia infecţiilor secundare conduce la evoluţii cronice. Mai mulţi autori au constatat mortalitate ridicată la purceii înţărcaţi, timp de doi ani şi jumătate, după forma acută de infecţie.

În concluzie, PRRS este o boală ale cărei exprimări clinice sunt foarte variate. Pierderile sunt legate de moartea fetuşilor, a purceilor sugari şi a celor în creştere, ca şi de nerealizarea sporului în greutate.

Tabloul morfopatologic

Leziunile induse de virus sunt numeroase şi variate, dar nu se întâlnesc niciodată toate la un singur animal sau într-o singură fermă. Asemănător simptomelor, variabilitatea incidenţei lezionale este legată de diferenţele de virulenţă ale diferitelor tulpini virale.

Spre deosebire de izolatele din Europa Continentală, izolatele britanice nu determină leziuni inflamatorii ale vaselor, miocardului sau encefalului şi nici depleţia limfocitară (12)

Leziuni ale aparatului reproducător şi ale fetusului

Virusul PRRS determină leziuni la nivelul placentei (culoarea devine gri, se evidenţiază microseparaţii la nivelul cărora celulele epiteliale se necrozează şi se descuamează), infiltraţii cu celule mononucleare în special la periferia vaselor sanguine şi leziuni hemoragice ale cordonului ombilical (23).

Virusul a fost rar izolat din endometru sau celulele mononucleare extrase din uterul scroafelor inoculate pe cale vaginală. Particule virale sunt însă regăsite în ţesutul fetal. Aparatul reproducător nu reprezintă deci o ţintă pentru virus. Leziunile placentare sunt insuficiente pentru a provoca un avort. Acesta, în stadiul final al gestaţiei, este rezultatul infecţiei tardive a produşilor de concepţie.

După stadiul gestaţiei, leziunile fetuşilor sunt diferite:

- în ultima perioadă fetuşii mor, dar fără a prezenta modificări externe particulare;
- dacă infecţia are loc mai devreme, la fetuşii morţi apar procese de autoliză şi aspect macerat (8);
- în faza incipientă, fetuşii morţi se pot mumifia (24). Plana Duran (37) a observat la fetuşii morţi o acumulare de lichid clar în cavitatea toracică;
- inocularea *in utero* a fetuşilor conduce la dezvoltarea de leziuni pulmonare extinse, de natură hemoragică şi necrotică (26).

Leziuni ale aparatului respirator

La purcei mai mici de 10 săptămâni, sunt frecvent descrise leziuni de pneumonie, cu focare multiple de culoare gri-brun, de câţiva centimetri, în general localizate în lobii anteriori (38).

În condiții experimentale, adică în afara oricăror posibilități de suprainfecții bacteriene sau virale, leziunile pulmonare ating un maxim de intensitate după 10 zile. Ele corespund leziunilor de pneumonie interstițială cu infiltrații intraalveolare ale celulelor mononucleate și eventual polinucleate neutrofile (17).

În multe cazuri aceste leziuni sunt completate de o hiperplazie celulară a pneumocitelor de tip II și o acumulare în lumenul alveolar de resturi celulare, exsudate seroproteice și macrofage (17) Leziunile pulmonare variază ca severitate, în funcție de tulpina infectantă, cele nord-americane fiind mai invazive decât cele europene.

Patogeneză

Virusul PRRS se replică în macrofagele alveolare pulmonare, celulele dendritice din amigdale, limfonoduri, timus, splină, plăci Peyer, ficat, rinichi, suprarenale și cord.

Replicarea se produce în citoplasma celulară și produce efect citopatic în decurs de 24 ore.

Într-un studiu *in vitro*, 28 izolate PRRS din 57 (51%) s-au replicat fără să inducă efect citopatic. Această variabilitate poate fi asociată unei diferențe de virulență.

Patogenitatea unei tulpini se manifestă atât la nivelul aparatului respirator cât și al celui de reproducere. Acțiunea virusului PRRS asupra factorilor apărării locale nespecifice a pulmonului diminuă rezistența antiinfecțioasă și favorizează dezvoltarea suprainfecțiilor.

Răspunsul imun

După contaminarea pe cale oro-nazală, virusul se replică local, apoi difuzează în organism pe cale hematogenă. Poate fi decelat în serul sanguin din a doua zi postinfecție (33). În a cincea zi postinfecție (p.i.) apar primii anticorpi (izotip IgM) pentru ca în zilele 8 - 10 p.i. să apară IgG, capabile să neutralizeze virusul *in vitro*, în prezența complementului.

Anticorpii persistă în general mai multe luni, dar în absența recontaminării apare o diminuare progresivă a acestora începând cu a cincea sau a șasea lună p.i. Multe animale pot deveni seronegative după 8 luni (2).

Anticorpii postinfecție recunosc între trei și cinci proteine virale. Studii recente au arătat că producerea anticorpilor antiproteina E (ORF 5) se realizează începând cu a șaptea zi p.i., în timp ce anticorpii antiproteina N (ORF 7) și M (ORF 6) apar șapte zile mai târziu. Cel mai puternic răspuns imun este îndreptat către nucleoproteina virală (15Kda, ORF 7). Dacă nucleoproteina este importantă pentru diagnosticul PRRS, interesul pentru inducerea răspunsului imun este diferit. Excluderea acesteia din biopreparate destinate imunizării ar permite propunerea unor vaccinuri deletate. Un test de diagnostic bazat pe detectarea anticorpilor antiproteină N permite diferențierea animalelor vaccinate de cele infectate (31).

Imunitatea maternală este transferată la purcei prin colostru. Imunitatea colostrală permite reducerea semnelor clinice și limitarea în timp a viremiei. Protecția clinică a purceilor dispare atunci când anticorpii de origine maternă devin nedecelabili (1).

Imunitatea în PRRS pare a fi de scurtă durată, din moment ce scroafele reinfectate după 5 luni de la prima infecție, prezintă din nou tulburări de reproducție (37).

Relația exactă între seropozitivitate (prezența anticorpilor decelați prin reacții serologice) și protecția imună nu este suficient cunoscută. Se pare că și imunitatea celulară ar interveni în controlul infecției, în special la purcei.

Persistența virală

După prima infecție sunt necesare în medie 4 - 9 săptămâni pentru ca sistemul imun să elimine virusul din sângele circulant (2). Virusul persistă, de asemenea, în pulmoni (29), limfonodurile mediastinale și amigdale (17), fiind identificat în țesutul pulmonar până la 2 luni p.i. și peste 5 luni în căile respiratorii superioare. În această perioadă excreția virală este posibilă în special pe această cale.

În ferme se estimează că, în medie, virusul este excretat timp de 1- 4 luni după infecție. Mecanismele utilizate de virus pentru a evita sistemul imun și a persista la porcul infectat (indiferent de vârstă) nu sunt suficient cunoscute. Consecutiv primei infecții, se pare că apărarea antivirală nespecifică este inoperantă. Virusul induce o elaborare nesemnificativă de interferon (2), iar activitatea citotoxică naturală asupra macrofagelor infectate este slabă. Absența unui răspuns eficace, privează organismul de mijloace de control precoce privind replicarea virală. Dealtfel, anticorpii neutralizanți se dezvoltă lent, ultimele diluții ale serului neutralizant pentru

virus nedepăşind 1/128, după 6 săptămâni de infecţie (59)

În 1996 Yoon şi col. au arătat că imunizarea pasivă a porcilor cu cantităţi importante de anticorpi neutralizanţi poate să diminue, după infecţia experimentală, nivelul şi durata circulaţiei virusului în sângele periferic. Dimpotrivă, imunizarea pasivă cu cantităţi mici de anticorpi neutralizanţi are ca efect creşterea duratei şi nivelului circulaţiei virale, după infecţie (59).

Christianson şi col. (7) au demonstrat că virusul, în prezenţa antiserului specific, se replică în fetuşi la titruri în medie de 10 ori superioare celor obţinute în absenţa antiserului. Acest fenomen este probabil legat de formarea complexelor imune (virus-anticorp). Aceste complexe imune interacţionează cu receptorii fragmentului Fc al imunoglobulinelor prezentate pe membrana macrofagelor (57). Printr-un fenomen de opsonizare, capturarea virusului de către macrofage este sensibil crescută. Opsonizarea este un proces care, în general, accelerează eliminarea antigenelor indezirabile. În cazul PRRS, şi probabil şi a altor microorganisme care se replică în macrofage, opsonizarea este un mecanism defavorabil celulei (2).

În condiţii naturale, niveluri scăzute de anticorpi pot fi în egală măsură întâlnite la purcei (către vârsta de 4-10 săptămâni) sau la porcii vaccinaţi, dacă vaccinarea a indus o slabă protecţie prin anticorpi (3).

Un aspect fundamental în evoluţia clinică a PRRS este reprezentat de posibilitatea persistenţei virusului la porcii infectaţi. Cercetări experimentale au arătat că toţi porcii infectaţi „adăpostesc" virusul cel puţin 5 luni după infecţie (2). Deşi acest lucru este în prezent bine cunoscut, nu se cunoaşte cu precizie :

- care este procentul de animale care rămân purtătoare de virus pentru o lungă perioadă de timp ; din acest punct de vedere este posibil ca multe animale să devină purtătoare tot restul vieţii;
- unde şi sub ce formă virusul persistă în organism;
- care este în condiţii naturale riscul reexcreţiei virale.

În concluzie, virusul PRRS influenţează apărarea antimicrobiană a pulmonului în timpul fazei acute a infecţiei. El intervine prin distrugerea specifică a fagocitelor şi alterarea integrităţii mucoasei respiratorii. În această situaţie există posibilitatea să se dezvolte diverşi germeni oportunişti.

Studiile privind efectul inumosupresor general al virusului PRRS nu sunt pe deplin concludente. În timpul fazei viremice, virusul nu determină modificări ale celulelor imunocompetente, nici diminuarea activităţii fagocitelor în prezenţa antigenului, şi nici o producţie de citokine imunodepresive sau inhibarea citokinelor imunostimulante.

Dimpotrivă, prin mecanisme care rămân deocamdată necunoscute, virusul PRRS evită temporar răspunsul imun. Printre acestea, inhibarea prezentării antigenelor virale de către moleculele de clasa I şi II ale complexului major de histocompatibilitate merită o atenţie deosebită. Acest fenomen ar putea explica întârzierea în dezvoltarea răspunsului imun faţă de virus (anticorpi neutralizanţi şi celule citotoxice).

Efectele indezirabile observate în modele de infecţie naturală nu pot fi observate şi după vaccinare. Vaccinarea urmăreşte reducerea portajului individual şi a circulaţiei virusului în efectiv.

Diagnostic

Diagnosticul clinic este problematic, deoarece nu există nici un simptom strict specific infecţiei cu virusul PRRS. Cianoza, avorturile, mortalitatea la purcei şi semnele respiratorii sunt destul de caracteristice, dar nu patognomonice.

De asemenea, nu există leziuni specifice pentru PRRS. Putem spune că sunt caracteristice leziunile de pneumonie la nou-născuţi, la porcii mai mari fiind în general complicate prin suprainfecţii bacteriene.

O metodă de diagnostic clinic bazată pe înregistrarea unor parametri epidemiologici (numărul mediu de purcei născuţi morţi per gestaţie, numărul de purcei vii şi numărul mediu de purcei morţi înainte de înţărcare) a fost utilizată de Schukken şi col. în 1991 (43). Informaţiile sunt prelucrate statistic şi diagnosticul PRRS este stabilit atunci când sunt înregistrate valori semnificativ diferite, în jurul

unei medii considerate ca normală (respectiv 0,69 ± 1,22 ,10,5 ± 2,9 şi 1,24 ± 1,62).

La nivelul unui efectiv, anumite corelaţii clinico-epidemiologice pot conduce la diagnosticul prezumtiv de PRRS:

- scroafe sterile sau cu călduri neregulate;
- avorturi, retenţii uterine de fetuşi mumifiaţi;
- creşterea duratei normale a gestaţiei;
- fătări simultane de fetuşi mumifiaţi, maceraţi, morţi sau vii, dar subdezvoltaţi;
- mortalitate neonatală sau perinatală ridicată;
- vieri infertili;
- tulburări respiratorii.

Aspectele clinice şi lezionale impun ***diagnosticul diferenţial*** faţă de infecţia cu numeroase bacterii şi virusuri (*Leptospira, Actinobacillus, Brucella, Bordetella, Haemophilus, Pasteurella, Mycoplasma, parvovirusul porcin, virusul bolii lui Aujeszky, virusul gripei, al pestei porcine africane şi clasice* etc).

Confirmarea diagnosticului se realizează numai în laborator.

Virusul PRRS se conservă cel mai bine în organe menţinute la temperatură joasă (Bloemraad în 1994 arată că după 48 de ore de la sacrificare, virusul poate fi izolat din amigdale conservate la + 4°C), iar serul sangvin asigură o foarte bună supravieţuire a virusului la diferite temperaturi de conservare, ceea ce face din acesta o probă preferată pentru diagnosticul virusologic curent, pe animalul în viaţă (28).

În infecţiile mai vechi, virusul poate fi izolat din macrofagele alveolare (28). Acestea sunt obţinute prin lavaj bronho-pulmonar, apoi centrifugate la viteză scăzută, sedimentul celular servind drept inocul. În cazul unei infecţii persistente, prelevările trebuie să includă pulmonul, macrofage alveolare şi amigdale.

Izolarea virusului se realizează prin inocularea culturilor de macrofage alveolare cu ser sau broiaje de organe provenind în special de la fetuşi sau purcei morţi sau bolnavi (30). Prezenţa virusului se traduce în general prin apariţia unui efect citopatic. Deoarece multe tulpini virale se replică fără să inducă un astfel de efect (4), identificarea se poate face cu un antiser specific, printr-o reacţie de imunoperoxidază (53) sau prin imunofluorescenţă (54).

Mai mulţi cercetători utilizează pentru izolarea virusului liniile celulare CL 2621 (9), MA 104 sau MARC 145 (2), dar nici una dintre acestea nu este în mod real mai sensibilă decât macrofagele alveolare (4).

Izolarea virusului pe culturi celulare se realizează în răstimp de 3-5 zile. Pentru a scurta acest interval, Mengeling şi col., în 1995 (28) propun recoltarea macrofagelor alveolare şi identificarea directă a prezenţei virusului printr-o reacţie imunochimică. În acest caz diagnosticul poate fi obţinut în 1-2 ore. Sensibilitatea acestei tehnici, comparativ cu izolarea virusului, nu a fost încă verificată.

O altă metodă de identificare directă a virusului din ţesuturi foloseşte anticorpi monoclonali de şoarece specifici virusului şi un sistem de relevare anti-şoarece-biotină/streptavidină-peroxidază (16).

Identificarea virusului pe secţiuni de ţesut pulmonar are o sensibilitate de 67%, dar dacă este însoţită de identificarea antigenului şi din amigdale, aceasta poate fi de 95% (16). Cele mai bune rezultate au fost obţinute din probe prelevate pe lobi pulmonari anteriori şi mijlocii (7). Această metodă directă se dovedeşte interesantă pentru prelevări contaminate, dar nu este indicată pentru izolarea pe culturi celulare.

Altă metodă de identificare a virusului din ţesuturi utilizează, ca şi precedenta, anticorpi monoclonali de şoarece dar fixarea acestora pe antigenele virale este secundar revelată printr-un anticorp anti-şoarece cuplat cu aur coloidal. Compararea celor două metode a demonstrat avantajele rapidităţii de execuţie şi sensibilităţii metodei cu aur coloidal (2).

Diagnosticul serologic. Identificarea anticorpilor specifici a fost realizată pentru prima dată de Wensvoort şi col. în 1991 (54). Prezenţa acestora în serul de porc este relevată printr-o reacţie imunoenzimatică pe macrofage alveolare infectate cu virusul PRRS. În prezent, această reacţie de *imunoperoxidază pe monostrat celular* (*immunoperoxidase monolayer assay = IPMA*) este practicată în numeroase laboratoare europene care utilizează diferite izolate ca antigene (11).

Un test comparabil, utilizând imunofluorescența (IF) ca sistem de revelare a fost dezvoltat în Statele Unite (54). O adaptare a acestui test permite să se utilizeze linii celulare stabilizate: CL 2621 sau MARC 145. Testele IPMA şi IF au o sensibilitate echivalentă şi detectează anticorpii 8-10 zile după infecție (11).

Un test de IF adaptat pentru detectarea IgM de porc permite detectarea seroconversiei porcilor începând cu a cincea zi după infecție (33). Mai mult, prezența IgM serice fiind tranzitorie (primele 49 zile), utilizarea în paralel a testului de IF clasic (ce detectează IgG, care apare mai târziu) oferă posibilitatea diferențierii unei infecții recente de o infecție mai veche.

Identificarea anticorpilor se poate face şi din lichidul ascitic prelevat de la fetuşii scroafelor afectate, dar această tehnică de diagnostic se dovedeşte a fi mai puțin sensibilă decât izolarea virusului (34%), deoarece infecția fetusului este tardivă şi deci şi răspunsul în anticorpi apare mai târziu (29).

Testul de seroneutralizare pe linii de celule CL 2621 sau MARC 145 (59) reprezintă o altă modalitate de diagnostic (neutralizarea virusului nu poate fi obținută pe macrofage alveolare) dar este mai puțin sensibil decât IPMA sau IFA. Anticorpii neutralizanți apar în realitate după 3-8 săptămâni după infecție şi sunt detectabili până la o diluție a serului de 1/32 (28). Prezența complementului în amestecurile obținute prin adăugarea de ser de porc neinfectat, poate ameliora sensibilitatea metodei (58). În acest caz, anticorpii netralizanți ai virusului PRRS, în prezența complementului, sunt detectați începând cu a 9-11-a zi după infecție. Este vorba de anticorpii IgM cu slabă afinitate, care necesită un aport suplimentar de complement pentru a neutraliza eficace virusul (58).

Teste ELISA indirecte, cu o sensibilitate comparabilă testelor IPMA şi IF, ieftine, rapide şi adaptate diagnosticului de rutină în ferme, au fost realizate de diferite echipe de cercetători (3). Un astfel de test ELISA prin competiție este bazat pe competiția serului de testat cu un ser policlonal de porc anti-PRRS, cuplat la un sistem de revelare enzimatică. Este mai sensibil şi mai specific decât testul IPMA (11).

În prezent, sunt comercializate două asemenea teste ELISA. Unul dintre acestea utilizează un amestec de antigene provenind din izolate nord-americane şi europene (native şi recombinate), permițând detectarea unei seroconversii față de virusul european şi american cu o mai bună sensibilitate pentru identificarea anticorpilor față de tulpinile americane (2).

Un studiu recent a arătat că ELISA detectează seroconversia postinfecțioasă mai precoce decât IPMA. Testul nu detectează totdeauna anticorpii de origine colostrală.

Diagnosticul unei infecții PRRS se realizează cel mai bine pe probe prelevate de la porcii din îngrăşătorii. Oricare ar fi testul utilizat, diagnosticul nu este fiabil decât la nivel de efectiv, testările individuale putând conduce la erori de interpretare. Diferiți autori semnalează într-adevăr că porcii pot redeveni seropozitivi după câteva luni (11). Rămâne de determinat dacă aceste animale prezintă dereglări de imunitate şi dacă sunt şi eliminatoare a virusului.

Variabilitatea antigenică a tulpinilor de asemenea poate antrena erori de diagnostic (11). Deoarece tulpinile virale nord americane nu au fost încă semnalate în Europa, diagnosticul de confirmare a unei forme clinice de PRRS în Europa, ar trebui să includă şi un antigen de tip nord american, util mai ales dacă primele rezultate, obținute cu un antigen de tip european, sunt negative.

În principiu, confirmarea diagnosticului PRRS trebuie să ia în considerare diversitatea antigenică a tulpinilor şi posibilitatea apariției variațiilor antigenice şi genetice virale sub presiunea anticorpilor specifici.

Combatere

În zonele cu prevalență ridicată şansele de eliminare a infecției sunt minime. În zonele cu prevalență scăzută pot fi propuse diferite măsuri de control. În Europa, primele măsuri au fost luate în absența unor metode de diagnostic de laborator sau a vaccinurilor. Acestea constau în principal într-o inventariere a efectivelor contaminate şi controlul mişcărilor de animale. Aceste măsuri s-au dovedit însă ineficace şi au fost ridicate în 1993. În prezent, boala este înscrisă în lista B a bolilor infecțioase monitorizate de OIE.

Strategiile de combatere la nivelul zonelor infectate sunt condiționate de evaluarea pe criterii economice, tehnice şi strategice. Interesează:

- tipul şi repartiția fermelor infectate;
- densitatea efectivelor din zonă;
- mijloacele financiare disponibile;
- colaborarea diferiților parteneri;
- planul fermei cu menționarea distanței dintre clădiri;
- efectivele pe categorii de vârstă;
- mod de reproducție: montă naturală sau însămânțare artificială, dacă materialul seminal este cumpărat; interesează originea şi data achiziționării în anul care precede prima serologie pozitivă;
- absența sau prezența locurilor de îmbarcare, împrejmuirea fermelor, filtru sanitar-veterinar;
- dacă vehiculele pentru livrarea de animale, furaje, ecarisaj etc. au acces în incinta fermei;
- accesul vizitatorilor şi vehiculelor din anul precedent primului rezultat pozitiv şi dacă există un caz în care normele sanitare veterinare nu au fost aplicate;
- legături economice cu alte ferme, adresa şi activitatea acestora;
- cunoaşterea fermelor vecine, pe o rază de 2 km de cea infectată, inclusiv diagnosticul PRRS.

Măsuri ce pot fi instituite pentru limitarea riscului de difuzare de la o fermă infectată:

Mişcările de animale: ieşirile de animale strict controlate, numai către abator, fiind interzise transferurile către ferme indemne. Este interzisă, de asemenea, difuzarea de material seminal.

Vizitatorii**:** limitarea vizitelor, informarea vizitatorilor care intră în fermă privind diagnosticul PRRS, aplicarea strictă a măsurilor de filtru sanitar veterinar şi utilizarea de îmbrăcăminte şi încălțăminte de unică folosință. Nu se permite vizitarea în aceeaşi zi a altei ferme indemne sau infectate.

Vehiculele: organizarea circuitelor astfel încât fermele infectate să fie plasate ultimele, decontaminarea la intrare şi ieşire, prevenirea şoferilor asupra statutului fermelor.

Tratamentul dejecțiilor: ținând cont de slaba rezistență a virusului PRRS în mediul exterior şi sensibilitatea sa la factorii fizici (u.v., t°) întreruperea încorporării dejecțiilor proaspete în fosa de stocaj cu minimum 15 zile înaintea golirii (dacă instalația o permite) pare a fi o metodă eficientă de distrugere a virusului şi prevenire a diseminării lui în natură.

Controlul serologic*:* periodic, în fermele situate în jurul uneia infectate, frecvența controalelor fiind condiționată, pe de o parte, de proximitatea în raport cu focarul primar (cu cât este mai aproape, cu atât intervalul între controale este mai scurt), de tipul fermei (cele de selecție şi reproducție vor adopta un program cu controale mai frecvente) şi contagiozitatea focarului primar (încărcătura virală într-un efectiv de 2000 de capete, în fază de evoluție clinică, este mai importantă decât cea a unuia de 50 de capete).

Strategii de eradicare:

A. Prin depopularea secvențială a adăposturilor post înțărcare

Dee, Joo (10) şi Shin (44) propun o strategie bazată pe depopularea secvențială a adăposturilor post înțărcare. Mai întâi este stabilit profilul sero-epidemiologic, prin analizarea unui eşantion de seruri de porci reproducători, purcei înțărcați de 8, 9 săptămâni şi de 5, 6 luni, care va permite determinarea categoriei care întreține circulația virusului în fermă. Eliminarea sau deplasarea acestor porci în afara fermei, spălarea şi decontaminarea adăposturilor şi un vid sanitar de 14 zile, în cercetările autorilor citați, au permis eradicarea infecției în multe ferme. Una dintre condițiile prealabile pentru a aplica acest tip de asanare este o seroprevalență scăzută la porcii reproducători, ceea ce demonstrează absența activității virale reziduale. După repopulare, rezultatele tehnice sunt semnificativ ameliorate. Această metodă a fost aplicată în 34 de ferme dar nu întotdeauna a fost încununată de succes - 14 ferme s-au reinfectat (10)

Deşi virusul PRRS nu a putut fi întotdeauna eliminat, totuşi, metoda permite reducerea presiunii microbiene. Performanțele fermei au fost ameliorate în 32 de ferme din 34 (10). Ameliorarea este evidentă în ceea ce priveşte diminuarea mortalității la purceii înțărcați (de la 17% la 2-3%), creşterea numărului de porci

comercializaţi şi diminuarea cheltuielilor veterinare (în principal antibioticele).

B. Prin înţărcarea precoce, cu transfer în alte adăposturi

O altă strategie de eradicare este bazată pe înţărcarea precoce, cu transfer în alte adăposturi (7). Purceii de 14–21 de zile sunt transferaţi în adăposturi separate, ceea ce întrerupe ciclul de infecţie întreţinut prin contactul cu purceii mai în vârstă. Dacă nici un ciclu de infecţie nu există între mame şi purceii lor, atunci animalele transferate rămân indemne.

S-a demonstrat că este posibilă eliminarea progresivă a virusului şi fără depopulare, prin măsuri simple: interzicerea amestecului de purcei provenind de la scroafe diferite, respectarea principiului totul plin-totul gol la toate nivelurile de producţie, eliminarea porcilor subdezvoltaţi (minus variantele) şi bolnavi. Rezultatele serologice au demonstrat stoparea circulaţiei virusului. Pe de altă parte, mortalitatea la porcii în creştere diminuă, iar sporul mediu zilnic este ameliorat.

Indiferent de strategia de eradicare aplicată, pentru a asigura cele mai mari şanse de succes trebuie respectate cel puţin următoarele reguli minime:

- intervenţiile să se facă timp de cel puţin 6 luni după infecţia iniţială, când imunitatea animalelor s-a instalat; introducerea de animale indemne numai după faza acută poate ajuta la limitarea circulaţiei virusului;
- verificarea şi obţinerea unui profil serologic în fermă care să ateste că virusul nu circulă printre reproducători;
- determinarea, prin acelaşi profil serologic, a categoriei de porci care întreţine circulaţia virusului în unitate;
- depopularea adăposturilor în care se găsesc animalele care întreţin circulaţia virală;
- spălarea şi decontaminarea acestora;
- adoptarea unui sistem de creştere „în bandă", limitând la minim amestecurile de animale;
- respectarea tuturor regulilor de creştere, în special a celor de igienă.

Paton şi Drew (11, 34) au arătat că este posibilă introducerea animalelor seropozitive într-un centru de însămânţări artificiale neinfectat, fără a transmite infecţia. În studiul efectuat, vierii care provin dintr-o fermă infectată de manieră persistentă, nu au fost introduşi decât la sfârşitul unei perioade de carantină de 10 săptămâni. Această experienţă a permis reutilizarea animalelor cu valoare genetică, infectate, după mai multe săptămâni. Carantina foarte lungă permite porcilor debarasarea de virus, dar nu în absolut toate cazurile.

La nivelul unei regiuni, este cunoscută în literatură o singură experienţă de control a infecţiei. Regiunea cuprindea 2.200 de ferme (750.000 porci) răspândite pe 20.000 km^2. La începutul anului 1993, prevalenţa PRRS a fost determinată prin depistare serologică a infecţiei la o treime din ferme. Cum prevalenţa era scăzută şi densitatea porcină medie, a fost elaborat un plan de control al infecţiei.

Nu s-a autorizat introducerea animalelor provenind din regiuni infectate, fără un control serologic periodic în ferma de origine ale cărui rezultate să fie negative.

Materialul seminal s-a cumpărat din CIA indemne şi controlat periodic.

S-au făcut examene seroepidemiologice în fermele din împrejurimi în direcţia PRRS.

În 68 de ferme care prezentau un risc crescut de difuzare a infecţiei către alte ferme au fost instituite măsuri de abatorizare totală, urmate de decontaminare şi vid sanitar.

În alte ferme, în care circulaţia virală părea să diminue progresiv, au fost aplicate măsuri de asanare progresivă, cu depopularea adăposturilor destinate îngrăşării.

Două ferme au fost asanate în acest mod şi altele au fost supuse aceleaşi strategii. Ansamblul acestor măsuri a permis menţinerea prevalenţei sub 2% în următorii 2 ani.

Vaccinarea

Primul vaccin contra PRRS a fost realizat de Plana Duran şi col. (37), folosind o tulpină europeană obţinută pe macrofage alveolare. Acest vaccin inactivat a fost comercializat în Spania. Este destinat reproducătorilor şi induce protecţie faţă de tulburările de reproducţie.

Un alt vaccin a fost elaborat în Statele Unite. Este un produs biologic cu virus viu (tulpina

americană) atenuat prin pasaje repetate pe linia celulară CL 2621. Vaccinul induce protecție față de tulburările respiratorii. Permite realizarea performanțelor de creştere la porci şi este utilizat şi la scroafele de reproducție, cu excepția celor care se află la sfârşitul perioadei de gestație. Acest vaccin viu atenuat a fost utilizat experimental la vieri, urmărindu-se stoparea diseminării virusului prin spermă. Vaccinul a împiedicat excreția virusului virulent conform controalelor, după 28-35 zile de la vaccinare (45) dar nu şi la 50 zile postvaccinal (2). Imunitatea post vaccinală pare deci a fi limitată.

Un vaccin trebuie să fie sigur (fără efecte secundare) şi eficient. O condiție importantă este ca tulpina vaccinală să nu difuzeze de la animalele vaccinate. Din punct de vedere clinic, vaccinul trebuie să protejeze la maximum animalele în cazul circulației virusului. Din punct de vedere epidemiologic, este de aşteptat ca un vaccin să poată limita riscurile circulației virale în fermele infectate într-o manieră care să permită asanarea prin extracție (eficacitate epidemiologică a vaccinului).

În prezent, mai multe vaccinuri sunt propuse în câteva țări din Europa. Datele experimentale şi epidemiologice furnizate dau speranțe crescătorilor că în scurt timp vor fi disponibile vaccinuri sigure şi eficiente, clinic şi epidemiologic, pentru PRRS.

Bibliografie

1. Albina, E., Madec, F., Cariolet, R., Torrison, J. (1994), *Vet. Rec*., 134, 567
2. Albina, E. (1997), *Vet. Res*., 28, 305
3. Auvigne, V., Cambriels, L., Robert, F., Seegars, H. (1994), *J. Rech. Porcine Fr*., 26, 19
4. Bautista, E.M., Choi, C., Ayad, S., Goyal, S., Murtaugh, M., Molitor, T. (1994), *Proc.13th IPVS Congress*, Bangkok, 26-30 iunie
5. Bautista, E.M., Meulenberg, J.J.M., Choi, C.S., Pol, J., Molitor, T.W. (1996), *Proc 14th IPVS Congress, Bologna*, Italy, 7-10 iulie
6. Benfield, D.A., Harris, L., Nelson, E.A., Collins, J.E., Chladek, D.W., Christianson, W., Morrison, R., Gorcyca, D. (1992), *Proc.12th IPVS Congress*, Haga, 17-20 august
7. Christianson, W.J., Choi, C.S., Collins, J.E., Molitor, T.W., Morrison, R.B., Joo, H.S. (1993), *Can. J. Vet. Res*., 97, 262
8. Christianson, W.T., Collins, J.E., Benfield, D.A., Harris, L., Molitor, T.W. (1992), *Proc. 12th IPVS Congress,* Haga, 17-20 august
9. Collins, J.E., Benfield, D.A., Christianson, W.T., Harris, L., Christopher-Hennings, J., Shaw, D.P. (1992), *J. Vet. Diagn. Invest*., 4, 117, 126
10. Dee, S.A., Joo, HS, Polson, D.D. (1996), *Vet. Rec.,* 31, 138
11. Drew, T.W., Meulenberg, J.J.M., Sands, J.J., Paton, D.J. (1995), *J. Gen. Virol*., 76, 1361
12. Done, S.H., Paton, D.J. (1995), *Vet. Rec*., 136, 32
13. Edwards, S., Robertson, I., Wilesmith, J., Ryan, J., Kilner, C., Paton, D. (1992), *Am. Assoc. of Swine Pract. Newsletter*, 4, 32
14. Groschup, M.H., Brun, A., Haas, B. (1993), *J. Vet Med,* 40, 681
15. Gradil, C., Dubuc, C., Eaglesome, M.D. (1996), *Vet. Rec.,* 138, 521
16. Halbur, P.G., Paul, P., Meng, X.J. (1994), *Proc 13th IPVS Congr.*, Bangkok, 26-30 iunie
17. Halbur, P.G., Paul, P.S., Meng, X.J., Lum, M.A., Andrews, J.J., Rathje, J.A. (1996), *J. Vet. Diagn. Invest*., 8, 11
18. Hooper, C.C., Van-Alstine, W.C., Stevenson, G.W., Kanitz, C.L. (1994), *J. Vet. Diagn. Invest*., 6, 1, 13
19. Joo, H.S., Yoon, I.J., Christianson, W.T., Kim, H.S., Collins, J.E, Carlson, J.H., Dee, S.A. (1992), *Proc. 12th IPVS Congres*, Haga, Netherlands, 17-20 august
20. Joo, H.S., Yoon, I.J. (1994), *Proc. 13th IPVS Congress*, Bangkok, Thailand, 26-30 iunie
21. Jusa, E.R., Inaba, Y., Kohno, M., Mashimo, H., Hirose, O. (1996), *J. Vet. Med. Sci*., 58, 521
22. Kapur, V., Elamm, M.R., Pawlovich, T.M., Murtaugh, M.P. (1996), *J. Gen. Virol*., 77, 1271
23. Lager, K.M., Halbur, P.G. (1996), *J. Vet. Diagn. Invest.,* 8, 275
24. Lager, K.M., Mengeling, W.L. (1995), *Can. J. Vet. Res*., 59, 187
25. Lager, K.M., Mengeling, W.L., Brockmeier, S.L. (1996), *Vet. Rec*., 138, 227
26. Lager, K.M., Mengeling, W.L., Brockmeier, S.L. (1996), *Proc. 14th IPVS Congress*, Bologna, Italy, 7-10 iulie
27. Mengeling, W.L., Lager, K.M., Vorwald, A.C. (1994), *Am. J. Vet. Res*., 55:10, 1391
28. Mengeling, W.L., Lager, K.M., Vorwald, A.C. (1995), *J. Vet. Diagn. Invest.,* 7, 3
29. Mengeling, W.L., Vvorwald, A.C., Lager, K.M., Brockmeir, S.L. (1996), *Am. J. Vet. Res*., 57, 834
30. Murakami, Y., Kato, A., Tsuda, T., Morozumi, T., Muira, Y., Sugimma, T. (1994), *J. Vet. Med. Sci*., 56, 891
31. Meulenberg, J.J.M., Bende, R.J., Pol, J.M.A., Wensvoort, G., Moormann, R.J.M. (1995), *Clin. and Diagn. Lab. Immunol*., 2, 652
32. Meng, X.J., Paul, P.S., Halbur, P.G., Lum, M.A. (1996), *J. Vet. Diagn. Invest*., 8, 374
33. Park, B.K., Yoon, I., Joo, H.S. (1996), *Am. J. Vet. Res.,* 57, 320
34. Paton, D.J. (1995), *Rev. Med. Microbiol*., 6, 119
35. Pirtle, E.C., Beran, G.W. (1996), *J. Am. Vet. Med. Assoc*., 208, 390
36. Plagemann, P.G.W., Rowland, R.R., Even, C., Faaberg, K.S. (1995), *Springer Semin. Immunopathol*., 17, 167

37. Plana Duran, J., Vayreda, M., Vilarrosa, J., Bastous, M., Porquet, L., Urniza, A. (1992), *Am. Assoc. of Swine Pract. Newsletter*, 4, 16
38. Pol, J.M.A., Van Dijk, J.E., Wensvoort, G., Terpstra, C. (1991), *Vet. Q*, 13, 137
39. Potter, R.A. (1994), *Vet. Rec*., 134, 304
40. Prieto, C., Sanchez, R., Martin-Rillo, S., Suarez, P., Simarro, I., Castro, J.M. (1996), *Vet. Rec*., 138, 536
41. Rotaru, Elena., Daneş, Doina., Câmpeanu, M., Popp, Mihaela., Benga, L., Bărăităreanu, S., Cobzariu, D. (2001), *Lucr. Şt. Med*. *Vet.,* XXXIV, 197
42. Rotaru, Elena., Pancă, C., (2000), *Rev. Zoot. Med. Vet*., 9, 30
43. Schukken, Y.H., De Jong, M.C., Komijn, R.E., Braamskamp, J., Dijkhuizen, A.A., Noordhuizen, J.P.T.M., Vverheijden, J.H.M. (1991), *Tijdschr Diergeneeskd*, 117, 259
44. Shin, J.H., Torrison, J., Kang, Y.B., Molitor, T.W. (1996), *Proc. 14th IPVS Congress*, Bologna, Italy, 7-10 iulie
45. Stănuică, D., Pancă C., Sarcă, Mariana., Caraivan, I., Drăghici, D. (2000), *Studii şi cercet. de medicină veterinară, Rev. Inst. Pasteur, Bucuresti*, 8, 109
46. Stevenson, G.W., Van Alstine, W.G., Manitz, C.L. (1994), *J. Am. Vet. Assoc.,* 204, 1938
47. Suarez, P., Diaz-Guerra, M., Prieta, C., Esteban, M., Castro, J.M., Nieto, A., Ortin, J. (1966), *J. Virol.*, 70, 2876
48. Swenson, S.L., Hill, H.T., Zimmerman, J.J., Evans, L.E., Landgraf, Y.G., Wills, R.W., Sanderson, T.P. (1994), *J. Am. Vet. Med. Assoc.,* 204, 1943
49. Terpstra, C., Wenvoort, G., Van Leengoed, L.A.M.G. (1992), *Proc. 12th IPVS Congress*, Haga, 17-20 August
50. Terpstra, C., Wenvoort, G., Pol, J.M.A. (1991), *Vet. Q.*, 13, 131
51. Torrison, J., Vannier, P., Albina, E., Madec, F., Morrison, R. (1994), *Proc. 13th IPVS Congress*, Bangkok, 26-30 iunie
52. Van Nieuwstad, A.P., Meulenberg, J.J.M., Van Essen-Zandbergen, A., Petersen Den Besten, A., Bende, R.J. (1996), *J. Virol*., 70, 4767
53. Van Alstine, W.G., Kanitz, C.L., Stevenson, G.W. (1993), *J. Vet. Diagn*. *Invest.,* 5, 621
54. Wensvoort, G., Trepstra, C., Pol, J.M.A., Ter Laak, E.A., Bloemrad, M., Dekluyver, E.P., Kragtan, C., Van Buiten, L. (1991), *Vet. Q*, 13, 121
55. Yoon, I.J., Joo, H.S., Christianson, W.T. Kim, H.S., Collins, J.E. (1992), *J. Vet Diagn. Invest*., 4,144
56. Yoon, I.J., Joo, H.S., Christianson, W.T. Kim, H.S., Collins, J.E., Morrison, R.B., Dial, G.D. (1992), *Proc. 12th IPVS Congress*, Haga, 17-20 august
57. Yeager, M.J., Prieve, T., Collins, J., Christopher-Hennings, J., Nelson, E., Benfield, D. (1993), *Swine Health Production,* 1,7
58. Yoon, K.Y., Wu, L.L., Zimmerman, J., Hill, H.T., Platt, K.B. (1996), *Viral Immunol.,* 9, 51
59. Yoon, I.J., Joo, H.S.S., Goyal, S.M., Molitor, T.W.W. (1994), *J. Vet. Diagn. Invest.,* 6, 289

Cap. 13

Infecţii produse de virusuri din fam. Birnaviridae

T. Coman

Consideraţii etiologice generale

Familia Birnaviridae *cuprinde trei genuri (22):*
*- **Genul Avibirnavirus**, care produce la găini **bursita infecţioasă aviară (BIA)**;*
*- **Genul Aquabirnavirus**, care produce **pancreatita necrotică infecţioasă la peştii** din genul Sallmo;*
*- **Genul Entomobirnavirus** produce infecţii ale insectelor.*

Virusurile din această familie sunt virusuri ARN bicatenare (BI-RNA) neanvelopate, având capsomere cu simetrie icosaedrică cu diametrul de 60 nm dispuse hexagonal. Genomul acestor virusuri conţine 2 molecule de ARN bicatenar dispuse linear. Virionii sunt asamblaţi în citoplasmă şi eliminaţi prin liza celulelor. Ei devin infectanţi odată cu eliminarea din celulă.

*Gazdele naturale pentru infecţii cu virusuri din **fam**. **Birnaviridae** sunt: puii de găină, raţele, curcile, peştii din genul Sallmo (de apă dulce sau marini), scoici şi insecte.*

*Cel mai important membru al **fam. Birnaviridae** este agentul etiologic al **bursitei infecţioase aviare**, numită şi **boala de Gumboro**, în prezent considerată ca una dintre cele mai importante afecţiuni, responsabilă pentru serioase prejudicii aduse industriei avicole.*

13.1. BURSITA INFECŢIOASĂ AVIARĂ

(Bursitis Infectiosa Gallinae – lat.; *Infectious Bursal Disease, Infectious Avian Nephrosis, Gumboro Disease* - engl.; *Infektiöse Bursitis des Huhnes, Gumboro Krankheit* – germ.*)*

Bursita infecţioasă (BIA) este o boală infecto-contagioasă care afectează puii de găină în primele săptămâni de viaţă, caracterizată în principal prin inflamaţia bursei Fabricius, miozită hemoragică şi nefrozo-nefrită, leziuni care se traduc clinic în principal prin alterarea stării generale, diaree cu fecale alb-cretacee, dificultăţi în deplasare, decubit prelungit şi diminuarea capacităţii defensive faţă de agenţii patogeni.

Istoric

BIA a fost descrisă pentru prima dată sub numele de **nefroza infecţioasă aviară** de **Cosgrove** în 1962, la o fermă avicolă din regiunea Gumboro – SUA, Statul Delawara şi, din această cauză a mai fost denumită şi **boala de Gumboro**.

Iniţial fusese confundată cu bronşita infecţioasă, datorită leziunilor severe ale rinichiului, asemănător celor produse de tulpina Gray a virusului bronşitei infecţioase. Ulterior **Winterfield** (1962) a izolat agentul cauzal al bolii, pe care l-a denumit „**agentul bursitei infecţioase**". **Hitchner** (1970**)** a denumit boala „**bursita infecţioasă aviară**", adică boala care produce leziuni specifice în bursa lui Fabricius.

In 1980 s-a descris serotipul 2 al VBIA, care a fost izolat de la curcă (**Mc. Ferran şi col.**). BIA este o boală infecţioasă care evoluează la puii de găină fiind produsă de serotipul 1 al VBIA. Serotipul 2 este apatogen.

Variantele tulpinii de serotip 1 diferă între ele prin structura biochimică, ceea ce le imprimă şi proprietăţi diferite. Patogenitatea acestor variante este diferită de cea a tulpinii „standard" (2).

BIA este o boală cunoscută şi studiată de peste 40 ani. Cu toate acestea ea continuă să ridice probleme pentru industria avicolă, fiind situată în lista B a Oficiului Internaţional de Epizootii (OIE).

În ţara noastră boala a fost descrisă întâi de **I. Adameşteanu şi Constanţa Adameşteanu** (1968). O contribuţie importantă în cunoaşterea bolii au avut-o şi lucrările de cercetare efectuate de **V. Teuşdea şi Carol Dumitriu Emilia** (1978).

Răspândire geografică

Boala este răspândită pe tot mapamondul. Apărută iniţial în America de Nord, acum este cunoscută şi în Europa, Asia, Africa, America de Sud, Australia (30). Cu excepţia Noii Zeelande, care este raportată la OIE ca fiind o ţară indemnă, boala este întâlnită în toate ţările din cele 5 continente, de la Pacific până în Asia de Sud-Est, dar este cu atât mai prezentă şi mai importantă,

cu cât avicultura avansată ocupă un loc mai important în economia unei țări. Variantele apărute în Europa sunt diferite structural şi patogenic de tulpinile standard şi de variantele americane.

Boala a făcut obiectul unei rezoluții speciale a Comitetului Internațional al OIE în 1995 (9).

Importanță economică şi sanitară

BIA este actualmente una din cele mai importante boli întâlnite la puii de găină. Ea produce scăderea greutății corporale, mortalitate şi o rată crescută a conversiei furajelor. Boala evoluează în special la puii de găină în vârstă de 3-6 săptămâni.

BIA are impact economic asupra producției avicole. Pierderile economice sunt mari. Loturile de pui broiler contaminate cu VBIA prezintă pierderi la greutatea medie de la sacrificare de 300-400 g/cap, comparativ cu loturile neafectate. Rata de conversie a furajelor este de 2,2-2,7, comparativ cu 1,82-1,84 înregistrată la loturile martor, iar procentul de mortalitate variază între 5-32%, putând să atingă uneori chiar 45-50%.

BIA este o boală infecțioasă acută, foarte contagioasă, care afectează țesutul limfoid. Celula limfocitară „B" este celula-țintă a multiplicării virale. Datorită acestei particularități BIA este o boală imunosupresoare, fiind grupată împreună cu alte boli întâlnite la animale (anemia infecțioasă a puiului, anemia infecțioasă a calului, complexele leucoze-sarcom, complexele leucemice etc.) în grupa bolilor SIDA-like (4). Imunospresia produsă de distrugerea limfocitelor B afectează atât imunitatea mediată umoral cât şi imunitatea celulară. Ea reprezintă principala cauză a morții puilor. Procentul de mortalitate înregistrat diferă de la hală la hală, de la fermă la fermă, în funcție de foarte mulți factori, printre care şi gradul de contaminare al fermei sau al efectivelor care populează halele

În infecția necomplicată, cu tulpini standard de serotip 1, morbiditatea este de 90%, iar mortalitatea de până la 5%. Până în 1986, când au apărut tulpinile „foarte virulente", consecințele bolii erau limitate la efectul imunosupresor (efective vaccinate contra bolii de Newcastle şi contra bronşitei infecțioase prezentau titruri de anticorpi scăzute, sub limitele normale). După 1986, procentul de morbiditate a crescut la 100%, iar mortalitatea a depăşit în unele cazuri 45%.

Mc Stroy şi col. citați de Lashert şi Davis (18), au constatat în Irlanda o scădere a profitului unităților avicole cu 14% la efectivele de broiler, ca urmare a evoluției BIA. Pierderile financiare au fost determinate de scăderea masei corporale şi eficiența scăzută a conversiei furajelor.

Pierderile economice sunt mai mari la puicuțele ouătoare deoarece la acestea, din cauza deprecierii statusului imun contra bolii de Newcastle şi bronşitei infecțioase, se ajunge şi la scăderea producției de ouă, la deformarea cojii ouălor şi la reducerea eclozionabilității. Pentru păsările de reproducție, costurile de producție cresc şi datorită acțiunilor sanitare veterinare suplimentare (imunizări repetate, controlul titrurilor de anticorpi, aparatură, kituri şi softwear pentru controlul anticorpilor, operațiuni complexe de decontaminare etc.).

O mare parte din pierderi sunt determinate de fenomenul de imunosupresie. Păsările contaminate cu VBIA prezintă o scădere a titrurilor de anticorpi în imunizările curente contra bolii de Newcastle şi bronşitei infecțioase, dar şi o creştere a susceptibilității față de boala Marek, infecția cu *E. coli*, anemia infecțioasă a puiului, bronşita infecțioasă, micoplasmoză, salmoneloză, coccidioză.

Imunosupresia depinde în mare măsură de vârsta la care se produce infecția. Puii contaminați la vârsta de o zi cu o tulpină de serotip 1 şi imunizați contra bolii de Newcastle la 21 zile, au murit în proporție de 84% după infecția de control cu virusul bolii de Newcastle, iar puii inoculați cu antigen de *Brucella abortus* au avut titruri foarte scăzute de anticorpi serici aglutinanți (sub 21 UI/ml). Experimentele au arătat că virusul BIA acționează imunosupresor atât asupra imunității mediate umoral, cât şi asupra imunității celulare.

Imunosupresia apare ca urmare a modificării mecanismelor imunității celulare prin scăderea cantității de citokine pe care le elaborează limfocitele B, ceea ce influențează activitatea fagocitară a macrofagelor şi activitatea celulelor limfocitare T helper. Prin distrugerea limfocitelor B tinere, virusul BIA poate stimula apariția limfocitelor T supresoare, care inhibă răspunsul imun (25). Virusul BIA distruge limfocitele în

stadiul de sinteză a IgM prin selectarea limfocitelor cu receptori IgM, în timp ce limfocitele circulante purtătoare de IgG nu sunt afectate. Astfel intervine şi în mecanismele imunităţii umorale.

Răspunsul imun faţă de infecţia cu VBIA este paradoxal, deoarece cu toată acţiunea citolitică asupra limfocitelor B, concentraţiile de anticorpi antiBIA care apar după 14-21 zile de la infecţie sunt mari. Explicaţia constă în faptul că acţiunea citolitică a virusului BIA se manifestă asupra limfoblastelor şi nu asupra limfocitelor mature, care pot dezvolta răspunsuri imune şi transformarea în plasmocite.

După infecţia cu VBIA, numărul de limfocite B din circulaţia periferică scade, dar limfocitele T nu sunt afectate numeric. Imunitatea mediată umoral este afectată pentru o perioadă de cel puţin 6 săptămâni.

BIA nu se transmite la om. Virusul are acţiune imunosupresoare la păsări, asemănătoare cu cea a virusului imunodeficienţei dobândite (HIV) la oameni. Boala nu are semnificaţie pentru sănătatea publică, deoarece virusul nu afectează în nici un fel oamenii (20).

Etiologie

Virusul BIA a fost descris de Benton şi col. în anul 1967. Virusul BIA are o capsidă, cu simetrie icosaedrală, formată din 92 capsomere. Diametrul virusului este de 60 nm. Virusul este rezistent la 5-iodo-2 deoxyuridină, la căldură, la inactivarea fotodinamică şi cu UV, dar este sensibil la Actinomicină D. De asemenea, este rezistent la eter, cloroform şi tripsină.

Biochimic, virusul are un nucleotid format din 2 molecule de ARN care sunt unite pe anumite segmente. Segmentul A, cu 3,2 Kbp, codifică formarea a două lanţuri polipeptidice structurale (VP_2 şi VP_3) şi a unei enzime VP_4 (reverstranscriptază).

Proteina virală VP_2, cu greutatea moleculară de 41 kD, este proteina răspunzătoare de imunitatea antivirală. Ea conţine antigenele majore care sunt răspunzătoare de producerea anticorpilor neutralizanţi. Anticorpii monoclonali anti VP_2 fac diferenţierea între cele 2 serotipuri de virus BIA. Proteina VP_2 conţine foarte mulţi epitopi pe suprafaţa ei, ceea ce determină şi apariţia variantelor de virus BIA.

Proteina virală VP_3, cu greutate moleculară de 32 kD cuprinde determinanţii pentru antigenele de grup specific şi un locus unic pentru anticorpii neutralizanţi. Anticorpii monoclonali VP_3 recunosc antigenul de grup specific pentru ambele serotipuri dar nu diferenţiază serotipurile.

Proteinele VP_2 şi VP_3 sunt proteinele majore ale virusului BIA serotip 1. Ele formează 51% şi respectiv 40% din proteinele virale, în timp ce VP_4, care este o protează virală, reprezintă 6%.

Segmentul B al nucleotidului viral are 2,8 Kbp şi codifică proteina virală VP_1 care este o ARN polimerază. Greutatea moleculară este de 90 kD şi reprezintă numai 3% din proteina virală. Proteina VP_1 este cea care leagă segmentele ARN-ului pentru a deveni bicatenare. Terminalele acestor segmente sunt asemănătoare cu cele ale reovirusurilor şi virusului influenţei, ceea ce a făcut ca VBIA să fie confundat cu reovirusurile. Este posibil ca mutaţiile virusului BIA să aibă la capetele terminale ale segmentelor genomului viral, semnalele pentru replicare, transcripţie şi capsidare. Variaţiile virulenţei genomului viral se petrec datorită mutaţiilor din aceste regiuni.

VBIA prezintă două serotipuri, din care serotipul 1 are mai multe variante. Serotipul 2 prezintă o diversitate antigenică a tulpinilor, dar nu are variante cu patogenităţi diferite.

Serotipurile 1 şi 2 pot fi deosebite între ele prin testul de virusneutralizare, dar nu se pot diferenţia prin testul ELISA sau de imunofluorescenţă.

Imunizarea contra serotipului 2 nu asigură protecţia contra infecţiei cu serotipul 1. Serotipul 2 poate fi izolat şi de la pui. Anticorpii produşi de tulpinile de serotip 2 sunt prezenţi atât la curci cât şi la pui.

Replicarea virală

In vitro, virusul se replică în decurs de 75 de minute după ce s-a ataşat de celulele renale cultivate în medii sintetice (culturi VERO).

Rata de multiplicare variază între 10 şi 36 ore cu o perioadă de latenţă de 4-6 ore. Ciclul de multiplicare virală a fost nu mai mare de 48 ore în condiţiile virusului în culturi renale VERO sau în linia de culturi BGM-70.

Polipeptidele virale au fost prezente în culturi celulare de celule limfoide din sbursa Fabricius,

după 90 minute de la infecţia culturilor cu tulpina BIA serotip 1.

Studii de microscopie electronică au evidenţiat replicarea virală în celulele bursale şi macrofage la 24 ore de la infecţia pe cale naturală, cu virusul BIA.

În cazul infecţiei experimentale prin administrarea intracloacală a virusului, acesta se multiplică în celulele limfoide bursale şi în macrofage după 6 ore post infecţie (16).

Mecanismul replicării virale nu este pe deplin cunoscut. Activitatea ARN-polimerazei este prezentă imediat după penetrarea virusului în celulă, înainte de a se produce decapsidarea. Este cunoscut că procesul de replicare virală se desfăşoară în citoplasmă, loc în care virusul se acumulează, formând vacuole care produc compresiunea organitelor celulare, încetarea metabolismului şi liza celulară.

Rezistenţa la agenţi fizici şi chimici

Virusul BIA este rezistent şi foarte stabil. La temperatura de 56^0C virusul rezistă peste 5 ore, iar după o expunere de 30 minute la 60^0C supravieţuieşte. Substanţele chimice (fenolul 0,5% şi tiomersalul 0,125%) nu produc moartea virusului după 60 minute de expunere la 30^0C. Cloramina 0,5% omoară virusul după 10 minute de expunere, iar formolul 0,5% după o expunere de 6 ore.

Virusul BIA este rezistent la tratamentul cu eter şi cloroform, precum şi la pH 2, dar un pH foarte alcalin (pH 12) produce inactivarea viruslui. Soluţia de hidroxid de sodiu 0,5% este eficientă pentru dezinfecţie, la fel şi formolul 4% sau glutaraldehida. Dezinfectanţii din grupa derivaţilor fenolici sau ai amoniului cuaternar sunt ineficienţi (24).

Caractere epidemiologice

Epidemiologic, au fost remarcate două etape în istoricul evoluţiei BIA.

Prima etapă s-a derulat până în anul 1984, când a fost pus în evidenţă un derivat antigenic al VBIA de serotip 1 şi au fost descrise mai multe suşe virale ale acestui serotip, izolat în SUA. Suşele virale produc un puternic efect imunosupresor dar nu şi semne clinice de boală (11).

A doua etapă este caracterizată prin apariţia, după anul 1987, a virusurilor BIA europene, care sunt foarte virulente (29).

Serotipul 1 al virusului BIA este patogen pentru puii de găină. El prezintă două suşe: *suşa americană* şi cea *europeană*. Suşa americană are tulpini standard izolate în perioada 1960-1985 (Edgar, 2512, Indiana 11, B etc.) şi tulpini foarte patogene, notate A, E, GLS. În Europa tulpina standard de serotip 1 este 52/70.

Suşa europeană izolată la graniţa dintre Belgia şi Olanda, întâlnită şi în Japonia, în 1985, şi în alte 3 ţări de pe continentul asiatic, se deosebeşte structural şi din punct de vedere patogenic de suşa americană prin existenţa a câteva variante cu patogenitate foarte ridicată (tulpini „foarte virulente”), care pot produce „ruperi de imunitate” şi apariţia bolii la efectivele vaccinate. Aceste tulpini „foarte virulente” au fost izolate din efective vaccinate contra BIA, cu tulpini vaccinale clasice.

În prezent, se cunosc următoarele tipuri de tulpini BIA:

- *apatogene*-sunt tulpinile vaccinale atenuate natural sau în laborator;
- *variantele standard* sau *clasice americane* ;
- *variantele virulente ale tulpinilor standard*;
- *tulpinile europene*, foarte virulente.

În Japonia, după analiza biochimică (RT/PCR) a 71 de tulpini izolate din teren au fost diferenţiate 3 patotipuri: foarte virulente, virulente şi vaccinale (atenuate).

Gazdele de laborator

Virusul BIA se poate izola pe embrioni liberi de germeni patogeni specifici (Specific Pathogens Free – SPF), în vârstă de 11 zile (inoculaţi pe MCA) sau pe embrioni SPF, în vârstă de 5-7 zile, inoculaţi pe cale intravitelină. Concentraţia maximă de virus este atinsă la 72 ore după inoculare. Embrionii mor în a 3-a - 5-a zi după inoculare. Pentru pasaje se recoltează membrana corioalantoidiană. Omogenatul de MCA poate fi reinoculat la embrioni SPF, în vârstă de 9-10 zile, pe cale intraalantoidiană. Embrionii inoculaţi pe cale alantoamniotică mor după 3-5 zile, iar leziunile macroscopice înregistrate sunt de edem abdominal, congestii cutanate şi hemoragii localizate pe membre sau în regiunea occipito-cervicală.

Unii embrioni, în special cei morți în a 5-a–7-a zi, prezintă hemoragii şi echimoze subcutanate, necroze hepatice, cord cu aspect anemic (cord fiert), congestii şi necroze ale rinichilor, necroze splenice sau anemia splinei, congestia plămânilor.

Tulpinile virale de serotip 1 şi 2 pot fi adaptate pentru cultivarea în culturi celulare unde produc efecte citopatice. Efectul citopatic poate fi remarcat sub formă de plaje sau prin citoliza uniformă a celulelor din monostrat. Efectul citopatic poate fi cuantificat prin metoda Reed şi Muench şi este folosit în aprecierea concentrației virale.

Virusul BIA poate fi cultivat pe culturi primare de fibroblaste de embrion de găină (FEG), fibroblaste embrionare de curcă (FET), fibroblaste embrionare de rață (FER) sau pe linii celulare de mamifere (RK-13, VERO, BGM-70), precum şi pe linia celulară de fibroblaste de prepeliță. Pentru a putea fi cultivate în medii artificiale de creştere, tulpinile VBIA trebuie adaptate pe culturi celulare de limfoblaste bursale, mai multe pasaje şi apoi trecute pe substrat de cultură de fibroblaste. Variantele foarte patogene sunt greu de cultivat pe culturi celulare.

Serotipul 2 al VBIA se poate adapta cu uşurință la cultivare pe substrat FEG după 3-10 pasaje oarbe.

Gazdele naturale sunt puii de găină pentru tulpinile de serotip 1 şi puii de curcă pentru tulpinile de serotip 2. Serotipul 2 de VBIA poate fi izolat de la pui de găină dar nu este patogen pentru aceştia. Serotipul 2 poate deveni patogen dacă este inoculat experimental la puii de curcă în primele 8 zile de viață. Prepelița japoneză nu este receptivă la infecție.

Puii de găină sunt cei mai receptivi la BIA, fără să existe o diferență semnificativă între rase şi linii în ceea ce priveşte morbiditatea şi mortalitatea. Perioada de susceptibilitate maximă la puii de găină este între 3 şi 5 săptămâni. Puii mai tineri de 3 săptămâni sunt receptivi dar de regulă nu fac semne clinice. Formele subclinice sunt deosebit de importante, deoarece produc o formă severă de imunosupresie.

Anticorpii antiBIA au fost depistați la bibilică, fazani, struți, canari, gâşte, rândunici, dar fără semne de boală. Aceste păsări ar putea constitui un rezervor şi vectori naturali pentru BIA.

Căile de transmitere şi vectori. Datorită proprietăților sale fizico-chimice, virusul BIA este deosebit de rezistent în halele de creştere a puilor. A putut fi izolat din halele de creştere contaminate după 122 zile de la depopulare. Sistemele de furajare şi adăpătorile au fost găsite contaminate şi după 52 zile de la depopulare Virusul supraviețuieşte în halele de creştere între perioadele de repopulare. El poate fi izolat din larvele gândacilor de făină (*Alphitobius diapterinus*) la 8 săptămâni după contaminare. Țânțarii nu constituie o sursă de infecție, nefiind vectori activi.

Infecția se transmite de reglă orizontal, pe cale orală sau respiratorie. Experimental, boala a putut fi reprodusă şi prin infecție intracloacală.

Puii contaminați elimină virusul la 48 ore de la infecție şi pot transmite boala prin contact direct, timp de 16 zile. Indirect, boala poate fi transmisă cu ajutorul rozătoarelor, furajelor, apei din adăpători, personalului de îngrijire, mijloacelor de transport din fermă etc.

Patogeneză

Studii recente de microscopie electronică şi imunofluorescență, efectuate asupra tulpinilor de serotip 1, au demonstrat că după pătrunderea pe calea digestivă a virusului, acesta este fagocitat de macrofage. Primul ciclu al replicării orale se desfăşoară în macrofagele şi limfocitele B din sistemul GALT. După 4 ore de la infecție, virusul BIA este prezent în macrofagele şi limfocitele din amigdalele cecale. După alte 4 ore este prezent şi în limfocitele din corionul jejunal şi în duoden (21). Prin intermediul macrofagelor şi al celulelor dendridice, virusul ajunge în bursa Fabricius. Celulele dendridice din foliculul bursal se rotunjesc şi părăsesc medulara către corticală sau la suprafața epiteliului bursal (23). Limfocite IgM pozitive nu se regăsesc în foliculul bursal după 4 zile de la infecție. Limfocitele B purtătoare de IgM pe suprafața lor sunt distruse de virusul BIA, în timp ce limfocitele adulte sunt folosite de virusi pentru replicare şi diseminarea în alte organe. În cazul infecției experimentale pe cale intracloacală, se presupune o cale de contaminare prin conductul care leagă bursa Fabricius de cloacă. Limfocitele B tinere purtătoare de IgM pe

suprafaţa celulei sunt extrem de receptive la virusul BIA, în timp ce limfocitele T sau non-B – non-T nu sunt receptive. Al 2-lea ciclu al replicării virale are loc în limfocitele tinere tip B, după 6-18 ore de la contaminare. Virusul se acumulează în citoplasma limfocitelor şi produce citoliza acestora.

Din bursa Fabricius, virusul migrează în limfocitele B din splină, în amigdalele cecale şi în măduva osoasă. După 4 săptămâni de la infecţie virusul a fost izolat din omogenatul de bursă Fabricius, amigdalele cecale, timus şi măduva osoasă (18).

În măduva osoasă şi în amigdalele cecale virusul persistă un timp mai îndelungat, cele două organe servind ca ţesut limfoid nebursal pentru replicarea virală. Antigenul viral poate fi demonstrat în bursa Fabricius prin tehnica RT-PCR până în a 24-a zi după infecţie, iar pentru variantele de serotip 1 până la 6 săptămâni după infecţie (1).

În cazul infecţiei cu tulpini de serotip 1, puii trec printr-o perioadă scurtă de viremie (7-10 zile) numită şi *viremie primară*, timp în care virusul poate fi izolat dintr-o varietate mare de organe (splină, bursa Fabricius, amigdalele cecale, ficat). Cercetătorii japonezi au prezentat lucrări care au demonstrat prezenţa virusului BIA foarte patogen în celulele conjunctive reticulare din timus şi în monocitele din măduva osoasă (12, 13). Aceasta ar putea explica persistenţa virusului, în efectivele de pui, de la o populare la alta, prin reţinerea virusului din variantele foarte patogene, în monocite şi macrofagele din sistemul fagocitar monocitar.

Urmează o etapă de dispersare a virusului în diferite ţesuturi, ceea ce reprezintă a 2-a perioadă de viremie sau *viremia secundară*. În această etapă virusul poate fi întâlnit în măduva osoasă, splină, amigdale cecale şi tuberculul Mekel. Bursa Fabricius are un rol esenţial în multiplicarea virală.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este foarte scurtă, în jur de 24 ore, dar semnele clinice sunt evidente după 2-3 zile. Semnele clinice sunt: diareea albă-cretacee cu murdărirea penelor cloacale, deschideri frecvente ale cloacei, anorexie, depresie, penaj zburlit, prostraţie, exitus. Păsările sunt deshidratate, iar în final sunt hipotermice.

Morbiditatea este de 100% la efectivele nevaccinate. Mortalitatea apare după 3-4 zile şi atinge vârful în a 5-a–7-a zi. Procentul de mortalitate variază de la 1-2% la 30%.

Caracteristica evolutivă a acestei boli este apariţia bruscă şi morbiditatea ridicată. Contaminarea iniţială este puternică, dar următoarele episoade sunt mai puţin severe sau cu evoluţii subclinice. Curba de mortalitate şi evoluţia clinică depind de mulţi factori: vârsta la momentul infecţiei, gradul de imunizare, tulpina şi variantele de tulpină, prezenţa anticorpilor maternali.

Sunt cunoscute 3 forme de evoluţie clinică:

a) forma clasică, produsă de virusul de serotip 1 la începutul anilor 1960 când procentul de mortalitate era redus şi evoluţiile obişnuite erau subclinice;

b) forma imunosupresivă, descrisă în SUA şi determinată de variantele serotipului 1 care evoluează în SUA;

c) forma acută, descrisă în Europa şi apoi în Asia, produsă de suşele foarte virulente ale tulpinilor europene de serotip 1, când se înregistrează procente foarte ridicate de mortalitate.

Tabloul morfopatologic

Leziuni macroscopice. Cadavrele au un aspect deshidratat. În musculatura pectorală sau pe membrele inferioare apar frecvent hemoragii sub formă de peteşii sau echimoze. În intestin se înregistrează enterită catarală, iar în rinichi nefroză, cu depuneri de uraţi în uretere sau în tubii uriniferi.

Bursa Fabricius este organul cel mai important în stabilirea diagnosticului. În a 2-a şi a 3-a zi după infecţie, bursa suferă un proces de hiperplazie determinat de apariţia unui exsudat subcapsular. Bursa capătă o culoare gălbuie cu aspect gelatinos. În unele cazuri, în lumenul organului apar cheaguri de sânge, ca urmare a hemoragiilor locale. După a 5-a zi, bursa Fabricius revine la dimensiunile normale, capătă o culoare gri şi începe procesul de involuţie spre atrofie. În lumenul organului apar detritusuri gălbui fibrinonecrotice. Greutatea organului este aproape dublă faţă de normal în a 2-3-a zi postinfecţie (p.i.). Din a 5-a - 6-a zi începe un

proces de hipoplazie, pentru ca în a 8-a zi după infecție să atingă 1/3 din greutatea inițială.

În SUA există variante ale tulpinii de serotip 1 care provoacă atrofia bursei Fabricius fără edematierea şi hipertrofia acesteia.

Suşele europene ale tulpinilor de serotip 1 provoacă leziuni macroscopice, în special congestive, şi în alte organe (timus, splină, amigdale cecale, glanda Harder, măduva osoasă). Splina este uşor hipertrofiată în primele 3 zile. Ocazional, se pot observa hemoragii în mucoasa de trecere dintre proventricul şi ventricul.

Bazat pe procesele de involuție ale bursei Fabricius, s-a stabilit un factor de apreciere al atrofiei produsă de VBIA numit „indicele bursal". Indicele bursal are semnificații de diagnostic în bursita infecțioasă aviară. La vârsta de 3-4 săptămâni raportul dintre greutatea corporală şi greutatea bursei Fabricius este în mod normal aproape de 1 unitate. Scăderea raportului greutății organului/greutate corporală sub 0,7 semnifică atrofia bursală.

Leziunile histologice sunt foarte importante pentru diagnostic. În funcție de stadiul de evoluție al infecției virale, în bursa Fabricius se pot înregistra leziuni histologice cu intensități diferite, după cum urmează:

În prima zi după contaminare se constată o depleție a limfocitelor, cu aflux de heterofile, macrofage şi celule reticulare în medulară. Pericortical, în zona foliculilor bursali, pe lângă ectazia vaselor limfatice şi sanguine, apar macrofage sub formă de cuiburi ce pot fi puse în evidență prin colorația Giemsa la rece. Aspectul general al preparatului este de *depleție limfocitară*, şi se înregistrează la mai puțin de 50% din foliculii bursali dintr-o secțiune (5).

În a 2-a zi de la infecție, foliculii bursali sunt depopulați de limfocite în proporție de peste 50%, iar limfocitele medulare sunt înlocuite de heterofile şi macrofage, observându-se frecvent procese de necrobioză şi necroză limfocitară. Studiile de microscopie electronică au demonstrat că virusul BIA se replică în macrofage în decurs de 4-6 ore de la contaminare. Epiteliul bursal suferă un proces de necrobioză şi se desprinde de pe membrana bazală. Se produce eroziunea epiteliului bursal. Leziunile sunt de *limfobursită cataralâ*.

În a 3-a zi după infecție apar congestiile şi hemoragiile perifoliculare. Leziunile sunt de *limfobursită hemoragică*.

În a 4-a zi, în zona medulară apar mase de celule necrozate, formate din detritusuri celulare, limfocite, heterofile, macrofage. Leziunea este de *limfobursită necrotică* şi poate fi coroborată cu examenul necropsic, virusologic şi ancheta epidemiologică, în vederea stabilirii unui diagnostic de certitudine.

În intervalul de 5-8 zile după infecție, în zona medulară se formează *chişti*. Foliculii bursali devin *atrofici*, iar în epiteliul bursal începe un proces de regenerare. Perifolicular se constată o hiperplazie a țesutului conjunctiv.

După 12-16 zile de la contaminare, foliculii bursali încep un proces de repopulare cu limfocite, care se desfăşoară atât în zona corticală cât şi în zona medulară. Zona medulară este repopulată şi cu celule reticuloendoteliale, reticulare, macrofage. Foliculii bursali sunt hipotrofici.

În splină se înregistrează în primele zile leziuni de splenită hiperplastică. Celulele reticulare şi limfocitele din tecile periarteriale suferă un proces accentuat de hiperplazie, la care se adaugă o congestie splenică. În foliculii splenici se înregistrează în a 3-a – 4-a zi după infecție necrobioza şi necroza unor limfocite tip B şi ectazia vaselor limfatice perifoliculare.

Timusul şi amigdalele cecale prezintă reacții celulare limfocitare. Glanda Harder prezintă în primele zile o hiperplazie a limfocitelor şi plasmocitelor în corionul glandular. În glanda Harder numărul plasmocitelor necrozate creşte de 5-10 ori după infecție.

Rinichiul prezintă leziuni de degenerescență a celulelor renale. Degenerescența celulelor renale conduce la blocarea tubilor uriniferi. În glomerulul renal se produce blocarea proceselor de filtrare datorită complexelor imune care se formează între imunoglobuline şi antigenul bursal.

Diagnostic

Diagnosticul se poate stabili în urma examenelor necropsice, a anchetei epidemiologice, examenului histologic şi virusologic.

Diagnosticul clinic este uşor de stabilit pentru o unitate unde BIA evoluează pentru prima oară, pe baza evoluției acute, cu morbiditate mare şi o curbă a mortalității ascendentă până în zilele 3-5 după infecție şi care scade în a 7-a zi.

La examenul necropsic se constată leziuni ale bursei Fabricius, de la edem şi hipertrofiere până la hemoragii în lumenul organului sau acumulare de detritusuri fibrino-necrotice. În primele 3 zile de evoluție bursa Fabricius apare mărită de 3-4 ori, comparativ cu aspectul normal.

După perioada acută, bursa Fabricius devine hipotrofică şi apoi atrofică (volumul se reduce până la jumătate față de normal, pentru vârsta respectivă). Splina este uşor hipertrofiată, iar rinichii şi ureterele sunt încărcate cu urați.

Cadavrele au aspect deshidratat, cu echimoze şi peteşii în musculatura pectorală şi a membrelor inferioare.

Diagnosticul clinic este dificil de stabilit în evoluțiile subclinice. Boala poate fi confundată cu boala de Newcastle (forma viscerală), sindromul de malabsorbție, anemia infecțioasă, micotoxicoze, coccidioza, bronşita infecțioasă (forma nefrogenă), boala Marek (infecții cu tulpini foarte virulente). În asemenea cazuri se impune examenul histologic.

Diagnosticul histologic se bazează pe leziunile produse de virusul BIA în bursa Fabricius, observate în urma colorării secțiunilor prin metoda Giemsa, tricromică sau hematoxilină-eozină.

În funcție de prezența leziunilor histologice se poate stabili un „scor al leziunilor", care poate să ofere indici asupra diagnosticului şi prognosticului bolii.

Pe baza leziunilor înregistrate s-a stabilit o gradație a leziunilor notate de la 0 la 5 în care: 0 – fără leziuni; 1 – depleție limfocitară sub 50%; 2 - depleție limfocitară peste 50%; 3 – limfobursită hemoragică; 4 – limfobursită necrotică; 5 – limfobursită atrofică.

Însumarea gradului leziunilor înregistrate şi raportarea lor la numărul de animale examinate oferă posibilitatea stabilirii unui index al leziunilor care, dacă este sub 3, însemnă că evoluția bolii se află în stadiul acut, de creştere a curbei de mortalitate, între 3 şi 4 în faza de evoluție maximă şi în vârful curbei de mortalitate, iar peste 4 în faza de cronicizare. In faza de debut a bolii se recomandă coloraţia Giemsa la rece pentru evidențierea macrofagelor intra- şi perifoliculare.

Examenul serologic

Serologic este dificil de determinat anticorpii induşi de tulpinile vaccinale de cei produşi de tulpinile patogene. Pentru diagnosticul serologic se pot folosi tehnicile de imunodifuzie în gel de agar (PGA), virusneutralizarea efectuată pe culturi celulare sau pe embrioni SPF şi testul ELISA prin diferite tehnici.

Cu excepția imunodifuziei, tehnicile sunt costisitoare şi necesită laboratoare specializate, laboranți şi aparatură specifică.

Imunodifuzia este folosită în mod curent pentru depistarea anticorpilor antiBIA, cu rezultate bune mai ales când sunt folosite seturi de diagnostic standardizate.

Metoda ELISA este rapidă şi foarte sensibilă dar kiturile sunt costisitoare. Numărul de probe folosit pentru un test trebuie să fie de cel puțin 30, iar un profil imunologic pentru efectivele de părinți necesită examenul serologic din 3 în 3 săptămâni.

Examenul virusologic efectuat pentru izolarea şi identificarea agentului cauzal al bolii trebuie făcut în laboratoarele de specialitate, pentru că necesită utilizarea embrionilor SPF. Probele examinate sunt omogenatul de bursă Fabricius sau de splină. Calea de inoculare folosită pentru izolare este membrana corioalantoidiană. Embrionii mor în a 3-a – 5-a zi după inoculare. Pentru izolare se pot folosi şi culturi primare de limfocite bursale de la embrionii SPF.

Metodele cele mai folosite pentru identificarea şi tipizarea serotipurilor şi variantelor de tulpini sunt: RT-PCR, ELISA cu anticorpi monoclonali, imunofluorescența şi seroneutralizarea.

Antigenul viral poate fi pus în evidență prin imunofluorescență directă şi indirectă sau prin reacția cu imunoperoxidază. El poate fi detectat în bursa Fabricius până în a 14-a zi după infecție, în timp ce genomul viral a putut fi depistat în bursa Fabricius şi după 21 zile de la infecție.

Testul de captură a anticorpilor – ELISA s-a dovedit foarte sensibil. Pentru a evidenția suşele virale de serotip 1 şi 2 s-au folosit sondele nucleare cu aminoacizi, marcate cu P^{32} sau cu biotină.

Proteina virală VP_2 este responsabilă de modificări genetice care induc apariţia de patotipuri. Prin metoda RT-PCR au putut fi evidenţiate suşele americane A, E, GLS care sunt diferite de tulpina clasică 52/70 şi în acelaşi timp diferite de patotipurile europene foarte virulente. Modificările apar pe lanţul polipeptidic al proteinei VP_2 prin prezenţa concomitentă a 4 aminoacizi (alanina 222, izoleucina 256, izoleucina 294, serina 299). Caracterizarea prin RT-PCR a 7 tulpini BIA izolate în SUA dintr-un singur efectiv a demonstrat că 6 tulpini aparţineau variantei E de serotip 1, iar una aparţine tulpinii standard 52/70 (3).

Prognostic

Prognosticul este întotdeauna rezervat, deoarece boala poate avea evoluţii diferite, în funcţie de dinamica anticorpilor, eventuale tratamente cu antibiotice pentru combaterea infecţiilor secundare, suşa de virus, sistemul de creştere etc. Limitele de mortalitate înregistrate sunt mari, putând să varieze de la 1-2% la 32-45%.

Tratament

Nu există tratament specific pentru bursita infecţioasă aviară. Se pot face totuşi tratamente individuale sau masale cu antibiotice sau chimioterapice, pentru a reduce incidenţa pierderilor prin mortalitate, datorate infecţiilor secundare cu germeni saprofiţi (*E. coli*, stafilococi, streptococi etc.). Acestea pot antrena însă cheltuieli care nu întotdeauna sunt justificate de reducerea pierderilor obţinute. Instituirea tratamentelor trebuie făcută deci pe baza calculului prealabil a raportului cost / beneficiu.

Profilaxie şi control

Prevenirea bursitei infecţioase aviare trebuie făcută atât prin mijloace de profilaxie generală, cât şi prin mijloacele de profilaxie specifică. Profilaxia specifică nu poate furniza rezultate dacă nu este asociată cu măsuri de profilaxie generală.

Lashert şi Davis (18) consideră că infectivitatea agentului patogen împreună cu deficienţele proprii ale biosecurităţii, sunt cei doi factori care facilitează transmiterea şi diseminarea BIA.

Profilaxia generală impune aplicarea unor măsuri tehnico-organizatorice simple, fără cheltuieli materiale mari şi care pot ajuta la reducerea incidenţei bolii.

Măsurile ce trebuiesc aplicate sunt de natură sanitară veterinară şi managerială.

Măsurile manageriale constau în asigurarea vidului sanitar şi respectarea principiului „totul gol-totul plin", scurtarea perioadei de populare a fermei la un interval de 3-4 zile, respectarea tehnologiilor de creştere a puilor fără a produce stresuri termice, de furajare, adăpare etc.

Măsurile tehnice sanitare veterinare constau în curăţenia mecanică şi dezinfecţia riguroasă a halelor de producţie, respectarea filtrelor sanitare la intrarea în ferme şi schimbarea echipamentelor de protecţie, curăţirea şi sterilizarea periodică a echipamentelor de fermă, limitarea deplasării personalului între hale, folosirea dezinfectoarelor de hală, dezinfectarea periodică a aleilor şi obligatoriu a mijloacelor de transport între ferme.

Imunitatea şi imunoprofilaxia

După cum este cunoscut, cele 2 serotipuri ale VBIA pot fi deosebite prin seroneutralizare, ELISA şi imunofluorescenţă. Antigenul comun pentru cele două serotipuri de VBIA este reprezentat de în proteinele VP_2 şi VP_3. Proteina VP_2 induce anticorpii neutralizanţi, care apar după 7-14 zile de la imunizare. Anticorpii precipitanţi îşi fac apariţia în sânge numai după 18-21 zile.

Imunitatea activă contra BIA se poate obţine cu vaccinuri vii sau inactivate.

Vaccinurile vii şi inactivate produse cu variante de tulpini foarte patogene de serotip 1, induc imunitatea activă şi protejează puii faţă de infecţia naturală cu patotipurile foarte virulente şi faţă de infecţia naturală cu serotipul 1 standard. Vaccinul inactivat preparat cu tulpinile standard de serotip 1 nu protejează faţă de infecţia de control cu patotipuri virulente.

Imunitatea activă, care apare după infecţia cu tulpinile din teren, poate fi stabilită prin testul de virusneutralizare, testul de seroprecipitare în gel de agar (SPGA) sau prin ELISA. Titrurile de anticorpi obţinute după infecţia naturală sau după vaccinare sunt de peste 1/1000. Păsările adulte sunt rezistente la infecţia naturală, dar produc anticorpi după inocularea parenterală

(intramusculară sau subcutanată) cu vaccinuri vii sau inactivate.

Anticorpii specifici induşi la păsările adulte în urma infecţiei naturale sau a vaccinării se transmit pe calea vitelusului la progeni, ceea ce asigură imunitatea posteclozională pentru o perioadă variabilă de timp, în funcţie de titrul anticorpilor maternali. Anticorpii maternali asigură în mod normal o protecţie corespunzătoare până la vârsta de 10-11 zile, după care descresc brusc până la 18-21 zile. Titrul anticorpilor de la păsările ouătoare scade în timp, după imunizare, ceea ce face ca titrurile anticorpilor pasivi induşi să fie variabili. Numărul mare de ouă ce sunt introduse într-un incubator la un moment dat este foarte mare şi, din această cauză ele provin din mai multe hale sau chiar ferme. Aceasta face ca titrurile de anticorpi maternali obţinuţi după ecloziune să fie neuniforme, iar durata imunităţii posteclozionale de asemenea. Stabilirea vârstei optime de imunizare a puilor după ecloziune este dificil de apreciat. Pentru a stabili vârsta optimă de vaccinare au fost propuse mai multe formule de calcul, dintre care o menţionăm pe cea propusă de Elefterescu şi col. bazată pe un screenning serologic la vârsta de 7 zile. În funcţie de numărul de pui care vor avea reacţii pozitive la testul SPGA, se alege vârsta de vaccinare ţinând seama de timpul de înjumătăţire al titrului de anticorpi, care este de 3,5 zile pentru puii de carne. S-a constatat că titrul anticorpilor maternali de 1/100 nu asigură o protecţie contra infecţiei experimentale cu o tulpină standard, receptivitatea puilor fiind de 100%, dar când titrurile de anticorpi maternali variază între 1/100-1/600 receptivitatea este de 40%.

Vaccinurile inactivate uleioase asigură o imunitate pasivă de până la 5 luni la păsările adulte, în timp ce progenii obţinuţi de la aceste efective pot fi protejaţi timp de 1-3 săptămâni, în funcţie de nivelul anticorpilor maternali transmişi. Se consideră că pentru a putea fi vaccinaţi progenii, titrurile anticorpilor maternali trebuie să scadă sub 1/64. Pentru că titrurile de anticorpi maternali sunt variabile, în efectivele de progeni s-a ales varianta revaccinării efectivelor la intervale de 2-3 zile în perioada 10-14 zile vârstă, pentru a putea avea o receptivitate maximă faţă de tulpinile vii vaccinale.

Factorii menţionaţi (heterogenitatea titrurilor de anticorpi maternali, receptivitatea puilor faţă de infecţia naturală, tulpina sau varianta de virus BIA existentă în fermă, încărcătura cu virus a halelor sau fermei etc.) fac ca imunoprofilaxia în bursita infecţioasă aviară să fie dificilă.

În imunoprofilaxia BIA sunt cunoscute 3 tipuri de vaccinuri: vaccinuri vii, vacciunuri inactivate şi vaccinuri obţinute prin inginerie genetică.

Vaccinurile vii – sunt produse biologice preparate cu tulpini mai mult sau mai puţin adaptate. Se cunosc 3 tipuri de tulpini vaccinale:

1) *tulpini atenuate* printr-un număr mare de pasaje, pe substrat embrionar sau culturi celulare;

2) *tulpini intermediare* sau mai puţin atenuate;

3) *tulpini fierbinţi* („*hot*"), care sunt foarte puţin atenuate. Într-un experiment efectuat pe 62.900 pui carne, proveniţi din efective vaccinate cu vaccin viu, preparat cu tulpina intermediară, anticorpii neutralizanţi apăreau după 7 zile, iar titrurile au variat în funcţie de numărul de administrări, depăşind 1/700, după 15 zile de la a 2-a vaccinare, când se înregistrează reacţii pozitive şi la testul de imunodifuziune (6). Concentraţia anticorpilor neutralizanţi, momentul apariţiei lor, şi protecţia conferită faţă de infecţia naturală, depind de vârsta de vaccinare, de tulpina vaccinală folosită şi de numărul de administrări.

Până în 1986, imunizarea cu tulpinile atenuate de tip PBG 98, M, Lukert 2511, asigurau o imunitate bună a efectivelor vaccinate. După 1986, când au fost izolate tulpinile variante şi tulpina europeană, a fost necesar să se utilizeze tulpinile intermediare (228 E, Burr-706, PA, D_{78}) sau chiar tulpinile „hot". De asemenea, a crescut cantitatea de virus administrată la pui de la 10^2 DIE_{50} la $10^{2,5}DIE_{50}$ şi respectiv $10^{4,5}$ $TCID_{50}$. Pentru că metoda de vaccinare cea mai practică este metoda „masală" în apa de băut, pentru vaccinarea efectivelor este necesară asigurarea unor condiţii deosebite, pentru ca întreaga cantitate de virus vaccinal să fie preluată într-un timp cât mai scurt după reconstituire, fără a exista pierdere de material biologic în timpul imunizării.

În cazul administrărilor individuale, oculo-conjunctivale, care se practică concomitent cu

vaccinările contra bolii de Newcastle, titrurile de anticorpi sunt mai uniforme şi în concentrații corespunzătoare, asigurând o protecție bună contra infecției naturale.

Într-un studiu efectuat de Sicoie (26) pe 316.420 pui carne, în care s-au urmărit performanțele de producție după utilizarea mai multor tulpini vaccinale de tip „hot", intermediare sau atenuate, s-a ajuns la concluzia că tulpinile „hot" sunt mult mai imunogene dar sunt imunosupresoare, iar pierderile financiare sunt mai mari decât în cazul utilizării vaccinurilor preparate cu tulpini puțin atenuate. Coman şi col. au comunicat reacții postvaccinale severe în bursa Fabricius după imunizarea cu o tulpină „hot" (7).

Pentru o mai bună imunizare a efectivelor s-au preparat şi vaccinuri vii prin asocierea tulpinilor vaccinale cu ser pozitiv contra bursitei infecțioase aviare. Complexele antigen-anticorpi induc la pui titruri mai mari de anticorpi şi protejează contra infecției cu tulpinile patogene variante (19).

Vaccinurile inactivate sunt produse biologice preparate din tulpini „hot" sau izolate din focare de boală, inactivate cu diferite substanțe şi introduse într-un adjuvant uleios, care este imunomodulator. Aceste vaccinuri asigură un titru corespunzător de anticorpi pentru o perioadă de 4-5 luni, după care efectivele trebuie revaccinate. Vaccinurile inactivate contra BIA pot fi asociate cu tulpini inactivate ale bolii de Newcastle (vaccinuri bivalente) şi cu tulpini ale virusului bronşitei infecțioase (trivalente) sau/şi contra EDS_{76} (vaccinuri tetravalente). Aceste vaccinuri au avantajul că printr-o singură manoperă, se poate face imunizarea contra mai multor boli, dar au şi dezavantajul că nu se pretează pentru administrarea colectivă, în apă sau aerosoli.

Vaccinuri preparate prin inginerie genetică

Vaccinurile preparate prin biotehnologii de inginerie genetică sunt aşa-zisele ***„vaccinuri unitare"*** rezultate în urma izolării şi cultivării genelor care codifică sinteza proteinelor virale VP_2 şi VP_3. Acestea sunt la început de drum şi probabil vor asigura imunoprofilaxia contra BIA în mileniul 3. Van Loon şi col. (28) au raportat prepararea unui vaccin prin inginerie genetică, reproducând proteinele virale VP_2 şi VP_4 ale tulpinii patogene BIA – varianta E 22 cu ajutorul unui baculovirus cultivat pe insecte. Vaccinul a asigurat protecția după imunizarea puilor SPF. Avantajele acestor vaccinuri sunt mari: preț de cost scăzut, proces reproductibil, nu se folosesc puii pentru multiplicarea virusului.

Un program de imunoprofilaxie cu rezultate 100% nu se cunoaşte. Pentru a realiza o eficiență cât mai mare a programelor de imunoprofilaxie este necesar ca acestea să fie asociate cu măsurile de profilaxie generală.

Imunoprofilaxia pentru părinți rase grele sau uşoare cuprinde un program de vaccinare cu vaccinuri vii la vârsta de 10-14 zile prin una sau mai multe administrări în funcție de tulpina vaccinală folosită, gradul de contaminare al fermei (presiunea de infecție), stresurile de creştere şi de management, ancheta epidemiologică, istoricul fermei etc. Vaccinarea este repetată la vârsta de 14-18 săptămâni cu un vaccin viu, iar la transferul efectivului puii sunt revaccinați cu vaccinuri inactivate uleioase bi-, tri- sau tetravalente. Vaccinarea se repetă la 4-5 luni în funcție de titrul anticorpilor. Revaccinarea găinilor adulte este impusă de nivelul anticorpilor pasivi transmişi la progeni.

Imunoprofilaxia pentru puii broiler se efectuează cu vaccinuri vii, preparate cu cele 3 tipuri de tulpini, în funcție de istoricul fermei şi ancheta epidemiologică.

Cel mai adesea se practică vaccinarea la 10 zile, cu rapel după 4 zile, prin administrare masală în apa de băut. În cazul sistemului de creştere la baterie trebuie ținut cont de timpul de preluare a virusului vaccinal, pierderile care pot exista pe sistemele de adăpare, diluarea cantității de virus vaccinal cu apa rămasă în adăpători etc. De regulă, dacă presiunea de infecție este mare, în aceste ferme nu se obțin rezultatele scontate, mai ales dacă nu sunt aplicate măsurile de profilaxie generală.

Pentru efectivele de pui broiler se poate practica cu mult succes, vaccinarea *in ovo* cu vaccinuri vii (10, 14, 15).

În prezent, în țara noastră sunt omologate şi se utilizează pe scară largă, un mare număr de vaccinuri vii, preparate din tulpini vaccinale cu diferite grade de atenuare, precum şi mai multe vaccinuri inactivate, monovalente sau polivalente. O parte dintre aceste vaccinuri sunt

concepute şi realizate în țară, iar o altă parte sunt importate. Utilizarea lor în practică se face în conformitate cu instrucțiunile de utilizare care însoțesc fiecare vaccin, elaborate de casa producătoare, dar şi în acord cu prevederile programului curent de supraveghere şi profilaxie a bolilor infecțioase ale păsărilor, elaborat de Agenția Națională Sanitară Veterinară.

Bibliografie

1. Abdel-Alim, G.A., Saif, Y.M. (2001), *Avian Dis*., 45 (4), 646
2. Abdel-Alim, G,A., Saif, Y.M. (2001), *Avian Dis.,* 45 (1), 92
3. Banda, A., Villegas, P., El-Atrache, J., Estevez, C. (2001), *Avian Dis.,* 45(4), 620
4. Barna, I., Pârvu, Gh., Iuga, C. (1995), *Leucozele şi bolile de imunosupresie SIDA/AIDS like la animale*, Ed. Ceres, Bucureşti
5. Coman, T., Teuşdea, V. (1993), *Buletin Informativ Soc. Med. Vet. în Patologia Aviară şi a Animalelor mici,* 4, 2, 9
6. Coman, T., Iacob, M., Sicoie, O. (1998), *Buletin Informativ Soc. Med. Vet. în Patologia Aviară şi a Animalelor mici*, 9, 2, 13
7. Coman, T., Iacob, I., Moțiu, Gh. (2002), *Volumul de rezumate, sesiunea ştiințifică FMV-Bucureşti*, 22
8. Elankumaran, G., Heckert, R.A., Moura, L. (2002), *Avian Dis*., 46, 169
9. Enterradossi, N. (1995), *In Rapports de synthese sur les thèmes techniques presentes au Comitè International ou aux Commissions regionales. Office International des epizooties Paris*, 65
10. Giambrone, J.J., Dormitorio, T., Brown, T. (2001), *Avian Dis*., 45, 144
11. Hein, R.G., Mengel-Whereat, S. (1997), *Procc. XIth International Congress of the World Veterinary Poultry Association*, 18-22 aug. Budapest-Hungary
12. Inoue, M., Fukuda, A., Miyano, K**.** (1994), *Avian Dis*., 38(4), 839
13. Inoue, M., Fujita, A., Maeda, K. (1999), *Vet. Path*., 36(2), 146
14. Jeurissen, S.H.M., Lehrbach, P.R., Whitfill, C.E. (1997), *Proc. XIth International Congress of the World Veterinary Poultry Association,* 18-22 aug. Budapest- Hungary
15. Jungbach, C., Kuchler, B., Finkler, H., Frank, L., Heer, A., Schirk, E.M., Klimek, J. (1997), *Procc. XIth International Congress of the World Veterinary Poultry Association,* 18-22 aug. Budapest-Hungary
16. Kaufer, Ilse., Weiss, E. (1976), *Avian Dis*., 20(3), 483
17. Lashert, H.N., Shane, S.M. (1994), *World's Poultry Science Journal,* 50, 133
18. Lashert, H.N., Davis, V.S. (1997), *Zootehnica International,* XX, 11, 51
19. Lerbach, P.R., Whitfill, C.E., Chettle, N. (1997), *Proc. XIth International Congress of the World Veterinary Poultry Association,*18-23 aug. Budapest-Hungary
20. Luckert, P.D., Saif, Y.M. (1991), *Infectious Bursal Disease.* In: *Diseases of Poultry,* 9th ed. Calnek, B.W., Barnes, H.J., Beard, C.W., Reid, W.M., Yoder, H.W., Iowa State University Press-Ames, Iowa-SUA
21. Luckert, P.D., Saif, Y.M. (1997), *Infectious Bursal Disease* In: *Diseases of Poultry,* 10th ed. Calnek, W.B., Barnes, H.J., Beard, C.W., McDougald, L.R., Saif, Y.M., Iowa, State University Press
22. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek , M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virology,* Third ed. Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
23. Olah, I., Horvath, E., Magyar, A., Nogy, E., Toth, A., Gumati, M.K. (1997), *Proc. XIth International Congress of the World Veterinary Poultry Association,* 18-22 aug., Budapest-Hungary
24. Rosenberger, J.K., Saif, Y.M., Jackwood, D.J. (1998), *Disease of Poultry*, IV, 440
25. Sharma, J.M., Dupuy, J.M., Lamontagne, L. (1989), *Virus Induced Immunosuppression*, ed. By Specter, S., Bendinelli, M., Friedman, H., Plenum Publishing, Corporation- Hungary- SUA
26. Sicoie, O. (1999), *Buletin Informativ Soc .Med. Vet. în Patologia Aviară şi Animalelor mici*, 10, 4, 11
27. Vakharia, V.N., Yao, K., Edwards, G.H. (1997), *Procc XIth International Congress of the World Veterinary Poultry Association*, 18-22 aug., Budapest-Hungary
28. van Loon, A.W.M., Derks, M., Claessens, J.A.J., Sanders, E.H.M., Lutticken, D. (1997), *Proc. XIth International Congres of the World Veterinary Poultry Association,* 18-22 aug., Budapest-Hungary
29. van Den Berg, T.P. (2000), *Avian Path*., 29, 175
30. van Den Berg, T.P., Ewterradossi, N., Toquiw, D., Meulmans, G. (2000), *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*, 19(2), 509

Cap. 14

Infecţii produse de virusul bolii de Borna, fam. Bornaviridae

T. Perianu

Consideraţii etiologice generale

Foarte multă vreme neîncadrat taxonomic, din cauza diferenţelor marcante pe care le prezintă faţă de toate celelalte virusuri, agentul etiologic al bolii de Borna a fost, în cele din urmă, încadrat într-o familie aparte, ***familia Bornaviridae****, care include un singur gen viral,* ***genul Bornavirus****, cu o singură specie,* ***virusul bolii de Borna****. Boala de Borna (BB) este în primul rând o boală a cabalinelor, dar virusul BB (VBB) a fost izolat şi de la taurine (1), ovine (4), iepuri, câini, pisici şi unele animale din grădinile zoologice, la care se manifestă, ca şi la cabaline, prin simptome de meningoencefalită.*

Numele bolii provine de la localitatea Borna din Saxonia, unde a fost semnalată după anul 1895 la cai, ocazional şi la ovine, producând serioase pierderi prin mortalitate ridicată. Etiologia virală a BB a fost stabilită în 1925.

14.1. BOALA DE BORNA LA CABALINE

(Encephalomyelitis Enzootica, Borna Disease – engl.; *Bornasche Krankheiti* – germ.; *Encephalomyelitis du Cheval* – fr.*)*

Boala de Borna (BB) mai este cunoscută şi sub denumirile de **encefalomielita enzootică a calului** sau **encefalomielita simplă ecvină**. Este o boală infecţioasă virală, care afectează în primul rând solipedele şi se manifestă prin simptome nervoase de meningoencefalită, datorate inflamaţiei nesupurative a creierului şi măduvei spinării.

Istoric

Se consideră că prima descriere a BB a fost făcută în Germania, de **Worez** în anul 1913, dar cu precizarea că boala fusese observată încă de la sfârşitul secolului al XIX-lea în Saxonia, unde a produs pierderi importante la cabaline.

În anul 1909, **Joest** şi **Degen** semnalează prezenţa unor incluzii specifice, care astăzi le poartă numele, în nucleul neuronilor mari din cornul lui Ammon al cailor morţi din cauza BB. Pe această bază, **Joest** emite idea originii virale a bolii, fapt confirmat de **Zwick şi col.** care, în 1924 reuşesc să transmită experimental boala.

În ţara noastră, **Iriminoiu** a atras atenţia asupra acestei boli încă din 1929 (5) şi tot **Iriminoiu** a fost acela care a semnalat pentru prima dată prezenţa unei boli, pe care o considera BB, în Transilvania, în anul 1944 (6).

Răspândire şi importanţă

BB a fost semnalată, în afară de Germania, în Elveţia, Austria, Statele Unite, Japonia, Iran, Israel, Marea Britanie şi în alte ţări (7, 8).

Focarele de BB au tendinţa de a apărea şi de a rămâne cantonate în anumite regiuni sau teritorii bine delimitate, sugerând ipoteza că apariţia şi întreţinerea bolii ar fi condiţionată de anumiţi factori geo-climatici locali.

Actualmente, prezintă o importanţă economică neglijabilă, dar atunci când îmbracă un caracter epizootic, pierderile pot deveni însemnate. BB se pare că prezintă şi importanţă sanitară, fiind considerată de mulţi autori ca zoonoză (2, 12, 13).

Anticorpii specifici anti-virus Borna au fost detectaţi pentru prima dată de Ludwig şi col. (9), la un pacient suferind de epilepsie şi probleme psihice. Ulterior, în 1996 virusul a fost detectat în creierul unui pacient ce suferea de tulburări neuropsihiatrice (12, 13), la care s-au identificat şi anticorpi specifici şi ARN viral. Mai recent, s-a semnalat prezenţa virusului în

creierul a 9 din 17 pacienţi analizaţi ce sufereau de schizofrenie.

Totuşi, nu se cunosc modalităţile de transmitere a virusului de la animale la oameni şi dacă acesta reprezintă o cauză a unor îmbolnăviri psihiatrice.

Etiologie

Agentul etiologic este un virus neurotrop, de formă sferică, cu diametrul de 90 nm, ce conţine ARN monocatenar, încadrat taxonomic în genul *Bornavirus*, familia *Bornaviridae*, ordinul *Mononegavirales*. Virusul este unic din punct de vedere antigenic şi conţine 6 proteine majore având masele moleculare (Mr) de 190.000, 57.000, 40.000, 23.000, 18.000 şi 16.000 (10).

Virusul poate fi cultivat *in vivo* pe rozătoare de laborator (în special pe iepuri inoculaţi pe cale intracerebrală) dar şi pe ouă embrionate de găină şi pe culturi celulare de origini diferite: celule renale de cal, hamster, bovine, celule BHK-21 etc. De asemenea, virusul a putut fi adaptat pe rinichi de câine şi pe celule Vero; infecţia devine persistentă în aceste celule (10).

Rezistenţa virusului în condiţiile mediului extern este destul de mare. Astfel, în adăposturile contaminate virusul îşi păstrează capacitatea infectantă luni şi chiar ani. În organismul cailor bolnavi, virusul se găseşte în cantitatea cea mai mare în encefal, apoi în nervi şi toate formaţiunile nervoase ganglionare intra- şi extraviscerale, fiind eliminat prin salivă, mucus nazal, urină şi lapte. La iepele gestante, virusul poate traversa filtrul placentar, infectând fătul şi determinând apariţia în encefalul acestuia a incluziilor specifice.

Caractere epidemiologice

În condiţii naturale şi în mod obişnuit sunt receptive cabalinele şi ovinele. Cazuri spontane au fost semnalate însă şi la bovine (1), caprine, cerb-lopătar, iepuri de casă, linx, vulpi şi pisici (15). Rasa şi sexul nu joacă un rol deosebit în rezolvarea infecţiei dar, în privinţa vârstei, se pare că animalele de 2-4 ani sunt mai receptive.

Sursele de infecţie sunt reprezentate de caii bolnavi şi mai ales de animalele la care infecţia evoluează sub formă latentă (cai, ovine, bovine), care elimină virusul prin salivă, secreţiile nazale şi, eventual, prin lapte şi urină. Coabitarea solipedelor bolnave cu ovinele poate contribui la răspândirea infecţiei. Totuşi, coabitarea solipedelor bolnave cu cele sănătoase n-a asigurat niciodată transmiterea bolii; cel mult, se poate realiza instalarea unei infecţii latente, inaparente clinic. Apariţia bolii la cabaline în efective indemne, fără nici o legătură cu aceste specii (bovine, ovine), presupune existenţa şi a altor modalităţi de contaminare. Ipoteza unei infecţii persistente de luni sau ani nu a fost verificată. Unii autori au evocat posibilitatea existenţei unui rezervor teluric, având în vedere rezistenţa ridicată a virusului.

Calea principală de pătrundere a virusului în organism este cea respiratorie (inhalarea de particule virulente), urmată de cea digestivă, prin ingerarea de lapte, furaje, apă şi pământ contaminate. Boala nu se transmite prin contact direct, intercabalin. S-a emis şi ipoteza transmiterii prin artropode. Vârful incidenţei bolii s-a dovedit a fi situat între începutul primăverii şi începutul iernii, perioadă ce coincide cu o activitate intensă a insectelor. De asemenea, rozătoarele pot fi atât vectori, cât şi rezervor de virus.

Boala evoluează obişnuit sporadic, sau sub formă de mici enzootii, fără tendinţă de difuzare, rămânând cantonată la anumite teritorii sau regiuni bine delimitate, deşi nu există indicii că solul ar avea o implicaţie directă. Îmbolnăvirile pot apare anual sau sporadic, la intervale 2-3 ani, mai frecvent primăvara, în anii ploioşi.

Patogeneză

De la poarta de intrare, pe cale neurolimfatică, virusul se propagă către sistemul nervos central, invadează întregul nevrax, unde se multiplică. Prezenţa şi replicarea virusului în sistemul nervos central determină procese inflamatorii, infiltrative şi apariţia de incluzii nucleare specifice, iar în nervii periferici, leziuni de nevrită interstiţială. În acelaşi timp, virusul difuzează centrifug, prin nervii periferici, realizând fenomenul de septinevrită. Aceasta explică virulenţa nervilor periferici, a salivei şi a organelor în care se găsesc celulele ganglionare.

Tabloul clinic

Durata perioadei de incubaţie este de 3-4 săptămâni. De obicei, în evoluţia bolii, la cal, se disting două faze sau perioade: faza prodromală şi faza de stare.

În **faza prodromală**, cu 1-2 săptămâni înainte de apariţia simptomelor caracteristice, apar manifestări ce constau în abatere, oboseală, căscături repetate, prehensiunea încetinită, apetit capricios, colici uşoare, nelinişte, hiperestezie cutanată, excitaţie genezică (Goerttler şi col., citat de 16), tulburări gastrointestinale şi tulburări de comportament.

În **faza de stare**, predomină manifestările nervoase. Animalele sunt abătute, apatice, somnolente, iar uneori stau cu capul sprijinit de jgheab sau de obiectele înconjurătoare. Deplasarea este nesigură, ataxică, vaccilantă, în manej sau se deplasează până întâlnesc un obstacol. Alteori apar stări de excitaţie: animalele tresar, se sperie, se agită, se strâng lângă perete, se trag în căpăstru sau se reped înainte. Fazele de excitaţie sunt de scurtă durată şi sunt urmate de stări depresive. Pe măsură ce boala progresează, perioadele de excitaţie devin din ce în ce mai dese, mai lungi şi mai violente, dând uneori impresia că animalul şi-a pierdut complet instinctul de conservare; se izbeşte cu capul de pereţi sau se repede înainte, izbindu-se cu capul şi cu pieptul de obiectele pe care le întâlneşte în cale, cade, îşi produce răni grave, fără să aibă senzaţia de durere. În majoritatea cazurilor se observă şi congestia mucoaselor, midriază, privire fixă şi uneori amauroză. Ulterior apar paralizii ale buzelor, urechilor, pleoapelor, limbii, faringelui, membrelor, sfincterelor etc., care prevestesc sfârşitul letal. Adeseori, spre sfârşitul evoluţiei, în cursul unei crize de excitaţie, animalul cade, nu se mai poate ridica, face mişcări de pedalare, se izbeşte cu capul de pământ sau de pereţi şi moare complet paralizat, în 80-90% din cazuri, după o evoluţie de 8-15 zile, rareori 5-6 săptămâni. În caz de vindecări, care sunt rare, animalele rămân cu sechele: hidrocefalie, cecitate, tulburări locomotorii. După vindecare pot surveni recidive.

S-au descris şi **forme mielitice simple** (foarte rare), manifestate prin incoordonări în mers, dificultate în întoarcere, imposibilitate de a se menţine în echilibru şi paralizii.

Tabloul morfopatologic

La necropsie leziunile macroscopice nu sunt caracteristice.

La nivelul creierului şi meningelui se observă un pichetaj hemoragic, infiltraţie edematoasă sau hiperemie. Lichidul cerebrospinal poate fi în cantitate crescută şi, la 2/3 din cazuri se constată xantocromie.

Histopatologic, se constată leziuni de meningoencefalomielită nepurulentă (degenerări neuronale, satelitoză, neuronofagie, noduli gliali şi manşoane limfomonocitare perivasculare), mai ales în cornul lui Ammon, nucleii caudaţi şi optici, precum şi în lobii olfactivi. Leziunile cerebelului, bulbului şi ale măduvei par să fie mai puţin severe. Se remarcă prezenţa incluziilor oxifile intranucleare – *incluziile lui Joest-Degen* - de dimensiuni variabile, omogene, rotunde sau ovalare, singulare sau, mai frecvent, grupate câte 2-3 într-un nucleu şi întotdeauna înconjurate de un halou clar.

Diagnostic

Clinic, diagnosticul este foarte greu de stabilit, mai ales la apariţia primelor cazuri. Pentru precizarea diagnosticului se recurge la examene de laborator (examenul virusologic, histopatologic, proba biologică şi examenul serologic).

Examenul virusologic, urmăreşte izolarea virusului pe celule renale de cal, hamster, bovine şi linia celulară BHK-21. S-a reuşit şi cultivarea pe ouă embrionate, procedând la inoculări alternative, ouă embrionate – iepure.

Examenul histopatologic urmăreşte evidenţierea incluziilor oxifile intranucleare în cornul lui Ammon sau în alte zone ale sistemului nervos central. Incluziile sunt predominante în neuroni, însă, antigene virale sunt detectate şi în asterocite, oligodendrocite şi în celulele ependimale. Se mai constată şi leziuni de meningoencefalomielită nesupurativă. Când examenul histopatologic nu este concludent, se poate recurge la proba biologică.

Dacă diagnosticul nu poate fi confirmat prin metode de laborator specifice, se poate recurge la infecţia experimentală pe iepure, care se inoculează intracerebral, intraocular, subcutanat sau intraperitoneal. Iepurii inoculaţi fac boala după 3-6 săptămâni de la inoculare, prezentând manifestări nervoase, la care, după moarte, se urmăreşte evidenţierea incluziilor intranucleare specifice.

Pentru diagnostic au fost recomandate şi examenele serologice, prin reacţia de fixare a complementului şi imunodifuzie, dar numai rezultatul pozitiv obţinut prin astfel de teste poate fi considerat ca fiind concludent.

Diferenţierea clinică se impune faţă de următoarele entităţi: *botulism* - apare concomitent la mai mulţi cai, după consumul de furaje ce conţin toxina botulinică, evoluează numai cu tulburări paralitice, iar durata este de 1-4 zile; *encefalomielita infecţioasă americană*- evoluează cu fenomene de torpoare, paralizie şi excitaţie, dar fără agresivitate; histopatologic nu se evidenţiază incluzii specifice; *turbare* - de regulă evoluează sub formă furioasă, cu prurit şi agresivitate; histopatologic se evidenţiază adesea corpusculii Babeş Negri; *sindromul hepatoencefalic* - are evoluţie rapidă şi este prezent icterul; *listerioză* - apare la sfârşitul iernii şi începutul primăverii (în cazul alimentaţiei cu siloz); examenul bacteriologic este edificator; *miopatia mioglobinurică* - apare sporadic, consecutiv efortului după un repaus şi se exprimă prin mioglobinurie şi paralizia trenului posterior; *diferitele intoxicaţii* cu caracter de masă, apar brutal, evoluează apiretic şi rapid.

Prognostic

Din cauza procentului ridicat de mortalitate şi lipsei unui tratament eficace, prognosticul este defavorabil.

Profilaxie

Prevenirea se bazează pe respectarea măsurilor generale, cum sunt: asigurarea condiţiilor de igienă şi alimentaţie corespunzătoare; achiziţionarea de animale numai din unităţi indemne de boală; carantina profilactică de 60 de zile şi examenul serologic lunar; evitarea adăposturilor comune pentru mai multe specii (cabaline, ovine, bovine); executarea dezinfecţiilor cu caracter profilactic, etc.

În zonele endemice, imunoprofilaxia se realizează cu ajutorul unui vaccin viu, preparat dintr-o tulpină modificată prin pasaje succesive pe creier de iepure, administrat subcutanat de două ori pe an. Imunitatea se instalează după 3 săptămâni. Vaccinul nu se aplică la caii sub vârsta de 1 an şi la iepele în stare de gestaţie avansată. De asemenea, pentru imunizarea animalelor se mai poate folosi şi un vaccin inactivat cu formol. După unele surse bibliografice vaccinurile contra BB au valoare imunologică foarte discutabilă şi prezintă chiar un anumit grad de periculozitate (10).

Combatere

În focar, la animalele bolnave, s-au încercat diverse formule medicamentoase, cu sulfamide, urotropină, tonice cardiace, glucoză, metionină, soluţie Lügol etc., dar cu rezultate neconcludente. Cele mai utilizate au fost metenamina (hexametilentetramina) 15 g/zi în soluţie 10% pe cale intravenoasă, administrată în două reprize şi sulfamide, cu toate că etiologia bolii este virală. De asemenea, s-a preconizat şi combinarea de sulfamide, hexametilentetramină şi soluţie Lügol cu aceleaşi rezultate. Concomitent, se îmbunătăţesc condiţiile de igienă şi alimentaţie şi se execută dezinfecţia adăposturilor.

Boala de Borna la ovine

În localităţile cunoscute ca focare de boală la cabaline, boala de Borna se semnalează adesea şi la ovine. Primele tulburări se referă la modificarea sensibilităţii, a mobilităţii şi reflexelor. Animalele prezintă abatere, tremurături musculare şi agresivitate. Ulterior, stările de excitabilitate alternează cu stări de depresiune ca: somnolenţă şi pierderea sensibilităţii la nivelul tegumentelor (animalul nu mai reacţionează la înţeparea cu acul). În final, apar tulburări în mers, pareze, paralizii şi moartea în 90-100% din cazuri. Evoluţia bolii durează între 1-20 zile.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut faţă de *turbare, tetanos, bradsot, enterotoxiemiile anaerobe, listerioză* şi *meningite purulente nespecifice*. Diferenţierea este posibilă pe baza datelor oferite de examenul clinic, morfopatologic, epidemiologic şi examenul de laborator.

Bibliografie

1. Bode, I., Riegel, S., Lange, W., Ludwig, H. (1992), *J. Med. Virol*., 36, 309
2. Boucher, Mare-Jean., Barbillon, E., Cliquet Florence. (1999), *Vet. Res*., (30), 549
3. Dauphin, G., Zientara, S. (2001), *Epidémiol. et santé anim*., 40, 63
4. Gosztonyi, G., Ludwig, H. (1995), *Curr. Top. Microbiolog. Imunol*., 90, 39
5. Iriminoiu, I.G. (1929), *Buletinul Direcţiunii generale zootehnice şi sanitare veterinare* – Anul XV, 11-12, 1130
6. Iriminoiu, Gh. (1944), *Rev. de Med. Vet. şi Zoot*., 1, 23
7. Kao, M., Hamir, A.N., Rupprecht, C.E., Fu, Z.F., Schankar V. (1993), *Vet. Rec*., 132, 241
8. Herzog, S., Pfeuffer, I., Haberzettl, K., Feldmann, H., Frese, K. (1997), *Arch. Virol*., 13, 183
9. Ludwig, H., Bode, L., Gosztonyi, G. (1988), *Prog. Med. Virol*., 35, 107
10. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, K.M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virology,* Academic Press, Third ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
11. Perianu, T. (1997), *Bolile infecţioase ale animalelor, Vol. II, Viroze*, Ed. Fundaţia Chemarea, Iaşi
12. Richt, A. J., Rott, R. (2001), *Vet. J*., 161, 24
13. Right, A.J., Pfeuffer, I., Christ, M., Frese, K., Bechter, K., Herzog, S. (1997), *Emerg. Infect. Dis*., 3, 343
14. Radostis, M.O., Blood, C.D., Gay, C.C. (1994), *Veterinary Medicine* – Eighth ed., Bailliere, Tindal, London, Phyladelphia, Sydney, Tokyo, Toronto
15. Reeves, N.A., Helps, C.R., Gunn-Moore, D.A., Blundell, C., Finnemore, P.L., Pearson, G.R., Harbour, D.A. (1998), *Vet. Rec.*, 143, 523
16. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale,* Casa de editură Dochia, Cluj-Napoca

Cap. 15 Boli produse de virusuri din fam. Bunyaviridae

Veronica Constantinescu, R. Moga Mânzat

Considerații etiologice generale

R. Moga Mânzat

Familia Bunyaviridae *(denumire luată după numele localității Bunyamwera, din Uganda) este cea mai mare familie virală, cuprinzând peste 350 de membrii. Sunt virusuri de formă sferică sau pleomorfe, cu diametrul de 80-120 nm, constituite dintr-o anvelopă şi un genom segmentat, compus din trei molecule circulare de ARN monocatenar. Replicarea bunyavirusurilor se produce intracitoplasmatic. Din cauză că genomul acestora este segmentat, între virusurile apropiate antigenic sunt posibile reasortări genomice, cu apariția de mutante, având caractere diferite de a ambelor suşe originale (13).*

O caracteristică comună tuturor virusurilor din ***fam. Bunyaviridae****, cu excepția celor din* ***genul Hantavirus****, este că sunt transmise prin intermediul diverselor specii de țânțari, căpuşe, muşte sau alte artropode, din care cauză se mai numesc şi* ***arbovirusuri****. De asemenea, toate buniavirusurile recunosc anumite specii de animale sălbatice ca rezervoare naturale de virus (13). Majoritatea speciilor de* ***Bunyaviridae*** *sunt patogene pentru un spectru foarte restrâns de specii de animale.*

Virusurile cuprinse în ***fam. Bunyaviridae*** *sunt împărțite în 4 genuri (20):* ***Orthobunyavirus, Hantavirus****,* ***Nairovirus*** *şi* ***Phlebovirus****. Fiecare gen include mai multe specii de virus, dintre care unele produc boli infecțioase bine conturate ca entități morbide distincte, redate în coloana 5 a tabelului 1 cu caractere italice, şi acestea vor fi descrise în continuare. Aproape toate genurile includ specii patogene atât pentru om şi cât şi pentru animale, de o importanță deosebită fiind:* ***febra Văii Rift****,* ***febra hemoragică de Crimeea – Congo*** *şi* ***boala de Nairobi.***

Speciile de animale de la care au fost izolate anumite virusuri, jucând probabil doar rolul de rezervor natural de virus, dar fără a manifesta semnele unei anume entități, sunt înscrise în tabelul 1 col. 4, cu caractere neboldate.

Tabelul 1

Principalele virusuri din fam. *Bunyaviridae*: taxonomie, vectori, animalele receptive şi bolile produse

Genul	Specia de virus	Vector artropod	Specii de la care se izolează	Entitatea produsă
1	2	3	4	5
Orthobunyavirus	Virusul bolii Akabane	țânțari	**bovine**	***Boala Akabane***
			ovine	„ „
			caprine	„ „
			alte specii	infecții asimptomatice
	Virusul encefalitei de California	țânțari	**om**	***Encefalita de California***
			alte specii de vertebrate	infecții asimptomatice
	Virusul Bunyamwera	țânțari	om	encefalite
			alte specii de vertebrate	infecții asimptomatice

1	2	3	4	5
Hantavirus	Virusul sindromului pulmonar cu Hantavirus	-	**om**	***Sindromul pulmonar cu Hantavirus***
			rozătoare	infecţii asimptomatice
	Virusul febrei hemoragice cu sindrom renal	-	**om**	***Febra hemoragică cu sindrom renal***
			rozătoare	infecţii asimptomatice
Nairovirus	Virusul febrei hemoragice Crimean - Congo	căpuşe	**om**	***Febra hemoragică Crimean – Congo***
			alte vertebrate	infecţii asimptomatice
	Virusul bolii de Nairobi	ţânţari	**ovine** şi **caprine**	***Boala de Nairobi***
Phlebovirus	Virusul febrei Văii Rift	ţânţari	**ovine, caprine, bovine** şi **om**	***Febra Văii Rift***
			alte animale domestice şi sălbatice	infecţii asimptomatice
	Virusul Uukuniemi		diverse sp. de vertebrate	

15.1. BOALA AKABANE
(Akabane Disease – engl.*)*

Veronica Constantinescu

Boala Akabane (BA), cunoscută şi sub numele de **hidranencefalia enzootică bovină**, este o boală infecţioasă produsă de un virus teratogen din fam. *Bunyaviridae*, genul *Orthobunyavirus*, transmis prin insecte, care afectează bovinele, ovinele şi caprinele, cu avorturi şi/sau cu un sindrom congenital al fetusului.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă

Boala Akabane a fost denumită astfel după localitatea din Australia unde a fost semnalată pentru prima dată în anul 1937. A fost apoi descrisă în Japonia, Israel, Kenya, Rhodezia, Africa de Sud, Coreea, Turcia şi în SUA. Agentul etiologic a fost identificat mai târziu, prin anii `60, de **Matsuyama şi col**. şi de **Oya şi col**. cit. de (**5**). Deşi virusul bolii Akabane şi cele înrudite cu acesta sunt larg răspândite la animalele domestice din zonele tropicale şi subtropicale, sindromul de artrogripoză-hidranencefalie are o distribuire geografică limitată. Prezenţa şi evoluţia infecţiei cu virusul bolii Akabane este importantă pentru pagubele economice pe care le produce în efectivele de rumegătoare domestice.

Etiologie

Virusul BA face parte din **serogrupul viral Simbu** al fam. *Bunyaviridae*, în care ICTV listează cel puţin 21 de virusuri înrudite antigenic (25, 26). Dintre acestea, în afara ***virusului Akabane***, în sindromul de artrogripoză-hidranencefalie mai sunt implicate, în aceleaşi zone geografice, ***virusurile Aino***, ***Douglas*** (**DOU**), ***Peaton*** (**PEA**) şi ***Tinaroo*** (**TIN**). În SUA, este citat ***virusul înrudit Cache Valley*** (10). Structural, virusul Akabane este asemănător celorlalte bunyaviride: formă sferică, un diametru de 90-100 nm, membrană din peplomere glicoproteice în interiorul căreia se află trei segmente helicale nucleocapsidice. Genomul este compus din ARN monocatenar, cu polaritate negativă. Virusul are proprietăţi aglutinante pentru eritrocitele de gâscă, raţă şi porumbel (14, 18). Pentru eritrocitele de porumbel virusul exercită şi o acţiune hemolitică (17). Se cultivă în culturi celulare primare de rinichi de bovine, cobai şi hamster, pe linii celulare VERO, PK-15, BHK-21 şi pe şoareci sugari, inoculaţi intracerebral.

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Boala Akabane afectează bovinele, ovinele şi caprinele, indiferent de rasă. În zonele enzootice, anticorpii specifici au fost evidenţiaţi şi la

bubaline, cervide, ecvine, cămile şi câini. Singura modalitate de transmitere a virusului Akabane o reprezintă artropodele-vectori. Virusul a fost izolat din ţânţarii *Aedes spp*., *Anopheles funestus*, *Culex spp*. şi din culicoide. În Japonia, virusul este transmis mai ales de *Culex oxystoma*, iar în Australia, de musculiţa *Culicoides brevitarsis* (10). Virusul Aino a fost izolat din *Culex tritaenyorinchus, C. pipiens* şi *C. pseudovishnui* (20). Deşi confirmarea transmiterii biologice a virusului prin aceste specii de insecte lipseşte încă, evidenţele epizootologice le incriminează.

După înţepătura artropodelor infectate, virusul pătrunde în torentul sanguin al gazdei, unde are loc viremia, cu durată de 3-4 zile. La animalele gestante, fetusul este infectat prin circulaţia maternală.

Patogeneza virusurilor din grupul Simbu pentru femelele gestanate depinde de perioada gestaţiei în care fetusul este afectat. La ovine, perioada critică pentru producerea malformaţiilor fetusului este situată între a 30-a şi a 53-a zi de gestaţie, iar la capră, în jurul zilei a 40-a (20). Infecţia fetală primară se manifestă prin encefalomielită şi polimiozită (10). Fetuşii afectaţi grav mor şi sunt avortaţi, sau supravieţuiesc şi sunt supuşi acţiunii teratogene, cu instalarea sindromului de artrogripoză-hidranencefalie.

Tabloul clinic

Femelele adulte care contractează infecţia în perioada când nu sunt gestante, nu manifestă semne clinice evidente. În ceea ce priveşte femelele gestante, unele dintre acestea avortează, altele au parturiţii distocice din cauza deformaţiilor pe care le prezintă fetuşii, urmate de infecţii puerperale. Fetuşii infectaţi prematur, în primul trimestru de gestaţie, şi care au supravieţuit până la naştere, prezintă simptome provocate de leziuni ale nervilor senzitivi, motori şi ale nervului optic (cecitate, cofoză, disfagie, ataxie, atrofie musculară, paralizie flască, exoftalmie, enoftalmie, keratită). Aceştia necesită îngrijire specială, nu se pot hrăni şi mor în scurt timp după naştere. Fetuşii infectaţi în trimestrul II de gestaţie prezintă modificări patologice de natură neurogenă, ca: torticolis, cifoză, scolioză, brahignatism (18). Viţeii născuţi cu hidranencefalie pot supravieţui câteva luni, dar nu vor putea fi recuperaţi pentru viaţa economică. Unii dintre aceştia sunt născuţi cu membrele rigide, de regulă în flexie, din cauza distrugerii neuronilor motori spinali, fenomen denumit artrogripoză. Aceşti viţei sunt cauza unor parturiţii distocice, fiind extraşi prin embriotomie.

Tabloul morfopatologic

La necropsia fetală leziunile sunt localizate în SNC şi ţesutul muscular. Anchilozele articulare (artrogripoza) sunt primele modificări care sugerează prezenţa infecţiei. În afara acestora, se constată prezenţa hemoragiilor sub formă de echimoze şi peteşii pe placentă sau în ţesutul subcutanat, hipoplazia pulmonilor şi muşchilor scheletici, sinovită fibrinoasă poliarticulară, steatoză presternală, oftalmie, cataractă şi keratită. În SNC au fost descrise: hidranencefalie, microencefalie, leptomeningită, ependimită fibrinoasă, hipoplazia măduvei spinării, cavitaţie cerebrală şi cerebelară.

Microscopic, au fost evidenţiate: atrofie moderată a musculaturii scheletice şi polimiozită, iar în SNC - encefalomielită nesupurativă, demielinizare a măduvei spinării şi a nervilor spinali motori, edem cerebral, gliază subependimară, degenerescenţă şi liză neuronală, neuronofagie şi malacie. A mai fost constatată prezenţa în creier a unor formaţiuni chistice şi a unor plăci mineralizate (20).

Diagnostic

Diagnosticul bolii Akabane poate fi sugerat de observaţiile epizootologice, clinice şi mai ales morfopatologice. Decelarea anticorpilor neutralizanţi specifici în probele de sânge prelevate de la fetuşii avortaţi sau de la viţeii nou-născuţi, înaintea primei prize de colostru, constituie o modalitate eficientă de diagnostic. Virusul poate fi izolat din placentă, din creierul sau musculatura fetusului, în culturi de celule în care produce efect citopatic, sau prin inocularea materialului patogen la şoarece sugar, pe cale intracerebrală. Identificarea virusului a fost realizată prin teste de SN, IHA sau RFC. În prezent, sunt folosite şi teste imunoenzimatice. Diagnosticul serologic este bazat pe stabilirea seroconversiei la animalul adult, sau a prezenţei anticorpilor neutralizanţi la făt. Testele folosite

sunt SN, IHA, RFC, IF şi ELISA pentru IgM şi Ig G.

Prognostic

Prognosticul BA este favorabil pentru animalul adult şi grav pentru fetus. Din punct de vedere economic, pierderile fermelor de taurine şi ovine sunt importante.

Profilaxie şi combatere

Imunoprofilaxia BA este practicată în Japonia şi în Australia, prin utilizarea unor vaccinuri cu virus inactivat sau cu virus viu atenuat, preparate pe culturi celulare. Cercetările de biologie moleculară urmăresc în prezent prepararea unor vaccinuri prin metode de inginerie genetică. Expresia artificială a genei M sau a celor două glicoproteine care reprezintă antigenele majore de suprafață sunt, în prezent, proceduri curente în Australia (23). În SUA nu sunt folosite vaccinuri. Controlul vectorilor, prin folosirea substanțelor insecticide sau prin metode biologice, are o eficiență limitată.

15.2. ENCEFALITA DE CALIFORNIA

(California Encephalitis – engl.*)*

Veronica Constantinescu

Genul *Orthobunyavirus* din fam. *Bunyaviridae*, cuprinde numeroase virusuri, toate transmise prin țânțari, dintre care, unele sunt agenți patogeni specifici omului. Pentru faptul că gazdele amplificatoare sunt reprezentate de unele specii de animale, infecțiile produse de aceste virusuri au fost caracterizate ca zoonoze.

Dintre acestea, sunt citate ca patogene virusurile: ***Bunyamwera, La Crosse, Oropuche, Oriboca, Guama, Cache Valley, virusul encefalitei de California, Snowshoe hare, Jameston*** şi ***Tahyna*** (13, 25). Virusul encefalitei de California a fost izolat în 1943 de Reevs şi Hammamond într-o localitate din California, iar în anii următori au fost identificate o serie de alte virusuri înrudite. Dintre acestea, agentul zoonotic cel mai important este ***virusul La Crosse***.

Infecția cu ***virusul La Crosse***, multă vreme inclusă în categoria „encefalitelor virale cu cauze nedeterminate", este descrisă în cadrul encefalitei de California (13). Agentul etiologic a fost izolat abia în anul 1964, de la un copil cu encefalită fatală. El este menținut prin transmitere transovariană la țânțarul *Aedes triseriatus* şi este întreținut în ciclul țânțar-vertebrat-țânțar, implicând unele rozătoare de pădure, cum sunt veveriţele comune şi veveriţele americane. Encefalita de California evoluează numai la oameni, în SUA, animalele fiind rezistente şi contractând doar o infecție inaparentă clinic. Oamenii se infectează prin înțepătura țânțarilor; transmiterea de la om la om nu a fost demonstrată. Boala este endemică şi evoluează la copii şi la persoanele tinere, prin simptome de encefalită acută clasică. Rata mortalității este de 3%, dar persoanele recuperate pot rămâne cu sechele grave, ca epilepsie (10%) şi pareze (2%) (10). În Canada, o infecție asemănătoare este produsă de un alt membru al serogrupului, ***virusul iepurelui Snowshoe***. Cele mai multe cazuri evoluează la copii şi persoane tinere, în timpul verii, în zonele umede şi împădurite, unde populația de țânțari este abundentă. Se manifestă de regulă prin encefalită benignă, dar care, uneori, este complicată cu pareze persistente şi incapacitate intelectuală.

Virusul Oropouche este întreținut pe maimuța *Bradypus* (leneşul) şi pe alte maimuțe, în Brazilia de Nord şi în zone din nordul Americii de Sud. Este menținut în ciclul maimuțe-artropode–oameni. Vectorul primar este *Culicoides paraennsis* (cea mai mică insectă hematofagă). La oameni infecția se manifestă prin febră, cefalee, mialgie, artralgie şi prostrație. Cazuri mortale au fost înregistrate numai la persoane cu alte afecțiuni primare.

15.3. BOALA DE NAIROBI
(Nairobi Sheep Disease – engl.*)*

Veronica Constantinescu

Boala de Nairobi este o boală infecţioasă a ovinelor şi caprinelor din Africa, produsă de un virus din fam. *Bunyaviridae*, genul *Nairovirus*, transmis prin căpuşe. La speciile receptive, boala de Nairobi produce gastroenterită hemoragică, avort şi mortalitate ridicată.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă

Boala de Nairobi a fost semnalată în crescătoriile de ovine din Africa de Sud, cu mulţi ani în urmă. În anul 1910, agentul etiologic a fost descris ca „agent filtrabil", fiind izolat de la o oaie bolnavă, aflată în carantină în împrejurimile oraşului Nairobi, Kenya. Identificarea virusului Nairobi este atribuită lui **Montgomery** (**1917**). Evoluţia bolii de Nairobi a fost raportată în Kenya, Uganda, Somalia, Rwanda, Tanzania, Mozambic, Sri-Lanka. Serologic, prezenţa virusului a fost depistată şi în provincia Harar din Etiopia de Est. O boală similară a oilor, cu etiologie neprecizată, denumită **boala de Kisenyi**, a fost descrisă în Republica Congo, în anul 1957, de **Bugyaki şi col.**

Importanţa bolii de Nairobi constă în pierderile economice pe care le produce în turmele de ovine şi caprine în care mortalitatea poate ajunge la 90%.

Etiologie

Virusul bolii de Nairobi are însuşirile structurale şi biochimice caracteristice fam. *Bunyaviridae*, genul *Nairovirus* din care face parte: aspectul uşor pleomorf, sferic şi un diametru de 80-120 nm. Prezintă membrană, trei nucleocapside filamentoase şi genom ARN monocatenar trisegmentat, cu polaritate negativă. Din punct de vedere antigenic este deosebit de virusurile din grupul său, dar este înrudit cu ***virusurile Ganjam*** (izolat din căpuşa *Haemaphysalis spp*. şi care afectează ovinele şi caprinele din India) şi ***Dugbe***, patogen pentru taurine, în Nigeria (6). Virusul bolii de Nairobi este cel mai patogen virus care afectează ovinele şi caprinele din Africa (10). Virusul este imunogen, conferind o imunitate solidă animalelor trecute prin boală. Este izolat cu uşurinţă prin inoculare intracerebrală la şoarecele în vârstă de 2-4 zile, sau pe linia de celule BHK-21, în care produce efect citopatic. Identificarea virusului se realizează prin teste de imunofluorescenţă sau fixare de complement. Virusul este rezistent la acţiunea factorilor de mediu. În organismul căpuşelor poate rezista 2-3 ani.

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Boala de Nairobi afectează numai ovinele şi caprinele; rasele indigene din Africa manifestă o sensibilitate deosebită. Unii autori consideră că virusul bolii de Nairobi este zoonotic, cazuri sporadice de îmbolnăvire la oameni fiind raportate în Uganda (3, 10). Cu toate acestea, riscul infecţiei pentru oameni este redus. Vectorul major al virusului este căpuşa brună *Rhipicephalus appendiculatus*. În Kenya, mai este implicată şi căpuşa *Amblyoma variegatum*, iar în Somalia, *R. pulchellus*. Rezervorul vertebrat rămâne încă necunoscut (10), deşi a fost sugerată ipoteza că şobolanul african de câmp (*Arvicathus abysinicus nubilans*) ar putea reprezenta gazda-rezervor de virus (6).

La ovine şi caprine, transmiterea orizontală nu a fost demonstrată; se pare că animalele contractează boala numai prin înţepătura artropodelor. Infecţia cu virusul bolii de Nairobi are caracter enzootic sezonier, legat de biologia căpuşelor hematofage-vectori. Boala urmăreşte mişcarea turmelor de oi şi capre din zonele uscate către cele cu vegetaţie, în care ploile sunt abundente, iar populaţia de artropode, numeroasă. Toate stadiile de dezvoltare ale căpuşelor sunt infectante şi pot transmite virusul prin înţepătură. Menţinerea virusului în populaţia de căpuşe este realizată atât transstadial, cât şi transovarian. Introdus prin înţepătura căpuşei în organismul animalului receptiv, virusul ajunge în sânge, unde are loc viremia primară, cu titruri ridicate. Apoi, prin torentul sanguin, virusul ajunge în organele interne, producând leziuni severe.

Tabloul clinic

La ovine şi caprine, semnele clinice sunt asemănătoare. După incubaţia de 2-4 zile, se instalează faza febrilă (41-42°C), în care se constată: depresie, anorexie, injectarea sau cianozarea conjunctivei, dispnee dureroasă, jetaj mucopurulent cu strii de sânge sau serosanguinolent. După 2 zile de la apariţia febrei, intervine simptomul specific - diareea mucoidă, apoi sanguinolentă, însoţită de colici şi

tenesme. Limfonodurile scapulare şi precrurale sunt mărite în volum, devenind palpabile. Animalul este deshidratat, epuizat şi rămâne în decubit. Moartea poate surveni în oricare dintre fazele bolii. Rata mortalităţii a fost apreciată în limitele 45-95% la ovine şi este mai redusă la caprine. Oile indigene Masai sunt mai susceptibile decât rasele importate (de ex. Merinos). La unele exemplare boala poate evolua subclinic sau cu evoluţie favorabilă, urmată de o imunitate solidă (17).

Tabloul morfopatologic

La animalele moarte în stadiul precoce al bolii, nu se constată leziuni patognomonice. Este evidentă diateza hemoragică, sub formă de echimoze şi peteşii pe seroase, mai ales pe epicard. O modificare constantă este hiperplazia generalizată a limfonodurilor, care apar edematiate şi cu hemoragii subcapsulare. La unele cazuri, splina are acelaşi aspect. Intestinele prezintă leziuni de enterită catarală şi un conţinut fluid. La animalele moarte într-un stadiu mai avansat al bolii, leziunea patognomonică este gastroenterita hemoragică. În abomasum, duoden, cecum şi colon sunt observate porţiuni întinse cu ulceraţii şi hemoragii (16). Pe mucoasa rectului există zone hemoragice cu aspect dungat. La oile gestante se constată hiperemia şi inflamaţia tractusului genital, membranele fetale sunt edematoase şi cu hemoragii. Fetuşii prezintă zone hemoragice în ţesuturi şi organe.

Diagnostic

Examenele clinic şi morfopatologic au o valoare deosebită pentru diagnosticul bolii de Nairobi. Confirmarea prezenţei virusului se realizează prin examene de laborator. Virusul poate fi izolat din sânge, în faza febrilă a bolii şi din splină şi limfonoduri, după moarte. Se cultivă cu uşurinţă prin inoculare intracerebrală sau intraperitoneală la şoarecele sugar şi în culturi celulare de rinichi sau testicul de caprine. Frecvent, cultivarea este realizată pe linia celulară BHK-21, în care virusul produce efect citopatic, după 2-4 zile. Antigenul viral poate fi depistat după 12-24 ore post-inoculare, prin imunofluorescenţă (IF). Identificarea virusului se realizează prin teste de SN, IF sau RFC. În laboratoarele specializate, virusul poate fi decelat prin amplificarea segmentelor genomului viral folosind RT-PCR (19). Anticorpii serici sunt decelaţi prin RFC, IF indirectă sau ELISA. Dacă animalul rămâne în viaţă, aprecierea dinamicii anticorpilor serici în probele de sânge pereche, prelevate la interval de 12-14 zile, furnizează informaţii valoroase asupra evoluţiei bolii.

Diagnosticul diferenţial are în vedere *hidropericardita rumegătoarelor, Heartwater, febra Văii Rift* şi *coccidioza*.

Prognostic

Boala de Nairobi are un prognostic grav pentru ovinele şi caprinele susceptibile, din zonele endemice.

Profilaxie şi combatere

În zonele endemice efectivele de ovine şi caprine se vaccinează contra bolii de Nairobi. Au fost preparate vaccinuri din tulpini de virus întreţinute în culturi de celule, atenuate. Tulpina Entebbe, atenuată prin 140-150 de pasaje pe şoarece a fost de asemenea utilizată, dar ea produce uneori efecte adverse. Mieii şi iezii sunt protejaţi prin anticorpii colostrali, până la vaccinare. De mare importanţă s-a dovedit a fi controlul populaţiei de căpuşe, asociat cu controlul mişcării animalelor receptive în zonele endemice. Sunt recomandate şi tratamente acaricide săptămânale (19).

Deşi la persoanele care au lucrat cu virusul bolii de Nairobi în laboratoare, nu s-a înregistrat seroconversie, lucrările de specialitate atrag atenţia asupra riscului biologic pe care virusul bolii de Nairobi îl reprezintă pentru oameni.

15.4. FEBRA HEMORAGICĂ DE CRIMEEA-CONGO

(Crimean-Congo Hemorrhagic Fever – engl.*)*

Veronica Constantinescu

Febra hemoragică de Crimeea-Congo (FHCC) este o boală endemică importantă, produsă de un virus din fam. *Bunyaviridae*, genul *Nairovirus*, transmis prin căpuşe. Rezervorul

natural al virusului este constituit din rumegătoarele mari şi unele mamifere mici. Acestea manifestă sensibilitate la infecţie, fără să se îmbolnăvească. Boala clinică evoluează numai la oameni.

Istoric

FHCC a fost semnalată iniţial în Asia Centrală şi în Europa de Est. În prezent, răspândirea este mult mai largă, cuprinzând ţări ca Iran, Irak, Pakistan, Afganistan, regiuni întinse din China şi multe ţări din Africa Sahariană. În Europa de Est, virusul a fost izolat în Peninsula Crimeea din Ukraina, în Bulgaria şi Grecia. Focare de FHCC au evoluat în ţările din Golful Persic, atribuite practicii tradiţionale locale de sacrificare şi sângerare a oilor. Răspândirea infecţiei cu virusul FHCC este o problemă importantă de sănătate publică, tot mai multe cazuri fiind raportate anual la oameni.

Etiologie

Virusul FHCC este un virus din fam. *Bunyaviridae*, genul *Nairovirus*, care face parte din grupul virusurilor febrelor hemoragice transmise prin căpuşe. Caracterele structurale şi biochimice sunt asemănătoare celorlalte bunyavirusuri: diametrul de 90-120 nm, prezenţa membranei şi a nucleocapsidei. Genomul viral este compus din ARN monocatenar, cu polaritate negativă.

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Virusul FHCC este menţinut în natură printr-un ciclu care implică transmiterea transovariană şi transstadială la căpuşele *Hyalomma spp*. şi alte specii înrudite. Rezervorul natural al virusului este reprezentat de mamifere mici, păsări de casă şi rumegătoare mari, domestice şi sălbatice (oi, capre, taurine, ecvine). Aceste animale, dar mai ales rumegătoarele mari, dezvoltă nivele ridicate ale viremiei, care contribuie la infectarea unui număr mare de căpuşe. Oamenii se contaminează prin contactul cu animalele viremice infectate subclinic, în ferme, abatoare, spitale şi laboratoare. Virusul poate fi transmis şi de la om la om, în spitale.

Tabloul clinic

Boala produsă de virusul FHCC **la oameni** este o febră hemoragică cu evoluţie gravă. Incubaţia durează 3-7 zile, fiind urmată de un debut clinic abrupt, cu febră, cefalee, mialgie, dureri ale spatelui şi abdomenului, greaţă şi vomă, însoţite de prostraţie marcată. În formele grave intervin modificări hemoragice, exprimate prin epistaxis, congestia conjunctivei şi purpură delimitată a pielii, hemoragii digestive (gingivale, bucale, gastrice), cu hematemeză, melenă şi hematurie. Moartea survine prin şoc hemoragic. Evoluţia clinică este însoţită de leucopenie, trombocitopenie şi proteinurie. Cazurile cu evoluţie clinică uşoară pot fi recuperate, cu tratament simptomatic de susţinere.

La examenul necropsic, predomină modificările caracteristice diatezei hemoragice. Mai sunt constatate: hepatită necrotică, miocardită şi nefrită hemoragică.

Diagnostic

Diagnosticul se realizează prin decelarea antigenului viral în ţesuturi, sau prin examen serologic. Izolarea este dificilă, din cauza labilităţii virusului. Încercări de izolare au fost efectuate din sânge, în faza febrilă a bolii, sau din probe prelevate la necropsie, inoculate la şoareci sugari, pe cale intracerebrală. Diagnosticul serologic este realizat prin teste de seroneutralizare, fixare a complementului şi imunoenzimatice.

Prognostic

Este grav pentru oamenii cu febră hemoragică.

Profilaxie şi combatere

Pentru profilaxia FHCC nu există mijloace specifice. Profilaxia generală are în vedere combaterea vectorilor şi protejarea persoanelor expuse riscului biologic.

15.5. FEBRA VĂII RIFT
(Rift Valley Fever – engl.*)*

Veronica Constantinescu

Febra Văii Rift (FVR), numită şi **hepatita enzootică**, este o boală zoonotică acută a rumegătoarelor domestice din Africa, produsă de un virus din fam. *Bunyaviridae*, genul

Phlebovirus, transmis prin țânțari. Boala este caracterizată prin sindrom hemoragic şi alterarea funcției hepatice, avort şi mortalitate ridicată a nou-născuților şi a animalelor tinere.

Istoric

Virusul FVR este patogen pentru rumegătoarele domestice din Africa de Sud şi de Est. A fost izolat de **Daubney şi col**. în anul 1931, de la o oaie bolnavă, lângă localitatea Naivasha din zona Văii Rift, Kenya (22). Epizootii de gravitate deosebită, descrise ca boală hemoragică şi însoțite de numeroase cazuri de îmbolnăvire la oameni, au fost înregistrate în anii `50-`51 în Africa de Sud, în `77-`78 în Egipt şi în 1987 în Senegal (12). FVR este importantă, pentru caracterul său zoonotic şi pentru pierderile economice importante pe care le produce în crescătoriile de rumegătoare domestice, prin avorturi şi mortalitate.

Etiologie

Virusul FVR este reprezentat de un singur serotip, cu caracteristicile morfologice şi fizico-chimice comune bunyaviridelor. Genomul viral conține ARN monocatenar compus din trei segmente, fiecare într-o nucleocapsidă proprie. Polaritatea virusului este negativă, cu excepția segmentului scurt (S) care este ambisens. Virusul posedă proprietăți hemaglutinante pentru globulele roşii de pasăre, şobolan, hamster şi pisică (1). Poate fi izolat din sânge, în faza febrilă a bolii, sau din organele interne (ficat, splină, creier) de la animalele moarte sau de la avortoni. Izolarea primară se realizează în culturi celulare, în care produce efect citopatic, sau prin inoculare la şoarece sugar sau adult, hamster, ouă embrionate de găină. Este rezistent la factorii naturali de mediu, dar sensibil la solvenți lipidici, detergenți şi la valori scăzute ale pH-ului.

Caractere epidemiologice şi patogenitate

FVR afectează în mod natural ovinele, caprinele, bovinele, bubalinele, camelidele şi oamenii. Alte animale, precum antilope, maimuțe, hipopotami, cai, porci, câini, pisici, rozătoare şi păsări din zonele enzootice sunt susceptibile la infecție, fără a exprima o formă clinică (7). Virusul a fost izolat de la numeroase specii de artropode, ca *Aedes, Mansonia, Anopheles, Culex* şi *Culicoides*. În condiții de mediu favorabile, țânțarii pot infecta gazdele amplificatoare de virus, declanşând epizootia. Boala are caracter sezonier, legat de prezența vectorilor. Este caracteristică alternanța perioadelor epizootice, cu cele interepizootice prelungite. La oameni, infecțiile sunt provocate de contactul cu animalele bolnave şi cu materialele contaminate sau, mai rar, de înțepătura țânțarilor infectați.

După pătrunderea virusului în organism, are loc viremia primară, virusul invadând țesuturile şi organele.

Replicarea masivă este realizată în ficat, necroza hepatică fiind leziunea caracteristică, însoțită de un sindrom hemoragic.

Tabloul clinic

Semnele clinice depind de specia afectată, de vârstă şi de starea de gestație. FVR are o scurtă perioadă de incubație, de 24-36 de ore (21). La animalele gestante, simptomul comun este avortul. **La mieii nou-născuți** se constată o stare de slăbiciune generalizată care conduce la moarte în primele 36 de ore, într-un procent foarte ridicat (90-100%). **Animalele tinere** sunt sensibile, prezentând hipertermie persistentă, anorexie, congestia mucoaselor aparente, icter, colici violente, diaree sanguinolentă sau melenă. La această categorie, rata mortalității depăşeşte 20%. **La animalele adulte** boala se manifestă printr-o stare febrilă de scurtă durată, anorexie, abatere, jetaj mucopurulent, cazurile fatale având o incidență redusă.

La taurine şi caprine simptomatologia este asemănătoare, dar de gravitate mai atenuată şi cu mortalitate mai redusă. La taurinele adulte, mai pot fi observate epiforă, salivație, diaree fetidă şi disgalaxie.

La oameni infecția cu virusul FVR evoluează uneori sub formă inaparentă, sau ca o afecțiune gripală, cu febră, cefalee, mialgie, disconfort epigastric şi fotofobie. Unii pacienți pot prezenta însă o afecțiune hepatică gravă, cu icter şi sindrom hemoragic exprimat prin hematemeză şi melenă, alții pot prezenta meningoencefalită şi retinopatie.

Tabloul morfopatologic

Leziunea caracteristică este necroza hepatică, însoțită de icter şi ascită. La fetuşi şi la mieii nou-născuți, ficatul este mărit în volum, friabil, de culoare galben-brună sau brun-închis şi cu zone congestive de formă neregulată. Focarele

necrotice hepatice au dimensiuni de 1-2 mm şi culoare gri-gălbuie, fiind diseminate în întregul parenchim. Sunt observate, de asemenea, hemoragii pe mucoasa gastrointestinală, subendocardic şi subpericardic (1). La animalele tinere, limfonodurile periferice şi splina sunt mărite în volum, edematoase, uneori cu hemoragii subcapsulare sub formă de echimoze şi peteşii. Ficatul prezintă focare necrotice, de mai mică întindere decât la miei. Pe seroase şi pe mucoasa intestinală sunt observate numeroase hemoragii. La animalele adulte, leziunile sunt de gravitate mai redusă.

Microscopic, necroza hepatică este însoțită de degenerescența acidofilă a hepatocitelor, cu modificări ale nucleilor acestora și prezența corpilor hialini.

Diagnostic

Simptomatologia bolii nu este specifică, dar în zonele endemice, numeroasele avorturi şi mortalitatea mieilor nou-născuți şi a animalelor tinere, asociate cu boala la oameni, pot conduce la un diagnostic prezumtiv. Pentru izolarea virusului, se trimit probe de sânge de la animale aflate în faza febrilă a bolii, sau porțiuni de organe (ficat, splină, creier) de la cadavre sau de la avortoni. Izolarea primară se realizează pe hamsteri, şoareci sugari sau adulți şi în culturi celulare de diverse tipuri: Vero, BHK-21, celule primare de rinichi sau testicul de viței şi miel, sisteme de celule provenite de la insecte. Virusul FVR produce efect citopatic după 12-24 de ore. Identificarea agentului viral poate fi realizată prin testele de virusneutralizare pe şoarece sau culturi celulare, imunofluorescență şi fixarea complementului. În diagnosticul serologic pot fi obținute reacții încrucişate ale virusului FVR cu o serie de membri ai genului *Phlebovirus*. Cea mai specifică metodă de decelare a antigenului viral este neutralizarea prin reducerea plajelor, dar aceasta foloseşte antigen viral viu şi este admisă numai în zonele enzootico-endemice. Pentru screening, în zonele indemne pot fi aplicate testele imunoenzimatice sau inhibarea hemaglutinării, pentru care sunt folosite antigene inactivate. Folosirea testului ELISA de captură pentru IgM permite decelarea infecțiilor recente. De asemenea, în laboratoarele specializate, a fost folosit testul genetic de evidențiere a ARN-ului propriu virusului FVR.

Histopatologic, examinarea ficatului animalelor bolnave va pune în evidență citopatologia caracteristică.

Prognostic

FVR are un prognostic grav, atât pentru animalele receptive, cât şi pentru oamenii din zonele endemice. FVR este o boală cu risc biologic ridicat, pentru lucrătorii din focarele epizootice şi pentru cei din laboratoare.

Profilaxie şi combatere

În zonele enzootice a fost folosit un vaccin viu atenuat, preparat din tulpini neurotrope întreținute prin pasaje intracerebrale la şoarece (tulpina Smithburn). Acest vaccin prezintă avantajul că induce o protecție rapidă, instalată după 6-7 zile, care durează 2-3 ani, după o singură administrare, dar tulpinile folosite pot avea însuşiri abortigene şi teratogene. Din aceste motive, au fost preparate vaccinuri din tulpini cultivate pe culturi celulare, inactivate, care conferă protecție anuală. La oameni, în ultimii 10 ani a fost folosit un vaccin inactivat cu formalină, cu înaltă eficacitate, destinat protecției persoanelor expuse hazardului biologic în focarele de boală şi laboratoare (11). Recent a fost preparat un vaccin atenuat mutagen, care a fost testat pe oameni, oi şi taurine. Acesta nu produce efecte adverse la mieii nou-născuți, la viței sau la oile şi vacile gestante. Imunitatea se instalează rapid şi protecția este asigurată cu concentrații mici de antigen. Mieii şi viței care primesc colostru de la mame convalescente sau de la mame vaccinate cu virus atenuat, sunt protejați pasiv pentru aproximativ 3 luni. În cazul epizootiilor, extinderea vaccinării la toate animalele receptive, pentru prevenirea răspândirii infecției la gazdele amplificatoare şi la vectori, este singura modalitate eficientă de prevenire a FVT la animale şi la oameni. Vaccinarea trebuie însoțită de controlul mişcării animalelor infectate şi limitarea expunerii oamenilor. Pentru prevenirea introducerii infecției în zonele indemne, măsurile de carantină pentru animalele receptive importate, combinate cu controlul serologic al efectivelor de origine, reprezintă acțiuni indispensabile. O atenție specială trebuie

acordată zonelor din Africa în care păstoritul nomad este o activitate economică specifică.

Tratamentele cu Ribavirin, ser hiperimun şi alfa-interferon, au dat bune rezultate la administrarea experimentală pe maimuţele *Rhesus* şi pot fi promiţătoare pentru persoanele suspectate de expunere la infecţia cu virusul FVR, dar ridică un semn de întrebare privind eficienţa economică a unor astfel de tratamente la animalele de fermă, mai cu seamă cu referire la interferon.

15.6. FEBRA HEMORAGICĂ CU SINDROM RENAL

(Hemorragic Fever with Renal Syndrome – engl.*)*

Veronica Constantinescu

Febra hemoragică cu sindrom renal (FHSR) este o boală zoonotică gravă, produsă de virusuri din fam. *Bunyaviridae*, genul *Hantavirus*, care afectează oamenii şi rozătoarele sălbatice. Rozătoarele, care reprezintă rezervorul natural al virusului, contractează o infecţie inaparentă, în timp ce la oameni boala evoluează cu sindrom hemoragic şi renal, constituind o problemă deosebită de sănătate publică.

Istoric şi răspândire geografică

În Rusia, Manciuria şi China, au fost semnalate la oameni, încă în anii 1930-1940, infecţii caracterizate prin febră hemoragică însoţită de sindrom renal. În timpul războiului din Coreea, în perioada anilor 1950-1952, trupele Naţiunilor Unite au contractat o boală gravă care s-a manifestat prin sindrom hemoragic şi renal, stare de şoc şi mortalitate în proporţie de 5-10% (13). În ciuda cercetărilor intense care au urmat, agentul etiologic a fost stabilit abia în anul 1978, când prototipul hantavirusurilor, ***virusul de Hantaan***, a fost izolat de la şoarecele de câmp *Apodemus agrarius*, în vecinătatea râului Hantaan din Coreea (10). FHSR evoluează în Asia (China, Coreea, Japonia, Rusia) şi în Europa (Finlanda, Scandinavia, Ţările Baltice, Franţa, Belgia, Olanda, Germania, Ungaria, Slovenia, Grecia şi ţările din regiunea Balcanilor). În Scandinavia, Ţările Baltice, Finlanda au fost raportate anual mii de cazuri de îmbolnăvire produse de o variantă a virusului *Hantaan*, ***virusul Puumala***. Boala a fost denumită **nefrita epidemică**.

Etiologie

Hantavirusurile constituie un grup de virusuri înrudite genetic, antigenic şi epidemiologic, clasificate în genul *Hantavirus* din fam. *Bunyaviridae*, având caracteristici structurale şi biochimice comune cu celelalte bunyavirusuri. Sunt virusuri cu membrană, având diametrul de 90-120 nm. Conţin trei nucleocapside şi genom ARN monocatenar trisegmentat, cu polaritate negativă. Prin metode serologice şi genetice au fost identificate, până în prezent, aproximativ 30 de genotipuri distincte, menţinute în populaţia de rozătoare sub forma unor amestecuri, greu de diferenţiat (13, 25). În etiologia FHSR sunt incriminate variantele de ***virus Hantaan*** în Asia şi Europa, ***Puumala*** în Scandinavia, Finlanda şi Ţările Baltice, ***Dobrava*** în ţările din Balcani şi ***virusul Seoul*** pretutindeni pe glob. Spre deosebire de celelalte bunyavirusuri, hantavirusurile nu sunt transmise prin intermediul insectelor şi nici nu se cultivă pe sisteme celulare provenite de la acestea (9, 24). Pot fi cultivate pe culturi de celule VERO-E6 şi BHK-21, sau prin inoculare intracerebrală la şoareci sugari sau la şobolani în prima săptămână de viaţă. Hantavirusurile sunt sensibile la acţiunea eterului, cloroformului, formalinei, dezinfectantelor comune, căldurii şi razelor ultraviolete, precum şi în mediul acid.

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Hantavirusurile sunt virusuri endemice ale rozătoarelor sălbatice, la care produc infecţii inaparente, dar persistente. La oameni, contaminarea se realizează pe cale aerogenă, prin inhalarea aerosolilor cu particule virale provenite din saliva şi excrementele rozătoarelor, sau pe cale digestivă, din aceleaşi surse. Incidental, virusurile pot fi transmise de rozătoare, prin muşcătură. Epidemiologia hantavirusurilor este influenţată în mare măsură de factorii ecologici. FHSR evoluează sezonier, depinzând de densitatea rozătoarelor şi de activităţile care pot expune oamenii la contactul cu materialele contaminante provenite de la acestea. Infecţiile produse de ***virusul Hantaan***, al cărui rezervor natural sunt şoarecii de câmp *Apodemus agrarius* în Asia şi *Apodemus flavicollis* în sud-estul Europei, sunt mai frecvente în zonele rurale, la fermieri, lucrători agricoli şi silvici, vânători etc. ***Virusul Puumala*** este întreţinut în focare

endemice de şoarecii de apă *Clethrionomys glareolus* din zonele umede din Finlanda, Scandinavia şi Țările Baltice. ***Virusul Seoul*** este răspândit pretutindeni, printre şobolanii *Rattus rattus* şi *Rattus norvegicus*, reprezentând un pericol pentru lucrătorii din porturi, de la salubritate şi pentru personalul din laboratoare.

La rozătoare, după pătrunderea virusului în organism, are loc replicarea în endoteliul vascular din organele interne: glandele salivare, limfonoduri, pulmoni, rinichi, ficat, splină, intestin. Virusul este eliminat prin salivă, urină, materiile fecale, contaminând mediul înconjurător şi gazda receptivă - oamenii. Contaminarea rozătoarelor se realizează pe cale orizontală. După perioada de viremie, apar anticorpi neutralizanți, imunitatea persistând tot restul vieții animalului. Anticorpii maternali protejează noii născuți pentru o scurtă perioadă de timp.

Tabloul clinic

Boala clinică nu a fost semnalată la nici un animal şi, totuşi, infecția omului are origine animală, FHSR fiind considerată zoonoză.

După o perioadă de incubație de 2-3 săptămâni (4, 21), **la om** boala evoluează în cinci faze: febrilă, hipotensivă, oligurică, diuretică şi de convalescență. **Faza febrilă** este caracterizată prin hipertermie, cefalee, mialgie, dureri lombare şi abdominale, vomă. Au mai fost descrise hemoragii sub formă de purpură pe față, gât şi piept şi injectarea conjunctivei. Examenul hematologic a evidențiat, în această fază, trombocitopenie, leucocitoză şi hemoconcentrație. După 4-7 zile, se instalează **faza hipotensivă**, când apar semnele clasice de şoc hemoragic (24). În această fază, oliguria, care se instalează odată cu evoluția bolii este persistentă, asociindu-se cu epistaxis şi hemoragii importante ale aparatelor: gastrointestinal, genitourinar şi al SNC. În cazurile grave, în această fază intervine sfârşitul letal prin şoc hemoragic sau edem pulmonar acut. În **forma oligurică**, analizele de laborator au stabilit prezența în sânge a unor niveluri crescute ale ureei şi creatininei şi acidozei, cu tulburări metabolice ce conduc la compromiterea funcției renale. **Faza diuretică** indică începutul recuperării clinice a supraviețuitorilor, fiind caracterizată prin poliurie şi, în consecință, un dezechilibru electrolitic. Este urmată de **faza de convalescență** care durează 2-3 luni, recuperarea fiind completă la unii pacienți, dar la alții pot fi păstrate simptomele unei boli renale cronice.

Tabloul morfopatologic

La cazurile fatale de FHSR, necropsia a evidențiat hemoragii focale în rinichi, pancreas, intestin şi meninge, edem retroperitoneal şi uneori edem pulmonar. Țesutul renal prezintă grade diferite de degenerescență. În cazurile de nefropatie epidemică produse de *virusul Puumala*, sunt descrise: degenerescență renală şi edem pulmonar. Histopatologic, țesutul renal prezintă leziuni de nefrită interstițială la toți pacienții, iar la unii şi edem pulmonar, hemoragii şi sindrom Guillain-Barre (6).

Diagnostic

Diagnosticul FHSR este bazat pe informațiile epidemiologice şi clinice şi confirmat prin examene de laborator. Izolarea virusului este dificilă, dar este posibilă în culturi celulare, mai ales VERO-E6 şi prin inoculare intracerebrală la şoareci şi şobolani sugari. Identificarea virusului a fost realizată prin teste serologice şi moleculare. Anticorpii hantavirus specifici au fost evidențiați prin teste de IHA, IF, RFC şi teste imunoenzimatice (ELISA). Pentru serotipizarea tulpinilor de virus a fost folosit testul de seroneutralizare. De la pacienții cu forme grave ale FHSR, antigenul viral a fost decelat în țesuturile prelevate biopsic sau post-mortem, prin metode imunohistochimice. Recent, pentru decelarea ARN viral în lichidele biologice şi în țesuturi, în laboratoarele specializate a fost introdusă reacția polimerazică în lanț-revers-transcriptază (RT-PCR) (24).

Prognostic

FHSR are un prognostic grav, pentru oameni.

Profilaxie şi combatere

Măsurile de profilaxie pentru toate hantavirusurile includ controlul rozătoarelor prin eliminarea surselor de hrană şi a posibilelor cuiburi şi acțiuni organizate de deratizare. Pentru medicii veterinari, implicarea şobolanilor şi a altor rozătoare în transmiterea FHSR are o

importanță specială. Prevenirea introducerii virusurilor în crescătoriile de animale ale laboratoarelor impune măsuri de carantină sau achiziționarea acestor animale numai din efective libere de virus. Personalul laboratoarelor este expus infecției, episoade de FHSR fiind astfel contractate și semnalate în Coreea, Japonia, Belgia și Marea Britanie (13). La oameni, imunoprofilaxia a fost aplicată în Asia, cu ajutorul unui vaccin inactivat, preparat din creier de șoareci sugari infectați. Recent, a fost introdusă o strategie de vaccinare a rozătoarelor contra *virusului Seoul*, bazată pe o tehnică ADN (24).

15.7. SINDROMUL PULMONAR CU HANTAVIRUS

(Hantavirus Pulmonary Syndrome – engl.*)*

Veronica Constantinescu

Sindromul pulmonar cu Hantavirus (**SPH**) este o boală zoonotică produsă de hantavirusuri în zone endemice din America de Nord și de Sud, manifestată la oameni printr-un sindrom respirator acut cu evoluție gravă.

Răspândire geografică

Boala a fost raportată în anul 1933 într-o regiune din Sud-Vestul SUA, 75% dintre subiecți provenind din mediul rural (13). Ulterior, SPH a fost semnalat și în alte regiuni din SUA, în Canada și în numeroase țări din America de Sud. Evoluția bolii este gravă, rata mortalității fiind estimată la 45% (13).

Etiologie

În etiologia SPH au fost incriminate cel puțin șase variante noi de hantavirusuri, dar varianta izolată în peste 50% din cazuri și identificată prin teste genetice, este ***virusul Sin Nombre***. Hantavirusurile SPH sunt încadrate în genul *Hantavirus* și au caracteristicile fam. *Bunyaviridae*, putând fi deosebite între ele doar prin teste de secvențializare a nucleotidelor.

Caractere epidemiologice și patogeneză

Rezervorul natural de virus este șoarecele *Peromyscus maniculatus*, care, în același timp, joacă și rolul de vector. În epidemiologia bolii au mai fost incriminate și alte rozătoare (șoareci și șobolani din diferite zone geografice). SPH are caracter sezonier, legat de specificul populației de rozătoare purtătoare de virus din fiecare regiune. Patogeneza este similară FHSR. A fost stabilită cu certitudine transmiterea directă prin aerosoli care conțin particule virale (13).

Tabloul clinic

La oameni, SPH debutează cu febră, cefalee, mialgie, greață, vomă, dificultate în respirație și tuse. Radiologic, se constată edem pulmonar interstițial bilateral și pleurezie. Boala evoluează rapid spre insuficiență cardio-respiratorie, moartea survenind în câteva ore sau în câteva zile.

Tabloul morfopatologic

Macroscopic, au fost constatate: edem pulmonar, prezența de exsudate pleurale bilaterale masive și splenomegalie. Leziunile histologice includ: pneumonie interstițială și edem pulmonar prezența infiltratelor celulare mononucleare în pulmoni, splină și limfonoduri.

Diagnostic

Modalitățile de diagnostic în SPH sunt identice celor folosite în infecțiile produse de celelalte hantavirusuri.

Prognostic

Pentru oameni, prognosticul este grav.

Profilaxie și combatere

Pentru SPH încă nu există mijloace de profilaxie specifică. Profilaxia generală urmărește reducerea populației de rozătoare și limitarea posibilităților de contact dintre acestea și oameni. Hazardul biologic implică riscuri la fel de importante pentru lucrătorii din laboratoare, ca și în cazul FHSR.

Bibliografie

1. Bercea, I., Mardari, Al., Moga Mânzat, R., Pop, M., Popoviciu, A. (1981), *Boli infecţioase ale animalelor*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti
2. Corapi, W.V., Franch, T.W., Dubovi, E.J. (1989), *Journal of Virology*, 63, 3934
3. Davies, F.G. (1988), *The Arboviruses, Epidemiology and Ecology*, III, CRC Press, Boca Raton, Fl., SUA
4. Davies, F.G. (1992), *Veterinary Diagnostic Virology*, Ed. Castro and Heuschele, Mosby Year Book, Inc., St.Louis, Missouri, SUA
5. Drăgănescu, N. (1975), *Diagnosticul de laborator al arbovirozelor*, Ed. Medicală, Bucureşti
6. Escutenaire, S., Pasteuret, P. (2000), *Rev. sci. techn. Off. int. Epiz*., 19(1), 64**,** 79
7. Geering, W.A., Forman, A.J., Nunn, M.Y. (1995), *Exotic Diseases of Animals*, Ed. Australian Government Publishing Service, Camberra
8. Groocock, C.M. (2002), *Foreign Animal Diseases*, The Gray Book, Washington D.C. http :// www.uga.edu/vpp/gray-book/FAD/NSD.htm
9. Le Gueno, B., Camprasse, M.A., Guilbaut, J.C., Lanoux, P. and Hoen, B. (1994), *Hantavirus epidemic in Europe*, Lancet, 343
10. Lee, H.W. (1996), *The Buniyaviridae*, Ed. Elliot, Plenum Press, N.Y.
11. Mariner, C.J., Yedloutschnig, R.J. (1992), *Veterinary Diagnostic Virology*, Ed. Castro and Heuschele, Mosby Year Book, Inc., St. Louis, Missouri, SUA
12. Mebus, C.A. (2002), *History of Bunyavirus,* N.Y., SUA, http://www.stanford.edu/group/virus/bunya/ hystory.htm
13. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzine, M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virology*, 3-rd ed Academic Press San Diego, London, Boston, New York, Syndney, Tokyo, Toronto
14. Nicolae, Şt. (2000), *Diagnosticul şi prevenirea zoonozelor*, Ed. Fundaţia România de mâine, Bucureşti
15. Oneţ, E. (1982-1983), *Virusuri şi viroze la animale*, vol. I şi II, Ed. Dacia, Cluj-Napoca
16. Perianu, T. (1997), *Bolile infecţioase ale animalelor*. *Viroze* vol. II, Ed. Fundaţiei Chemarea, Iaşi
17. Răpuntean, Gh., Boldiszar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Ed. Academic Pres, Cluj-Napoca
18. Russel, P.H., Edington, N. (1988), *Veterinary Viruses*, Burlington Press, Cambridge, M.B
19. St.George, T.D. (2002), *Foreign Animal Diseases*, *The Gray Book, Quinsland*, *Australia*, http://www.uga.edu/vpp/gray-book/FAD/AKA.htm
20. Van Regenmortel, M.H., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Pringle, C.R., Wicknen, R.B. (2000), *Virus Taxonomy*, 7-th. Report of ICTV, Academic Press, Cambridge, G.B.
21. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale*, Casa de ed. Dokia, Cluj-Napoca
22. Zeller. H., Bouloy, M. (2000), *Rev. sci. techn. Off. Int. Epiz*., 19(1), 79
23. Walton, E.T. (1992), *Veterinary Diagnostic Virology*, Ed. Castro and Heuschele, Mosby Year Book, Inc. St. Louis, SUA, 72
24. *** (1996), *O.I.E. - Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines* 3-rd ed.
25. *** (2001), *Deciziile Comitetului Internaţional pentru Taxonomie Virală* (ICTV) http://www.ncbi.ulm.nih. gov./ICTV db
26. *** *Index of Viruses*, http:// life. bio2. columbia. edu/ ICTV dB/11030000
27. *** *Foreign Animal Diseases,* http://www.stanford. edu/group/virus/bunya/history. htm

Cap. 16

Boli produse de virusuri din fam. Caliciviridae

N. Cătană

Considerații etiologice generale

Familia Caliciviridae *este individualizată recent şi include virusuri patogene pentru animale şi oameni. Particulele virale au un diametru de 35-40 nm, sunt fără anvelopă şi prezintă, pe suprafață, formațiuni cu aspect de cupă. Virusurile acestei familii conțin ARN reprezentat printr-o moleculă lineară, au capsida formată din 32 de capsomere şi se multiplică în citoplasmă (1, 2, 3).*

Familia Caliciviridae *cuprinde 4 genuri, dintre care două de interes veterinar.*

Genul Lagovirus *include două specii/tipuri, având denumirile:*

- ***Rabbit haemorrhagic disease virus*** *(RHDV) - agentul etiologic al* ***bolii hemoragice a iepurilor;***
- ***European brown hare syndrom virus*** *(EBHSV) - virusul* ***sindromului iepurelui brun european.***

Genul Vesivirus *include:*

- ***Feline calicivirus*** *(FCV) - virusul* ***calicivirozei feline****;*
- ***Vesicular exanthema of swine virus*** *(VESV) - virusul* ***exantemului vezicular al porcului****, cu subtipurile:*
  - *Bovine calicivirus*
  - *Cetacean calicivirus*
  - *Primate calicivirus*
  - *Reptile calicivirus*
- ***San Miguel sea lion virus*** *(SMSLV) – virusuri izolate de la leul de mare din San Miguel şi alte mamifere marine, similare cu VESV, cu peste 17 serotipuri.*

Genul Norovirus *include o singură specie:*

- ***Norwalk virus****, cu mai multe serotipuri, patogen pentru* ***om****.*

Genul Sapovirus *include de asemenea o singură specie, patogenă pentru* ***om****, la care produce gastroenterite:*

- ***Sapporo virus,*** *cu mai multe subtipuri.*

16.1. BOALA HEMORAGICĂ VIRALĂ A IEPURILOR

(Rabbit Haemorrhagic Disease, Viral Haemorrhagic Disease – engl.*)*

Este o boală infecțioasă virotică, foarte contagioasă, cu evoluție acută, caracterizată prin febră, sindrom hemoragic, hepatită necrotică, morbiditate şi mortalitate ridicată.

Istoric, răspândire geografică şi importanță economică

Boala hemoragică virală a iepurilor (BHI) a fost descrisă inițial în China, în anul 1984, de către **Liu şi col**. cit. de (22) la unele rase europene de iepuri (*Oryctolagus cuniculus*).

Ulterior, boala s-a extins cu repeziciune în Asia, Europa şi America. Astfel, în anul 1986 a fost semnalată în Italia, în anul 1988 în Ungaria, Cehoslovacia, Spania, Franța şi Mexic; în anul 1989 este semnalată în Koreea, în anul 1990 în Belgia şi România, iar în anul 1992 este diagnosticată şi în Anglia (17, 25, 42).

În România, **Nicolae şi col.**, în perioada decembrie 1989 - ianuarie 1990, diagnostică boala într-o crescătorie de iepuri, identifică agentul cauzal prin IHA şi prepară un autovaccin inactivat (8).

Turcu şi col. produc un vaccin inactivat, după o formulă originală, elaborează schema de vaccinare şi propun un complex de măsuri privind prevenirea şi combaterea bolii la iepuri (35, 36).

După primele semnalări, această boală, a avut mai multe denumiri: maladia X, sindromul hemoragic al iepurilor, hepatita necrotică infecţioasă, sindromul iepurelui european de câmp sau septicemia hemoragică, etiologia bolii nefiind elucidată (17, 20, 20).

În Europa, înainte de anul 1984, boala nu a fost semnalată, cu toate că după anul 1980, la iepurii din genul *Lepus*, a fost descrisă o boală asemănătoare (22).

În prezent, BHVI, este cunoscută în toată lumea, producând pagube mari prin morbiditate, mortalitate şi prin restricţiile comerciale.

Etiologie

Boala este produsă de un virus (*Rabbit Haemorrhagic Disease Virus*-RHDV) încadrat în genul *Lagovirus*, familia *Caliciviridae* (38). Acest virus are morfologia asemănătoare caliciviridelor, dar are şi unele particularităţi.

Genomul viral este constituit din ARN, monocatenar, care conţine 7437 nucleotide, cu o greutate de 7,5 kb. Genomul are două fragmente de codificare a genelor (Open Reading Frame-ORF), respectiv ORF_1, care codifică sinteza proteinelor nestructurale şi a proteinei capsidale VP 60, şi ORF_2, care codifică sinteza genomului viral şi a unei proteine de 12 kDa (2, 12, 13, 21).

Capsida este formată din 32 de capsomere, cu diametrul de 8-10 nm, respectiv 12 pentamere şi 20 hexamere. În structura capsidei, din punct de vedere chimic, intră proteine structurale şi proteine precursoare. Proteinele structurale, la rândul lor, sunt proteine nucleare şi proteine de suprafaţă. Au rol în simetria capsidei, în ataşarea particulelor virale la receptorii celulelor gazdă, în antigenitate şi în protejarea genomului viral. Cea mai importantă este proteina majoră VP 60, prin polimerizarea căreia rezultă 180 de monomeri existenţi în structura capsidei. Această proteină asigură şi antigenitatea virusului (antigen imunoreactiv). Proteinele precursoare au rol în replicarea virală, fiind prezente numai la virionii existenţi în celule gazdă (2, 12, 22).

Virusul are diametrul mediu de 32-34 nm şi formă icosaedrică. Capsida, fără anvelopă, este formată din 180 de subunităţi (monomeri) cu diametrul de 4 nm. Pe suprafaţa capsidei se observă depresiuni datorită modului de dispunere a celor două tipuri de capsomere (2, 22).

Structura antigenică a acestui virus este greu de studiat, din cauza imposibilităţii cultivării şi a utilizării testelor de neutralizare. Prin studii de epidemiologie moleculară s-a demonstrat că proteina majoră VP 60 este responsabilă de antigenitatea acestui virus. Prin folosirea anticorpilor monoclonali au fost puşi în evidenţă 10 epitopi în zona imunodominantă a capsidei virale, clasificaţi în: epitopi liniari de suprafaţă, epitopi conformaţionali de suprafaţă şi epitopi liniari interni. La alte calicivirusuri, proteina majoră VP 60 are o regiune hipervariabilă, care induce variabilitatea antigenică, pe când la acest virus variabilitatea antigenică este absentă, ceea ce explică existenţa unui singur serotip. Deoarece proteinele cu o greutate de 60 kDa şi 12 kDa reacţionează cu anticorpii monoclonali, se presupune că acestea reprezintă proteinele virale de suprafaţă cu rol antigenic (2, 12, 13, 15, 22).

Le Gall-Recule şi col. (4), prin studiile de epidemiologie moleculară efectuate pe tulpini de virus, izolate din Franţa, între anii 1993-2000, identifică iniţial 3 genogrupe (G_1, G_2 şi G_3), iar ulterior încă 3 (G_4, G_5, şi G_6), însă diferenţele antigenice între aceste genogrupe sunt nesemnificative.

Virusul bolii hemoragice se multiplică în citoplasma celulelor gazdă, îndeosebi în hepatocite. Până în prezent, acest virus nu a putut fi izolat pe culturi celulare sau pe ouă embrionate (22, 30).

VBHI are proprietăţi hemaglutinante faţă de eritrocitele de pasăre, oaie şi om (grupa 0). Prin reacţia de inhibare a hemaglutinării şi prin microscopie electronică (colorație negativă) virusul poate fi pus în evidenţă în materialele patologice (21, 22, 30, 42).

În diferite ţări, în timp, au fost izolate şi tulpini de virus lipsite de proprietăţi hemaglutinante şi cu patogenitate redusă (41).

VBHI este rezistent la factorii mediului extern. Rezistă la putrefacţie, la congelare şi la căldură. Astfel, rezistă o oră la 50°C şi 15 minute la 56°C. Este rezistent la eter, cloroform şi la pH-ul acid, iar prin liofilizare îşi menţine infectivitatea timp de 36 de luni (24, 30). Este sensibil la formol 2-5%, hidroxid de sodiu 4-5% şi la dezinfectante de ultimă generaţie cu efect virulicid (Sanaiod, Quatersan).

Caractere epidemiologice

Boala hemoragică virală a iepurilor se întâlneşte numai la iepuri, atât ca infecţie naturală cât şi experimentală (22, 25, 39).

Sunt sensibili iepurii domestici, indiferent de rasă şi iepurii sălbatici. Boala apare frecvent după vârsta de 2 luni, afectând preponderent tineretul şi iepurii adulţi. Au fost semnalate şi focare de boală în care evoluţia a fost mai gravă la tineret după înţărcare. Astfel, Nicolae şi col. (23) descriu evoluţia primului focar al bolii, în România, în care mortalitatea a fost de 90% la tineret şi de numai 12,6% la efectivul matcă. Frecvent, în focarele de boală descrise, în mai multe ţări, este semnalată şi evoluţia subclinică, discretă, a bolii (20, 25, 39, 42).

Sursele de infecţie sunt numeroase, în transmiterea virusului prezentând importanţă atât sursele primare cât şi sursele secundare. Sursele primare sunt reprezentate de iepurii bolnavi, care elimină mari cantităţi de virus, de iepurii cu forme subclinice, de iepurii purtători de virus, de cadavre şi de carnea congelată. Prin intermediul cărnii congelate, importată din China, boala a difuzat rapid în mai multe ţări (20, 41, 42).

Sursele secundare sunt numeroase şi prezintă importanţă epidemiologică datorită rezistenţei virusului în mediul extern. Virusul BHI este transmis cu uşurinţă prin furaje, apă, obiecte şi ustensile de creşcătorie, mijloace de transport, persoane (creşcători, îngrijitori, vânători), rozătoare, insecte etc (20, 39).

Cu toate că, iniţial, rolul insectelor ca vectori a fost controversat, în prezent este recunoscut şi demonstrat. McCool şi col. (16) prin cercetările efectuate, au demonstrat că insectele zburătoare pot transmite virusul BHI, chiar pe distanţe mari. Autorii citaţi au demonstrat prezenţa acestui virus în corpul insectelor prin testul PCR (polymerase chain reaction).

Virusul BHI se transmite orizontal, prin contactul direct dintre iepurii bolnavi şi purtători cu iepurii sănătoşi, şi prin contact indirect, prin intermediul vectorilor şi al surselor secundare (20, 41, 42).

În organismul iepurilor virusul BHI pătrunde pe calea orală, pe calea cutanată, respectiv prin leziunile pielii sau prin înţepăturile insectelor, pe calea mucoaselor (mucoasa conjunctivală) şi pe cale respiratorie (20, 39, 42).

BHI evoluează endemic şi uneori epidemic, cu mare difuzibilitate. În focarele primare are un debut brusc, exploziv, cu morbiditate de 70-80%. În primele zile de la debut, mortalitatea este de 30-40%, iar după o săptămână pierderile prin letalitate pot fi de 90-100% (20, 42).

Boala este semnalată, mai frecvent, în creşcătorii mici şi, mai rar, în efectivele mari de iepuri crescuţi în sistem intensiv. Apariţia şi evoluţia bolii nu sunt influenţate de factorii extrinseci (nutriţionali, igienici şi tehnologici), însă pot fi influenţate de sezon, frecvenţa cea mai mare a bolii fiind în perioada mai-octombrie. Unele aspecte epidemiologice ale BHI nu sunt cunoscute în totalitate - mai ales focalitatea naturală - fiind incriminate mai multe rezervoare de virus (insecte, iepuri de câmp, alte rozătoare). Prin investigaţii serologice s-a demonstrat că virusul acestei boli este destul de răspândit în populaţiile de iepuri domestici (16, 20, 41, 42).

Patogeneză

Virusul BHI se multiplică în epiteliul mucoasei intestinului subţire, ficat, limfocitele splenice din zona marginală şi pulpa roşie şi în timocite (16, 20, 22, 39, 41,).

Prezenţa leziunilor congestive şi hemoragice, în organele interne, asociate cu microtrombii hialini, existenţi în capilare şi arteriole, denotă moartea prin şoc a animalelor, consecutiv coagulării intravasculare diseminate (24, 17, 37, 40).

Mecanismele patogenezice care declanşează boala, conform datelor din literatură, sunt:

- necroza hepatocitelor activează factorii sanguini ai coagulării, responsabili de producerea hemoragiilor şi a microtrombilor hialini (17, 40);
- replicarea virală produce necroza hepatocitelor, care declanşează microtromboza generalizată, iar ischemia produsă prin microtrombi accentuează, la rândul ei, necrozele hepatice (20, 28);
- leziunile hepatice pot fi consecinţa leziunilor vasculare care conduc la o coagulopatie de consum şi la apariţia hemoragiilor prin diapedeză sau prin ruperea pereţilor vasculari (24, 32);
- liza limfocitelor este urmată de eliberarea unor cantităţi mari de factor al necrozei tumorale (TNF), care induce producerea de trombină la suprafaţa celulelor endoteliale, exercitând astfel un efect hemoragic (7).

Chiar dacă mecanismele patogenezei BHI nu sunt complet elucidate, datele din literatură

demonstrează că necrozele hepatice şi coagularea intravasculară diseminată reprezintă elementele cunoscute cu certitudine.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 48-72 de ore, BHI având o evoluţie supraacută şi acută, însoţite de febră până la 42°C (17, 39, 42).

Forma supraacută debutează brusc, apoplectic, în general fără semne clinice. Iepurii cu această formă evolutivă mor în proporţie de 100%, după câteva ore (20, 39, 42).

Forma acută durează 1-3 zile şi reprezintă forma clinică cea mai frecventă. Iepurii bolnavi prezintă febră (42°C), abatere, anorexie, tahicardie, dispnee, opistotonus, jetaj spumos hemoragic sau epistaxis, convulsii, hematurie, mişcări bruşte (agitaţie), căderi în decubit cu pedalări şi ţipete stridente, înainte de moarte. Mortalitatea este de 80-100% (20, 39, 42).

Forma subacută descrisă de Marcato şi col., citat de Perianu (25), durează peste 5 zile şi se manifestă prin simptome mai slab exprimate, având o mortalitate de 20-50%.

La iepurii bolnavi, în forma acută şi subacută, sunt prezente şi modificări hematologice exprimate prin limfopenie, neutropenie şi anemie regenerativă (20, 28).

În cazul infecţiilor experimentale, la iepurii bolnavi sunt prezente modificări paraclinice ale sângelui, cu semnificaţie în patogeneza bolii, cum ar fi: hipoglicemia, scăderea transaminazelor, scăderea lactat dehidrogenazei şi a bilirubinei totale, reducerea protrombinei, a factorilor V şi VII ai coagulării şi creşterea timpului de coagulare (32, 34).

Tabloul morfopatologic

Leziunile anatomopatologice macroscopice sunt leziuni hemoragice de tip septicemic. La exterior, cadavrele prezintă secreţii hemoragice spumoase la nivelul orificiilor nazale şi pe suprafaţa pielii botului, iar carcasele au aspect icteric, mai mult sau mai puţin accentuat (17, 24).

Aparatul respirator prezintă leziuni tipice pentru BHI, reprezentate de: traheită hemoragică, exsudat hemoragic abundent în trahee şi bronhii, congestie şi edem pulmonar, sufuziuni sau peteşii în lobii pulmonari şi, uneori, hidrotorax (17, 24, 39).

Timusul este mărit, congestionat, cu hemoragii punctiforme, iar ventriculul drept este dilatat. Limfonodurile sunt tumefiate, splina este mărită şi congestionată, rinichii sunt congestionaţi şi cu hemoragii, stomacul prezintă gastrită cataralhemoragică sau ulcerativă, iar în miocard sunt hemoragii fine (17, 24).

Leziunea caracteristică a BHI, importantă pentru diagnostic, dar şi pentru patogeneza bolii, este hepatita necrotică. Ficatul este mărit în volum, friabil, gălbui, cu desenul lobular evident şi cu focare de necroză (20, 24, 17, 37).

Leziunile histologice caracteristice bolii sunt: necrozele difuze sau în focare ale hepatocitelor; infiltraţia celulară inflamatorie cu mononucleare şi polimorfonucleare; hemosiderină în celulele Kupffer; coagularea vasculară diseminată, reprezentată de microtrombi hialini, în capilare şi arteriole; infiltraţii pulmonare cu macrofage şi heterofile; liza limfocitelor splenice; necroza timocitelor, cu aspectul de „cer înstelat”; distrofia tubilor uriniferi; infiltraţia limfohistiocitară din corticala renală; focarele de encefalită cu microtrombi şi demielinizări, şi incluziile intranucleare din ficat, splină, pulmoni, creier şi rinichi (6, 17, 24, 37).

Diagnostic

BHI poate fi diagnosticată relativ uşor, pe baza examenului epidemiologic, clinic şi anatomopatologic. Aceste examene furnizează date concludente pentru medicii practicieni, însă este obligatorie confirmarea bolii prin examene de laborator.

Examenele de laborator au două obiective: evidenţierea virusului şi evidenţierea anticorpilor postinfecţioşi (43).

Virusul BHI poate fi evidenţiat în materialul patologic reprezentat de triturat de ficat şi splină sau de alte organe (rinichi, pulmoni) prin următoarele teste: hemaglutinarea, microscopia electronică, testul imunoenzimatic ELISA, Western blotting şi PCR (Polymerase Chain Reaction). Pentru reacţia de hemaglutinare sunt folosite eritrocite umane din grupa 0, aglutinarea acestora fiind considerată pozitivă la diluţii mai mari de 1/160 (8, 39, 43).

Anticorpii postinfecţioşi pot fi depistaţi prin reacţia de inhibare a hemaglutinării (IHA) sau prin ELISA de competiţie. În cazul testului IHA

un titru mai mare de 1/80 este considerat pozitiv (8, 39, 43).

Cercetările efectuate în România, privind utilizarea testului IHA, au relevat că titrurile anticorpilor postinfecțioşi aveau valori cuprinse între 1/8 şi 1/512 (2).

Diagnosticul diferențial se face în principal față de unele *intoxicații* cu evoluție anatomoclinică asemănătoare.

Profilaxie şi combatere

BHI este inclusă în lista B a OIE la bolile specifice lagomorfelor (44).

În țările indemne de această boală, se interzice importul şi tranzitul iepurilor vii, a cărnurilor, pieilor şi materialului seminal care provin direct sau indirect din țări considerate ca infectate cu virusul BHI (44).

În cazul importurilor din țări indemne a iepurilor vii cu diverse destinații, a cărnurilor, pieilor netratate şi a materialului seminal, țările importatoare trebuie să respecte normele sanitare veterinare interne şi internaționale.

În fermele specializate de iepuri, prin aplicarea măsurilor de biosecuritate, pătrunderea virusului este limitată, însă în crescătoriile de tip familial virusul pătrunde uşor, prin diverse surse de infecție, uneori neidentificate.

Baza profilaxiei în BHI, o reprezintă vaccinarea, în toate țările folosindu-se cu succes vaccinurile inactivate. Majoritatea vaccinurilor sunt preparate din organe provenite de la iepuri infectați experimental, pentru inactivare fiind folosite: formolul, beta-propiolactona, theotropina, etilenimina binară şi tratamentul termic, iar ca adjuvanți sunt utilizați hidroxidul de aluminiu şi, mai rar, uleiurile minerale. Aceste vaccinuri au o inocuitate şi o capacitate imunoprotectoare bună, imunitatea instalându-se după 12-14 zile, având o durată de 6-8 luni (35, 39, 43).

Antigenul major al virusului BHI este proteina capsidală VP 60, care este la fel de imunogenă ca şi particulele virale complete. Administrată pe calea orală, această proteină, poate induce un răspuns imun protectiv, la iepuri, asemănător cu răspunsul imun indus de vaccinurile clasice. Nagesa şi col., citat de Turcu şi col. (35) a utilizat proteina VP 60 în sistem baculovirus prin recombinări genetice, iar Martin-Alonso şi col. (14) a obținut proteina VP 60 în tuberculi de cartofi transgenici. Ambele colective au administrat oral proteina VP 60 la iepuri indemni, reuşind să obțină răspunsuri imune protective.

În România, Turcu şi col. (35) au preparat un vaccin inactivat din triturat de ficat de la iepuri infectați natural şi experimental cu virusul BHI. După 14 zile de la vaccinare, titrurile anticorpilor inhibohemaglutinanți au fost cuprinse între 1/256 şi 1/512, iar după 21 de zile titrurile au fost cuprinse între 1/512 şi 1/1024, ceea ce denotă un răspuns imun protectiv, dovedit şi prin infecția de control. Anticorpii postvaccinali s-au menținut în platou mai multe luni, la 8 luni după vaccinare titrurile având încă valori cuprinse între 1/128 şi 1/256. În acelaşi timp, la iepurii proveniți din mame vaccinate, la vârsta de 3 luni titrurile au avut valori cuprinse între 1/125 şi 1/512. Aceste rezultate demonstrează că vaccinul obținut printr-o formulă originală şi denumit Hemoragivac este bine tolerat şi induce titruri înalte de anticorpi, care se mențin cel puțin 8 luni, asigurând, o protecție corespunzătoare împotriva BHI.

La ora actuală, vaccinarea contra acestei boli poate fi aplicată preventiv sau de necesitate, în funcție de zonele epidemice ale bolii şi de riscul de introducere a acestei boli în efectivele indemne.

În țara noastră sunt omologate şi folosite 3 vaccinuri inactivate:

- **Hemoragivac,** produs de S.N. „Institutul Pasteur" S.A., administrat în doză de 1 ml subcutanat, după vârsta de 60 de zile, vaccinarea de întreținere fiind din 6 în 6 luni;
- **Hemovirovac**, produs de Romvac Company S.A., conține tulpina CH-6 de virus şi se administrează în doză de 0,5 ml subcutanat, după aceeaşi schemă;
- **Cunipravac RHD,** produs de Laboratorios Hipra, S.A., Spania este un vaccin adjuvantat cu ulei mineral, se administrează în doză de 0,5 ml subcutanat şi are aceleaşi recomandări.

În cazul apariției BHI, în funcție de situația epidemiologică, combaterea se poate realiza în două feluri. În efectivele mici, crescute în sistem tradițional, se recomandă uciderea iepurilor, ecarisarea cadavrelor, dezinfecția şi dezinsecția

boxelor şi a spaţiilor în care au fost ţinuţi iepurii (3, 25, 39).

În efectivele mai mari, crescute în ferme specializate, se aplică măsuri generale de combatere, asociate cu serumizarea şi vaccinarea de necesitate. În acest scop, se efectuează triajul iepurilor bolnavi, care se ucid, iar iepurii sănătoşi se tratează cu gamaglobulină anti-BHI, preparată pe oaie, administrată în doză de 1 ml s.c. Gamaglobulina trebuie să aibă un titru minim inhibohemaglutinant de 1/512. După 12-14 zile de la tratament, iepurii pot fi vaccinaţi de necesitate cu unul din vaccinurile prezentate (36, 39).

În continuare, vaccinarea din 6 în 6 luni a efectivului matcă şi vaccinarea tineretului la vârsta de 2 luni asigură indemnitatea fermei. Concomitent se vor aplica măsuri generale de profilaxie.

16.2. EXANTEMUL VEZICULOS AL PORCULUI

(Vesicular Exanthema of Swine, Swine Vesicular Disease - engl.*; Vesikuläre Schweinekrankheit* - germ.*; Maladie vésiculeuse du porc* – fr.*)*

Exantemul veziculos al porcului (EVP) este o boală infecţioasă virotică, specifică porcului, foarte contagioasă, cu evoluţie febrilă şi acută, caracterizată prin erupţia unor vezicule cu localizare bucală, podală şi mamară.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă economică

În primăvara anului 1932, în California, a fost semnalată o epidemie de febră aftoasă la suine, care s-a extins cu repeziciune, cuprinzând 37 de ferme. Pentru a opri epidemia au fost sacrificaţi 18.700 porci, însă cu toate măsurile luate boala a reapărut în anul următor (9, 19, 33).

Pe baza cercetărilor de laborator, efectuate în anii următori, **Traum şi col.** diferenţiază boala nou-apărută, de alte boli cu erupţie veziculară, argumentând că este vorba de o nouă entitate infecţioasă, căreia i-a dat denumirea de **exantem veziculos** (9, 33).

În anii următori, prin intermediul mai multor surse de infecţie, EVP s-a extins tot mai mult, în anul 1953 fiind semnalată în 42 de state americane şi în districtul Columbia. Prin măsurile radicale aplicate, cu costuri mari (33 milioane de dolari în 1956), extinderea bolii a fost oprită, pentru ca în anul 1959 EVP să fie eradicat pe teritoriul USA (10, 11).

EVP nu a difuzat de pe teritoriul SUA (inclusiv insulele Hawaii) şi a Islandei (9). După 1959,ca urmare a unor măsuri radicale de combatere, EVP a fost considerată eradicată de pe teritoriul SUA.

Această boală produce pagube economice mari prin: mortalitate la purceii sugari, avorturi, consum specific ridicat, confuzii cu febra aftoasă şi alte boli veziculoase şi prin cheltuielile cu profilaxia şi combaterea.

Etiologie

Agentul cauzal este un virus epiteliotrop, încadrat în familia *Caliciviridae*, genul *Vesivirus*, reprezentând specia tip a acestui gen. Virusul conţine ARN monocatenar cu masa moleculară de aproximativ $2x10^6$ daltoni. Capsida este sferoidală cu un diametru de 35-40 nm, având depresiuni, sub formă de cupă, pe suprafaţă. Nu prezintă anvelopă, este rezistent la eter şi este stabil la pH 5 (22, 30, 33).

Virusul EVP se cultivă numai pe culturi celulare, de origine diferită. Pe monostraturile renale de porc şi pe monostraturile embrionare produce efect citopatic, reprezentat de mărirea nucleilor, vacuolizări citoplasmatice şi plaje mai mici sau mai mari, dependent de virulenţa tulpinii, care apar după 48 de ore (19, 33).

Acest virus are o pronunţată pluralitate antigenică, iniţial fiind identificate 4 serotipuri iar, ulterior, au fost identificate 13 tipuri distincte antigenic, notate cu literele alfabetului. Aceste serotipuri au fost identificate numai în California, în restul statelor, după 1952, difuzând doar un singur serotip (19, 30, 33).

Imunitatea postinfecţioasă, faţă de un serotip, este solidă, de lungă durată (20 de luni) şi numai parţială faţă de alte serotipuri (9, 33).

Virusul EVP este considerat rezistent la factorii de mediu. La 62°C este inactivat în 60 de minute, iar la 64°C în 30 de minute. Rezistă 6 săptămâni la temperatura camerei şi 2 ani la 4-6°C, în glicerină 50%. Fiind rezistent la pH-ul acid, îşi păstrează infectivitatea în carnea de porc timp de 4 săptămâni la 7°C şi 4-18 luni în carnea congelată. Este sensibil la hidroxidul de sodiu, hipocloritul de sodiu, la formol, clorură de var şi la alte dezinfectante (30, 33, 39).

În anul 1972, la leii de mare din insula San Miguel, California, a fost semnalată o infecţie virală, virusul izolat fiind identic din punct de

vedere fizic, chimic şi morfologic, cu virusul EVP, dar distinct antigenic. Ulterior, virusul leului de mare de San Miguel (SMSV) a fost izolat şi de la alte animale marine (peşti şi mamifere) fiind cunoscute, până în prezent, 17 serotipuri. Acest virus, inoculat la suine, produce o boală asemănătoare cu EVP (22, 30, 33).

În California, carnea unor mamifere marine a fost folosită în hrana porcilor, constituind probabil sursa primară de infecţie pentru EVP. Animalele marine contaminate se crede că reprezintă rezervor de infecţie pentru porcine, atât cu virusul EVP, cât şi cu virusul SMSV (19, 22, 29, 33).

Caractere epidemiologice

La infecţia naturală sunt sensibile numai suinele, indiferent de vârstă sau rasă. În condiţii experimentale, infecţia a fost transmisă la cai, hamsteri şi câini. Virusul EVP inoculat intradermic la puii de focă produce leziuni cutanate sub forma unor plăci (29, 33).

Sursele primare de infecţie sunt reprezentate de porcii bolnavi, porcii convalescenţi şi porcii cu infecţii inaparente. Porcii bolnavi elimină virusul prin lichidul şi epiteliul vezicular, prin salivă, fecale şi urină. Prin urină, este eliminat cu 12 ore înainte de erupţia veziculară şi 1-5 zile după erupţie (29, 39).

Sursele secundare sunt numeroase şi importante epidemiologic datorită rezistenţei virusului în mediul exterior. În mod frecvent, în episoadele de boală apărute în SUA au fost incriminate: resturile alimentare cu carne de porc infectată, deşeurile de abator netratate termic, carnea de porc congelată şi produsele şi subprodusele rezultate de la mamifere marine, administrate în hrana porcilor (9, 29, 33).

Pe baza observaţiilor epidemiologice, efectuate în focarele de boală din California, coroborate cu rezultatele unor investigaţii de laborator, se apreciază că mamiferele marine contaminate din Oceanul Pacific reprezintă rezervorul natural de virus, iar sursa primară de infecţie a fost carnea şi subprodusele de la animale, netratate termic, administrate în hrana porcilor (9, 22, 29, 33).

EVP se transmite orizontal, direct şi, mai rar, indirect, cu toate că virusul rezistă în mediul extern. Prin contact direct, virusul se transmite de la porcii bolnavi, în primele 5 zile de boală. La porcii cu infecţie latentă (fără erupţie), care nu se imunizează, virusul persistă în organism un timp îndelungat, fiind eliminat în mod constant. Prin intermediul acestor porci boala se transmite de la o fermă la alta (9, 22, 29).

Transmiterea indirectă, prin intermediul deşeurilor de la bucătării şi abatoare, netratate termic, precum şi prin intermediul cărnii de porc contaminată, a permis vehicularea virusului EVP pe distanţe mari în SUA, Hawaii şi Islanda (9, 33).

În organism, virusul EVP, pătrunde pe calea cutanată (piele cu leziuni), orală, respiratorie şi pe calea mucoaselor (conjunctivală şi genitală) (33, 39).

EVP evoluează endemic şi epidemic, cu o pronunţată tendinţă de a difuza în afara focarelor. În California, epidemiile s-au succedat periodic, anual, sau din 2 în 2 ani, pe măsură ce populaţiile cu imunitate postinfecţioasă au fost înlocuite cu suine sensibile, neimunizate (9, 29, 33).

Patogeneză

Virusul se multiplică la poarta de intrare, unde apar vezicule primare, apoi trece în sânge, rezultând starea de viremie cu o durată de 72-84 de ore. Fiind epiteliotrop, se localizează în epiteliul mucoasei bucale, în tegumentul extremităţilor membrelor şi în tegumentul mamar, la scroafele gestante. În urma multiplicării locale apare erupţia secundară, exprimată prin vezicule asemănătoare cu cele din febra aftoasă, având la bază degenerescenţa hidropică. După spargere, leziunile se pot complica cu infecţii bacteriene secundare (9, 29, 39).

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este, în mod obişnuit, de 1-3 zile, fiind dependentă de virulenţa tulpinii virale (29, 39).

Boala debutează cu febră (40,5-41°C), abatere, inapetenţă, iar după 12 ore apar veziculele primare localizate pe rât, mucoasa bucală, tegumentul interdigital, bureletul coronarian, regiunea metacarpiană şi metatarsiană, talpă, tegumentul mamar (mameloane) la scroafele lactante, abdomen, iar la purcei şi pe mucoasa nazală. Veziculele au un

diametru de 0,5-3 cm, conţin un lichid clar şi se sparg după 24-48 de ore de la apariţie. După spargere, temperatura revine la normal şi rezultă zone sângerânde şi denudate. Animalele preferă decubitul, şchiopătă, prezintă hipersalivaţie şi anorexie. Pot să apară şi exongulări (5, 34).

Veziculele secundare apar, mai frecvent, în regiunea extremităţilor membrelor, fiind mai des întâlnite la porcii adulţi. Din cauza durerii locale, porcii şchiopătă evident şi preferă decubitul. Localizarea podală poate fi predominantă în unele focare de boală şi fără semnificaţie în alte focare (29, 39).

La scroafele gestante, infecţia în a doua jumătate a gestaţiei este urmată de avorturi, iar la scroafele în lactaţie apare hipo- şi agalaxia (29, 39).

La tineretul după înţărcare, grăsuni şi adulţi, mortalitatea este sub 5%, dar la purceii sugari pierderile prin mortalitate sunt mari din cauza hipo- şi agalaxiei şi a erupţiei veziculare bucale şi nazale (9, 33, 39).

Boala durează 1-2 săptămâni şi se termină, de regulă, prin vindecare. Infecţiile bacteriene secundare produc complicaţii, identice cu cele din febra aftoasă. Porcii slăbesc şi necesită o lună în plus de furajare pentru a atinge greutatea normală (29, 33).

Leziunile anatomopatologice nu sunt semnificative, iar modificările histologice, consecutive formării aftelor, sunt similare celor din febra aftoasă (9, 29).

Diagnostic

EVP se suspicionează pe baza caracterelor epidemiologice şi a manifestărilor clinice. ***Diagnosticul diferenţial*** se face faţă de alte boli cu evoluţie clinică asemănătoare (*febra aftoasă*, *boala veziculoasă* şi *stomatita veziculoasă*), prin examene de laborator.

Pentru examenele de laborator se prelevează, de la animale, epitelii, lichid vezicular şi probe de sânge (9, 33, 39).

În laboratoare autorizate se efectuează următoarele examene: izolarea şi cultivarea virusului, microscopia electronică, RFC, virusneutralizarea pe culturi celulare, imunodifuzia, testul imunoenzimatic (ELISA) şi, mai nou, sondele ADN şi testele serologice cu anticorpi monoclonali (8, 9, 29, 33, 39).

Unele examene serologice (RFC, virusneutralizarea) permit nu numai confirmarea diagnosticului de boală, ci şi identificarea serotipului de virus, care a produs infecţia. Virusneutralizarea poate fi făcută cu seruri standard sau cu serotipuri standard de virus (9, 33).

Profilaxie şi combatere

Profilaxia EVP a fost bazată, în SUA, pe măsuri generale care, în funcţie de situaţia epidemiologică şi de cunoştinţele acumulate, au avut următoarele obiective: carantină; tratamente; dezinfecţii; restricţii privind circulaţia suinelor; interzicerea administrării deşeurilor de abator, a resturilor alimentare şi a unor produse şi subproduse nesterilizate termic în hrana porcilor; lichidarea efectivelor de porci din fermele în care a evoluat boala (9, 29, 33).

Imunoprofilaxia nu a fost utilizată în mod curent, cu toate că Madin şi Traum în anul 1953 (33) au preparat un vaccin inactivat cu formol şi adsorbit pe hidroxid de aluminiu, după tehnica Schmidt-Waldman. Vaccinul a indus anticorpi, după 3 săptămâni, cu titruri mari, protective, pe o durată de 6 luni.

În cazul apariţiei bolii, măsura de bază în combatere este lichidarea efectivului (stamping-out) urmată de dezinfecţii şi repaus biologic.

În general, în profilaxia şi combaterea EVP, se aplică măsurile sanitare recomandate şi în celelalte boli cu erupţie veziculară a suinelor.

EVP nu a mai apărut după anul 1959 când a fost declarată ca boală eradicată, în USA, ca urmare a aplicării unor măsuri radicale, luate după cunoaşterea completă a surselor de infecţie şi a modului de transmitere.

16.3. CALICIVIROZA FELINĂ
(Feline Calicivirus Infection – engl.*)*

Este o boală infectocontagioasă a felinelor, de natură virotică, exprimată clinic prin sindrom respirator, stomatită ulceroasă şi, mai rar, enterită şi artrită.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă economică

Boala este cunoscută, mai frecvent, la pisici, dar afectează şi alte feline. În anul 1957 **Fastier şi col.** izolează pentru prima dată calicivirusul implicat în etiologia bolii. În literatura de specialitate (5, 24, 30, 39) această boală este descrisă alături de alte infecţii virale şi bacteriene ale pisicilor, în cadrul a ceea ce se numeşte „Complexul bolilor respiratorii ale felinelor" sau „Coriza contagioasă a pisicii". Această boală este cunoscută în toată lumea, fiind mai gravă la pisicile din rase exotice, producând pierderi prin morbiditate, mortalitate în special la tineret şi prin cheltuieli cu terapia şi profilaxia specifică.

Etiologie

Virusul calicivirozei feline (*Feline calicivirus* – FCV) este încadrat în genul *Vesivirus*, conţine ARN, particulele virale cu diametrul de 35-40 nm, având simetrie icosaedrică. Pe suprafaţă prezintă depresiuni sub formă de cupă, nu are pericapsidă, rezistă la solvenţi organici şi este sensibil la pH acid. În structura capsidei virale intră o proteină majoră (polipeptid) cu masa moleculară de 65.000 sau 70.000 daltoni (8, 30, 33).

FCV se cultivă pe culturi celulare stabilizate (linia Vero) şi pe linia celulară de rinichi de pisică (CRFK) în care virusul se replică rapid şi produce efect citopatic, titrul viral maxim fiind atins după 8 ore de la infecţie (8, 30, 33).

În organismul animal FCV are tropism pentru celulele epiteliale ale mucoasei conjunctivale şi linguale, pentru tonsile şi pneumocitele alveolare (5, 33).

FCV are un singur tip antigenic, cu mai multe subtipuri, care dau imunitate încrucişată şi care pot fi evidenţiate prin teste serologice. Tulpina F_9 este considerată ca tulpină de referinţă, deoarece serurile contra tulpinilor izolate neutralizează această tulpină şi serul contra acesteia neutralizează tulpinile izolate (8, 22, 30, 33).

Tulpinile FCV au o patogenitate variabilă, cu tropism pentru celulele amintite, dar în ultimul timp au fost izolate şi tulpini foarte virulente (FCV-Kaos, FCV-255) capabile să producă infecţii sistemice (10, 26, 33).

FCV are o rezistenţă moderată în mediul extern, este inactivat în 30 de minute la 50°C, este sensibil la hipoclorit de sodiu şi derivaţi fenolici, dar este rezistent la clorhexidină şi amoniu cuaternar (33, 39).

Caractere epidemiologice

Sunt sensibile felinele, însă pisicile, indiferent de rasă, sex şi vârstă se îmbolnăvesc cel mai frecvent. Sensibilitatea este mai pronunţată până la vârsta de 1 an. Sensibilitatea este influenţată de factori extrinseci, care ţin de modul de creştere şi de viaţă al pisicilor, precum şi de prezenţa altor boli, în special a imunodeficienţei feline (1, 5, 33).

Sursele de infecţie sunt reprezentate de pisicile bolnave, pisicile convalescente, pisicile purtătoare, pisicile vaccinate, felinele sălbatice şi din grădini zoologice şi numeroase surse secundare. Pisicile purtătoare elimină virusul în permanenţă, deoarece FCV este cantonat în tonsile sau în epiteliul mucoasei orofaringiene. Starea de purtător şi eliminator de virus durează mai mulţi ani sau chiar toată viaţa. Infecţiile simultane, cu alte virusuri sau bacterii, prelungesc starea de purtător şi eliminator de virus. Vaccinarea previne boala însă pisicile se pot infecta şi să rămână purtătoare. Gazdele primare pentru FCV sunt pisicile dar, în mod frecvent, virusul a fost izolat şi de la leoparzii din grădinile zoologice. Purtătorii şi excretorii de FCV pot fi depistaţi prin izolarea virusului din secreţiile orofaringiene. Aproximativ 50% din pisicile aparent sănătoase pot fi purtătoare şi excretoare de virus. Pisicile bolnave elimină cantităţi mari de virus, prin secreţii nazale şi salivă şi, ocazional, prin fecale şi urină (5, 22, 33).

Contaminarea se realizează prin contact direct sau indirect, virusul având ca porţi de intrare calea respiratorie, conjunctivală şi orală. Prin aerosoli, virusul difuzează pe o distanţă de 1,5 m, însă apa, cuştile, hrana, persoanele,

cabinetele veterinare favorizează transmiterea infecției (33, 39).

Morbiditatea acestei boli, la pisici, poate fi de 100%, dar mortalitatea nu depăşeşte 30%. Pierderile sunt frecvente la tineretul felin, sub un an, în cazul infecției cu tulpini virulente, sau în cazul unor infecții mixte virale şi bacteriene (1, 10, 33).

Patogeneză

După pătrunderea în organism, virusul se multiplică în epiteliul mucoasei căilor respiratorii, al mucoasei bucale, faringiene şi în tonsile. Tulpinile cu virulență mare au tropism şi pentru pneumocitele alveolare şi, uneori, pot produce viremie la pisoii nou-născuți şi la pisicile debile (5, 10, 26, 33, 39).

Necroza şi citoliza celulelor epiteliului mucoasei bucale generează ulcere urmate de infiltrație neutrofilică şi exsudație fibrinoasă. La pulmoni, alveolita inițială este urmată de pneumonie exsudativă acută şi de pneumonie interstițială. Necroza pneumocitelor alveolare apare după 12 ore de la infecția cu tulpini virulente. FCV se mai poate multiplica, mai rar, în epiteliul mucoasei intestinale şi în epiteliul membranei sinoviale (5, 24, 33).

Anticorpii seroneutralizanți, postinfecțioşi, apar după 6-7 zile de la infecție şi, datorită lor titrul viral din pulmoni şi alte țesuturi scade până la negativare, cu excepția tonsilelor, în care virusul rămâne cantonat pentru mai multe luni sau pentru toată viața (22, 33).

Tabloul clinic

Perioada de incubație este scurtă, fiind dependentă de doza de virus şi virulența tulpinii infectante. Simptomele apar după 1-2-3 zile de la infecție, iar evoluția bolii poate fi acută, subacută şi inaparentă (5, 22, 33).

Evoluția clinică are câteva tipuri distincte, care pot evolua singure sau asociate: *infecția căilor respiratorii anterioare, pneumonia, forma ulcerativă, artrita acută, stomatita, gingivita cronică* şi *enterita*. Intensitatea simptomelor depinde de vârsta pisicilor, virulența tulpinii şi alte infecții care pot coexista (5, 33).

În toate formele evolutive apare febra care, de obicei, este bifazică. Primul puseu termic apare la 1-2 zile după infecție, nefiind însoțit de alte simptome. Urmează apoi 1-2 zile cu temperatură normală, iar al doilea puseu termic evoluează simultan cu semnele clinice. Alături de febră, la pisici, sunt prezente şi semne generale: anorexie, abatere pronunțată, horipilație (5, 33, 39).

În forma evolutivă, caracterizată prin *infecția căilor respiratorii superioare*, la pisicile bolnave se observă strănut, conjunctivită şi rinită. Secrețiile oculare şi nazale sunt seroase, mucoase sau mucopurulente şi durează una sau mai multe zile. Mai rar secrețiile devin purulente cu formare de cruste nazale şi oculare (5, 25, 33).

Pneumonia, ca formă clinică, este produsă de mai multe tulpini de FCV. În cele mai multe cazuri, pneumonia este pasageră, dar unele tulpini, cu virulență mare (FCV-255, FCV-Kaos, FCV-VS) produc pneumonie interstițială, cu evoluție clinică gravă, la pisicile tinere, la care mortalitatea poate fi de 30%. Febra, dispneea, ralurile şi inflamația țesutului interstițial interlobular, evidențiată prin examen radiologic, permit precizarea diagnosticului în această formă clinică (10, 26, 33).

Forma ulcerativă a bolii este frecventă şi poate evolua singură sau asociată cu alte forme clinice. Pisicile bolnave prezintă febră, hipersalivație şi mici vezicule urmate de ulcere, cu marginile regulate, situate pe fața dorsală a limbii, pe palatul dur, faringe, unghiul maxilar, buze, nas, cuzineții plantari şi pielea interdigitală (în jurul ghearelor). Localizarea caracteristică este situată pe fața dorsală a limbii, unde apar vezicule cu un lichid clar, care se sparg repede, rezultând ulcere superficiale cu un diametru de 2-5 mm sau ulcere profunde sub formă de potcoavă situate spre extremitatea anterioară a limbii. Durează 7-10 zile şi se vindecă fără complicații. Ulcerele situate pe palatul dur sunt mai mici (1-2 mm), roşii-maronii, iar ulcerele situate pe vârful nasului sunt superficiale şi sângerânde. Prezența concomitentă a leziunilor ulcerative bucale şi podale constituie *„sindromul buco-podal”* (5, 25, 24, 33, 39).

Artrita acută este produsă de unele tulpini de FCV şi evoluează, mai frecvent, la pisoii tineri şi, mai rar, la adulte. Este asociată cu febra, semnele generale şi forma ulcerativă. Articulațiile membrelor sunt inflamate, dureroase, iar pisicile bolnave şchioapătă şi refuză deplasarea. În

această formă mortalitatea poate fi de până la 25% (5, 33).

Stomatita, gingivita şi *faringita* evoluează de obicei cronic, pisicile fiind purtătoare şi excretoare de virus (5, 25).

Unele tulpini (FCV-VS) produc *infecţii sistemice*, alături de simptomele prezentate anterior, fiind semnalate şi alopecie, ulcere cutanate şi edeme subcutanate. În astfel de cazuri, mortalitatea este mai mare de 30% (38).

Enterita, semnalată în infecţii naturale, având o evoluţie cronică poate fi reprodusă şi prin infecţii experimentale (33).

Tabloul anatomopatologic

Cadavrele sunt deshidratate, slăbite, la exterior fiind găsite modificările prezentate la evoluţia clinică a bolii.

Leziunea macroscopică dominantă este pneumonia interstiţială situată mai frecvent în lobii anteriori şi zonele ventrale ale pulmonilor. Este evidentă hepatizaţia roşie, bine delimitată, dar şi hepatizaţia cenuşie difuză în formele cu evoluţie mai lungă (6, 32).

Tulpinile virulente au tropism pentru pneumocitele de tip I, distrugerea acestora fiind urmată de exsudaţie fibrinoasă şi apoi neutrofilică (24, 33).

Sunt prezente iniţial necroze, apoi hiperplazia învelişului alveolar, a canalelor alveolare şi a epiteliului bronhiolelor terminale, urmate de exfolierea pneumocitelor. În spaţiile interstiţiale dintre alveolele pulmonare se produce o infiltraţie celulară cu limfocite, celule plasmatice şi macrofage. Pneumonia interstiţială proliferativă are ca punct de plecare zonele cu pneumonie exsudativă acută (5, 24, 33).

În forma ulcerativă se produce necroza epiteliilor urmată de o infiltraţie cu leucocite polimorfonucleare, iar în epiteliul criptelor tonsilare se constată necroze şi infiltraţii celulare (33).

În artrită, leziunile sunt reprezentate de sinovită şi creşterea cantităţii de lichid sinovial (5).

În infecţiile sistemice, tulpinile virulente (FCV-VS), produc necroze în ficat, splină şi pancreas şi citoliza celulelor epiteliului vascular (26).

Diagnostic

Infecţiile cu calicivirusuri la pisică, în general, sunt uşor de diagnosticat. Evoluţia clinică şi istoricul bolii permit un diagnostic prezumtiv, iar examenul radiologic poate fi folosit în cazul pneumoniei.

Diagnosticul de certitudine se stabileşte prin examene de laborator, care au două obiective, evidenţierea virusului şi evidenţierea anticorpilor.

FCV poate fi evidenţiat direct în materiale patologice (secreţii, ţesut pulmonar) prin microscopie electronică, prin izolare şi cultivare, prin imunofluorescenţă şi prin reacţia polimerazică în lanţ (PCR). În culturi celulare virusul poate fi identificat prin virusneutralizare. În epiteliile pentru care are tropism, FCV poate fi evidenţiat şi imunohistochimic (5, 33, 26).

Anticorpii specifici pot fi puşi în evidenţă prin virus-neutralizare şi prin testul imunoenzimatic (ELISA), seroconversia confirmând cu certitudine etiologia bolii (5).

Examenul hematologic nu prezintă importanţă, limfopenia fiind tranzitorie, iar examenul histologic nu se practică în mod obişnuit (22, 33).

Tratament

Pisicile bolnave trebuie tratate imediat, vor fi bine îngrijite şi vor beneficia de o dietă alimentară. Nu există, până în prezent, medicaţie antivirală.

Pentru prevenirea infecţiilor bacteriene locale, pulmonare şi generale, se recomandă antibiotice administrate parenteral - preferabil long-acting (L.A.) - sau sub formă de sirop, deoarece capsulele sau tabletele administrate oral produc dureri, din care cauză pisicile refuză tratamentul. Sunt folosite antibiotice cu spectru larg, care previn infecţiile secundare cu chlamidii şi bacterii Gram pozitive sau negative, cum ar fi oxitetraciclina, cloramfenicolul, doxicilina, ampicilina, gentamicina, tilozina şi eritromicina (5, 33).

În conjunctivite sunt recomandate colirele şi unguentele oftalmice, iar în rinite anticongestivele nazale (phenylephrine). În pneumonii, substanţele mucolitice (bromhexin) asociate cu oxigenoterapia dau rezultate bune. Fiind afectate pneumocitele alveolare, schimbul pulmonar de gaze este perturbat, impunându-se

această procedură terapeutică, timp de 7-10 zile, până la vindecarea leziunilor alveolare (5, 33).

În forma eruptivă, spălăturile bucale şi alimentaţia dietetică, dau rezultate bune. În cazul artritei sunt recomandate antiinflamatoare necortizonice de tipul Rimadylului (5).

În cazurile grave se recomandă şi fluiodoterapia, iar diazepamul în doze mici stimulează apetitul (42).

Profilaxie şi control

Profilaxia calicivirozei feline are la bază imunoprofilaxia, însă în crescătoriile de pisici pot fi aplicate măsuri privind managementul creşterii pisicilor şi dezinfecţiile periodice.

În imunoprofilaxie sunt utilizate vaccinuri vii atenuate, vaccinurile adjuvantate cu virus inactivat şi vaccinuri subunitare obţinute prin inginerie genetică (5, 33, 39).

Vaccinurile vii atenuate conţin, de regulă, tulpina F_9, sunt liofilizate şi se pot administra intranazal sau parenteral. Administrarea intranazală induce o imunitate locală puternică, dar timp de 4-7 zile, postvaccinal, apar reacţii locale exprimate prin strănut, jetaj şi secreţii lacrimale. Aceste reacţii sunt pasagere însă trebuie cunoscute de către proprietari. Administrarea parenterală trebuie făcută cu grijă, pentru a evita contaminarea pisicilor. Tulpinile vaccinale vii, indiferent de modul de administrare, se pot transmite de la pisică la pisică. Vaccinurile vii se administrează la vârsta de 8-9 săptămâni, iar rapelul se face după 3 săptămâni. Ulterior, imunitatea se poate întreţine printr-o singură vaccinare anuală. În anumite situaţii, prima vaccinare se poate face la vârsta de 4 săptămâni, fiind urmată de vaccinări din 3 în 3 săptămâni, până la vârsta de 12 săptămâni (5, 33, 39).

Având în vedere evoluţia concomitentă şi a altor două viroze (rinotraheita infecţioasă şi parvoviroza felină) vaccinurile comerciale (Felocell CVR şi Nobivac Tricat) sunt trivalente. În vaccinările de rutină, cu aceste vaccinuri, este recomandată aceeaşi schemă de vaccinare. Aceste vaccinuri pot fi aplicate concomitent cu vaccinul antirabic, după vârsta de 12 săptămâni.

Vaccinurile inactivate induc o bună imunitate, care este dependentă de masa antigenică a tulpinii şi de adjuvantul pe care îl conţin. Sunt recomandate în crescătoriile de pisici libere de boală şi la pisicile gestante, deoarece induc o imunitate maternală solidă. Reacţiile locale induse de adjuvant sunt neglijabile (5, 33).

Atât vaccinurile vii cât şi vaccinurile inactivate previn apariţia bolii dar, în anumite situaţii, nu previn infecţia, FCV putându-se multiplica local. Pisicile, în astfel de situaţii, devin eliminatoare de virus. Unele forme de calicivirozã (artrita) nu pot fi prevenite prin vaccinare, când tulpinile de FCV care le produc sunt diferite antigenic (5, 33).

Pisicile exotice şi unele feline sălbatice pot fi vaccinate numai parenteral, cu vaccinuri vii sau inactivate (33).

În cazul pisicilor de companie se recomandă vaccinarea de rutină, iar în crescătorii, vaccinările vor fi făcute conform schemelor de imunoprofilaxie şi vor fi asociate şi cu măsuri generale (5).

16.4. ALTE INFECŢII CU CALICIVIRUSURI

Alte infecţii, decât cele descrise anterior, au fost semnalate şi la alte specii de animale însă calicivirusurile izolate sunt puţin studiate, iar stările morbide semnalate nu au evoluţia tipică unor boli bine conturate.

Sindromul iepurelui brun european a fost descris după anul 1980, la iepurii din genul *Lepus*, mai ales *Lepus europaeus*, fiind produs de un calicivirus asemănător cu virusul BHI, dar deosebit antigenic (22). Această boală a fost studiată de Poli şi col. şi de Fucs şi col., citaţi de Paul (24) la iepuri sălbatici şi din captivitate. Simptomele sunt asemănătoare cu ale BHI, însă hemoragiile sunt inconstante, iar fenomenul de coagulare intravasculară diseminată este absent. Autorii citaţi au mai constatat că necrozele hepatice afectează lobulul hepatic în totalitate, iar mortalitatea a fost de 27-40% la iepurii sălbatici şi de 30-90% la iepurii din captivitate. Diferenţierea între cele două boli poate fi făcută prin testul ELISA.

Infecția cu calicivirusuri la bovine este o entitate puțin conturată epidemiologic și anatomoclinic. În SUA au fost izolate calicivirusuri de la viței cu infecții respiratorii și de la viței cu diaree neonatală, iar ocazional au mai fost izolate și calicivirusuri marine (9, 22, 29, 33).

De la viței cu diaree neonatală au fost izolate două serotipuri (Newbury agent SRV-1 și SRV-2) distincte antigenic. Inoculate la viței gnotobiotici au produs enterită, deshidratare, necroza și exfolierea enterocitelor și scurtarea vilozităților intestinale (22, 29, 33).

Infecțiile cu calicivirus la canide pot avea mai multe exprimări clinice, fiind semnalate la câini, vulpi, coioți și nurci.

La câini, calicivirusurile pot produce glosită, după vârsta de 4 săptămâni, caracterizată prin vezicule și ulcere pe fața dorsală a limbii și pe gingii și enterită între 4 și 16 săptămâni. Tulpinile izolate de la câinii cu glosită au morfologie caracteristică familiei *Caliciviridae* și sunt identice antigenic cu FCV. Tulpinile izolate de la câinii cu enterită sunt fie similare FCV, fie distincte antigenic față de acesta, și față de alte calicivirusuri (29, 33).

Calicivirusuri au mai fost izolate de la coioții cu enterită și de la nurci, iar la vulpi au fost puși în evidență anticorpi specifici (29, 33).

Infecții cu calicivirusuri au fost semnalate la suine (altele decât EVP) și la 4 specii de primate, fără a fi conturate ca entități distincte (2, 9, 33).

Infecțiile cu calicivirusuri la mamiferele marine

În anul 1972, de la leul de mare californian, care trăiește în apele insulei San Miguel, a fost izolat un virus denumit „San Miguel sea lion virus – SMSV", respectiv virusul de San Miguel (22, 30, 33).

Acest virus a fost izolat de la leii de mare bolnavi care prezentau avorturi, fătări premature și erupție veziculară pe înotătoare. Prin studiile efectuate s-a demonstrat că virusul respectiv este asemănător morfologic, fizic și chimic cu virusul EVP și, că, inoculat la suine produce o boală identică cu EVP. Până în prezent au fost izolate și identificate 17 serotipuri ale acestui virus, de la mai multe mamifere marine: leul de mare, ursul de mare, foca elefant, morsa de Pacific și delfinul de Atlantic. Mamiferele marine amintite, care trăiesc în Oceanul Pacific, respectiv în zonele de coastă din California, Alaska și nord-estul Rusiei, reprezintă rezervorul natural de virus pentru unele specii de pești (*Girella nigricans*), pentru balene, pentru unele mamifere sălbatice din zonele de coastă ale Californiei (mistreți, vulpi, măgari) și pentru nurcile hrănite cu carne congelată. De asemenea, s-a demonstrat că anumite serotipuri de calicivirus, izolate de la bovine (Tillamook virus) sunt de origine marină (9, 22, 33).

În același timp, anticorpi față de unele serotipuri ale virusului EVP au fost puși în evidență la mamifere marine și la mamifere sălbatice. Infecțiile experimentale efectuate cu virusul EVP și cu virusul SMSV, la suine și la mamifere marine, au demonstrat o similitudine clinică a bolii (33).

Cu toate că între cele două virusuri (EVP și SMSV) există diferențe antigenice, proprietățile morfologice, chimice și evoluția clinică a bolilor produse, sugerează că acestea ar fi două variante ale unui singur calicivirus (22, 33).

Infecțiile cu calicivirusuri la păsări

La puii de găină, la care evoluează „sindromul de stagnare a creșterii" (infectious stunting syndrome), au fost puse în evidență, prin examene virusologice și serologice, tulpini de calicivirusuri cu proprietăți morfologice și biologice similare cu ale calicivirusului felin (31, 33). Deoarece în etiologia acestui sindrom, la puii de carne, intervin și alți agenți patogeni (virali și neinfecțioși), rolul calicivirusurilor izolate nu a putut fi demonstrat cu certitudine.

Infecțiile cu calicivirusuri la animalele poichiloterme

De la animalele cu sânge rece (pești, amfibieni și reptile) au fost izolate calicivirusuri, fără însă a se putea preciza cu certitudine prezența unor infecții. Virusul SMSV a fost izolat frecvent de la o specie de pești (*Girella nigricans*), care se contaminează de la mamiferele marine purtătoare (33, 39).

Infecțiile cu calicivirusuri la om

La oameni au fost semnalate episoade de gastroenterită și hepatită, în etiologia cărora intervin calicivirusuri. Spre deosebire de animale, unde sistematica acestor virusuri este bine

definită, la oameni calicivirusurile sunt încadrate provizoriu în:

- genul *Norovirus*, cu două genogrupuri, care includ 6 prototipuri de calicivirusuri, specia tip fiind virusul Norwalk;
- genul *Sapovirus*, cu 3 genogrupuri, care includ 8 prototipuri de calicivirusuri, specia tip fiind virusul Sapporo;
- genul *Hepatitis E-like viruses* (2, 38).

Calicivirusurile produc la oameni sindroame de gastroenterită şi hepatită, cu transmitere fecal-orală şi mai rar prin aerosoli. Oamenii bolnavi şi purtători sunt principala sursă de infecție. Virusurile Norwalk au fost puse în evidență în fecale la viței şi purcei, prin RF-PCR (cu primeri specifici umani) în proporție de 44% şi, respectiv 2% (2).

Bibliografie

1. Camero, M., Cavalli, A., Bozzo, G., Decaro, H., Aliberti, A., Martella, V., Pratelli, A., Buonavoglia, C. (2004), *New Microbiol.,* 27(1), 79
2. Ciufecu, Elvira Sânziana. (2003), *Virusologie medicală,* Ed. Medicală Naţională, Bucureşti
3. Dărăbuş, Gh., Cătană, N. (1999), *Rev. Rom. de Med. Vet.,* 9, 3, 257
4. Gall Recule le, G., Zwingelstein, F., Laurent, S., de Boisseson, C., Portejoie, Y., Rasschaert, D. (2003), *Arch. Virol.,* 148 (1), 65
5. Gaskell, Rosalind., Dawson, Susan. (1998), *Feline respiratory disease,* In: *Infectious Diseases of the dog and cat,* Greene, C.E., W.B. Saunders Company Philadelphia, London
6. Glávits, R., Sztoikov, V., Ratz, F., Meder, M. Mocsári, E. (1991), *Magyar Allatovorsok Lapjo,* 46(1), 5
7. Guardo, G. (1991), *Acta Virologica,* 35(1), 106
8. Gugiu, I. (2003), *Etiopatogenia, diagnosticul, prevenirea şi controlul bolilor virale la animale*, Ed. Ceres, Bucureşti
9. House, I.A., House, C.A. (1999), *Vesicular disease,* in: *Diseases of swine,* 8th edition, Straw, E. Barbara, D'Allaire, Sylvie, Mengeling, W.L., Taylor, D.I., Iowa State University Press Ames Iowa
10. Hurley, K.E., Pesavento, P.A., Pedersen, N.C., Poland, A.M., Wilson, E., Foley, I.E. (2004), *J. Am. Med. Assoc.,* 224(2), 241
11. Hurley, K.F., Sykes, I.E. (2003), *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.,* 33(4), 759
12. Liebermann, H., Bergmann, H., Lange, E., Schirweier, H., Solisch, P. (1992), *J. of Med. Vet.,* series B, 39 (5), 317
13. Martin, M.S., Alonso, I.M., Boga, I.A., Casais, R., Gould, E.A., Para, F. (1995), *Virus Res.,* 39(2/3), 119
14. Martin-Alonso, I.M., Castanon, S., Alonso, P., Para, F., Ordas, R. (2003), *Transgenic res.,* 12(1), 127
15. Martinez-Torrecuadra, I.L., Cortes, E., Langveld, I.P.M., Mamilton, W.D. (1998), *J. of Gen. Virol.,* 79(8), 1901
16. Mc Coll, K.A., Merchant, I.C., Hardy, I., Cooke, B.D., Robinson, A., Westbury, H.A. (2002), *Epidemiol. Infect,* 129(3), 665
17. Militaru, Manuela. (1995), *Rev. Rom. de Med. Vet.,* 5, 4, 395
18. Mizoguchi, T., Itou, K., Sakurai, M. (2003), *J. Vet. Med. Sci.,* 65(1), 95
19. Moga Mânzat, R. (1989), *Curs de boli infecțioase ale animalelor*, vol. III, viroze, Lito IAT
20. Morisse, I.P., Gaal, le G., Boilletot, E. (1990), *Bull. Soc. Vet. Prat. de France,* 74, 1, 31
21. Moss, S.R., Turner, S.L., Trout, R.C., White, P.I., Hudson, P.I., Desai, A., Armesto, M., Forrester, H.L., Gould, E.A. (2002), *J. Gen. Virol.,* 83(10), 2461
22. Murphy, F. A., Gibbs, E. P., Horzinek, M. (1999), *Veterinary Virology*, 3rd ed., Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
23. Nicolae, I., Trepcea, D., Ştiube, P., Stănescu, Venera., Popovici, V., Sachelarie, Artemiza. (1990), *Rev. Rom. de Med. Vet.,* 1, 1, 65
24. Paul, I. (1996), *Etiomorfopatologie veterinară,* Ed. ALL Bucureşti
25. Perianu, T. (1997), *Boli infecțioase ale animalelor,* Viroze, Editura Fundației Chemarea, Iaşi
26. Pesavento, P.A., Mac Lachlan, N.I., Dillard-Telm, L., Grant, C.K., Hurley, K.F. (2004), *Vet. Pathol.,* 41(3), 257
27. Peshev, R., Christova, L. (2003), *Vet. Res. Commun.,* 27(6), 433
28. Plassiart, G., Guelfi, I.F., Ganiere, I.P., Wang, B., Andre-Fontaine, G., Wyers, M. (1992), *J. Vet. Med.,* 39, 443
29. Radostitis, O.M., Gay, C.C., Blood, D.C., Hinchcliff, K.W. (2000), *Veterinary medicine,* 9th edition, W.B. Saunders Company Ltd, London
30. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Ed. Academic Press, Cluj-Napoca
31. Reynolds, D.L. (1997), *Enteric disease complex,* iIn: *Diseases of poultry*, Calnek, B.W., 10th edition, Iowa State University Press, Ames, Iowa
32. Schirremeier, N., Granzow, H., Bergmann, H., Schlüter, H. (1990), *Monatsheft Vet. Med.,* 45(6), 193
33. Timoney, F.I., Gillespie, I.H., Scott, F.W., Barlough, E.I. (1988), *Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Diseases of Domestic animals,* eight edition, Cornel University Press, Ithaca and London
34. Tunon, M.I., Sanchez-Compos, S., Garcia-Fereras, I., Alvarez, M., Iorquera, F., Gonzales-Gallego, I. (2003), *I. Lab. Clin. Med.,* 141(4), 272
35. Turcu, D., Bărboi, G., Gheorghe Lenuța. (1998), *Studii şi cercetări de Med. Vet., 6*, 117
36. Turcu, D., Bărboi, G., Gheorghe Lenuța. (1999), *Rev. Rom. de Med. Vet.,* 9, 1, 69
37. Turcu, D., Bărboi, Gh., Bucur, E. (1994), *Studii şi cercetări de Med. Vet.,* 2, 49

38. Van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C. M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M. (1999), *Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses Virology Division*, International Union of Microbiological Societies
39. Vasiu, C. (2003), *Viroze şi boli prionice la animale,* Ed. Nereamia Napocae Cluj-Napoca
40. Veda, K., Park, I.H., Ochiai, K., Itakura, C. (1992), *J. Vet. Res.,* 40, 133
41. White, P.I., Norman, R.A., Hudson, P.I. (2002), *Epidemiol. Infect.,* 129(3), 665
42. *** (1990), La maladie hémorragique virale du lapin en Europe, *Bull. Des G.T.V.,* 90, 5, 47
43. *** (2004), *Manual at Diagnostic Testes and Vaccines for Terrestrial Animlas*, part 2, www. oie.int/eng/norms/manual/A
44. ***http://www.oie.int/eng/normes/mcode/A_summary.htm (accesat 15.11.2004)

Cap. 17 Boli produse de virusuri din fam. Coronaviridae

R. Moga Mânzat, P. Ştiube

Noţiuni generale privind virusurile din fam. *Coronaviridae*

R. Moga Mânzat

Familia Coronaviridae *include virusuri ARN anvelopate, de formă sferică, renală sau pleomorfe, cu simetrie helicoidală, având dimensiuni de 120-160 nm. La suprafaţa peplosului sunt dispuse radial (de unde denumirea de* ***Corona****) numeroase emergenţe butonate. Genomul constă într-o singură moleculă lineară de ARN, monocatenar, de sens pozitiv, care la genul Coronavirus are 37-32 Kb, fiind cel mai mare ARN viral cunoscut.*

Coronavirusurile sunt foarte răspândite în natură, producând, la om şi animale, afecţiuni dintre cele mai diverse, cu simptomatologie variată la animale: digestivă, respiratorie, nervoasă, unele foarte grave, cu implicaţii economice deosebite, iar altele uşoare sau chiar neexprimate clinic.

Fam. Coronaviridae cuprinde numai două genuri: ***Coronavirus*** *şi* ***Torovirus****. Principalele boli infecţioase produse de coronaviride au ca agenţi etiologici virusurile din genul Coronavirus.*

Clasificarea coronaviridelor şi speciile de animale pe care le infectează în mod obişnuit sunt redate în tabelul 1, în care bolile specifice bine conturate nosologic, sunt înscrise cu caractere italice boldate. Numai acestea din urmă vor fi tratate mai pe larg în prezentul capitol, după protocolul cunoscut. În cazul celorlalte virusuri, este vorba doar de infecţii, de cele mai multe ori digestive, cu exprimare clinică mai mult sau mai puţin evidentă, încă insuficient studiate şi conturate, din care cauză sunt, deocamdată, numai amintite în tabelul de mai jos.

Tabelul 1

Clasificarea virusurilor din fam. *Coronaviridae* şi implicaţiile lor patologice

Familia	Genul	Specia/Tipul de virus	Speciile sensibile	Implicaţiile patologice (boală, infecţie)
Coronaviridae	*Coronavirus*	*Avian infectoius bronchitis virus* (virusul bronşitei infecţioase aviare)	găină, fazan	***bronşita infecţioasă aviară***
		Canine coronavirus (coronavirusul canin)	canide	enterita cu coronavirus
		Feline infectious peritontis virus (virusul peritonitei infecţioase feline)	feline	***peritonita infecţioasă a felinelor***
		Porcine transmissible gastroenteritis virus (virusul gastroenteritei transmisibile a porcului)	porcine	***gastroenterita transmisibilă a porcului (GET)***
		*Porcine respiratory virus**)* (coronavirusul respirator porcin – CVRP)	porcine	***coronaviroza respiratorie porcină***
		Porcine hemagglutinating encephalomyelitis vius (virusul hemaglutinant al encefalomielitei porcine)	porcine	***encefalomielita cu virus hemaglutinant***
		Porcine epidemic diarrhea virus (virusul diareei epidemice porcine)	porcine	***diareea epidemică a porcului (DEP)***

Tabelul 1 (continuare ...)

Familia	Genul	Specia/Tipul de virus	Speciile sensibile	Implicaţiile patologice (boală, infecţie)
		Bovine coronavirus (coronavirusul bovin)	bovine	enterită cu coronavirus la viţei
		Turkey coronavirus (coronavirusul curcilor)	curci	***enterita transmisibilă a curcilor boala crestei albastre***
		Rat coronavirus (coronavirusul şobolanilor)	şobolani, şoareci	infecţii digestive
		Human coronavirus (coronavirusul uman)	om	
	Torovirus	*Breda virus* (torovirusul bovin)	bovine	infecţii inaparente sau enterite discrete
		Berne virus (torovirusul ecvin)	ecvine	
		Porcine torovirus	porcine	
		Human torovirus	om	

*) tulpinile izolate din infecţiile respiratorii acute de la porcine nu sunt diferenţiabile antigenic de tulpinile încadrate în taxonul (specia) de virus numit *Transmissible gastroenteritis virus*

17.1. GASTROENTERITA TRANSMISIBILĂ A PORCULUI

(Gastroenterita Infectiosa Suum – lat.; *Transmissible Gastroenteritis* - engl.*; Transmissible Gastroenteritis des Schweinees* – germ.; *Gastroentérite Transmissible du Porc* - fr.*)*

R. Moga Mânzat

Gastroenterita transmisibilă (GET) este o boală infecţioasă virotică foarte contagioasă, care afectează porcinele de toate vârstele, producând mari pierderi prin mortalitate, în special la purceii sugari, în primele 10-15 zile de viaţă, care manifestă simptome acute de gastroenterită.

Istoric

În anul 1946, **Doyle** şi **Hatchings** au descris pentru prima dată o boală de natură virotică la porcine, în SUA, sub numele de **gastroenterita transmisibilă a porcinelor**. Multă vreme această boală a circulat în literatură şi sub denumirea de **gastroenterita virotică a purceilor**, dar nici una dintre aceste două denumiri nu sugerează o caracteristică particulară a bolii descrisă de **Doyle** şi **Hatchings**, deoarece aceasta nu este nici singura gastroenterită virotică şi nici singura gastroenterită transmisibilă a porcului. Totuşi, denumirea dată de primii autori care au descris-o s-a păstrat în literatură, în timp ce o altă gastroenterită virotică a porcului descrisă ulterior, extrem de asemănătoare anatomoclinic, produsă tot de un coronavirus dar diferit antigenic, a primit denumirea de **diareea epizootică** sau **diareea epidemică a porcului (DEP).**

O altă gastroenterită virotică a porcului, asemănătoare, a fost descrisă în Ungaria, de **Szent Ivanyi** în 1964.

Fiind o boală deosebit de gravă, un foarte mare număr de studii au fost dedicate GET în toată lumea, contribuţia cercetătorilor români în acest domeniu fiind notabilă (7, 14, 32, 37, 40, 48).

Răspândire şi importanţă economică

De-a lungul celei de a doua jumătăţi a secolului trecut, GET a fost diagnosticată în aproape toate ţările în care se practică creşterea porcilor, dar în mod deosebit în ţările în care creşterea intensivă a porcului reprezintă un sector important al economiei naţionale.

Frecvenţa focarelor şi gravitatea lor variază însă foarte mult în timp şi spaţiu. Aceasta depinde de virulenţa tipurilor de virus GET care evoluează în teritoriu şi de starea de receptivitate a efectivelor.

Răspândirea actuală a GET este dificil de evaluat, deoarece, aşa după cum remarcă Saif şi Wesley (43) pe baza unor studii făcute în diverse ţări din Europa, aproape toate efectivele testate serologic au relevat, în anumite proporţii, reagenţi seropozitivi, dar nu în toate cazurile aceştia erau specifici faţă de virusul GET. În multe cazuri aceştia se datorau infecţiei cu o variantă a virusului GET, similară antigenic dar având tropism pentru aparatul respirator.

Pierderile economice produse de GET pot fi deosebit de mari, în special în focarele noi de boală, în marile complexe şi dacă apariţia bolii

într-un teritoriu coincide cu vârful sezonului de fătări, în care caz purceii cu vârstă de până la 10 zile se îmbolnăvesc şi mor aproape în totalitate. Purceii care se îmbolnăvesc dar nu mor, înregistrează pierderi în greutate şi sunt predispuşi la diverse infecţii digestive bacteriene sau micotice (48).

Alte pierderi se datorează perturbaţiilor în fluxul tehnologic şi măsurilor restrictive impuse de carantină.

În focarele vechi de boală, în formele cu circuit închis, evoluţia se temperează progresiv şi pierderile se reduc considerabil. De asemenea, în efectivele în care nu există nou-născuţi, evoluţia bolii este mult mai ştearsă, astfel încât poate fi chiar trecută cu vederea sau poate fi confundată cu alte cauze care produc tulburări digestive la porcine.

Etiologie

Agentul etiologic al GET este un ribovirus din fam. *Coronaviridae*, genul *Coronavirus*, în care este încadrat alături de alte coronaviusuri patogene pentru porcine, dar de care se deosebeşte antigenic şi prin implicaţiile patologice (tabelul 1).

Este un virus sferic sau pleomorf, cu diametrul de 60-160 nm, anvelopat, prevăzut cu un număr de emergenţe măciucate de 12-24 nm lungime, egal distribuite radiar, ca o coroană.

Nucleocapsida este filamentoasă, de 9-13 nm diametru. Genomul este constituit dintr-o singură moleculă lineară de ARN monocatenar, de sens pozitiv. Se multiplică în citoplasma celulelor parazitate, unde poate fi depistat prin IF după primele 4-5 ore de la infecţie (43).

În VGET au fost identificate 4 proteine structurale, majore, cu proprietăţi antigenice: o glicoproteină de suprafaţă (în special), două proteine membranale şi o proteină nucleocapsidală. Totuşi, în cadrul speciei/tipului *Transmissible gastroenteritis virus* nu au putut fi evidenţiate la tulpinile studiate, diferenţe care sunt suficient de mari pentru a justifica subdivizarea virusului în mai multe subtipuri sau variante antigenice. În consecinţă, poate fi considerat ca unic din punct de vedere antigenic pentru nevoile practicii de diagnostic şi imunoprofilaxie (6).

Există însă unele înrudiri antigenice cu alte coronavirusuri din alte specii, cum este virusul enteritei coronavirale canine, virusul peritonitei, cu alte coronavirusuri, dar nu dintre cele care se izolează de la porcine, din diverse afecţiuni, ci cu coronavirusuri izolabile de la câine, pisică sau om.

Cu toate că posibilitatea cultivării virusului GET pe culturi de celule renale de purcel a fost demonstrată de Lee, încă din 1956, metoda nu a prea fost folosită în laboratoare, deoarece tulpinile izolate din teren nu produceau efect citopatic. Abia după ce Harada şi col. în 1963, au demonstrat că există şi tulpini de VGTP care produc efect citopatic, metoda a fost reconsiderată, dovedindu-se utilă în special în producerea de antigene pentru reacţiile serologice efectuate cu astfel de tulpini, standardizate. Ulterior, a fost demonstrată şi posibilitatea cultivării VGTP pe culturi de celule renale de câine, celule testiculare sau tiroidiene de porc, pe culturi de ţesuturi epiteliale-mucoasa tubului digestiv-de porc şi chiar pe ouă embrionate. De asemenea, s-a demonstrat că tulpinile din teren pot să dobândească proprietatea de a produce efect citopatic, după mai multe pasaje pe culturi celulare. În paralel, în decursul pasajelor scade treptat patogenitatea tulpinii, până la completa atenuare.

Virusul GET are o rezistenţă destul de scăzută la acţiunea factorilor fizici şi chimici. În celulele epiteliului intestinal expus la temperatura de 56º C virusul este distrus în 45 minute, iar la temperatura camerei, în cel mult 10 zile. În schimb, rămâne viabil timp de 3 luni la temperatura frigiderului şi 6 luni până la 1,5 ani la –18-20ºC (31).

Lumina solară directă îl distruge în cel mult 6 ore. Dintre substanţele dezinfectante, este mai sensibil la hidroxidul de sodiu şi mai puţin la formol şi fenol.

Caractere epidemiologice

Multă vreme s-a crezut că singura specie receptivă la infecţia naturală cu virusul GET este porcul domestic. Se pare, însă, că boala clinică o face doar porcul, dar infecţii subclinice sau foarte uşoare fac şi alte specii. Mai mulţi autori citaţi de Bohl (5) au raportat că au izolat VGET din fecale de la câini, pisici şi vulpi, în timp ce Cartwright şi Lucas, citaţi de acelaşi autor, consideră că a putut face legătura între

prezența și dinamica titrurilor de anticorpi și evoluția unor enterite la câini, similare cu cele de la porc. Chiar dacă importanța patologică a infecției cu VGET la carnivore este minimă, importanța epidemiologică nu este neglijabilă, prin rolul pe care acestea l-ar putea avea în difuzarea infecției, ca vectori activi.

Când apare pentru prima dată într-un efectiv, porcinele de toate vârstele sunt la fel de receptive la infecție, însă gravitatea evoluției bolii este invers proporțională cu vârsta. Purceii de 1-2 săptămâni fac formele cele mai grave de boală, mortale în proporție de 80-100% din cazuri. Purceii de 3-4 săptămâni, deși fac forme clinice destul de drastice, se remit în proporție ridicată, iar porcii adulți fac forme ușoare de boală, frecvent inaparente.

Rata mare a mortalității la purceii foarte tineri ar putea fi explicată prin „turnover-ul" lent al enterocitelor la această vârstă (7-12 zile), comparativ cu numai 2-4 zile la animalele adulte.

Starea de întreținere nu pare să influențeze receptivitatea porcinelor față de GET.

Sursa de infecție primară și cea mai importantă o constituie porcii bolnavi, care elimină virusul prin toate secrețiile și excrețiile, precum și porcii recent trecuți prin boală, care continuă să elimine virusul prin fecale timp de 5-8 săptămâni. După Manninger și Mészaroș (29) porcinele ar trebui considerate ca eliminatoare de virus timp de 3 luni după trecerea prin boală. După alte observații acest interval este chiar mai lung.

La porcinele sacrificate în primele zile după trecerea prin boală, VGET poate fi depistat în limfonoduri și în măduva osoasă.

GET se poate transmite cu ușurință și prin intermediul surselor secundare de infecție, ca: autovehicule, vizitatori, furaje etc. în special în sezonul friguros, când persistența virusului în mediul ambiant este mai îndelungată.

Câinii, vulpile și alte carnasiere care au consumat organe infectate, elimină virusul prin fecale timp de 7-15 zile, contribuind astfel la difuzarea virusului în mediu ambiant. În SUA, un rol asemănător este atribuit și graurilor.

Calea de infecție cea mai severă și mai frecventă este calea digestivă, dar este posibilă și calea respiratorie, în special la purcei.

Dinamica epidemică a bolii prezintă unele particularități notabile. Prezintă o sezonicitate destul de pronunțată, apărând obișnuit de toamna până primăvara, după câteva zile de la achiziționarea unui nou lot de animale, sau după câteva zile, după ce în fermă au intrat vehicule sau vizitatori care au fost anterior în alte ferme infectate.

Evoluția GET este de tip epidemic, având mare putere de difuzare în cadrul focarului, caracter staționar în efectivele cu circuit deschis - cu intrări permanente de animale, cum sunt îngrășătoriile și fermele de tineret-și o pronunțată tendință de difuzare la distanță, prin intermediul surselor secundare de infecție.

După Manninger și Mészaroș (29), în efectivele cu circuit închis, datorită imunității destul de îndelungate care urmează trecerii prin boală (aproximativ 18 luni), epidemiile de GET se pot succeda după 2-3 ani. Pe baza observațiilor din ultimele două decenii din țara noastră, se poate afirma că aceste intervale pot fi cu mult mai mari.

Când apare într-un efectiv indemn, GET cuprinde tot efectivul în răstimp de aproximativ o săptămână. Primele cazuri se înregistrează de cele mai multe ori la grăsuni și scroafe. În următoarele zile boala apare la purcei (nu este regulă absolută), la care, spre deosebire de adulți, evoluția este foarte gravă, cu mortalitate de 90-100% la purceii de 1-10 zile, 30% la purceii de 10-15 zile și de 4% la cei de 25-30 zile.

În complexele de creștere industrială a porcului, în care halele și blocurile sunt, într-o anumită măsură, izolate funcțional unele față de altele, ca și în efectivele în care o parte din animale sunt nereceptive, ca urmare a unei treceri anterioare prin boală sau a vaccinării, difuzarea bolii în efectiv se face mai lent și durata epidemiei este mai lungă. Purceii născuți spre sfârșitul epidemiei, proveniți din scroafele care au trecut prin boală cu 2-3 săptămâni anterior, nu fac boala, fiind protejați prin imunitatea pasivă conferită de mame.

Focarul epidemic poate deveni staționar sau cu evoluție trenantă, în efectivele cu circuit deschis.

Dependent de statusul imunologic al efectivului și de virulența tulpinii infectante, GET poate evalua uneori benign sau atipic, rămânând

nediagnosticată, eventualele tulburări sau mortalități fiind puse pe seama altor cauze. Astfel de situații se întâlnesc, de exemplu, când GET reapare într-un efectiv după numai câteva luni, când scroafele sunt imune postinfecțios, iar purceii acestora dispun, în primele săptămâni de viață, de imunitate colostrală.

Patogeneză

Virusul ingerat traversează stomacul şi se multiplică în celulele epiteliale ale vilozităților intestinale, mai ales în jejun şi mai puțin în ileon sau duoden.

Celulele infectate, împreună cu virusul, se desprind şi cad în lumenul intestinal, apoi virusul replicat pătrunde în alte celule şi ciclul se repetă timp de aproximativ 24 de ore. În acest interval de timp se ajunge la o atrofie a vilozităților intestinale care cuprinde în întregime jejunul, parțial ileonul şi porțiunea posterioară a duodenului, dar nu şi în porțiunea anterioară a duodenului sau epiteliul care acoperă plăcile Peyer. Vilii apar mult scurtați, retractați, acoperiți cu celule cuboidale sau aplatizate. Celulele glandelor Lieberkühn nu sunt afectate. Acest aspect poate fi surprins chiar numai cu ajutorul unei lupe de mână (mai bine la o lupă binoculară), între 24 şi 48 de ore de la infecție. După acest interval începe refacerea celulelor epiteliale, inclusiv a vilozităților, care durează câteva zile. La un purcel normal, raportul între înălțimea vililor şi adâncimea criptelor intestinale este de 7:1. Între 24 şi 36 ore de la infecția cu virusul GET, acest raport devine 1:1. Aceste modificări morfologice determină tulburări în digestie şi absorbție (malabsorbție), pierderea de electroliți şi acumularea de lichide în lumenul intestinal, care devine destins de conținut, ceea ce determină declanşarea reflexelor de defecare şi vomitare.

Bacteriile ce se multiplică în chimul intestinal nedigerat pot să contribuie la alterarea funcției digestive a intestinului subțire.

Tabloul clinic

Perioada de incubație este de 16-24 ore la purceii sub vârsta de două săptămâni şi 1-4 zile la purceii mai mari şi la adulți.

La purceii sugari, sub vârsta de 10 zile, primul simptom care apare este vomitarea, după care - sau concomitent cu care – se instalează o diaree profuză, cu fecale de culoare gălbuie sau cenuşie, urât mirositoare.

Purceii bolnavi se deshidratează, slăbesc rapid şi mor în răstimp de 2-5 zile.

Temperatura poate fi în limite normale sau sub limitele normale.

La această categorie de vârstă, mortalitatea se apropie de 100% sau este chiar 100%.

La purceii mai mari se constată abatere, diaree fetidă, uneori vomitări şi slăbire rapidă. Majoritatea purceilor se vindecă însă (în proporție invers proporțională cu vârsta) în răstimp de până la o săptămână, dar rămân în urmă cu dezvoltarea.

La porcii adulți boala evoluează de obicei asimptomatic sau cu simptome discrete. O parte din porci pot prezenta diaree profuză, urât mirositoare, abatere, anorexie, slăbire, incoordonări în mers şi, uneori, vomitări.

La scroafele lactante evoluția poate să fie gravă, cu febră, agalaxie, inapetență, vomitări şi diaree.

La animalele adulte cazurile mortale sunt rare.

Tabloul morfopatologic

Cadavrele purceilor cu GET sunt deshidratate, slăbite, cu pielea încrețită, fără luciu, cu tentă cenuşie.

Leziunile interne sunt limitate de obicei la tubul digestiv. Stomacul este plin cu lapte coagulat, nedigerat, având adesea mucoasa congestionată şi tumefiată, mai ales în zona fundică. Intestinul subțire este destins de un conținut fluid de culoare gălbuie, urât mirositor, care conține coaguli de lapte nedigerat. Peretele intestinului subțire are o transparență crescută şi este hiperemiat. La unii purcei se pot constata inflamația catarală şi hemoragii punctiforme pe mucoasa gastrointestinală. Vasele mezenterice sunt ectaziate iar limfonodurile mezenterice sunt tumefiate şi congestionate.

Rinichii pot prezenta congestie, hemoragii în corticală şi depozite de urați.

La examenul histologic, modificările cele mai semnificative se găsesc în jejun, ileon şi porțiunea posterioară a duodenului. Se pot observa modificări alterative, până la necroza celulelor epiteliale ale vilozităților, care

dobândesc formă cubică sau aplatizată, nuclei picnotici şi vacuole intracitoplasmatice. Desprinderea lor de pe vilozitățile intestinale duce la scurtarea acestora. În schimb, stroma vilozităților apare edemațiată, cu proliferări histiocitare.

Diagnostic

În cursul unei epidemii de GET a cărei prezență în zonă este deja stabilită şi cunoscută, diagnosticul poate fi stabilit de regulă numai pe baza caracterelor epidemiologice, coroborate cu manifestările clinice şi tabloul morfopatologic.

În efectivele în care nu există toate structurile de vârstă, în efectivele în care GET a mai evoluat nu cu mult timp în urmă sau în care se practică vaccinarea, evoluția bolii îmbrăcând o alură endemică, trenantă, numai diagnosticul de laborator poate furniza un rezultat edificator, cert.

Un examen simplu, uşor de efectuat în laborator, dar şi în condiții de teren, a fost recomandat de Hooper şi Haelterman în 1966. Acesta constă în evidențierea vililor intestinali cu ajutorul unei lupe binoculare sau chiar a unei lupe simple, portabile, pe o porțiune de jejun în prealabil spălat la un jet lin de apă, imersionată apoi în apă de robinet într-un vas Petri. Scurtarea (atrofia) drastică a vililor pe toată întinderea jejunului, aşa cum s-a menționat la patogeneză, pledează pentru GET şi poate exclude colibaciloza, dizenteria anaerobă, gastroenterita hemoragico-necrotică şi alte infecții digestive bacteriene ale porcinelor (deşi nu în toate cazurile), dar nu exclude infecția cu rotavirusuri şi mai ales nu exclude diareea epidemică porcină produsă de un alt coronavirus (*Porcine epidemic diarrhea virus*), diferit antigenic, şi nici coccidioza.

Examenul la lupă pentru prezența vililor trebuie făcut pe purcei în vârstă de până la 10 zile, aflați la 1-3 zile după infecție. Mai târziu ,interpretarea rezultatelor este dificilă din cauza refacerii vilozităților.

Un diagnostic de certitudine se poate pune în laborator, printr-un examen care să releve:

- prezența antigenului viral (VGET);
- prezența unui virus cu aspect electronomicroscopic specific VGET;
- prezența acidului nucleic viral (VGET);
- posibilitatea izolării virusului pe culturi celulare şi identificarea lui printr-un test de specificitate pentru VGET;
- prezența anticorpilor specifici la animalele trecute prin boală, cu mențiunea că testele serologice nu disting între anticorpii antiGET şi anticorpii contra coronavirusului respirator porcin.

Evidențierea antigenului viral direct în celulele mucoasei intestinale este probabil cea mai larg utilizată metodă de diagnostic a GET. Aceasta se poate face prin *imunofluorescență directă* (cu ser specific marcat) sau prin *testul de imunoperoxidază*. Materialul patologic este reprezentat de un raclat de mucoasă jejunală recoltată de la purcei sacrificați în acest scop, în stadiul de debut a diareei (43) sau pe secțiuni intestinale făcute la creostat (55). Erori de diagnostic prin IF pot apare dacă reagentul (serul marcat) este policlonal, provenind de la purcei seropozitivi şi față de alte viroze intestinale porcine (Rota, ECSO, DEP) sau față de coronavirusul porcin respirator.

Un test ELISA dublu sandwich, cu ser monoclonal sau policlonal, pentru detectarea virusului în celulele intestinale, în conținutul intestinal sau în fecale, a permis o mai mare extindere în ultima vreme (55).

Evidențierea virusului direct în materialul patologic cu ajutorul *microscopului electronic* este posibilă dar, având în vedere asemănarea lui morfologică cu virusul DEP şi cu CVRP, pentru diferențierea de acestea se recomandă imunoelectromicroscopia.

Evidențierea genomului viral reprezintă o metodă mai modernă de diagnostic, foarte specifică dar, fiind mai pretențioasă sub raportul dotării, această metodă nu s-a extins încă în practica curentă de diagnostic. Metoda permite recunoaşterea certă a secvențelor genomice specifice VGET aflat direct în probele de fecale, în țesuturi sau în culturi infectate.

Izolarea şi identificarea virusului este, la ora actuală, o metodă larg utilizată în diagnosticul de laborator al GET.

Izolarea VGET se poate face pe culturi celulare de glande tiroide, salivare sau testiculare porcine. Dezavantajul metodei constă în faptul că prezența virusului în cultură nu este evidentă în toate cazurile de la primul sau primele pasaje,

efectul citopatic apărând, de multe ori, numai după mai multe pasaje. Efectul citopatic are unele caractere particulare pe unele tipuri de culturi celulare, dar pentru identificarea certă a virusului este nevoie, totuşi, de o reacţie specifică. Aceasta poate fi reacţia de seroneutralizare pe culturi celulare, IF directă cu anticorpi monoclonali sau imunoelectromicroscopia.

Diagnosticul serologic este, probabil, cel mai la îndemână pentru laboratoarele de diagnostic a bolii şi, din această cauză, este şi metoda la care se recurge cel mai frecvent. Are însă inconvenientul că rezultatul furnizat este întotdeauna retrospectiv, în sensul că un animal infectat cu VGET poate fi diagnosticat serologic numai după 2-3 săptămâni de la infecţie. Anticorpii neutralizanţi apar în sânge după 8-10 zile postinfecţios, ating un titru maxim după 21 zile şi se pot menţine, la titruri descrecânde, până la 18 luni. Din această cauză serodiagnosticul nu se pretează pentru diagnosticarea unui focar foarte recent de GET (apărut de câteva zile) şi nici pentru diagnosticul bolii la purceii sugari, în primele săptămâni de viaţă, care încă nu au avut timp să se pozitiveze serologic dar, în schimb, pot să posede o imunitate pasivă, dobândită pe cale colostrală.

Evidenţierea anticorpilor se face, cel mai adesea, prin reacţia de virus neutralizare (VN), cu tulpini standard bine adaptate la un tip de culturi celulare, pe care produce şi efect citopatic (EC). Existenţa anticorpilor în sângele cercetat inhibă apariţia EC, ca urmare a neutralizării virusului. Probele de sânge se recoltează de la purcei în vârstă de peste două luni, pentru a evita depistarea unei eventuale imunităţi pasive, ca urmare a infecţiei mai vechi suferite de ascendenţi.

Cu rezultate la fel de bune se poate folosi, în locul testului de VN, testul ELISA, ambele fiind capabile să distingă între anticorpii specifici contra VGET şi VDEP, dar numai ELISA distinge între infecţiile cu VGET şi coronavirusul respirator porcin (CVRP). IF, hemaglutinarea pasivă şi alte teste sunt mai puţin folosite.

Un test foarte simplu şi foarte concludent, mult folosit în trecut, dar la care se mai recurge şi astăzi în anumite circumstanţe (55), îl reprezintă bioproba pe purcei sugari în vârstă de până la 7 zile. Ca material patologic se foloseşte supernatantul unui triturat de mucoasă intestinală, trecut printr-un filtru bacteriologic, care se va administra purceilor per os. Simptomele caracteristice apar după numai 24-48 ore. Testul este foarte sensibil dar nu îndeajuns de specific, pentru că şi virusul DEP şi chiar rotavirusurile pot reproduce în acest fel boala.

Tratament

Un tratament etiologic, cu aplicabilitate practică, nu a fost încă pus la punct.

Unele rezultate au fost obţinute cu substanţe antivirale, ca isathiazona şi amantadina, sau cu α interferon uman (Potopalsky 1983, Dimitrov 1982 şi Cummins 1995, citaţi de Barbara Straw şi col. - 43) dar eficienţa economică a unor asemenea metode este greu de demonstrat.

Prin administrarea pe cale orală a unor antibiotice active în special faţă de flora microbiană Gram negativă, sau a unor chimioterapice, se poate obţine o oarecare reducere a mortalităţii, mai ales la purceii mai mari de două săptămâni, la care şi aşa mortalitatea nu este prea ridicată, prin combaterea florei bacteriene oportuniste, cu referire specială la *E. coli*.

De mare importanţă este ca, pe durata epidemiei să li se asigure purceilor un mediu ambiant favorabil, uscat şi cald (30-34˚C), cu apă la discreţie.

Administrarea parenterală de electroliţi şi lichide nutritive reduce mortalitatea dar ridică problema rentabilităţii operaţiunii.

Serul sau sângele de convalescent, recomandat de unii şi utilizat pe scară largă la un moment dat, inclusiv în ţara noastră, pare lipsit de eficacitate după observaţiile altor autori, inclusiv după observaţiile noastre (35) chiar şi atunci când este administrat de 2-4 ori pe zi, pe cale orală, la purceii sugari. Diagnosticul diferenţial al GET, în afară de virozele deja menţionate (DEP, Rotaviroza, CVRP, encefalomielita cu virus hemaglutinant, ş.a.) mai trebuie să aibă în vedere: colibaciloza, dizenteria anaerobă, dizenteria porcului (spirochetică), salmoneloza, coccidioza şi gastroenteritele neinfecţioase, cauzate de diverse deficienţe alimentare.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia GET trebuie să se axeze, în principal, pe măsuri generale, care vizează evitarea introducerii virusului în crescătorie, prin intermediul surselor de infecţie primare sau secundare (animale convalescente, carnasiere, păsări, vehicule, vizitatori etc.).

Practica a demonstrat însă că acest lucru este destul de greu de realizat, GET fiind deosebit de contagioasă şi că boala a pătruns în multe ferme în care măsurile generale s-au aplicat dar, probabil, nu cu suficientă severitate. Pentru uşurinţa cu care difuzează uneori această boală, mai este denumită şi „boala vizitatorilor".

Evitarea introducerii de porcine infectate într-un efectiv, mai ales în cazul focarelor temperate, staţionare sau trenante, a căror existenţă ar putea fi nesesizată, importantă ar fi cunoaşterea statusului imunologic al tuturor efectivelor mai importante de porcine. Acest lucru se poate realiza printr-unul din testele menţionate la diagnostic.

Dacă într-un efectiv de porcine din care se intenţionează să se facă un transfer de animale, într-o altă fermă, s-au depistat reagenţi serologici, trebuie stabilit dacă în ferma respectivă mai circulă virusul sau nu. Acest lucru se stabileşte prin repetarea examenului serologic după o lună, la animalele (individualizate) găsite negative. Dacă la acest al doilea examen serologic se obţin reacţii serologice noi, se deduce că virusul GET mai circulă în efectiv, ceea ce impune menţinerea restricţiilor privind transferul animalelor din ferma respectivă.

Până la cunoaşterea situaţiei fiecărei ferme în parte, sub raportul prezenţei VGET, ceea ce ar permite întocmirea unor adevărate „hărţi epidemiologice", se aplică interdicţia achiziţionării de porcine din efective în care GET a fost diagnosticată cu mai puţin de 12 luni în urmă. Chiar şi aşa, animalele nou-achiziţionate se ţin sub supraveghere în carantină profilactică timp de cel puţin două săptămâni. Orice suspiciune va fi supusă examenelor de laborator pentru confirmare.

Imunoprofilaxie

Având în vedere dificultatea ţinerii sub control a GET numai prin măsuri generale, foarte numeroase cercetări au fost direcţionate, în toată lumea, în scopul perfectării unor produse imunobiologice eficace. Cercetările au fost stimulate de observaţia că porcinele trecute prin boală dobândesc o imunitate solidă şi de durată, iar progenii acestora sunt de asemenea protejaţi pentru primele săptămâni de viaţă. Totuşi, vaccinurile preparate prin metode clasice, chiar dacă au dat unele rezultate şi au fost aplicate în practică, acestea nu au fost la nivelul aşteptărilor.

Cauzele care au determinat limitarea rezultatelor obţinute în imunoprofilaxia GET au fost elucidate în mare parte şi rezultă din următoarele observaţii:

- Anticorpii din sânge, dobândiţi activ sau pasiv, nu asigură protecţie faţă de infecţia digestivă cu virus GET; între titrul anticorpilor serici şi nivelul rezistenţei faţă de infecţie există o foarte slabă corelaţie. O asemenea corelaţie s-ar putea stabili numai între nivelul IgA din sânge (probabil provenită tot din intestin) şi gradul de rezistenţă faţă de infecţia de control (25).
- Protecţia faţă de virusul GET trebuie asigurată prin neutralizarea virusului infectant în intestin.
- Protecţia tubului digestiv se poate realiza în două feluri:
  1. ca urmare a unei infecţii anterioare orale cu un virus viu care stimulează producţia de IgA secretorie de către celulele limfoide din lamina propria şi imunitatea celulară şi,
  2. prin administrarea repetată, la intervale scurte de timp, de lapte sau colostru care conţine IgA secretorie specifică (ceea ce se realizează prin supt).
- Administrarea parenterală de vaccinuri constituite din germeni vii şi atenuaţi sau inactivaţi nu determină inducerea unei protecţii satisfăcătoare la nivelul intestinului, deşi induc pozitivare serologică. Acest deziderat se poate realiza însă cu deplin succes prin infecţii făcute tot pe cale orală. Dar în acest scop tulpinile atenuate nu pot substitui tulpinile sălbatice cu rezultate la fel de bune, deoarece acestea din urmă conţin o fracţiune antigenică imunogenă de care este lipsit virusul de cultură.
- Administrarea orală la purcei de ser imun (de convalescent) nu are rezultate la fel de bune ca suptul laptelui imun, deoarece imunoglobulinele serice, spre deosebire de IgA

secretorie din lapte, nu sunt rezistente la acţiunea enzimelor proteolitice digestive.

- Producţia de IgA secretorie de către mamela scroafei este intens stimulată numai dacă infecţia scroafei s-a făcut pe cale orală. Administrarea i.v. sau i.m. a virusului nu are acelaşi rezultat.

Analizând toate aceste observaţii se poate înţelege de ce eficacitatea imunoprofilactică a vaccinurilor preparate şi utilizate după procedeul clasic are rezultate şi perspective limitate.

Singura metodă care asigură o protecţie totală purceilor sugari faţă de GET o reprezintă administrarea per os, la scroafele gestante, cu cel puţin 2-3 săptămâni înainte de fătare, a virusului GET neatenuat. Ca sursă de virus se utilizează de regulă o suspensie de mucoasă intestinală şi conţinut intestinal recoltat de la purcei sugari, care au murit recent din cauza GET. Această metodă are însă câteva neajunsuri importante. Între acestea, faptul că implică riscul exacerbării virulenţei virusului şi a creării unui mediu intens contaminat, care sporeşte posibilităţile difuzării virusului în afara focarului. Un alt neajuns ar fi că această metodă de imunizare, care nu este altceva decât o infecţie dirijată, nu va produce efecte într-un focar nou de boală decât după 2-3 săptămâni de la declanşare, atunci când primele scroafe virulizate vor veni la fătare, majoritatea pierderilor fiind înregistrate tocmai în acest interval. Utilitatea aplicării metodei în unele ferme încă necontaminate, dar ameninţate iminent de infecţie, ridică mari semne de întrebare şi trebuie apreciată diferenţiat, în funcţie de numeroşii factori implicaţi dar, în general, este nerecomandabilă.

Date fiind toate cele de mai sus, specialiştii de pretutindeni s-au rezumat să îşi fixeze ca obiective realizarea unor produse imunobiologice care, chiar dacă nu pot induce o protecţie totală contra virusului GET, să inducă totuşi o stare de rezistenţă superioară celei naturale, care să limiteze cât mai mult cu putinţă pierderile, în caz de apariţie a bolii.

În acest scop, în ţara noastră se prepară două vaccinuri inactivate:

- un vaccin inactivat, numit **Suiget,** constituit dintr-o tulpină de virus GET (P 73), replicată pe culturi celulare inactivată cu saponină şi adsorbită pe gel de hidroxid de aluminiu şi
- un vaccin numit **Gastroenterovacol**, constituit dintr-o suspensie inactivată şi liofilizată de virus GET, propagat pe culturi celulare, însoţit de un diluant adjuvantat.

Ambele se recomandă la scroafele gestante, în două reprize la interval de 3 săptămâni, ultima inoculare fiind făcută cu 20-21 zile înainte de data probabilă a fătării.

În timp ce vaccinul Gastroenterovacol se contraindică în prevenţia de necesitate, vaccinul Suiget este recomandat de producători atât pentru prevenţie cât şi pentru combaterea GET.

Cu toată valoarea limitată pe care vaccinurile inactivate o pot avea în protejarea nou-născuţilor, asemenea vaccinuri se produc şi se folosesc şi în alte ţări, deoarece alte metode imunoprofilactice mai eficace, deocamdată nu au fost puse la punct. Administrarea direct la purceii nou-născuţi, pe cale orală, a unor tulpini atenuate de VGET, cu scopul de a induce o protecţie timpurie fie prin interferenţă, fie prin stimularea unei imunităţi locale, nu s-au soldat cu rezultatele scontate (43). Şi mai slabe au fost rezultatele în cazul administrării orale de antigene inactivate. Nici încercările de a crea un vaccin eficace, administrabil direct purceilor nou-născuţi, preparat dintr-o tulpină de coronavirus respirator porcin, bazate pe observaţia că răspândirea acestui virus printre efectivele de porcine din Europa a avut drept consecinţă, restrângerea corespunzătoare a răspândirii VGET (45), nu a condus la obţinerea unui produs imunobiologic convenabil, deşi cele două virusuri sunt strâns înrudite antigenic şi pot imuniza încrucişat.

Rezultatele modeste obţinute în încercările de imunizare a scroafelor gestante cu ajutorul unor tulpini vaccinale vii şi atenuate, administrate oral sau intranazal, cu scopul de a induce o imunitate lactogenică în folosul progenilor, au fost explicate prin slaba capacitate de replicare a tulpinilor atenuate de VGET în mucoasa intestinală a scroafelor. Există o corelaţie între gradul de atenuare a unei tulpini de VGET, capacitatea sa de propagare în intestin şi nivelul imunităţii diatelice induse. Întrebarea care a rămas deocamdată fără răspuns este: cât de atenuată trebuie să fie o tulpină vaccinală de VGET, ca să producă un maximum de imunitate

cu un minimum de risc de exacerbare a virulenţei virusului, urmate de apariţia unor focare de boală artificial create?

Administrarea de vaccinuri constituite din tulpini atenuate de VGET pe cale i.m. la scroafe poate să reducă mortalitatea după infecţia de control, aproape la jumătate, comparativ cu un lot nevaccinat, dar nu poate să reducă şi morbiditatea. Explicaţia ar consta în faptul că în laptele scroafelor vaccinate pe această cale, parenterală, predomină imunoglobulinele din clasa IgG şi nu cele din clasa IgA, care conferă protecţie optimă (43).

O observaţie importantă pentru practică este aceea că scroafele care au suferit în trecut, chiar cu mult timp în urmă, o infecţie naturală cu VGET, răspund cu mult mai bine la vaccinare, ceea ce sporeşte utilitatea practică a imunoprofilaxiei în focarele staţionare de GET, de tip enzootic. Vaccinurile preparate după metode moderne, cu antigene subunitare sau recombinate, reprezintă o promisiune deocamdată fără rezonanţă în practică.

Din dorinţa de a reduce pierderile prin mortalitate la purcei, produse de VGET şi cunoscând că protecţia faţă de infecţia cu virusul GET a nou-născuţilor poate fi conferită numai prin neutralizarea locală a virusului, la nivelul intestinului, de către imunoglobulinele specifice, în perioada anilor 1970 s-a practicat pe scară destul de largă sacrificarea porcinelor adulte trecute prin boală pentru obţinerea de ser imun, care era apoi administrat per os la purceii iminent ameninţaţi din focarele active de boală. Din observaţiile noastre făcute în mai multe mari unităţi de creştere a porcilor din Banat, rezultatele au fost mai mult decât modeste. Este de presupus că principala cauză a insucceselor a constituit-o faptul că serul animalelor sacrificate conţinea predominant IgG care este nerezistentă la acţiunea enzimelor din intestinul purceilor. Dacă administrarea serului imun se face parenteral, rezultatele sunt practic nule. Cu alte cuvinte, nici seroprevenţia şi nici serotipia nu pot constitui mijloace fezabile în prevenirea şi combaterea GET.

Gastroenterita transmisibilă a porcului este o boală declarabilă şi carantinabilă, inclusă în lista B a OIE.

Pentru prevenirea difuzării bolii pe plan internaţional, Codul Zoo-Sanitar Internaţional a OIE prevede, pentru o ţară exportatoare, obligativitatea prezentării unui certificat internaţional care să ateste că porcinele exportate nu prezentau la îmbarcare simptome de GET, au fost negative la un test de diagnostic efectuat cu 30 zile înaintea îmbarcării şi că provin dintr-o crescătorie indemnă de GET în ultimele 12 luni.

În cazul confirmării diagnosticului de GET, măsurile care se iau au ca principal obiectiv evitarea difuzării bolii spre alte efective. Principalele măsuri vizează: izolarea funcţională a fermei (crescătoriei), intensificarea respectării regulilor de filtru sanitar, interzicerea introducerii sau scoaterii de porcine din fermă pe timpul carantinei, dezinfecţii curente cu sodă caustică sau alte substanţe active faţă de VGET. Carnea provenită din sacrificările de necesitate se dă în consum după sterilizare termică. Cadavrele se ard sau se îngroapă, gunoiul şi purinul se depozitează în condiţii prevăzute de normele igienice, în vederea autoepurării microbiene sau a dezinfecţiei.

Animalele bolnave se tratează simptomatic şi igienico-dietetic.

În scopul reducerii duratei epidemiei, cu aprobarea şi sub supravegherea forurilor tutelare sanitare veterinare se poate recurge la infecţia dirijată cu virus de cultură sau cu virus sălbatic a scroafelor sănătoase din efectivul îmbolnăvit, aflate în a treia lună de gestaţie. La animalele sănătoase din efectivele iminent ameninţate se recomandă vaccinarea.

Acţiunile sanitare veterinare curente se pot amâna, până la redresarea situaţiei.

Boala se consideră stinsă după 3 luni de la ultimul caz de moarte, vindecare sau tăiere din cauza GET şi efectuarea dezinfecţiei finale, cu excepţia efectivelor de reproducţie, la care se vor menţine interdicţiile privind transferul în efective indemne timp de un an de la ridicarea măsurilor de carantină.

17.2. CORONAVIROZA RESPIRATORIE PORCINĂ

(Porcine Respiratory Coronavirosis – engl.*)*

R. Moga Mânzat

Coronaviroza respiratorie porcină (CRP) este o entitate infecţioasă specifică porcului produsă de un virus înrudit antigenic cu VGET, cu manifestări clinice respiratorii sau fără manifestări clinice.

Virusul CRP a fost izolat pentru prima dată în anul 1984, de către Pensaert şi col. în Belgia (39) de la porci destinaţi exportului, care au fost găsiţi pozitivi la examenul serologic pentru GET, deşi efectivul din care proveneau nu a fost confruntat cu această boală şi nici nu a fost vaccinat contra GET. Aceleaşi observaţii au fost făcute câţiva ani mai târziu de Wesley şi col. (50) în SUA, iar Laude şi col. (28) sunt de părere chiar că virusul CRP este atât de răspândit în efectivele din Europa încât a putut determina restrângerea serioasă a frecvenţei focarelor de GET, ca urmare a înrudirii antigenice şi a imunităţii încrucişate pe care o conferă faţă de infecţia cu virusul GET.

Deocamdată nu se cunosc încă prea bine nici răspândirea acestei viroze în Europa şi în lume, nici implicaţiile patologice pe care le are şi nici amploarea pierderilor pe care le presupune, atât prin ea însăşi, ca infecţie primară, cât şi dacă se are în vedere rolul său probabil de agent etiologic iniţiator al unor pneumopatii cu participare secundară bacteriană.

Virusul CRP este încadrat taxonomic (45) ca o variantă a virusului GET, probabil o mutantă a acestuia, cu care este foarte asemănător din toate punctele de vedere, sunt strâns înrudite antigenic, cele două virusuri inducând anticorpi care neutralizează încrucişat ambele virusuri, la acelaşi titru (ceea ce însemnează că şi imunizează încrucişat simetric, în cazul infecţiilor naturale). Totuşi, cu ajutorul anticorpilor monoclonali au fost surprinse unele mici diferenţe la nivelul proteinei E_2 (46). Faţă de celelalte virusuri porcine din genul *Coronavirus* (virusul diareei epidemice şi virusul hemaglutinant al encefalomielitei porcine) nu prezintă înrudiri antigenice.

Ca şi VGET, se cultivă pe monostrat de celule renale de porc, pe care nu produce sau produce un slab EC la izolare, care se intensifică după mai multe pasaje în serie.

VCRP are afinitate pentru celulele epiteliale ale tractului respirator şi pentru macrofagele alveolare şi nu pentru epiteliul intestinal, din care cauză fecalele porcilor bolnavi, în mod obişnuit nu sunt infectante, difuzarea bolii în efectiv făcându-se prin aerosoli. Cu cât densitatea porcilor în adăposturi este mai mare, cu atât mai încărcaţi cu virus vor fi aerosolii, care pot vehicula virionii, antrenaţi de vânt sau de păsări până la distanţe de câţiva km, în alte crescătorii de porcine (Pensaert şi Cox citaţi de Barbara Straw - 43). Virusul este eliminat cu secreţiile bronşice, atât de porcii cu forme subclinice cât, mai ales, de porcii cu forme evolutive clinic, însă după infecţie, starea de purtător şi eliminator pare a fi relativ de scurtă durată, în general de 2-3 săptămâni.

Difuzarea CRP în cadrul unui efectiv sau de la un efectiv la altul nu este întotdeauna sesizată clinic. Investigaţiile serologice au arătat că, chiar şi atunci când evoluează subclinic, CRP este foarte difuzibilă, îmbrăcând fie un aspect staţionar, cu infectarea tineretului pe măsura epuizării imunităţii parenterale (de regulă după vârsta de 3 luni), fie un aspect trenant, cu incidenţă variabilă.

Toate studiile făcute până în prezent au relevat existenţa unei corelaţii între prevalenţa GET şi CRP, în sensul că o prevalenţă ridicată a GET se corelează cu prevalenţă scăzută a CRP şi invers (43) deşi, infecţia cu VCRP nu produce imunitate locală la nivelul intestinului, porcii trecuţi prin CRP fiind susceptibili la infecţia pe cale digestivă cu virus GET.

Ca şi alte viroze respiratorii, CRP prezintă o sezonicitate destul de pronunţată, fiind înregistrată în majoritatea cazurilor, de la sfârşitul toamnei până la începutul primăverii viitoare, frigul, alternările mari de temperatură şi umezeala fiind principalii factori meteorologici care favorizează apariţia şi evoluţia bolii. Între două sezoane friguroase virusul se poate menţine prin infecţii subclinice continue, pe purcei, pe

măsură ce se înţarcă şi se trec în halele de tineret sau în îngrăşătorii.

Dacă CRP va evolua asimptomatic, cu manifestări respiratorii moderate sau cu simptome respiratorii severe şi cu pierderi importante prin mortalitate, depinde de mai mulţi factori, printre care cei mai importanţi par a fi:

- virulenţa tulpinii infectante;
- intensitatea cu care acţionează factorii favorizanţi meteoclimatici şi de microclimat;
- statusul imunologic al efectivului, inclusiv sub raportul trecerii prin GET;
- existenţa în efectiv şi a altor viroze, cu acţiune concurentă.

Evoluţia concomitentă în efectiv a altor viroze respiratorii, ca influenţa, PRRS, Aujeszky sau circoviroza vor amplifica considerabil pierderile (46). De asemenea, infecţiile secundare bacteriene aleatorii este de aşteptat să agraveze boala. Nu a fost încă investigat prin metode de laborator rolul posibil de iniţiator al VCRP în apariţia şi evoluţia pleuropneumoniei porcului cu *Actinobacillus pleuropneumoniae*, dar există suficiente observaţii epidemiologice care pledează în acest sens, cel puţin în anumite circumstanţe.

VCRP pătruns pe cale respiratorie se multiplică iniţial în epiteliul tractului respirator, în alveole şi în macrofagele alveolare, pentru care are tropism, după care difuzează în sânge, în sistemul limfatic şi în organele parenchimatoase, dar numai foarte puţin se regăseşte în intestinul subţire, din care cauză fecalele sunt rareori virulente.

Exprimarea clinică a CRP poate să varieze de la o uşoară subfebrilitate cu polipnee, până la simptome respiratorii grave, cu febră, abatere, dispnee, tuse, care trădează evoluţia unei pneumonii.

Examenul histologic relevă, chiar şi în cazul formelor asimptomatice, existenţa unei pneumonii interstiţiale difuze, dar nu şi denudarea vilozităţilor intestinale, ca în GET. În formele evolutive severe se pot găsi leziuni de bronhopneumonie, a cărei gravitate şi tip inflamator depind de virulenţa tulpinii de VCRP şi de natura germenilor coparticipanţi, ca germeni asociaţi sau de infecţie secundară.

Prezenţa CRP într-un efectiv trebuie suspectată întotdeauna când apare o maladie cu simptome respiratorii discrete sau pronunţate. Suspiciunea este întărită prin excluderea altor entităţi cu simptomatologie respiratorie, în care diagnosticul este mai uşor de stabilit (pleuropneumonia porcului, influenţă, pasteureloză etc.).

Confirmarea se face cel mai bine prin evidenţierea prezenţei virusului în ţesutul pulmonar, fie prin imunofluorescenţă directă, fie prin seroneutralizare cu anticorpi monoclonali dacă este posibil, sau cu ser imun antiGET, cu ajutorul căruia VCRP poate fi evidenţiat în pulmon, în caz de CRP (datorită strânsei înrudiri antigenice), dar nu şi în intestin (cu rare excepţii).

Rezultate bune s-au obţinut, în ultimul timp prin câteva tehnici diferite de executare a ELISA, preferabil cu anticorpi monoclonali.

Prin RT-PCR este posibilă atât stabilirea diagnosticului de CRP cât şi diferenţierea de virusul GET.

Microscopia electronică are valoare de diagnostic în măsura în care evidenţiază un virus cu morfologie caracteristică coronaviridelor, în secreţiile nazale sau în pulmonii porcilor suspecţi, unde este foarte puţin probabil să se găsească alt coronavirus în afară de VCRP. Dacă există unele dubii privind identitatea coronavirusului, se poate recurge la imunoelectromicroscopie (IEM), care clarifică situaţia, dar numai dacă se lucrează cu anticorpi monoclonali.

Pentru izolarea VCRP se recomandă în primul rând culturile de celule testiculare de porc (CCTP), pe care produce frecvent EC (sinciţii), dar se pretează şi alte tipuri de culturi celulare, dintre cele utilizate în GET. După izolare, identificarea se poate face prin seroneutralizare, IF sau IEM. Confuzia cu coronavirusul canin şi cu coronavirusul peritonitei infecţioase feline nu este posibilă pentru simplul fapt că acestea nu se multiplică pe CCTP.

Diagnosticul serologic este de mică utilitate practică deoarece, pe lângă faptul că este întotdeauna retrospectiv, fără a furniza informaţii clare privind intervalul scurs de la momentul infecţiei, nici nu poate distinge între o reacţie pozitivă datorată infecţiei cu VGET şi una dată de VCRP, prin testele serologice uzuale, deşi o diferenţiere între acestea este posibilă prin ELISA de competiţie (blocking).

O imagine mai clară o poate furniza aprecierea titrurilor în dinamică, prin examinarea a cel puțin două seruri, recoltate la interval de 10-14 zile. De asemenea, corelarea existenței titrurilor pozitive cu prezența leziunilor histologice specifice GET (în intestin) sau CRP (în pulmon), poate conduce la interpretarea corectă a cauzei reacțiilor pozitive, respectiv la atribuirea lor GET sau CRP.

Profilaxie şi combatere

Dat fiind prognosticul favorabil în cazul identificării VCRP, nu se impun măsuri speciale de profilaxie sau combatere. Din contră, prezența VCRP într-un efectiv sau într-o zonă poate avea ca efect reducerea incidenței GET (care este cu mult mai periculoasă), cu toate că VCRP nu se multiplică în intestin, pentru a induce imunitate locală. Apariția imunității (parțiale) intestinale contra GET a fost explicată ca probabil datorată migrării la acest nivel a unor celule imunocompetente de la nivelul pulmonului (43), dar se datorează, în primul rând şi în mod cert, protecției conferite de IgA şi IgG din laptele scroafelor infectate cu VCRP şi mai ales a celor reinfectate.

Nu s-a pus problema necesității profilaxiei specifice a CRP şi nici nu au fost selecționate sau create tulpini de VCRP, utilizabile pentru imunoprofilaxia GET, deşi aceasta se petrece în practică, în mod natural.

17.3. DIAREEA EPIDEMICĂ A PORCULUI

(Porcine Epidemic Diarrhea – engl.*)*

R. Moga Mânzat

Diareea epidemică a porcului (DEP) sau **diareea epizootică a porcului** este o boală virotică specifică porcilor, produsă de un coronavirus diferit antigenic de VGET, care se aseamănă foarte mult cu GET, în special clinic, cu excepția faptului că structura de vârstă cea mai susceptibilă nu este reprezentată de purceii sugari, ci de tineret şi grăsuni, deşi şi purceii sugari sunt receptivi.

Istoric

DEP a fost observată pentru prima dată în Anglia, în 1971, fiind descrisă sub numele de **Diareea virotică porcină**, ca o boală similară cu GET, dar produsă de un alt virus, care nu atacă sugarii.

Câțiva ani mai târziu a fost descrisă o altă epidemie, similară cu prima, dar care afecta şi sugarii. Ambele erau produse de coronavirusuri diferite de VGET, fiind denumite EVD tip 1 şi respectiv EVD tip 2. Pentru entitățile produse de ambele tipuri (1 şi 2), **Pensaert** a propus denumirea de **Porcine epidemic diarrhea** (43), ca fiind de fapt două forme de manifestare ale aceleaşi entități morbide.

Răspândire şi importanță economică

În prezent, DEP este semnalată în numeroase țări din Europa şi Asia, dar nu şi în America de Nord sau America de Sud.

Ca şi în cazul GET, importanța economică constă, în primul rând, în morbiditate şi mortalitate ridicate şi reducerea sporului în greutate.

Etiologie

Agentul etiologic al bolii este încadrat în fam. *Coronaviridae*, genul *Coronavirus* (grup I), alături de VGET, cu care se aseamănă din toate punctele de vedere, cu excepția caracterelor antigenice, care sunt diferite, atât față de cele ale VGET cât şi față de celelalte coronavirusuri porcine, dar are unii determinați antigenici în comun cu virusul peritonitei infecțioase feline localizați în nucleocapsidă (52). Nu au fost aduse dovezi privind existența a două tipuri antigenice diferite în cadrul speciei *Porcine epidemic diarrhea virus*.

Este un virus de formă sferică sau pleomorf, cu diametrul mediu de 130 nm.

Cultivarea virusului pe culturi celulare a întâmpinat mult timp serioase dificultăți. Primele succese au fost înregistrate pe culturi celulare Vero (de rinichi de maimuță), în care prezența tripsinei este indispensabilă, pe care se obține şi efect citopatic sincițial. Titrul viral maxim se obține după 15 ore. După adaptare pe celule Vero, VDEP poate fi cultivat şi pe alte linii celulare.

VDEP posedă trei proteine majore, cu greutate moleculară de 85-135 kDa, 20-330 kDa şi respectiv 58 kDa.

Virusul adaptat pe culturi celulare este stabil la 50°C dar îşi pierde infectivitatea la 60°C în

timp de 30 min. Este stabil la 37°C, la pH cuprins între 6,5-7,5 şi chiar la pH cuprins între 5-9, dacă temperatura este de 4°C (43).

Epidemiologie

Se pare că singura specie receptivă natural este porcul. Unele tulpini afectează porcii de toate vârstele, altele numai structurile de vârstă mai mari de 4-5 săptămâni. Acest fapt este posibil să se datoreze nu proprietăţilor tulpinii ci statusului imunologic al efectivelor. Dacă într-o populaţie de porcine dintr-un anumit teritoriu DEP a îmbrăcat un caracter endemic staţionar, progenii vor putea beneficia de imunitate pasivă de origine lactogenică şi vor fi protejaţi până după înţărcare, dar într-un efectiv în care VDEP apare pentru prima dată, se vor îmbolnăvii toţi porcii, ca în GET. În general, morbiditatea este mai mare la grăsuni şi adulţi şi mai mică la sugari, în timp ce mortalitatea este mai mare la sugari şi mică la adulţi, dar există şi numeroase excepţii.

Sursa de infecţie primară o reprezintă porcii bolnavi sau trecuţi prin boală, de la care virusul se transmite direct la porcii sănătoşi sau indirect, prin intermediul surselor secundare, a vectorilor animaţi (pasiv) sau neanimaţi.

Calea de infecţie certă este cea orală. Alte căi încă nu au fost dovedite.

Dinamica epidemiei depinde de statusul imunologic al efectivului, de mărimea efectivului, de structurile de vârstă existente şi de tipul de exploatare. În funcţie de toţi aceşti factori, DEP se poate prezenta sub diferite forme, mergând de la o evoluţie foarte gravă, cu morbiditate de 100% şi mortalitate ridicată la purceii sugari şi până la forme evolutive foarte uşoare, cu semne digestive destul de discrete, prezente mai ales la grăsuni şi tineret. În efectivele mari, crescute intensiv, virusul se poate menţine mult timp, trecând de la o serie de purcei la alta, pe măsură ce se va epuiza imunitatea parenterală şi pe măsură ce se introduc noi animale, în efectivele cu circuit deschis. Din acest punct de vedere DEP poate fi mai uşor confundată şi pusă pe seama diareei de înţărcare cauzată de deficienţele de înţărcare, în special în înţărcarea timpurie, cu furaje necorespunzătoare, cât şi pe seama participării lui *E. coli*.

Tabloul clinic

Manifestările clinice în DEP sunt foarte asemănătoare cu cele din GET, de care nici nu poate fi deosebită doar pe baza simptomelor. Deosebirile ţin mai mult de dinamica epidemiologică, DEP fiind de obicei mai puţin difuzibilă şi mai puţin letală printre sugarii de 1-10 zile decât GET, dar există şi focare de DEP mai difuzibile şi mai letale decât GET.

Simptomul dominant, la toate vârstele, este diareea apoasă, care duce la deshidratare şi este însoţită de alterarea stării generale (abatere, inapetenţă), uneori vomitări şi agalaxie. Diareea este foarte severă la purceii în vârstă de până la o săptămână, care provin din mame fără antecedente privind infecţia cu VDEP la care morbiditatea este maximă şi la care mortalitatea poate să atingă, în unele focare, 50-80% (43). La tineret şi la adulţi singurul simptom care atrage atenţia este diareea apoasă, care durează câteva zile la un individ, dar care persistă în efectiv câteva săptămâni, terminarea bolii fiind vindecarea în marea majoritate a cazurilor, în răstimp de 7-10 zile şi în proporţie de 97-99% (43).

La toate categoriile de vârstă se înregistrează o pierdere în greutate, la unele categorii înregistrându-se şi o reducere a conversiei furajelor, în următoarele câteva săptămâni.

Şi leziunile sunt similare celor din GET. Intestinul subţire este destins de conţinutul fluid, de culoare gălbuie şi are peretele subţiat.

La examenul histologic, la sugari se remarcă exfolierea enterocitelor de pe vilozităţile mucoasei intestinului subţire, proces ce se soldează cu scurtarea vilozităţilor. Această „denudare" a vilozităţilor este de regulă mai puţin drastică decât în GET (raportul 3/1 faţă de 7/1 normal şi 2/1-1/1 în GET). Desprinderea enterocitelor infectate şi antrenarea lor de către conţinutul intestinal se poate constata la 18-36 ore de la infecţia orală, aproximativ concomitent cu apariţia diareei şi încetează după aproximativ 5 zile. Refacerea epiteliului, la purceii sugari care supravieţuiesc infecţiei, durează 10-12 zile, pe toată această durată fiind prezentă o malabsorbţie, a cărei gravitate depinde de întinderea relativă a suprafeţei mucoasei intestinale.

Diagnosticul de DEP poate fi suspicionat clinic, dar confirmarea se poate face numai prin examen de laborator. Simptomele se aseamănă până la identitate cu cele din GET şi, în unele cazuri, pot fi confundate şi cu cele din alte entităţi diareice întâlnite la porcine (infecţiile Rota, colibacilozele, VWD şi altele). Pentru Europa, apariţia unei boli diareice la grăsuni, tineret şi scroafe, dar nu şi la sugari, trebuie să conducă mai mult spre suspiciunea de DEP decât de GET. Este important ca jejunul să provină de la purcei sugari aflaţi în primele 3 zile de la debutul bolii. Pentru a avea această certitudine este preferabil să se lucreze cu purcei sacrificaţi în acest scop, după două zile după ce au fost infectaţi pe cale orală cu fecale provenite de la purcei diareici. După 4-5 zile este posibil ca intestinul să se fi debarasat de celulele infectate şi astfel să nu mai poată fi depistat virusul prin IF.

Evidenţierea VDEP în conţinutul intestinal este posibilă şi prin microscopie electronică, dar nu în toate cazurile şi fără a putea diferenţia între morfologia VDEP şi VGET, în care scop s-ar impune imunoelectromicroscopia.

ELISA, prin diverse tehnici, s-a dovedit a fi sensibilă şi specifică, atât pentru dovedirea prezenţei virusului în conţinutul sau peretele intestinal, cât şi pentru demonstrarea prezenţei anticorpilor specifici în sânge, cu condiţia să existe reagenţii corespunzători: antigen semipurificat şi, respectiv, anticorpi monoclonali.

Pentru a surprinde virusul eliminat prin fecale, cu ajutorul ELISA, este de dorit să se preleveze probe de fecale comune, de la mai mulţi purcei aflaţi în faza acută a diareei, respectiv în primele aproximativ 4 zile de la debut.

Diagnosticul serologic poate fi stabilit prin IF indirectă, IF de competiţie, ELISA şi alte tehnici, dar rezultatul pozitiv trebuie interpretat ţinând cont de faptul că acesta se poate datora nu stării morbide care tocmai se investighează, ci anticorpilor reziduali după o infecţie mai veche. Pentru evitarea unei asemenea confuzii se recomandă examinarea unei perechi de seruri, recoltate la interval de 2-3 săptămâni, pentru stabilirea dinamicii titrurilor de anticorpi.

Tratament specific nu există. Se recomandă reducerea raţiei furajere şi asigurarea permanentă de apă la discreţie. Antibioticele nu sunt de folos în combaterea bolii.

Profilaxie şi combatere

Desigur că cea mai raţională măsură de prevenire a DEP ar fi interzicerea achiziţionării de animale din efective infectate. Acest lucru este posibil însă numai în măsura în care se cunoaşte situaţia fermei furnizoare, pe baza unor examene executate anterior, de rutină, sau la cerere.

Imunoprofilaxia bolii nu a intrat încă în practică, dar s-a demonstrat că unele tulpini atenuate, cum este tulpina CV 777, poate conferi o oarecare protecţie purceilor, chiar dacă nu în proporţie de 100%. Recomandarea unui astfel de vaccin pentru prevenirea sau întârzierea difuzării infecţiei într-un efectiv de porcine deja afectat este raţională, dar recomandarea lui în scop pur profilactic, într-un efectiv indemn este îndoielnică.

Pentru reducerea pierderilor şi scurtarea duratei epidemiei ar fi posibilă şi infecţia dirijată a scroafelor gestante, cu cel puţin 14 zile înainte de parturiţie, ca în GET, dar numai sub control strict şi cu avizul organelor sanitare veterinare tutelare.

Dacă într-un efectiv DEP a îmbrăcat un aspect staţionar sau trenant, pentru eliminarea virusului din efectiv, respectiv pentru asanare, s-au recomandat: sistarea introducerii de noi animale, întreruperea montelor şi implicit a fătărilor pentru câteva săptămâni sau eliminarea din unitate şi dirijarea spre o altă fermă a purceilor, pe măsură ce sunt înţărcaţi, timp de cel puţin o lună de zile.

17.4. ENCEFALOMIELITA PORCINĂ CU VIRUS HEMAGLUTINANT

(Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus Disease, Vomiting and Wasting Disease - engl.*)*

R. Moga Mânzat

Encefalomielita porcină cu virus hemaglutinant (EPVH) este o boală infecțioasă produsă de un virus din genul *Coronavirus* (grup 2), denumit *Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus* (virusul hemaglutinant al encefalomielitei porcine-VHEP) care afectează purceii, în special în primele două săptămâni de viață, caracterizată prin anorexie, tremurături musculare, hiperestezie, incoordonări ale membrelor şi vomitări care determină deshidratarea puternică şi frecvent moartea, într-o stare avansată de emaciere.

Istoric, răspândire geografică şi importanță economică

Prima descriere a bolii a fost făcută în Canada, de **Roe** şi **Alexander**, în anul 1958, dar etiologia virală a bolii a fost stabilită de **Greig şi col.** în 1962, care l-au denumit **„virusul hemaglutinant al encefalomielitei”.** Apartenența lui la fam. *Coronaviridae*, genul *Coronavirus* a fost posibilă mai târziu, în principal pe baza cercetărilor aceloraşi autori.

Aproximativ în aceeaşi perioadă, în Anglia a fost semnalată existența unei epidemii porcine cu simptome asemănătoare, minus semnele nervoase de encefalomielită, numită **„vomiting and wasting disease” (VWD),** datorită simptomelor dominante de vomitări, deshidratare şi emaciere. Agentul etiologic s-a dovedit a fi foarte apropiat, dacă nu chiar identic antigenic cu VHEP (9).

Dovada că cele două epidemii reprezintă două forme cu exprimare clinică oarecum diferite ale aceleiaşi boli, cauzate de acelaşi agent etiologic au fost aduse de **Mengeling** şi **Cutlip** (30) în 1976, care au reuşit să reproducă experimental ambele forme clinice, cu aceeaşi tulpină virală. Actualmente, prezența EPVH este semnalată în mai multe țări din Europa, dar fără a se produce pierderi economice importante, prin evoluția unor focare active de boală. Acest fapt a fost explicat prin aceea că, urmare a circulației VHEP într-o populație de porcine, scroafele se imunizează şi vor transmite această imunitate şi progenilor, singurii care ar putea trăda existența infecției, prin manifestările clinice evidente.

Etiologie

VHEP are caracterele morfologice comune tuturor coronavirusurilor, de la care provine şi prefixul denumirii genului şi a familiei din care face parte („Corona”).

În structura VHEP au fost identificate 5 polipeptide, cu greutăți moleculare de la 31 la 180 kDa.

Este relativ sensibil la căldură, pierzându-şi infectivitatea în 30 min. la 56ºC, dar este stabil la variații de pH între 4 şi 10.

Se cultivă pe culturi celulare primare de rinichi de porc pe care produce şi EC sincițial, dar şi pe culturi celulare de glandă tiroidă; celulele testiculare şi diverse alte tipuri sau linii celulare de origine porcină, în special embrionare (43).

O caracteristică particulară a VHEP o reprezintă proprietatea sa de a aglutina eritrocitele de şoarece, şobolan şi găină, proprietate ce îl deosebeşte net de VGET şi de coronavirusurile bovin, murin, uman şi de curcă, față de care prezintă nu numai asemănări de ordin morfologic şi biologic, ci şi unele înrudiri antigenice.

Caractere epidemiologice

Singura specie receptivă în mod natural, cunoscută până în prezent, este porcul. Experimental, VHEP a fost adaptat şi la şoarece.

Fac clinic boala numai purceii de 1-2 cel mult 3 săptămâni. Purceii mai mari şi adulții fac infecții subclinice şi se pozitivează serologic. În focarele mai vechi de boală nu se mai îmbolnăvesc nici sugarii în primele 2-3 săptămâni de viață, fiind protejați transmamar prin imunoglobuline transmise prin colostru şi lapte, de scroafele care au suferit anterior infecții subclinice. Prin screening serologic făcut în mai multe țări din Europa, America şi Asia s-a demonstrat procentul ridicat (30-98%) de porcine serologic pozitive, fapt ce explică prevalența redusă a exprimărilor clinice a boli la sugari, care beneficiază în acest fel de imunitate parentală; au fost identificate şi efective libere de EPVH.

Patogeneză

VHEP se multiplică inițial în mucoasa căilor respiratorii anterioare , unde poate să producă sau nu, unele manifestări locale (hipersecreție, strănut). După infecție, virusul poate fi găsit timp de 8-10 zile în secrețiile oronazale, care pot fi sursă de infecție pentru porcii cohabitanți.

Prin inoculare pe cale oronazală de material patologic (secreţii nazale recoltate de la purcei cu VWD) la purcei sănătoşi, privaţi de colostru, Andrieş şi Pensaert (39) au reprodus boala, forma VWD, după o perioadă de incubaţie de aproximativ 4 zile şi au demonstrat prezenţa virusului în mucoasa respiratorie, pulmoni şi în mucoasa intestinului subţire. Într-o fază următoare, de aici, VHEP poate difuza (sau nu) spre sistemul nervos central, prin intermediul nervilor periferici. Reflexul de vomitare este rezultatul multiplicării virusului la nivelul ganglionului distal al vagului şi a neuronilor din zona centrului nervos al vomei, din bulb.

Tabloul clinic

După o perioadă de incubaţie de 4-7 zile, boala se manifestă, prin simptome severe la purceii de până la 2-3 săptămâni şi prin simptome mai şterse la purceii mai mari. Tabloul simptomatologic este dominat în unele focare de **sindromul enteric** şi în alte focare, de **sindromul encefalitic.**

Forma enterică, numită şi **vomiting and wasting disease (VWD)** debutează prin strănut, tuse, vomitări sau eforturi de vomitare repetate, sunt neliniştiţi, cifozaţi, fac tentative de supt sau de a bea apă, de obicei nereuşite din care cauză se deshidratează rapid şi se constipă. În faza finală devin anorexici, cianotici, dispneici şi în majoritatea cazurilor mor, după o scurtă perioadă comatoasă. Purceii mai mari, de asemenea, vomită şi prezintă o stare generală degradată. La aceştia, şansele de supravieţuire sporesc direct proporţional cu vârsta, însă purceii trecuţi prin boală rămân în urmă cu creşterea.

Temperatura este crescută numai în faza de debut a bolii.

Unii purcei pot prezenta diaree, dar cu totul inconstant.

Forma encefalitică poate debuta ca atare sau poate surveni mai târziu, într-un focar care a debutat cu forme enterice de boală. După 2-3 zile, în care predomină starea de depresie şi vomitările, strănutul şi tusea, apar şi simptome de encefalomielită: hiperestezie şi tremurături musculare, mers necoordonat, retropulsie. Curând, purceii bolnavi rămân în decubit permanent, incapabili să se mai deplaseze, prezintă mişcări de pedalare, nistagmus, opistotonus, dispnee, cianoză şi mor în proporţie de aproape 100%.

La vârste mai mari boala trece nesesizată sau, în unele cazuri, după o evoluţie discretă, sfârşeşte prin pareze sau paralizii ale membrelor posterioare şi eventual prin orbire.

Apariţia ambelor forme de exprimare a bolii încetează după 2-3 săptămâni, adică atât cât este necesar pentru imunizarea scroafelor şi fătarea primilor purcei care să beneficieze de imunitate maternală.

Au fost descrise şi forme de evoluţie a EPVH atipice.

Tabloul morfopatologic

Leziunile macroscopice sunt necaracteristice. Aspectul deshidratat sau emaciat al cadavrelor, distensia stomacului, care este plin cu gaze şi intestinul lipsit de conţinut sunt, de regulă, singurele modificări notabile.

Microscopic, pot fi surprinse leziuni, dar şi acestea sunt puţin caracteristice. Mai importante sunt leziunile degenerative din tonsile, mucoasa nazală, bronhii şi alveolele pulmonare, infiltraţiile peribronhiolare cu neutrofile şi macrofage.

În forma encefalitică aproape toţi purceii, dar numai unii dintre purcei cu forma VWD prezintă leziuni de encefalomielită nepurulentă, cu degenerări neuronale şi infiltraţii sub formă de manşoane perivasculare localizate, în special în materia cenuşie.

Leziuni degenerative şi infiltrative pot fi surprinse şi în peretele stomacului şi în pulmoni, în forma VWD (43).

Diagnostic

Caracterele epidemiologice, simptomele şi leziunile histologice permit formularea suspiciunii de EPVH, dar diagnosticul se impune a fi confirmat prin examene de laborator. În acest scop se recomandă izolarea virusului din tonsile, encefal şi pulmoni de la purceii aflaţi în primele 1-2 zile de boală, pe culturi celulare primare de rinichi de porc sau pe culturi celulare secundare de tiroidă de porc.

Uneori de la început, alteori după un pasaj orb, în cazurile pozitive se remarcă aspectul sinciţializat al substratului celular şi capacitatea sa hemaglutinantă şi hemadsorbantă.

Identificarea virusului în cultură se poate face prin IF sau prin seroneutralizare, cu un ser standard.

Diagnosticul serologic este problematic, deoarece detectarea reagenților serologici, prin SN, IHA sau ELISA în cazul unei epidemii nu denotă neapărat diagnosticul de EPVH, pozitivarea serologică putând fi rezultatul unor infecții mai vechi cu VHEP, fără legătură cu epidemia în evoluție, a cărei etiologie se investighează. Chiar şi examinarea de seruri perechi este dificilă ca interpretare, deoarece chiar de la prima recoltare titrul poate fi ridicat, neputându-se surprinde o dinamică a titrurilor.

Diagnosticul diferențial al EPVH trebuie să aibă în vedere *boala lui Aujeszky, boala de Teschen (Talfan), GET, dizenteria anaerobă*.

Profilaxie şi combatere

Teoretic, prevenirea apariției bolii ar putea fi făcută prin măsuri generale, între care neachiziționarea de porci din efective infectate ar fi cea mai eficace.

Practic, în lipsa unui screening sistematic distribuția EPVH în teritoriu nu este cunoscută. În efectivele mari, cu circuit închis, prezența infecției cu VHEP rămâne de regulă nesesizată, datorită faptului că virusul se menține în efectiv, trecând de la o structură de vârstă la alta, astfel că scroafele ajung la fătare imune, iar progenii lor vor fi protejați. Dacă după un timp virusul dispare din efectiv, toți porcii devin susceptibili şi, se vor îmbolnăvi sugarii foarte tineri. În acest caz, administrarea la nou-născuți de ser hiperimun în prima zi de viață, are efect protectiv însă o asemenea măsură este de regulă inoperantă, deoarece după 2-3 săptămâni de la debutul focarului, vin oricum la fătare scroafe imunizate natural, care îşi vor proteja purceii pe cale lactogenică (43).

Nu există tratament eficient la purceii nou-născuți.

17.5. PERITONITA INFECȚIOASĂ A FELINELOR

(Feline Infectious Peritonitis – engl.*; Infektiős Peritonitis der Katze* – germ.*)*

R. Moga Mânzat

Peritonita infecțioasă a felinelor (PIF) este o boală infecțioasă a felinelor produsă de un coronavirus, concretizată prin febră, anemie, slăbire, stare generală rea şi peritonită.

Istoric, răspândire, importanță

PIF a fost descrisă pentru prima dată de **Holzworth** în 1963, dar la ora actuală este semnalată în foarte numeroase țări şi este una dintre cele mai temute boli ale felinelor, din cauza mortalității pe care o poate produce, în special printre pisicile din rase perfecționate şi din crescătorii.

Etiologie

Virusul PIF (VPIF) este un virus ARN încadrat în fam. *Coronaviridae*, genul *Coronavirus*. Are morfologia, structura şi caracterele biologice proprii genului *Coronavirus.* În cadrul speciei *Feline infectious peritonitis virus* au fost identificate două biotipuri: *virusul peritonitei infecțioase feline propriu-zis* (VPIF) şi *coronavirusul enteric felin* (CEF) care produc la pisică simptome dominante de peritonită, respectiv de enterită.

Felinele sunt sensibile şi la infecția cu coronavirusurile canin, GET, uman şi corona-like, cu care este şi înrudit antigenic dar nici unul dintre acestea nu produce la pisică peritonită. Se cultivă cu dificultate pe creier de şoarece, şobolan, hamster şi pe unele linii celulare de origine felină.

Prin reacția de seroneutralizare, coronavirusurile feline au fost categorisite în două serotipuri: I şi II. Serotipul I este prevalent în Europa şi se identifică în cele mai multe cazuri severe de PIF, în timp ce serotipul II, izolabil din formele mai benigne, se izolează mai ales în unele țări din Asia (22). Tulpinile izolate prezintă o gamă largă de grade de virulență.

În multe surse bibliografice, PIF era descrisă separat de **coronaviroza enterică felină**, ca şi cum ar fi două entități nosologice distincte, având în vedere deosebirile de ordin clinic şi epidemiologic dintre acestea şi chiar unele mici diferențe de structură antigenică a virusurilor. Ambele entități au fost cuprinse sub numele de **coronavirozele feline**.

În prezent, autorii par a fi unanimi în aprecierea că este vorba de o singură entitate morbidă, cu două forme de manifestare: una

benignă, numită **coronaviroza enterică felină** (CEF) şi una malignă, numită **peritonita infecţioasă felină** (PIF). Fiecare din cele două forme clinice este rezultatul infecţiei cu una din cele două forme de existenţă a virusului: forma primară, care este reprezentată de virusul ce produce CEF şi care este nepatogenă sau slab virulentă şi mutanta sa virulentă, care produce PIF (22, 54, 57).

Virusul care produce PIF (VPIF) este foarte răspândit în natură printre felide, dar aproximativ 95% dintre pisicile infectate rămân sănătoase şi numai la aproximativ 5% dintre pisicile infectate apare boala sub formă de PIF, ca urmare a mutaţiilor genetice pe care le suferă virusul în organismul acestor pisici. Cauza şi mecanismul prin care se produce această transformare nu sunt bine cunoscute (54). Se invocă faptul că fam. *Coronaviridae* cuprinde virusurile cu cel mai mare genom, respectiv cu cel mai mare număr de nucleotide (aproximativ 30.000), care sunt unităţile de bază ale materialului genetic. Se ştie că cu cât un virus are mai multe nucleotide, cu atât mai mare este probabilitatea de apariţie a mutantelor, ca erori de copiere (54). Este notabilă aserţiunea că apariţia unei mutante virulente, cauzatoare de PIF este rezultatul acţiunii unor factori intrinseci, în organismul unei pisici, dar virusul rezultat este puţin sau deloc contagios. Contagios este numai VCEF. Asta înseamnează că agenţii etiologici ai PIF izolaţi de la două pisici diferite, de regulă nu sunt identici, fiind vorba de două mutante puţin diferite, ale aceluiaşi VCEF. Transmiterea PIF de la o pisică bolnavă la o pisică sănătoasă este admisă ca posibilă dar se întâmplă mai rar (54). Nici formularea că PIF se produce prin autoinfecţie nu este corectă. Formularea care reflectă riguros concepţia actuală ar fi că PIF este rezultatul transformării genetice a VCEF, de care pisica era mai de mult purtătoare, sub influenţa unor factori intrinseci.

Toate tulpinile prezintă tropism pentru macrofage şi pentru enterocite sau mucoasa aparatului respirator.

VPIF este repede distrus de acţiunea factorilor fizici (60 min. la 56ºC; 24 h la 20ºC) şi chimici (dezinfectantele uzuale) dar rezistă luni de zile la -70ºC şi la acţiunea fenolului (46).

Caractere epidemiologice

Sunt receptive la PIF felidele domestice şi sălbatice, mari şi mici, dar boala este cel mai frecvent observată la pisica domestică. La alte specii de animale sau la om nu au fost identificate infecţii cu VPIF. Cele mai receptive sunt pisicile tinere, între 6 luni şi 2 ani (cu o incidenţă maximă la 9-10 luni) şi cele din rase perfecţionate, indiferent de sex.

Prevalenţa cea mai mare a bolii se înregistrează în colectivităţile de pisici, în special în crescătoriile organizate, în care există permanent intrări şi ieşiri de pisici (pensiuni, crescătorii specializate etc.).

Prevalenţa PIF nu poate fi apreciată pe baza unor anchete serologice, deoarece rata reactanţilor pozitivi serologic nu se corelează cu rata îmbolnăvirilor. În crescătoriile cu multe pisici sau multe mişcări (intrări-ieşiri), proporţia reactanţilor pozitivi serologic este foarte mare, putând ajunge, în unele ţări sau regiuni la 50-75-100%, în timp ce printre pisicile dispersate pe lângă casele oamenilor rata reactanţilor pozitivi faţă de VPIF este mult sub 50%. Dar, proporţia în general ridicată a reactanţilor serologici faţă de VPIF, nu se datorează unor treceri anterioare prin infecţia cu VPIF ci, în marea majoritate a cazurilor, unor infecţii subclinice cu coronavirusul enteric felin (CEF) sau cu alte coronavirusuri care sunt infectante pentru pisici (coronavirusuri-like, coronavirusul canin, VGET, coronavirusul uman). Foarte importantă este observaţia că pisicile care posedă astfel de anticorpi nu sunt imune faţă de PIF, dar pot să fie purtătoare de virus. Din contră, oarecum paradoxal, tocmai aceste pisici par a fi cele mai susceptibile la PIF, aşa cum se va avansa o explicaţie la **patogeneză.** Concluzia categorică pe care o trag unii autori (dar care poate ar trebui preluată cu oarecare prudenţă) este că, practic, PIF nu este o boală contagioasă şi că izolarea pisicilor bolnave, pentru prevenirea difuzării virusului, nu are sens (54) şi că PIF poate să apară spontan, la o pisică lipsită de orice contact cu alte pisici în ultima perioadă de timp. Transmiterea transplacentară nu a fost dovedită.

În aceste condiţii se impun câteva întrebări în legătură cu modul cum apare boala, care este mecanismul de apariţie a bolii şi care sunt factorii care predispun o pisică la PIF. Răspunsurile nu

au fost încă date, dar se ştie că receptivitatea faţă de PIF este corelată cu unii factori genetici, cu incidenţa purtătorilor şi cu densitatea pisicilor (54).

În funcţie de aceşti factori şi probabil şi de alţii, PIF se întâlneşte sub formă de cazuri sporadice – cel mai adesea – sau sub formă de mici endemii, în care rata mortalităţii numai rareori depăşeşte 10%.

Patogeneză

Patogeneza bolii este foarte puţin cunoscută până în prezent, dar este limpede că diferă fundamental de patogeneza oricărei alte viroze feline. Se consideră că o tulpină virulentă de VPIF, izolată de la o pisică bolnavă, de obicei nu este altceva decât mutanta unei tulpini de CEF, apărută sub influenţa unor factori insuficient cunoscuţi. Marian Horzinek (22) a fost acela care a susţinut, pentru prima dată, că VPIF nu este altceva decât varianta virulentă a CEF, apărută prin mutaţie genetică. Infecţia cu CEF este urmată de apariţia anticorpilor specifici, dar aceştia nu au deloc funcţie protectivă (22). Din contră, din cuplarea lor cu virusul rezultă un „complex antigen-anticorp" care poate fi considerat adevăratul agent etiologic al bolii. De asemenea, pare indubitabil faptul că, titrul anticorpilor specifici nu are semnificaţie nici pentru diagnostic, nici pentru prognostic. În acest context, rezultă în mod logic că vaccinurile deşi create şi disponibile, nu este de aşteptat să confere o rezistenţă specifică convenabilă. Din contră, la infecţia experimentală pisicile serologic pozitive fac o boală mai severă decât pisicile serologic negative (22).

Tabloul clinic

Deoarece manifestările clinice sunt rezultatul acţiunii unor virusuri întru câtva diferite (virusul PIF de la fiecare pisică reprezintă o altă mutantă a CEF, survenită la nivelul altei nucleotide), nici manifestările clinice pe care le generează nu sunt perfect identice (22). Din acest motiv se constată că tabloul clinic în PIF poate fi foarte diferit de la caz la caz, deşi există şi câteva caractere comune. Tabloul lezional şi cel clinic consecutiv se crede că sunt, în primul rând, rezultatul modificărilor survenite la nivel vascular şi perivascular, printr-un mecanism mediat umoral, având ca efect extravazarea fluidului, cu infiltrarea lui intercelulară sau cu acumularea în cavităţile seroase. Aspectul leziunilor vasculare (infiltraţii cu granulocite, necroze etc.) evocă o reacţie de tip Arthus. Aceste aspecte au fost avute în vedere de Horzinek (22) când a avansat opinia că o denumire mai potrivită pentru PIF ar fi aceea de **poliserozită felină cu Coronavirus**.

Mai mult pentru considerente didactice decât faptice, au fost descrise două forme clinice principale de PIF, dar fără ca între acestea să se poată face o distincţie netă, în toate cazurile, numite **forma efuzivă (umedă)** şi **forma uscată**. În ambele forme, ca urmarea faptului că procesul patologic se poate instala virtual în oricare ţesut sau organ, poate apare o mare varietate de aspecte clinice, practic neexistând doi bolnavi cu simptomatolgie identică.

Forma efuzivă (umedă, exsudativă) poate avea evoluţie acută şi febrilă sau cronică, cu febră fluctuantă. Dacă efuziunea este mai pronunţată la nivelul peritoneului, după o perioadă cu semne necaracteristice, cu stare generală modificată (febră, inapetenţă, conjunctivită, dispnee) sau fără nici un fel de semne premonitorii se poate observa (sau nu) distensia abdomenului, la nivelul căruia se poate percepe senzaţia de val, ceea ce denotă instalarea ascitei. Întrucât efuziunea nu se limitează strict la nivelul peritoneului, ci cuprinde şi alte seroase şi mucoase concomitent pot apare şi dispnee, tahipnee, tahicardie, diaree, anemie şi/sau icter. Scrotul poate fi destins de fluidul extravazat iar la palpaţia abdominală se pot simţii limfonodurile mezenterice mărite în volum.

Dacă efuziunea este mai pronunţată la nivelul toracelui (pleurei în principal) predomină tulburările respiratorii.

După o evoluţie de 1-5 săptămâni, în care timp survine o slăbire pronunţată, sfârşitul este letal în aproape toate cazurile.

Forma neefuzivă (uscată, granuloamtoasă) este şi mai greu de diagnosticat clinic, simptomele fiind discrete şi inconstante. Pisicile infectate pot fi febrile, anorexice, abătute, cu mucoasele icterice sau anemice, cu dispnee şi slăbesc continuu. La palpaţia abdominală limfonodurile mezenterice sunt mărite, dar se percep şi alte formaţiuni nodulare (granuloamele) localizate în ficat, rinichi sau alte organe. O manifestare cu

semnificație diagnostică mai aparte, se poate observa la nivelul ochilor. Este vorba de irite, iridociclite, uveite anterioare, cu apariția unui precipiat (şi uneori a hemoragiei) în camera anterioară a ochiului, care face ca umoarea să îşi piardă parțial transparența. Irita se manifestă prin schimbarea culorii irisului în brun sau gri, toată suprafața sau parțial. În camera posterioară se poate constata prezența exsudatului subretinean hemoragii şi desprinderi ale retinei, totale sau parțiale.

Mai puțin frecvente sunt manifestările nervoase, care pot să însoțească tabloul clinic sau să fie singurele manifestări ale bolii, constând în: incoordonarea membrelor posterioare, ataxie generalizată, nistagmus, hiperestezie, tremurături musculare, torticolis, şchiopături, pareze sau simple modificări de comportament, toate datorate fie hidrocefaliei, fie localizării formei granulomatoase în encefal şi măduva spinării (20, 22, 56, 57).

În ambele forme, produşii de concepție proveniți de la pisicile bolnave sunt inegali dezvoltați, adesea au conjunctivite, strănută sau au diaree la vârsta de 5-7 săptămâni (56).

Tabloul morfopatologic

În forma efuzivă a PIF, leziunea constantă este aceea de inflamație exsudativă a seroaselor, în primul rând a peritoneului şi/sau pleurei. În cavitățile seroase se găseşte acumulat un fluid vâscos, care este un exsudat de culoare cenuşiu-deschis. Pe pleură şi peritoneu se găsesc numeroase focare necrotice cu dimensiuni de până la 3 mm. Din cauza exsudatului abundent care tapisează seroasele se produc aderențe între ficat, diafragmă şi ansele intestinale.

La examenul histologic se constată modificări ce denotă inflamația fibrinonecrotică a seroaselor, cu necroză perivasculară locală, dar şi cu modificări degenerative şi proliferative ale endoteliului şi mediei. După Newman (57), examenul histologic este testul de cea mai mare încredere/specificitate în confirmarea diagnosticului de PIF.

În forma granulomatoasă (neefuzivă), leziunea caracteristică o reprezintă nodulii de culoare cenuşiu-deschis, cu diametrul de 0,5-2 cm sau mai mari, diseminați în ficat, rinichi, pulmoni, creier, perete intestinal şi chiar în ochi. Leziunile oculare pot fi de uveită anterioară, iridococlită, retinită sau chorioretinită, hemoragii pe retină şi desprinderi ale retinei, inflamația nervilor optici. Histologic, se găsesc granuloame sau piogranuloame perivasculare şi vasculite sau trombovasculite sistemice (53).

Diagnostic

În general, trebuie suspectată peritonita infecțioasă felină, în toate cazurile când se constată (56):

- slăbire;
- febră recurentă;
- dilatarea abdomenului;
- atitudine de preferință statică;
- dificultăți în respirație;
- modificări oculare (de culoare ale irisului, de transparență ale umorilor etc.);
- tulburări de origine nervoasă (pierderea echilibrului, mers dezordonat, modificări de personalitate etc.).

În astfel de cazuri se impun unele teste paraclinice pentru confirmarea diagnosticului, întrucât numai în aproximativ 20% din cazurile suspectate clinic de PIF se confirmă diagnosticul şi prin metodele de laborator (56).

În acest scop, se vor trimite unui **laborator specializat**, în vederea diagnosticului:

- 1 ml sânge recoltat pe heparină şi 1-2 ml exsudat ca atare şi în tuburi cu EDTA, pentru forma efuzivă şi
- 2 ml sânge cu heparină, 1 ml sânge cu EDTA şi două frotiuri de sânge, uscate la aer, pentru forma uscată.

Pentru diagnosticul de laborator au fost recomandate numeroase teste, dar interpretarea rezultatelor obținute trebuie făcută cu discernământ, pentru evitarea unor posibile confuzii.

La examinarea exsudatului (peritoneal, pleural) se constată că este bacteriologic steril, de culoare galbenă, vâscos, cu un conținut ridicat de proteine (5-12g/dl) conținând fibre de fibrină şi 16.000-25.000/µl celule inflamatorii (neutrofile, limfocite, macrofage, celule mezoteliale). Prezența în exsudat a unui conținut de gammaglobuline mai mare de 32% pledează puternic pentru PIF (53). Majoritatea pisicilor cu PIF au hiperglobulinemie şi hipergamma-globulinemie. La examenul sângelui se constată

leucocitoză neutrofilică (>19.000/µl) cu uşoară limfopenie (>1.500/µl).

Confirmarea diagnosticului de PIF neefuzivă este mai dificilă. La aceasta. examenul paraclinic relevă disfuncţii ale ficatului, rinichilor şi pancreasului. În cazurile cu simptomatologie nervoasă, în lichidul cerebro-spinal se pot constata: conţinut crescut de proteine (90-2.000 mg/dl) şi un mare număr de leucocite, predominant neutrofile (90-9.000/µl). În ultimă instanţă se poate recurge la laparatomie, pentru recoltarea unei probe biopsice, în vederea examenului histologic, care poate fi edificator.

Pentru examenul virusologic a fost recomandat ca posibil. dar nu pentru diagnosticul de rutină, RT-PCR, cu ajutorul căruia se poate depista prezenţa genomului coronavirusurilor feline într-un material patologic. Semnificaţia diagnostică este însă redusă, deoarece:

- VPIF poate fi prezent atât la pisicile bolnave de PIF, cât şi la cele sănătoase;
- VPIF poate fi găsit şi la pisici care suferă de alte maladii, inclusiv cele care se aseamănă cu PIF;
- RT-PCR nu distinge între genomul VPIF şi genomul altor coronavirusuri feline. Diferenţa se face pe baza faptului că dintre coronavirusurile feline, numai VPIF se multiplică în macrofage (56).

Asemănările antigenice dintre coronavirusurile feline limitează utilitatea examenului serologic, în scop de diagnostic. În afară de coronavirusurile feline, şi alte coronavirusuri (canin, porcin, uman) pot infecta pisicile, inducând pozitivare serologică.

Pentru evidenţierea anticorpilor au fost recomandate mai multe teste, între care ELISA de competiţie şi IF indirectă par a fi preferabile. În interpretarea rezultatelor examenului serologic, diagnosticul trebuie să fie extrem de circumspect, ţinând cont de faptul că:

- o pisică expusă infecţiei cu oricare coronavirus felin va reacţiona serologic pozitiv şi deci nu indică în mod cert diagnosticul de PIF;
- în prima fază a bolii, pisicile cu PIF reacţionează serologic negativ;
- titrul serurilor examinate în dinamică sunt fluctuante, uneori chiar în formele avansate de PIF, rezultatul testului serologic este negativ, ca urmare a legării (blocării) anticorpilor în complexele viruşi-anticorpi;
- pisicile vaccinate contra PIF reacţionează serologic pozitiv;
- prezenţa anticorpilor depistaţi prin examen serologic la o pisică clinic sănătoasă nu denotă în toate cazurile o stare de nereceptivitate faţă de infecţia cu VPIF. Din contră, PIF fiind rezultatul acţiunii unor „complexe imune" (virus-anticorpi), prezenţa anticorpilor poate să sporească susceptibilitatea unei pisici faţă de PIF deşi, o oarecare corelaţie între titrurile de anticorpi şi rata mortalităţii cauzată de PIF există.

Tratament

Din păcate nu există nici o conduită terapeutică eficace în PIF. Tratamentul specific, antiviral, este în curs de investigare.

Tratamentul cu substanţe imunosupresoare (glucocorticoizi) sau imunomodulatoare, propus pe baza faptului că PIF este rezultatul acţiunii unor complexe imune, este o sabie cu două tăişuri, rezultatul putând fi contrar celui scontat.

Antibioticele, extragerea lichidului peritoneal, administrarea de fluide şi a alimentelor favorite pot conduce la o ameliorare pasageră a stării generale, după care boala îşi urmează cursul spre sfârşitul fatal, care poate să survină în câteva zile sau câteva săptămâni în forma efuzivă, dar în forma granulomatoasă boala poate dura chiar şi câteva luni.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia PIF este problematică. O măsură utilă ar fi evitarea, pe cât posibil a contactului cu alte pisici şi procurarea de pisici numai din crescătorii (efective) indemne de infecţia cu coronavirusuri feline, ceea ce, în practică, este foarte greu de realizat. Cel mai mic risc de apariţie a PIF este în gospodăriile în care există o singură pisică, fără contacte cu alte pisici.

Asigurarea unor condiţii de întreţinere cât mai apropiate de optim şi evitarea stresurilor pot contribui semnificativ la reducerea ratei de transformare a coronavirusurilor nevirulente sau slab virulente în virusuri virulente capabile să producă PIF.

Pentru profilaxia specifică au fost experimentate câteva tipuri de vaccinuri, dar nici unul cu rezultate salutare.

Primul vaccin contra PIF a fost lansat pe piaţă în 1991 de firma Pfizer şi este constituit dintr-o tulpină modificată de coronavirus felin, termosensibilă, care se administrează iniţial la vârsta de 4 luni, intranazal, cu repetare după 3 săptămâni şi apoi anual. Vaccinul produce seroconversie şi, după datele producătorilor, obţinute prin infecţie experimentală, oferă protecţie în proporţie de 50-70% (57). Există însă şi studii, citate de Newman (57) care afirmă că, prin pozitivare serologică a pisicilor vaccinate, ţinând cont de patogeneza particulară a acestei boli, susceptibilitatea pisicilor vaccinate ar putea fi uneori sporită, supoziţie care deocamdată nu a fost dovedită.

Alte vaccinuri, preparate după tehnologii moderne, sunt în curs de experimentare.

17.6. ENTERITA TRANSMISIBILĂ A CURCILOR (ENTERITA CU CORONAVIRUS A CURCILOR)

(Coronaviral Enteritis of Turkeys, Transmissible Enteritis, Bluecomb - engl.*; Blankammkrankheit, Hämorrhagische Enteritis* - germ.*)*

R. Moga Mânzat

Enterita transmisibilă a curcilor (ETC), cunoscută şi sub denumirile de **Enterita cu Coronavirus a curcilor**, sau **Boala crestei albastre** este o boală infecţioasă specifică curcilor, produsă de un coronavirus, cu evoluţie acută, manifestată prin inapetenţă, depresie, slăbire rapidă şi diaree.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă economică

După 1940 a fost descrisă în statul Washington şi apoi în statul Minnesota din SUA, sub numele de **bluecomb** sau sub numele de **mud fever**, o epidemie a curcilor, cu efecte economice devastatoare, căreia nu i s-a putut preciza etiologia în primii 20 de ani. Ulterior s-a răspândit şi în alte state americane, în Canada, în Brazilia şi chiar pe alte continente, dar încă nu a fost semnalată în Europa (deşi, un virus asemănător a fost recent izolat în Marea Britanie).

Prin pierderile deosebit de mari pe care le-a produs, care variau între 10-50%, în funcţie de structura de vârstă şi de alţi factori, ETC a determinat antomarea multor studii menite să elucideze etiologia bolii şi să precizeze măsuri eficiente de profilaxie şi combatere. Acestea au identificat, în diverse focare de boală, mai mulţi agenţi patogeni capabili să producă enterite la curci, în special coronavirusuri, astrovirusuri, reovirusuri, enterovirusuri, papovavirusuri ş.a., dar dintre acestea numai cu coronavirusuri a putut fi reprodusă experimental boala. Aceste cercetări au avut meritul de a atrage atenţia asupra faptului că ETC nu trebuie privită, în toate cazurile, ca o boală primară produsă de un singur agent etiologic. După 1990, cercetătorii au început să vorbească tot mai mult despre „poult enteritis and mortality syndrom", ca despre o afecţiune a curcilor, în special a celor până la vârsta de o lună, cauzată de un complex de factori, între care coronavirusul de curcă este cel mai important.

Coronavirusul curcilor, principalul agent etiologic al **sindromului enteritei şi mortalităţii puilor de curcă**, respectiv agentul etiologic primar al ETC, a fost identificat în anul 1973, de **Panigrrahy şi col.**

Pierderile economice cauzate de VETC pot fi foarte mari - 20-40% din efectiv mortalitate în câteva săptămâni sau cu mortalitate foarte scăzută, dar cu reducerea performanţelor economice (11).

Etiologie

Agentul etiologic al ETC este un virus (VETC) cu genom ARN din fam. *Coronaviridae*, genul *Coronavirus*, specia *Turkey coronavirus*, cu anvelopa prezentând proiecţii în formă de petale şi având un diametru mediu de 135 nm. Se cultivă pe ouă embrionate de curcă şi pe culturi celulare de origine embrionară de curcă şi pe linia HTR-8 de celule adenocarcinomatoase umane. Virusul nu îşi pierde infectivitatea dacă este menţinut 30 de minute la pH 3 şi 22ºC şi nu este inactivat în 60 min. la 50ºC sau de cloroform, la 4ºC, timp de 10 min.

Aglutinează eritrocitele de iepure şi de cobai, dar nu şi cele de bovine, cal, oaie, gâscă sau găină. Toate tulpinile de VETC sunt identice antigenic, dar sunt diferite de alte coronavirusuri şi mai ales de alte virusuri care cauzează enteritele la pui de găină sau de curcă (8).

Conform concepţiei actuale, în cadrul etiologiei ETC trebuie luate în discuţie şi alte virusuri, bacterii sau protozoare, care participă sau complică evoluţia bolii, alături de alţi factori cuprinşi în complexul de factori care stau la baza etiologiei „sindromului enteric şi al mortalităţii puilor de curcă".

Caractere epidemiologice

ETC este o boală specifică curcilor. Se pot infecta curcile de toate vârstele, dar boala se exprimă clinic grav numai în primele 1-2 luni de viață.

Sursa de infecție este reprezentată de curcile bolnave şi de cele trecute prin boală, care continuă să elimine virusul prin fecale încă câteva luni de zile şi care vor polua mediul ambiant, inclusiv apa sau furajele ce pot fi consumate de curcile sensibile, tipul de transmitere fiind cel fecal-oral. Într-un efectiv cu păsări de diverse vârste coabitante, infecția se menține prin transmitere de la păsările mai în vârstă la tineret. Se apreciază că reducerea incidenței bolii în SUA şi Canada a fost posibilă, pe baza acestei observații, prin respectarea principiului populării numai cu păsări (puicuțe, găini) de aceeaşi vârstă, conform principiului „totul plin - totul gol".

Chiar dacă omul şi diversele specii de păsări sau mamifere domestice sau sălbatice nu sunt sensibile la infecția cu VETC, acestea pot contribui la difuzarea bolii ca vectori pasivi, contaminați cu virusul din fecalele curcilor purtătoare şi eliminatoare.

Bovinele nu sunt sensibile la VETC, dar coronavirusul bovin este infectant pentru curci, putând genera unele confuzii în cursul examenului de laborator.

Ca dinamică epidemică, ETC poate îmbrăca o dinamică explozivă, în focarele noi, sau o dinamică staționară sau trenantă în focarele mai vechi, cu păsări de diverse vârste sau în fermele cu circuit deschis (11).

Patogeneză

VETC pătruns în tubul digestiv pe cale orală ajunge în intestin, unde se multiplică în enterocite pe care la alterează, producând o tulburare de absorbție şi digestie, exprimate clinic prin diaree. Se pare că florei bacteriene oportuniste îi revine un anumit rol de a complica şi agrava evoluția bolii.

În cazul infecției experimentale virusul poate fi detectat prin imunofluorescență sau electronomicroscopie în celulele epiteliale cel mai devreme după 12 ore şi cel mai târziu după 96 de ore. Trecerea prin boală este urmată de o rezistență solidă, sistemică şi locală (intestinală) față de infecție, ce durează cel puțin 6 luni.

Tabloul clinic

Manifestările clinice se instalează brusc, cu stare de depresie, horiplumație, inapetență, hipotermie, deshidratare, slăbire şi diaree. Din cauza hipotermiei puii bolnavi se strâng unii către alții, încercând să se încălzească şi sunt gălăgioşi. Creasta şi uneori şi pielea capului devin cianotice. Dejecțiile la început sunt fluide, coafate cu mucus, pentru ca în faza următoare să devină tot mai mult impregnate cu urați.

În funcție de vârstă, la puii de 1-8 săptămâni, morbiditatea poate fi de până la 100%, din care, la până la 50% sfârşitul poate fi letal.

Durata bolii este de 10-14 zile dar redresarea completă a puilor fie că survine numai după câteva săptămâni, fie că nu se mai produce deloc într-un număr de cazuri, devenind evidentă starea de neuniformitate a efectivului (8).

Tabloul morfpatologic

Principalele leziuni macroscopice sunt localizate în tubul digestiv. Duodenul, jejunul şi cecurile apar palide, mult destinse de un conținut apos şi gazos uneori gelatinos, cu miros fetid. Pe mucoasa intestinală pot fi prezente peteşii.

În rinichi şi uretere se găsesc adesea depozite importante de urați.

Carcasa relevă stare de deshidratare şi emaciere musculară.

Histologic se constată, în special în jejun, dar şi în duoden, ileon şi cecuri, leziuni alterative grave ale epiteliului mucoasei, asemănătoare cu cele întâlnite în gastroenterita transmisibilă a porcului şi în diareea epidemică. Enterocitele infectate care tapisează vilozitățile îşi pierd microvilii şi se desprind de lamina propria „căzând" în lumenul intestinal. Lamina propria apare infiltrată cu celule mononucleare. Vilozitățile apar astfel scurtate, ca şi cum ar fi tunse, la fel ca şi în GET. Refacerea integrală a epiteliului intestinal durează cel puțin două săptămâni.

Diagnostic

Diagnosticul se pune prin examen de laborator, dacă prin coroborarea datelor epidemiologice, clinice şi morfopatologice a survenit suspiciunea de ETC.

O metodă simplă de confirmare a diagnosticului constă din inocularea unui filtrat

de conținut intestinal prin membrane cu Ø<300nm, la embrionii de curcă de 15-16 zile sau pui de curcă de 1-4 zile, în scopul reproducerii bolii.

Virusul poate fi pus în evidență, prin IF, în secțiuni histologice prin intestin de la pui infectați natural sau experimental, sau în conținutul intestinal al puilor recent infectați, prin ELISA sau microscopie electronică.

Prognostic

Atât din punct de vedere medical cât şi din punct de vedere economic, prognosticul este grav.

Profilaxie şi combatere

Atât măsurile de profilaxie la care se apelează, cât şi cele de combatere trebuie să aibă în vedere că în această boală nu există nici profilaxie specifică şi nici tratament specific.

În aceste condiții accentul cade exclusiv pe măsurile generale. Apărarea sănătății efectivului de curci dintr-o țară sau dintr-o fermă indemnă se face în primul rând prin evitarea achiziționării de material biologic din țări sau surse cu situație necunoscută sau care nu pot să prezinte acte doveditoare a stării de indemnitate de ETC. În cazul importurilor se impune şi o carantină profilactică.

Dacă boala apare pentru prima dată într-o țară sau regiune, cea mai rațională măsură constă lichidarea întregului efectiv, în condiții de supraveghere sanitară veterinară care să prevină difuzarea virusului, urmată de o igienizare riguroasă a spațiilor şi echipamentelor (curățenie, dezinfecție) şi menținerea lor în repaus biologic timp de 3-4 săptămâni, înainte de repopulare. Instituirea imediată a carantinei are ca scop prevenirea difuzării virusului în afara a focarului prin orice căi (vehicule, persoane, animale, furaje, echipamente).

17.7. BRONŞITA INFECȚIOASĂ AVIARĂ

(Bronchitis Infectiosa Avium – lat.*; Avian Infectious Bronchitis* - engl.*; Infektiose Bronchitis des Huhnes* – germ.; *Avian Infectious Bronchitis* – fr.*)*

P. Ştiube

Bronşita infecțioasă aviară (BIA) este o boală respiratorie acută a puilor de găină, foarte contagioasă, produsă de un coronavirus, caracterizată clinic prin raluri traheale, tuse, strănut şi scurgeri nazale. Frecvent sunt descrise leziuni ale rinichilor şi leziuni ireversibile ale oviductului, având ca rezultat scăderi ale producției de ouă şi deprecierea calității ouălor.

Istoric

În 1930, **Schalk** şi **Hawn**, citați de **Calnek** (8) semnalează pentru prima dată bronşita infecțioasă aviară, în statul Dakota de Nord.

La noi în țară prima descriere a bolii şi izolarea virusului bronşitei infecțioase aviare, este făcută de **Ţaga şi col.** (44).

Răspândire geografică şi importanță economică

Odată cu dezvoltarea intensivă şi industrială a aviculturii, bronşita infecțioasă s-a răspândit, fiind semnalată şi descrisă pe toate continentele şi în majoritatea țărilor.

Din cauza apariției frecvente a noilor tipuri antigenice, bronşita infecțioasă reprezintă astăzi o amenințare constantă pentru avicultură.

Pierderile economice datorate bronşitei infecțioase aviare, deşi importante, nu totdeauna pot fi evaluate precis, fiind influențate de unii factori secundari. La puii tineri se poate înregistra mortalitate de până la 25%. În ultimii zece ani, în Europa a fost semnalată apariția unor genotipuri noi, cum sunt 793/B sau 7/91, capabile să producă mortalitate la păsările adulte, cu flasciditatea muşchilor pectorali (23).

În 1994, Pensaert şi Lambrechts (38) descriu apariția unei tulpini nefropatogene de virus al BIA care a afectat numeroase efective de păsări în Belgia, Olanda, Franța.

La puii broiler infectați cu virusul BIA, pierderile economice sunt datorate, în afară de mortalitate, slabei conversii a furajelor, reducerii sporului în greutate şi confiscărilor, în urma infecțiilor secundare cu *E. coli*. La păsările adulte, pierderile economice sunt determinate de scăderi ale producției de ouă şi deprecierea

ouălor. Adesea producţia de ouă nu mai revine la nivelul dinaintea infecţiei şi efectivele trebuie sacrificate.

În general, pierderile depind de virulenţa tulpinii, de nivelul imunităţii şi de vârsta păsărilor în momentul infecţiei.

Etiologie

Virusul bronşitei infecţioase aviare (VBIA) aparţine familiei *Coronaviridae*, genul *Coronavirus*, fiind un virus ARN, pleomorf cu diametrul virionului de aproximativ 120 nm şi cu prezenţa spiculilor de 20 nm, pe toată suprafaţa învelişului (aspectul de coroană). Virionii conţin trei proteine majore: S (din spicul); M (glicoproteina membranei), N (proteina internă a nucleocapsidei) şi în plus o proteină de înveliş (sM). Proteina S include două copii ale celor două glicopolipeptide S_1 şi S_2, conţinând aproximativ 520 aminoacizi şi respectiv 625 aminoacizi.

Anticorpii inhibohemalutinanţi şi virusneutralizanţi sunt induşi de proteina S_1 (13).

Diversitatea genetică şi antigenică a tulpinilor de VBIA, a fost intens studiată în ultimii ani. Wei Jia şi col. (49) arată că această diversitate genetică şi antigenică, care există la serotipurile de virusul bronşitei infecţioase aviare, provine din schimbări genetice atât în populaţiile de VBIA care au existat înainte de introducerea vaccinării (1950) contra BIA, cât şi în populaţiile de virusuri care au fost introduse prin vaccinurile vii contra BIA.

În 1997, Cavanagh şi col. (10) descriu relaţia directă dintre variaţia secvenţei proteinei S_1 din spiculii virusului bronşitei infecţioase şi protecţia încrucişată observată *in vivo*.

Virusul BIA se multiplică în citoplasmă. Este sensibil la căldură, lumina solară şi antisepticele uzuale.

Virusul bronşitei infecţioase aviare se cultivă pe embrioni de găină în vârstă de 0-11 zile, producând nanism, încurbare embrionară, mortalitate embrionară, cu depozite de uraţi în mezonefroni, leziuni evidente mai ales după efectuarea a 3-10 pasaje. În culturi celulare renale embrionare, renale de pui, virusul bronşitei produce efect citopatic. Multiplicarea VBIA în culturi de ţesuturi (inele traheale de la embrioni în vârstă de 20 zile) produce o ciliostază rapidă, eliminând necesitatea pasajelor multiple pe embrion de găină.

Structura antigenică

Numărul mare de serotipuri a virusului bronşitei infecţioase aviare ilustrează abilitatea acestui virus de a-şi modifica caracteristicile antigenice. Până în 1956 s-a considerat că bronşita infecţioasă aviară este produsă numai de un serotip, reprezentat de tulpina Massachusetts M-41. După aceea, numeroase alte serotipuri au fost descrise în SUA: Connecticut (tulpinile Florida, Clark 33, Arkansas 99); Georgia (SE 17), Delaware (tulpinile JMK., Hote, Gray), Jowa 97, 609, precum şi tulpina T-nefropatogenă descrisă în Australia.

Mai recent în Europa au fost identificate noi tulpini, D-207, D-212 şi altele, care s-au manifestat în special prin scăderea producţiei de ouă şi neatingerea vârfului curbei de ouat.

Pentru a fi clasificat ca un serotip nou, o tulpină trebuie, în primul rând, să fie comparată prin teste de seroneutralizare încrucişată, cu diferite serotipuri recunoscute. Davelaar (17) consideră tulpina nou-izolată ca un nou serotip, atunci când indicele de neutralizare al acestei tulpini este mai mare de 4, comparativ cu indicele de neutralizare dat de tulpina H-52 a virusului BIA.

Caractere epidemiologice

Găinile reprezintă singura gazdă naturală pentru infecţia cu virusul bronşitei infecţioase, fiind sensibile indiferent de vârstă, dar boala este mai severă la puii mici de 1-2 săptămâni, la care produce şi mortalitate (21). Pe măsură ce vârsta creşte, puii de găină devin mai rezistenţi la efectele nefrogene, leziunile oviductului sau apariţia mortalităţii (1).

Virusul bronşitei se răspândeşte rapid printre păsările dintr-un lot infectat. La puii susceptibili, introduşi într-un lot de pui infectaţi cu virusul bronşitei infecţioase, simptomele caracteristice bolii apar după 24-48 ore. Calea de infecţie este inhalarea particulelor virale răspândite prin tuse, strănut.

S-a observat că transmiterea între halele apropiate dintr-o fermă este favorizată de direcţia dominantă a vânturilor. Durata persistenţei infecţiei cu virusul bronşitei nu este bine cunoscută, dar izbucnirile intermitente sunt o

dovadă a riscului potenţial de transmitere a bolii de la un lot la altul, prin personal sau echipamente (ustensile contaminate). Vectorii (exemplu rozătoarele) nu par a fi un factor de răspândire a infecţiei cu virusul bronşitei.

După 1-7 zile de la expunere la infecţia prin aerosoli, virusul este izolat frecvent din trahee, pulmon, rinichi, bursa lui Fabricius. Din tonsilele cecale şi excreţii cloacale, virusul bronşitei poate fi izolat şi după 16-20 săptămâni de la infecţie (3). Cauza persistenţei atât de îndelungate a infecţiei nu este pe deplin cunoscută, dar prezintă importanţă ca risc potenţial de transmitere a infecţiei prin echipamentele de hală şi prin personalul de serviciu.

Transmiterea infecţiei pe cale verticală prin ou nu a fost demonstrată (16).

Deşi, în general BIA este considerată o boală a aparatului respirator şi de reproducţie, din când în când, apar manifestări noi ale bolii, date de apariţia noilor serotipuri. A fost descrisă astfel apariţia unei tulpini nefropatogene de virus al bronşitei la efective de păsări din Olanda, Belgia, Franţa.

În ultimii ani, tot în Europa au fost semnalate noi variante ale virusului bronşitei infecţioase, denumite 793/B sau 7/91, cu proprietăţi neobişnuite pentru virusurile de bronşită infecţioasă aviară. Aceste variante sunt capabile să producă mortalitate la păsările adulte, infecţia având ca rezultat şi o flasciditate a muşchilor pectorali (miopatie cu prezenţa unui strat gelatinos sau hemoragii a fasciei musculare). S-a demonstrat că virusul se multiplică la un titru ridicat în intestin. Acest tip de infecţie, cu tulpina 793/B, a fost descris şi în Mexic şi Estul Îndepărtat (19). Deoarece vaccinurile preparate cu tulpini de tip Massachusetts nu pot proteja contra tulpinii 793/B, aceasta a început să fie folosită ca vaccin omolog.

Rolul excreţiei fecale în răspândrea virusului este nesigur, dar s-a demonstrat că unele tulpini de bronşită infecţioasă sunt capabile să supravieţuiască timp îndelungat în intestin. Aceste tulpini fiind capabile să scape protecţiei vaccinale, s-a speculat că noile variante de virus al BIA pot apărea şi pe această cale. În Anglia, numeroase tulpini de virus BIA au fost izolate din fecale sau ţesuturile intestinale (19).

Unii autori (23) descriu evoluţia sindromului capului tumefiat la puii broiler sau la tineretul pentru reproducţie, în asociere cu unele tulpini de VBIA.

În ultima decadă, numeroase lucrări s-au concentrat asupra biologiei moleculare şi epidemiologiei VBIA (12), ajutând la elucidarea mecanismelor de producere a diversităţii acestui virus. S-au descris 4 serotipuri diferite ale VBIA care s-au diferenţiat numai prin 2-3% din aminoacizii structurali ai proteinei S_1. Astfel, diferenţe chimice minore au ca rezultat o variaţie antigenică majoră (în aceste cazuri 97% din secvenţele structurale sunt identice). În cazul tulpinii 793/B VBIA, există însă o diferenţă structurală extensivă de 21-25% faţă de structura altor tulpini virale, izolate în Europa. Nu este clar cum apar astfel de variaţii, dar simple mutaţii punctiforme în acizi nucleici, care codifică proteinele, pot fi o explicaţie, după Karaca şi col. (24). Un alt mecanism, care poate duce la variante noi, este recombinaţia materialului genetic între tulpini (26). Cu alte cuvinte, dacă găinile sunt infectate cu două tulpini diferite de virus al BIA sau dacă sunt folosite două vaccinuri vii (preparate cu tulpini diferite), variantele noi pot apărea cu unele caractere antigenice de la ambele virusuri.

Virusul bronşitei infecţioase aviare a fost izolat şi din loturi de fazani de reproducţie la care în antecedenţă au fost descrise tulburări respiratorii şi deprecieri ale calităţii ouălor, dar aceste ferme de fazani erau localizate în apropierea fermelor de găini de reproducţie.

Curcile sunt rezistente la infecţia cu virusul bronşitei infecţioase.

Patogeneză

VBIA pătrunde în organism odată cu aerosolii, pe căile respiratorii, multiplicându-se în ţesuturile tractusului respirator, al aparatului digestiv şi în oviduct (1, 4).

Tulpinile virusului bronşitei infecţioase, indiferent de originea lor, produc o infecţie rapidă (18-36 ore) cu leziuni caracteristice în trahee şi mortalitate la puii mici, de 2-3 săptămâni. În numeroase cazuri apar aerosaculite datorate infecţiilor secundare bacteriene (*E. coli*).

Tulpina T-australiană nu produce leziuni în tractusul respirator fiind nefropatogenă, dar leziunile grave din rinichi pot cauza mortalitate.

Virulența tulpinilor de VBIA pentru aparatul reproducător (oviduct) este variabilă. Numeroase tulpini ale virusului bronşitei produc leziuni ireversibile ale oviductului, având drept rezultat producerea de ouă cu coaja depigmentată, rugoasă (cu asperități), fără depresia ouatului sau cu scăderi ale producției de ouă de 10-50%.

După 1990 au fost descrise în Anglia tulpini de VBIA cu patogenitate neobișnuită, urmare a apariției noilor serotipuri 793/B şi 7/91, care la păsările de reproducție rase grele au produs mortalitate cu flasciditatea mușchilor pectorali (miopatie cu prezența unui strat gelatinos sau hemoragii a fasciei musculare).

Tabloul clinic

Perioada de incubație a BIA este de 28-36 ore. Aceasta depinde de doză, calea de inoculare şi susceptibilitatea puilor de găină. La puii de găină mici, ca semne clinice se observă: greutate în respirație (gâfâit), tuse, strănut, raluri traheale, scurgeri nazale. În evoluții mai grave ochii sunt umezi, iar sinusurile mărite (îngroşate). Puii de găină (sub 6 săptămâni) sunt abătuți, stau aglomerați sub eleveuze, consumul de furaje şi apă fiind reduse.

Morbiditatea este de 100%, iar mortalitatea este variabilă, putând ajunge la peste 25% pentru puii mai mici de 6 săptămâni. Puii broiler infectați cu o tulpină nefropatogenă, pe lângă semnele respiratorii prezintă abatere, horiplumație, diaree, creşterea consumului de apă, prezența uraților în uretere, creşterea mortalității.

La păsările adulte, scăderea producției de ouă şi tulburări ale calității ouălor sunt asociate cu semnele respiratorii. Severitatea căderii producției de ouă depinde de patotipul tulpinii de VBIA şi de momentul infecției, funcție de curba de ouat. Depresia ouatului poate dura 6-8 săptămâni, dar în unele cazuri nu se mai revine niciodată la procentele de ouat dinaintea infecției.

În efectivele de păsări ouătoare cu BIA în evoluție, aspectul de hală este de „efectiv îmbătrânit”, cu uzarea penelor, abatere şi păsări care încep să năpârlească înainte de termen.

Pe baza simptomelor şi leziunilor, sunt descrise trei forme dominante ale infecției cu VBIA şi anume: **respiratorie, renală** şi **a aparatului de reproducție.**

Tabloul morfopatologic

La pui, la necropsie se observă leziuni inflamatorii ale aparatului respirator, cu acumulare de mucus în trahee, cavitățile nazale şi sinusuri. Traheita poate fi de tip seros, cataral sau cazeos. Sacii aerieni sunt opacifiați, îngroşați şi datorită infecțiilor secundare bacteriene (*E. coli*) conțin un exsudat cazeos de culoare gălbuie.

În urma infecției cu tulpini nefropatice de VBIA, rinichii sunt măriți în volum, palizi, cu ureterele destinse datorită prezenței uraților.

La păsările adulte, virusul bronşitei infecțioase produce leziuni ale oviductului şi ovarului, cu degenerescența foliculilor ovarieni şi uneori, petritonite viteline. Multe ouă produse au coaja moale sau, dimpotrivă, coaja aspră, cu neregularități, depigmentări sau modificări ale formei ouălor.

Histopatologic, se observă edematierea mucoasei traheale cu pierderea cililor, rotunjirea sau degenerescența celulelor epiteliale şi infiltrații de heterofile şi limfocite. În rinichi, leziunile sunt de nefrită interestițială cu degenerări, vacuolizări, infiltrații interstițiale şi necroze ale tubilor renali, cu acumulări de urați.

Diagnostic

Diagnosticul BIA se bazează pe datele epidemiologice, semnele clinice, leziuni, seroconversia sau creşterea titrului anticorpilor specifici, izolarea virusului prin diverse metode. Testul RT/PCR (reverse-transcriptase/polymerase chain reaction) serveşte mai ales în studiul de laborator al tulpinilor nou-izolate.

1) Izolarea virusului. Pentru colectarea probelor necesare izolării virusului bronşitei infecțioase, se utilizează tampoane traheale, plasate în tuburi sterile, conținând 2-3 ml tampon fosfat salin (TPB) cu antibiotice. Alte țesuturi, cum sunt plămânii, rinichii, oviductul, tonsilele cecale, pot fi colectate folosind tehnici aseptice.

Se pot utiliza păsări „santinele” (susceptibile la BIA) care sunt introduse în țarcuri sau cuşti împreună cu păsări afectate. După o perioadă de expunere de o săptămână, păsările „santinele”

sunt scoase din efectiv, prelevându-se, de la acestea, probe pe tampoane traheale, pentru izolarea virusului.

Probele din tampoane sau omogenate de ţesuturi sunt inoculate în sacul corioalantoidian la embrioni de găină în vârstă de 9-10 zile (0,2 ml/embrion). Ouăle embrionate sunt mirate zilnic, iar mortalitatea survenită după 2-7 zile se consideră a fi suspectă de a fi datorată infecţiei cu VBIA.

Embrionii morţi sau cei care sunt sacrificaţi şi examinaţi după 7 zile de la inoculare, pot prezenta ca leziuni tipice: nedezvoltarea (piticirea), răsucirea embrionului, puful măciucat sau depozite de uraţi în mezonefronii rinichiului. Uneori, leziunile nu apar decât după 2-3 pasaje oarbe pe embrioni de găină.

Pentru izolarea VBIA, pot fi folosite şi culturi de trahee (TOC). Avantajul metodei (TOC), faţă de embrionii de găină, este că tulpinile din teren neadaptate la embrion, produc o ciliostază rapidă, la primul pasaj.

Pentru diagnosticul BIA, poate fi utilizat şi testul de seroprecipitare în gel de agar (47) sau testul de inhibare a hemaglutinării (15).

2) Confirmarea diagnosticului de BIA cu ajutorul serurilor specifice. Secţiuni sau amprente din mucoasa traheală sau alte organe de elecţie, recoltate de la păsări, în urma examenului necropsic, pot fi examinate prin testul de imunofluorescenţă (51) sau testul de imunoperoxidază (35).

Virusul BIA din lichidul alantoamniotic poate fi decelat şi identificat prin testul ELISA, cu antigen de captură (AC-ELISA), folosind anticorpi monoclonali specifici de grup pentru glicoproteina M a VBIA sau anticorpii monoclonali specifici faţă de subunitatea S_1 din glicoproteina spiculilor virali (36).

Identitatea unei tulpini de VBIA izolată din teren poate fi stabilită şi prin testul de neutralizare a virusului (VN) sau testul de inhibare a hemaglutinării (IHA).

3) Confirmarea VBIA prin metode bazate pe acidul nucleic. Acidul nucleic al VBIA, poate fi decelat în ţesuturile infectate folosind testul revers-transcriptază/reacţia polimerazei în lanţ (RT/PCR). Acidul nucleic (ARN) poate fi extras din tampoanele traheale sau diverse ţesuturi de la păsările infectate (timp de 14 zile de la infecţia experimentală) sau din lichidul alantoamniotic, utilizând reacţia RT/PCR, bazată pe tipurile unice ale benzilor obţinute prin electroforeză în gel de poliacrilamidă (27).

4) Teste serologice. În serodiagnosticul bronşitei infecţioase aviare, la păsări în viaţă, pot fi utilizate: testul de neutralizare a virusului (VN), imunodifuzia în gel de agar (AGID); inhibarea hemaglutinării (IHA) şi testul imunoenzimatic ELISA.

Fiecare din aceste teste au şi avantaje şi dezavantaje privind specificitatea, sensibilitatea, costul şi complexitatea.

Testul VN este costisitor şi necesită timp relativ îndelungat, testul AGID are specificitate şi sensibilitate mai scăzută.

În serologia de rutină, cele mai utilizate sunt testele IHA şi ELISA (fiind disponibile kituri de diagnostic, cu instrucţiuni de folosire).

Testul de VN poate fi efectuat pe embrioni de găină, cultură de trahee sau în culturi celulare renale.

Neutralizarea unei tulpini de VBIA din teren cu antiser specific serotipului, stabileşte identitatea sa.

Testul VN poate fi efectuat folosind metoda ser constant-virus diluat (alpha) sau ser diluat-virus constant (beta). Se stabileşte indicele de neutralizare (IN), reprezentând diferenţa dintre titrul logaritmic al virusului şi titrul virusului cu ser pozitiv (neutralizat). Pentru tulpinile omoloage, indicele de neutralizare poate fi 4,5-7,0 (tulpinile heteroloage au un titru mai mic). Un indice de neutralizare mai mic de 1,5 nu este specific.

Testul de inhibare a hemaglutinării. Un protocol standard de IHA pentru IBV a fost descris de Alexander (2), pe baza observaţiei că tulpinile de VBIA tratate cu neuramidază sau fosfolipază C, aglutinează globulele roşii de pasăre. O concentraţie de 4-8 unităţi HA de antigen este adăugată la diluţii crescânde de antiser cunoscut. După 30 minute de incubare la temperatura camerei se adaugă suspensia de 0,5-1% hematii de pasăre. Serurile se consideră pozitive dacă au un titru de inhibare a hemaglutinării mai mare de 2^4.

Testul ELISA. Este cel mai sensibil dintre testele serologice, decelând anticorpii comuni faţă de toate serotipurile VBIA. Este un mijloc de

serodiagnostic valoros, în special pentru monitorizarea răspunsului în urma vaccinării.

Prin acest test sunt evidențiate răspunsurile precoce la diverse tulpini de VBIA, iar titrurile anticorpilor decelați sunt mai mari decât în alte teste serologice (33).

Imunodifuzia în gel de agar. Antigenul se prepară din triturat de membrane corioalantoidiene provenite de la embrioni de găină inoculați cu VBIA (se utilizează tulpina embrioadaptată Beaudette).

Testul are o sensibilitate redusă, titrul anticorpilor precipitanți fiind variabil.

Bronșita infecțioasă aviară trebuie ***diferențiată clinic*** și prin examene de laborator de formele respiratorii ușoare ale *bolii de Newcastle, laringotraheitei infecțioase, influenței aviare* și *corizei infecțioase*, produse de tulpini cu patogenitate redusă.

Diferențierea se face prin izolarea și identificarea agentului etiologic și prezența anticorpilor specifici.

Boala de Newcastle este mult mai severă clinic decât BIA, evoluează cu simptome și leziuni specifice (proventriculita hemoragică) și cu mortalitate mare. Depresia ouatului în boala de Newcastle este mai puternică decât în bronșita infecțioasă.

Laringotraheita infecțioasă se răspândește mai lent, semnele respiratorii și leziunile sunt mai severe și mort.

Coriza infecțioasă produce o tumefiere puternică a capului, care este rareori observată în bronșita infecțioasă.

Tratament

Nu există tratament specific în bronșita infecțioasă. Trebuie evitate stresurile datorate temperaturii sau aglomerării (suprapopulării).

Administrarea preventivă de antibiotice și chimioterapice diminuează pierderile datorate infecțiilor bacteriene secundare – în special aerosaculite produse de *E. coli.*

Profilaxie și combatere

În efectivele indemne, pentru evitarea apariției bronșitei infecțioase, ouăle de incubat, puii sau păsările adulte nou-introduse, trebuie să provină din unități (ferme) indemne de BIA, iar păsările trebuie crescute și menținute în izolare strictă.

Respectarea cu strictețe a principiului „totul plin - totul gol" este de mare importanță în prevenirea apariției bolii.

În producția curentă, când în aceeași fermă (uneori aceeași hală) sunt crescute păsări de vârste diferite, în condiții de supraaglomerare, cu deficiențe de furajare și microclimat necorespunzător, evoluția bronșitei infecțioase este severă.

Pentru prevenirea pierderilor datorate BIA (mortalitate, confiscări în urma infecțiilor secundare cu *E. coli*, conversie slabă a furajelor, depresii ale producției de ouă etc.), se recurge la vaccinări profilactice sau de necesitate. În programul de imunizare contra BIA sunt utilizate atât vaccinurile vii, cât și cele inactivate.

Vaccinurile vii sunt folosite la puii broiler, tineretul de reproducție și tineretul de înlocuire pentru producția de ouă.

Vaccinurile inactivate (monovalente sau polivalente) cu adjuvanți uleioși sunt administrate înainte de intrarea în ouat, atât găinilor de reproducție cât și găinilor pentru producția de ouă consum (42).

Vaccinurile vii, cât și cele inactivate au avantaje și dezavantaje, astfel:

Vaccinurile vii:

- se administrează masal, în apa de băut sau prin aerosoli;
- se multiplică în pasăre, mărindu-se efectul imunogen;
- induc imunitate locală ca și în infecția naturală;
- sunt mai ieftine.

Vaccinurile inactivate:

- sunt lipsite de patogenitate reziduală, virusul vaccinal fiind inactivat, nu se răspândește în mediu;
- pot fi combinați diferiți agenți etiologici sau diferite serotipuri (vaccinuri polivalente), fără risc de interferență;
- pot fi utilizate concentrații mari de virus/doză, iar prin adăugarea adjuvanților, răspunsul imunologic este stimulat;
- prin necesitatea administrării individuale, la fiecare pasăre, sunt mai costisitoare, dar mai sigure, fiecare găină primind doza necesară de vaccin.

Controlul eficient al bronşitei infecţioase clasice, produsă de tulpini din serotipul Massachusetts, poate fi realizată prin folosirea vaccinurilor monovalente sau polivalente.

Tulpinile din serotipul Massachusetts (H120, H52) au spectrul cel mai larg de cuprindere, care asigură protecţie contra serotipurilor Massachusetts, Holte, Iowa 609 şi, într-o oarecare măsură, şi contra serotipurilor Iowa 97 şi Gray. Tulpina H – poate fi folosită la diferite niveluri de atenuare, prin pasaje pe embrioni.

Companiile specializate din ţara noastră au realizat mai multe vaccinuri contra bronşitei infecţioase aviare:

- vaccinuri monovalente vii (Bronvac, Biromvac)
- vaccinuri bivalente inactivate (Sinbivac)
- vaccinuri trivalente vii (Liotrivac)
- vaccinuri trivalente inactivate (Trivirolromvac, Ovoprotect)
- vaccinuri tetravalente inactivate (Tetravirol, Tetrainvac)

Vaccinurile polivalente, în afară de tulpinile vaccinale, vii sau inactivate de VBIA, mai conţin, în diverse combinaţii, şi tulpini vaccinale de virusuri ale bolii de Newcastle, bursitei infecţioase şi sindromului scăderii ouatului.

Schemele de vaccinare diferă, în funcţie de vârsta şi structura efectivului şi recomandările firmelor producătoare. Se pot vaccina puii, începând din primele zile de viaţă şi tineretul de înlocuire şi de reproducţie, cu 2-4 săptămâni înainte de începerea ouatului.

Când, pe baza datelor epidemiologice şi a lucrărilor de laborator, se stabileşte în anumite regiuni prevalenţa unor noi serotipuri ale VBIA, acestea pot fi incluse în vaccinurile inactivate (exemplu: Florida, Arkansas în SUA, tulpinile olandeze D-274 şi D-1466 sau tulpinile subtipului B şi C, izolate în Australia).

În condiţiile unei largi circulaţii a virusului bronşitei infecţioase, în ţările cu avicultură intensivă, este posibil să se creeze o imunitate naturală prin infecţii subclinice, evitându-se astfel apariţia bolii.

Pe de altă parte, existând numeroase tulpini de VBIA izolate din teren, care imunologic sunt diferite de tulpinile vaccinale, acestea pot produce leziuni ale oviductului la găinile ouătoare, deşi efectivele au beneficiat de un program de vaccinare satisfăcător şi prezintă titruri semnificative de anticorpi faţă de tulpinile vaccinale.

Din cauza acestei variaţii antigenice a virusului bronşitei infecţioase, este imposibil de recomandat un program ideal de vaccinare, valabil pentru toate loturile de găini.

În conformitate cu ***Programul de supraveghere, profilaxie, combatere a bolilor la animale, de prevenire a transmiterii de boli de la animale la om şi de protecţie a mediului***, elaborat de ANSV pentru bronşita infecţioasă aviară, acţiunile de supraveghere sanitară veterinară obligatorii sunt în funcţie de antecedentele epizootice.

Bronşita infecţioasă aviară este o boală supusă declarării oficiale şi carantinei de gradul III, înscrisă în lista B a OIE. În forma evolutivă clinic se vor lua măsuri de înlăturare a factorilor stresanţi şi de combatere a infecţiilor secundare

Pe perioada de evoluţie clinică a bolii şi timp de încă 3 săptămâni de la revenirea la normal a procentului de ouat, se interzice folosirea la incubat a ouălor provenite de la aceste efective.

Dacă procentul de ouat nu revine la parametri economici normali, se va proceda la asanare, efectivele trecute prin boală fiind sacrificate la abator, după care se efectuează dezinfecţii conform tehnologiei de creştere şi exploatare a găinilor.

Tineretul de înlocuire destinat repopulării fermelor asanate va fi supus vaccinării profilactice antibronşitice.

Bibliografie

1. Albassam, M.A., Winterfield, RW., Thacker H.L. (1986), *Avian Dis.,* 30: 468
2. Alexander, D.J., Chettle, N.J. (1977), *Avian Pathol.*, 6:9
3. Alexander, D.J., Gough, R.E. (1977), *Res. Vet. Sci.*, 23:344
4. Ambali, A.G., Jones, R.C. (1990), *Avian Dis.,* 34:809
5. Bohl, E.H. (1975), *Transmissible gastroenteritis*, in: *Diseases of Swine*, Dunne, H.W., Leman, A.D., IVth edition, the Iowa State University Press
6. Bohl, E.H., Saif, L.J. (1975), *Infect.Immunol.,*11, 23
7. Bran, L., Mihăiţă, S., Marinescu, I., Albu, T., Bercan, A. (1961), *Prob. zoot. şi vet.*, 7, 33
8. Calnek, B.W., Barnes, H.J., Beard, C.W., Mc Dougald, L.R., Saif, Y.M. (1997), *Diseases of*

Poultry, XXth edition, Iowa State University Press, Ames, Iowa, SUA
9. Cartwright, S.F., Lucas, M., Cavil, P.J., Gush, A.F., Blandford, T. (1969), *Veterinary Record*, 84, 175
10. Cavanagh, D., Ellis, M.M., Cook, J.K.H. (1997), *Avian Pathology*, 26:63
11. Cavanagh, D. (2001), *Proceedings of the 24th Technical Turkey Conference,* www.poultry-health.com/for a/turkhelth/turtec24/cavanagh.htm (accesat 21.05.04)
12. Cavanagh, D., (1996), *Zootechnica International*, 19:66
13. Cavanagh, D., Davis, P.J. Mockett A.P.A. (1998), *Virus Res.*, 11:141
14. Cioloca, Tr. (1970), *Rev. de Zoot şi Med. Vet*., 11, 52
15. Coman, T., Teuşdea, V., Alexandru, Aurora., Ciobănucă, V., Epuran, R. (1996), *Buletin Informativ SMVPA*, 7/4:1
16. Cunningham, C.H. (1970), *Adv. Sci. Comp.Med.*, 14:105
17. Davelaar, F.G., Kouwenhoven, B., Burger A.G. (1984), *Vet. Q*, 6:114
18. Drăghici, D., Stănuică, D. (1976), *Rev. de creşterea anim*., 8,46
19. Gough, R.E., Randall, C.J., Daglless, M., Alexander, D.J., Cox, W.J., Pearson D. (1992), *Vet. Rec.,* 130:493
20. Greene, C.E.(1998), *Infectious Diseases of the Dog and Cat,* IIth edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montrel, Sydney, Tokyo
21. Hofstad, M.S., Barnes, H.J., Calnek, B.W., Reid, W.M., Yoder Jr. H.W. (1984), *Diseases of Poultry,* VIIIth edition, Iowa State University Press, SUA
22. Horzinek, M. (2001), http://www.newmanveterinary.com/FIP-Peritonitis.pdf (accesat 10.05.2004)
23. Jones, R.C. (1996), *International Hatchery Practice*, 10, 3:3
24. Karaca, K.S., Nagy, A., Palukatis, P., Lucio, B. (1990), *Avian Dis*. 34:899
25. Kodama, Y., Ogata, M., Shimizu, Y. (1981), *Am. J. Vet. Res.,* 42, 437
26. Kusters, J.G., Jager, E.J., Niesters, H.H.M., van der Zeijst, B.A.M. (1990), *Vaccine*, 8:605
27. Kwon, H.M , Jackwood, M.W., Gelb, Jr.J. (1993), *Avian Dis.*, 37 194
28. Laude, H., Van Reth, K., Pensaert, M.(1993), *Vet. Res.,* 24, 125
29. Manninger, R., Mészaroş, I. (1975), *A házáltatok fertözö betegségei,* Mezögazdasági kiadö, Budapest
30. Mengeling, W.L., Cutlip, R.C. (1976), *J. Am .Vet. Ed. Assoc.,* 168, 236
31. Meulemans, G., van den Berg, T.P., Decaesstecker, M., Boschmans, M. (2002), *Avian Pathol.,* 31(5)515
32. Mihăiescu, O., Zarcuzon, N.(1966), *Rev. de Zoot şi Med. Vet.,* 61
33. Mockett, A.P.A., Darbyshire, J.H. (1981), *Avian Pathol.,* 10:1
34. Moga Mânzat, R. (1989), *Curs de boli infecţioase – viroze.* Lito IA Timişoara
35. Naqi, S.A. (1990), *Avian Dis.,* 34:893
36. Naqy., S.A., Karaca, K., Bauman, B. (1993), *Avian Pathol.,* 22:555
37. Panca, C., Potecea, Elena., Stănuică, A.D., Drăghici, D., Staicu, L., Ciocan, V., Cheles, M. (1988), *Zoot. şi Med. Vet.,* 4, 48
38. Pensaert, M., Lambrechts, C. (1994), *Avian Pathol.,* 23:631
39. Pensaert, M., Callebaut, P., Vergote, J. (1986), *Vet. Q*, 8, 257
40. Stănuică, A.D., Pârvulescu, M., Staicu, L., Drăghici, D., Pană, C. (1989), *Zoot. şi Med. Vet.,* 2, 28
41. Stoienescu, V., Săndulescu, St., Enache, A. (1958), *Probl. zoot. şi vet*., 10, 31
42. Stone, H.D., Brugh, M., Hopkins, S.C., Yoder, H.W., Beard, C.W. (1978), *Avian Dis.*, 22:666
43. Straw, Barbara, D'Allaire, E. Sylvie, Lemgeling, W.L., Taylor, D.J. (1999), *Diseases of swine,* VIIIth edition, Iowa State University Press, Ames, Iowa USA
44. Ţaga, M., Pătraşcu, I., Stoenescu, Virginia, Rusu, V., Surdan, Cecilia, Coman, I., Chiriţă, V. (1965), *Lucr. ICVB Pasteur*, IX, 1
45. Van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Manllofl, J., Mayo, M.A. (1999), *Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses Virology Division*. *International Union of Microbiological Societies int,* http:// life.bio2. columbia.edu/ report7.htm
46. Vasiu, C. (2003), *Viroze si boli prionice la animale*, Ed.Nereamia Napocae
47. Vior, C., Ţaga, M., Rusu, V., Stonescu, Virginia (1971), *Rev. de Zoot. şi Med.Vet.,* 9:72
48. Volintir, V., Moga Mânzat, R., Garoiu, M., Jivănescu, I., Popescu, I., Popa, O., Onica, P. (1968), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet*., 5,47
49. Wei Jia, Mondal, S.P., Naqy, S.A. (2002), *Avian Dis.,* 46:437
50. Wesley, R.D., Woods, R.D., Hill, H.T., Biwer, J.D. (1990), *J. Vet. Diagn*, 2, 312
51. Yagyu, K., Ohta, S. (1990), *Avian Dis.,* 34:246
52. Yaling, Z., Ederveen, K., Egberink, H., Pensaert, M., Horzinek, M.C. (1988), In: *Diseases of swine,* VIIIth edition (1999), Straw, Barbara, D'Allaire, E. Sylvie, Lemgeling, W.L., Taylor, D.J. Iowa State University Press, Ames, Iowa USA
53. *** (1998) *The Merck Veterinary Manual*, VIII-ed, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J.
54. *** http://www.winnfelinehealth.org/health/ FIP.html (accesat 10.05.2004)
55. *** (1992), *Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines*, 2ed edition
56. *** (2004), http://www.catvirus.com/ WhatIsFIP.htm (accesat 10.05.2004)
57. *** http://www.newmanveterinary.com/fip. html (accesat 10.05.2004)

Cap. 18

Boli produse de virusuri din fam. Flaviviridae

Veronica Constantinescu, T. Perianu,
Elena Potecea, R. Moga Mânzat

Generalităţi privind flaviviridele şi flavivirozele

R. Moga Mânzat

Familia Flaviviridae *(flavus = galben), deşi relativ recent constituită, cuprinde un foarte mare număr de virusuri patogene pentru animale şi om.*

Flaviviridele sunt virusuri anvelopate de formă sferică, cu diametrul de 35-60 nm. Nucleocapsida, de formă sferică, este constituită după o simetrie icosaedrică iar genomul este constituit dintr-o singură moleculă lineară de ARN, monocatenară, cu dimensiuni de 9,5-12,5 Kb. La suprafaţă virionii prezintă scurte emergenţe, evidenţiabile la ME prin coloraţie negativă. În pofida asemănării lor morfologice, şi structurale şi a proprietăţilor fizico – chimice, diversele specii de flaviviride în general nu posedă polipeptide comune şi deci nu prezintă relaţii antigenice şi serologice comune.

Flaviviridele (virusurile din fam. ***Flaviviridae****) se replică în citoplasma celulelor parazitate, cu efect citolitic la vertebrate, dar fără citoliză la artropode.*

În cadrul fam. ***Flaviviridae*** *au fost constituite trei genuri distincte:*

- ***Genul Flavivirus***
- ***Genul Pestivirus***
- ***Genul Hepacivirus***

Flavivirusurile (virusurile din genul ***Flavivirus****) se transmit prin intermediul ţânţarilor sau al căpuşelor. Cele peste 70 de virusuri din genul* ***Flavivirus*** *provin din mai vechiul taxon al „****Arbovirusurilor****” adică al virusurilor transmise fie prin intermediul unor insecte, cum sunt ţânţarii, fie prin intermediul unor arahnide, cum sunt căpuşele, ambele clase fiind cuprinse în grupul, astăzi fără semnificaţie taxonomică, numit „****Arthropode****”. Pestivirusurile se transmit orizontal prin contact direct sau indirect, dar şi trasplacentar, iar hepacivirusurile se transmit prin contact direct, pe cale sexuală sau cu acul de seringă.*

Principalele virusuri, importante pentru patologia vertebratelor

Denumirea virusului (specia)	Entitatea	Speciile sensibile
1	2	3
Genul Flavivirus		
Virusul encefalomielitei infecţioase ovine	***Encefalomielita infecţioasă ovină (Louping ill)***	Ovine, bovine, cabaline, cerbi, iezi, mamifere mici, om.
Virusul encefalitei B japoneze	***Encefalita japoneză B,*** la nou-născuţi şi avort	Suine, păsări, om
Virusul Wesselsbron	***Boala Wesselsbron***	Ovine, caprine, om
Virusul Powasan	Encefalită	Mamifere mici
Virusul meningoencefalitei curcilor	***Meningoencefalita curcilor din Israel***	Curci

1	2	3
Virusul encefalitei de Saint - Louis	***Encefalita de Saint - Louis***	Om, cabaline, păsări
Virusul West Nile	***Encefalita virotică West Nile***	Om, cabaline, pasăre
Virusul meningoencefalitei de primăvară - vară	Encefalită (în Rusia şi Europa Occidentală)	Om, rozătoare, păsări
Virusul febrei hemoragice	Febră hemoragică şi afecţiuni gastrointestinale (Omsk)	Om
Virusul encefalitei Văii Murray	Encefalită	Om, păsări acvatice
Virusurile Dengue 1-4	***Febra hemoragică Dengue***	Om, maimuţe
Virusul bolii Kyasanur Forest	Febră hemoragică, encefalită	Om, maimuţe, rozătoare
Virusurile encefalitei de căpuşe, subtipurile: european, de est şi siberian	***Encefalita de căpuşe***	Om, rozătoare, păsări
Virusul febrei galbene (specia tip a genului *Flavivirus*)	Febră hemoragică, hepatită	Om, maimuţe
Genul Pestivirus		
Virusul DV - BM	***Diareea virală – Boala mucoaselor***	Bovine
Virusul pestei porcine clasice	***Pesta porcină clasică***	Porcine domestice şi sălbatice
Virusul bolii de frontieră	***Boala de frontieră***	Ovine
Genul Hepacivirus		
Virusurile hepatitei C (genotipurile 1-6)	***Hepatită C***	Om

18.1. BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN GENUL *FLAVIVIRUS*

Veronica Constantinescu

18.1.1. ENCEFALOMIELITA INFECŢIOASĂ A OVINELOR

(Ovine Infectious Encephalomielitis, Louping-ill – engl.; *Drehkrankheit des Schafes* – germ.*; Treblante du Mouton* – fr.*)*

Encefalomielita infecţioasă a ovinelor (EIO) este o boală virotică acută, prezentă în ţările din Europa, (UK şi Peninsula Iberică), caracterizată prin simptomatologie nervoasă. Denumirea originară a bolii (**Louping-ill, Trambling-ill**) provine de la mersul ţopăit, ezitant, specific oilor ataxice. Boala face parte din complexul bolilor produse de virusuri transmise prin artropode, a căror incidenţă este strâns legată de prezenţa vectorului, reprezentat de căpuşa *Ixodes ricinus.*

Istoric, răspândire geografică şi importanţă

Prezenţa EIO a fost semnalată începând cu prima decadă a anilor 1800 (**Duncan, 1807**), natura sa virală fiind însă stabilită abia în anul 1930, de **Pool şi col.** Boala evoluează în regiunile din Nordul Angliei, Wales, Irlanda de Nord şi Scoţia, fiind denumită iniţial **encefalita scoţiană a oilor**. Ulterior a fost descrisă şi în Norvegia şi Peninsula Iberică. Cazuri de EIO au mai fost semnalate în Bulgaria şi în Turcia (63, 66). Importanţa bolii constă în pierderile economice înregistrate în efectivele de ovine şi potenţialul de transmitere la oamenii care vin în contact cu materialul infecţios. Pentru domeniul veterinar EIO este deosebit de importantă, fiind o boală gravă a ovinelor de toate vârstele.

Etiologie

Encefalomielita infecțioasă a ovinelor este produsă de un virus neurotrop din fam. *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*. Virusul aparține complexului virusurilor encefalitice transmise prin căpuşe. Unele dintre acestea sunt agenți patogeni zoonotici importanți, precum virusurile encefalitei central-europene, virusul encefalitei de primăvară-vară din Rusia, virusul febrei hemoragice de Omsk, virusul bolii pădurii Kiasanur din India, virusul Langat din Malaezia, virusul Negishi din Japonia şi virusul Powassan din America de Nord (66). Asemănător celorlalte flaviviride, virusul EIO are formă sferică, cu diametrul de 40-60 nm. Nucleocapsida este icosaedrică, cu diametrul de 20-30 nm şi cu înveliş lipoproteic. Genomul viral conține o moleculă de ARN monocatenar, cu polaritate pozitivă. Virusul are însuşiri hemaglutinante pentru eritrocitele unor specii de păsări domestice: găină, gâscă şi porumbel. Se cultivă cu uşurință pe ouă embrionate de găină, pe culturi de celule embrionare de găină, rinichi de oaie şi porc, BHK-21 şi pe un număr mare de linii celulare de căpuşe. Analizele cu anticorpi monoclonali au evidențiat o heterogenitate antigenică a tulpinilor de virus izolate de la diferite specii de vertebrate şi de la căpuşe, sugerând existența mai multor biotipuri (70). Virusul este sensibil la variațiile de temperatură şi de pH. Rămâne viabil cel puțin 82 de zile, atunci când este păstrat în suspensii tisulare cu glicerol 50% şi la temperaturi de – 20°C sau mai scăzute (66).

Caractere epidemiologice şi patogenitate

Virusul EIO şi-a semnalat prezența din punct de vedere imunologic, prin anticorpii serici decelați la o multitudine de specii de mamifere domestice şi sălbatice, altele decât ovinele, ca: taurine, capre, porci, cai, câini, cerbi, mamifere mici ca şoareci de câmp şi de pădure, iepuri, precum şi la unele specii de păsări, cum sunt potârnichile de stâncă (*Lagopus lagopus scoticus*), potârnichile de tundră (*Lagopus mutus*) şi ieruncile roşii (*Tetrao urogallus*). De la majoritatea acestor specii virusul nu a putut fi izolat, probabil din cauza viremiei de scurtă durată pe care o produce. Infecția experimentală a produs titruri ridicate ale viremiei doar la potârnichi şi ierunci, aceste specii fiind considerate de unii autori gazde multiplicatoare de virus în zonele endemice, alături de ovine (66). La oameni, infecția este ocazională şi are un caracter profesional, fiind descrisă la ciobani şi la personalul din abatoare şi laboratoare. Rezervorul şi vectorul natural de virus este reprezentat de căpuşa *Ixodes ricinus*, al cărei ciclu biologic influențează direct epidemiologia bolii. Repartiția geografică a EIO este legată şi explicată prin distribuirea acestui artropod–vector în zone cu umiditate relativ ridicată. Ciclul vital al virusului implică transmiterea acestuia între ovine, prin intermediul căpuşei, uneori cu participarea şi a altor specii. Toate stadiile evolutive ale căpuşei pot deveni infectante, după minimum o priză de sânge pe un animal viremic. Cazuri de EIO au fost diagnosticate în toate anotimpurile, dar boala evoluează mai intens în perioadele de maximă activitate a căpuşelor, aprilie-iunie şi septembrie. Căpuşele transmit virusul prin înțepătură. În unele cazuri, infecția este realizată şi prin intermediul acelor de seringă nesterilizate. De la locul de inoculare, virusul ajunge în nodurile limfatice regionale, unde are loc replicarea şi apoi în sânge. După perioada de viremie, care atinge un titru maxim la 2-4 zile după pătrunderea în organism, virusul ajunge în SNC, unde produce leziuni grave de encefalomielită (59, 70).

Tabloul clinic

După o perioadă de incubație care durează de la câteva zile la câteva săptămâni, boala poate evolua sub **formă subclinică** sau **clinică**. Prezența formei subclinice poate fi stabilită doar prin anchetă serologică. Forma clinică debutează cu febră însoțită de titruri viremice ridicate, anorexie şi depresie. După 24 - 48 de ore febra scade, pentru a se înregistra un nou puseu, la 5-6 zile de la apariția primelor semne clinice. La animalele care se vindecă după prima fază febrilă şi viremică, temperatura revine în limite normale, instalându-se o imunitate durabilă. În cazurile cu evoluție gravă, cel de al doilea puseu febril este însoțit de semnele neurologice consecutive instalării leziunilor de encefalomielită. Implicarea SNC este exteriorizată inițial prin semnele unei disfuncții cerebrale caracterizată prin agitație, nistagmus, tremurături musculare, hiperestezie,

incoordonare a mişcărilor cu ataxie caracteristică, evidenţiată prin tendinţa deplasării simultane a tuturor membrelor (de unde denumirea louping-ill). În această fază, animalul prezintă o stare de hiperexcitabilitate, cu manifestări convulsive la orice atingere. Intervin apoi simptomele de natură cerebrocorticală, ca: paraplegie, opistotonus, convulsii şi comă. Unele animale cu encefalomielită pot fi recuperate după 1-2 săptămâni, fără a-şi recăpăta integral starea de sănătate. Ele păstrează deficienţe neurologice de gravitate diferită, pierzându-şi valoarea economică. Factorii de stres şi unele infecţii intercurente ale oilor, cum sunt cele cu *Anaplasma phagocytophilum (Cytoecetes plagocytophila* şi cu *Toxoplasma gondii* (66), pot influenţa evoluţia clinică a bolii prin efectele imunosupresive asupra organismului acestora. În evoluţia bolii, pare a avea importanţă şi vârsta animalelor. Mieii proveniţi din oile fără imunitate au o sensibilitate deosebită, infecţia evoluând supraacut, cu sfârşit letal în decurs de doar 48 de ore (66).

La ovine, deşi prevalenţa infecţiei în focarele enzootice şi epizootice poate depăşi 60%, rata mortalităţii este relativ scăzută, rareori atingând 15% (22, 66) atunci când nu intervin infecţiile supraadăugate. Mieii proveniţi din mame imune sunt protejaţi pasiv în primul an de viaţă, devenind apoi susceptibili. Mieii care nu sunt protejaţi imunologic reprezintă categoria de vârstă cea mai vulnerabilă. Rata mortalităţii la această categorie depăşeşte 50-60%.

Cazurile de infecţie naturală cu virusul EIO **la taurine şi caprine** prezintă o simptomatologie asemănătoare celei de la ovine, evidenţiind disfuncţia neuromusculară de natură centrală cu mers dezordonat, nesigur, spasme musculare şi hiperexcitabilitate, urmate de decubit, convulsii şi moarte. La aceste specii, cazurile cu sfârşit letal sunt mai reduse numeric, boala evoluând, de cele mai multe ori, subclinic sau benign. **La cabaline**, infecţia cu virusul EIO evoluează inaparent, sau cu forme clinice foarte uşoare, cu recuperare *in integrum*.

Tabloul morfopatologic

Cu excepţia congestiei vaselor meningiene, nu sunt observate leziuni macroscopice. Histopatologic, sunt puse în evidenţă leziuni caracteristice infecţiilor cu virusuri neurotrope: perivascularită monocitară în întregul SNC, degenerescenţă neuronală şi neuronofagie, precum şi limfopenie şi neutropenie.

Diagnostic

Diagnosticul EIO poate fi stabilit numai prin coroborarea datelor clinice cu cele de laborator. Boala este suspectată atunci când într-un efectiv de ovine apar semnele clinice ale unei infecţii virale care afectează SNC, într-o regiune şi într-o perioadă în care este activ ciclul biologic al căpuşelor vectori. Diagnosticul de certitudine este bazat pe izolarea şi identificarea virusului. În acest scop, la laborator vor fi trimise probe de sânge heparinizat prelevate în faza viremică a infecţiei, după 3-4 zile de la apariţia febrei, precum şi probe de creier şi măduva spinării de la animale moarte. Se trimit probe nefixate, conservate prin congelare sau prin introducere într-o soluţie salină normală cu glicerol 50% şi probe fixate în formalină, pentru examen histopatologic. Încercarea de izolare a virusului din sânge nu este recomandată după apariţia simptomelor neurologice, viremia fiind absentă în această fază a bolii datorită anticorpilor neutralizanţi şi inhibo-hemaglutinanţi care au fost sintetizaţi între timp. Virusul EIO se cultivă prin inoculare la embrioni de găină, în culturi celulare embrionare de găină, rinichi de oaie şi porc, BHK-21 şi pe linii celulare de căpuşe. Virusul a fost izolat şi din lichidul cefalorahidian prelevat de la animale bolnave (42). Identificarea virusului a fost realizată prin teste de seroneutralizare (SN) şi inhibarea hemaglutinării (IHA). Confirmarea serologică a diagnosticului se bazează pe determinarea seroconversiei sau a creşterii semnificative (de patru ori) a titrului de anticorpi în intervalul dintre faza acută a bolii şi cea de convalescent. Anticorpii inhibo-hemaglutinanţi apar după cca 10 zile de la momentul infecţiei şi scad sub limite decelabile după 6-12 luni. Anticorpii neutralizanţi serici persistă câţiva ani. În ultimii ani, în laboratoarele specializate, au fost introduse teste imunoenzimatice (ELISA), testul cu imunoperoxidază-complex avidină-biotină (ABC) şi reacţia în lanţ a polimerazei-revers transcripţie (RT-PCR), urmată de secvenţializarea nucleotidelor.

Izolarea virusului de la caprine şi taurine este mai dificilă, prezența infecției fiind stabilită, de cele mai multe ori, prin examene serologice.

Prognostic

În EIO prognosticul este, în general, grav la oi şi deosebit de grav pentru mieii din focarele epizootice.

Profilaxie şi combatere

În zonele endemice, rezultate mulțumitoare pot fi obținute numai cu ajutorul imunoprofilaxiei specifice. Este folosit un vaccin preparat din tulpini de virus inactivate cu formalină, care conferă o imunitate durabilă, pentru câțiva ani. Vaccinul este administrat în două doze, la interval de 2-3 săptămâni. Oile gestante sunt vaccinate în ultimul trimestru al gestației, pentru a transmite imunitatea pasivă progenilor. Mieii sunt vaccinați primăvara şi toamna, cu o lună înaintea perioadelor de activitate intensă a căpuşelor. Măsurile de profilaxie generală se referă la evitarea regiunilor puternic infestate cu *Ixodes ricinus*. Pentru animalele din aceste zone, se recomandă tratamentul acaricid, prin îmbăiere sau vaporizare cu substanțe insecticide, urmat de vaccinare.

Infecția cu virusul encefalomielitei infecțioase a ovinelor la oameni

Virusul EIO se transmite la oameni, producând unul sau mai multe dintre următoarele sindroame: îmbolnăvire de tip gripal, encefalită bifazică, o boală asemănătoare poliomielitei, febră hemoragică. Contaminarea omului se poate realiza prin contactul cu materialul infecțios, pe cale aerogenă sau cutanată şi, mai rar, prin înțepătura căpuşelor. Infecțiile au fost descrise mai ales la ciobani şi la lucrătorii din abatoare şi laboratoare. Consumul laptelui de la oi şi capre infectate poate reprezenta pentru oameni o posibilitate de contaminare cu virusul encefalomielitei infecțioase a ovinelor.

18.1.2. ENCEFALITA JAPONEZĂ
(Japoneze Eencephalitis – engl.*)*

Encefalita japoneză (EJ), numită şi **encefalita japoneză B** este o boală virotică evolutivă produsă de un virus din fam. *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*, transmis prin țânțari. Virusul encefalitei japoneze este patogen pentru ecvine şi oameni, cărora le produce leziuni şi manifestări clinice de encefalită şi pentru porcine, la care produce cu precădere avort şi mortalitate neonatală.

Istoric, răspândire geografică şi importanță

Encefalita japoneză a fost identificată clinic în Japonia în anul 1871 (61), cu un puseu epidemic major şi mortalitate ridicată în 1924 (34). Virusul a fost identificat pentru prima dată de **Hayashi,** în anul 1938, în creierul unui om răpus de boală şi la țânțarul *Culex tritaeniorhynchus* (34). În afara Japoniei, focare de encefalită japoneză au fost descrise în mai multe zone din regiunile tropicale şi temperate: China, Vietnam, Tailanda, Cambodgia, India, Nepal, Sri-Lanka, Filipine şi în Rusia Orientală. Boala are o importanță deosebită şi pentru crescătoriile de porcine, în care sunt înregistrate importante pagube economice prin avorturi şi mortalitate neonatală. La oameni, cazurile clinice pot avea sfârşit letal în proporție însemnată, 20 - 50% (42, 78).

Etiologie

Virusul EJ are un aspect sferoid, cu înveliş rugos, simetrie poliedrică şi diametrul de 40-60 nm. Nucleocapsida este icosaedrică, având diametrul de 25-30 nm. Genomul conține o moleculă de ARN monocatenar, cu polaritate pozitivă. Virusul se multiplică *in vitro* pe creier de şoarece nou-născut şi pe culturi de celule, precum culturile embrionare de pui de găină, BHK-21 şi linia celulară de țânțar C6/36. Din punct de vedere antigenic, este diferit de virusurile encefalitice americane, dar înrudit cu alte virusuri din fam. *Flaviviridae*. Este sensibil la variațiile de temperatură, la acțiunea enzimelor proteolitice, a eterului şi cloroformului şi la valori de pH mai mici de 7 şi mai mari de 10 (39).

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Virusul encefalitei japoneze este întreținut în ciclul natural pe păsări sălbatice şi pe țânțarii subgenului *Culex*, speciile *tritaeniorhynchus*,

annulus, *fusocephala*, *gelidus* şi *vishnui* (34, 61), care îl transmit, la rândul lor, la mamifere, păsări migratoare şi reptile. În Japonia, unele păsări ca egretele şi bâtlanii, joacă un rol în transmiterea infecţiei la oameni şi la alte vertebrate (61, 70), fiind posibil ca acestea să transporte virusul din zonele rurale în cele urbane. Boala evoluează clinic în perioada din an cu temperaturi ridicate, când are loc o creştere importantă a populaţiei ţânţarilor vectori. Transmiterea zoonotică a virusului este menţinută tot timpul anului, reprezentând un pericol permanent pentru sănătatea publică. Ciclul epidemiologic principal are loc între păsări, ţânţari şi porci, aceştia din urmă fiind purtători şi multiplicatori ai virusului. De la porci, virusul este oferit din nou ţânţarilor, odată cu sângele şi apoi retransmis de aceştia gazdelor vertebrate susceptibile. Mecanismul menţinerii virusului în timpul iernii în regiunile temperate, nu a fost elucidat. O posibilitate ar putea fi menţinerea virusului în organismul ţânţarilor *Aedes spp.* în timpul hibernării acestora şi transmiterea transovariană. O altă posibilitate ar consta în intervenţia unor specii de lilieci, în calitate de purtători pentru perioade îndelungate de timp. Caii şi oamenii dezvoltă o viremie de intensitate redusă, fiind puţin probabil să furnizeze sânge infectat altor ţânţari. În focarele enzootice, virusul a fost izolat ocazional şi de la taurine dar, de obicei, acestea manifestă rezistenţă naturală, viremia fiind aproape inexistentă, iar semnele clinice, inobservabile. Suinele reprezintă specia cea mai sensibilă şi principala verigă a lanţului epidemiologic

Tabloul clinic

La cal, după o perioadă de incubaţie de 8-10 zile, în formele grave ale bolii apar următoarele simptome, sau cel puţin unele dintre acestea: febră, frisoane, atitudine anormală a buzelor şi limbii, ataxie, torpoare, orbire, pareze şi paralizii, comă. Moartea poate surveni în câteva zile după debutul bolii. Incidenţa formelor grave se întâlneşte, după unii autori, doar la 5% dintre cazuri (70). La cabaline, boala evoluează frecvent sub **forme subclinice** sau **inaparente**.

La porcinele gestante, principala manifestare a bolii este avortul în faza tardivă a gestaţiei, cu expulzarea unor avortoni mumifiaţi sau malformaţi. Purceii viabili proveniţi din mame infectate manifestă, la scurt timp după naştere, tremur, ataxie şi convulsii, mortalitatea fiind foarte ridicată (80-95%). La porcinele infectate mai sunt semnalate, cu incidenţă redusă, encefalită şi aspermie (41).

La om, boala evoluează uneori sub forma unei encefalite care, în cazurile grave, poate conduce la moarte în proporţie de 40% (42). Supravieţuitorii rămân cu sechele neurologice iremediabile, în 40-70% dintre cazuri.

Tabloul morfopatologic

La cabaline şi porcine, leziunile macroscopice nu sunt caracteristice sau sunt absente. În unele cazuri se constată prezenţa unei congestii a meningelui şi măduvei spinării. Avortonii expulzaţi de femelele infectate, de regulă în ultima fază de gestaţie, prezintă hidrocefalie, hipoplazie cerebelară, hipomielinogeneză spinală, sau se află în stare de mumifiere. La purceii morţi după naştere, se constată prezenţa unui volum mare de lichide cavitare şi congestie a nodurilor limfatice şi splinei. Histopatologic, leziunile SNC constau în edem, hemoragii şi infiltraţii perivasculare, gliază focală şi degenerescenţă neuronală.

Diagnostic

Diagnosticul EJ se stabileşte în mod cert prin izolarea şi identificarea agentului etiologic. La cabaline şi porcine, aceasta se realizează din probe de creier sau măduva spinării, prelucrate în laborator şi inoculate intracerebral la şoricei de 2-4 zile. Şoarecii infectaţi devin anorexici, prezintă convulsii şi mor în câteva zile. Creierul acestora este folosit ca antigen, după un al doilea pasaj pe şoarece, fiind controlat pentru proprietăţile hemaglutinante faţă de eritrocitele de pui de găină de o zi sau de gâscă (78). Dacă antigenul se dovedeşte a fi hemaglutinant, acesta este supus în continuare testului de inhibare a hemaglutinării, în prezenţa unui antiser specific. Pentru izolarea virusului pot fi folosite culturi primare embrionare de pui de găină, de rinichi de hamster, sau linia celulară C6/36 clonată din ţânţarul *Aedes albopictus* (78). Identificarea virusului se poate face prin testul de imunofluorescenţă indirectă (IFI). Testele serologice sunt utile pentru determinarea prevalenţei infecţiei într-o populaţie de animale,

sau pentru testarea imunităţii postvaccinale. Dinamica anticorpilor între fazele acută şi de convalescent, cu creşterea titrurilor de minimum patru ori, oferă indicii asupra prezenţei virusului şi evoluţiei infecţiei. Testele folosite sunt: virusneutralizarea prin reducerea plajelor, inhibarea hemaglutinării şi fixarea complementului. Diagnosticul este posibil, de asemenea, prin decelarea anticorpilor IgM şi IgG specifici în lichidul cerebrospinal, prin metode imunoenzimatice.

Testul de inhibare a hemaglutinării, deşi uşor de efectuat, este lipsit de specificitate, antigenul având reactivitate încrucişată cu alte flavivirusuri, mai ales cu virusul encefalitei din Valea Murray (78). Pentru porcine, este important ***diagnosticul diferenţial*** faţă de boli cu manifestări asemănătoare, produse de alte virusuri hemaglutinante, ca infecţiile cu *Myxovirus parainfluenţa 1* (Sendai) şi coronavirusuri.

Prognostic

Prognosticul encefalitei japoneze este rezervat, depinzând de evoluţia bolii.

Profilaxie şi combatere

Modalitatea de prevenire a EJ, atât la animale cât şi la oameni, este vaccinarea. În China, pentru vaccinarea cailor este folosit un vaccin cu virus atenuat, preparat pe culturi celulare de rinichi de hamster, cu ajutorul căruia incidenţa bolii a fost redusă considerabil. În Japonia, Taiwan, India Thailanda la oameni, cai şi porci, este folosit un vaccin inactivat preparat pe creier de şoarece. Pentru imunizarea porcilor, în Japonia şi Taiwan este produs şi un vaccin constituit din virus viu, atenuat (20, 61).

Combaterea bolii este realizată prin programe de reducere a vectorilor şi modificări ale sistemelor de irigaţie, precum şi prin desicarea orezăriilor dezafectate.

Encefalita japoneză constituie un risc biologic pentru persoanele care lucrează în laboratoarele de specialitate, în fermele de porci în care infecţia este prezentă, în orezării etc. De aceea, persoanele din categoriile de risc trebuie supuse imunoprofilaxiei specifice.

18.1.3. BOALA WESSELSBRON
(Wesselsbron Disease – engl.*)*

Boala Wesselsbron (BW) este o boală virotică a ovinelor, transmisă prin ţânţari, care se manifestă prin avort, malformaţii grave şi îmbolnăvirea mieilor nou-născuţi. Boala Wesselsbron este o zoonoză, la om provocând o suferinţă asemănătoare gripei, rareori cu implicarea SNC.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă

BW a fost semnalată în anul 1954 în localitatea cu acelaşi nume, din Africa de Sud. În anul 1956 a fost identificat şi agentul etiologic al bolii în sângele unor oi bolnave, de către **Weiss şi col**. Ulterior, prezenţa virusului a fost stabilită prin screening serologic în majoritatea ţărilor din Africa Subsahariană. Boala are importanţă economică deosebită pentru specia ovină, prin avorturile şi mortalitatea la miei, pe care le poate cauza.

Etiologie

Virusul Wesselsbron este membru al fam. *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*, care reacţionează serologic încrucişat cu virusul febrei galbene şi cu alte flavivirusuri, de care poate fi deosebit totuşi prin testul de seroneutralizare. Antigenic, s-a dovedit a fi foarte apropiat de **virusul Sepik**, izolat de la ţânţari din Papua-Noua Guinee, a cărui patogenitate încă nu este cunoscută (22). Virusul Wesselsbron se cultivă pe ouă embrionate de găină sau în culturi celulare de rinichi de miel sau VERO. Se conservă prin congelare sau liofilizare, fiind sensibil la variaţiile de temperatură şi la acţiunea dezinfectantelor comune.

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Boala naturală a fost descrisă la ovine, caprine şi oameni. Serologic, prezenţa virusului a fost demonstrată şi la taurine, ecvine şi porcine (41), la camelide şi la unele rumegătoare sălbatice din Africa (28), precum şi la multe specii de păsări sălbatice (70). Boala apare sezonier, în regiunile joase şi umede, în timpul verii şi toamnei. Focarele epizootice au fost

semnalate la intervale de timp de câțiva ani, adesea evoluând concomitent cu focarele provocate de virusul febrei Văii Rift (22). Oamenii se infectează prin contactul cu materialul infecțios provenit de la animalele bolnave, în abatoare şi laboratoare. Virusul este transmis prin înțepătura țânțarilor, dar şi pe cale aerogenă, de la o oaie la alta şi de la ovine la oameni. La ovine, viremia are valori suficient de ridicate pentru a infecta țânțarii hematofagi. La oile gestante, virusul poate traversa placenta, producând avort, malformații ale fătului, sau debilitate neonatală. Aceleaşi manifestări au fost descrise şi la vacile gestante, infectate experimental (infecția naturală la taurine evoluează inaparent clinic).

Tabloul clinic

Oile gestante, infectate cu virusul Wesselsbron, pot avorta în orice stadiu al gestației. Dacă gestația ajunge la termen, produşii pot prezenta malformații grave, ca: hidrocefalie, artrogripoză, sau doar o stare de slăbiciune dar, cu mortalitate importantă, în cele din urmă. Distociile consecutive eliminării fetuşilor malformați pot produce moartea mamelor. La mieii tineri, după o incubație de 1-3 zile (41), boala evoluează cu febră, slăbiciune, anorexie, paloarea mucoaselor aparente, tahipnee şi uneori manifestări neurologice. Rata mortalității la miei este foarte ridicată. La oile adulte, evoluția bolii este, de cele mai multe ori, subclinică sau este exprimată printr-o hipertermie pasageră. La oameni, virusul Wesselsbron produce o boală febrilă asemănătoare gripei, cu cefalee, mialgie, artralgie, terminată prin vindecare.

Tabloul morfopatologic

Leziunile macroscopice nu sunt caracteristice, dar sunt prezente în mod constant. La mieii morți se constată un aspect icteric al carcaselor, hemoragii peteşiale diseminate pe suprafața mucoaselor şi seroaselor, limfadenopatie generalizată, splenomegalie, hepatomegalie, colestază şi, uneori, prezența unor focare miliare necrotice în parenchimul hepatic. Histopatologic, au fost puse în evidență necroza difuză a parenchimului hepatic, proliferarea marcantă a celulelor Kupffer şi prezența unor incluzii acidofile intracitoplasmatice în hepatocitele necrozate.

Diagnostic

După analiza datelor epidemiologice, clinice şi morfopatologice care conduc la un diagnostic prezumptiv, sunt necesare examene de laborator, pentru stabilirea certă a diagnosticului etiologic. Virusul poate fi izolat din sânge, în perioada febrilă a bolii, din creier sau din ficat. Sângele sau suspensiile preparate din organe sunt inoculate în culturi de celule renale de miel, VERO, sau pe cale intra-craniană la şoareci nou-născuți. Identificarea virusului este realizată prin teste de seroneutralizare. Diagnosticul serologic este practicat pe probe de sânge perechi, prelevate în faza febrilă a bolii (prima) şi în cea de convalescent (a doua), analizate prin teste de SN, RFC, IHA. Pentru confirmarea diagnosticului serologic, titrul anticorpilor specifici trebuie să crească de minimum patru ori în intervalul de 12-14 zile.

Prognostic

Prognosticul bolii Wesselsbron este grav pentru mieii tineri şi ovinele gestante şi favorabil pentru ovinele adulte şi pentru oameni.

Profilaxie şi combatere

Imunoprofilaxia specifică este realizată prin folosirea unui vaccin preparat din virus viu atenuat, obținut pe culturi celulare VERO, care a dat bune rezultate la miei. Există şi o formulă de vaccin bivalent, în care acest vaccin este combinat cu vaccinul contra febrei Văii Rift. Măsurile de profilaxie generală constau în controlul populației țânțarilor vectori şi al mişcării turmelor de ovine şi caprine.

Dat fiind caracterul zoonotic al BW, trebuie acordată o atenție deosebită măsurilor de protecție a personalului din fermele de ovine şi caprine, infectate cu acest virus, precum şi a personalului din abatoare şi laboratoare.

18.1.4. MENINGOENCEFALITA CURCILOR DIN ISRAEL
(Turkey Meningoencephalitis – engl.*)*

Meningoencefalita curcilor (MC) este o boală enzootică produsă de un virus transmis prin ţânţari, caracterizată prin simptomatologie neurologică, exprimată prin pareze şi paralizii progresive.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă

Meningoencefalita curcilor (MC) a fost descrisă pentru prima dată în Israel, de **Komarov şi Kalmar**, în anul 1960. În 1961, **Porterfield** a identificat agentul etiologic viral, care a fost clasificat în fam. *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*. Ulterior, boala a fost semnalată în Africa de Sud, în anul 1978 şi descrisă de **Barnard şi col**. în 1980. Importanţa bolii constă în pierderile economice considerabile pe care le produce crescătoriilor de curci, creşterea curcilor fiind o îndeletnicire mult răspândită în Israel.

Etiologie

Virusul meningoencefalitei curcilor este asemănător flaviviridelor, având aspect uşor pleomorf, simetrie poliedrică, cu un diametru de 40-60 nm. Virusul are membrană, nucleocapsidă cu diametrul de 25-30 nm şi genom ARN monocatenar, cu polaritate pozitivă, infecţios. Este unic din punct de vedere antigenic. Virusul se cultivă pe ouă embrionate de găină, pe culturi de fibroblaste de găină şi pe şoareci nou-născuţi. Infecţia experimentală a reuşit, în afară de curci, la pui de găină imediat după eclozionare, la prepeliţa japoneză (*Coturnix coturnix japonica*) şi la şoareci sugari inoculaţi intracerebral sau intramuscular (26). Virusul aglutinează eritrocitele de gâscă, nu şi pe cele de găină sau curcă (70). Este sensibil la căldură, la acţiunea eterului, cloroformului şi a detergenţilor (26).

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Gazda naturală unică a virusului sunt curcile, indiferent de rasă. De la păsările infectate, virusul este transmis prin ţânţarii *Aedes spp., Culex pipiens* şi *Culicoides*. Transmiterea directă a virusului de la păsările bolnave la cele sănătoase nu a fost demonstrată (8). Evoluţia meningoencefalitei curcilor a fost semnalată numai în Israel şi în Africa de Sud, având caracter sezonier legat de biologia ţânţarilor vectori.

Boala debutează în a doua jumătate a verii şi se menţine până toamna târziu, cu o incidenţă maximă în luna octombrie. La începutul iernii infecţia dispare. Sunt afectate păsările tinere, peste vârsta de 10 săptămâni, dar infecţia experimentală a reuşit şi la exemplarele sub această vârstă.

Tabloul clinic

După o perioadă de incubaţie de 5-8 zile (26), păsările prezintă o disfuncţie neurologică manifestată prin pareze şi paralizii progresive. Morbiditatea şi mortalitatea variază între 15 şi 30%, dar în unele focare a ajuns până la 80% (26). Păsările tinere, în vârstă de 10-12 săptămâni, sunt cele mai receptive. După perioada de viremie, care durează 7-10 zile (70), boala debutează prin depresie, dificultate în mers, poziţii anormale ale aripilor, torticolis. În această situaţie, pasărea se hrăneşte cu dificultate. Odată cu evoluţia bolii, pasărea nu se mai poate deplasa, adoptă poziţia de decubit sternal, cu picioarele şi aripile îndepărtate de corp. În timpul evoluţiei bolii în efectiv, producţia de ouă scade, fără a fi influenţată fertilitatea.

Tabloul morfopatologic

Leziunile macroscopice includ splenomegalie sau atrofie splenică, miocardită, uneori enterită catarală şi peritonită vitelină (49). Histologic, a fost descrisă meningoencefalita nesupurativă, cu infiltraţie limfocitară submeningeană şi necroză focală în miocard.

Diagnostic

Simptomatologia poate conduce la un diagnostic prezumptiv. Diagnosticul clinic diferenţial ar putea avea în vedere *boala de Newcastle*, care are un tablou clinic mai polimorf iar paraliziile au o incidenţă redusă (26). Confirmarea diagnosticului se realizează prin izolarea virusului din sânge, creier sau din

organele interne: splină, ficat şi ovare. Serul sanguin integral sau suspensiile preparate din organe sunt inoculate în sacul vitelin al ouălor de găină embrionate, în zilele a 6-a - a 8-a de incubaţie, sau la şoarecele sugar, pe cale ic. sau im. Mai pot fi folosite culturi în monostrat de fibroblaste embrionare de pui de găină. Identificarea virusului este realizată prin teste de virusneutralizare (VN). Pentru diagnosticul serologic este folosit frecvent testul de inhibare a hemaglutinării, cu un antigen preparat din creier de la şoareci sugari infectaţi.

Prognostic

În meningoencefalita curcilor prognosticul este grav.

Profilaxie şi combatere

Meningoencefalita curcilor poate fi prevenită prin imunoprofilaxie specifică. Au fost preparate vaccinuri din tulpini de virus viu, atenuat, obţinute prin pasaje seriate pe ouă embrionate de găină, pe culturi celulare renale de prepeliţă japoneză şi pe culturi celulare BHK-21 (26). Vaccinul comercial preparat din virus viu atenuat, preparat pe culturi de celule renale de prepepeliţă japoneză, administrat curcilor la vârsta de 8 săptămâni, este apreciat ca fiind cel mai eficace. Conferă păsărilor vaccinate protecţie imunologică pentru toată viaţa. Reducerea numărului insectelor vectori în vecinătatea fermelor de curci constituie, de asemenea, o măsură utilă pentru prevenirea bolii.

18.1.5. ENCEFALITA DE SAINT LOUIS
(Saint Louis Encephalitis – engl.*)*

Encefalita de Saint Louis (ESL) este o boală infecţioasă care face parte din complexul encefalitelor produse de flavivirusuri şi transmise prin ţânţari. A fost semnalată frecvent la oameni şi sporadic la ecvine, pe teritoriul continentului american.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă

ESL a fost semnalată pentru prima dată la oameni, în anul 1933, în oraşul Saint Louis din statul Missouri, SUA. În prezent, este răspândită în anumite zone endemice din SUA, Mexic, America Centrală şi de Sud. Virusul este patogen pentru oameni, producând epidemii de meningită sau encefalită, cu o rată a mortalităţii care poate ajunge la 30% la persoanele cu vârstă înaintată (15). La cai, infecţia evoluează sub o formă uşoară, de cele mai multe ori chiar subclinică.

Etiologie

Virusul encefalitei de St. Louis a fost izolat în anul 1938 de **Meckenfuss şi col**.şi de **Webster şi Fite**, de la bolnavi febrili cu simptome de encefalită. Este un virus ARN încadrat în fam. *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*, care face parte din complexul antigenic al virusurilor care produc encefalitele Văii Murray, West Nile şi encefalita japoneză, având caracteristici morfologice comune cu acestea: aspect sferoidal, diametrul de 40-60 nm, membrană. Nucleocapsida este icosaedrică, iar genomul viral conţine ARN monocatenar cu polaritate pozitivă. Între tulpinile de virus izolate în diverse zone geografice, a fost constatată o diversitate genetică, probată prin viremia de intensitate diferită, obţinută prin inoculări experimentale la păsări, şoricei şi maimuţe *Rhesus* (39).

Caractere epidemiologice şi patogenză

Rezervorul natural de virus este reprezentat de păsări sălbatice din fam. *Passeres* (de ex. vrăbiile), ciclul viral fiind întreţinut de ţânţarii hematofagi *Culex tarsalis*, în regiunile vestice, *Culex pipiens* şi *Culex quinquefasciatus*, în estul şi sudul SUA. În unele regiuni virusul este endemic, producând epidemii în verile umede, când înmulţirea şi activitatea ţânţarilor vectori sunt mai intense. În afara oamenilor, virusul este patogen pentru cabaline, la care, după inocularea sa prin înţepătura ţânţarilor, produce o viremie moderată, ca şi la porci şi păsări, care pot constitui rezervorul de virus pentru oameni (20). În focarele epidemice, virusul este multiplicat în special prin infecţia care evoluează la păsările domestice (41).

Tabloul clinic şi morfopatologic

La cai, în cele mai multe cazuri, infecţia evoluează subclinic, dar cu febră moderată. La animalele cu vârstă înaintată, cu alte afecţiuni, sau la cele supuse unui stres, au fost descrise manifestări de encefalită, rareori cu sfârşit letal. De cele mai multe ori, valoarea economică a animalului a influenţat decizia proprietarului de recuperare sau de eutanasiere a acestuia. La animalele moarte sau sacrificate, macroscopic se constată o uşoară congestie a meningelor şi a nodurilor limfatice. Histologic, leziunile sunt identice cu cele produse de celelalte virusuri encefalitice.

Diagnostic

In zonele epidemice, infecţia cailor a fost decelată numai prin anchetă serologică, utilizând teste de fixare a complementului şi imunoenzimatice (ELISA). Confirmarea se realizează prin examene de laborator efectuate într-o manieră similară cu cele pentru diagnosticul encefalitei ecvine de vest (EEV). Pentru izolarea şi identificarea virusului sunt folosite culturi celulare sau inoculări pe animale de laborator, urmate de teste de neutralizare.

Prognostic

Prognosticul ESL la ecvine este, de regulă, favorabil.

Profilaxie şi combatere

Măsurile de profilaxie constau în activitatea de combatere a vectorilor, prin dezinsectizări repetate şi prin desicarea unor zone inundabile. Nu există produse pentru imunizarea cabalinelor, utilizarea lor nefiind justificată economic, nici chiar în zonele endemice de ESL.

Infecţia cu virusul encefalitei de Saint Louis la oameni

Murphy şi col. (41) atribuie ESL potenţialul cel mai exploziv, dintre toate encefalitele virotice transmise prin artropode, care afectează oamenii. În SUA, au evoluat epidemii sporadice care au afectat sute de oameni, boala fiind manifestată, în cazurile grave, prin meningită şi encefalită aseptice, rata mortalităţii ajungând, la persoanele vârstnice, până la 30%.

18.1.6. ENCEFALITA VIROTICĂ WEST NILE
(West Nile Viral Encephalitis – engl.)

Infecţia produsă de virusul West Nile este o zoonoză larg răspândită în lume, produsă tot de un flavivirus, transmis prin ţânţari. Boala se manifestă prin meningoencefalită cu evoluţie gravă, uneori letală, la oameni şi ecvine.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă

Encefalita de West Nile (**EWN**) a fost semnalată pentru prima dată la un pacient febril, în districtul West Nile din Uganda, în anul 1937. **Smithburn şi col**. au identificat virusul în anul 1940, în sângele unor bolnavi febrili. În anul 1950, în timpul unui focar epidemic în Egipt, a fost stabilită transmiterea virusului prin ţânţari. Distribuţia geografică a virusului este deosebit de largă, prezenţa sa fiind semnalată în Africa, Asia Centrală şi de Sud, Europa, America de Nord, Oceania. În anul 1957 virusul a fost recunoscut drept cauză a unui episod de meningoencefaliă cu evoluţie gravă la pacienţi de vârsta a 3-a în Israel. În ultimii ani, focare epidemice importante, înregistrate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, au evoluat în Algeria (1994), România (1996-1997), Republica Cehă (1997), R. D. Congo (1998) şi Rusia (1999). La ecvine, infecţia cu virusul WN a fost semnalată în Egipt şi în Franţa în anii 1960 (29) şi apoi în Maroc, Italia, Portugalia şi SUA. Focare epizootice importante au evoluat în ultimii ani în Maroc (1996), Italia (1998) şi Franţa (2000). În anul 1999, virusul WN a fost detectat în zona metropolitană New York City, SUA, la oameni, păsări sălbatice şi păsări din grădina zoologică, precum şi în împrejurimile imediate (Long Island), la cai. Ulterior, virusul s-a răspândit în multe alte state din SUA, în prezent fiind considerat endemic în America de Nord. În România, virusul nu a fost izolat până în prezent de la ecvine şi nu au fost semnalate focare de encefalită la această specie. În schimb, la oameni, focare de encefalită provocate de virusul West Nile au fost descrise începând cu anii 1996 (10). Importanţa encefalitei produsă de virusul West Nile constă în extensivitatea infecţiei, în gravitatea evoluţiei bolii, care reprezintă un pericol în primul rând pentru sănătatea publică, dar şi pentru sănătatea ecvinelor şi a păsărilor.

Etiologie

Virusul West Nile aparţine serocomplexului encefalitei japoneze, făcând parte din fam. *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*. Acest complex mai include virusuri care produc encefaliele Văii Murray, de Saint Louis, Rocio, Stratford şi

virusul Kunjin din Australia. Caracterele morfologice sunt asemănătoare cu cele ale virusurilor înrudite: formă sferoidală, diametrul de 40-60 nm, membrană, nucleocapsidă icosaedrică şi genom ARN monocatenar cu polaritate pozitivă, infecţios. Este vizibil la microscopul electronic. Unii autori consideră că tulpinile virale izolate din diferite zone geografice aparţin aceleaşi linii genetice (9, 29). În Australia şi în Oceania (29, 41) a fost izolat un subtip denumit **virusul Kunjin**, care produce ocazional encefalită la oameni şi ecvine, cu sfârşit letal. Virusul West Nile este sensibil la variaţii de temperatură, la acţiunea solvenţilor organici şi a substanţelor detergente.

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Rezervorul natural al virusului WN sunt păsările, 56 de specii fiind depistate numai în SUA (62). Mai des citate sunt păsările din fam. *Corvidae* şi *Passerinae*. În SUA, o mortalitate importantă a fost înregistrată în populaţia de ciori comune (*Corvus brachyrhyncos*). Virusul a mai fost izolat de la berze, unele specii de vulturi, dar şi de la păsări domestice: găini, gâşte, porumbei (77). În anul 1998 a fost izolat în Israel de la o gâscă, iar în 1999 a evoluat un focar de encefalită într-o crescătorie de gâşte, soldat cu mortalitate în proporţie de 40%. Păsările sunt singurele animale care dezvoltă o viremie suficient de intensă pentru a infecta ţânţarii şi a declanşa ciclul infecţios. Virusul este menţinut în ciclul natural prin legătura dintre păsările infectate şi ţânţarii ornitofili, mai ales specia *C. unvitattus* din genul *Culex*, părând a juca un rol mai important în transmiterea virusului (42). Virusul WN a fost izolat şi de la căpuşe din genurile *Argas* şi *Hyaloma* (29, 41), dar implicarea acarienilor este considerată incidentală. Virusul WN a putut fi izolat şi de la mamifere: ecvine, ovine, caprine, bovine, cămile, cimpanzei, lemuri, rozătoare, lilieci dar, în afara ecvinelor, nu au fost descrise forme clinice la celelalte specii de mamifere.

Ţânţarii hematofagi contaminaţi prin sângele păsărilor infectate multiplică, la rândul lor, virusul şi îl transmit altor păsări şi celorlalte specii receptive, în timpul înţepăturii. Oamenii, ecvinele şi celelalte mamifere sunt considerate gazde definitive, viremia având niveluri prea reduse pentru a fi posibilă infectarea altor ţânţari. Virusul WN are un tropism deosebit pentru ţesuturile în care predomină celulele reticuloendoteliale şi pentru SNC, unde produce leziuni de meningoencefalită. În patogeneza sa, singura deosebire a virusului WN faţă de flavivirusurile înrudite este tropismul pentru celulele Purkinje din cerebel, cărora le produce modificări degenerative (77).

Tabloul clinic

Infecţia cu virusul West Nile la ecvine este o boală neurologică de gravitate diferită, de la un sindrom meningoencefalitic sever, la forme uşoare, exprimate doar prin stare febrilă şi apatie, şi până la forme subclinice decelabile doar serologic. Boala se manifestă prin somnolenţă, depresie, alterare comportamentală şi ataxie posterioară. Cazurile grave evoluează prin simptome de meningoencefalită, cu paralizia membrelor posterioare, decubit, rigiditate musculară, convulsii şi moarte. La ecvine, spre deosebire de oameni, febra nu este un simptom prezent la toţi subiecţii. În focarele epizootice, proporţia animalelor cu forme clinice din totalul animalelor infectate se situează între 20% şi 40% (29). Rata mortalităţii la animalele cu encefalită a fost de 40 - 45%. În ceea ce priveşte morbiditatea la păsări, aceasta a fost apreciată ca foarte diferită, funcţie de loja ecologică.

Tabloul morfopatologic

In cazurile grave, leziunile macroscopice constau în congestie şi edem pulmonar, edem cerebral, hemoragii meningiene sub formă de peteşii sau sufuziuni. Examenul histologic evidenţiază în creier edem, hemoragii şi infiltraţii limfocitare perivasculare, glioză multifocală, degenerescenţa neuronilor şi a celulelor Purkinje din cerebel (77). Antigenul viral a fost identificat în citoplasma unor neuroni, celule gliale şi polimorfonucleare neutrofile (62). În măduva spinării se constată leziuni caracteristice unei inflamaţii difuze (77). La păsări, au fost descrise hemoragii în miocard, degenerescenţă renală, hepato- şi splenomegalie.

Diagnostic

Encefalita produsă de virusul West Nile trebuie suspectată la caii cu simptomatologie neurologică aflați într-o regiune în care prezența virusului a fost semnalată şi în perioadele de activitate intensă a țânțarilor. Etiologia unei encefalite virale poate fi însă stabilită numai prin examene de laborator. Reactivitatea antigenică încrucişată între virusurile serocomplexului encefalitei japoneze complică rezultatele analizelor serologice. De aceea, izolarea şi identificarea virusului sunt singurele metode care pot conduce la un diagnostic de certitudine. Încercările de izolare a virusului trebuie făcute din sânge, prelevat în faza acută a bolii şi din creierul animalelor moarte. Virusul WN se cultivă prin inoculare la şoricei sugari, la hamster (17) sau în diverse sisteme de culturi de celule, mai ales celule VERO sau C6/36. Izolarea virusului WN din sânge este mai uşoară decât a celorlalte virusuri din complexul antigenic al encefalitei japoneze (17). Identificarea virusului se realizează prin teste de seroneutralizare sau prin secvențializarea ARN. Studiul serologic al infecțiilor cu virusul WN a fost efectuat prin testul imunoenzimatic de captură pentru IgM (ELISA), testul de neutralizare prin reducerea plajelor şi testul de imunofluorescență. Din țesutul cerebral se efectuează reacția în lanț a polimerazei-revers transcripție (RT-PCR). Au mai fost folosite testele de fixare a complementului şi inhibarea hemaglutinării, dar acestea s-au dovedit mai puțin specifice.

Prognostic

Formele clinice ale encefalitei produsă de virusul West Nile la ecvine au un prognostic grav.

Profilaxie şi combatere

Imunoprofilaxia specifică nu a fost aplicată până în prezent pentru prevenirea infecției cu virusul WN nici la oameni, nici la cai, cercetările în domeniu fiind în curs în SUA. La cabaline, regulile comerțului internațional sunt o piedică în aplicarea programelor de vaccinare, implicând eventuale restricții în mişcarea animalelor vaccinate. Din punctul de vedere al măsurilor de profilaxie generală nespecifică, encefalita produsă de virusul WN este monitorizată în prezent în cadrul unor programe instituite recent în Europa şi în SUA. Prima măsură este acțiunea de reducere a populației țânțarilor vectori şi a surselor de umiditate din vecinătatea localităților şi fermelor de cabaline. Deşi transmiterea de la cabaline la oameni nu a fost demonstrată, majoritatea cercetătorilor consideră infecția cu virusul West Nile zoonoză, fiind necesare măsuri de limitare a riscului biologic pentru cei care lucrează în focarele de infecție şi în laboratoare.

18.1.7. ENCEFALITA DE PRIMĂVARĂ-VARĂ (din Rusia Orientală şi Europa Occidentală)

Encefalita de primăvară-vară (**EPV**), sau **meningoencefalita biondulantă** este o boală infecțioasă produsă de un flavivirus transmis prin căpuşe. Boala evoluează clinic la oameni, dar este considerată zoonoză, datorită contribuției mai multor specii de animale, la lanțul epidemiologic.

Răspândire geografică şi importanță

Prezența virusului a fost semnalată în zone din Extremul Orient al Rusiei şi în Scandinavia, Finlanda, Danemarca, Germania, Polonia, Țările Baltice, Elveția, Austria, Cehia şi în Bulgaria. Răspândirea bolii în zone geografice atât de îndepărtate, precum şi diferențele în virulența tulpinilor virale izolate, au condus la ideea existenței a două variante antigenice ale aceluiaşi virus.

Etiologie

Virusul EPV face parte din complexul virusurilor encefalitice transmise prin căpuşe, clasificate în fam. *Flaviviridae*, genul *Flavivirus* (28, 72). Virusul are proprietăți morfologice şi biochimice asemănătoare celorlalte flaviviride.

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Rezervorul natural şi vectorul virusului sunt căpuşele *Ixodes ricinus* şi *Dermacentor spp*., iar rozătoarele sălbatice şi rumegătoarele (caprine, ovine, bovine) reprezintă gazdele multiplicatoare. Acestea contractează infecţia prin înţepătura căpuşelor. Oamenii se infectează atât prin înţepătura artropodelor, cât şi prin consumul laptelui sau al produselor lactate proaspete, provenite de la animalele infectate. Infecţia produsă prin consumul laptelui are caracter familial, fiind receptive persoanele de toate vârstele.

Tabloul clinic

La animale, infecţia naturală evoluează inaparent. Infecţia experimentală la miei a produs o viremie cu encefalită şi moarte după 5-6 zile (42).

La om, boala are caracter sporadic şi de cele mai multe ori evoluează inaparent clinic, infecţia fiind depistată doar prin anchete serologice. În unele cazuri, mai ales în regiunile din Extremul Orient, virusul a produs infecţii de gravitate însemnată. Boala clinică se manifestă prin febră şi simptome tipice de encefalită, cu anorexie, somnolenţă, fotofobie, nistagmus, cofoză, vertij, convulsii epileptiforme, pareze şi paralizii.

Rata mortalităţii este relativ scăzută, dar recuperarea *in integrum* este rară; bolnavii rămân cu sechele neurologice multiple, ireversibile.

Diagnostic

Virusul EPV poate fi izolat din sânge, prin inoculare intracerebrală la şoarece sau hamster, sau pe diverse sisteme de culturi celulare. Diagnosticul serologic urmăreşte determinarea seroconversiei, prin teste de inhibare a hemaglutinării, de fixare a complementului, seroneutralizare şi imunoenzimatice.

Profilaxie şi combatere

Pentru oameni, în Europa este folosit un vaccin preparat dintr-o tulpină de virus inactivat, care este administrat categoriilor de risc. În zonele cu boală endemică, pasteurizarea sau fierberea laptelui sunt obligatorii. Profilaxia generală are în vedere acţiunea de limitare a numărului insectelor hematofage.

18.1.8. ENCEFALITELE PRODUSE DE VIRUSURILE DE CĂPUŞĂ

(Tick-Borne Encephalitidis – engl.*)*

Virusurile encefalitelor de căpuşă, aparţinând fam. *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*, constituie un complex de virusuri înrudite antigenic. Până în prezent au fost identificate 15 virusuri (41, 72), dintre care fac parte unii agenţi patogeni zoonotici importanţi, cum sunt **virusurile encefalitei (ruseşti) de primăvară-vară, febrei hemoragice de Omsk**, **bolii pădurii Kyasanur (India), virusul Powassan din America de Nord şi Rusia** (72).

Etiologie

Virusurile encefalitice de căpuşă sunt asemănătoare structural celorlalte flaviviride. Particula virală are aspect pleomorf, sferoidal, membrană şi un diametru de 40-60 nm (72). Nucleocapsida este icosaedrică, cu un diametru de 23-30 nm. Genomul viral este constituit din ARN monocatenar cu polaritate pozitivă, infecţios. Sunt vizibile în microscopia electronică. Virusurile pot fi cultivate cu uşurinţă pe ouă embrionate de găină, în culturi de celule sau prin inoculări intracerebrale la şoarece, hamster sau cobai. Sunt sensibile la căldură, solvenţi organici şi detergenţi.

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Epidemiologia flaviviridelor de căpuşă este mai complexă decât a celor care sunt transmise de ţânţari. Comparativ cu ţânţarii, căpuşele trăiesc mai mulţi ani, dezvoltând succesiv toate stadiile biologice, care iau parte în aceeaşi măsură la ciclul natural al virusurilor. Acestea sunt transmise de la un stadiu la altul (transmitere transstadială) şi de la o generaţie la alta (transmitere transovariană) (41), fiind implicate atât femelele cât şi masculii. Activitatea căpuşelor se desfăşoară din primăvară până în toamnă. Unele specii trăiesc pe aceeaşi gazdă

vertebrată (toate stadiile), în timp ce altele cad, năpârlesc şi apoi găsesc o altă gazdă pe care o parazitează. În transmiterea flavivirusurilor sunt implicate căpuşele din genurile *Ixodes*, *Dermacentor* şi *Haemaphysalis*, care joacă un rol dublu, de rezervor natural al virusurilor şi de vectori. Ciclul natural al virusurilor include, în afara căpuşelor, mamifere sălbatice mici, (mai ales rozătoare) şi mamifere domestice precum taurinele, ovinele, caprinele, cabalinele, şi carnasierele, care se contaminează prin înţepătura căpuşelor şi care au rol de multiplicatori ai virusurilor. La rândul lor, aceste specii de animale pot transmite virusul altor căpuşe, care se hrănesc cu sângele infectat. Oamenii sunt contaminaţi prin înţepătura căpuşelor sau prin consumul laptelui provenit de la animale infectate (vaci, oi, capre). Viremia primară are loc în nodurile limfatice, apoi în celelalte organe interne (splină, ficat, rinichi, miocard, SNC).

Infecţia cu această categorie de virusuri produce o varietate de boli, care se manifestă prin febră, artralgie, encefalită şi/sau febră hemoragică. Evoluţia bolii este influenţată atât de activitatea virusului, cât şi de factorii specifici gazdelor (vârstă, sex, pre-expunerea sau expunerea simultană la acţiunea altor agenţi patogeni). A fost incriminată şi susceptibilitatea genetică a populaţiilor umane, dar genele implicate încă nu sunt cunoscute.

Tabloul clinic

La animale, infecţia cu flavivirusurile de căpuşă este inaparentă, prezenţa acesteia fiind stabilită în zonele endemice, prin anchete serologice. Infecţiile experimentale s-au soldat, în unele cazuri şi mai ales la animale tinere (miei, iezi), cu viremie importantă şi semne clinice de encefalită, cu sfârşit letal. În zonele endemice, oamenii fac infecţii exprimate clinic sau subclinic. Infecţia produsă prin consumul laptelui infectat are caracter familial, cu evoluţie mai gravă la copii.

Atunci când se manifestă clinic, boala are aspectul meningoencefalitei tipice, care evoluează rareori letal, dar care poate produce sechele neurologice pentru tot restul vieţii.

Tabloul morfopatologic

Leziunile macroscopice şi microscopice nu sunt patognomonice. Este menţionată frecvent prezenţa unei diateze hemoragice generalizată. Celelalte leziuni depind de evoluţia fiecărui caz în parte.

Diagnostic

Virusurile encefalitice de căpuşă au fost izolate din sângele bolnavilor, prin inoculare la animale de laborator (şoarece, cobai, hamster, iepure) sau pe diverse sisteme de culturi de celule, maniera de lucru fiind cea comună flavivirusurilor. Identificarea virusurilor a fost realizată prin teste de seroneutralizare. Conversia serologică a fost demonstrată prin teste de seroneutralizare (SN), fixare a complementului (RFC), inhibare a hemaglutinării (IHA) şi imunoenzimatice (ELISA). Înrudirea antigenică a acestor virusuri complică diagnosticul serologic, prin reacţiile încrucişate care se pot obţine. De aceea, în vederea individualizării acestor virusuri, au fost folosite tehnici serologice de finețe, care folosesc anticorpi monoclonali şi teste genetice de secvenţializare a nucleotidelor.

Prognostic

Este favorabil, dar este influenţat în mare măsură de factorii ecologici şi individuali.

Profilaxie şi combatere

Măsurile de profilaxie generală sunt direcţionate spre combaterea insectelor hematofage şi a rozătoarelor. Pentru oamenii din zonele de risc, este obligatorie consumarea exclusivă a laptelui bine fiert sau pasteurizat. Măsurile de protecţie au în vedere posibilitatea de contaminare a personalului din laboratoare.

Pentru oameni, în Europa şi Asia de Est au fost preparate vaccinuri monovalente sau polivalente, din tulpinile de virus izolate în zonele endemice, care sunt folosite pentru categoriile de risc. Formele comerciale ale acestor vaccinuri sunt însă foarte scumpe.

18.1.9. ENCEFALITA VĂII MURRAY
(Murray Valley Encephalitis – engl.*)*

Encefalita Văii Murray face parte din complexul encefalitelor virotice transmise prin ţânţari. Virusul care produce boala este strâns înrudit antigenic cu virusurile complexului encefalitei japoneze, cum sunt virusurile encefalitelor West Nile şi Saint Louis, încadrate taxonomic în fam. *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*. Rezervorul natural al virusului sunt păsările sălbatice de apă, vectorii fiind ţânţarii *Culex spp*., mai ales *Culex annulirostris*. Boala evoluează numai la oameni, în zonele endemice din Papua Noua Guinee şi Australia. Virusul a fost izolat pentru prima dată în valea inundabilă a râului Murray din sud-estul Australiei. La oameni, encefalita produsă de acest virus evoluează asemănător cu cea produsă de virusul encefalitei japoneze (41) şi se manifestă în timpul verilor cu precipitaţii abundente şi inundaţii, când sunt întrunite condiţiile de creştere explozivă a numărului păsărilor de apă şi a ţânţarilor.

18.1.10. FEBRA HEMORAGICĂ DENGUE

Febra hemoragică Dengue (FHD), numită şi **sindromul de şoc hemoragic Dengue** sau mai simplu, **Dengue**, face parte din categoria bolilor virotice transmise prin artropode, care reprezintă o problemă de sănătate publică prin epidemiile cu incidenţă importantă pe care le produce. Boala evoluează la oameni şi la maimuţe, acestea din urmă constituind rezervorul de virus.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă

Boala a fost observată cu mulţi ani în urmă, fiind semnalată încă în 1780 (34), dar virusul a fost izolat abia în 1944, de **Sabin**. Epidemii de Dengue au evoluat în Africa, Asia, America de Sud, insulele Caraibe şi insulele din Oceanul Pacific. Odată cu dezvoltarea mijloacelor de transport, a fost posibilă răspândirea bolii, prin deplasarea persoanelor infectate din zonele tropicale. Răspândirea ubicvitară a ţânţarilor vectori, reprezintă o altă cauză a extinderii infecţiei cu virusurile Dengue. Astfel, incidenţa epidemiilor a crescut, de unde şi importanţa deosebită a bolii pentru sănătatea publică.

Etiologie

Agentul etiologic al bolii este un virus ARN, care a fost clasificat în fam. *Flaviviridae*, genul *Flavivirus*. Au fost izolate până în prezent 4 serotipuri distincte ale virusului. Circulaţia simultană a mai multor variante, cu o evoluţie diferită a bolii, a condus la ideea existenţei de fapt a mai multor virusuri. Explicaţia este aceea că fiecare serotip produce o imunitate omoloagă solidă şi de lungă durată, dar nu protejează organismul faţă de infecţia cu celelalte serotipuri. Mai mult, infecţia cu un serotip agravează efectul infecţiei cu un alt serotip, conducând la instalarea formelor severe ale bolii. Acest fenomen este specific virusului Dengue şi este denumit „potenţare imună". De aceea, Dengue este încadrată de unii autori în categoria bolilor mediate autoimun (34). Cele patru serotipuri ale virusului reacţionează între ele încrucişat în o serie de teste, dar nu şi în testul de seroneutralizare, putând fi astfel deosebite.

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Rezervorul natural originar al virusului Dengue sunt maimuţele africane şi cele din Asia de Sud-Est (39), iar vectorii activi sunt ţânţarii din genul *Aedes spp*. (*A. aegypti, A. albopictus, A. scuttelaris*). Aceştia se contaminează de la maimuţe şi transmit virusul oamenilor, prin înţepătură. Ciclul vital al virusului este reprezentat de transmiterea ţânţar-om-ţânţar (39). Maimuţele infectate contractează o formă subclinică a bolii, dezvoltând o viremie moderată (34). Evoluţia bolii este influenţată de sistemul de apărare al organismului gazdei şi de răspunsul imun. Astfel, la oameni, infecţia cu un serotip poate produce o boală inaparentă, o afecţiune respiratorie banală sau o formă cu gravitate moderată a bolii, în timp ce infecţia cu un

nou serotip declanşează o boală de gravitate deosebită.

Tabloul clinic

Forma moderată a bolii, produsă de infecţia primară cu unul dintre cele patru serotipuri, se manifestă prin febră, cefalee, mialgie, artralgie, cu evoluţie favorabilă şi recuperare după 6-7 zile. Reinfecţia cu un alt serotip evoluează sub o formă gravă, descrisă ca **febra hemoragică Dengue**, sau **sindromul de şoc hemoragic Dengue**, care a ucis un mare număr de copii în Asia şi America de Sud (39). Febra hemoragică Dengue evoluează cu febră ridicată, mialgie şi artralgie severe, miocardită, enecefalită şi şoc hemoragic. Mortalitatea în aceste cazuri poate fi de 15%, probabil mediată autoimun (34).

Diagnostic

Virusurile Dengue sunt evidenţiate prin microscopia electronică. Pot fi izolate pe şoarecele sugar, inoculat intracerebral sau intraperitoneal şi în sisteme de culturi celulare. Identificarea virusurilor se realizează prin teste de seroneutralizare. Serologic, cele patru virusuri Dengue reacţionează încrucişat, dar nu neutralizează încrucişat, testele de neutralizare fiind cele mai specifice. În laboratoarele specializate, virusurile au fost identificate prin secvenţializare nucleotidică.

Profilaxie şi combatere

Programele de combatere a bolii Dengue incumbă puţine măsuri (39). În Asia a fost experimentat un vaccin cu virus viu atenuat, tetravalent, preparat pe şoarece, din tulpina DEN2 (16682-PDK 53), care nu s-a dovedit sigur şi eficace pentru oameni. Singura modalitate de combatere rămâne acţiunea contra ţânţarilor, prin eliminarea locurilor de înmulţire şi folosirea unor insecticide eficace, acţiune care nu poate avea decât efecte limitate, cu consecinţe adesea nedorite pentru echilibrul ecologic.

18.1.11. FEBRA GALBENĂ
(Yellow Fever – engl.*)*

Febra galbenă este una dintre cele mai grave boli virotice epidemice, care a decimat populaţia oraşelor din zonele tropicale şi subtropicale ale continentului american în sec. XIX şi XX. Virusul se presupune că a fost adus în „Lumea nouă", din Africa de Vest, odată cu vectorul său, ţânţarul *Aedes aegypti*, în butoaiele cu apă potabilă îmbarcate pe corăbiile cu sclavi. Rezervorul virusului în natură a fost constituit din maimuţele africane, rezistente la acţiunea acestuia. Virusul febrei galbene a fost identificat de Walter Reed, James Caroll şi col. în anul 1900, în timpul epidemiei din Havana. Ei au demonstrat prezenţa unui „agent filtrabil" în sângele bolnavilor de „Yellow Jack" şi faptul că acesta se transmite prin ţânţari. Virusul febrei galbene a fost, dintre virusurile patogene pentru oameni, primul virus izolat (Stokes şi col.,1928), conferind însăşi denumirea familiei *Flaviviridae*, din care face parte (86). Este considerat ca specie-tip a genului *Flavivirus*. În habitatul sălbatic din jungla africană, ciclul viral ţânţar-maimuţă-ţânţar a fost întreţinut o perioadă îndelungată de timp. Maimuţele africane sunt rezistente la infecţia cu virusul febrei galbene, contractând o boală subclinică, în timp ce la maimuţele americane a fost constatată o sensibilitate mai ridicată, exprimată prin febră moderată, aspect icteric al mucoaselor aparente, fără a fi înregistrate cazuri mortale (41). Oamenii prezintă o sensibilitate deosebită la acţiunea acestui virus. La construirea Canalului Panama, mii de oameni au fost ucişi de infecţia produsă de virusul febrei galbene. Vectorii virusului sunt ţânţarii *Aedes spp.*, *A. aegypti* fiind primul incriminat în Africa. În America, este citat şi *Haemagogus spp*. (41). Ciclul ţânţar-om-ţânţar constituie cauza izbucnirii epidemiilor. Clinic, boala se manifestă prin febră, sindrom hemoragic acut cu icter generalizat, rata mortalităţii în focarele epidemice ajungând la 50%. Morfopatologic, se constată prezenţa unor hemoragii şi necroze, cu distrugeri tisulare masive în ficat, splină, rinichi şi miocard.

Diagnosticul se stabileşte prin teste imunoenzimatice de captură pentru antigen şi pentru IgM, reacţia de fixare a complementului, reacţia polimerazică în lanţ şi cultivarea virusului la şoarece şi maimuţă, prin inoculare intracerebrală.

Febra galbenă este considerată eradicată în prezent în SUA, datorită unui program sistematic de vaccinare, folosind un vaccin cu virus viu atenuat, preparat din tulpina vaccinală 17D. Murphy (41), consideră că acest vaccin este unul dintre cele mai bune vaccinuri preparate vreodată.

Boala evoluează încă endemic în Africa de Vest şi sporadic în America Centrală şi de Sud, unde combaterea este mai puţin eficientă din cauza costurilor ridicate ale campaniei de vaccinare şi dificultăţilor întâmpinate în combaterea ţânţarilor.

18.2. BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN GENUL *PESTIVIRUS*

T. Perianu, Elena Potecea, Veronica Constantinescu

18.2.1. DIAREEA VIRALĂ BOVINĂ – BOALA MUCOASELOR (DVB - BM)

(Bovine Viral Diarrhea – Mucosal Disease – engl.*)*

T. Perianu

Diareea virală a bovinelor- boala mucoaselor (DVB – BM) este un complex morbid, manifestat prin febră, tulburări digestive şi leziuni erozive sau ulcerative ale mucoasei tubului digestiv şi ale altor organe.

Istoric

Prima entitate din acest complex a fost descrisă de **Mac Callum şi col**., în 1946, sub denumirea de **diareea virală de New York**, manifestată ca o boală acută, febrilă, asemănătoare pestei bovine din cauza leziunilor mucoasei bucale şi a unei enterite grave. Ulterior, s-a stabilit că boala este produsă de un virus specific, diferit de cel al pestei bovine. O boală similară a fost descrisă la vaci şi la viţei de către **Pritchard şi col**. **(1956)**, în statul Indiana sub numele de **diareea cu virus de Indiana** sau **gastroenterita erozivă**. În acelaşi timp, în diferite state din SUA, au fost semnalate îmbolnăviri cu caracter enzootic afectând mucoasele digestive şi respiratorii, denumite generic **Mucosal disease** (57).

Termenul de **boala mucoaselor** a fost introdus de **Ramsey şi col. (1953),** referindu-se la o boală a taurinelor din Iawa, caracterizată prin leziuni ale mucoasei bucale şi o diaree gravă. **Hoag şi col.** în (1956), descriu **boala mucoaselor de Virginia**.

Iniţial, sub termenul de **complexul bolii mucoaselor**, în sensul larg al termenului, au fost cuprinse; **boala mucoaselor de Iawa şi Virginia**, cele două **diareei virale (New York şi Indiana)** şi **rinotraheita infecţioasă a bovinelor**.

Cercetări serologice ulterioare şi virusologice au stabilit că **diareea virală de New York şi Indiana**, precum şi **boala mucoaselor de Iawa şi Virginia** sunt produse de un virus identic, în timp ce **rinotraheita infecţioasă** este produsă de un virus distinct de cel al bolii mucoaselor şi diareei virale. În 1960**, Gillespie şi col**., au dovedit identitatea agenţilor etiologici, arătând că, de fapt, este vorba doar de două forme de manifestare, întrucâtva diferite, ale uneia şi aceleeaşi boli, denumită **boala mucoaselor** şi **diareea virală bovină**. Din acest motiv, cei mai mulţi autori, folosesc astăzi denumirea generală de **diareea virală bovină - boala mucoaselor** (58). În ţara noastră, boala a fost identificată serologic şi virusologic, de **Coman**, în 1968.

Răspândire şi importanţă

Boala este răspândită pe toate continentele, dar este mai frecventă şi mai păgubitoare în ţările în care se practică creşterea intensivă a bovinelor. Pentru efectivele mari, boala este considerată cea mai gravă dintre virozele enteropulmonare ale bovinelor. După Coman (13) în efectivele din ţara noastră a fost găsită o incidenţă a infecţiei de aproximativ 80%.

Boala are o mare importanţă economică prin larga ei răspândire şi prin pierderile determinate ca urmare a mortalităţii, avorturilor, fătărilor de viţei neviabili, anomaliilor produse, a nerealizării sporului în greutate, a sacrificărilor de necesitate, a cheltuielilor cu tratamentul animalelor bolnave şi pentru aplicarea măsurilor de prevenire şi combatere.

Etiologie

Agentul etiologic al DVB – BM este un virus filtrabil, încadrat în genul *Pestivirus*, familia *Flaviviridae*, alături de virusurile pestei porcine clasice şi bolii Border (12). Particulele virale au formă sferoidă, cu un diametrul de 40-60 nm şi conţin ARN monocatenar. Virusul se prezintă sub două forme biologice sau biotipuri, antigenic identice (33), diferenţiabile numai *in vitro*; **biotipul citopatogen** (**CP**) care induce în culturi celulare (rinichi, testicul, intestin, de embrion

bovin) vacuolizarea celulelor, urmată de liză şi **biotipul necitopatogen** (**NCP**) care nu determină liza. Diferenţele între suşele citopatogene sau nu, sunt de ordin pur cultural şi nu în ceea ce priveşte patogenitatea pentru animal. Fiecare dintre aceste biotipuri are rolul său în apariţia unor semne clinice diferite, în funcţie de tipul de infecţie: acută, congenitală sau cronică. Astfel, infecţia intrauterină a fetusului de către o tulpină (biotip) necitopatogenă poate produce avorturi, mortinatalitate sau naşteri de viţei debili, dar şi de viţei cu o viremie persistentă. Ulterior, aceştia pot dezvolta boala, dacă se suprainfectează cu o tulpină citopatogenă de virus DVB – BM omolog (5). În schimb, biotipul citopatogen este cel mai adesea asociat cu formele evolutive de boală şi se menţine în efectivul de bovine prin derivarea sa directă din virusul necitopatogen, probabil prin mutaţii. Totuşi, se semnalează şi episoade letale, produse de virusuri necitopatogene (4). Astfel, suşele izolate de la cazurile mortale ale sindromului trombocitopenic de la bovine sunt toate, până în prezent, descrise ca necitopatogene. Tulpinile celor două biotipuri se pot diferenţia şi prin afinitatea deosebită pentru anumite ţesuturi. Din pulmon au fost izolate numai tulpini necitopatogene. Animalele infectate persistent cu virusul BVD-MD, găzduiesc numai biotipul necitopatogen, în timp ce ambele biotipuri, citopatogen şi necitopatogen, pot fi izolate de la animalele afectate de boala mucoaselor. Cu ajutorul anticorpilor monoclonali s-a demonstrat că există o mare similitudine antigenică, mai ales în ceea ce priveşte glicoproteinele majore gp 53 şi gp 48, între cele două biotipuri izolate de la acelaşi animal mort de boala mucoaselor, în timp ce variaţiile sunt mult mai marcante la tulpinile izolate de la animale diferite. Această constatare întăreşte ipoteza după care forma citopatică a virusului DVB – BM derivă prin mutaţii ale formei necitopatogene găzduită de animalele purtătoare asimptomatice (6). Mutaţia este totdeauna situată la nivelul genei care codează proteina nestructurală 125 Kd şi, prin clivare, va da naştere proteinei Kd observată în lizatele celulelor infectate prin tulpina citopatogenă. Exceptând proteina 80 Kd, totdeauna absentă în celulele infectate cu tulpina necitopatogenă, cele două biotipuri ale virusului induc în culturi celulare sinteza de proteine cu greutate moleculară identică. Mutaţia este aleatorie, aproape de fiecare dată diferită (60).

Virusul DVB – BM prezintă variaţii antigenice, în principal la nivelul proteinei gp 53. În natură se constată existenţa de cupluri citopatogene/necitopatogene antigenic identice. Analiza diversităţii antigenice a demonstrat că există două grupe I şi II, ce pot fi diferenţiate la nivel genotipic (60). Tulpinile descrise ca responsabile de sindromul hemoragic în America de Nord aparţin grupului II (48), în timp ce tulpinile implicate în forma clasică de DVB – BM, aparţin grupului I. Totuşi, au fost semnalate focare de boală cu evoluţie acută severă, determinate de tipul II de virus DVB – BM (46).

Virusul DVB – BM are o rezistenţă scăzută la condiţiile mediului exterior. Este sensibil la eter, cloroform şi este distrus uşor de solvenţii organici. Este sensibil la tripsină şi inactivat uşor de dezinfectantele obişnuite.

Caractere epidemiologice

În mod natural, sunt receptive taurinele de toate vârstele. Totuşi, receptivitatea se corelează cu vârsta şi rasa, fiind mai sensibile animalele tinere, cu vârsta între 2 luni şi 2 ani, din rasele perfecţionate. Receptivitatea este mărită de factorii favorizanţi, episoadele fiind mai frecvente şi mai grave în sezoanele reci, cu alimentaţie deficitară. Infecţia a fost semnalată şi la bubaline, mai rar la cerbi şi căprioare. Se pare că oile şi caprele şi, într-o oarecare măsură porcii, probabil şi alte specii de animale, fac forme inaparente, care se soldează însă cu producerea de anticorpi. Astfel, investigaţiile serologice au dovedit prezenţa anticorpilor specifici într-un procent apreciabil la bovine (15,29%), la bivoli (23,21%) în India (64), la ovine 37,6% în Germania, ca şi la reni, în America de Nord după (4).

Sursa principală de infecţie este reprezentată de animalul bolnav, cât şi de animalele cu forme latente, inaparente sau avortate, care deşi sunt imune, elimină virusul timp îndelungat. Difuzarea naturală a virusului se face prin contact direct între animale. Există o viremie trecătoare, în care virusul este eliminat din organism pe cale nazală, lacrimală şi urinară şi mai puţin prin fecale. Durata perioadei de eliminare poate fi de 4-10 zile, dar şi de 19 zile, prin secreţii nazale, iar

prin pulmoni şi limfonodurile bronşice, până la 56 zile. În felul acesta, un grup restrâns de taurine pot menține virusul până ce devin imune, moment când devin nereceptive, iar virusul nu va mai fi eliminat. Aceste efective indemne dar şi lipsite de anticorpi specifici sunt foarte receptive la contractarea infecției. În mod obişnuit, infecția într-un efectiv este introdusă prin junincile recent achiziționate sau printr-un nou taur, care are viremie trecătoare sau persistentă. De asemenea, un rol important în intreținerea infecției într-un efectiv îl are transmiterea trasplacentară. Astfel, dacă femelele se infectează în cursul celei de a 2-a treime a gestației, viței care se vor naşte vor fi imunotoleranți (incapabili de-a elibera anticorpi specifici anti-virus DVB – BM) şi infectați persistent (purtători şi eliminatori de virus toată viața), constituind surse permante de infecție (18).

Infecția se realizează pe cale respiratorie, digestivă, conjuctivală sau transplacentară, cel mai adesea în primul an de viață. Îndată ce animalul a produs anticorpi specifici, acesta pare să devină imun pe viață față de DVB – BM. Vacile ca şi taurii infectați persistent pot transminte virusul şi prin transfer de embrioni, respectiv prin materialul seminal.

Infecția cu virusul diareei virale bovine poate coexista, în acelaşi efectiv şi chiar pe acelaşi animal, cu alte infecții virale (rinotraheită, parainfluență, adenoviroze etc.), sau bacteriene (pasteureloza, salmoneloza etc.). În special în condițiile creşterii intensive, aglomerate, în funcție de vârstă animalele vor trece succesiv prin diferite tipuri de infecții virale, astfel că, de obicei, ele prezintă anticorpi față de mai multe din aceste entități morbide.

DVB – BM evoluează enzootic, mai ales în anotimpul friguros şi are o mare difuzibilitate în focar, putând afecta tot efectivul în decurs de 3-4 luni. Morbiditatea şi mortalitatea diferă în funcție de vechimea infecției şi forma de evoluție. Astfel, în forma „boala mucoaselor", morbiditatea variază între 2 şi 50%, sau mai mult, iar mortalitatea atinge 90% din cazurile de boală. În unitățile în care animalele au trecut prin boală, rareori mai reapar cazuri clinice de îmbolnăvire. În schimb, în forma de „diareea virală" bovină, morbiditatea este mai ridicată, de 80-100%, dar mortalitatea rareori depăşeşte 10% din cazurile de boală (57).

Patogeneză

Mecanismul de producere a bolii depinde atât de virulența şi biotipul virusului, cât şi de susceptibilitatea gazdei. Astfel, după pătrunderea în organism, pe cale oro-nazală, virusul se multiplică la nivelul porții de intrare, în principal la nivelul tonsilelor şi al bronhiolelor. Se instalează apoi o stare de viremie cu dirijare spre unele organe țintă, cum ar fi mucoasa intestinală. Numai în cazuri speciale, replicarea virusului este însoțită de apariția efectului citopatic. De obicei, virusul induce în celulă o infecție latentă, care nu se manifestă clinic, dar potențează un răspuns imun, mai ales de tip celular. Aceasta face ca virusul să rămână în stare de latență în organismul gazdei. Uneori se poate produce şi o formă severă de boală cu sfârşit letal.

Importanță deosebită prezintă şi momentul contractării infecției, deoarece la o concentrație redusă de anticorpi specifici în organism, virusul are posibilități majore de difuzare şi să determine forme evolutive grave. Infecția vacilor gestante, determină şi infecția transplacentară a fetusului. Dacă infecția survine înainte de a 3-a lună de gestație, se produc avorturi embrionare (între 10 zile şi 2 luni), sau fetuşii sunt mumifiați. Dacă infecția are loc între a 3-a şi a 4-a lună de gestație, fetusul nu moare, dar devine imunotolerant şi va constitui ulterior o sursă permanentă de infecție. În schimb, dacă infecția a avut loc după a 4-a lună de gestație când fetusul este imunocompetent, evoluția este benignă, ca urmare a prezenței anticorpilor specifici. Clinic, boala nu apare decât la animalele care au o viremie persistentă şi care sunt imunotolerante, în vârstă de 6 luni la 2 ani. Factorii care declanşează evoluția clinică nu sunt totdeauna elucidați. Totuşi după Dufour (18), pare ca sigură infecția animalului cu o tulpină de virus citopatogenă. Apariția unor astfel de mutante este corelată cu trecerea virusului în uterul gestant şi cu infecția embrionului. Acest virus, citopatogen, se diferențează de virusurile necitopatogene prezente normal în organismele infectate latent, nu numai prin proprietatea de a induce efect citopatogen, ci şi prin aceea că este foarte imunosupresiv. Pătrunderea unei astfel de

mutante "citopatogenă" într-un organism infectat latent, determină o imediată imunosupresie, anulând imunitatea celulară, care până în acel moment condiționa latența virusului. Acesta (virusul latent reactivat) este liber de a se propaga în organism, de a se replica activ în sânge şi a se localiza în țesuturile de predilecție (mucoasele şi organele limfoide). Mutanta citopatogenă, prin ea însăşi aparent inofensivă, pregăteşte un proces morbid de o extremă graviditate, reactivând virusul necitopatogen, adevăratul responsabil al bolii sub forma clasică, într-un organism incapabil să opună vreo rezistență de tip imunitar. Deci, permanența unui purtător imunotolerant într-o unitate în care există animale infectate latent, reprezintă momentul esențial pentru apariția formei clinice de boala mucoaselor, totdeauna gravă şi cu sfârşit letal.

Complexitatea mecanismului etiologic a determinat şi o variabilitate a evoluției şi gravității formelor clinice. Totuşi, după Brownlie (6), formele clinice pot fi grupate în: forma acută, infecția fetală, forma cronică şi forma latentă, subclinică.

Perioada de incubație în condiții naturale este de 1-3 săptămâni, iar în infecția experimentală de 4-10 zile.

Forma acută, tipică, se caracterizează prin febră (39,5-42°C) cu o pronunțată stare depresivă. Ulterior, apare jetajul seros, seromucos sau mucopurulent şi tulburări digestive, manifestate prin apariția unor zone circulare sau alungite de hiperemie pe buze şi pe mucoasa bucală, care se transformă în eroziuni. Asemenea leziuni pot apare şi pe tegumentul spațiului interdigital, pe mucoasa nazală, mucoasa organelor genitale, glanda mamară, în jurul ochilor şi în jurul gurii. După 7-9 zile de la debut, apare diareea. Inițial fecalele sunt dure şi încărcate cu mucus şi cheaguri de sânge, apoi devin diareice, urât mirositoare, au aspectul albuşului de ou şi culoarea brună sau gri. Ocazional se poate observa eliminarea de resturi de mucoasă. Defecarea este însoțită deseori de tenesme. Tulburările digestive sunt însoțite de afectarea căilor respiratorii anterioare (congestie, eroziuni şi jetaj, tuse uscată şi persistentă) Ulterior, apare o conjuctivită cu epiforă exesivă, iar la aproximativ 10% din cazuri se observă opacifierea corneei. Animalele slăbesc, se deshidratează şi mor în 10-14 zile sau mai mult. Cele care supraviețuiesc devin imune pentru toată viața.

Forma fetală sau infecția intrauterină se manifestă prin avorturi, fătări premature sau infecții congenitale care persistă şi la vițelul nou-născut, în funcție de momentul producerii infecției. Astfel, când infecția cu virus necitopatogen se produce în prima fază a gestației avortul trece neobservat. Femelele care au avortat se comportă ca şi cum gestația ar decurge normal, sindromul fiind cunoscut sub denumirea de "*moarte embrionară timpurie*". În cazul fătărilor de produşi neviabili, aceştia aparent sunt sănătoşi dar slăbesc, se hrănesc şi se deplasează cu dificultate. Ulterior, apar tulburări nervoase manifestate prin tremurături musculare, incoordonări în mers şi orbire. Acestea se pot manifesta încă din prima zi de naştere, iar sindromul este cunoscut sub denumirea de "*sindromul vițelului slab*". O parte din animale ajung la maturitate sexuală, dar prezintă întârzieri în creştere. Descendenții lor pot să se nască cu viremie persistentă. De asemenea, viței infectați intrauterin pot prezenta diverse anomalii congenitale (tabelul 1).

Tabelul 1

Anomaliile congenitale determinate de virusul DVB – BM
(după Schelcher şi col., 1997)

Țesutul afectat	Tipul de anomalie
Sistemul nervos	Micro-, hidran-, por-, hidroencefalie; hipoplazie cerebeloasă; hipomielinogeneză medulară
Globul ocular	Microftalmie; atrofie, displazie retiniană; nevrită optică; cataractă; keratită interstițială
Sistemul imunitar	Hipoplazie – atrofie timică
Tegumentul	Hipotrichoză; alopecie; păr buclat
Aparat respirator	Hipoplazie pulmonară
Sistemul musculo-scheletic	Brahignatism; atrogripoză; defecte osoase; întrârzieri în dezvoltare

Viţeii care supravieţuiesc (cu viremie persistentă) au un spor de creştere diminuat, dezvoltarea corporală nu corespunde vârstei, dar după câteva luni sau mai mult pot face forma letală a bolii mucoaselor sau alte afecţiuni.

Forma cronică sau de **viremie persistentă**, apare atunci când femelele gestante s-au infectat cu virusul diareei bovine după a 110-a zi de gestaţie şi înaintea apariţiei imunocompetenţei. În acest caz, virusul nu va fi recunoscut ca antigen, şi intră în seria aşa-ziselor "clone prohibite". În această situaţie, embrionul se poate dezvolta în continuare, gestaţia este dusă la termen, dar produsul, aparent sănătos, este purtător şi eliminator de virus, incapabil să producă anticorpi specifici anti DVB – BM. Aceste animale reprezintă sursă permanentă de infecţie, de aceea este necesar ca ele să fie depistate, identificate şi eliminate din efectiv.

Taurii cu viremie persistentă au fertilitate scăzută, iar materialul seminal este de calitate slabă şi infectat cu virus.

Boala mucoaselor în forma sa clasică se manifestă exploziv, atunci când în organismul unui animal deja purtător al unei infecţii în stare latentă pătrunde o mutantă a virusului, eliminată în mediul înconjurător de un animal imunotolerant, dar care are capacitatea de a induce un efect citopatogen. Este cunoscut că animalele cu viremie persistentă fac ulterior şi forma denumită "boala mucoaselor", dacă se infectează cu biotipul citopatogen. Acest virus se multiplică în lipsa unei stări de imunitate, ca rezultat al toleranţei, şi de regulă animalul moare prezentând unul sau mai multe din simptomele următoare: reducerea uşoară şi tranzitorie a lactaţiei, eroziuni bucale, jetaj, diaree intermitentă, şchiopături, leziuni cutanate (alopecie, ulceraţii, hipercheratoză etc.). Evoluţia durează câteva luni, timp în care animalele slăbesc, devin neeconomice şi în final mor de inaniţie sau datorită infecţiilor secundare. Alteori, evoluţia este scurtă, moartea producându-se brusc, suspicionându-se o intoxicaţie. În mod obişnuit, animalul moare în decurs de 3-10 zile de la debutul bolii.

Forma inaparentă sau **subclinică**, este cea mai frecventă şi coincide în literatura de specialitate cu diareea virotică bovină. Animalele, de cele mai multe ori, nu prezintă nici un semn clinic. Uneori se constată hipertemie moderată, leucopenie, inapetenţă şi diaree uşoară, urmate de revenirea la normal în decurs de 3-5 zile. În toate situaţiile animalele prezintă anticorpi neutralizanţi.

Tabloul morfopatologic

În formele evolutive acute, se întâlnesc eroziuni şi ulceraţii pe mucoasa buzelor, a limbii şi a cavităţii bucale. Pe mucoasa esofagiană se constată hemoragii liniare; pe mucoasa caietei şi duodenului se observă ulceraţii înconjurate de o zonă hemoragică. Formaţiunile limfoide şi plăcile Peyer sunt hipertrofiate şi ulcerate. Mucoasa cecală şi rectală este hiperemiată şi hemoragică. De asemenea, la nivelul intestinului se constată imflamaţia cataralâ, crupală sau difteroidă, mai accentuată în jejun şi ileon. Aceleaşi eroziuni se pot observa şi la nivelul mucoasei căilor respiratorii (rinită, traheită) şi mai rar la nivelul mucoasei vaginale sau a prepuţului la taur.

La avortoni, ca şi la viţeii de câteva zile, se constată leziuni asemănătoare. În plus, apar anomaliile (tabelul 1). În alte cazuri apar edeme subcutanate şi exprimări de lichide în cavităţile pleurală şi peritoneală.

La animalele adulte, în boala mucoaselor, se observă eroziuni pe tot traiectul mucoasei digestive, în special la nivelul plăcilor Peyer din intestinul subţire şi a formaţiunilor limfoide din colon De asemenea, se mai constată peteşii pe seroasele organelor abdominale, mai ales pe cele intestinale şi renale, peritoneu şi pleură, însoţite de exsudate în cavităţile pleură şi peritoneală.

Histologic se evidenţiază distrugeri (liză) ale ţesutului limfoid din plăcile Peyer şi limfonodurile intestinale, ca şi a epiteliului din criptele lui Lieberkühn. Celulele normale sunt înlocuite de o reacţie inflamatorie, cu detritusuri celulare din epiteliul afectat.

Alterările pielii avortonilor constau în dermatite limfomonocitare, cu necroza stratului germinativ, care vor duce la hiperplazia foliculilor piloşi şi a glandelor anexe, urmate de alopecie parţială.

Leziunile oculare sunt reprezentate prin atrofia parţială sau totală a retinei, a cărei structură nu mai poate fi recunoscută. Se observă,

de asemenea, opacifierea cristalinului şi a corneei (47).

Hipoplazia cerebeloasă se manifestă prin grade diferite de intensitate, ajungând până la lipsa aproape completă a cerebelului. Microscopic, se constată reducerea în grosime a straturilor molecular şi granular, reducerea numărului de celule din aceste straturi ca şi a celulelor Purkinje.

Diagnostic

Diagnosticul este greu de precizat clinic, din cauza asemănărilor cu alte boli ale bovinelor. Un diagnostic de precizie se poate pune numai prin investigaţii de laborator, virusologice sau serologice.

Izolarea virusului din sânge, secreţii nazale şi oculare, sau organele lezionate (intestin) se face pe culturi celulare, indeosebi de origine bovină (renale, testiculare, intestinale). Ambele biotipuri se dezvoltă bine pe aceste tipuri de culturi. Biotipul necitopatogen se găseşte în mod frecvent în ţesuturile bovine proaspete. În cazul infecţiilor congenitale (fetale), în care există o viremie persistentă, diagnosticul se stabileşte prin punerea în evidenţă a virusului (tipul necitopatogen) pe culturi celulare din probe de sânge recoltate la intervale de 3 săptămâni. În forma „boala mucoaselor", confirmarea se face în urma izolării virusului (tipul citopatogen) pe probe de organe, mai ales intestin. Din sânge, de la aceste animale se izolează biotipul necitopatogen. Identificarea virusului izolat se face prin imunofluorescenţă sau prin teste enzimatice. Prezenţa virusului poate fi evidenţiată şi în secţiuni din tonsile, glandele tiroide, splină, nodurile limfatice şi mucoasa intestinală. Efectivele contaminate pot fi identificate prin evidenţierea ARN-ului viral în lapte de amestec, prin testul PCR. Din avortoni, virusul se izolează rar.

Examenul serologic urmăreşte evidenţierea anticorpilor specifici în serul sanguin şi lapte (probe individuale sau de amestec), prin utilizarea testului de neutralizare şi a testului ELISA. Anticorpii neutralizanţi apar la 2-3 săptămâni după infecţie, titrul ajungând la valori de 1/100-1/10000.

Reacţia de seroneutralizare oferă date pentru diagnosticul de grup şi este greu de interpretat, deoarece, pe de o parte foarte multe animale adulte (40-50%) şi o mare parte a tineretului taurin sunt sero-pozitive, ceea ce impune un examen în dinamică, iar pe de altă parte, taurinele candidate la boala mucoaselor sub o formă clasică, sunt animale persistente excretoare ale virusului şi imunotolerante (serologic negative).

Testul ELISA permite evidenţierea anticorpilor serici şi din lapte, este mai rapid şi mai economic.

Pentru diagnostic, se mai pot folosi şi alte examene, cum sunt: imunoflorescenţa, imunodifuzia şi inoculări experimentale la viţei sau la iepuri.

Diagnosticul diferenţial se impune faţă de: *pesta bovină*, care evoluează mai grav, cu stare tifică accentuată şi cu morbiditate mai mare; *febra aftoasă*, este mult mai contagioasă, afectează toate animalele biongulare, evoluează benign la adulte, iar leziunile au caracter aftos; *febra catarală malignă*, apare sporadic, dar cu mortalitate ridicată, iar leziunile cele mai accentuate se găsesc la nivelul mucoasei oculare şi nazale; *rinotraheita infecţioasă*, afectează mai mult mucoasa respiratorie şi mai puţin pe cea digestivă; *paratuberculoza*, se deosebeşte prin lipsa leziunilor bucale, prin morbiditate mică, afectarea animalelor adulte şi reactivitate la johnină; *diferitele stomatite (papuloasă, veziculoasă),* se deosebesc prin aspectul clinic şi prin benignitatea evoluţiei lor; *intoxicaţiile*, apar în masă, evoluează afebril şi mor rapid; *difteria viţeilor, salmoneloza, stomatitele micotice* etc., pot fi diferenţiate pe baza datelor anamnetice, epidemiologice, morfopatologice şi a examenelor de laborator.

Prognostic

Este variabil în funcţie de forma clinică a bolii. În formele evolutive benigne este favorabil, iar în cele grave, defavorabil.

Profilaxie

Măsurile generale de prevenire sunt puţin eficace, deoarece animalele permanent excretoare sunt imunotolerante, iar detectarea lor înainte de introducerea într-o unitate (efectiv) nu se poate efectua.

Orientarea actuală asupra epidemiologiei diareei virale bovine arată că în efectivele de reproducţie, scopul primar al profilaxiei este

evitarea infecției prenatale, adică să se evite naşterile de viței infectați persistent şi să se prevină boala mucoaselor. În unitățile de creştere, vacile cu infecții persistente nu pot fi eliminate din efectivul de reproducție, de aceea, obiectivul urmărit va fi obținut pe alte căi. În acest scop, Harkness (27), a propus trei tipuri de strategii pentru prevenirea bolii.

Prima strategie se bazează pe neintervenție, aplicabilă numai în unitățile de reproducție, unde virusul diareei virale bovine a difuzat rapid în efectiv, ceea ce stimulează un grad crescut de imunitate, iar pierderile ulterioare fiind probabile. Metoda reprezintă un risc, pentru că se creează rapid situații imunologice diferențiale pe măsură ce vacile sunt înlocuite şi expuse infectării. Ea are consecințe imprevizibile şi poate fi o soluție doar pe termen scurt, în absența unor măsuri suplimentare.

A doua strategie, implică identificarea animalelor infectate persistent, îndepărtarea sau izolarea lor şi menținerea ulterioară a efectivului liber de infecție. Aceasta este denumită "testează şi elimină", ceea ce înseamnă că toate vacile care întră în efectiv să fie izolate şi testate în prealabil, cu aplicarea în continuare a măsurilor severe de păstrare a indemnității. Succesul acestei metode este condiționat de existența unui test de laborator rapid, precis şi ieftin, pentru decelarea infecției.

Cea de a treia metodă se bazează pe vaccinare. Ea poate fi folosită atât în efectivele de reproducție, cât şi în cele de creştere, şi constă în folosirea produselor biologice specifice, inactivate sau vii, cu tulpini atenuate. Vaccinurile inactivate sunt capabile să stimuleze o imunitate eficace, nu dau reacții după inoculare, dar sunt mai scumpe. Se folosesc în special în America de Nord. În schimb, vaccinurile vii atenuate, au o eficacitate bună şi sunt mai economice, dar inocuitatea lor este discutabilă (18). După inoculare, acestea pot determina avorturi la femelele gestante şi apariția unei simptomatologii de tip "boala mucoaselor", iar la viței pot determina potențarea infecțiilor intercurente, cu efecte nocive asupra sănătății.

La noi în țară, pentru imunizarea activă a animalelor se foloseşte vaccinul "BVD-MD-VAC". Vaccinul se prepară din masa virală obținută prin cultivarea pe subculturi celulare, renale sau testiculare bovine, a unei tulpini modificate de virus DVB – BM viu. Se foloseşte pentru prevenirea diareei cu virus - DVB – BM, a avorturilor cu virus DVB – BM, a formelor respiratorii de boala mucoaselor la taurine, începând cu prima zi de viață. Doza vaccinală este de 2 ml, indiferent de vârstă, pe cale intramusculară. Vaccinarea de rapel se face după 21 zile la efectivele de reproducție care nu au mai fost vaccinate anterior şi după 7 zile la celelalte categorii de vârstă, dacă prima vaccinare s-a administrat prin aerosoli sau prin instilare nazală şi apoi anual pe cale intramusculară, 2 ml.

Combatere

În focar, pentru a împiedica difuzarea virusului se aplică următoarele măsuri: se înlătură de urgență deficiențele de ordin tehnologic privind microclimatul şi starea igienică din adăposturi; se supraveghează clinic animalele în scopul depistării cazurilor de îmbolnăvire în faza incipientă; se izolează animalele cu semne clinice de boală; se aplică dezinfecții riguroase.

Animalele bolnave se tratează simptomatic, folosind antibiotice şi chimioterapice, în scopul prevenirii complicațiilor secundare bacteriene.

Animalele sănătoase din efectivele contaminate se vaccinează de necesitate. Astfel, animalele adulte se inoculează pe cale intramusculară cu doza de 2 ml din diluția 1/5, iar tineretul, pe cale nazală sau intramusculară, cu doza de 2 ml. Concomitent, se îmbunătățesc condițiile de creştere şi furajare. Întrucât vaccinarea nu duce la dispariția virusului din efectiv timp îndelungat, este necesar ca în continuare, animalele achiziționate din ferme "indemne" să fie vaccinate la furnizor.

18.2.2. **PESTA PORCINĂ CLASICĂ**

(Pestis Suum Clasica – lat.; *Classical Swine Fever, Hog Cholera* **–** engl.; *Schweinepest* – germ.; *Peste du Porc,Peste Suine*– fr.*)*

Elena Potecea

Pesta porcină clasică (PPC), descrisă frecvent şi sub numele de **holera porcului**, este o boală infecţioasă foarte contagioasă, produsă de un *Pestivirus* din familia *Flaviviridae*. Tulpinile foarte virulente de virus PPC produc morbiditate şi mortalitate la niveluri foarte ridicate, în timp ce infecţiile produse de tulpini slab virulente pot determina doar afecţiuni congenitale sau să treacă chiar neobservate. PPC poate evolua acut, subacut, cronic sau inaparent. Gravitatea bolii este influenţată şi de vârsta animalelor sau de momentul infecţiei, care poate fi pre- sau post natal. PPC se caracterizează prin septicemie hemoragică în formele cu evoluţie scurtă, prin pneumoenterită în formele cu evoluţie mai lungă şi prin avorturi, mortalitate, mumifiere şi malformaţii, în forma congenitală.

Istoric

PPC a fost cunoscută şi descrisă încă de la începutul secolului XIX, în SUA. **Hanson,** în 1957, arăta că prima descriere a bolii ar fi fost făcută cam în anul 1810, în Tennessee. Cele mai multe date de literatură (23, 38, 49, 68, 85), consemnează însă că boala a apărut pentru prima dată în 1833, în statul Ohio, în apropiere de Cincinnati, de unde apoi s-a extins an de an, astfel că în anul 1855 a cuprins întreg teritoriul Statelor Unite ale Americii. Iniţial, pesta porcină clasică a fost confundată cu pasteureloza şi salmoneloza, ambele cunoscute sub denumirea de pneumoenterite infecţioase ale porcului. În anul 1867, pierderile prin mortalitate provocate de PPC în unele regiuni ale SUA au atins un nivel de 15-60% din efectivul de porcine. Din America, în anii 1860-1862, boala a trecut în Europa iniţial, în Anglia. De aici, prin reproducători, a fost introdusă în Suedia şi apoi în Danemarca. Cam în acelaşi timp, PPC a apărut în Franţa, lângă Marsilia şi de aici a trecut în Spania şi Italia. Dar, este posibil ca PPC să fi existat în Europa şi înainte de anul 1862, chiar din 1828, când **Rhyner** a descris în Elveţia o maladie a porcilor, caracterizată prin tulburări de locomoţie, dilatarea pupilei, amauroză şi vertij, posibil o formă nervoasă de pestă porcină clasică (23). După semnalarea din Franţa, PPC s-a extins în toată Europa, inclusiv în ţările fostei URSS.

Contrar celor prezentate mai sus, ipotetic, unele surse (68) lasă să se înţeleagă că pesta porcină ar fi apărut mai întâi în afara teritoriului SUA şi anume în Franţa (1822) şi în Germania (1833). **Fuchs**, în 1968, sugerează că PPC a fost consemnată pentru prima dată în Anglia, în anul 1862, de unde s-a extins în toată Europa şi ulterior pe celelalte continente. De asemenea, date destul de recente, prezentate în 1996 de **Westergaard** (74), arată că în Europa, PPC a fost cunoscută în Marea Britanie în anul 1879, iar în Germania, după anul 1899. În America de Sud, boala a fost descrisă în anul 1899 iar în Africa de Sud în 1900. **Law**, în 1875 descrie semnele clinice şi tabloul morfopatologic ale PPC, iar în anul 1878, tot el dovedeşte că boala este transmisibilă. În anul 1905, **Dorset, Bolton** şi **Mc Bryde** publică rezultatul cercetărilor lor şi arată că agentul cauzal al pestei porcine clasice (ciuma porcilor cum era denumită în acea vreme) este un virus filtrabil, care fusese deja descoperit de **Schewinitz** şi **Dorset**, în 1903. De atunci, rolul germenilor bacterieni, *Pasteurella multocida* şi *Salmonella choleraesuis*, este considerat secundar.

În România, **Gheorghiu şi colab**. (23) arată că, după datele prof. **Motaş**, primele cazuri de pestă porcină clasică au fost diagnosticate în anul 1893, de către **Starcovici** şi **Riegler**, când au fost identificaţi 5 porci bolnavi. De asemenea, prof. **Motaş** şi **Riegler**, au confirmat lucrările cercetătorilor americani, arătând că pesta porcină clasică este o entitate morbidă, produsă de un agent filtrabil. În anul 1896, prof. **Motaş** arată că, din cauza acestei maladii, se întâmpinau greutăţi la export, în special spre Austro-Ungaria, deoarece imediat ce apăreau câteva cazuri într-o comună, se oprea exportul din întreg judeţul. În anii următori, cu toate măsurile de combatere, pesta porcină clasică a continuat să afecteze un număr din ce în ce mai mare de porcine, astfel că în anul 1899, au fost diagnosticate 34.000 de cazuri. După anul 1910, în Europa Centrală şi de Est numărul îmbolnăvirilor a continuat să crească pe măsură ce, paralel cu măsurile de poliţie veterinară, a început aplicarea serumizării şi a serovirulizării (23). Această practică de combatere era folosită în Ungaria, dar şi în fosta URSS.

Răspândire geografică şi importanţă economică

Pesta porcină clasică a fost şi rămâne prezentă aproape pe tot globul, deşi în multe ţări au fost iniţiate şi aplicate programe naţionale de supraveghere şi de eradicare. În prezent, SUA, Canada, Australia, Noua Zeelandă, ţările scandinave, Islanda şi Elveţia sunt considerate libere de boală. În Uniunea Europeană, începând cu anul 1988, multe ţări au aplicat programe de eradicare, care au inclus respectarea strictă a măsurilor sanitare veterinare, eliminarea vaccinărilor şi sacrificarea tuturor animalelor din focar. Rezultatele obţinute nu au dus însă în toate cazurile la menţinerea, pe perioade lungi de timp, a statutului de ţară liberă.

În perioada 1990-2001, comunitatea ţărilor vest-europene s-a confruntat cu patru epidemii importante. În Olanda, numai în februarie 1997-ianuarie 1998, au fost confirmate 427 focare, cu toate că în anul 1989, fusese oficial declarată „ţară liberă de pestă porcină clasică”. În această perioadă de evoluţie de 12 luni, pierderile

financiare olandeze au depăşit 3 miliarde de guldeni. Alte ţări ale UE, precum Germania, Spania, Austria, Franţa, Marea Britanie, Luxemburg, continuă să raporteze din când în când cazuri de boală. Aceeaşi situaţie se întâlneşte şi în ţările din Europa de Est, unde se înregistrează sporadic cazuri de pestă porcină clasică, printre care România, Ungaria, Bulgaria, Ucraina, Slovenia, Slovacia. De asemenea, PPC continuă să apară în ţări din Asia, Africa, America de Sud şi din zona Caraibelor (Cuba, Haiti, Republica Dominicană). PPC nu este importantă pentru sănătatea omului, dar pierderile economice pentru producătorii de porci sunt foarte mari. Acestea sunt determinate de nivelul ridicat al pierderilor prin morbiditate şi mortalitate, de aplicarea măsurilor de „stamping-out" şi de cheltuielile care se fac cu respectarea măsurilor de prevenire şi supraveghere. În prezent, atât ţările UE cât şi cele candidate, aplică măsurile de combatere şi de prevenire a PPC conform celei de a doua strategii aprobate de Comitetul European Veterinar care impune renunţarea la vaccinările de rutină (cu unele excepţii, la care ne vom referi mai târziu) şi sacrificarea tuturor animalelor din focar.

Etiologie

Virusul PPC este un membru al familiei *Flaviviridae*, genul *Pestivirus*. În genul *Pestivirus* mai sunt încadrate alte două virusuri înrudite antigenic cu virusul PPC: **virusul diareei virale bovine** şi **virusul bolii de graniţă**. Această înrudire are implicaţii serioase în diagnostic, deoarece apărea reacţii încrucişate şi, din această cauză, rezultate fals pozitive, ale testelor de laborator.

Conform datelor prezentate de Van Oirschot (68), virusul PPC măsoară 40-50 nm în diametru şi are o nucleocapsidă de aproximativ 29 nm. Este un virus învelit, cu simetrie izometrică şi ARN monocatenar. Pe suprafaţa virionului se găsesc proiecţii asemănătoare unor franjuri, cu dimensiuni de 6-8 nm. Densitatea de flotaţie este de 1,12-1,17 g/ml, în funcţie de gradient şi de celulele pe care se cultivă. Valorile coeficientului de sedimentare sunt de 140-180 S. ARN-ul monocatenar al virusului (ssARN) este infectant, are polaritate pozitivă şi lungimea de 12,3 kb. Genomul, care a fost complet secvenţializat, arată o largă deschidere a cadrului de citire, codificând o mare poliproteină, de aproximativ 3900 aminoacizi (36, 40), care este co- sau posttranslatată de celula gazdă dar şi de proteazele virus-codificante pentru proteinele virale naturale. Deschiderea cadrului de citire este flancată de o regiune 5' care nu codifică şi care are 150 nucleotide şi de o altă regiune, 3' care nu codifică şi care are aproximativ 200 de nucleotide. Ordinea produselor genei pe lungimea deschiderii cadrului de citire este următoarea:

NH_2 - (N^{pro}-C-E^{rns}-E_1-E_2-p7-NS2.3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B)-COOH

Fiecare proteină din acest lanţ are o anumită funcţie şi localizare. Proteina nucleocapsidică precede proteina E^{rns} (anterior numită gp 44/48). Proteina E^{rns} este localizată pe suprafaţa virionului ca un homodimer dar poate fi secretată şi de celule, şi are o activitate ribonucleazică unică la virusuri. Rolul acestei activităţi enzimatice încă nu este precizat. Proteina E_1 (cunoscută şi ca gp 33) este prezentă în anvelopa virală ca un E_1-E_2 heterodimer, iar proteina E_2 (cunoscută ca gp 55) de 190 nucleotide, care este cea mai imunogenică proteină a virusului PPC, este prezentă în înveliş ca un homodimer dar şi ca un heterodimer cu proteina E_1. Proteina p7 se pare că nu este încorporată în virion, iar prezenţa ei în partea C-terminală a deschiderii cadrului de citire codifică numai proteine nestructurale.

Analiza secvenţei de nucleotide în regiunea 5' necodată, în partea N-terminală a proteinei E_2 şi într-o regiune din NS 5B, arată că tulpinile de virus PPC, genetic, se divid în două grupe majore (31). Acelaşi rezultat s-a obţinut şi prin folosirea anticorpilor monoclonali pentru studiul diversităţii tulpinilor de virus PPC (31). De asemenea, la tulpinile de virus PPC, se constată o heterogenitate antigenică marcantă, care este determinată probabil de fracţiunea antigenică nestabilă de pe jumătatea N-terminal, atât a proteinei E_2 cât şi a proteinei E_1. Heterogenitatea antigenică s-a dovedit a fi prezentă chiar şi în interiorul anumitor tulpini virale. Cu toate acestea, nu s-a constatat încă nici o legătură între variaţia antigenică şi virulenţa tulpinilor de virus PPC. Pe de altă parte, s-a constat că tulpinile din teren care au fost neutralizate mult mai uşor de cărte anticorpii anti-virus DVB - BM decât de

anticorpii anti-virus PPC, au prezentat o virulenţă redusă. Cu toate că atât genetic cât şi antigenic, virusul PPC diferă de virusurile DVB – BM şi al bolii border (BB) acestea au şi unele asemănări. Diferenţa apare mai ales pe proteina E_2, deoarece majoritatea anticorpilor monoclonali care diferenţiază virusul PPC de celelalte două pestivirusuri (VBVD şi VBB), sunt direcţionaţi faţă de această proteină. Dimpotrivă, relaţia antigenică strânsă dintre virusul PPC şi celelalte două pestivirusuri este evidenţiată prin reacţii încrucişate de imunodifuzie, imunofluorescenţă şi mai puţin prin teste de seroneutralizare. Anumite tulpini de virus PPC pot determina formarea de anticorpi neutralizanţi faţă de virusul diareei virotice sau, invers, porcii pot fi parţial imunizaţi faţă de virusul PPC dacă sunt contaminaţi cu virus DVB - BM. Dintre antigenele comune celor trei pestivirusuri se pare că au importanţă mai mare cele de pe proteina structurală NS2.3. Aici, nivelul aminoacizilor omologi pe tulpinile de virusul PPC şi DVB - BM, este de 70%. Virulenţa tulpinilor de virusul PPC izolate din teren variază foarte mult. Unele tulpini sunt foarte virulente şi determină o boală cu evoluţie acută şi mortalitate mare, în timp ce tulpinile cu virulenţă moderată produc în general infecţii subacute sau cronice. Infecţia prenatală este indusă de tulpinile slab virulente, care determină o boală cu evoluţie uşoară sau inaparentă. Aceste tulpini slab virulente pot produce moartea fetuşilor sau a purceilor nou-născuţi. În cazul tulpinilor moderat virulente, evoluţia bolii este influenţată de vârsta porcilor, de statusul imun şi de starea nutriţională, în timp ce pentru tulpinile foarte virulente, slab virulente sau chiar avirulente, aceşti factori au un rol minor. Dunne, în 1975, (citat de Van Oirschot - 68) arată că la virusul pestei porcine, virulenţa nu este un caracter stabil iar exacerbarea se poate constata după unul sau mai multe pasaje pe porc.

Virusul PPC se poate replica pe mai multe tipuri de culturi celulare, dar cele mai folosite sunt celulele renale de tineret porcin. Virusul se replică numai în citoplasma celulară şi nu produce efect citopatic. Progenii virali se obţin la 5-6 ore de la inocularea culturilor celulare, iar virionii sunt asamblaţi pe membrana reticulului endoplasmic. După asamblare, virionii trec în cisterna reticulului endoplasmic şi apoi sunt eliberaţi prin exocitoză sau liză celulară (85). Virusul poate fi adsorbit pe hematiile mai multor specii de animale, pe bacterii, hidroxid de aluminiu sau alte substanţe aflate în stare coloidală (38).

Rezistenţa virusului PPC faţă de factorii fizici şi chimici este moderată. Dunne, în 1975 (citat de Moga-Mânzat - 38), arată că, la temperatura de 60ºC, virusul îşi pierde infecţiozitatea după numai 10 minute în timp ce la 56°C, acelaşi efect se produce după 60 minute. Temperatura de 15ºC, virusul PPC rezistă 20 de zile iar la 22°C, timp de 4 zile (38). În salam menţinut la temperaturi scăzute, rezistă peste 60 de zile iar în carne, timp de 25-60 zile; sarea şi afumarea nu distrug virusul iar frigul îl conservă timp îndelungat. Virusul PPC este stabil la pH cu valori cuprinse între 3 şi 11. În afara acestora, este distrus rapid. Inactivarea la valori de pH mai mici de 5 este corelată cu temperatura. Astfel, la pH 4, perioada de înjumătăţire este de 260 ore la temperatura de 4°C şi de 11 ore la temperatura de 21°C (68). În dejecţiile lichide de porcine, poate supravieţui timp de 2 săptămâni la temperatura de 20°C şi mai mult de 6 săptămâni la 4°C.

Eterul, cloroformul şi betapropiolactona inactivează rapid virusul, iar ca dezinfectante, cel mai activ este încă considerat a fi hidroxidul de sodiu în concentraţie de 2%. În practică, pe lângă hidroxidul de sodiu se mai poate utiliza: aldehidă formică 1%, carbonatul de sodiu anhidru 4% sau cristalin 10% la care se adaugă până la 0,1% detergent, detergenţii ionici şi non-ionici, iodoforii puternici 1% în acid fosforic 20%.

Caractere epidemiologice

La infecţia naturală cu virusul pestei porcine clasice sunt *receptivi* numai porcii domestici şi sălbatici. Boala afectează porcinele indiferent de vârstă şi sex. În funcţie de virulenţa tulpinilor, de momentul infecţiei şi de anumiţi factori legaţi de macroorganism, evoluţia poate fi gravă, uşoară sau inaparentă. Cu toate că porcii domestici şi sălbatici reprezintă singurele gazde şi rezervoare naturale de virus, se pare că virusul PPC se poate conserva şi în organismul oilor, caprelor şi viţeilor. Sângele acestor animale, inoculat la porcine, poate induce boala cu sfârşit letal (59). În condiţii de laborator, Vechiu, încă în anul 1945 (71), a dovedit că virusul PPC este capabil să

infecteze iepurele şi să se adapteze prin pasaje seriate pe această specie, care în mod natural este nereceptivă. MogaMânzat (38) afirmă că, pe baza acestor studii, ulterior, alți cercetători printre care Koprowski (1946) şi Baker (1946) au obținut prin lapinizare tulpinile vaccinale atenuate de care le este legat numele.

Sursa principală de infecție o reprezintă porcinele bolnave sau purtătoare de virus care elimină virionii infectanți prin toate secrețiile (oronazale, lacrimale), prin dejecții, dar şi prin spermă care, uneori, este foarte contaminată. Într-un studiu făcut de Flőegel şi col. în anul 2000 (21) s-a demonstrat că 4 vieri infectați experimental cu un virus PPC izolat din Germania, au prezentat o formă uşoară de boală, iar de la 2 din aceştia, în faza de pirexie, a fost izolat virusul din spermă şi din epididim. Deoarece virusul se conservă foarte bine în carne şi preparate din carne, acestea pot fi considerate ca importante surse de infecție, în special pentru țările libere boală. De asemenea, vectorii animați reprezentați de om, numeroase specii de mamifere sau diverse artropode, împreună cu vectorii mecanici pot constitui factori de risc în răspândirea bolii. Prin aer, se pare că posibilitatea de transmitere a virusul PPC este redusă. Pentru multe țări populațiile de mistreți reprezintă un risc permanent de apariție sau reapariție a PPC. Popa şi colab. (51) au dovedit că şi porcii care au o oarecare imunitate post vaccinală pot deveni purtători asimptomatici şi eliminatori de virus, deoarece permit multiplicarea virusului virulent pentru o perioadă scurtă de timp.

Infecția se răspândeşte de obicei orizontal. Virusul poate pătrunde în organism prin mucoase, în special cea conjunctivală, prin abraziunile pielii, prin montă naturală sau artificială, ca şi în momentul inoculării parenterale a vaccinurilor sau produselor medicamentoase cu ace, seringi sau de către persoane contaminate.

Principalul mod de transmitere a virusului PPC este contactul direct între porcii bolnavi sau purtători de virus cu cei sănătoşi. Porcii infectați vor elimina virusul încă înainte de debutul semnelor clinice şi vor continua să elimine virus pe toată perioada de evoluție a bolii, precum şi mult timp după aceea, dacă supraviețuiesc. În cazul porcilor infectați congenital (prenatal), viremia este persistentă. Aceştia pot elimina virusul perioade foarte lungi de timp, luni de zile sau chiar toată viața, până la moarte sau sacrificare. Porcinele infectate cu tulpini virulente care se vindecă, pot elimina cantități mari de virus timp de 10-20 zile, până îşi crează anticorpii specifici. În cazul infecției postnatale cu tulpini moderat virulente sau cu virulență redusă, excreția virusului are loc perioade mai scurte de timp. Tulpinile virulente se răspândesc mai rapid într-un efectiv de producție, mortalitatea şi morbiditatea fiind mult mai mari (90-100%) comparativ cu tulpinile cu virulență redusă. Aceste caractere au o mare importanță în epidemiologie. Dacă scroafele gestante se infectează cu o tulpină de virusul PPC cu virulență mică, prezența bolii de regulă nu va fi observată, dar virusul se poate transmite la fetuşi. O astfel de infecție congenitală determină în mod obişnuit fătări de purcei morți şi/sau neviabili sau care mor imediat după fătare. În momentul fătării, datorită infecției intrauterine, mari cantități de virus pot fi diseminate în mediu, contaminând direct sau prin vectori alte porcine. Uneori purceii infectați congenital se nasc sănătoşi şi rămân astfel luni de zile, dar în tot acest timp reprezintă surse continue şi bogate de virus. De regulă, aceşti purcei infectați congenital, rămân viremici dar seronegativi, pentru toată viața. Pentru o perioadă scurtă de timp, după ingestia de colostru, nivelul viremiei scade, dar apoi revine la titru ridicat. Identificarea în populația porcină a tulpinilor de virusul PPC cu virulență redusă constituie un aspect foarte important al epidemiologiei bolii, putând astfel să explice unele insuccese în programele de eradicare aplicate în țări ale UE. Deoarece aceste tulpini determină infecții persistente şi inaparente, care cel mai adesea nu pot fi recunoscute clinic, identificarea lor se face, din păcate, numai după ce contaminează alte efective, când virulența creşte datorită pasajelor, determinând în cele din urmă exprimarea clinică a bolii.

Patogeneză

În dezvoltarea infecției cu virusul PPC se disting trei faze: o fază limfatică, o fază viremică şi o fază viscerală (68). Durata acestor faze este dependentă de virulența tulpinilor. Pentru tulpinile foarte virulente, durata este mult mai scurtă comparativ cu cea pentru tulpinile cu virulență redusă. Principala poartă de intrare pentru virusul PPC este reprezentată de amigdale.

Inițial, virusul infectează celulele epiteliale ale criptelor amigdaliene şi apoi se răspândeşte în țesutul limforeticular adiacent (68). Din amigdale, prin vasele limfatice trece în limfonodurile regionale (**faza limfatică**) unde continuă replicarea şi apoi ajunge în sângele periferic, moment în care se dezvoltă la titruri mari în splină, măduvă osoasă, limfonodurile viscerale şi structurile limfoide din mucoasa intestinului subțire (**faza viremică**). În măduva hematoformatoare virusul pestei porcine este prezent în primele 24 de ore de la infecție (32, 53). Răspândirea virusului virulent în întreg organismul porcului îmbolnăvit (**faza visceral**ă) are loc în mod obişnuit în 5-6 zile, când concentrația în sânge este maximă datorită multiplicării în țesutul limfatic, în leucocitele circulante şi în celulele mononucleate. Invadarea organelor parenchimatoase se produce către sfârşitul fazei viremice. Ca o consecință a multiplicării virale, foarte repede apare degenerarea endoteliilor vasculare, trombocitopenie şi modificări în sinteza fibrinogenului. Creşte permeabilitatea vasculară, se produc tromboze, infarcte şi degenerescență hialină, fenomene ce favorizează ruperea vaselor sangvine şi apariția de hemoragii în țesuturi şi organe. În sistemul nervos central, în special la animalele tinere, se constată leziuni de encefalită nesupurativă (59).

În forma acută, când infecția este determinată de tulpini virulente, moartea survine după cel mult 10-20 zile de la infecție. Practic, toți porcii cu forma acută sfârşesc prin moarte. Mecanismul responsabil de moartea porcilor în această formă nu este bine precizat, dar este posibil ca gravele tulburări de la nivelul aparatului circulator să reprezinte cea mai importantă cauză.

Când infecția este determinată de tulpini cu virulență scăzută boala îmbracă un caracter trenant, putând fi diferențiate două forme de persistență: cronică şi cu debut întârziat (tabelul 2).

Tabelul 2

Caracteristici ale formelor acute, cronice şi cu debut întârziat de PPC
(după Oirschot, 1999)

		Forma de evoluție	
	Acută	**Cronică**	**Debut întârziat**
Virulența tulpinilor	mare	moderată	mică
Perioada de infecție	postnatal	postnatal	prenatal
Evoluția bolii	- incubație scurtă - depresie severă - hipertermie - anorexie - conjunctivită - constipație - diaree - convulsii - incoordonare în mers - hemoragii cutanate	- incubație scurtă - trei faze de boală: a)depresie, febră, anorexie b)îmbunătățirea tabloului clinic c)terminală, de reexacerbare a bolii	- apariție târziu după infecție - anorexie şi depresie ce se accentuează treptat - temperatură corporală: normală sau uşor crescută - conjunctivită - dermatită - tulburări locomotorii
Viremia	titru mare	redusă temporar sau absentă	persistentă la titru mare
Răspunsul imun față de virusul PPC	absent	prezent	absent
Moartea animalelor	în 10-20 zile	în 1-3 luni	în 2-11 luni
Leziuni macroscopice	- hemoragii multiple în limfonoduri şi în rinichi - infarcte splenice	- ulcere pe cecum şi colon - infarcte splenice - leziuni pe coaste	- limfonodită - atrofia timusului
Leziuni microscopice	- degenerarea celulelor endoteliale - proliferarea celulelor reticulare - encefalită	- degenerarea celulelor endoteliale - depleție severă a limfocitelor - glomerulonefrită	- degenerarea celulelor endoteliale - depleție severă a limfocitelor - hipoplazie histiocitară

În forma cronică, care poate fi primară sau să apară după o infecție acută, virusul se răspândește lent iar titrul acestuia în sânge și în organe este mic. De regulă, virusul este prezent numai în celulele epiteliale din amigdale, glandele salivare, ileon și rinichi. Pe anumite perioade de timp, virusul poate dispărea din sânge datorită apariției anticorpilor specifici și a numărului mai mic de celule pe care se multiplică. În această fază, prezența simultană a antigenului viral și a anticorpului specific, poate determina crearea complexelor Ag-Ac și depunerea acestora în rinichi, determinând glomerulonefrita. În etapa finală, când evoluția trece într-o fază acută, virusul se multiplică foarte mult și se răspândește din nou în tot organismul. Diseminarea virusului se realizează în momentul scăderii titrului în anticorpi serici.

Cea de a doua formă de persistență, definită ca pesta porcină cu debut întârziat, are inițial o evoluție inaparentă. Semnele clinice de boală se constată după mai multe luni de la primul contact cu tulpini de virulență redusă, când infecția se face în timpul perioadei de gestație. Porcinele astfel contaminate prezintă un nivel crescut al viremiei pentru toată viața. Trecător, în perioada de sugar, prin ingestia anticorpilor colostrali, nivelul viremiei poate fi uşor redus. La aceste porcine, virusul se găseşte la titruri mari în țesuturile epiteliale, limfoide și reticuloendoteliale. Animalele infectate congenital nu dezvoltă anticorpi specifici față de virusul PPC, dar față de alte antigene, care includ și virusurile DVB –BM și boala border, răspunsul imun este normal.

Patogeneza în infecțiile postnatale determinate de tulpini cu virulență scăzută nu este bine cunoscută. Se pare că virusul rămâne cantonat la nivelul amigdalelor și în limfonodurile regionale, dar la scroafele gestante, prin torentul sangvin, poate trece bariera placentară contaminând inițial unul sau mai mulți fetuși, după care se răspândește de la fetus la fetus, în întreg uterul gestant, determinând forma congenitală de PPC. Gravitatea infecției congenitale depinde de vârsta fetușilor în momentul contaminării și de virulența tulpinii. În general, fetușii sunt mai afectați în cazul în care infecția se produce într-o fază de gestație mai precoce, când se constată resorbții fetale, avorturi, mumifiere, mortinatalitate. Cu toate că fetușii porcini devin imunocompetenți începând cu jumătatea a doua a gestației, în cazul infecției cu virusul PPC, numai o parte pot prezenta răspuns în anticorpi în ultima fază a dezvoltării fetale. Uneori, după infecția postnatală cu unele tulpini de virusul PPC, prin teste de seroneutralizare se constată că răspunsul imun este negativ sau că prezența anticorpilor este pasageră. Aceste rezultate pot fi determinate de prezența în efectiv a unor tulpini cu imunogenicitate slabă, care de obicei sunt tulpini ce au o virulență scăzută. Porcinele care după un prim contact cu o tulpină de virus PPC nu răspund prin formarea de anticorpi serici, se pot comporta diferit la un nou contact cu o tulpină virulentă. La unele animale se constată un răspuns rapid, exprimat printr-o stare hiperreactivă, cu o incubație scurtă și manifestări mult mai grave, comparativ cu o infecție primară cu tulpini foarte virulente. Din contră, la alte porcine care pot prezenta o infecție cu tulpini de virus pestos cu virulență scăzută, rezistența la infecția cu tulpini foarte virulente creşte. Infecții persistente, de obicei clinic inaparente, pot apare și după contaminarea postnatală cu tulpini slab virulente. Principala manifestare este leucopenia, urmată în stadiile terminale de leucocitoză. În general, tulpinile cu virulență redusă induc o boală uşoară sau infecții subclinice, care sunt însoțite constant de leucopenie.

Tabloul clinic

Perioada de incubație este de 7-10 zile pentru un individ din efectiv, dar într-o populație, semnele clinice apar după 2-3 săptămâni sau chiar mai târziu, în funcție de vârsta porcilor afectați. Dacă virusul infectează animale adulte sau dacă tulpinile virale au o virulență scăzută, semnele clinice apar mult mai târziu, după momentul infecției.

Semnele clinice sunt foarte variate, unele din acestea putând fi întâlnite în diverse alte boli. Gravitatea acestora este dependentă de vârsta animalelor și de virulența tulpinilor virale. În mod obişnuit, animalele tinere sunt afectate mai grav, comparativ cu adultele. La porcinele de reproducție adulte, uneori, evoluția este uşoară

sau subclinică. În mod obişnuit pesta porcină clasică evoluează sub trei forme: **acută-subacută, infecţii persistente cronice sau cu debut întârziat, forma congenitală**. Uneori PPC poate evolua şi sub **formă supraacută** sau prin **forme atipice**, greu de sistematizat (3). La începutul evoluției bolii apar câteva cazuri cu evoluție rapidă, supraacută, după care numărul animalelor bolnave creşte, evoluția luând un caracter acut-subacut şi apoi cronic. După predominanța semnelor clinice corelate cu localizarea leziunilor, se pot întâlni diverse forme de pestă: **septicemică, nervoasă, pulmonară, intestinală, cutanată sau mixtă**. Atât formele de evoluție supraacută şi acută cât şi forma clinică nervoasă, evoluează rapid şi sunt determinate doar de virusul pestei porcine clasice fără contribuția altor germeni. Forma subacută cu manifestări clinice pulmonare, intestinale sau mixte poate fi rezultatul intervenției secundare a unor bacterii, ca *Pasteurella multocida* şi/sau *Salmonella choleraesuis*, iar forma cronică se manifestă mai ales sub formă intestinală, cahectizantă. În funcție de caracterul leziunilor, în efectivul îmbolnăvit, mai întâi apar cazuri cu leziuni septicemice, apoi cele cu localizări pulmonare sau intestinale şi ulterior predomină manifestările clinice intestinale (75). Semnul comun tuturor formelor clinice de pestă porcină clasică, în special la începutul bolii, este febra.

Forma supraacută. Se manifestă prin tulburări generale grave exprimate prin febră, inapetență, accelerarea pulsului şi a respirației. La unele animale se constată pareza trenului posterior, congestia pielii, epistaxis. Uneori boala evoluează cu simptome foarte şterse, care trec chiar neobservate, dar se termină prin moarte în 24-36 ore, sau chiar mai rapid (56). Febra precede cu 1-5 zile apariția semnelor de boală şi atinge valori de 41-42°C. La unele animale bolnave, în special când temperatura se ia numai o dată pe zi, nu se surprinde hipertermia. La cazuri izolate, unele simptome pot apărea înaintea febrei, în special diareea (76).

Forma acută. În mod frecvent, forma acută se întâlneşte la purceii înțărcați şi la grăsuni. În cazul în care boala apare ca focar primar, inițial se îmbolnăveşte un număr mic de animale. În faza de debut porcii prezintă apatie, somnolență, cifoză, jetaj, epiforă, conjunctivită hemoragică, coada desfredelită, apetit scăzut, hipertermie (41-42°C), constipație şi hiperemia pielii. Pe piele apar zone congestionate izolate sau confluente cu hemoragii punctiforme, diseminate pe tot corpul sau mai numeroase în zonele cu piele fină. Uneori toată pielea este puternic hiperemiată, de culoare roşu aprins, cu numeroase hemoragii. Ulterior porcii devin complet anorexici, preferă starea de decubit şi prezintă o diaree gravă, apoasă, galben cenuşie, uneori cu strii sangvinolente. Conjunctivita progresează până când pleoapele sunt complet lipite şi se edemațiază. Porcii stau îngrămădiți într-o parte a boxei, slăbesc, se deplasează greu, prezintă tuse, dispnee, iar pielea de pe abdomen, rât, urechi şi fața internă a membrelor devine cianotică. O parte din porcii bolnavi vomită un lichid galben bogat în bilă, prezintă convulsii, ataxie şi pareză. Moartea survine la 5-15 zile de la debut. Porcii care manifestă convulsii mor chiar la câteva ore de la apariția acestora. Pe măsură ce boala se agravează, la porcinele îmbolnăvite inițial creşte numărul animalelor la care se constată semne clinice. La masculi, ca urmare a paraliziei penisului şi a urinării în sacul prepuțial, urina irită mucoasa şi determină edemul furoului. Urina este deseori de culoare roşietică sau conține mici cheaguri de sânge. La unele animale se constată icter, iar la purceii sugari, spre sfârşitul bolii, temperatura scade şi moartea survine în hipotermie. În cazuri foarte rare, când boala evoluează spre vindecare, temperatura scade treptat şi, după câteva ascensiuni trecătoare, revine la normal. În forma de evoluție acută mor peste 80-90% din porcii bolnavi de pestă porcină (3, 56). La o parte din porcinele bolnave, în special porcii tineri de 4-6 luni, apar tulburări nervoase foarte grave, exprimate prin stări de depresie şi somnolență întrerupte de fenomene de hiperexcitație, convulsii, accese epileptiforme, mişcări în manej şi chiar accese rabiforme (56). Acest tip de manifestări encefalitice sunt determinate de anumite tulpini. Astfel de tulpini, inoculate subcutanat, determină la 50% din animale tulburări de tip encefalitic. La unele cazuri, tulburările nervoase sunt predominante sau chiar exclusive. La purceii tineri formele nervoase pot apărea brusc, în timpul hrănirii, când aceştia rămân pe loc, țipă şi prezintă accese epileptiforme, până la epuizare. În astfel de

cazuri moartea se produce prin pareze şi paralizii după 2-3 zile de la debutul bolii. Aceste forme foarte rar se termină prin vindecare. Scroafele gestante care fac forme nervoase pot avorta în masă.

Forma subacută. Este la fel de frecventă ca cea acută. Porcinele bolnave prezintă aceleaşi semne ca în forma acută dar mai puţin grave iar moartea survine după aproximativ 30 de zile de la infecţie. În forma subacută, PPC este deseori asociată cu infecţii secundare care pot masca sau se suprapun peste semnele tipice, putând conduce la stabilirea unui diagnostic fals. Temperatura corporală rar depăşeşte 41,5°C. După prima creştere, temperatura scade începând cu a 7-a - a 10-a zi de boală, apoi urmează o nouă creştere datorită infecţiilor secundare. În funcţie de predominanţa localizărilor în organe, se pot distinge trei forme de manifestări: toracică, abdominală şi mixtă (3). În *forma toracică* predomină tulburările aparatului respirator. Porcii bolnavi prezintă dispnee dureroasă, jetaj mucopurulent, tuse grasă, chintoasă şi dureroasă. În *forma abdominală*, constipaţia iniţială este urmată de diaree, apoi acestea se succed alternativ. La început diareea este alimentară, apoi devine apoasă, mucoasă şi chiar hemoragică. La unele cazuri se constată disfagie determinată de leziunile de stomatită şi de faringită, pseudomembranoase. Animalele se deshidratează progresiv, se epuizează şi mor după 20-30 zile de la infecţie, în proporţie de peste 70-80%. În *forma mixtă*, sunt prezente manifestările caracteristice ambelor forme: toracică şi abdominală. În această formă leziunile cutanate sunt mai grave, manifestate prin exantem urticariform, care ulterior devine varioloid, iar pe urechi, coadă şi membre apar necroze grave.

Forma cronică. Persistenţa virusului în organismul porcilor infectaţi cronic poate determina trei faze de evoluţie a bolii (35). În prima fază, când manifestarea este de tip acut, porcii prezintă anorexie, depresie, hipertermie şi diaree. După mai multe săptămâni boala trece în a doua fază de evoluţie, când starea generală se îmbunătăţeşte. Temperatura poate fi normală sau cu valori uşor crescute. În cea de a treia fază, finală, se constată din nou anorexie, depresie şi hipertermie evoluţia sfârşind, de data aceasta, prin moarte. Această formă se poate întâlni cel mai frecvent la porcii cu spor de creştere necorespunzător, slab dezvoltaţi. Deseori aceste animale prezintă cifoză şi leziuni cutanate grave şi variate. Perioada de evoluţie în forma cronică poate fi mai mare de 100 zile. În această formă hipertermia poate fi decelată numai la animalele care se află în prima fază de evoluţie. Porcii tineri apar chirciţi, au abdomen supt, spatele încovoiat şi se deplasează greu. Moartea se produce după epuizare, la 50-70% din cazuri. Cei care rămân în viaţă sunt purtători şi eliminatori de virus perioade foarte lungi de timp.

Forma congenitală de PPC este considerată o sechelă a infecţiei din perioada de gestaţie cu virusul PPC, slab virulent. Virusul traversează bariera placentară şi infectează fetuşii, în timp ce scroafele, se infectează inaparent clinic. Când infecţia are loc într-o fază precoce a gestaţiei se constată avorturi, mortinatalitate, mumifiere şi malformaţii iar purceii fătaţi morţi prezintă hemoragii cutanate foarte grave, edeme şi abdomenul mărit. Toate aceste manifestări duc la reducerea indicilor de fecunditate şi de natalitate. În cazul în care purceii se nasc vii, aceştia pot fi slabi şi prezintă tremurături sau sunt clinic sănătoşi. Purceii la care se constată convulsii mor la scurt timp după fătare, iar cei clinic sănătoşi vor prezenta semne de boală numai după câteva luni de la infecţie. Toţi purceii îmbolnăviţi mor, dar la majoritatea animalelor moartea survine numai după câteva luni de la infecţie, aspect care conferă definirea de „boală cu debut întârziat”. Permanent aceste animale sunt viremice şi nu dezvoltă anticorpi specifici. Scroafele fac o formă uşoară, exprimată prin pirexie trecătoare şi inapetenţă. Purceii care se îmbolnăvesc post natal cu astfel de tulpini, prezintă anorexie uşoară, depresie, conjunctivită, dermatită, diaree, tulburări locomotorii, până la pareza trenului posterior, dar temperatura corporală rămâne în limite normale.

Formele atipice apar în fermele unde se practică vaccinarea şi se întâlnesc de regulă la purcei în preajma înţărcării, când titrul anticorpilor maternali la majoritatea purceilor scade foarte mult, până la 6,4 UN_{100} (44, 45), care este total neprotector. Iniţial, purceii infectaţi slăbesc şi prezintă pete cutanate congestivo-hemoragice, pentru ca ulterior să apară şi manifestări mai tipice, întâlnite în forma

subacută. Pierderile prin mortalitate variază în limite foarte largi (25-80%), fiind influenţate de starea de întreţinere (3). Uneori, în formele atipice se constată manifestări acute şi supraacute exprimate prin tulburări nervoase grave, cu alternarea de perioade de excitaţie sau depresie. În România, în ultimii 25 de ani, în fermele de porcine s-au aplicat programe intense de vaccinare. În acest caz marea majoritate a focarelor de pestă porcină s-au diagnosticat la tineretul porcin nevaccinat, în jurul vârstei de înţărcare. În sectorul privat-gospodăresc, în localităţi sau crescătorii unde nu s-a efectuat vaccinarea, au fost afectate şi animalele adulte.

Tabloul morfopatologic

Leziunile în PPC sunt corelate cu gravitatea semnelor clinice. În cazul în care boala evoluează supraacut, leziunile sunt adesea absente sau se constată doar o inflamaţie catarală a mucoaselor şi hiperemia limfonodurilor.

Tabloul cel mai caracteristic se întâlneşte în formele de evoluţie acută-subacută şi cronică. În cele două forme de evoluţie predomină leziunile de tip septicemic, caracterizate prin hemoragii multiple de diferite dimensiuni şi prin tulburări de coagulare a sângelui (68). Hemoragiile apar ca o consecinţă a degenerării hidropice şi a necrozei celulelor endoteliale şi sunt prezente atât la nivelul pielii cât şi în alte ţesuturi şi organe. Cele mai grave leziuni sunt prezente în limfonoduri şi rinichi.

Leziunile la nivelul pielii. După 2-8 zile de la infecţie, pe urechi, în regiunea cefei, pe spinare şi crupă, mai rar pe cap, flancuri, abdomen şi în părţile inferioare ale extremităţilor, se constată eritem cutanat extins, mici pete congestive sau mici hemoragii, cu dimensiuni de la mărimea gămăliei de ac până la 0,7-0,8 cm diametru. Eritemul la început este de culoare roşie, apoi capătă nuanţa roşu închis, pentru ca aproape de exitus să devină violet închis, până la albăstrui. Spre deosebire de rujet, aceste pete nu dispar la presiune cu degetul, iar atunci când eritemul este difuz, coloraţia violet-albăstruie diferenţiază pesta porcină de rujet, boală la care nuanţa este roşu aprins. Leziunile vasculare se produc în straturile profunde ale pielii şi apar mult mai evidente după ce porcul este opărit şi epilat, când tegumentul apare ca stropit cu sânge. În evoluţia lor, aceste hemoragii se pot transforma în plăci necrotice ale pielii, datorită proceselor metabolice locale. După 6-8 zile de la infecţie, pielea de pe rât, din jurul anusului, de pe vulvă, testicule, abdomen şi de pe extremităţile corpului apare violacee, exprimând o stază venoasă determinată de reducerea activităţii cardiace. La unele cazuri pielea este galben-icterică, aspect ce se constată mult mai uşor după opărire şi depilare. În cazul evoluţiei sub forma subacută sau cronică, rareori în cea acută, pe abdomen şi pe cap, se poate observa un exantem varioloid cu formaţiuni rotunde având diametrul de 0,5-1 cm şi culoare brun-negricioasă. Pielea de la nivelul petelor eritematoase se tumefiază, determinând apariţia papulelor ce se acoperă cu un exsudat seros care, după uscare, formează împreună cu stratul superficial al pielii o crustă brună, indicând prezenţa fazei de exantem papulos, pustulos sau crustos. Apoi, leziunile progresează transformându-se în plăci necrotice uscate. În asemenea cazuri diferenţierea faţă de variolă se poate face numai prin examen de laborator.

Leziunile sistemului limfatic şi ale vaselor sangvine. Limfonodurile sunt afectate în toate cazurile. Modificările limfonodurilor sunt de tip productiv şi hemoragic şi sunt foarte frecvente în forma acută. Acest tip de leziuni se găsesc atât la limfonodurile izolate ale regiunii sau organelor afectate cât şi la pachetele de limfonoduri din zonele unde nu se remarcă nici o modificare anatomică. În primele 4-10 zile de la infecţia naturală, acestea se tumefiază datorită hiperplaziei ţesutului limfoid dar îşi păstrează culoarea gri-gălbuie. Apoi vasele sangvine se dilată şi apar punctişoare fine roşii pe toată suprafaţa de secţiune a întregului limfonod sau numai în unii lobi. Concomitent cu aceste modificări, chiar la 4 zile de la infecţie, la suprafaţa unor limfonoduri se constată un infiltrat hemoragic care, la secţiune, apare ca o linie subţire, de culoare cărămizie, ce dă organului o culoare roşu închis. De la această linie îngustă ce apare ca o lizieră, pornesc spre centrul limfonodurilor, de-a lungul septurilor, ramificaţii hemoragice ce dau aspect de marmorat. Uneori sau pe măsura evoluţiei bolii, hemoragiile limfonodulare devin mai pronunţate, cuprinzând toată structura, astfel că pe secţiune apare o culoare roşie-neagră, uniformă. La unele cazuri,

hemoragiile limfonodulare sunt slab pronunțate. În situația în care infecția s-a făcut cu tulpini slab virulente, limfonodurile prezintă numai edem şi o uşoară congestie. Hemoragii în limfonoduri se mai pot întâlni şi în salmoneloza acută, la purceii sugari şi tineretul porcin, uneori şi la grăsuni, dar nu şi la porcii adulți. Acest aspect poate conduce la suspiciunea de pestă porcină clasică la animalele adulte, în lipsa leziunilor specifice de la nivelul splinei.

Leziunea de *limfonodită hemoragică*, deseori generalizată, nu se instalează simultan la toate pachetele limfonodale. În ordine, sunt afectate întâi limfonodurile submaxilare şi retrofaringiene, sublinguale, cervicale inferioare, de la intrarea în torace, apoi cele renale, sublombare, hepatogastrice, ale rectului şi colonului, mediastinale şi apoi ale intestinului subțire şi, în final, cele ale musculaturii scheletice. În evoluția bolii, limfonodurile suferă trei grade succesive de afectare:

1. tumefacție şi hiperemie;

2. infiltrație hemoragică cu localizare periferică şi apoi marmorare;

3. infiltarție masivă cu hematii, culoarea devenind roşu-închis, uniformă.

Aspectul hemoragic este consecința fie a resorbției pe cale limfatică a hematiilor extravazate din regiunea deservită de limfonodul respectiv, fie a hemoragiei determinată de lezionarea integrității vaselor sangvine proprii. Röhrer, în 1930, arăta că după ce ajunge în limfonod, virusul PPC acționează mai întâi asupra pereților vasculari şi apoi asupra parenchimului, cele mai afectate fiind precapilarele, capilarele şi arteriolele mici. În parenchim, hemoragiile sunt mai mult sau mai puțin întinse şi se găsesc în special în țesutul periferic sărac în celule. Uneori, histologic se constată multiplicarea, degenerarea grasă şi hemosideroza celulelor reticulare.

Vasele sangvine sunt foarte afectate. Cele mai frecvente modificări se constată la nivelul precapilarelor şi capilarelor la care leziunea este de degenerare hialină a endoteliului. Acesta apare tumefiat, reducând lumenul vascular, până la obstrucție. Ca urmare a acestei închideri, concomitent cu spasmul vascular din imediata vecinătate, în unele organe cum ar fi splina sau rinichii, apar infarcte anemice-hemoragice. Peretele vascular îşi pierde structura normală, devine amorf, capătă un aspect sticlos, hialin sau se necrozează. Datorită degenerării hialine, grase sau a necrozei, pereții vasculari devin mai permeabili, permițând trecerea hematiilor din lumenul vascular spre exterior prin diapedeză, sau se produc rupturi, ducând în ambele cazuri la apariția de mici hemoragii (76). În unele situații celulele endoteliale se multiplică şi cresc în volum determinând îngroşarea pereților vasculari şi chiar formarea de trombusuri. Astfel de modificări sunt prezente în special în capilarele creierului, măduvei spinării, rinichilor, splinei şi limfonodurilor (76). Vasele arteriale mari şi mijlocii sunt mai puțin afectate. De obicei se constată o tumefacție a endoteliului iar perivascular, proliferarea țesutului conjunctiv. Vasele venoase, în special cele mari, de regulă nu sunt afectate. În cazul când infecția este determinată de tulpini cu virulență scăzută, leziunile vasculare sunt mai mult de natură inflamatorie (vasculită) decât degenerativă.

Leziuni ale rinichilor şi căilor urinare. În PPC, rinichii sunt aproape întotdeauna sediul unor leziuni grave, de natură degenerativă sau inflamatorie. Datorită spasmului vascular sau proceselor de degenerare hialină, culoarea rinichiului este schimbată, devenind galben-pământie, palidă. În majoritatea cazurilor, pe acest fond, în stratul cortical se observă un număr mare de peteşii hemoragice diseminate, încât imprimă rinichiului aspectul de ou de curcă (pestriț). Frecvența şi gravitatea acestui tablou depind de durata bolii şi de momentul sacrificării sau morții animalului. În forma acută şi mai frecvent în cea subacută, leziunile hemoragice sunt mai numeroase sub capsulă şi în stratul cortical şi în mai puțin în cel medular. Pe secțiune, în stratul cortical se văd zone de culoare gri-alburie-gălbuie, iar demarcația între stratul cortical şi medular nu mai apare evidentă. Peteşiile renale apar foarte repede, chiar din ziua a 4-a de la infecție iar la unele cazuri sunt însoțite de infarcte renale anemice produse prin obstrucția unor ramuri arteriale terminale ca urmare a unor modificări de natură degenerativă. Uneori, pe papile şi în bazinetul renal se constată echimoze iar canaliculii urinari suferă procese de degenerare şi necroză. Ureterele prezintă deseori hemoragii în submucoasă iar la vezica urinară se

constată leziuni de cistită cataralã acută hemoragică sub formă de peteşii, echimoze sau sufuziuni (23, 76). Leziunile hemoragice în mucoasa vezicii urinare sunt destul de caracteristice pestei porcine clasice.

Leziuni în alte ţesuturi şi organe. Se constată hemoragii sub endocard şi în jurul vaselor coronare şi al marilor trunchiuri arteriale şi venoase, în special în regiunea auriculară. Miocardul este palid şi friabil, uneori prezintă zone degenerative de diferite grade, dând aspect de cord tigrat. Deseori în cavitatea pericardică se găseşte o mare cantitate de lichid seros. În pulmoni, frecvent sunt prezente leziuni hemoragice. Acestea se observă uşor când sunt situate sub pleură. Pulmonii apar măriţi în volum, hiperemiaţi şi cu zone de hepatizaţie limitate numai la o porţiune sau la întreg lobul, imprimându-i un aspect mozaicat. Pe suprafaţa de secţiune se constată acelaşi aspect hiperemic, iar în zonele de hepatizaţie culoarea este roşu-închis, brună sau roşu-negricios. Într-un stadiu mai avansat, culoarea devine roşie-cenuşie, iar în parenchim se constată mici focare necrotice. Mucoasele bronhice şi traheale sunt hiperemiate şi coafate cu un exsudat serosangvinolent, uneori violet, spumos, care poate umple lumenul acestora până la nivelul laringelui. Iniţial, aspectul congestivo-hemoragic şi pneumonia cataralã sunt determinate numai de acţiunea virusului. Ulterior, leziunile pulmonare se agravează şi sunt de pneumonie crupală, necrotică, necrotico-fibrinoasă, formate ca urmare a infecţiilor secundare bacteriene, cu *Pasteurella multocida, Salmonella spp*., streptococi, stafilococi, *E. coli* etc. Frecvent, pe mucoasa laringelui şi pe epiglotă, se găsesc hemoragii, considerate ca foarte caracteristice, iar pleura viscerală şi parietală sunt congestionate, cu numeroase leziuni hemoragice.

În ficat foarte frecvent se constată leziuni de hiperemie lobară pasivă, degenerescenţă hidropică şi grasă a parenchimului şi atrofia ţesutului hepatic. Deseori, când boala se manifestă prin icter generalizat ficatul este palid. În formele de evoluţie mai lungă, se întâlnesc leziuni de colecistită cronică, cu îngroşarea pereţilor vezicii biliare, bilă de culoare brun-închis, sangvinolentă sau în unele cazuri cu leziuni de pericolecistită, cu aderenţe la ficat. Pe mucoasa vezicii biliare se găsesc hemoragii punctiforme până la sufuziuni, uneori însoţite de necroze.

Splina poate prezenta infarcte anemo-hemoragice, leziuni care sunt considerate patognomonice. După unii autori, aceste leziuni se întâlnesc la 35-40% (68) sau chiar la 50-60% din cazuri (56), dacă boala are o evoluţie ceva mai lungă. În cazul infecţiei pe cale orală şi când tulpinile au o virulenţă mai scăzută, apariţia infarctelor hemoragice este mai redusă, uneori fiind prezente doar infarcte anemice. Infarctele splenice se formează mai frecvent în cazul infecţiei experimentale decât în boala naturală. Macroscopic, infarctele splenice se prezintă sub formă de focare de culoare roşu - închis, mai mult sau mai puţin bine delimitate, care se găsesc la suprafaţă, sub forme proeminente alungite, plate, mamelonate sau neregulate, de 0,3-2 cm diametru. Pe secţiune se disting net de ţesutul învecinat, fiind de culoare roşu închis sau cu zone cenuşii în centru. În majoritatea cazurilor, infarctele au formă de con, deseori cu marginile neregulate şi sunt situate mai frecvent pe marginile splinei. Gheorghiu şi colab. (24) arată că unele infarcte hemoragice îşi schimbă culoarea de la roşu-negricios către roşu-deschis în cazul în care splina este ţinută mai mult la aer, după eviscerare. După 2-3 ore, cu toate că forma iniţială a infarctului se menţine, culoarea devine asemănătoare cu cea a splinei normale. În cazurile de PPC necomplicate prin infecţii secundare, în care sunt prezente infarctele hemoragice, splina rămâne nemodificată în volum, culoare şi consistenţă.

Pe traiectul tubului digestiv se găsesc leziuni variate şi destul de frecvente. În cavitatea bucală se constată stomatită foliculară, cu ulcere difteroide acoperite cu pseudomembrane, în special la baza limbii şi pe vălul palatin. Amigdalele sunt frecvent afectate şi prezintă zone necrotice. Mucoasa stomacală apare inflamată, iniţial fiind prezent un catar iar ulterior leziunea se agravează prin apariţia de hemoragii şi necroze, în special pe mucoasa fundului de sac a stomacului şi spre zona pilorică. Leziunile de gastrită sunt foarte frecvente în pesta porcină, dar nu sunt caracteristice. În intestinul subţire, în special în duoden şi ileon, chiar de la apariţia semnelor clinice apar pete hemoragice de

dimensiuni variabile pe pliurile mucoasei şi pe seroasa viscerală. Foliculii limfoizi şi plăcile Peyer se tumefiază şi au o culoare roşie-brună, iar începând cu ziua a 6-a de boală, mucoasa intestinului subțire se acoperă cu un exsudat fibrinos. Leziunile formațiunilor limfoide intestinale sunt mai evidente şi mai frecvente în zona valvulei ileo-cecale dar şi în colon şi cecum, şi se caracterizează prin fenomene necrotice. Țesutul necrozat se desprinde şi lasă ulcere de diferite mărimi. Cicatrizarea ulcerelor intestinale se face de la periferie spre centru dând un aspect stratificat concentric. Țesutul pe cale de refacere apare proeminent la suprafața mucoasei, aspect cunoscut sub termenul de „butoni pestoşi". Această leziune este caracteristică (dar nepatognomonică) pentru pesta porcină clasică, forma subacută. Unii autori (38) consideră că aşa-numiții butoni pestoşi sunt consecința nu a acțiunii directe a virusului PPC, ci a acțiunii bacilului necrozei, care se asociază adesea acțiunii virusului PPC, în formele de durată ale bolii. Butonii sunt rotunzi, au culoare galben-cenuşie, uneori galben-verzuie şi seamănă cu un bulb de ceapă tăiat transversal. Aceştia sunt înconjurați de o zonă hiperemică iar pe suprafață sunt acoperiți cu o materie consistentă, friabilă sau crustoasă. În formele de pestă subacută şi cronică, butonii pot suferi ulcerații progresive determinând perforarea intestinului, peritonită locală şi aderențe intestinale. Deseori, cam la 10 zile de la infecție, mucoasa intestinului gros este acoperită de un exsudat fibrinos, aderent, cu aspect difteroid, tărâțos, care poate fi prezent numai pe crestele pliurilor sau este presărat pe toată suprafața. În cazul în care depozitele fibrinoase se găsesc numai pe crestele pliurilor, tabloul morfopatologic al mucoasei seamănă cu şenilele de tractor în timp ce în cazul afectării întregii suprafețe, mucoasa apare rugoasă, zbârcită şi uscată. Acest tablou de enterocolită difteroidă este foarte asemănător cu cel întâlnit în salmoneloza subacută şi cronică.

În țesutul osos, infecțiile cu virus pestos porcin produc tulburări în metabolismul calciului şi fosforului, influențând structura oaselor, în special la porcinele în creştere. Sunt afectate în special coastele a 5-a - a 9-a la nivelul liniei albe existente la joncțiunea costocondrală. În funcție de forma de evoluție, linia albă prezintă diferite modificări. În forma acută de PPC, linia albă devine hemoragică sau este dublată de o linie hemoragică, iar în forma subacută linia se lățeşte, ajungând la 2 mm. În cazul formei cronice, leziunea apare ca o linie transversală situată la 5-10 mm de la linia albă de joncțiune costocondrală. Aceste leziuni prezente la coaste sunt considerate de mulți ca patognomonice pentru pesta porcină (68, 76). Acelaşi aspect apare şi la fetuşii scroafelor ce au fost vaccinate cu virus viu atenuat, în prima parte a gestației. În unele cazuri articulațiile, în special cele ale extremităților, prezintă congestii şi hemoragii pe mucoasa sinovială iar lichidul sinovial apare hemoragic. În musculatură, în special în muşchii membrelor posterioare, marele dorsal, muşchii toracelui şi ai spetei, se găsesc leziuni degenerative şi uneori hemoragice.

Măduva spinării este afectată la circa 50% din cazuri, iar creierul la peste 70%, proporția atingând 100% când infecția este produsă de tulpini cu afinitate encefalică.

În creier se observă hemoragii perivasculare. Histologic, leziunea este de meningoencefalită limfocitară diseminată nepurulentă. Acest tip de leziune se poate întâlni şi în intoxicații de natură alimentară, în boala de Teschen cu modificări în substanța cenuşie, în boala lui Aujeszky şi în turbare. Prin excluderea acestor maladii, leziunea de meningoencefalită nesupurativă ar putea fi atribuită, eventual, virusului pestei porcine clasice.

În forma congenitală, infecția are ca rezultat mumifierea fetuşilor, mortinatalitate şi apariția de malformații. Purceii fătați morți prezintă edem generalizat, ascită hidropică şi hidrotorax iar malformațiile constau în deformări ale capului şi membrelor, hipoplazie cerebrală şi pulmonară, microencefalie şi dismielinogeneză. La purceii care mor la scurt timp după fătare, deseori se constată hemoragii peteşiale pe piele şi pe organele interne (86).

Histologic şi hematologic, modificările nu sunt patognomonice. Se constată cu caracter permanent, degenerarea celulelor reticulare, depleția gravă a limfonodulilor şi a foliculilor germinali din organele limfatice periferice, hiperplazie histiocitară şi encefalită cu sau fără manşoane perivasculare.

Boala la porcul mistreț

La mistreți, boala este surprinsă clinic foarte rar. În cazul în care sunt găsiți mistreți bolnavi, aceştia prezintă aspecte necaracteristice, fără semnificație diagnostică. Morfopatologic, de obicei se găseşte un singur tip de leziune la un animal. Într-un studiu efectuat în Toscana pe un număr de 2619 mistreți împuşcați sau găsiți morți, la 144 (19,4%) au fost constatate leziuni de PPC: infarcte splenice, peteşii renale, limfonodită hemoragică sau cistită hemoragică (74).

Diagnostic

Caracterele epidemiologice, aspectele clinice şi tabloul morfopatologic în forma acută-subacută pot să conducă deseori la suspiciunea de pestă porcină clasică. Dar, având în vedere că tabloul clinic este foarte variat, utilizarea metodelor de laborator pentru un diagnostic cert este esențială în toate cazurile. În presupunerea unui diagnostic de pestă porcină clasică se va ține seama de rezultatele anamnezei, care pot aduce date importante privind sursele de infecție şi modul de transmitere a virusului. Dintre acestea, un rol deosebit îl au: introducerea de porcine a căror situație sanitară veterinară şi imunologică nu este cunoscută, înregistrarea de cazuri de boală în gospodăriile, fermele sau localitățile învecinate, administrarea în hrana porcilor a resturilor de bucătărie nesterilizate, vizitarea efectivului de către persoane aflate în contact şi cu alte efective de porcine, pătrunderea în incintă a vehiculelor nedezinfectate etc. De asemenea, în forma acută se are în vedere răspândirea rapidă în efectiv, morbiditatea şi mortalitatea de 90-100% la 1-2 săptămâni de la apariția semnelor clinice, leucopenia şi hipertermia (42°C). La examenul necropsic, prezența hemoragiilor în limfonoduri, rinichi şi diverse organe, precum şi infarctele splenice, sunt elemente semnificative pentru diagnostic. Cu toate acestea, evoluția PPC în forma acută-subacută poate fi confundată uşor cu pesta porcină africană, salmoneloza septicemică, pasteureloza, streptococia, rujetul, infecții cu *Haemophilus suis*. Aceste aspecte arată că suspiciunea de pestă porcină clasică trebuie confirmată prin examene de laborator, cu atât mai mult cu cât celelalte forme de evoluție cronică (persistentă) şi congenitală, au manifestări foarte variate, atipice sau inaparente. De asemenea, evoluția certă a unei boli bacteriene, nu exclude prezența pestei porcine, acestea putând evolua concomitent. Din contră, prezența certă a unor bacterioze, ca cele enumerate mai sus, poate masca prezența infecției pestoase, care uneori generează leziuni mult mai discrete, puse eventual pe seama bacteriozei.

Diagnosticul de laborator. Confirmarea PPC se face prin metode de evidențiere directă sau de izolare şi identificare a virusului, şi de decelare a anticorpilor specifici. Alegerea metodelor de lucru este determinată de situația epidemiologică şi de scopul urmărit, însă acestea trebuie să fie făcute în conformitate cu normele acceptate de OIE. În cazul în care într-o țară se mai înregistrează cazuri de PPC sau se practică imunoprofilaxia pe scară largă, la majoritatea animalelor se găsesc anticorpi specifici. În această situație, metodele de laborator prin care se urmăreşte decelarea virusului au un rol important, atât în diagnostic cât şi în supravegherea epidemiologică. Pe măsură ce incidența bolii scade, sau nu se mai înregistrează de la cazuri clinice tipice de pestă porcină clasică şi se renunță total sau parțial la vaccinare, este necesară o supraveghere permanentă prin teste serologice, deoarece decelarea anticorpilor specifici indică fie prezența unei tulpini slab patogene, fie prezența virusurilor înrudite antigenic cu virusul PPC, caz în care trebuie să se recurgă la folosirea anticorpilor monoclonali pentru diagnostic diferențial (73). De-a lungul timpului, în pesta porcină clasică diagnosticul de confirmare s-a făcut printr-un număr mare de tehnici de laborator - histologice, hematologice, citologice şi serologice, deseori însoțite de testul biologic (bioproba pe porc). De-a lungul timpului au mai fost cercetate şi propuse şi alte teste de diagnostic, care însă din diferite motive nu au intrat în practica curentă, ca: testul alergic, determinarea constantelor fizico-chimice ale serului şi urinei, testul Taylor, reacția de fixare a complemenului, reacția de formol-gelifiere, de floculare a lipoizilor, testul conglutinării, reacția de paraaglutinare, reacția de inhibare a hemaglutinării, seroprecipitarea prin metoda difuzimetrică, potențarea efectului citopatic la virusul pseudopestei aviare sau la virusul bolii de Teschen etc.

În România, testele de laborator utilizate în diagnosticul pestei porcine sunt prezentate în Norma sanitar veterinară, aprobată prin Ordinul MAAP nr. 558/24.12.2002.

În prezent cele mai folosite metode de diagnostic în pesta porcină sunt menționate de Popa şi Pancă (1995) (55) şi sunt prezentate în figura 1.

Figura 1

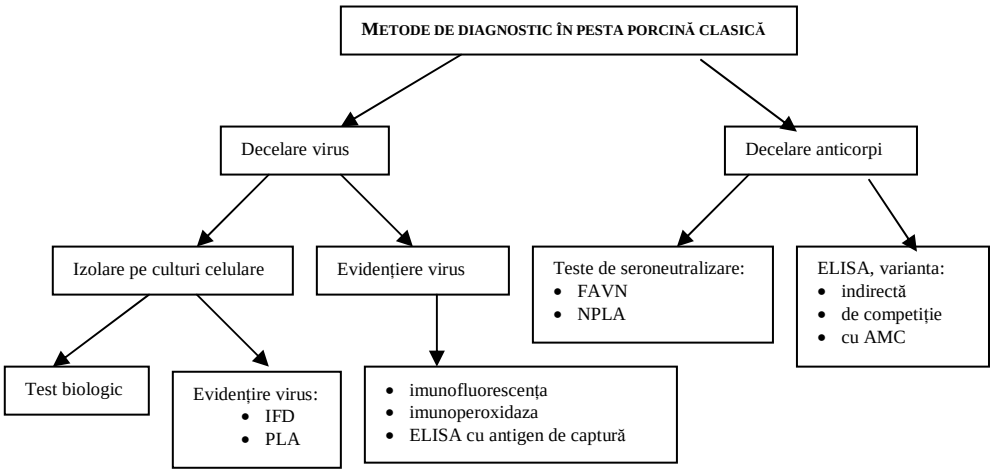

Fig. 1 Metode de diagnostic în pesta porcină clasică (Popa şi Pancă, 1995)

Legendă:
IFD = imunofluorescență directă
PLA = anticorp marcat cu peroxidază (peroxidase linked assay)
ELISA = test imunoenzimatic (enzyme linked immunosorbent assay)
FAVN = seroneutralizare cu anticorp marcat fluorescent (fluorescent antibody virus neutralization)
NPLA = seroneutralizare cu anticorp marcat cu peroxidază (neutralising peroxidase-linked assay)
AMC = anticorpi monoclonali

Tehnici de decelare şi evidențiere a virusului

Testul de imunofluorescență (IF)

Principiul testului este cunoscut. Fluorocromii se leagă covalent de moleculele proteice pe care le fac vizibile prin expunere la radiații ultraviolete. Cel mai frecvent ca fluorocromi sunt utilizate izotiocianatul de fluoresceină (FITC) şi rodamina (R.B.200) care conferă culori diferite. Testul de IF este rapid şi specific şi poate fi folosit pentru decelarea virusului PPC din sânge integral heparinizat prelevat de la animalele suspecte de boală sau pe secțiuni la criostat din amigdale, limfonoduri, splină, rinichi sau porțiuni distale din ileon.

a) Testul de imunofluorescență directă pe secțiuni

Țesuturile (organele) recoltate de la animalele moarte sau sacrificate se transportă la laborator în condiții de refrigerare, dar nu congelate. Țesutul amigdalian este cel mai utilizat deoarece este primul afectat de virusul PPC, infecția realizându-se de obicei pe cale orală. În cazurile subacute şi cronice porțiunea distală a ileonului este țesutul cel mai folosit pentru diagnostic. Secțiunile la criostat sau frotiurile de sânge se prelucrează de regulă prin testul de imunofluorescență directă (IFD) dar poate fi utilizată şi varianta indirectă (IFI). Examinarea se face la microscop în lumină ultravioletă (UV). Celulele infectate cu virusul PPC se evidențiază în epiteliul criptelor amigdaliene şi în corticala limfonodurilor. Acestea au citoplasma de culoare verde strălucitor cu nuanțe diferite, iar nucleul rămâne de culoare brun închis. Prin testul IFD pe

criosecţiune de ţesut se pot decela inconstant şi virusurile vii modificate, folosite ca virus-vaccinuri. Prezenţa acestor virusuri vii modificate se poate evidenţia în amigdale şi limfonoduri până la 14 zile de la vaccinare. Prin această metodă nu se poate face diferenţierea între virusul patogen şi cel modificat, şi nici între acestea şi virusurile DVB – BM şi boala border, pe de altă parte, rezultatul negativ nu elimină suspiciunea de pestă porcină clasică. În cazul în care suspiciunea persistă, se vor preleva alte probe sau se fac încercări de izolare a virusului pe culturi celulare renale de porc (linia PK-15) sau pe altă linie de celule porcine, sensibilă şi necontaminată cu un pestivirus.

b) Testul de imunofluorescenţă pe medulogramă

O metodă foarte rapidă considerată specifică, ce permite stabilirea unui diagnostic cert în maximum 1-2 ore, a fost elaborată de Popa şi col. (54) în anul 1983 şi este oficializată, deocamdată, numai la noi în ţară. Tehnica de lucru este similară cu imunofluorescenţa pe criosecţiuni şi constă în executarea de frotiuri din măduva roşie hematoformatoare, din prima sau a doua sternebră şi apoi, după uscarea acestora, se execută testul IFD. Prezenţa fluorescenţei specifice în citoplasma celulară medulară indică prezenţa atât a virusului PPC cât şi a bolii, în cazul în care porcinele nu au fost vaccinate în ultimele două săptămâni.

Testul de izolare a virusului PPC pe culturi celulare şi evidenţierea acestuia prin anticorpi marcaţi cu peroxidază

Pentru izolarea virusului se inoculează materialele patologice suspecte pe culturi celulare de rinichi de porc şi apoi, prezenţa virusului se evidenţiază prin utilizarea anticorpilor marcaţi cu peroxidază (PLA - peroxidase linked assay). Materialele patologice suspecte sunt reprezentate de amigdale, limfonoduri, splină, sânge integral recoltat pe heparină şi, mai rar, de ţesutul muscular. Pentru efectuarea testului se folosesc microplăci, care după 2-4 zile de termostatare la 37°C în atmosferă de 5% CO_2, se prelucrează în scopul evidenţierii virusului prin adăugarea conjugatului enzimatic anti IgG de porc. Citirea microplăcilor se face la microscop ranversat în lumină albă. În situaţia în care virusul a fost prezent în materialul patologic şi s-a multiplicat în citoplasma celulară, aceasta apare colorată în roşu-închis. Dacă virusul nu este prezent, cultura celulară are o tentă uşoară de roz.

În cazul în care printr-una din cele trei metode de evidenţiere a virusului s-a obţinut un rezultat pozitiv, este necesară diferenţierea între tulpinile vaccinale, tulpinile patogene şi alte pestivirusuri (DVB – BM, boala de frontieră). Dacă la vaccinare s-au folosit tulpini lapinizate, diferenţierea se poate face prin inocularea intravenoasă la iepuri. Faţă de tulpinile lapinizate, iepurii răspund prin hipertermie şi prin dezvoltarea anticorpilor specifici în timp ce faţă de tulpinile patogene nu prezintă nici un fel de reacţie. Pentru diferenţierea faţă de alte pestivirusuri, cel mai sigur procedeu este cel care foloseşte anticorpii monoclonali (AMC) cuplaţi cu peroxidază (19).

Testul de imunoelectroprecipitare cantitativă

În serul porcilor bolnavi de pestă porcină, Hantschel a constatat existenţa unei fracţiuni proteice în zona alfa$_2$, pe care a considerat-o specifică pestei porcine, punând-o în evidenţă mai întâi prin imunoelectroforeză şi apoi prin testul de imunoelectroprecipitare (imunoelectroforeză calitativă). Lucrările efectuate în România (50, 52) au dovedit însă că arcul de precipitat imun obţinut în pesta porcină prin acest test, din punct de vedere calitativ, nu are o strictă specificitate, acelaşi arc fiind prezent şi în alte boli de natură virală.

Teste de diferenţiere a pestivirusurilor

Conform Manualului OIE de Standarde pentru teste de diagnostic şi vaccinuri (79), este necesar ca AMC faţă de virusul sălbatic să recunoască toate tulpinile care circulă în teren iar AMC faţă de virusul-vaccin, să recunoască toate tulpinile vaccinale folosite într-o ţară (19, 73). În ceea ce priveşte celelalte pestivirusuri, se ştie că nici un anticorp monoclonal nu poate recunoaşte toate tulpinile. Ca martor în testele de diferenţiere se foloseşte un anticorp policlonal conjugat cu peroxidază. În zonele unde nu se face vaccinarea, AMC antivirus vaccinal poate fi exclus din testele de diferenţiere. Pentru a preciza tipul de tulpină de pestivirus identificat, se ţine seama de datele prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Diferenţierea unor pestivirusuri
(după Van Oirschot, 1999)

Răspunsul faţă de anticorpi				Interpretarea rezultatelor
Policlonali	monoclonali specifici faţă de			
	virus din teren	virus vaccinal	virus DVB-BM/BB	
+	+	-	-	tulpină de VPPC din teren
+	+	+	-	tulpină de VPPC vaccinal
+	-	-	+	tulpină de virus DVB-BM/BB
+	-	-	-	alte pestivirusuri: nu VPPC

Legendă: DVB – BM = diareea virotică bovină – boala mucoaselor
BB = boala border
VPPC = virusul pestei porcine clasice

Pentru un diagnostic precoce, în special la porcine vii, se poate utiliza ELISA cu antigen de captură. În test se folosesc anticorpi monoclonali sau policlonali faţă de o varietate de proteine virale din ser, din leucocitele sangvine sau din sânge integral prelevat pe un anticoagulant. Deşi tehnica este relativ simplă şi uşor de efectuat, cu rezultate în 36 de ore, are inconvenientul că are o specificitate foarte redusă (30).

În prezent se recomandă şi alte metode de evidenţiere sau identificare a virusului PPC. Dintre acestea se folosesc RT-PCR (reverstranscriptază-reacţia polimerazei în lanţ) (69, 79) şi variante ale acesteia, dar acestea încă nu sunt standardizate. În prezent, metoda RT-PCR este utilizată cel mai mult în diferenţierea genetică dintre tulpinile de virus PPC. Baza de date privind secvenţionarea nucleotidului unor tulpini standard cu care se pot compara cele nou izolate se află la Laboratorul de referinţă OIE pentru pestă porcină clasică de la Hanovra, Germania. Tulpinile de virus pestos porcin nou - izolate din focare primare trebuie trimise la acest laborator de referinţă pentru investigaţii. Două regiuni ale genomului viral au fost intens studiate: regiunea 5' care nu codifică (5'NCR) şi cea de a doua care se află în cadrul genei glicoproteinei majore E_2. Principiul metodei se bazează pe extracţia ARN viral din cultura de celule PK-15, efectuarea RT-PCR pentru amplificarea uneia sau ambelor ţinte (5'NCR sau/şi gena E_2) şi apoi determinarea secvenţei nucleotidului şi compararea cu secvenţa din informaţia găsită în baza de date.

Tehnici de decelare a anticorpilor

Decelarea anticorpilor specifici faţă de virusul pestei porcine clasice este deosebit de utilă în supravegherea efectivelor suspectate de a se fi contaminat, cu cel puţin 30 de zile înainte de efectuarea investigaţiei serologice. De asemenea, decelarea anticorpilor este necesară pentru aprecierea valorii imunizante a vaccinurilor, precum şi pentru stabilirea statusului imun într-o populaţie de porcine, în special în scopul evaluării riscului epidemiologic. În cazul în care în efectivul contaminat este prezentă infecţia cu virusurile DVB – BM şi BB, trebuie folosite teste care să diferenţieze anticorpii antivirus PPC faţă de celelalte pestivirusuri. În acest scop, testele de seroneutralizare (SN) şi imunoenzimatice (ELISA) de competiţie, care folosesc anticorpi monoclonali, sunt cele mai indicate, fiind specifice şi sensibile. Testul de seroneutralizare se efectuează pe culturi de celule folosind metoda virus fix/ser variabil. Datorită faptului că virusul PPC este necitopatic, orice particulă care nu se neutralizează, trebuie decelată printr-un sistem indicator, cele mai utilizate fiind fluorocromul şi peroxidaza. Testul de decelare a virusului cu anticorpi fluorescenţi (FAVN) ca şi cel cu anticorpi cuplaţi cu peroxidază (NPLA) alături de ELISA, sunt tehnicile cele mai folosite şi sunt indicate în comerţul internaţional cu porcine (79). Toate cele trei tehnici se pot executa în plăci de microtitrare iar testul NPLA are avantajul că poate fi citit cu ochiul liber.

Testul de neutralizare a virusului cu anticorpi fluorescenți (FAVN)

Principiul testului constă în neutralizarea virusului pestos porcin din cultură celulară de către anticorpii specifici din serul de cercetat, şi evidențierea particulelor care nu au fost neutralizate prin anticorpii specifici marcați cu fluoresceină. Din serul provenit de la porcinele supuse investigației serologice se fac diluții seriate cu rația 2, fiind folosite în test diluțiile de la 1:2 la 1:512, în funcție de proveniența probei (de la animale nevaccinate, cu o singură vaccinare sau cu două vaccinări). Pentru animalele nevaccinate şi pentru cele ce fac obiectul comerțului internațional, standardul OIE recomandă ca diluția inițială a serului să fie de 1:5, pentru ca în final, după adăugarea antigenului, diluția să devină de 1:10. Antigenul, care este reprezentat de o suspensie de virus modificat cultivat pe celule PK-15, se incubează în amestec cu serul diluat în volume egale, timp de 1-2 ore la 37^0C. După Popa şi Pancă (55), suspensia de virus trebuie să conțină 100 de doze infecțioase citofluorescente (100 DICF), iar conform Standardului OIE, 200 $TCID_{50}$ per 0,1ml (79). Apoi, amestecul virus-ser de cercetat se incubează în tuburi Barsky, Leighton sau în plăci de microtitrare cu fundul plat. După 24-48 ore acestea se prelucrează în vederea colorării cu conjugat fluorescent. Citirea se face la microscop în lumină ultravioletă iar titrul serului de cercetat este dat de ultima diluție la care nu a apărut nici o plajă fluorescentă. Acest test, care este foarte specific, se recomandă şi în situația în care prin alte metode rezultatele obținute nu sunt concludente. Prin testul FAVN, s-a dovedit că purceii sugari proveniți din mame nevaccinate au fost negativi pentru anticorpi anti-PPC (55).

Testul de seroneutralizare a virusului PPC cu anticorpi cuplați cu peroxidază (NPLA)

Testul are ca principiu decelarea anticorpilor anti-virus pestos porcin clasic prin seroneutralizare şi evidențiere cu ajutorul IgG de porc marcată cu peroxidază. Modul de lucru este similar celui din testul FAVN până la momentul în care se face fixarea plăcilor. După fixare, în godeuri se adaugă, în ordine, serul hiperimun anti-virus PPC preparat pe porc, conjugat IgG anti-IgG de porc, un substrat pentru evidențierea reacției de culoare şi, în final, pentru stoparea reacției de culoare, clorură de sodiu 0,15M. Citirea se face cu ochiul liber sau la microscop ranversat, în lumină albă. Pentru interpretarea rezultatelor se apreciază culoarea substratului celular. Anticorpii din serul de testat, în cazul că sunt prezenți, neutralizează virusul care astfel nu se va mai replica în citoplasma celulară. În acest caz se va observa o uşoară tentă de roz. În absența anticorpilor, virusul nu este neutralizat şi se replică, determinând colorarea celulelor în roşu-închis sau brun roşcat.

Testul imunoenzimatic (ELISA)

Evidențierea anticorpilor anti-virus PPC prin ELISA (Enzime-linked immunosorbent assay) se poate face prin mai multe tehnici: de competiție, de blocare şi indirectă. Oricare din aceste metode folosite trebuie să permită evitarea la maximum a reacțiilor încrucişate cu virusul DVB - BM şi cu alte pestivirusuri şi să asigure decelarea anticorpilor specifici în toate infecțiile cu virus PPC, indiferent de etapa în care se află răspunsul imun. În ELISA antigenul este reprezentat de o tulpină de virus PPC recomandată şi acceptată de OIE sau care trebuie să corespundă unor proteine virale de la una din aceste tulpini. Celulele pe care se cultivă virusul în scopul preparării antigenului trebuie să fie libere de orice altă infecție cu pestivirusuri. Antiserurile policlonale folosite în ELISA de competiție sau de blocare trebuie să fie obținute pe iepuri sau porci care se inoculează cu una din tulpinile recomandate de OIE sau cu tulpina C lapinizată. Când se utilizează anticorpi monoclonali, aceştia trebuie să fie dirijați sau să corespundă unei proteine virale imunodominante. În testele indirecte se foloseşte ca reagent o imunoglobulină anti-porc care poate decela atât IgG cât şi IgM. Sensibilitatea ELISA trebuie să fie mare, pentru ca orice ser care este pozitiv prin seroneutralizare, să determine acelaşi rezultat şi prin tehnici imunoenzimatice. În cazul în care rezultatele nu arată un răspuns specific prin tehnica folosită, probele de ser trebuie examinate prin teste care pot diferența şi preciza tipul de virus infectant (seroneutralizare, anticorpi monoclonali).

Un exemplu de ELISA specific este testul complex de blocare a captării (11) prin care se poate testa un număr mare de seruri pentru prezența anticorpilor anti-virus PPC. În realizarea

testului se folosesc doi anticorpi monoclonali (AMC), fiecare recunoscând un epitop diferit de pe proteina E_2 a anvelopei. Antigenul E_2 se obține pe celule de insecte infectate cu un baculovirus care conține gena E_2. Testul este rapid și ușor de efectuat și folosește serurile nediluate. Metoda este potrivită pentru sistemele automate de realizare a ELISA și este folosită pentru screening. Prin folosirea acestui test se pot decela anticorpi față de tulpini cu virulență scăzută, în stadii precoce ale infecției. Deoarece în tehnică se utilizează AMC, foarte rar pot apare reacții încrucișate determinate de prezența anticorpilor față de alte pestivirusuri. Serurile pozitive se retestează pentru confirmare prin NPLA.

Testul imunoenzimatic (ELISA) de competiție. În România foarte frecvent se folosește ELISA de competiție (55). Principiul testului se bazează pe competiția de ocupare a situsurilor antigenului viral de către anticorpii din serul antipestos preparat pe iepure. Prezența sau absența anticorpilor în serul de cercetat este evidențiată cu ajutorul unui conjugat IgG anti-IgG de iepure, marcat cu peroxidază. Rezultatele se apreciază prin măsurarea densității optice (DO) la 492 nm iar interpretarea se face prin calcularea procentului de inhibiție (1%).

În funcție de procentele de inhibiție calculate serurile se clasifică în:

- *negative*, când 1% are valoarea 0-30; în acest caz nu sunt prezenți anticorpi anti-virus pestos;
- *dubioase*, când 1% are valoarea 31-50; aceste seruri se retestează tot prin ELISA și dacă se mențin în aceeași categorie, se vor verifica prin FAVN sau NPLA;
- *pozitive*, când 1% are valoarea 51-100.

Uneori, pentru diagnostic se poate folosi proba biologică, în special în cazul în care laboratoarele nu dispun de posibilitatea de a utiliza metode rapide și moderne de lucru. Deși este o metodă prin care diagnosticul se precizează cu certitudine, se folosește rar, printre altele și pentru că este costisitoare și de lungă durată. Pentru obținerea rezutatului sunt necesare cel puțin 10-14 zile și condiții de totală izolare, care să asigure o securitate perfectă privind nedifuzarea virusului în afara spațiului de lucru.

Rezultatele examenelor de seroneutralizare încrucișată cu seruri imune, nu au scos în evidență relații antigenice în toate cazurile. În general, serurile anti-DVB-BM de bovine, s-au dovedit mai constant neutralizante față de virusul PPC decât serurile antipestoase de porc față de virusul DVB-BM. Relațiile antigenice între virusurile DVB-BM și PPC se datoresc antigenului solubil iar din punct de vedere al structurii virionilor, unei lipide esențiale (16).

Folosind antigen solubil extras dintr-o tulpină citopatogenă de virus DVB-BM și 5 seruri antipestoase porcine, prin testul de fixare a complementului s-au obținut în toate cazurile rezultate pozitive (25).

Încă din 1973, Corthier (14) a elaborat o serie de concluzii privind compararea activității antigenice între virusurile PPC și DVB - BM. Prin imunofluorescență și imunodifuzie nu apare nici o diferență, în cazul în care se supun controlului încrucișat seruri și antigene, în timp ce prin seroneutralizare, s-a dovedit că antiserul preparat cu sușe de virus PPC nu are activitate neutralizantă față de sușe de virus care produc complexul bolii mucoaselor.

Diagnosticul diferențial trebuie efectuat față de mai multe boli infecțioase sau neinfecțioase care au un tablou clinic și/sau morfopatologic similar cu cel întâlnit în pesta porcină. Diagnosticul diferențial întâmpină serioase dificultăți, în special în cazul când boala apare în efective unde se aplică un program de vaccinare. Cel mai frecvent PPC se poate confunda cu *pesta porcină africană* (PPA), deoarece între cele două boli există asemănări clinice, morfopatologice, hematologice (leucopenie) și enzimologice - scăderea activității amilazei pancreatice (2). La porcii bolnavi de pestă porcină clasică, semnele clinice apar și se agravează concomitent cu hipertermia, în timp ce în PPA, mai întâi se constată febră, pe durata a 1-5 zile, după care se observă și semnele clinice. Uneori, se observă numai conjunctivita. În stadiul final în PPA, aproape constant porcii bolnavi prezintă epistaxis. Morfopatologic, tabloul este mai grav în PPA. Elementele care caracterizează PPA și care o diferențiază de PPC sunt: edemul peretelui vezicii biliare și ectazia vaselor din peretele acesteia, splenomegalie hemoragică foarte accentuată, apariția foarte frecventă a edemului gelatino-hemoragic pulmonar, congestia renală

cu sau fără puncte hemoragice, prezența hematoamelor perirectale şi perivezicale, edeme şi hemoragii în peretele cecumului şi rectumului (65). Cu toate aceste elemente de diferențiere, diagnosticul de certitudine se face numai în laborator, de regulă prin testul de imunofluorescență directă pe criosecțiuni. Până în prezent PPA nu a fost semnalată în România. *Salmoneloza*, în formele acută şi supraacută, afectează de obicei purceii la 2-3 săptămâni după înțărcare şi este mult mai puțin difuzibilă. Diareea este prezentă perioade lungi de timp şi are culoare galben-verzuie iar pe piele se constată o eczemă difuză. Limfonodurile sunt hipertrofiate în forma acută şi cazeoase în forma cronică. Splina este hipertrofiată, hiperplastică şi nu prezintă infarcte. Ficatul este hipertrofiat, uneori cu focare miliare necrotice. Cu *rujetul*, PPC se poate confunda atât în forma supraacută, septicemică cât şi în forma cutanată. Rujetul afectează porcinele în vârsta de peste 3 luni, iar petele roşii de pe piele dispar la presiunea cu degetul. Rinichii sunt hiperemiați, de culoare vişiniu închis dar nu prezintă peteşii iar endocardita verucosă nu se constată niciodată în pesta porcină clasică. *Pasteureloza* este sporadico-enzootică şi mai puțin gravă, predominând tulburările respiratorii. *Gastroenterita transmisibilă* afectează grav purceii sugari cu morbiditate şi mortalitate spre 100%, în timp ce la tineret şi adulți evoluția este mult mai ştearsă, de obicei inaparentă. *Boala lui Aujeszky* poate fi confundată clinic cu PPC în forma nervoasă dar lipsesc leziunile caracteristice în PPC. În *boala de Teschen* febra are valori mai reduse, contagioazitatea este mai mică iar tabloul lezional este foarte şters şi necaracteristic. În diferite *intoxicații*, de obicei în intoxicația cu sare, cu neghină, cu turte de floarea-soarelui sau cu rapiță, sau în micotoxicoze acute, semnele clinice apar brusc, după furajare, la un număr mare de animale.

Prognostic

Indiferent de forma de evoluție prognosticul este grav.

Profilaxie

Prevenirea PPC se realizează atât prin măsurile generale de prevenire a bolilor infecțioase, cât şi prin măsuri specifice. În prezent, măsurile generale, nespecifice, sunt cele impuse în majoritatea țărilor din Europa Centrală şi de Vest. Având în vedere că legislația Uniunii Europene prevede eliminarea vaccinărilor din acțiunile de prevenire a pestei porcine clasice, măsurilor nespecifice li se atribuie o importanță sporită. În UE, măsurile de prevenire şi supraveghere a PPC sunt reglementate prin Directiva 89/2001 EC (83) care s-au impus ca urmare a apariției de focare de PPC cu evoluție gravă în anii 2000-2001, în diferite țări ale Uniunii: Marea Britanie, Germania, Luxemburg, Franța, Spania, Austria. În aceeaşi perioadă, şi alte țări din Europa – Bulgaria, România, Slovacia, Slovenia, Ucraina – ca şi în diverse alte zone geografice – Cuba, Coreea de Sud, Insulele Mauritius – a fost declarată apariția de focare de pestă porcină clasică (84). Înregistrarea unui număr foarte mare de focare de PPC în țările UE, precum şi posibilitatea realizării unui vaccin marker obținut din proteina $E_{2,}$ care permite diferențierea serologică între animalele vaccinate şi cele infectate cu tulpini patogene, a apărut ca o posibilitate de relaxare a politicii rigide privind eliminarea vaccinărilor dintre măsurile de prevenire a bolii (1). Totuşi, în politica UE, deşi s-au înregistrat pierderi mari, nu au survenit modificări semnificative. În anumite zone s-a permis vaccinarea cu vaccin preparat din subunitatea $E_{2,}$ dar numai pentru perioade scurte de timp. În schimb, s-a impus respectarea cu strictețe a măsurilor din Directiva 89/2001 EC care prevede restricții de mişcare, supraveghere şi examen de laborator, inclusiv a materialului seminal obținut din ferme de selecție. În Olanda, în 1997, PPC a apărut în 30 de ferme (7%) din cele 1650 în care s-a livrat spermă obținută din două unități de selecție în care s-a diagnosticat boala (1). Ca urmare a gravelor pierderi economice determinate de evoluția pestei porcine clasice în unele țări ale UE, s-a sugerat de către unii specialişti (1) că şi în viitor vaccinarea va reprezenta una din cele mai importante măsuri de prevenire a bolii, în special în țări cu mare densitate de porcine. Conform politicii Comisiei Europene, vaccinarea sistematică face parte din prima strategie de prevenire, cu ajutorul căreia se poate ține sub control boala, dar nu şi infecția cu virus pestos. Aceasta poate determina o evoluție atipică a bolii într-un efectiv, greu de recunoscut

clinic, pentru ca ulterior să producă adevărate focare, cu evoluție clasică. Acest raționament este susținut şi de faptul că, deseori sursa de infecție nu a putut fi identificată. În acelaşi timp, CE atenționează asupra rolului mistreților în menținerea şi difuzarea virusului pestos la porcinele domestice. Este interesant de reamintit că, încă în anul 1968, Popovici şi Stamatin (56), aratau că imunoprofilaxia specifică, care este costisitoare, nu va putea eradica singură pesta porcină şi că, în anumite cazuri chiar complică acțiunea de lichidare a bolii.

*Măsurile de profilaxie generală*_urmăresc păstrarea indemnității unei populații de porcine, prin împiedicarea pătrunderii virusului din afară.

Dintre măsurile generale de prevenire a pestei porcine clasice, un rol important revine următoarelor:

a) carantina profilatică pentru toate porcinele care se introduc într-o populație indemnă;

b) transportul porcilor să se facă numai cu vehicule sau vagoane dezinfectate;

c) interzicerea administrării în hrana porcilor a deşeurilor menajere,cu referire deosebită la deşeurile din mijloacele de transport internaționale,care vor fi distruse sub supraveghere oficială;

d) sacrificarea de necesitate a porcinelor să se facă numai în afara adăposturilor de porcine, în locuri special amenajate, în care să se poată asigura o dezinfecție corespunzătoare;

e) cadavrele porcilor să fie valorificate sau distruse în aşa fel încât să nu permită difuzarea agenților infecțioşi; prelucrarea în vederea valorificării ca făină de cadavre să se facă în instalații speciale; pentru a fi distruse, atât cadavrele cât şi porcinele sacrificate, în cazul că nu este indicată valorificarea sub formă de făină, se vor arde;

f) populareа cu porcine să se facă numai cu animale sănătoase, libere de virus pestos porcin, provenite din populații sau zone indemne de pestă porcină clasică;

g) supravegherea permanentă a stării de sănătate a porcinelor, atât a celor din marile unități cât şi a celor din gospodăriile populației. Se fac examene clinice şi necropsii, iar periodic, indiferent de starea de sănătate, conform **Programului de supraveghere, profilaxie şi combatere a bolilor la animale**, se vor trimite probe pentru examen de laborator;

h) se interzice circulația porcinelor dinspre zonele unde se pratică vaccinarea înspre zone considerate indemne.

Măsurile de profilaxie specifică. În România, începând cu anul 2002, imunoprofilaxia în pesta porcină a suferit o serie de modificări, (82) comparativ cu perioada anilor 1990-2001. Astfel, în 12 județe – SM, SJ, BH, AR, TM, CS, CJ, MM, AB, HD, GJ, şi MH a fost interzisă vaccinarea porcinelor contra pestei porcine clasice (Ord MAAP nr. 226/2002). În restul țării, vaccinarea porcinelor se face cu virus-vaccinuri obținute în România şi preparate pe culturi celulare de porc, de obicei pe linia PK-15.

După apariția pestei porcine, atât în Europa cât şi în SUA, în special începând cu anul 1930, cea mai utilizată metodă de profilaxie specifică a fost serovirulizarea (56). Serovirulizarea (sau seroinfecția) consta în inocularea intramusculară a dozei protectoare de ser antipestos concomitent cu o doză de virus pestos patogen titrat în laborator, administrat i.m. dar în alt punct. În urma folosirii acestei metode de prevenire, se obținea o imunitate solidă, practic pentru toată viața economică a animalului. Metoda avea însă o serie de inconveniente foarte importante. Pe lângă faptul că poate determina reacții grave postinoculare, cu mortalitate de 2-5%, este foarte costisitoare şi, ceea ce este cel mai grav, animalele rămân purtătoare şi excretă virusul patogen pe diverse perioade de timp, constituind o sursă de infecție pentru animalele libere de virus (37). Aplicarea acestei metode pe scară largă, atât în Europa cât şi în SUA, în perioada anilor 1930-1936, nu numai că nu a dus la lichidarea PPC, dar a contribuit chiar la extinderea bolii.

O altă metodă de imunoprofilaxie utilizată după apariția bolii în cele mai multe țări ale lumii, a fost serumizarea, dar aceasta a avut o utilizare limitată datorită perioadei scurte de protecție de 14-21 zile (23) şi a costului ridicat. În România, serul antipestos porcin a fost utilizat începând cu anul 1926 (23). Serul antipestos porcin obținut după hiperimunizarea porcilor a fost folosit inițial atât pentru tratamentul animalelor bolnave cât şi pentru prevenirea bolii în focar, la animalele clinic sănătoase, iar ulterior

şi pentru serovirulizare. În anii '80, din activitatea de profilaxie din România s-a exclus posibilitatea folosirii serului antipestos porcin, singur sau asociat cu virusul patogen sau cu virus lapinizat, din cauza dezavantajelor şi riscurilor pe care le incumbă: perioadă scurtă de protecţie, costuri mari, facilitarea creării şi menţinerii de purtători şi excretori de virus pe diferite perioade de timp. După obţinerea şi introducerea în practică a vaccinurilor inactivate, în profilaxia pestei porcine s-au obţinut progrese reale. Primul vaccin inactivat eficient a fost vaccinul cu cristal violet (Dorset, Mc Bryde şi col., 1936). În România, Wynohradnyk (76) a preparat pentru prima dată, în 1947, după o formulă proprie un vaccin inactivat cu formol şi căldură, adsorbit pe hidroxid de aluminiu. Masa virală a fost constituită din broiaj de splină şi limfonoduri. Cu toate că vaccinurile inactivate au o inocuitate bună şi produc o imunitate satisfăcătoare la 80-100% din porcinele vaccinate, acestea au şi o serie de dezavantaje: se pot utiliza numai de la vârsta de 3 luni, imunitatea se instalează numai după 21 zile de la vaccinare iar durata acesteia este relativ scurtă, de 4-6 luni.

În continuare, pentru prevenirea pestei porcine prin mijloace specifice, mai mulţi autori au pus la punct vaccinurile lapinizate, care au avut o largă utilizare (Baker, 1946; Koprowski şi colab., 1946; Krasnikov, 1947; Hudson, 1953; Rusef şi Boncef, 1957). Cu toate că aceste vaccinuri au avantajul că induc răspunsul imun în numai 5-7 zile de la inoculare şi că acesta este de lungă durată, utilizarea lor a creat unele probleme. La 30-40% din porcii vaccinaţi cu anumite tulpini s-au constatat reacţii postvaccinale, în unele cazuri chiar mortale, determinate de patogenitatea reziduală a tulpinilor vaccinale (56). Pentru o perioadă, cele mai utilizate tulpini pentru prepararea vaccinurilor lapinizate au fost tulpinile Baker, Koprowski şi Hudson. Pentru evitarea apariţiei reacţiilor postvaccinale, vaccinurile preparate cu aceste tulpini au fost recomandate de regulă pentru administrarea concomitentă cu serul antipestos. În acest mod, nu se mai constatau reacţii postvaccinale şi nici nu se mai creau purtători şi excretori de virus, capabili să virulizeze martorii de contact. Ulterior, în producrea vaccinurilor lapinizate, atât la noi în ţară cât şi în unele ţări ale lumii, cea mai utilizată a fost tulpina „C" renunţându-se parţial sau total la celelalte tulpini. Tulpina C de virus lapinizat s-a putut folosi fără serul antipestos, deoarece nu produce nici o reacţie postvaccinală şi se poate administra la orice vârstă. Purceii care se obţin din scroafe vaccinate în faza de gestaţie prezintă anticorpi maternali, capacitatea optimă a acestora de a se imuniza instalându-se după vârsta de 3 luni. De asemenea, după unii autori (3) această tupină nu creează excretori de virus care să imunizeze martorii de contact. După Van Bekkum (67) însă, şi această tulpină poate fi transmisă la purceii nevaccinaţi prin contact. Astăzi, pe lângă tulpina C de virus lapinizat, la prepararea vaccinurilor se mai folosesc şi alte tulpini vaccinale, atenuate pe culturi celulare. Acestea sunt mutante reci, obţinute printr-o cultivare la temperatura de 28-30ºC. Dintre acestea, tulpina japoneză GPE^- şi tulpina franceză Thiverval, sunt cele mai apreciate. Vaccinurile obţinute din aceste tulpini sunt foarte eficiente şi au o inocuitate perfectă, comparativ cu altele folosite înaintea acestora, care determinau o varietate de anomalii fetale după vaccinarea scroafelor gestante (68).

În România, în prezent, pentru vaccinarea porcinelor (numai în anumite zone şi circumstanţe, cu aprobarea forurilor tutelare) se folosesc vaccinuri obţinute din tulpini atenuate, cultivate pe culturi celulare: Pestivac, Rompestivac, Pestruvac şi Pestivac M. Vaccinul Pestivac M este destinat mistreţilor iar vaccinul Pestruvac este folosit în prevenirea pestei porcine clasice şi a rujetului.Situaţiile speciale în care se aprobă vaccinare contra PPC sunt cuprinse în planuri concrete, aprobate de autoritatea veterinară centrală (AVC) din România, întocmite în baza:

- Ordinului MAAP nr.404/2002 pentru aprobarea ***Normei sanitare veterinare cu privire la măsurile de control al PPC*** .

- Ordinului MAPAM nr.1113/2003 pentru aprobarea *Normei sanitare veterinare pivind Planul de urgenţă pentru PPC*, ordine care au avut în vedere la întocmire directivele *Comisiei Europene* de specialitate şi prevederile ***Codului Internaţional de Sănătate a Animalelor al OIE.***

Combatere

Pesta porcină clasică este inclusă în lista A a OIE şi este supusă declarării oficiale şi carantinei de gradul II.

De-a lungul timpului, măsurile de combatere a pestei porcine au avut în vedere mijloacele specifice existente, riscul epidemiologic şi numărul de animale din efectivul în care s-a diagnosticat boala. Atât serumizarea cât şi serovirulizarea porcilor sănătoşi din focare de boală nu au dat rezultatele scontate, în mod deosebit din cauza creării de purtători şi eliminatori de virus de lungă durată.

În prezent, în lume există două strategii în combatere a pestei porcine, la care se apelează în funcţie de o serie de factori, şi anume:

1. Eradicare prin măsuri de ,,stamping-out”. Acţiunea presupune mai multe măsuri, printre care: sacrificarea întregului efectiv de porcine (bolnave, suspecte de boală şi de contaminare) şi incinerarea sau valorificarea cărnii după o prealabilă sterilizare termică; dezinfecţie riguroasă a adăposturilor; cu repopularea numai după 30 sau 60 de zile de la dezinfecţia finală.

În această strategie sunt interzise vaccinările iar cadavrele şi deşeurile de abator se ard sau se transformă în făină de carne şi oase.

2. Combaterea PPC prin combinarea măsurilor de combatere generale cu imunoprofilaxia. Pentru a lichida focarul se efectuează următoarele acţiuni: distrugerea cadavrelor, sacrificarea porcilor bolnavi şi febrili şi darea în consum a cărnii, dar numai după sterilizare. Porcii clinic sănătoşi, afebrili şi cei din zonele de risc, se vaccinează de necesitate, preferabil cu vaccin subunitar. La purceii sugari se aplică aceeaşi metodologie de combatere. Ferma se sectorizează, impunându-se restricţii de circulaţie între zonele contaminate şi cele necontaminate. Se face permanent dezinfecţia adăposturilor şi a aleilor dintre adăposturi. Pentru stingerea focarului se face dezinfecţia finală riguroasă iar carantina se menţine timp de 60 de zile de la ultimul caz de moarte sau sacrificare şi de la efectuarea dezinfecţiei finale. Focarul se poate considera stins în cazul în care, porcine lipsite de anticorpi, cu rol de ,,santinelă”, menţinute în adăpostul care a fost contaminat nu prezintă semne de boală şi nu dezvoltă anticorpi în decurs de 30 de zile de la introducerea lor în aceste spaţii.

În situaţia actuală a ţării noastre, de candidată la intrarea în UE, se impune o conduită corespunzătoare, care să asigure eradicarea PPC de pe întreg teritoriul ţării, în cel mai scurt timp posibil. Acest lucru necesită o mai bună armonizare a legislaţiei noastre în domeniu, cu legislaţia europeană

În România, măsurile de combatere a PPC sunt prevăzute în Legea sanitară veterinară şi în normele şi măsurile specifice, elaborate în conformitate cu directivele UE, de Agenţia Naţională Sanitară Veterinară, cum sunt cele două norme menţionate anterior, cuprinse în Ord.404/2002 şi 1113/2003 ale Ministerului Agriculturii. Acestea vor fi urmate, desigur, de alte norme sau precizări, corespunzătoare stadiului atins în efortul de indemnizare a întregului efectiv de porcine din ţară. În conformitate cu normele în vigoare, organelor sanitare veterinare competente le revine obligativitatea întreprinderii unui complex de măsuri menite să conducă la eradicarea PPC şi menţinerea indemnităţii efectivelor libere de PPC. Aceste măsuri precizate în actele normative menţionate, vor fi rezumate, în cele ce urmează, prin reducere la esenţă.

Prima şi cea mai urgentă măsură, care revine autorităţii veterinare lucale (AVL) este aceea de a notifica autorităţii veterinare centrale (AVC) prezenţa unui focar de PPC sau numai suspiciunea de PPC, urmând ca aceasta din urmă (AVC) să notifice boala şi să furnizeze informaţiile necesare Comisiei Europene.

În cazul că este vorba numai de o suspiciune, se iau o serie de măsuri de interdicţie, menite să prevină difuzarea virusului in afara exploataţiei, până la elucidarea diagnosticului, care trebuie stipulată printr-un act oficial.

Dacă diagnosticul de PPC se confirmă oficial într-o exploataţie, autoritatea veterinară locală (AVL) dispune ca toţi porcii din exploataţie să fie ucişi fără întârziere, sub supraveghere veterinată oficială, şi să fie distruse cadavrele, precum şi materialul seminal, ovulele şi embrionii. Spaţiile de cazare şi anexe, deşeurile, furajele, ustensilele, vehiculele, echipamentele, aşternutul, gunoiul şi purinul se supun unei decontaminări temeinice.

În cazul exploataţiilor mari se pot aproba unele derogări, cu acordul Comisiei Europene (CE), în sensul exonerării de la obligativitatea uciderii întregului efectiv de porcine dintr-o exploataţie, a animalelor din acele ferme (unităţi) care au rămas neinfectate, dacă există posibilitatea protejării acestora faţă de riscul difuzării infecţiei din ferma (unitatea) infectată.

În anumite situaţii, (AVC), cu avizul CE, poate include printre măsurile de combatere şi vaccinarea de necesitate a efectivelor iminent ameninţate de infecţie cu virusul PPC, conform unei proceduri care va fi elaborată de AVC.

Ancheta epizootologică trebuie să identifice originea infecţiei, modalitatea şi momentul realizării infecţiei, precum şi posibilităţile de difuzare a infecţiei în continuare, din efectivul în cauză spre alte efective, în intervalul de timp scurs până în momentul instituirii carantinei.

AVL instituie în jurul focarului o zonă de protecţie cu raza de minimum 3 km, inclusă la rândul ei într-o zonă de supraveghere cu raza de minimum 10 km, în care se întreprind anumite măsuri restrictive menite să prevină difuzarea infecţiei.

În zona de protecţie, aceste măsuri se referă la: identificarea efectivelor de porcine existente; restricţionarea mişcării porcinelor, ca şi a altor specii, ce va fi posibilă numai în anumite condiţii, cu aprobarea AVL în interiorul zonei de protecţie şi cu avizul AVC in afara zonei de protecţie; desemnarea unui abator pentru tăierea imediată şi a unei întreprinderi pentru prelucrarea porcilor ucişi, totul sub supraveghere sanitară veterinară; ecarisarea corectă a cadavrelor; dezinfecţia mijloacelor folosite la transportul porcilor etc.

În zona de supraveghere, după întocmirea evidenţei efectivelor de porcine, se impun unele măsuri restrictive privind circulaţia porcilor, accesul pe şosele si căi ferate, igienizarea (curăţire, dezinfecţie) mijloacelor de transport a porcinelor, desemnarea unui abator pentru sacrificarea porcilor din zona de supraveghere, a unei întreprinderi pentru prelucrarea cadavrelor şi a unui loc pentru uciderea porcilor din efectivele infectate.

Repopularea unei exploataţii de porcine, depopulate din cauza PPC, se poate face numai după 30 de zile de la data efectuării curăţeniei şi dezinfecţiei finale. La început se introduc numai câteva exemplare „santinelă”, provenite dintr-un efectiv liber de PPC, nevaccinate şi lipsite de anticorpi contra PPC. Repopularea completă poate avea loc după 40 de zile, dacă toţi porcii „santinelă” au rămas sănătoşi clinic şi negativi serologic. În anumite condiţii, precizate în Ord. 404/2002, repopularea se poate face şi fără porci „santinelă”, dar în aceste situaţii chiar efectivul achiziţionat va fi supus, după 40 de zile, unui control clinic şi serologic.

Dacă PPC a fost suspicionată într-un mijloc de transport sau într-un abator, se impune imediat un dignostic de laborator, prin metodele oficiale şi, dacă diagnosticul se confirmă, se dispune uciderea tuturor animalelor susceptibile, distrugerea cadavrelor, curăţenia şi dezinfecţia vehiculelor, echipamentelor şi spaţiilor contaminate.

Dacă PPC a fost diagnosticată la porcii sălbatici, AVC stabileşte un grup de experţi care acordă consultanţă AVL şi participă la întocmirea unui plan de eradicare ce trebuie trimis Comisiei Europene spre aprobare, plan în care, pe lângă măsurile de depistare şi distrugere a porcilor sălbatici bolnavi, se prevăd şi măsuri ample restrictive pentru prevenirea trecerii infecţiei la porcii domestici din zonă.

La eradicarea PPC la animalele sălbatice din zonă trebuie să coopereze strâns organele administrative locale, inclusiv cele veterinare, cu serviciul de protecţie a faunei sălbatice, biologi, silvicultori, vânători etc., atât pentru întocmirea planului de combatere, cât şi în realizarea lui în practică, prin localizarea animalelor infectate, precizarea diagnosticelor, uciderea şi distrugerea animalelor bolnave, respectarea restricţiilor privind vânătoarea şi comercializarea vânatului în zona monitorizată etc.

În principiu, utilizarea vaccinurilor vii contra PPC este interzisă în România de AVC. Aceasta poate aproba totuşi vaccinarea de necesitate contra PPC, în anumite situaţii, cu avizul Comisiei Europene, cu specificarea concretă a exploataţiilor şi efectivelor ce urmează a fi vaccinate, a duratei aplicării vaccinării, a vaccinurilor preconizate a fi utilizate şi a destinaţiei animalelor vaccinate. Din zona de vaccinare nu se scot porci vii, iar carnea porcilor

sacrificați trebuie prelucrată sau marcată şi tratată corespunzător.

Utilizarea unor vaccinuri constituite din tulpini marcate permite acordarea unor derogări suplimentare privind restricțiile impuse în cazul utilizării altor vaccinuri.

Pe baza unui plan, bine documentat şi aprobat de forurile competente, se poate organiza şi vaccinarea de necesitate a porcilor sălbatici, pentru zone, perioade de timp şi cu vaccinuri dinainte precizate.

18.2.3. BOALA BORDER

(Border Disease, Hairy Shaker Lamb Disease,Ffuzzy Lamb Disease – engl.*)*

Veronica Constantinescu

Boala border (boala de frontieră), numită şi **hipomielinogeneza congenitală a mieilor** este o boală infecțioasă congenitală a ovinelor, produsă de un virus din fam. *Flaviviridae*, genul *Pestivirus*. Prezența infecției este semnalată prin consecințele acesteia şi anume, obținerea unor produşi debili, hirsuți, malformați, cu simptome neurologice exprimate prin spasme tonico–clonice, precum şi avorturi şi infecunditate la ovinele adulte. Boala este răspândită pretutindeni unde este practicată creşterea oilor.

Istoric, răspândire geografică şi importanță

Boala de frontieră a fost semnalată pentru prima dată la ovine din rasele Kerry Hill şi Clun Forest, la granița dintre Anglia şi Țara Galilor, de **Hughes şi col**. în 1959, de unde şi denumirea bolii. În acelaşi an, **Markson şi col**. o descriu sub numele de „**hipomielinogeneza congenitală a mieilor**". În Australia şi Noua Zeelandă, a fost descrisă sub numele de „**hairy shaker lamb disease**", sau „**fuzzy lamb**"(**boala mielului păros şi tremurător**), din cauza semnelor clinice. Ulterior, boala de frontieră a fost descrisă în America de Nord, Europa şi Africa. În România, prezența virusului bolii de frontieră a fost semnalată de **Olaru E. şi col.** (1993), în ferme de ovine din zona de Sud a țării. Boala de frontieră produce pierderi economice importante la ovine, prin morbiditate, mortalitate neonatală, obținerea unor produşi debili sau neviabili, avorturi şi infecunditate.

Etiologie

Boala de frontieră a fost considerată mult timp o disfuncție genetică, până în 1967, când a fost dovedită transmisibilitatea ei prin inocularea de broiaj de SNC. În anii `70 virusul a fost izolat şi caracterizat, iar în 1992 a fost încadrat în genul *Pestivirus*, fam. *Flaviviridae* (72). Acesta este înrudit antigenic cu celelalte pestivirusuri, mai ales cu virusul DVB - BM, fiind considerat chiar o variantă a acestuia. Studii recente, efectuate cu ajutorul anticorpilor monoclonali contra virusului bolii de frontieră şi contra DVB - BM, au arătat că cele două virusuri sunt înrudite antigenic (43). Totuşi, patologia produsă de diferite tulpini ale virusului DVB - BM la ovine diferă semnificativ de cea produsă de virusul bolii de frontieră. Murphy şi col. (41) menționează că printre tulpinile de virus izolate de la oi infectate, există 2 variante de virus: un virus asemănător virusului DVB - BM şi „adevăratul" virus al bolii de frontieră, acestea putând fi deosebite prin secvențializarea nucleotidelor. Virusul bolii de frontieră are caracteristicile morfologice ale flaviviridelor: formă regulată, diametrul de 40-60 nm, membrană, nucleocapsidă izometrică, cu diametrul de 25-30 nm, genom ARN monocatenar cu polaritate pozitivă, infecțios. Se cultivă pe linii celulare de miel, viței şi pe linia PK-15 de la porcine. Majoritatea tulpinilor izolate nu au manifestat efect citopatogen, dar au existat şi câteva tulpini citopatice. Virusul este sensibil la temperatură ridicată, eter şi substanțe dezinfectante uzuale.

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Boala de frontieră afectează în mod natural ovinele şi sporadic caprinele. Infecția cu virusul bolii de frontieră a fost identificată serologic, în afara ovinelor şi caprinelor, la taurine, porcine, cervide şi alte specii de rumegătoare sălbatice, care contribuie la întreținerea virusului în natură şi la transmiterea acestuia la ovine. Deşi boala de graniță a fost considerată o boală a ovinelor, infecțiile experimentale la vacile, caprele şi scroafele gestante, au produs avorturi sau modificări patologice ale fetuşilor. În fermele cu infecție în primul sezon de reproducție, mieii pot fi afectați în proporție de 50%. Ulterior, incidența bolii clinice se reduce, boala devenind enzootică oile adulte devin imune şi boala va afecta numai

mioarele şi animalele nou-introduse în efectiv. Infecţia cu virusul bolii de frontieră se realizează prin contactul direct al animalelor infectate cu cele sănătoase. Deşi virusul este prezent în învelitorile şi lichidele fetale ale oilor infectate, observaţiile au arătat că transmiterea bolii în perioada fătărilor este limitată (70). La ovinele adulte şi la tineret, infecţia este totdeauna subclinică. La oile gestante, virusul traversează placenta, infectând fetusul. Leziunile placentei se instalează la 10-20 de zile după infecţie şi pot conduce la insuficienţă placentară, care are drept consecinţă hrănirea insuficientă a fetusului şi apoi avortul. Modificările patologice ale fetusului depind de perioada de embriogeneză şi dezvoltare fetală, manifestându-se prin moartea şi rezorbţia embrionului, moartea fetusului, avort, obţinerea unor produşi malformaţi sau a unor miei debili sau neviabili. Moartea şi resorbţia embrionului sau fetusului au loc în primele 16-45 de zile de gestaţie (43). Forma tipică a bolii de frontieră o reprezintă obţinerea de produşi cu malformaţii, insuficient dezvoltaţi, neviabili Acest sindrom este asociat cu perioada de 45-80 de zile de gestaţie. Studii recente au arătat că virusul bolii de frontieră afectează tiroida fetală, consecinţa fiind o reducere semnificativă a concentraţiei hormonilor tiroidieni T3 şi T4, cu scăderea activităţii enzimei CNP care controlează mielinogeneza (43). Perturbarea procesului de mielinizare în sistemul nervos are drept consecinţă apariţia unor deformaţii ale scheletului şi dezvoltarea excesivă a foliculilor piloşi, favorizând hirsutismul (41, 49). Tremurăturile tonico-clonice sunt, de asemenea, rezultatul hipomielinogenezei. Unii fetuşi infectaţi în această perioadă supravieţuiesc până la termenul de fătare, dar rămân purtători persistenţi ai virusului pentru tot restul vieţii şi un pericol permanent pentru animalele susceptibile. Ei elimină virusul pe termen lung, prin toate secreţiile şi excreţiile, inclusiv prin spermă. La rândul lor, aceşti produşi manifestă o debilitate congenitală şi pot contracta cu uşurinţă alte infecţii. Susceptibilitatea acestei categorii de animale faţă de alţi agenţi patogeni, de multe ori de origine parazitară, a fost atribuită unui efect imunosupresiv al virusului (43). Purtătorii persistenţi de virus sunt incapabili să sintetizeze anticorpi faţă de virusul bolii de frontieră, din cauza unei reduceri severe a limfocitelor T (7, 59). Această situaţie de toleranţă imunologică se asociază cu seronegativitate permanentă.

Tabloul clinic

La oile adulte negestante şi la tineret, boala evoluează subclinic. Oile gestante pot prezenta o perturbare a funcţiei de reproducere, atunci când a avut loc moartea şi resorbţia embrionară. Boala clinică se manifestă la miei. Unii dintre aceştia sunt hipotrepsici, debili, prezintă deformaţii ale craniului şi anchiloze ale articulaţiilor. La mieii din rasele cu lână fină, lâna este modificată, având aspectul unui păr lung, gros şi inegal (hirsutism), uneori cu zone pigmentate. Un număr însemnat de miei prezintă simptomatologie nervoasă exprimată prin spasme tonice sau clonice, care împiedică deplasarea şi implicit, alăptarea. La unii dintre mieii care reuşesc să supravieţuiască, spasmele dispar după 3-4 luni. Infecţia experimentală la iezi şi viţei, realizată prin infectarea mamelor în perioada de gestaţie, s-a manifestat prin semne nervoase de gravitate mai redusă decât la miei, fără modificarea părului (41).

Tabloul morfopatologic

La oile care au avortat recent se constată necroza carunculilor placentari. La miei, modificările constatate au fost: greutate redusă la naştere, debilitate, hidrocefalie sau hidranencefalie, hipoplazie cerebeloasă şi cerebrală, modificări ale scheletului, hirsutism. Histopatologic, au fost puse în evidenţă hipomielinogeneză, microglioză focală, manşoane perivasculare limfomonocitare, tumefieri ale axonilor şi vacuolizări ale pericarionilor (59). Este remarcată incidenţa ridicată a periarteritei nodoase în creier, măduva spinării şi în alte ţesuturi (70) şi hiperplazia foliculilor piloşi.

Diagnostic

Diagnosticul prezumptiv al bolii de frontieră poate fi stabilit, ca şi în cazul DVB - BM, pe baza semnelor clinice. Izolarea virusului în culturi celulare este realizată mai ales pe liniile celulare PK-15 şi MDBK (49, 59), din sânge, organele prelevate de la mieii morţi recent (creier, noduri limfatice, splină, rinichi, glanda tiroidă), sau din

placentă, în caz de avort. Identificarea virusului este realizată prin teste de imunofluorescență directă sau indirectă, prin tehnica imunoperoxidazei sau teste imunoenzimatice (ELISA). Evidențierea virusului poate fi realizată în secțiuni histologice din nodurile limfatice sau din creier, puse în contact cu ser hiperimun anti-virus DVB - BM marcat cu FITC (43). Pentru diagnosticul serologic sunt folosite teste de virusneutralizare (VN) sau ELISA, acestea din urmă fiind preferate mai ales ca teste de screening, datorită sensibilității și facilității de aplicare. Probele de sânge de la miei trebuie prelevate înaintea primei prize de colostru. Rezultatele negative obținute la examenele serologice trebuie interpretate cu rezervă, din cauza existenței animalelor tolerante imunologic. Osburn (43) consideră că diagnosticul de confirmare al bolii de frontieră trebuie să se bazeze pe evidențierea hipomielinogenezei în creier și măduva spinării și pe izolarea virusului bolii de frontieră necitopatogen, din sângele periferic, țesutul limfoid și/sau din creier, prin metode similare celor din DVB - BM.

Prognostic

Prognosticul bolii de frontieră este grav, în mod deosebit pentru situația economică a efectivului infectat.

Profilaxie şi combatere

Imunoprofilaxia specifică pentru boala de frontieră nu dispune până în prezent de nici un vaccin omologat. Vaccinarea oilor cu vaccinuri preparate din tulpini de virus DVB - BM inactivate sau atenuate, a fost aplicată ca o măsură necesară, în cazul unor focare de boală (43), dar nu şi-a dovedit eficiența economică (41). Tratamentul şi menținerea în efectiv a animalelor infectate cronic, care elimină virusul toată viața, s-au dovedit a avea efecte dezastruoase pentru un efectiv (7). Mult mai eficiente s-au dovedit a fi programele de eliminare a animalelor infectate şi de indemnizare a fermelor, urmate de măsuri de profilaxie generală, cu evitarea achiziționării animalelor din zone cu boala de frontieră enzootică .

18.3. INFECȚII PRODUSE DE VIRUSURI DIN GENUL *HEPACIVIRUS*

Veronica Constantinescu

18.3.1. INFECȚIILE CU VIRUSURILE HEPATITELOR C ŞI G LA OAMENI

Hepatita C este o boală infecțioasă care evoluează la oameni, produsă de virusul cu acelaşi nume, care reprezintă specia-tip a genului *Hepacivirus* din fam. *Flaviviridae* (72).Virusul a fost identificat în anul 1989 de Bradley şi col., după ce numeroasele investigații efectuate nu au putut atribui o serie de hepatite virusurilor cunoscute, A şi B. Virusul hepatitei C nu implică artropode în ciclul său evolutiv şi este asemănător flaviviridelor, după structură şi strategia de multiplicare. Din punct de vedere antigenic, virusul hepatitei C este diferit de virusurile hepatitice A şi B. Este transmis parental, sexual şi vertical (80). Replicarea sa are loc exclusiv în ficat, fiind urmată de viremie. Infecția experimentală a reuşit la cimpanzei şi marmote. Răspunsul imunologic nu poate clarifica prezența virusului într-un organism infectat, cea mai mare parte a virusului fiind prinsă în complexele virus-anticorp. Astfel, genomul viral rămâne timp îndelungat în ficat, conferind pacientului statusul de purtător cronic al virusului. Natura răspunsului imun încă nu este suficient cunoscută. Boala evoluează în mare parte subclinic (80). Forma cronică produce ciroză în 20% din cazuri, infecția putând induce, rareori, dezvoltarea carcinomului hepatocelular (80). Cele mai multe cazuri de hepatită C sunt atribuite transfuziilor cu sânge infectat, administrării intravenoase a drogurilor şi promiscuității sexuale. Hepatita C cronică poate fi tratată cu alpha-interferon, dar mai sigură este respectarea măsurilor generale de prevenire.

Un alt virus asociat transfuziilor este virusul hepatitei G, raportat în anul 1996. Organizarea genomică a acestui virus îl situează tot în categoria flaviviridelor. Virusul hepatitei G face, în prezent, obiectul cercetărilor de biologie moleculară şi epidemiologie.

Bibliografie

1. Baars, J. (1998), *Pig International*, 28, 5, 19
2. Bârzoi, D., Bârnaure, Gh. (1980), *Pesta porcină africană*, Ed. Ceres, Bucureşti
3. Băieş, I., Bran, L. (1971), *Bolile infecţioase ale animalelor domestice*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti
4. Bolin, S.R., McClurkin, A.W., Cutlip, R.C., Coria, M.F. (1985), *Am. J. Vet. Res*., 46, 573
5. Brownlie, J., Clarke, M.C., Howard, C J. (1984), *Vet. Rec*., 114, 535
6. Brownlie, J., Clarke, M.C. (1990), *Rev. Scitech. O.I.E.,* 9, 1, 230
7. Callan, J. R., et al. (2002), *JAVMA*, 220, 9, 1348
8. Calnek, B.W. (1997), *Diseases of Poultry*, 10-th ed., Iowa State University Press
9. Cantile, C., Di Guardo, G., Eleni, C., Arispici, M. (2000), *Equine Veterinary Journal*, 32(1), 31
10. Cernescu, C., Ruta, S.M., Tardei, G., Grancea, C., Moldoveanu, L., Spulbăr, E., Tsai, T. (1997), *Romanian Journal of Virology*, 48, 1, 13
11. Colijn, E.O., Bloemraad, G., Wensvoort, G. (1997), *Vet. Microbiol.*, 59, 15
12. Collett, M.S., Moennig, V., Horzinek, M.C. (1989), *J. Gen. Virol.*, 70, 253
13. Coman, I. (1978), *Revista de creşterea animalelor*, 4, 37
14. Corthier, G. (1973), *Teză de doctorat*
15. Dallaire, A. (1999), *Newsletter*, 2, 2, 8
16. Dinter, Z. (1963), *Bakteriol. Orig*., 188, 475
17. Drăgănescu, N. (1975), *Diagnosticul de laborator al arbovirozelor*, Ed. Medicală, Bucureşti
18. Dufour, D. (1988), *Creşterea animalelor*, Documentare curentă, 5
19. Edwards, S., Moennig, V., Wensvoort, G. (1991), *Vet. Microbiol*., 29, 101
20. Fields, B. (1996), *Virology*, Lippencott-Raven Publ., N.Y., USA, http://www.stanford.edu/group/virus/flavi/links.htm
21. Flőegel, G., Wehrend, A., Depner, K.R., Fritzemeier, J., Waberski, D., Moenning, V. (2000), *Vet. Microbiol*., 77, 109
22. Geering, W.A., Forman, A.J., Nunn, M.J. (1995), *Exotic Diseases of Animals*, Australian Govern Publish Service, Camberra, 272
23. Gheorghiu, I., Mihăiță, S., Oncioiu, P., Albu, T., Popa, M., Alboiu, M. (1956), *Anuarul Institutului ,,Pasteur"*, 17
24. Gheorghiu, I., Mihăiță, S., Tomescu, V., Marinescu, I., Oncioiu, P., Popa, M. (1958), *Pesta porcină*, studiu monografic, Ed. Academiei Republicii Populare Române
25. Gutenkunst, D., Malmquist, W.A. (1967), *Can. J. Comp. Med.*, 28, 19
26. Guy, J.S. (1997), *Avian Diseases*, 38, 389
27. Harkness J.W., Roeder P.L., Wood L. (1984), *Vet. Rec.*, 115, 186
28. Joklik, K.W. (1988), *Virology*, 3-rd ed., Eds. Appleton and Lange, Connecticut, SUA
29. Komar, N. (2000), *Rev. Sci. Techn. Epiz. OIE*,19(1), 166
30. Lipowski, A., Pejsak, Z., Thibault, J.C., Crevat, D. (1996), *Proceeding of the 14th IPVS Congress, Bologna*, 104
31. Lowings, P., Ibata, G., Needham, J., Paton, A. (1996), *J. Gen. Virol.*, 77, 1311
32. Manolescu, N., Popa, M., Totorcea, N., Radu, O. (1975), *Revista de creşterea animalelor*, 7, 66
33. McClurkin A.W., Bolin S.R., Coria M.F. (1985), *J. Am. Vet. Assoc.*, 186, 568
34. Mellor, P.S., Leake, C.J. (2000), *Rev. Sci.Techn. Epiz*. *OIE*, 19(1),41
35. Mengeling, W.L., Packer, R.A. (1969), *Am. J. Vet. Res.*, 30, 409
36. Meyers, G., Rumenopf, T., Thiel, H.J. (1989), *Virology* 171, 555
37. Mihăiță, S., Gheorghiu, I., Onicioiu, P., Popa, M., Albu, T., Marinescu, I. (1956), *Anuarul Institutului ,,Pasteur"*, 31
38. Moga Mânzat, R. în: (1981), *Boli infecţioase ale animalelor*, Bercea, I., Mardari, Al., Moga Mânzat, R., Pop, M., Popoviciu, A. Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti
39. Monath, T. P. (1998), *Emerging Infectious Informations Network*, http://www/335/Arboviruses.html
40. Moormann, R.J.M., Warmerdam, P.A.M., Van der Meer, B., Schaaper, W.W.M., Wensvoort, G., Hulst, M.M. (1990), *Virology*, 177, 184
41. Murphy, F. A., Gibbs, E. P., Horzine, K. M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary virology*, Academic Press, Third ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
42. Nicolae, Şt. (2000), *Diagnosticul şi prevenirea zoonozelor*, Ed. Fundației „România de mâine" Bucureşti
43. Osburn, B. (1992), *Veterinary Diagnostic Virology*, ed. Castro and Heuschele, Mosby Year Book, USA
44. Pancă, C., Popa, M., Potecea, E. (1995), *Studii şi cercetări de medicină veterinară*, 3, 42
45. Pancă, C., Popa, M., Potecea, E., Pambucol, R., Pavel, I.V., Dolecek, R. (1997), *Studii şi cercetări de medicină veterinară*, 5, 45
46. Paul, H.W., Thomas, G.B., Wells, Jennifer, Grooms, D.L., Lana, Kaiser, Maes, R.K., Baker, J.C. (2001), *Am. J. Vet*., 62, 7,1095
47. Paul I. (1997), *Etiomorfopatologie veterinară*. Ed. ALL, Bucureşti
48. Pellerin, C., van den Hurk, J., Lecomte, J. (1994), *Virology*, 203, 260
49. Perianu, T. (1997), *Bolile infecţioase ale animalelor-viroze*, II, Ed. Fundației ,,Chemarea", Iaşi
50. Popa, M. (1973), *Metode şi tehnici pentru laboratoarele veterinare*, ICVB „Pasteur"
51. Popa, M., Albu, T., Mihăiță, S., Ţibrea, S. (1970), *Lucr. ICVB „Pasteur"*, III, 29
52. Popa, M., Chişiu, St. N., Albu, T., Ţibrea, S., Bârnaure, Gh, Totorcea, N. (1973), *Lucr. ICVB ,,Pasteur*", XI-XII, 23
53. Popa, M., Manolescu, N. (1975), *Revista de creşterea animalelor*, 2, 59
54. Popa, M., Manolescu, N., Păltineanu, D. (1983), *Proceeding of the 8th IPVS Congress*, Gent, 14

55. Popa, M., Pancă, C. (1995), *Metode actuale de diagnostic în pesta porcină clasică*, Institutul „Pasteur", Bucureşti
56. Popovici, I., Stamatin, L. (1968), *Bolile infecţioase ale animalelor domestice*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti
57. Radostits, O.M., Blood, D.C., Gay, C.C. (1994), *Veterinary medicine,* 8th ed., Baillière Tindall, London, Philadelphia, Sydney, Tokio, Toronto
58. Radostits, O.M., Gay, C.C., Blood, D.C., Hinchcliff, K.W. (2000), *Veterinary Medicine*, W.B. Saunders Company Ltd., 9th. ed., London, New York, Philadelphia, San Francisco, St Louis, Sydney
59. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Ed. Academic Pres, Cluj-Napoca
60. Ridpath, J.F., Bolin, S.R, Dubovi, E.J. (1994), *Virology*, 205, 66
61. Shope, E. R. (2002), *Foreign Animal Diseases*, http://www.vet.uga.edu/vpp/gray-book/FAD/LOI.htm
62. Snook, C. et al. (2001), *JAVMA* 218, 10, 1576
63. Stephenson, J.R. (2002), http://www.canr.msu.edu/ans/mdr.3122.html
64. Sudharshana, J.K., Suresh, B.K., Rajasekhar, M. (1999), *Rev. Sci. Tech. OIE,* 18(3), 667
65. Taylor, D.J. (1958), *Pig Diseases*, 5 th ed., Glasgow, 6657 LZ
66. Timoney, P.J. (2002), *Louping-ill*, http://www.vet.uga.edu/vpp/gray-book/FAD/LOI/htm
67. Van Bekkum, J.G. (1977), *Agric. Res. Semin. on Hog Cholera/Classical Swine Fever and African Swine Fever*, Hannover, EUR 5904, 379
68. Van Oirschot, J.T. (1999), în: *Disease of Swine,* Ed by Straw, E. Barbara., D'Allaire, Sylvie., Mengeling, L.W., Taylor, J.D., 8th ed., IOWA State University Press
69. Vanderhallen, H., Koenen, F. (1996), *Proceeding of the 14th IPVS Congress*, Bologna
70. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale*, Ed. "Dokia", Cluj-Napoca
71. Vechiu, Al. (1945), *Rev. de Med. Vet. şi Zoot.*, 61, 141
72. Wengler, G., Bradley, D.W., Colett, M.S., Heinz, F.X., Schlesinger, R.W., Strauss, J.H.(2001), http://www.ncbi.nlm.nih.gov./ICTV db
73. Wensvoort, G., Trepstra, C., De Kluyver, E.P., Kraghten, C., Warnaar, J.C. (1989), *Vet. Microbiol*., 21, 9
74. Westergaard, J.M. (1996), *Proceedings of the 14th IPVS Congress*, Bologna
75. Wynohradnyk, V. (1947), *Rev. de Med. Vet. şi Zoot.*, 58, 50
76. Wynohradnyk, V. (1959), *Clinica şi diagnosticul pestei porcine*, Ed. Agro-Silvică de Stat
77. Xiao, S.Y., Guzman, H., Zhang, H., Travassos da Rosa, A., Tesh, B.R. (2001), Emerging Infectious Diseases, Past Issue, 7, 4, http://www.edc.gov./ncidod/dvbid/westnile/CDC Media Relations
78. *** (1996), *OIE, Manual of Standards for Diagnostic* Tests and Vaccines
79. *** (2000), *OIE, Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines*
80. *** (1996), http://www.stanford.edu/group/virus/flavi/history.htm
81. *** Legea 60/1974 republicată ca Legea 75/1991
82. *** (2003), Programul ANSV de supraveghere, profilaxie şi combatere a bolilor la animale, de prevenire a transmiterii de boli de la animale la om şi de protecţie a mediului pentru anul 2003
83. *** (2001), Council Directive 2001/89/EC of 23.10.2001 Introducing EU Measures for the Control of CSF
84. *** (2002), Disease Information Published During the Past 18 Month, http://www.defra.gov.uk/animalh/diseases/notifiable/diseases.htm
85. *** (2000), www.multiplex-eu.org/csfr.html
86. *** (2002), www.oie.int/eng/maladies/fisches/a_a130.htm

Cap. 19 Infecții produse de virusuri din fam. Orthomyxoviridae

R. Moga Mânzat

Noțiuni generale privind virusurile din fam. *Orthomyxoviridae*

Familia Orthomyxoviridae *include 5 genuri (19, 22):*

- ***Genul Influenzavirus A***
- ***Genul Influenzavirus B***
- ***Genul Influenzavirus C***
- ***Genul Thogotovirus***
- ***Genul Isavirus***

*Primele trei genuri produc la animale şi/sau om boli epidemice numite **influenţe** sau **gripe**, caracterizate în principal prin manifestări respiratorii şi generale, de gravitate variabilă. Acestea vor fi descrise mai pe larg în cele ce urmează, ca entităţi nosologice distincte, la principalele specii de animale afectate: calul, porcul şi diverse specii de păsări.*

Ultimele două genuri sunt mai puţin studiate, fiind mai recent descoperite şi încadrate în fam. Orthomyxoviridae.

***Genul Thogotovirus** include tipurile **Thogoto, Dhori** şi **Batken**. Virusurile Thogoto au fost izolate iniţial de la căpuşe ixodide care parazitau rumegătoarele în pădurea Thogoto, din Kenya, dar şi de la căpuşe din genurile Rhipicephalus sau Amblyomma, din Africa, Asia şi Europa (4, 8). Ulterior au fost izolate şi în Europa şi Asia (22).*

*Virusurile **Dhori** au fost izolate de la căpuşa Hyalomma dromedanii, care parazitează cămilele în India, precum şi de la unele specii de ţânţari din genul Aedes.*

*Tipul **Batken** a fost izolat de la căpuşa Hyalomma plumbeum, care parazita oile în Kirghizia, precum şi de la ţânţari din genurile Aedes şi Culex.*

Virusurile Thogoto prezintă unele asemănări morfologice cu virusurile gripale, dar sunt diferite antigenic. Au genomul alcătuit din 6 sau 7 segmente de sens negativ, capabile să se reasorteze in vivo (22).

La ovine, produc o stare febrilă şi avort, în timp ce la alte specii de ierbivore, în special la rumegătoare, s-au depistat doar anticorpi faţă de aceste virusuri. Nici la om implicaţiile patologice nu au fost încă bine definite. Se pare că principalele manifestări ar fi viremia, însoţită de febră şi unele reacţii encefalice (4).

***Genul Isavirus** a fost relativ recent constituit şi încadrat în fam. Orthomyxoviridae, cu care are în comun principalele caractere morfologice şi biochimice. În genul Isavirus a fost încadrată până în prezent o singură specie: **Infectious salmon anemia virus** – **Virusul anemiei infecţioase a salmonidelor**. Acesta produce anemie severă, leucopenie, ascită, diateză hemoragică şi focare hemoragiconecrotice hepatice. A fost descris în special la Salmo salar, în crescătoriile marine din Norvegia şi din alte regiuni ale Atlanticului de Nord (21) ca agent etiologic al **anemiei infecţioase a salmonidelor**, dar virusul a fost izolat şi de la alte specii de peşti oceanici şi de apă dulce, fără a se cunoaşte însă prea bine implicaţiile sale patologice, în astfel de cazuri.*

19.1. INFLUENȚELE

Influenţele se caracterizează de obicei prin alterarea stării generale şi simptome care trădează inflamarea aparatului respirator. Se pare că omenirea se confruntă cu asemenea epidemii de foarte mult timp, dacă e să dăm credit aserţiunii conform căreia denumirea de **influenţe** le-a fost

dată încă de pe când se credea că apariţia lor se datorează „influenţei" unor predestinări astrale sau altor „influenţe" oculte (2, 6, 21).

Deşi în literatură se citează unele descrieri ale infecţiilor gripale (IG) la animale, în special la cal, care datează încă din sec. XIX, se poate spune că studiile sistematice care să înlăture numeroasele confuzii cu alte afecţiuni asemănătoare, probabil ivite în trecut, sunt de dată mai recentă, întreprinse după elucidarea tuturor aspectelor privind etiologia şi relaţiile posibile dintre agenţii etiologici ai influenţelor şi ai altor afecţiuni asemănătoare.

Până nu de mult, virusurile gripale au fost izolate numai de la om, cal, porc şi diverse specii de păsări, la care s-au adăugat mai recent şi alte specii de animale.

La acestea, virusurile gripale pot produce boli uşor difuzibile intraspecific dar, în anumite condiţii, care vor fi discutate, pot să treacă de la o specie de animale la alta sau la om, din care cauză sunt incluse în marea categorie a „zoonozelor"

Întrucât între agenţii etiologici ai influenţelor şi caracterele epidemiologice ale bolii la diverse specii există foarte puţine elemente diferenţiale, etiologia şi unele date epidemiologice vor fi prezentate unitar, în cele ce urmează, în preambulul descrierii bolilor.

19.1.1. ETIOLOGIA INFLUENŢELOR

Agenţii etiologici ai influenţelor sunt virusuri ARN din fam. ***Orthomyxoviridae***. Denumirea familiei reflectă afinitatea acestor virusuri pentru mucoproteinele suprafeţelor celulare (ortho = direct, drept; myxa = mucus –gr.). Ele se deosebesc de paramixovirusuri prin structură şi mod de replicare (4).

Virusurile gripale (VG) au de obicei formă sferică, cu diametrul de 80-110 nm. Mai rar sunt filamentoase, cu dimensiuni de 20/200-300 nm, dar şi acestea tind să devină sferice, după mai multe pasaje în laborator.

Principalele componente ale virusului sunt **nucleocapsida**, situată central şi învelişul viral, numit **pericapsidă** sau **peplos.**

La rândul ei, nucleocapsida este alcătuită din ARN şi proteinele asociate acestuia.

ARN (genomul) este de sens negativ şi segmentat. Virusurile gripale (VG) A şi B au genomul constituit din câte 8 segmente, cu câte 13600 şi respectiv 14600 nucleotide, în timp ce virusul gripal C are genomul alcătuit din 7 segmente, cu 12900 nucleotide. Fiecare segment genomic ARN codifică o singură proteină, cu excepţia segmentelor 7 şi 8 care codifică câte 2 proteine (4) dintre cele 10 proteine constitutive ale virusului.

ARN-ului îi sunt asociate proteinele transcripţionale PA, PB1, PB2 şi nucleoproteina NP cu care, împreună, alcătuieşte nucleocapsida, a cărei molecule sunt răsucite în spirală, după o simetrie helicoidală.

Nucleocapsida este anvelopată, având un înveliş pericapsidal (peplos) de natură glucolipidoproteică.

La suprafaţa anvelopei proemină aproximativ 500 de spiculi, de 10-14 nm lungime, dispersaţi radiar uniform. Aceştia sunt de două feluri alcătuind: **hemaglutinina (H)** şi **neuraminidaza (N)**, ambele de natură glicoproteică, dar având funcţii diferite. Spiculii care alcătuiesc hemaglutinina sunt mai numeroşi, raportul între aceştia şi cei care conţin neuraminidaza fiind de 4-5/1.

Hemaglutininele au proprietăţi hemaglutinante şi hemadsorbante asupra eritrocitelor mai multor specii de animale. Cu ajutorul hemaglutininelor virusul aderă la suprafaţa celulelor sensibile pe care urmează să le penetreze, iar cu ajutorul neuraminidazei se eliberează din celulele infectate. Între hemaglutininele diverselor suşe de virusuri gripale pot să existe importante diferenţe antigenice, pe baza cărora au fost identificate 15 subtipuri de antigene H (H1-H15), dintre care H1, H2, şi H3 sunt specifice omului iar restul (H4-H15) sunt considerate specifice animalelor. În cadrul virusului gripal A, unele subtipuri H pot fi prezente la mai multe specii de animale.

Neuraminidaza, tot de natură glicoproteică, prezintă o mai mică diversitate antigenică, fiind identificate până în prezent 9 subtipuri antigenice N.

Alte proteine ale învelişului viral sunt: glicoproteina NB, glicoproteina HEF, proteinele M1, M2, BM1 şi CM2 (4).

Pe baza naturii antigenice a nucleocapsidei (antigenul solubil S), identificabilă cu ajutorul RFC, VG au fost clasificate în 3 tipuri (genuri), notate cu A, B şi C. Între acestea nu există reacţii încrucişate.

În cadrul tipurilor se disting mai multe subtipuri, prin determinarea atât a antigenelor H cât şi a celor N.

În cadrul tipului (genului) A (*Influenzavirus A*) sunt incluse tulpini de origine umană, aviară, ecvină şi porcină care, ocazional, pot fi izolate şi de la alte specii de animale, cum sunt mamiferele acvatice.

În tipul B sunt incluse numai tulpini de origine umană, iar în tipul C sunt incluse tulpini patogene pentru om şi (rar) unele animale, în special porcul. Recent au fost izolate tulpini de tip B şi de la focă (6).

Cu ajutorul reacţiilor de inhibare a hemaglutinării şi de seroneutralizare, în cadrul tipului A aviar au fost identificate cel puţin 8 subtipuri.

Pentru o caracterizare completă a unei tulpini de VG se foloseşte un sistem de notare mai deosebit, utilizat numai la aceste virusuri, prin care se precizează: tipul antigenic, specia animalului de la care s-a izolat, locul izolării, numărul de înregistrare al tulpinii, anul izolării şi subtipul hemaglutininelor şi neuraminidazelor, ca în exemplul: A/turkey/Ontario/6118/68 (H8N4).

CULTIVAREA VIRUSURILOR GRIPALE

VG pot fi cultivate numai pe substraturi celulare vii.

Infectarea celulelor sensibile începe prin ataşarea ligandului viral (situat pe hemaglutinine, la virusurile A şi B) de receptorii celulari, după care virusul este endocitat de celulă, dezmembrat, copiat şi multiplicat.

Spre deosebire de alte virusuri ARN, care se multiplică exclusiv în citoplasma celulelor parazitate, VG cunosc şi o etapă de multiplicare intracelulară.

Virusurile gripale de origine aviară, suină şi umană se cultivă cu uşurinţă pe ouă embrionate de găină, dar cele de origine ecvină se cultivă mai greu, cel puţin la primele pasaje. Pentru cultivare se preferă inocularea pe cale intraalantoidiană şi intraamniotică. Declanşarea multiplicării virale se detectează prin evidenţierea prezenţei hemaglutininei în lichidele alanto-amniotice, cu ajutorul unei suspensii de eritrocite de găină, curcan, cobai, om ş.a., după 24-96 ore de la inoculare, identificarea virusului izolat urmând să se facă prin reacţia de inhibare a hemaglutinării cu seruri de referinţă.

Toate tulpinile de VG se pot cultiva şi pe culturi de celule (virusurile C mai greu), însă pe acestea multiplicarea este mai lentă decât pe oul embrionat. Se pretează acestui scop: culturile primare de rinichi de maimuţă sau liniile celulare MDSK, pe care produc efect citopatic, vizibil mai ales după primele pasaje.

REZISTENŢA VIRUSURILOR GRIPALE

VG au o rezistenţă moderată faţă de acţiunea agenţilor fizici nocivi.

Sunt distruse la temperatura de 56ºC în aproximativ 30 de minute. La temperaturile obişnuite ale mediului ambiant, în grajdurile contaminate rezistă până la 6-7 zile. În lichidele embrionare, la temperatura camerei, îşi pierd infectivitatea după 11 zile. La temperaturi scăzute pot fi conservate: 4 luni la 4ºC, până la 3 ani prin congelare şi peste 3 ani prin liofilizare. Expunerea la radiaţii gamma şi ultraviolete distruge VG destul de rapid.

VG manifestă o rezistenţă mai scăzută faţă de acţiunea agenţilor chimici. Citratul de sodiu, formaldehida, betapropiolactona, acizii, dezoxicolatul de sodiu, ionii de amoniu şi alţi agenţi chimici au efect virulicid asupra VG. De asemenea, toate substanţele dezinfectante obişnuite distrug VG în scurt timp.

19.1.2.. VARIAŢIA ANTIGENICĂ

Este bine cunoscut „cameleonismul" virusurilor gripale care, din timp în timp reuşesc să se sustragă acţiunii neutralizante a anticorpilor specifici, graţie modificărilor structurii lor antigenice, în special a antigenelor de suprafaţă H şi N. Se recunosc două mecanisme genetice prin care pot să apară subtipuri sau variante genetice noi, în mod natural, la VG:

a. Prin mutaţii genetice minore, mecanism denumit şi **antigenic drift,** pot să survină spontan modificări minore ale glicoproteinelor H şi N la virionii unui subtip care, apoi, urmare a faptului că astfel, aceştia vor putea evita mai bine acţiunea anticorpilor specifici, se vor selecta şi multiplica generând noi **variante,** responsabile de aşa numitele epidemii hibernale**.** Noile variante sunt rezultatul a cel puţin 2-3 mutaţii punctiforme la nivelul unor aminoacizi, sau de conformaţie spaţială a unor virusuri care au circulat într-o populaţie animală sau umană parţial imună. În felul acesta se reinstalează susceptibilitatea la infecţie şi boala poate să reapară cu noile variante (20).

Acest tip de mutaţie, observat la toate tipurile gripale, este responsabil pentru reapariţiile periodice a epidemiilor gripale.

b. Prin recombinări genetice, mecanism numit şi **antigenic shift** pot să survină modificări antigenice majore, care să conducă la apariţia de noi subtipuri, faţă de care o populaţie umană sau animală să se dovedească total nepregătită imunologic şi deci foarte receptivă. În acest fel apar marile epidemii de gripă care, la oameni, se succed la intervale de 30-40 de ani (4). La animale, aceste intervale sunt mai scurte (9).

Mecanismul producerii de noi subtipuri are la bază schimburi şi reasortări de fragmente ADN între două tulpini diferite de virusuri gripale. În acest fel se pot produce schimbări majore, rezultând subtipuri noi H-N, cu proprietăţi antigenice noi, capabile să evite în cursul infecţiilor acţiunea tuturor tipurilor de anticorpi existenţi la o populaţie de oameni sau animale şi care, practic nu vor întâmpina nici o rezistenţă specifică atunci când vor difuza într-o populaţie natural receptivă, de unde capacitatea lor de a produce adevărate pandemii (10, 20).

Posibilitatea apariţiei spontane, în natură, de noi subtipuri de virusuri gripale a fost dovedită de rezultatele unor cercetări experimentale, în laborator (1).

Respectând cele de mai sus, rezultă că o tulpină velogenă de VG poate fi rezultatul recombinării genomice dintre două tulpini lentogene, inclusiv în cazul când una dintre acestea este o tulpină vaccinală.

În afară de noile subtipuri survenite prin reasortări genice între două tulpini diferite (dublă reasortare), au fost identificate şi virusuri rezultate dintr-o triplă reasortare, conţinând segmente genice de origine umană, suină şi aviară (18).

La mamifere au fost identificate, până în prezent, un număr restrâns de subtipuri de virus gripal:

- H1N1, H2N2 şi H3N2 - la om
- H7N7 şi H3N8 - la cal
- H3N2 şi H1N1 - la porc

Se consideră că subtipurile H1, H2 şi H3, şi N1 şi N2, chiar dacă se pot găsi şi la unele animale, sunt specifice omului (4). În schimb, la păsări, au fost identificate un mare număr de combinaţii genomice, implicând aproape toate antigenele de suprafaţă H şi N, de unde rezultă ce rezervor uriaş reprezintă păsările, sub aspectul diversităţii substratului genetic, pentru apariţia prin reasortări genomice, a unor noi tipuri şi variante de virusuri gripale patogene, fie pentru păsări fie pentru mamifere.

După patogenitate, virusurile gripale izolate de la animale pot fi categorisite în: velogene (foarte virulente); mezogene (moderat patogene); lentogene (slab patogene).

19.1.3. CIRCUITE EPIDEMIOLOGICE PROBABILE

Foarte mult a fost discutat circuitul epidemio-epizootologic al virusurilor gripale în natură şi rolul animalelor ca rezervor de virus pentru gripa umană. Multă vreme dovezi nu au putut fi aduse, în nici un sens, din cauza transformărilor antigenice pe care le înregistrează VG. Pentru exemplificare, se poate cita situaţia creată în anul 1918 când, celebra pandemie de gripă umană, soldată cu 20.000.000 de victime mortale umane, a coincis în timp cu o epidemie de gripă porcină, în SUA, ceea ce i-a determinat pe unii să considere că sursa de infecţie pentru oameni au fost porcii, iar pe alţii că sursa de infecţie pentru porci ar fi fost oamenii, după cum nu a putut fi exclusă nici ipoteză că sursa de infecţie pentru ambele specii să fi fost o a treia specie, rămasă neidentificată.

Realitatea nu a putut fi elucidată timp de 70 de ani, deoarece singurele dovezi materiale rămase au fost serurile provenite de la persoane trecute prin infecţia gripală din 1918, care însă nu au putut fi comparate cu virusul gripal ce a produs pandemia, deoarece la acea dată încă nu fuseseră izolate virusuri gripale de la mamifere. Primul virus gripal a fost izolat de la animale, mai exact de la pasăre, în anul 1901(recunoscut ca atare numai în 1955). Următorul virus gripal a fost izolat de la porci, de către Shope, în 1931. De la oameni, primul virus gripal a fost izolat abia în anul 1934, de către Francis (4).

Tulpinile existente în laboratoare au suferit în timp importante modificări în structura antigenelor de suprafaţă, ceea ce le făcea inutilizabile în acest scop (9). Şi totuşi, dovezi privind identitatea antigenică a virusurilor gripale care au circulat în 1918 la oameni şi la porcine au fost aduse mai recent, cu ajutorul PCR, prin studiul comparativ al segmentelor genice ale virusului evidenţiat în ţesuturile (conservate) unui soldat mort în 1918 de gripă spaniolă, cu virusul porcin *avian-like*.

Analiza genetică a virusului descoperit în ţesuturile soldatului a demonstrat că în acel caz nu a fost vorba de un virus „reasortat", ci de un virus complet, *avian-like*. Ceea ce nu a putut stabili studiul a fost dacă acesta a apărut întâi la porc şi de la acesta s-a transmis la om sau viceversa (6).

Cele mai convingătoare dovezi că virusul porcin se poate transmite la om au fost aduse pentru prima dată în anul 1976, când, de la 4 persoane cu gripă (din care un caz mortal) din Fort Dix, statul New Jersey, a fost izolat un virus care a fost identificat simultan de către două laboratoare de referinţă ca fiind de tip porcin (Hsw1N1). În schimb, nu au apărut dovezi convingătoare nici până astăzi că virusurile gripale de la cai s-ar transmite la om.

Mecanismul probabil prin care apar tulpinile noi foarte virulente de virus gripal, generatoare de noi epidemii sau pandemii este acela al **reasortării genomice** între tulpini de VG de origine animală sau între tulpini de origine animală şi umană. Între acestea, potenţialul cel mai mare îl au virusurile de tip A de origine aviară.

Virusurile gripale au fost izolate de la un număr foarte mare de specii de păsări, dintre care mai frecvent de la raţe, gâşte, pescăruşi şi diverse alte specii de păsări acvatice şi migratoare, de la curci, fazani, prepeliţe, psitacide şi multe alte specii, mai ales sălbatice, însă destul de rar de la găina domestică (9).

Comparativ cu marele număr de specii de păsări găsite infectate, ca şi faţă de marele număr de combinaţii genice identificate sau considerate uzuale la păsări, numărul tulpinilor foarte patogene izolate de la păsări este, totuşi, surprinzător de mic. Astfel, s-a remarcat că, dintre toate subtipurile gripale aviare, numai cele care conţin H5 şi H7 au generat efectiv focare active de gripă gravă la păsări (de tip pestiform). Celelalte serotipuri produc la păsări numai infecţii asimptomatice sau slab exprimate clinic. Pe de altă parte, nu toate tipurile de VG de origine aviară care conţin H5 şi H7 sunt foarte virulente, ceea ce înseamnează că prezenţa H5 şi H7 apare ca o condiţie necesară dar nu şi suficientă pentru conferirea virulentei unei tulpini de origine aviară (15).

Sensul obişnuit al circulaţiei virusurilor gripale în natură include, de la debut, o populaţie

aviară, care are şi rolul de rezervor pentru toate subtipurile de virus gripal A aviar, iar la final o specie de mamifere, inclusiv omul.

În literatură există rapoarte care atestă şi posibilitatea transmiterii directe a VGA de la păsările acvatice migratoare, în special palmipede, la porc, cal, nurcă, mamifere acvatice şi chiar la om – unul dintre cele mai recente fiind, probabil, episodul din 1997 de la Hong Kong, cu H5N1, când 6 din 18 persoane infectate au murit – dar nu aceasta este regula, ci intervenţia unei a treia specii, de obicei porcul, în organismul căreia virusul suferă importante modificări (6).

Apariţia unor subtipuri sau variante noi este într-adevăr rară dar, după ce au apărut, acestea se menţin pe specia respectivă un timp îndelungat. Aşa de exemplu, la ecvine au fost identificate până acum numai două subtipuri, dintre care unul se pare că a şi dispărut din natură, iar la porcine, virusul clasic H1N1, responsabil de faimoasa pandemie din 1918 (şi despre care nu se poate nici astăzi afirma cu certitudine dacă a avut ca sursă porcii pentru epidemia umană sau oamenii pentru epidemia porcină) se mai poate izola şi în prezent atât în America cât şi în Europa. Subtipul H3N2 se izolează, de asemenea, atât de la oameni cât şi de la porcine, în Europa (inclusiv în ţara noastră, a fost izolat de la un copil).

Cu toate acestea, teoria transmiterii directe a gripei la oameni, acceptată în cazul sursei reprezentată de porcine, este contestată de unii sau cel puţin pusă la îndoială de alţii, în cazul sursei de infecţie reprezentată de păsări, pe motivul că omul nu dispune de receptori celulari specifici pentru virusurile de origine aviară. Şi totuşi, observaţiile epidemiologice şi virusologice au atestat în mod cert legătura dintre prezenţa infecţiei la păsări şi la om. Explicaţia a fost dată prin existenţa în lanţul epidemiologic a unei a treia verigi, respectiv a unei gazde intermediare, în acest caz reprezentată de porc, care are receptori atât pentru virusurile gripale aviare cât şi pentru cele umane, ceea ce i-ar putea permite să joace un rol de „reactor", în care să aibă loc reasortările genomice între cele două categorii de virusuri, cu apariţia prin schimb de segmente genomice a unor noi subtipuri de virus (6). Teoria, foarte plauzibilă, a fost susţinută la timpul său, în ţara noastră, de Prof. Ciufecu (3).

Indiferent de ipoteza acceptată, toţi epidemiologii sunt de acord că gripa este zoonoză, chiar dacă asupra modului de realizare a circuitelor epidemiologice în natură se mai poartă discuţii.

Tot ca o constatare sigură trebuie indexată şi observaţia importantă că **o epidemie gravă de gripă nu se transmite de la o specie de păsări la o specie de mamifere, generând tot o epidemie gravă de gripă, şi nici în sens invers**, fără ca virusul să fi suferit modificări structurale importante. Mai mare este probabilitatea ca epidemiile grave la animale şi om să survină ca urmare a infecţiilor cu virusuri provenite din infecţii uşoare sau chiar inaparente ale altor mamifere şi, mai ales păsări, recombinate cu alte virusuri (inclusiv cu tulpini vaccinale atenuate).

Istoria epidemiologiei cunoaşte numai câteva epidemii grave la om şi câteva la animale dar, cu excepţia pandemiei din1918 (însă şi asupra acesteia planează unele incertitudini), trebuie remarcat că niciodată marile epidemii umane nu au coexistat în timp şi spaţiu cu mari epidemii la animale. Au fost însă aduse suficiente dovezi că, în cursul unor epidemii umane, au fost depistate şi epidemii mai discrete la unele specii de animale din zonă, şi invers.

Se poate conchide în final că, deşi fiecare subtip de virus gripal are o anumită specificitate de specie, subtipul rezultat prin reasortarea genomică a două variante provenite de la aceeaşi specie sau de la două specii de animale diferite ar putea să nu aibă afinitate pentru nici una din speciile de la care provin şi pentru care aveau afinitate, ci pentru o cu totul altă specie. Această ipoteză, creditată ca foarte probabilă, ar explica dificultăţile întâmpinate de epidemiologi în încercările lor de descifrare a originii şi evoluţiei epidemiilor de gripă la om şi animale.

19.1.4. **INFLUENŢA ECVINĂ**

(Influenza Equi – lat.; *Equine Influenza* – engl.; *Pferdeinfluenza* – germ.; *Grippe Equine* – fr.*)*

Influenţa ecvină (IE) sin. **gripa calului** este o orthomixoviroză specifică solipedelor, cu mare contagiozitate, caracterizată clinic în principal prin evoluţie acută şi febrilă, cu tulburări respiratorii şi evoluţie clinică mai mult sau mai puţin severă, dependent de receptivitatea solipedelor din teritoriu şi de virulenţa tulpinii infectante.

Istoric şi răspândire

Apariţia şi evoluţia unor epidemii virale la solipede au fost semnalate şi descrise de foarte multă vreme, sub diferite denumiri, în diferite părţi ale lumii, între care menţionăm: **Catarul contagios al căilor respiratorii ale calului, Tusea de Hoppegartener, Pleuropneumonia contagioasă a cailor, Rinopneumonia ecvină Influenţa ecvină** şi altele, oarecum asemănătoare clinic, dar având etiologii diferite.

Aceste informaţii trebuie privite însă cu discernământ, dat fiind că, în lipsa unor date certe privind natura agenţilor etiologici, confuziile de diagnostic ne apar astăzi nu numai ca posibile, ci chiar probabile, având în vedere că primul virus gripal a fost izolat de la cal şi caracterizat, abia în anul1956, în Cehoslovacia, de către **Sovinova şi col**., în cursul unei epidemii ecvine foarte grave şi de mare extindere geografică.

Pare deci raţional ca, în descrierea istoricului acestei boli, ca şi a dinamicii epidemiilor de IE din trecut, să fie luate în considerare ca certe numai datele apărute în literatură după anul 1956, care au permis delimitarea IE de toate celelalte boli sau sindroame respiratorii.

Această primă tulpină de virus gripal, izolată şi identificată ca atare în Cehoslovacia (care se extinsese şi la noi) a fost denumită A/equine/Prague/1/56 sau A1 equine. Ulterior a fost identificată şi pe teritoriul multor altor ţări din Europa şi SUA timp de mai mulţi ani la rând, dar nu a mai fost izolată în ultimii 25 de ani, de unde supoziţia că ar fi unul din foarte puţinele virusuri patogene pentru animale care ar fi dispărut din natură (ea se mai găseşte în stare conservată în laboratoarele de referinţă, alături de serurile omoloage).

În schimb, în anul 1963, **Waddel şi col**. au izolat în Florida (SUA), de la cai importaţi din Argentina, un alt virus gripal, întrucâtva diferit de tipul ecvin A1, care a fost denumit A/equine/Miami/1/63 sau A2 equine. De atunci şi până în prezent acest virus a fost mereu izolat din epidemii sau mici focare endemice, în toată lumea, cu excepţia Australiei, Noii Zeelande şi Islandei. Cele două tipuri de virus gripal ecvin au fost redenumite, conform nomenclaturii actuale, adoptată de ICTV ca subtipurile (13):

- Influenţa A/equine –1(H7N7) şi respectiv
- Influenţa A/equine –2(H3N8)

Această a doua mare epidemie de IE, cu tipul A2, identificată iniţial în SUA în 1963, a trecut apoi în Canada şi apoi în ţările europene vestice, de unde s-a extins spre est, cuprinzând la sfârşitul anului 1968 şi începutul anului1969 şi ţara noastră.

S-a crezut iniţial că această maladie cunoaşte o dinamică exclusiv epidemică sau pandemică, datorată imunităţii solide pe care o conferă solipedelor trecute prin boală pentru o lungă perioadă de timp, din care cauză apariţia sa cunoaşte o anumită periodicitate, cu posibile reapariţii, sub formă de valuri epidemice succedate la 10-12 ani. Cercetările ulterioare au arătat însă că IE poate evolua şi între aceste valuri epidemice, sub formă de focare endemice, în care virusul poate fi izolat de la tineret, care nu a trecut prin epidemia anterioară.

În ţara noastră, studii privind IE au fost făcute de **Duca, Mardari, Popovici şi col.** citaţi de Vasiu (14).

Importanţă economică

IE este foarte importantă din punct de vedere economic, deşi mortalitatea este foarte scăzută, nedepăşind în mod obişnuit 1-4%, dar şi aceasta datorită nu atât acţiunii primare a virusului, cât mai ales complicaţiilor care pot să apară, în special la mânjii de 2-6 luni. Au fost citate însă în literatură şi situaţii în care mortalitatea a fost de 20 –35% (11).

Evoluţia bolii este de regulă de scurtă durată, dar pe durata a câteva săptămâni caii infectaţi devin indisponobili pentru muncă, antrenament, competiţii sportive, în multe cazuri impunându-se şi tratamente costisitoare.

Instituirea carantinei atrage după sine, pe lângă unele inconveniente sau disfuncţii, şi unele pierderi sau cheltuieli neprevăzute.

Transmiterea virusurilor gripale ecvine la om este rareori incriminată. Chiar şi atunci când s-ar produce o asemenea transmitere, aceasta nu se face direct, de la calul bolnav la omul sănătos, cu tulpina ecvină care tocmai produce o epidemie ecvină gravă, ci ca urmare a unor modificări antigenice minore (drift) sau majore (shift), în ultimul caz traseul fiind pasăre-cal-om, rolul calului fiind acela de „reactor”, la fel ca al porcului (4).

Etiologie

IE a fost produsă în trecut de subtipul ***Influenza A/equine-1*** **(H7N7)**, cu denumirea veche de **A/equine/Prague/1/56**, care nu se mai izolează astăzi de la cai, şi este produs în prezent, în diverse colţuri ale lumii, de subtipul ***Influenza A/equine-2*** **(H3N8)** cu vechea denumire **de**

A/equine/Miami/1/63, cunoscute şi sub denumirile prescurtate de **H7N7** şi **H3N8** sau de **virusurile gripale ecvine A1** şi respectiv **A2.**

În cadrul subtipului A2 pot să apară, în decursul evoluţiei unei epidemii de gripă ecvină unele modificări genetice minore (mutaţii genice punctuale), datorită cărora noua variantă creată poate să se sustragă, cel puţin parţial, acţiunii specifice a anticorpilor unor animale care au suferit în ultima vreme (luni, ani) infecţii cu tulpina de virus gripal originară.

Între diferitele subtipuri, variante şi chiar tulpini de virusuri gripale ecvine pot exista diferenţe de patogenitate, uneori importante.

Modificările antigenice minore, care se traduc prin modificări ale structurii proteinelor de suprafaţă ale virusului, se produc continuu în natură, din care cauză, la un anumit moment, în diverse zone geografice pot să evolueze simultan infecţii cu tulpini întru câtva diferite antigenic, de virusurile gripale ecvine ale subtipului ecvin A2, ceea ce explică menţinerea susceptibilităţii (chiar dacă numai parţială) a efectivelor de cai, faţă de virusurile gripale, observată în unele situaţii (11).

Caractere epidemiologice

La infecţia naturală sunt receptive numai solipedele, indiferent de vârstă, rasă sau sex, dar evoluţia bolii este, de cele mai multe ori, mai gravă la tineretul în vârstă de până la 2 ani.

Sursele de infecţie primare sunt reprezentate de animalele bolnave, convalescente sau trecute prin boală, care mai elimină timp de câteva luni virusul prin toate secreţiile şi excreţiile, ceea ce face ca boala să se transmită cu multă uşurinţă prin contact direct. Transmiterea prin intermediul surselor secundare (furaje, apă, obiecte contaminate) a fost semnalată de asemenea, dar acestea nu constituie modalităţi obişnuite de transmitere ale bolii, dată fiind rezistenţa scăzută a virusului în mediul ambiant.

Pătrunderea virusului în organism se realizează obişnuit pe cale respiratorie dar se poate produce şi pe cale digestivă sau transcutanată, prin intermediul artropodelor hematofage.

IE se caracterizează printr-o contagiozitate deosebit de mare, având în mod obişnuit o evoluţie de tip epidemic sau chiar pandemic. În decurs de numai câteva săptămâni, IE se poate extinde cuprinzând toate sau aproape toate solipedele de pe un teritoriu ca cel al ţării noastre. Difuzarea de la un efectiv la altul de solipede poate fi întârziată uneori de anumiţi factori: distanţe mari, căi de acces puţin accesibile, anumiţi factori economici, sezonul cald, existenţa unor anticorpi reziduali după o altă epidemie, virulenţa scăzută a tulpinii de virus etc., dar difuzarea în cadrul unui efectiv infectat se face cu mare viteză, astfel că în decurs de numai câteva zile practic toate animalele cohabitante (95-100%) pot deveni infectate, majoritatea lor exprimând şi clinic boala, prin simptome mai mult sau mai puţin intens exprimate. De obicei, incidenţa îmbolnăvirilor, într-un efectiv mai mare de cai, atinge un prag maxim după o săptămână, ultimele cazuri înregistrându-se după 21-28 zile (11).

Trecerea prin boală este urmată de o imunitate solidă şi de lungă durată - în medie 10-12 ani - ceea ce asigură o periodicitate a revenirii epidemiilor de IE la intervale cel puţin la fel de mari dar de regulă mai îndelungate. În ţara noastră, după marea epidemie din 1968 a urmat o alta, în 1979-1980, după care a îmbrăcat o alură endemică. O nouă veritabilă epidemie de gripă ecvină va mai putea apărea numai dacă, şi numai după ce un nou subtip de virus va apărea, prin „antigenic shift", respectiv o nouă tulpină, suficient de mult diferită antigenic de subtipul ecvin A2, pentru a putea eluda imunitatea specifică conferită populaţiilor de solipede infectate cu A2. În intervalele dintre două valuri epidemice, virusul se poate menţine o vreme, într-un teritoriu, sub formă de mici endemii la tineretul cabalin născut după stingerea ultimei epidemii, imprimând mersului în continuare a epidemiei un caracter atipic.

Sezoanele umede şi reci, în special toamna, predispun la îmbolnăvirea cu virusul IE în mai mare măsură decât alte sezoane, dar IE poate să apară şi să se manifeste în orice sezon.

Tabloul clinic

Manifestările clinice ale IE observate şi în cursul ultimelor două valuri epidemice din Europa nu sunt diferite, dar diferă în unele privinţe de descrierile făcute bolii înainte de anul

1956, când etiologia bolii nu fusese încă elucidată şi când acele diferenţe s-au putut datora confuziilor de diagnostic cu alte boli, asemănătoare clinic. Pentru acest motiv, în descrierea de faţă vor fi omise acele diferenţe.

Perioada de incubaţie în IE este de 1-10 zile, cu o medie de 4-6 zile.

Primele simptome sunt starea de abatere, oboseala şi reducerea apetitului. Concomitent, temperatura corpului creşte la 40-41ºC sau chiar la 41,5ºC, menţinându-se ridicată pe parcursul a 24-48 ore, dar în unele epidemii, febricitările au durat 10-14 zile. În timp ce sunt febrile animalele prezintă inapetenţă, prostraţie, adinamie, tahipnee, tahicardie, uneori frisoane şi o tuse la început uscată, apoi grasă şi dureroasă, care poate persista 1-3 săptămâni, ca urmare a catarului căilor respiratorii. Tot din această cauză apare jetajul seromucos, apoi mucopurulent însoţit de jenă în respiraţie. Nu se produce o inflamaţie remarcabilă a limfonodurilor submandibulare, dar acestea se dovedesc a fi dureroase la palpare (11). Mucoasa conjunctivală şi nazală sunt congestionate, iar mai târziu inflamate, cu secreţii seromucoase sau mucopurulente. Mai rar se pot observa tremurături musculare, mai ales în regiunea grebănului, precum şi edemul pleoapelor şi buzelor.

În timpul bolii nu apar modificări hematologice sau biochimice caracteristice, dar cel puţin în unele cazuri, leucocitoză şi creşterea VSH-ului se poate constata.

Dacă sunt lăsate în repaus, marea majoritate a animalelor se vindecă complet, în decurs de 1-2 săptămâni, în absenţa oricărui tratament, deşi, o tuse uşoară poate să persiste încă câteva săptămâni.

În unele cazuri, dacă animalele nu sunt scutite de eforturi sau sunt întreţinute în condiţii neigienice, se poate ajunge la complicaţii bacteriene cu producerea de traheobronşite sau bronhopneumonii cronice, cu simptomatologia caracteristică acestora. Un element important de diagnostic diferenţial clinic este acela că IE nu este în mod curent o boală abortigenă (9).

Modificări morfopatologice

În rarele cazuri letale de IE, sau la caii sacrificaţi în timpul formei acute de boală, se pot găsi la autopsie: catarul căilor respiratorii, pleurită şi pneumonie interstiţială, limfadenită regională, edem al ţesutului subcutan, epanşamente în cavităţile seroase, hemoragii pe mucoase şi seroase, miocardită interstiţială.

În formele complicate prin infecţii secundare pot să se instaleze şi leziuni inflamatorii caracteristice florei bacteriene supraadăugate.

Diagnostic

De cele mai multe ori, diagnosticul IE nu comportă dificultăţi, simptomele şi caracterele epidemiologice ale bolii fiind concludente, mai ales dacă se cunoaşte că în zonă evoluează IE. Mai dificil este dacă diagnosticul trebuie pus la primul sau primele focare din zonă şi, mai ales la debutul bolii, când încă nu s-au acumulat suficiente date definitorii.

Principalele boli care trebuie avute în vedere la ***diagnosticul diferenţial*** sunt: *rinopneumonia ecvină, arterita ecvină, pleuropneumonia contagioasă a calului, adenovirozele ecvine,* dar şi *gurma* şi *bronhopneumonia mânjilor.*

Principalele elemente distinctive ale IE faţă de alte afecţiuni respiratorii ale solipedelor, în formele de evoluţie tipică sunt: caracterul exploziv cu morbiditate foarte ridicată, evoluţia acută şi febrilă 6-7 zile (cu posibilitatea persistenţei tusei 3-4 săptămâni), uşor jetaj nazal (doar seros) şi uşoară limfonodită cranială neabcedantă, dar de regulă fără conjunctivită şi fără tulburări respiratorii, cu excepţia tusei, care este la început puternică şi uscată dar în final putând să devină grasă.

Nu trebuie pierdut din vedere însă că IE poate să evolueze uneori, în acelaşi efectiv, simultan cu alte afecţiuni respiratorii ale solipedelor, ceea ce complică sarcina diagnosticianului.

În astfel de situaţii, ca şi în toate cazurile când diagnosticul se cere a fi stabilit cu certitudine la începutul unei epidemii, este strict necesar să se apeleze la diagnosticul de laborator.

Acesta constă, în principiu, din izolarea şi identificarea virusului din secreţii nazale sau din lavaje nazofaringiene recoltate de la animale bolnave. De la cadavre se vor recolta fragmente de pulmon. Cel mai bine, izolarea virusului IE se poate face pe ouă embrionate de găină, în a10-a zi de incubaţie. Inocularea se face

intraalantoidean sau intraamniotic, apoi incubarea continuă încă 3-4 zile, la 35-37ºC, după care sunt depuse peste noapte la frigider. Concomitent se pot face însămânţări şi pe culturi celulare de fibroblaste de găină sau pe linii celulare de rinichi de câine.

Prezenţa şi replicarea virusului în lichidele embrionare sau în culturile celulare, pot fi demonstrate cel mai bine prin evidenţierea proprietăţii de hemaglutinabilitate, dobândită de acestea, cu ajutorul reacţiei Hirst.

În cazul culturilor celulare, în locul hemaglutinării se poate folosi hemadsorbţia, în ambele cazuri fiind preferate eritrocitele de pui sau cobai.

Identitatea agentului viral replicat se stabileşte prin reacţia de inhibare a hemaglutinării, cu seruri de referinţă (A1 şi A2).

Evidenţierea virusului IE poate fi făcută şi direct, în materialul patologic, cu seruri specifice, prin imunofluorescenţă şi ELISA sau, mai nou, prin PCR.

Diagnosticul retrospectiv este posibil dacă se lucrează pe probe de seruri perechi. Pentru aceasta se recoltează, de la aceiaşi indivizi, câte două probe de sânge: una la debutul bolii şi alta după 2-3 săptămâni. Serurile se inactivează termic şi chimic pentru distrugerea inhibitorilor nespecifici, după care sunt examinate fie prin testul de inhibare a hemaglutinării fie prin testul de hemoliză radială, tehnicile de executare a acestora fiind oferite în Manualul de standarde al OIE (15). Diagnosticul de IE se confirmă dacă în intervalul de 2-3 săptămâni titrurile IHA au crescut de 3-4 ori.

În afară de aceste două teste serologice standardizate au mai fost utilizate, cu mai mult sau mai puţin succes: reacţia de fixare a complementului, imunodifuzia radială, sero-neutralizarea şi diverse teste imuno-enzimatice.

Prognostic

Prognosticul medical este favorabil în cazurile necomplicate şi grav în cele complicate. Prognosticul economic este însă în toate cazurile grav.

Tratament

Animalele bolnave se lasă în repaus 1-2 săptămâni, în care timp sunt scutite de efort, sunt ţinute în adăposturi curate, bine aerisite şi li se administrează furaje moi, de bună calitate. În acest interval trebuie supravegheate zilnic, clinic şi prin termometrare, în vederea instituirii la timp a tratamentului medicamentos, acolo unde este cazul.

Nu există un tratament specific în IE. Seroprotecţia şi seroterapia sunt posibile, dar sunt ineficiente economic. Nici unele substanţe cu acţiune antivirală, ca Amantandina şi Rimantadina, recomandate în gripa umană, nu şi-au dovedit eficienţa medicală şi economică, în cazul IE.

În consecinţă, pentru evitarea unor cheltuieli nejustificate prin rezultate, cea mai eficientă atitudine este aceea de supraveghere atentă zilnică a efectivului şi de instituire a tratamentului numai la animalele care după 4-5 zile de boală continuă să fie febrile şi prezintă jetaj mucopurulent şi/sau simptome de pneumonie, ceea ce indică instalarea complicaţiilor. Cum natura florei bacteriene implicate nu este cunoscută şi previzibilă, de regulă fiind diferită chiar de la individ la individ, se vor utiliza antibiotice cu spectru larg, sulfamide sau alte chimioterapice care sunt cunoscute că sunt în general active faţă de germenii oportunişti care populează în mod obişnuit căile respiratorii ale calului. Astăzi există un evantai foarte larg de asemenea farmaconi, între care mai mult utilizate sau recunoscute au fost: procainpenicilina, gentamicina, sulfamidele potenţate, ceftiofurul şi altele (respectiv produsele comerciale pe bază de acestea), în dozele uzuale pentru cal.

În cazurile foarte grave se poate apela şi la cardiotonice, expectorante, vitamina C sau substanţe antiinflamatoare nesteroidale, dar este recomandabil să se evite corticosteroizii şi substanţele antitusive, deoarece primele facilitează infecţiile bacteriene iar ultimele suprimă un foarte util mecanism natural de protecţie (11).

Profilaxie şi combatere

Prevenirea apariţiei bolii se face prin măsuri generale şi specifice. În intervalele dintre două valuri epidemice accentul se pune pe evitarea introducerii în ţară (indiferent de scop) a unor solipede care provin dintr-o zonă în care a evoluat IE în ultima vreme. Chiar dacă sunt însoţite de un certificat care să ateste că provin dintr-o zonă liberă de IE în ultimele 3-4 luni, acestea tot ar trebui ţinute în carantină profilactică timp de 30 de zile, lucru foarte greu de realizat în cazul competiţiilor sportive, sau a spectacolelor realizate cu solipede. Conform OIE (16), autorităţile hipice sunt îndreptăţite să solicite ca acestea să fie vaccinate contra IE, în ţara de origine.

Asigurarea unor condiţii de igienă şi alimentaţie cât mai apropiate de cele optime, cu evitarea factorilor favorizanţi, în special cei meteoclimatici şi de microclimat, reduce considerabil sensibilitatea solipedelor faţă de IE.

Pentru localizarea focarelor, în cazul unei epidemii evolutive din ţară, trebuie evitat contactul dintre efectivul indemn şi alte solipede, bolnave, convalescente sau cu situaţie necunoscută. Dar, aşa cum s-a văzut, IE se poate transmite nu numai prin contact direct, ci şi prin intermediul unor vectori pasivi greu controlabili. Din această cauză, IE este greu de prevenit numai prin măsuri generale, boala apărând uneori fără posibilitatea identificării sursei şi căii de infecţie. Din acest motiv, în multe ţări, profilaxia IE se face printr-un complex de măsuri, generale şi specifice. Pentru profilaxia specifică se folosesc numai vaccinuri inactivate, care conţin ambele subtipuri (A1+ A2). Au fost date în uz şi vaccinuri subunitare, dar pornind tot de la cele două subtipuri. Multe firme asociază antigenele inactivate IE sau subunităţile acestora, cu alte antigene inactivate, ca herpesvirusul ecvin 1, reovirusul ecvin 1 şi 3, anatoxina tetanică. Asemenea vaccinuri, monovalente sau polivalente, adjuvantate cu hidroxid de aluminiu sau uleiuri minerale sau vegetale, pot să confere o bună imunitate, care la animalele adulte durează cel puţin un an, dacă sunt administrate în două reprize, la interval de 1-2 luni. La tineret, durata imunităţii este mai scurtă. S-a constatat că, pe câtă vreme subtipul H7N7 oferă o buna protecţie faţă de toate tulpinile din teren omoloage, antigenul H3N8 din vaccin nu oferă protecţie faţă de toate tulpinile din teren, din cauza uşurinţei cu care se produc la acest subtip mutaţiile („antigenic drift”).

În cazul apariţiei bolii, după ce se informează autoritatea veterinară tutelară, se iau imediat măsuri de carantină care să prevină difuzarea bolii către alte efective şi de asigurare a condiţiilor de igienă şi alimentaţie corespunzătoare, la tot efectivul. Toţi caii vor fi examinaţi zilnic clinic şi prin termometrie. Caii găsiţi bolnavi clinic sau numai febrili, vor fi ţinuţi în continuare sub observaţie clinică şi, dacă în următoarele 4-5 zile nu apar semne de redresare clinică, vor fi supuşi tratamentului simptomatic şi antiinfecţios. Pe toată durata bolii, caii febrili sau cu semne clinice vor fi scutiţi de efort. În funcţie de gravitatea evoluţiei la fiecare individ caii vor putea fi supuşi din nou la efort, treptat, după 2-3 săptămâni de la vindecare.

IE este înscrisă în lista B a OIE iar conform legislaţiei noastre este considerată o boală carantinabilă de gradul III. În jurul focarului, pe o rază de 10-15 km se vor face examene de depistare, la toate solipedele, cu scopul depistării precoce a unor noi focare.

Dacă boala apare în timpul transportului, caii vor fi returnaţi către locul de expediţie, făcându-se dezinfecţia mijloacelor de transport, iar dacă apare la cai de tracţiune, aceştia vor fi carantinaţi în localitatea în care au fost depistaţi.

Boala se consideră stinsă şi carantina se poate ridica după o lună de la ultimul caz clinic şi de la data dezinfecţiei finale.

19.1.5. INFLUENŢA PORCULUI

(Influenza Suis – lat.; *Swine Influenza* – engl.; *Schweineinfluenza* – germ.*)*

Influenţa porcului (IP) este o viroză respiratorie acută a porcilor de toate vârstele, caracterizată prin febră, alterarea stării generale, tuse şi dispnee, terminată de obicei prin vindecarea completă în răstimp de câteva zile.

Istoric, răspândire şi importanţă

În anul 1918 a fost observată şi descrisă pentru prima dată la porci, în SUA, o boală respiratorie care în scurt timp a afectat milioane de porci. Faptul că această epidemie a porcilor a coincis în timp cu cea mai mare epidemie de gripă umană, cunoscută în istorie, care a făcut peste 20.000.000 de victime umane soldate cu decese, cu care avea de altfel şi unele asemănări clinice, l-a determinat pe **Koen** să creadă că sursa de infecţie pentru porci au fost oamenii, iar pe alţii că sursa de infecţie pentru oameni au fost porcii, fără ca lucrurile să se fi putut tranşa într-un fel sau altul, prin cercetări de laborator. Presupunerile lui **Koen** au fost confirmate parţial de **Shope** care, în 1930-1931 a izolat pentru prima dată agentul etiologic al bolii de la porci (care a fost şi primul virus gripal izolat, în general), dovedind apoi că acesta este într-adevăr un virus gripal înrudit cu virusul gripei umane A, izolat ulterior (1934) de **Francis** (4). Demonstrarea retroactivă a unei interrelaţii epidemio-epizootologice dintre gripa umană şi cea porcină din 1918 nu a mai fost posibilă multă vreme din cauză că virusul care a produs marea epidemie din 1918 nu fusese izolat. Mai recent, compararea virusului care a generat pandemia din 1918 cu tulpina virală porcină a devenit posibilă cu ajutorul RT-PCR, existând probe de pulmon conservate, provenite de la persoane decedate din cauza marelui flagel din 1918, numit şi **gripa spaniolă**. Analiza secvenţelor nucleotidice a celor două virusuri a demonstrat identitatea genei NP (4).

După 1980, numărul semnalărilor de IP în Europa a mai crescut dar virusul izolat din acestea, de cele mai multe ori nu era cel clasic, suin (H1N1) ci unul (H1N1) de origine aviară, care tindea să substitue tipul clasic. În plus, au fost notate mai multe semnalări de IP cu tulpini H3N2, subtip comun cu cel întâlnit în gripa umană.

Heinen (6) consideră că IP este una dintre bolile cu cea mai mare prevalenţă în toată lumea. După datele furnizate de autorul citat, prevalenţa infecţiei (calculată pe baza examenelor serologice la porcii graşi) cu H1N1 şi H3N2 a fost în intervalul 1990-1996 de 92% respectiv 57% în Belgia, 73% şi respectiv 62% în Spania, 55%, respectiv 51% în Germania şi 60%, respectiv 30% în Olanda.

După **Loeffen**, citat de Heinen (6), IP trebuie considerată responsabilă pentru mai mult de 50% din izbucnirile endemice de boli respiratorii acute din Olanda, în intervalul 1996-2000.

Importanţa economică este destul de mare, deoarece în cursul epidemiei aproape toţi porcii înregistrează o stagnare sau un regres în sporul în greutate. Într-un număr de cazuri, care fac complicaţii bacteriene, pierderile sunt mai mari din cauza costului tratamentelor, a rămânerilor în urmă cu dezvoltarea şi a mortalităţii. La acestea se adaugă şi o reducere a performanţelor reproductive (7).

IP prezintă însă un mare interes ştiinţific şi pentru epidemiologi, deoarece porcul dispune de receptori celulari atât pentru virusurile de origine porcină, cât şi pentru virusurile de origine umană şi aviară, putând să joace un rol aparte în lanţul epidemiologic al gripei umane, ca sediu al întâlnirii unor tulpini virale de origini diferite şi al reasortărilor genomice, generatoare de noi virusuri patogene.

Etiologie

Virusul influenţei porcului (VIP) are toate caracterele generale, morfologice şi biologice, comune fam. *Influenzaviridae* şi genului (tipului) *Influezavirus A*, prezentate anterior.

De la porc, cu rare excepţii, tulpinile de VIP izolate aparţin fie subtipului H1N1, în variantă „clasică" sau a celui de origine aviară „avian-like", fie subtipului H3N2, comun cu cel de origine umană. Cele două variante ale subtipului H1N1 produc imunitate încrucişată parţială, având o structură antigenică de suprafaţă comună, cu unele mici diferenţe (6).

Reasortările genomice survenite între tulpini de virusuri gripale de origine umană şi cele de origine animală (cel mai adesea fiind incriminate cele de origine porcină) se crede că stau la baza apariţiei unor noi tulpini de virus, capabile să producă importante pandemii.

Cu o frecvenţă mult mai mică, de la porc au fost izolate şi alte subtipuri de virusuri gripale: H1N2 în Japonia, H3N1, H1N2 în Marea Britanie, H4N6 în Ontario, dar fără putere de propagare în populaţia de porcine (12, 18).

Cu totul sporadic au fost semnalate la porc şi infecţii cu tipul C sau numai anticorpi faţă de antigene de tip B sau C, dar fără a li se fi putut preciza semnificaţia.

Iniţial, în 1930-1931, când Shope a izolat pentru prima dată un virus gripal de la porci bolnavi de „influenţă", în etiologia bolii a fost incriminată, alături de virus, o bacterie numită *Haemophilus suis*, datorită constanţei cu care se izola ca asociată bolii, dar şi a faptului că, experimental, nu putea fi reprodusă numai cu virus o boală aidoma cu cea naturală, decât la indivizii la care se inoculau ambii germeni: virusul gripal şi bacteria. Infecţia cu virus, fără bacterie, inducea o boală benignă, numită „boala de filtrat". Ulterior s-a constatat că această asociere nu este deloc obligatorie (de altfel, cu timpul, frecvenţa izolării lui *Haemophilus suis* a scăzut, până la dispariţie). În schimb, s-a constatat că, pe fondul creat de infecţia cu VIP, se pot grefa şi alte bacterii, ca *H. parasuis, A. pleuropneumoniae, Pasteurella multocida*, streptococi şi diverşi alţi germeni oportunişti, care complică şi agravează evoluţia bolii, sporind pierderile.

Cel mai sensibil la infecţia cu VIP este şoarecele alb care, inoculat pe cale respiratorie face o boală adesea mortală.

Caractere epidemiologice

La infecţia naturală sunt receptivi porcii de toate vârstele şi de toate rasele.

Transmiterea directă porc → om este posibilă şi se înregistrează, dar rar. De regulă, transmiterea unui virus gripal de la porc la om este precedată de unele transformări genetice pe care virusul le suferă în organismul porcului. Odată depăşită bariera de specie, virusul gripal se va putea apoi transmite orizontal cu uşurinţă intraspecific, cel mai adesea pe cale respiratorie, prin inhalarea aerului încărcat cu picăturile Pflüge. În mod obişnuit, sursa de infecţie pentru porc este tot porcul, dar în anumite condiţii poate fi reprezentată de păsări sau de om (6). În mod deosebit se invocă, ca sursă de infecţie şi rezervor de virus, atât pentru porc, cât şi pentru om, păsările sălbatice, între care mai frecvent au fost incriminate păsările de apă şi migratoare, mai puţin cele domestice. De notat că toate variantele de virusuri gripale umane circulă şi la porc.

Concepţia epidemiologică creditată de cei mai mulţi epidemiologi în zilele noastre este aceea care atribuie porcului un rol intermediar, între om şi păsări, respectiv de creuzetul în care iau naştere noi tulpini pandemice, prin reasortarea genomică dintre virusurile umane şi aviare, porcul având receptori pentru ambele virusuri (6).

Până astăzi nu s-a putut dovedi modul de conservare a virusului IP în intervalele interepidemice, dat fiind faptul că la porcii trecuţi prin boală virusul mai este prezent în secreţii cel mult 2-3 luni.

Shope a elaborat în 1943 o ipoteză interesantă, conform căreia virusul s-ar menţine în helminţii pulmonari ai porcilor şi în râme, dar ipoteza nu a putut fi nici confirmată nici infirmată. Cert este că IP apare anual în anumite zone, mai ales din SUA, aproape simultan în numeroase ferme, având un pronunţat caracter sezonier, care nu poate fi explicat numai prin mişcări de animale şi contagiu direct. Nici ipoteza purtătorilor de virus de lungă durată în „zone ascunse" ale corpului nu a putut fi confirmată. Apare ca verosimilă posibilitatea trenării infecţiei într-un efectiv prin transmitere de la o structură de vârstă la alta sau, dacă este vorba de efective mari, cu circuit deschis, virusul se menţine fie prin infecţia animalelor nou introduse, fie că tocmai acestea sunt cele care reintroduc din când în când (6) virusul în efectiv.

Apariţia IP se poate înregistra în tot cursul anului, dar coincide de regulă cu venirea toamnei, cu frig, umezeală şi fluctuaţii mari de temperatură noapte-zi, şi continuă până primăvara (6). În adăposturile reci, umede, cu pardoseala de ciment, în care circulă curenţi de aer rece şi sunt supraaglomerate, boala apare prima dată. La început se infectează numai animalele cu rezistenţă foarte scăzută dar în curând vor fi cuprinse şi celelalte animale. Boala clinică o fac însă numai 25-30% din animale (6). Dacă în toamna următoare boala reapare, se vor îmbolnăvi mai ales purceii de 2-4 luni, purceii mai mici fiind protejaţi colostral.

Există o **formă endemică** de IP - cea obişnuită - cu contagiozitate mare în interiorul focarului dar cu tendinţă redusă de difuzare în afară, şi o **formă epidemică**, cu mult mai rară.

Apariţia IP ca urmare a transmiterii la distanţă, prin intermediul surselor secundare, a vântului în mod special, a fost dovedită ca posibilă, dar trebuie evaluată mai degrabă ca o excepţie decât o regulă.

Patogeneză

Evoluţia infecţiei cu VIP se desfăşoară în funcţie de infectivitatea virusului, de starea de receptivitate, de doza de virus şi de ruta infecţiei.

În prima fază, virusul inspirat se multiplică în mucoasa respiratorie, limfonodurile regionale şi mai ales în plămâni. Virusul depus pe pereţii căilor respiratorii anterioare (în cazul particulelor de aerosoli mai mari), dacă este în cantitate redusă şi cu virulenţă scăzută, poate fi neutralizat total sau parţial de sistemul de apărare celular şi umoral, rezultatul fiind o infecţie subclinică, urmată de conversie serologică. Alteori se poate produce propagarea virusului prin pulmon şi limfonodurile regionale. Virusul ajuns direct în pulmon, vehiculat de particulele de aerosoli cu dimensiuni foarte mici, acţionează mult mai drastic, ţesutul pulmonar fiind mai sensibil la infecţia cu virusurile gripale. În mod obişnuit, VIP nu poate fi depistat în alte ţesuturi şi organe decât cele care ţin de aparatul respirator. Pentru reproducerea experimentală a bolii, s-a dovedit că

pe cale nazală este necesară o doză de virus de cel puţin 100 de ori mai mare decât cea necesară în cazul administrării prin aerosoli fini, capabili să ajungă prin inspirare direct în alveolele pulmonare (6). Replicarea virusului în ţesuturile de elecţie începe aproape imediat, este intensă primele 3-4 zile şi sistează după primele 7 zile (12), după care în marea majoritate a cazurilor începe redresarea clinică, care este de regulă completă după 8-10 zile, pe fondul instalării imunităţii specifice. Prin ELISA, apariţia anticorpilor a fost sesizată în sânge în a treia zi şi în mucoasa nazală în a patra zi de la infecţie (12). Într-un număr de cazuri, dependent de intensitatea cu care acţionează factorii favorizanţi, se produc complicaţii bacteriene, aceleaşi care se produc şi în cazul altor infecţii respiratorii virale ale porcilor cu *Actinobacillus pleuropneumoniae, Haemophilus parasuis, Pasteurella, Arcanobacterium, Streptococcus.*

Nici complicaţiile survenite prin evoluţia simultană în efectiv a altor infecţii virale respiratorii, nu sunt excluse (PRRS, PRCV).

Cu toate că IP poate să apară în tot cursul anului, focarele evolutive de IP sunt mai frecvente şi mai grave în cursul sezonului rece.

Tabloul clinic

După o perioadă de incubaţie de 1-4 zile, boala apare brusc, la câteva animale, dar în scurt timp cuprinde majoritatea animalelor, care devin febrile (40,5-41,5°C) anorexice, evită mişcarea, sunt slab reactive la stimulii externi. Prezintă abatere, uneori atât de pronunţată, încât nu reacţionează atunci când se trece printre sau chiar peste ele. Din cauza durerilor musculare şi articulare preferă starea de imobilitate şi de decubit prelungit, sterno-abdominal sau lateral. Pentru a-şi degaja respiraţia, care este accelerată, dispneică, de tip abdominal, porcii bolnavi adoptă frecvent „poziţia câinelui şezând".

Chiar de la începutul bolii apare conjunctivita, strănutul şi jetajul mucopurulent care, prin uscare, formează cruste în jurul orificiilor nazale. După 1-2 zile apare şi o tuse dureroasă, profundă, care după efort poate deveni paroxistică. Uneori se produce şi epistaxis. Cordul este accelerat dar circulaţia de întoarcere este îngreunată, din care cauză apare cianoza în regiunile cutanate declive şi la nivelul extremităţilor.

În tot cursul bolii se poate constata o leucopenie moderată.

Redresarea clinică are loc după mai puţin de o săptămână, tot aşa de brusc cum a apărut, la 97-99% din cazuri. Totuşi, tusea poate să mai persiste 1-2 săptămâni după trecerea prin boală, iar pierderea în greutate destul de serioasă în cursul bolii, este recuperată numai în decurs de câteva săptămâni.

Foarte rar (1-3%) se produc complicaţii pulmonare grave, cu sfârşit letal, dar când condiţiile de zooigienă lasă mult de dorit, pierderile prin mortalitate sau sacrificări de necesitate pot fi mult mai însemnate, mai ales la tineret.

Descrierea evoluţiei de mai sus este caracteristică focarelor de IP apărute pe un efectiv total susceptibil faţă de infecţia cu VIP, respectiv un efectiv total lipsit în antecedente de experienţa unui contact cu VIP, toţi porcii fiind serologic negativi.

Au fost descrise însă, nu de puţine ori, şi focare în care evoluţia bolii a fost benignă, majoritatea animalelor făcând forme complet asimptomatice. Această evoluţie se întâlneşte în efectivele reinfectate cu o altă tulpină de VIP, nu după mult timp („antigenic drift"). Alteori, dacă infecţia reapare după 4-5 luni, se manifestă acut numai la porcii graşi de 40-60 kg şi mai mari, în timp ce purceii mai tineri sunt protejaţi de imunitatea maternală.

De notat că nu au fost observate diferenţe de ordin clinic între evoluţiile influenţei porcului cu tulpini aparţinând subtipului „clasic" H1N1 suin şi H3N2. În schimb, tulpinile H1N1 de origine aviară („avian-like"), care circulă în prezent prin Europa, se arată a fi mai patogene pentru porc, atât comparativ cu tulpinile „clasice" care circulă în Europa cât şi faţă de cele din SUA (12). Cu toate acestea, în literatură există insuficiente studii privind noile forme pe care le îmbracă evoluţia IP în Europa.

Tabloul morfopatologic

Leziunile produse de VIP în formele acute pot fi studiate numai dacă se sacrifică animalele bolnave, deoarece dacă se studiază cadavrele

survenite într-un focar de IP, la acestea leziunile sunt rezultatul acţiunii conjugate a VIP şi a bacteriilor care complică şi modifică leziunile iniţiale, produse de virus.

La autopsia porcilor sacrificaţi în faza acută a bolii se găseşte congestia mucoasei căilor respiratorii anterioare, care sunt acoperite cu o secreţie vâscoasă, abundentă, de culoare gălbuie sau roşietică. Acumularea de exsudat vâscos în bronhiile mici şi bronhiole duce chiar la obstruarea acestora. În aceeaşi fază se constată şi inflamaţia catarală a zonelor antero-ventrale ale pulmonului, cuprinzând în mod obişnuit numai lobii apicali şi cardiaci dar putând să cuprindă, în formele mai grave, toată jumătatea anterioară a pulmonului.

Zonele pulmonare inflamate sunt delimitate net de ţesutul pulmonar normal, au culoare roşietică şi consistenţă fermă, uneori cu focare de densificare de culoare brună. La periferia focarelor de pneumonie pulmonul are o culoare chiar mai deschisă decât normal, datorită emfizemului compensator. Ţesutul conjunctiv interlobular este evidenţiat de prezenţa unui edem interlobular, datorită căruia lobulii apar bine demarcaţi. Edemul cuprinde şi limfonodurile mediastinale şi bronhice, eventual şi cele cervicale sau mezenterice, care sunt mărite în volum.

În cazurile complicate, la autopsie se găsesc leziuni mai grave, de pneumonie fibrinoasă sau cataral-purulentă, adesea acompaniate de inflamaţia fibrinoasă a pleurei şi pericardului.

Numeroase observaţii asupra tabloului morfopatologic în IP au semnalat existenţa unei diversităţi lezionale, în afara tabloului clasic, pe de o parte datorată acţiunii virusului primar, iar pe de altă parte, acţiunii florei bacteriene secundare. Astfel, s-a constatat că tulpinile H1N1 „avian- like", întâlnite mai ales în ultima vreme, sunt capabile să producă leziuni mult mai severe decât tulpinile clasice, aparţinând subtipurilor H1N1 sau H3N2. Pe de altă parte, diversitatea florei bacteriene care se poate implica în evoluţia formelor complicate, practic imprevizibilă şi aleatorie, face ca şi aspectul lezional rezultat din acţiunea acesteia să difere, dependent de componenţa florei bacteriene implicate.

Histologic, în alveole, ca şi în lumenul bronhiilor şi bronhiolelor se găsesc granulocite, monocite, neutrofile, hematii şi elemente locale descuamate iar în pereţii acestora se găsesc infiltraţii limfohistiocitare şi leziuni de degenerescenţă şi necroză a epiteliului. În formele complicate, aspectul histologic dominant este imprimat de flora bacteriană asociată şi este caracteristic acesteia.

Diagnostic

Caracterele epidemiologice coroborate cu manifestările clinice pot fi suficiente pentru a conduce cel puţin la suspiciunea de IP.

Pledează pentru IP apariţia bruscă a bolii în sezoanele reci, la un număr mare de animale, care în 1-2 zile poate să cuprindă aproape tot efectivul, indiferent de vârstă, cu o stare pronunţată de abatere, febră şi predominanţa simptomelor respiratorii. Redresarea clinică rapidă a majorităţii indivizilor afectaţi şi existenţa leziunilor menţionate anterior, la animalele sacrificate în faza acută a bolii, întăresc suspiciunea de IP. ***Diagnosticul diferenţial*** trebuie făcut faţă de *pleuropneumonia porcului cu Actinobacillus pleuropneumoniae, pneumonia enzootică a porcului, pasteureloză, forma respiratorie a bolii Aujeszky, infecţia cu coronavirusul respirator porcin, PRRS, rinita cu incluzii a purceilor, pesta porcină* şi altele. Toate acestea prezintă elemente distinctive faţă de IP, în special de ordin epidemiologic (vârsta de receptivitate, morbiditatea şi letalitatea, dinamica epidemiologică) sau clinic (evoluţia acută, de scurtă durată şi cu redresarea clinică completă în majoritatea cazurilor de IP).

Diagnosticul de laborator se impune pentru confirmare, cu atât mai mult cu cât IP nu evoluează în toate cazurile tipic.

Confirmarea diagnosticului se poate face operativ, prin evidenţierea virusului sau retrospectiv, prin demonstrarea dinamicii ascendente a titrurilor de anticorpi post infecţioşi.

Evidenţierea virusului se poate face prin izolarea lui pe embrioni de găină în vârstă de 10-12 zile, inoculaţi intraalantoidean sau intraamniotic cu secreţii nazo-faringiene sau cu triturate de pulmon filtrate (pentru debarasarea de bacterii) recoltate de la animale febrile, cu forme

acute. Embrionii care mor în primele 24 ore se îndepărtează. Restul ouălor se ovoscopează zilnic până la 96 ore. Toţi embrionii morţi în intervalul 24-96 ore se examinează sub raportul capacităţii hemaglutinante a lichidelor embrionare. Embrionii încă vii la 96 de ore se depun la frigider peste noapte şi apoi se examinează şi ei în privinţa capacităţii de aglutinare a eritrocitelor de pasăre. În cazurile pozitive se deduce că în lichidul embrionar există un virus hemaglutinant. Pentru a preciza despre care tip de hemaglutinină este vorba, se face în continuare reacţia de inhibare a hemaglutinării (IHA), cu seruri de referinţă.

Secreţiile nazale sau alte materiale patologice din care se intenţionează izolarea virusului este necesar să fie menţinute până la utilizare (nu mai târziu de 48 ore de la prelevare) în condiţii de refrigerare, în jurul a 4°C, inclusiv pe durata transportului. Este preferabilă utilizarea unui mediu special pentru transport, eventual tratat cu antibiotice pentru distrugerea contaminanţilor bacterieni şi micotici. Pentru precizarea subtipului de neuraminidază se recurge la testul de inhibare a neuraminidazei.

Este posibilă şi izolarea şi tipizarea virusului pe culturi celulare, dar cu rezultate mai puţin sigure decât pe ouă embrionate.

Evidenţierea virusului direct în materialele patologice este posibilă şi prin imunofluorescenţă directă, ELISA sau PCR în diferitele variante, însă acestea sunt folosite mai mult în lucrările de cercetare ştiinţifică sau ca metode complementare în centrele de referinţă pentru virusurile gripale.

Diagnosticul serologic se practică, de preferinţă, tot prin IHA, dar cu antigene de referinţă. Diagnosticul se consideră confirmat dacă la două examene serologice consecutive, făcute la interval de 3-4 săptămâni, titrurile IHA sunt în vădită creştere (prima probă de sânge se recoltează în faza acută a bolii). Se are în vedere posibilitatea depistării unor anticorpi IHA reziduali, care nu au legătură cu episodul clinic studiat. Astfel, din scroafe imune se ştie că rezultă progeni cu imunitate pasivă, care este maximă la naştere şi descreşte pe parcursul a 2-4 luni. Începând cam din această perioadă, în cazul focarelor staţionare pot să apară reacţii pozitive, cu o dinamică ascendentă, ca urmare a infecţiilor. În cazul focarelor noi, asemenea reacţii apar la toate vârstele. Porcii cu titruri în scădere redevin receptivi la infecţie înainte de epuizarea completă a anticorpilor circulanţi, în răstimp de aproximativ 6 luni, dar infecţiile pe care le contractează aceştia sunt de regulă subclinice.

Diagnosticul serologic are avantajul că poate discrimina între diferitele subtipuri, sau variante antigenice din cadrul unui subtip, dar are şi dezavantajele că are o sensibilitate relativ scăzută şi că nu depistează infecţiile cu virusuri diferite de cel folosit ca reagent, nedetectând, de exemplu, infecţiile cu noi subtipuri sau variante antigenice (6).

Tratament

Nu se aplică nici un tratament specific, chiar dacă în cercetări experimentale Amantadina s-a dovedit a avea o oarecare acţiune antivirală. Mai important este tratamentul igienico-dietetic şi evitarea oricărui stres pe durata focarului, precum şi a oricăror factori care ar putea duce la creşterea numărului de cazuri cu complicaţii bacteriene, ca: praful, frigul umed, alternările de temperatură, curenţii de aer, duşumeaua rece şi umedă, lotizările sau alte mişcări de animale etc.

Profilaxie şi combatere

Spre deosebire de influenţa ecvină şi aviară, influenţa porcină nu este înscrisă de Oficiul Internaţional al Epizootiilor nici în lista A şi nici în lista B, dar existenţa IP într-un teritoriu trebuie cunoscută, atât pentru corecta profilaxie şi combatere a bolii, cât şi pentru posibilele implicaţii pe care le poate avea în apariţia gripei umane.

Este importantă creşterea porcilor în unităţi specializate, fără contacte cu alte efective de porcine, cu situaţie necunoscută sau în care evoluează boli respiratorii, precum şi evitarea contactului cu păsările sau secreţiile şi excreţiile acestora. De asemenea, accesul în fermă a persoanelor cu simptome suspecte de gripă trebuie interzis.

Deocamdată, imunoprofilaxia IP nu a pătruns prea mult în practica largă deşi, numeroase investigaţii au demonstrat că diversele vaccinuri propuse în acest scop au efecte favorabile, chiar dacă nu produc totdeauna protecţie totală contra

infecției cu VIP. Au fost omologate şi oferite practicii câteva vaccinuri contra IP mai ales în Europa, toate inactivate, adjuvantate şi constituite din tulpini H1N1 şi H3N2, administrabile în două reprize la interval de 3 săptămâni. Se poate sconta cu acestea pe prevenirea manifestării clinice a bolii, timp de câteva luni, dar prevenirea infecțiilor subclinice este discutabilă (12). Discutabilă este şi eficiența economică a vaccinării contra IP, care trebuie apreciată diferențiat, în funcție de situația epidemiologică a zonei respective.

Vaccinurile constituite din tulpini atenuate ar putea fi mai avantajoase din punct de vedere al tipului, duratei şi intensivității imunității induse, dar prezintă riscul generării de tulpini revertante şi acela ar generării de subtipuri noi, cu patogenitate imprevizibilă, prin reasortare genică cu virusuri din infecțiile naturale (6).

Heinen (7) consideră că imunoprofilaxia curentă a influenței porcului nu este încă o chestiune de actualitate, oportună, din cel puțin două motive, în pofida faptului că este recunoscută ca o viroză relativ frecventă, iar vaccinurile existente produc seroconversie. În primul rând se invocă inexistența uni vaccin „universal", care să acopere toate variantele „drift" posibile şi deci, să asigure posibilitatea obținerii unei imunități totale. În al doilea rând, s-a constatat că unele vaccinuri, pe lângă imunoconversie produc şi o sensibilizare, datorită căreia porcii vaccinați au reacționat mai sever la infecția de control decât porcii nevaccinați.

19.1.6. **INFLUENȚA AVIARĂ**

(Pestis Gallinarum – lat.; *Avian Influenza, Fowl Pest, Chicken Plaque, Fowl Plaque* – engl.; *Geflügelpest, Europäiche oder Klassische Geflügelpest* – germ.; *Peste Aviaire* – fr.*)*

Influența aviară (IA), denumită şi **gripa aviară (GA)** include de fapt mai multe sindroame, produse de diverse tulpini de virusuri gripale (VG) aparținând la unul sau altul din subtipurile antigenice ale tipului (genului) *Influenzavirus A.*

Istoric, răspândire şi importanță

Cunoştințele referitoare la etiologia, patogeneza şi importanța epidemiologică a GA au fost frecvent şi substanțial revizuite în decursul timpului.

Prima descriere a unei influențe aviare a fost făcută încă în anul 1878 de către **Peroncito**, în Italia dar, desigur, fără ca la data respectivă să i se fi putut preciza etiologia. Etiologia virală a bolii a fost stabilită în 1902, de **Centani şi Savonuzzi**, care au dovedit că boala este produsă de un germen „filtrabil", cu care boala se poate reproduce experimental. Că acest virus este de fapt un virus gripal de tip A a fost precizat abia în anul 1955. Este notabil, totuşi, că virusul gripei aviare a fost identificat ca agent etiologic al unei boli infecțioase cu mult înainte de celelalte virusuri gripale, patogene pentru animale sau om (6).

În prima jumătate a secolului trecut, această boală a produs mari pierderi aviculturii, practic din toată lumea, , dar mai ales din Europa, inclusiv din țara noastră din care cauză a şi primit denumirea de **pestă** sau **ciumă** (**plaque**), în diverse limbi. După 1950, această boală s-a înregistrat tot mai rar, lăsând impresia că este substituită în teritoriu de o altă boală aviară pestiformă, (boala de Newcastle), dar fără nici o legătură între agenții lor etiologici. Cu scopul evitării oricărei confuzii, pentru epidemia de gripă aviară au intrat în uzanță denumirile de **pestă aviară clasică** sau **pesta europeană** iar pentru noua epidemie, care părea că provine din Asia, s-au adoptat denumirile de **pestă asiatică**, **pseudopestă** sau **boala de Newcastle**, ultimul termen fiind în prezent aproape singurul care a mai rămas în uz pentru a desemna această boală (10). S-a stabilit că pandemia de pestă aviară clasică a fost produsă de subtipul aviar H1N1, care nu a mai fost implicat după 1960 în nici o epidemie notabilă de gripă aviară. În schimb, au fost înregistrate câteva pandemii gripale de gravitate variabilă cu suşe aparținând altor subtipuri antigenice.

Cu toată diversitatea genică, antigenică şi de patogenitate a virusurilor aviare gripale, numărul epidemiilor de GA cu evoluție severă la păsări, din ultimele decenii, nu este mare.

Alexander, citat de Easterday şi col. în Diseases of Poultry (1) enumeră numai 5 epidemii mai importante apărute după 1975 în lume: Australia (1975 şi 1985), Anglia (1979), SUA (1983-1984), Irlanda (1983-1984). Episodul deosebit de grav înregistrat în Pensylvania (SUA), în 1983, survenea după 54 de ani de la precedentul.

La acestea s-ar mai putea adăuga, ca episoade epidemice mai importante ca gravitate, epidemiile înregistrate în 1994 în Pakistan şi Australia, tot cu H7 aviar, dar şi alte episoade cu alte hemaglutinine, între care s-ar putea menționa o epidemie de gripă la curci, în SUA, din care s-a izolat subtipul H1N1 suin contractat probabil de porci de la rațe, sugerându-se ca probabil lanțul epidemiologic rațe-porc-curci.

Astăzi, GA este semnalată cu o frecvență relativ redusă, în diverse colțuri ale lumii. Deşi unele epidemii produc pierderi importante prin mortalitate la păsări, îngrijorarea pe care această afecțiune o produce, şi amenințarea extraordinară pe care o reprezintă, nu se datorează atât acestor pierderi, cât mai ales faptului că infecțiile gripale ale păsărilor reprezintă o sursă inepuizabilă de infecție pentru om şi alte specii de mamifere. De altfel, cele mai multe izbucniri epidemice de gripă umană nici nu au avut la origine suşe velogene de VGA ci suşe slab

patogene sau avirulente. Asemenea virusuri gripale aviare pot produce la porc îmbolnăviri sau numai infecţii subclinice, dar generatoare de grave epidemii umane, prin reasortări genomice cu alte suşe gripale, de origine umană, porcină sau tot aviară. Tocmai teama de asemenea evenimente epidemiologice determină autorităţile competente să ordone lichidarea, prin distrugere a unor mari efective de păsări, aparent sănătoase a căror valoare poate să depăşească cu mult pierderile directe cauzate uneori de infecţia cu virusuri velogene la păsări. Cu alte cuvinte, costul măsurilor întreprinse pentru eliminarea virusului gripal din efectivele de păsări poate să depăşească valoarea potenţială a pierderilor produse de virus la păsări, prin mortalitate. Aceasta este cu atât mai adevărat cu cât se ştie că, în practică, cu excepţia epidemiei umane din 1918, niciodată nu coincide în timp şi spaţiu o epidemie de gripă umană gravă, cu o epidemie gripală gravă, la specia de la care provine virusul animal.

Etiologie

Agenţii etiologici ai IA au toate caracterele morfologice structurale şi biologice ale virusurilor din fam. *Orthomyxoviridae*, genul (tipul) *Influenzavirus A*. Virusurile gripale de tip A se întâlnesc la om, cal, porc, diverse specii de păsări şi foarte rar la alte animale (nurcă, focă, balenă).

În mod curent, pentru a caracteriza o tulpină de VGA se indică, în ordine: tipul, specia, locaţia izolării, numărul tulpinii, anul izolării şi subtipurile de hemaglutinină (H) şi neuraminidază (N), ca în exemplul: A/turkey/Ontario/6118/68 (H8N4). În prezent, pentru a desemna agentul etiologic al unei epidemii de gripă, se specifică numai subtipurile de H şi N, precum şi specia de animale de la care provine (aviar, ecvin, suin).

În cadrul virusurilor gripale aviare se întâlneşte cea mai mare diversitate genică şi antigenică, datorită uşurinţei cu care se produc la această categorie de virusuri, atât mutaţiile cât şi recombinările genomice.

O mare diversitate se observă între VGA şi în ceea ce priveşte patogenitatea. Încercările de a stabili o corelaţie între structura antigenică a virusurilor aparţinând diverselor subtipuri întâlnite la păsări şi patogenitatea lor pentru păsări, a eşuat. Au fost izolate de la păsări tulpini aparţinând la cel puţin 9 subtipuri H (H3-H8, H10, H12, H13) şi 5 subtipuri N (N3-N6, N9), din care poate să rezulte un mare număr de combinaţii HN, lista rămânând deschisă pentru noi subtipuri şi noi mutante.

Identificarea subtipului de hemaglutinină şi de neuraminidază se face cu ajutorul testelor de inhibare a hemaglutinării (IHA) şi respectiv de inhibare a neuraminidazei (IN) cu seruri standard.

S-a observat că din focarele active de gripă aviară gravă, pestiforme, de la găini, curci şi raţe se izolau mereu suşe care conţineau fie hemaglutinina H5 fie hemaglutinina H7, în timp ce tulpinile izolate din infecţii asimptomatice sau slab exprimate clinic, conţineau alte tipuri de hemaglutinine. Din acest motiv s-a acreditat părerea că prezenţa H5 sau H7 ar fi o condiţie obligatorie pentru starea de virulenţă a unei tulpini de VGA (cu excepţia suşei care a provocat aşa-numita pestă clasică, care poseda H1N1) fapt dezminţit de unele observaţii mai recente. Pe de altă parte, nu toate suşele de VGA care conţin H5 sau H7 sunt virulente, generatoare de epidemii grave la păsări, însă toate suşele aviare, indiferent de profilul lor genetic sau antigenic, pot servi ca suport pentru apariţia de noi mutante (prin „antigenic drift") sau subtipuri (teoretic până la 256 posibilităţi prin „antigenic shift") patogene pentru alte specii de animale, în mod deosebit pentru porc, care are receptori pentru virusurile gripale aviare (în mai mică măsură şi pentru cal). Prin reasortare genomică cu alte tulpini gripale, prezente la porc, eventual cu tulpini slab virulente provenite de la om (pentru care porcul de asemenea are receptori), pot să rezulte prin recombinări genice suşe noi, cu înaltă patogenitate pentru om, păsările fiind considerate cel mai bogat izvor de virusuri gripale generatoare a suşelor de înaltă patogenitate pentru om.

Mai trebuie notat că o suşă de VGA patogenă pentru o specie de păsări nu este în mod necesar patogenă sau la fel de patogenă şi pentru alte specii de păsări.

Cultivarea VGA se face, aşa cum s-a menţionat în partea introductivă a acestui capitol, de preferinţă pe ouă embrionate de 9-11 zile sau pe culturi celulare de fibroblaste de embrioni de găină, la prima izolare, sau pe culturi continue celulare HeLa sau MDCK pentru multiplicare şi întreţinere. În laborator, VGA pot fi prezervate şi prin infecţie experimentală la şoarece, hamster, nurcă, porc s.a

Rezistenţa VGA faţă de agenţii fizici şi chimici, la fel ca în cazul celorlalte VG este relativ scăzută. Este inactivat de detergenţi, hipoclorit de sodiu, fenol, formol, betapropiolactonă, dezoxicolat de sodiu, eter, derivaţii cuaternari de amoniu şi hidroxilamină.

De asemenea, este distrus de variaţiile mari de pH, căldură, uscăciune şi lumina solară directă. În natură, în funcţie de temperatura externă şi de substratul în care este înglobat, poate să reziste câteva zile, săptămâni sau luni. În cadavre rezistă până la o lună.

În lichidele embrionare, la frigider, se conservă câteva săptămâni, iar la congelator, câteva luni.

Unii agenţi chimici, cum este formaldehida şi betapropiolactona, în anumite concentraţii, distrug infectivitatea virusului fără a-i altera activitatea hemaglutinantă, neuraminidazică şi o dată cu acestea, antigenitatea.

Caractere epidemiologice

Lista speciilor de păsări domestice şi sălbatice de la care au fost izolate diverse VGA este foarte lungă. De asemenea este lungă şi lista mutantelor sau subtipurilor de VGA care au fost izolate de la diverse specii de păsări. Virusuri gripale aviare pot fi izolate din focare active de gripă aviară, de mai mare sau mai mică gravitate, dar şi de la păsări cu forme discrete de boală sau chiar aparent sănătoase clinic. În primul caz vorbim de epidemii şi de focare de gripă aviară (GA), în al doilea caz vorbim doar de infecţii cu virusuri gripale (IVG).

Dintre păsările domestice, GA a fost semnalată cel mai frecvent la curcă, raţă, gâscă, potârniche, fazani, găină şi diverse psitacide. Între numeroasele specii de păsări sălbatice de la care au fost izolate VGA, trebuie menţionate în primul rând păsările acvatice, păsările care populează ţărmurile (pescăruşi, rândunele de mare) păsările migratoare, în special palmipedele.

Unele animale marine, ca foca, morsa, balena şi delfinul pot face boala clinic cu virusuri aviare.

Porcul, calul şi probabil şi alte specii, contractează infecţia subclinic şi o pot retransmite apoi păsărilor sau, după o transformare genetică prin reasortare genică, omului sau altor specii.

Transmiterea directă a bolii de la păsări cu GA la om, porc, nutrii sau alte specii de mamifere a fost semnalată numai foarte rar. Omul se îmbolnăveşte cu suşe transformate genetic în organismul porcului, cel mai adesea din genomul VGA şi a virusurilor umane, dar nu numai. Probabil că şi alte specii decât porcul pot juca rolul de „reactor”.

Transmiterea cu uşurinţă a gripei ca şi a infecţiilor gripale asimptomatice, se face de regulă în cadrul aceleeaşi specii. Cu alte cuvinte, atunci când este vorba de o epidemie activă de gripă, sursa de infecţie pentru păsări o reprezintă tot păsările, iar sursa de infecţie pentru om o reprezintă tot omul. Chiar şi în cadrul păsărilor, influenţa bobocilor de raţă se transmite cu prioritate tot la raţe iar virusul din focarele de gripă de la curci difuzează cu mai mare uşurinţă tot la curci.

Sursele de infecţie primare sunt reprezentate de păsările bolnave, de cele trecute prin boală ca şi de cele cu infecţii asimptomatice, care rămân purtătoare şi eliminatoare de virus prin secreţiile oculo-nazale şi prin fecale, timp de până la 30 zile (1). Ouăle se pot contamina în oviduct sau în cloacă. Cu cât contactul dintre păsările eliminatoare şi cele receptive este mai strâns, cu atât mai uşor se poate transmite infecţia direct, pe cale respiratorie sau digestivă. Transmiterea indirectă, prin intermediul mediului contaminat de păsările eliminatoare (aerul, apa, furajele etc.) este mai puţin eficientă decât transmiterea directă.

Porţile obişnuite de pătrundere a virusului în organism sunt reprezentate de mucoasele respiratorie, conjunctivală şi mai puţin de mucoasa digestivă.

Dinamica epidemică a GA variază foarte mult în funcţie de caracteristicile tulpinii infectante şi de receptivitatea speciilor infectate.

În decursul timpului au fost descrise epidemii foarte grave, cu morbiditate şi mortalitate de peste 75%, epidemii cu morbiditate şi mortalitate moderate, ca şi focare endemice, cu morbiditate scăzută şi cu mortalitate foarte scăzută, aproape nulă, ultimele având o importanţă mare din punct de vedere al sănătăţii publice, având în vedere riscul de transformare genică în tulpini patogene pentru om, pe care îl incumbă.

După Elvira Ciufecu (4) atât pentru marea pandemie umană din 1957-1958, cât şi pentru cea din 1968, analiza genetică retrospectivă a virusurilor a sugerat ca sursă probabilă a genelor H, N şi PB1 tulpini parentale aviare, în timp ce originea pandemiei din 1977 a rămas necunoscută. Odată ce virusul patogen pentru om a fost constituit printr-unul din mecanismele genetice menţionate, difuzarea bolii se face intraspecific, om-om. După aceeaşi autoare, epidemiile umane cu VG de tip A apărute prin antigenic drift revin la intervale de 1-3 ani, pe câtă vreme pandemiile sunt imprevizibile, apar ca urmare a infecţiei cu un nou subtip, constituit prin „antigenic shift" şi se succed la intervale de 10-40 ani.

În cazul păsărilor s-a dovedit că VGA se pot menţine multă vreme într-o populaţie de păsări sălbatice, în special a celor migratoare sau acvatice, de la care pot trece, din când în când, dar nu frecvent, la animalele domestice.

De asemenea, a fost dovedită circulaţia virusurilor gripale, în ambele sensuri, între păsările sălbatice (în special palmipedele) sau domestice (în special curcile şi fazanii) pe de o parte şi diverse specii de mamifere, cum este porcul, nurca, foca, delfinul, omul şi probabil şi alte specii, pe de altă parte, dar transmiterea VGA de la mamifere la păsări a fost mult mai rar raportată decât transmiterea de la păsări la mamifere.

Transmiterea orizontală a infecţiei, prin contact direct sau prin intermediul mediilor contaminate se pare că sunt singurele posibile. Transmiterea verticală în condiţii naturale nu a putut fi confirmată deşi VGA a putut fi izolat de pe coaja ouălor (nu şi din vitelus sau albuş), ca agent de contaminare survenită ulterior, în timpul păstrării ouălor într-un mediu contaminat.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie variază în limite foarte largi, între 1-14 zile, dependent de o sumedenie de factori, între care: virulenţa şi tropismul tulpinii infectante, specia şi vârsta păsărilor infectate, statusul imunologic şi condiţiile de mediu.

În literatura de specialitate a rămas consemnată mai pe larg descrierea clinică a **formei grave, pestiforme,** care a fost prezentă în efectivele de păsări din Europa, dar şi din celelalte părţi ale lumii, în prima jumătate a secolului trecut (dar şi mai recent), produsă de tipul A aviar (H1N1) şi cunoscută sub numele de **pesta aviară clasică (Fowl pest).** Apariţiile semnalate ulterior la păsări, cu diverse subtipuri, sunt descrise fie ca „infecţii gripale" care sunt destul de diversificate, atât ca etiologie cât şi ca manifestare, fie ca „pesta aviară" (mai rar) atunci când îmbracă forme grave de evoluţie, cum sunt uneori cele produse de subtipurile H5 şi H7.

În forma numită şi **pesta clasică,** manifestările clinice se aseamănă destul de mult cu cele din boala de Newcastle (BN), din care cauză aceasta din urmă a mai primit şi denumirea de „pseudopestă", denumire abandonată în prezent aproape pretutindeni. Similitudinea clinică dintre cele două boli include toate cele trei forme obişnuite de manifestare de BN: viscerală, respiratorie şi nervoasă. Acestea pot să coexiste într-un efectiv, dar de cele mai multe ori una dintre acestea predomină. Descrierile formei clasice din literatură se referă, în majoritatea cazurilor de „pestă clasică", la infecţia la galinacee, în mod deosebit la găina domestică, deşi nu aceasta este cea mai frecventă victimă a infecţiei cu VGA. O manifestare frecvent citată în literatură, ca simptom distinctiv dintre pestă şi pseudopestă, este prezenţa edemului ţesutului conjunctiv subcutanat din regiunea capului şi gâtului, care pledează pentru pestă şi nu pentru boala de Newcastle, cu menţiunile că acestea nu sunt constant prezente în pestă dar, în schimb, se întâlnesc şi în alte boli infecţioase ale păsărilor, cum sunt: coriza contagioasă, pseudomonoza şi infecţiile gripale ale păsărilor cu alte subtipuri antigenice (9).

Celelalte subtipuri de VGA care produc ceea ce se cunoaşte sub numele de „gripe" aviare sau „infecţii gripale" aviare sau „influenţe aviare", pot afecta simultan toate vârstele dar, uneori se manifestă numai la pui, sau numai la tineret, sau numai la păsările adulte, dependent de tulpină şi de receptivitatea păsărilor, producând forme mai uşoare de boală, cu manifestări predominant digestive sau predominant respiratorii, uneori foarte discret traduse clinic sau chiar asimptomatice.

Formele digestive debutează cu depresiune, somnolenţă, cianoza crestei şi bărbiţelor şi sete, după care apare diareea cu fecale lichide, de culoare verzui, cu exces de urați. Moartea este precedată de o stare comatoasă.

Gripa aviară cu manifestări predominant respiratorii este produsă de majoritatea tulpinilor de virus gripal şi se pare că este forma cea mai frecventă. Se manifestă prin abatere, somnolenţă, horiplumaţie, tuse, zgomote respiratorii diverse, lăcrimare excesivă, coriză, întârziere în dezvoltare. Mortalitatea este de regulă foarte redusă, majoritatea păsărilor însănătoşindu-se în răstimp de cel mult 2-3 săptămâni. Alteori, singurele semne sunt conjunctivita seroasă, jetajul şi, eventual, cianoza crestei. În formele asimptomatice se poate înregistra, totuşi, scăderea producţiei de ouă (5).

Deşi au fost descrise focare de gripă cu morbiditate şi mortalitate foarte ridicate, mergând de la 50-60% până la 90-100%, asemenea evoluţii sunt rar semnalate, evoluţia obişnuit descrisă este aceea cu morbiditate foarte ridicată, dar de scurtă durată şi cu mortalitate redusă sau foarte redusă.

Tabloul morfopatologic

În aşa-numita **pestă clasică aviară**, adică în infecţiile gripale aviare cu manifestări „pestiforme", la deschiderea cadavrului frapează în primul rând edemele gelatinoase din ţesutul conjunctiv subcutanat din regiunea capului şi gâtului. În cavităţile seroase se găsesc exsudate serofibrinoase sau serohemoragice iar în epicard şi pe mucoase, inclusiv în proventricul şi intestin se găsesc hemoragii peteşiale sau sufuziuni, asemănătoare cu cele din boala de Newcastle dar, spre deosebire de acestea, nu dobândesc caracter necrotic-difteroid.

În formele digestive se constată cianoza mucoaselor, a pielii şi a muşchilor scheletici. Învelitorile creierului sunt hiperemiate iar sub duramater se pot găsi hemoragii. Ficatul şi rinichii pot fi congestionaţi, vezica biliară destinsă de conţinut. Ovarul poate fi congestionat, cu hemoragii sau chiar hematoame şi cu foliculi deformaţi, din care cauză se produce uneori şi peritonită vitelină. Mucoasa tractusului genito-urinar este îngroşată, hiperemiată, presărată cu peteşii sau sufuziuni. În stomacul glandular şi mai puţin în duoden se pot găsi hemoragii asemănătoare cu cele din boala de Newcastle.

În formele cu manifestări predominant respiratorii se constată catar conjunctival, rinită, traheită, sinuzită, aerosaculită şi pneumonie interstiţială.

În formele complicate cu colibacili, în afară de aerosaculită se găseşte şi pericardită.

Diagnostic

În formele obişnuite de evoluţie, IA poate fi suspicionată pe baza caracterelor epidemiologice, a simptomelor şi leziunilor dar, un diagnostic de certitudine se poate pune numai pe baza rezultatului examenului de laborator, care nu este dificil. Aceasta constă fie în izolarea si identificarea VGA din materialele patologice suspecte, fie din punerea în evidenţă a anticorpilor specifici în sângele păsărilor trecute prin boală.

Izolarea virusului se poate face din triturate de pulmon, creier, ficat, ovare, secreţii nazale şi cloacale, recoltate cu ajutorul unor tampoane. Acestea se filtrează prin filtre bacteriologice sau se aseptizează cu antibiotice, se centrifughează şi apoi se inoculează la embrioni de găină de 9-11 zile intraalantoidean. După 4-7 zile de incubaţie, preferabil la 35-37°C, se controlează lichidele embrionare prin reacţia Hirst, faţă de globule roşii de găină, cobai sau om.

Pentru stabilirea apartenenţei virusului izolat la genul/tipul A de VGA se poate recurge la ID cu un ser standard contra antigenelor nucleocapsidale, comune tuturor tulpinilor de tip A. Pentru a stabili subtipul virusului izolat, în cazul izolării unui agent hemaglutinant, se recurge la IHA şi INA cu seruri policlonale şi apoi monospecifice, contra tuturor subtipurilor de VGA. La aceleaşi rezultate se poate ajunge prin ID, cu seruri poli şi apoi monospecifice.

În cazul reacţiei pozitive, identificarea virusului hemaglutinant izolat se face prin una din recţiile: IHA, RFC sau SN cu seruri standard specifice. Stabilirea diagnosticului prin izolarea şi identificarea virusului are avantajul că poate fi făcută în fazele iniţiale ale unei epidemii, cu oarecare operativitate.

În ultimele decenii, din focarele cu evoluţie foarte gravă au fost izolate numai tulpini aparţinând subtipurilor H5 şi H7, dar prezenţa acestor antigene de suprafaţă nu indică neapărat o virulenţă ridicată a tulpinii receptive (10).

Având în vedere răspândirea largă a virusurilor gripale în natură, pentru a caracteriza o tulpină izolată ca fiind virulentă, responsabilă de evoluţia unei epidemii, conform recomandărilor OIE, se impune şi testarea experimentală pe minimum 8 pui în vârstă de 4-8 săptămâni. Tulpina este caracterizată ca virulentă dacă cel puţin 75% din puii inoculaţi mor în răstimp de 8 zile (15).

Diagnosticul serologic are dezavantajul că este întotdeauna retrospectiv, bazându-se pe probe de sânge provenite de la păsări deja trecute prin boală. Se lucrează pe perechi de probe, recoltate de la aceiaşi indivizi, la interval de 2-3 săptămâni, urmărindu-se evidenţierea creşterii titrurilor de anticorpi în acest interval, ceea ce înlătură riscul confuziilor generate de existenţa unor inhibitori nespecifici sau al unor anticorpi reziduali după o altă infecţie, mai veche.

Ca teste serologice se pot folosi fie ID sau ELISA cu un antigen standard de tip, fie IHA, cu antigene standard de subtip. Primul procedeu are dezavantajul că nu toate păsările dezvoltă anticorpi precipitanţi la titruri detectabile, iar al doilea procedeu are dezavantajul că trebuie lucrat cu numeroase antigene, deoarece reacţiile sunt specifice de subtip.

Profilaxie şi combatere

IA reprezintă o mare ameninţare, atât pentru avicultură cât şi pentru sănătatea publică. Din aceste motive IA este inclusă în lista A a OIE, printre cele mai periculoase 16 boli ale animalelor.

În accepţiunea actuală a termenilor şi în conformitate cu Codul Zoo-Sanitar Internaţional şi Manualul de Standarde ale Oficiului Internaţional de Epizootii, în lista A a OIE se înscrie sub denumirea de **Pesta aviară** (**Fowl plague**) sau de **Influenţa aviară cu tulpini patogene** maladia produsă la păsări de virusuri din fam. *Orthomyxoviridae*, genul *Influenzavirus* tip A cu înaltă patogenitate, indiferent de subtip (16, 15). În concepţia OIE s-a convenit că această terminologie este provizorie.

Se consideră ***tulpini cu înaltă patogenitate*** numai tulpinile care, inoculate pe cale i.v. sau i.m. la 8 pui în vârstă de 4-8 săptămâni, omoară 75% din pui în decurs de 8 zile. Tulpinile cu patogenitate inferioară acesteia se consideră că produc simple *infecţii gripale***,** a căror izolare nu atrage, pe cale de consecinţă, aplicarea prevederilor ce se impun pentru bolile din grupa A, respectiv a carantinei de gr. I. Cu alte cuvinte, nu orice tulpină de virus gripal izolată de la o pasăre este asimilată ca agent etiologic al ceea ce în terminologia OIE se numeşte **fowl plague (pesta aviară)** echivalentul în limba română al **pestei aviare clasice**. S-a constatat că toate tulpinile de VGA izolate de la păsări după 1952, din focare autentice de „pestă aviară" posedau antigenele de subtip H5 sau H7, dar şi că nu toate tulpinile care posedă H5 sau H7 sunt şi „de înaltă patogenitate".

Dacă, în urma examinării tulpinii de virus, se stabileşte că acesta posedă un „înalt grad de patogenitate" se instituie măsuri foarte drastice de combatere şi de prevenire a difuzării bolii în teritoriu.

Având în vedere că IA este o afecţiune de mare interes pentru toate ţările, atât din punct de vedere economic cât şi sanitar, OIE recomandă ca fiecare ţară să aibă pregătit un **plan de contingenţă,** respectiv un plan amănunţit privind totalitatea acţiunilor care trebuie întreprinse în cazul ivirii suspiciunii de I.A.

În condiţiile ţării noastre, ANSV a elaborat **Norma Sanitară Veterinară** nr. 311/8.08.2001 (17) care stabileşte până în cele mai mici detalii măsurile obligatorii de luat în diagnosticul, profilaxia, supravegherea şi combaterea IA, măsuri care sunt aproape în totalitate armonizate cu legislaţia europeană în domeniu.

Administraţia Veterinară Centrală (AVC) - Agenţia Naţională Sanitar Veterinară (ANSV) în cazul ţării noastre - are obligaţia să declare imediat Comisiei Europene orice **suspiciune** de IA ivită pe teritoriul României, la păsări domestice sau sălbatice, ţinute în captivitate. În cazul confirmării diagnosticului, AVC are obligaţia notificării bolii Oficiului Internaţional de Epizootii şi ţărilor cu care România are

acorduri guvernamentale bilaterale în domeniul veterinar.

În cazul **suspiciunii** IA se iau de urgență două categorii de măsuri:

- măsuri care să conducă cu maxim de operativitate la confirmarea sau infirmarea diagnosticului şi care se referă la: recoltarea şi condițiile de transport a probelor pentru diagnostic spre un laborator specializat (în cazul țării noastre IDSA, care dispune de laboratorul național de referință pentru IA), care urmează să facă izolarea şi identificarea virusului, precum şi stabilirea gradului de patogenitate al tulpinii izolate; IDSA urmează să trimită tulpina izolată unuia dintre cele 14 laboratoare comunitare de referință, unde va fi supusă unui studiu privind subtipul H,N şi configurația genică;
- un complex de măsuri generale care să prevină difuzarea virusului IA (în ipoteza unui rezultat pozitiv al examenului de laborator) pe orice cale: scoaterea de păsări din efectiv cu indiferent ce motiv, circulația persoanelor şi vehiculelor, produselor etc.

În cazul infirmării diagnosticului, măsurile de mai sus se ridică.

În cazul **confirmării diagnosticului**, atât în exploatația avicolă în care s-a diagnosticat boala, cât şi în zona de protecție cu o rază de minimum 3 km, se instituie măsuri drastice menite să ducă la eradicarea bolii în cel mai scurt timp. Constituirea planurilor concrete de combatere intră în competența comandamentelor antiepizootice locale şi județene, care se preocupă solidar cu DSV, de aplicarea lor corectă.

Principala măsură care se ia în cazul confirmării diagnosticului, constă în sacrificarea urgentă a tuturor păsărilor din exploatația respectivă. Toate păsările sacrificate, cadavrele celor bolnave şi ouăle se distrug în condiții care să elimine riscul difuzării virusului. La fel vor fi distruse şi furajele sau gunoiul existent în fermă. Se vor identifica şi carcasele, produsele sau ouăle livrate în decursul perioadei probabile de incubație, care de asemenea trebuie distruse (cu excepția ouălor dezinfectate anterior).

Urmează să se facă o dezinfecție temeinică a tuturor spațiilor, utilajelor, ustensilelor şi vehiculelor fermei, ferma putând fi repopulată după 3 săptămâni de la terminarea tuturor acțiunilor de mai sus.

Autoritatea sanitară veterinară teritorială dispune efectuarea unei anchete epidemiologice care să stabilească originea infecției şi eventualitatea ca şi alte exploatații din zona de protecție sau de supraveghere (cu diametrul de 10 km) să fi fost infectate.

În cazul că IA a fost diagnosticată la păsările din gospodăriile populației, măsurile sunt similare cu cele aplicate în cazul fermelor specializate: uciderea păsărilor din gospodărie şi distrugerea cadavrelor, ouălor, gunoiului etc., sub supravegherea directă a medicului veterinar oficial, urmate de dezinfecție, repopularea fiind posibilă după 3 săptămâni de la dezinfecție.

Măsurile ce se impun în caz de suspiciune sau de diagnostic cert al IA, în focar sau în zonele de protecție şi supraveghere sunt stipulate, până în cele mai mici detalii, în NSV 311/2001 deşi toate acestea pot fi uşor intuite ca logice, dacă se au în vedere obiectivele urmărite în prevenirea şi combaterea bolii.

Avându-se în vedere pierderile deosebite pe care IA le-a produs în anumite perioade, la cererea insistentă a fermierilor din unele țări, au fost concepute şi vaccinuri inactivate şi adjuvantate cu ulei emulsionat, constituite din tulpini izolate din focare sau tulpini de colecție omoloage celor din focare, vaccinuri care urmau să fie păstrate pentru eventualitatea extinderii sau reapariției unei epidemii de IA.

Utilitatea practică a unor asemenea vaccinuri este însă discutabilă deoarece, pe lângă faptul că sunt scumpe, că nu asigură protecție 100% şi nu pot fi folosite în efectivele infectate, mai prezintă şi neajunsul că mari cantități de vaccin fabricat ca mijloc de precauție s-ar perima în fiecare an, dacă ținem seama că, de exemplu, IA nu a mai fost diagnosticată pe teritoriul țării noastre, în forma virulentă de „pestă clasică" cu tulpini de înalt grad de virulență, din 1942.

Bibliografie

1. Calnek, B.W. (1997), *Diseases of Poultry* 10th-ed., Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA
2. Cismileanu, Ana., Popa, Virgilia., Vanghele, Monica., Oporanu, Mariana., Sorescu, I. (2003), *Rev. Rom. Med. Vet*., 13, 3-4, 481

3. Ciufecu, C. (1998), *Viaţa medicală*, 2-9 Ian
4. Ciufecu, Elvira Sânziana. (2003), *Virusologie medicală*. Ed. Medicală Naţională, Bucureşti
5. Duca, Eugenia, Duca, M., Furtunescu, G. (1979), *Microbiologie medicală*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti
6. Heinen, P. (2003), *Swine influenza*. www.vetscite.org/publish/articles/000041/index.html
7. Heinen, P.P (2002*), Protective immuniti against influenza in pigs.* www.library.uu.nl/digiarchief/dip/diss/1977908/inhoud.htm
8. Jones, L.D., Nutall, P.A. (1989), *Virus Res*. 14, 2, 129
9. Moga Mânzat, R. (1989), *Curs de boli infectioase ale animalelor - viroze*, vol.III, Lito IAT
10. Moga Mânzat, R., Decun, M. (1998), *Rev. Rom. de Med. Vet.,* II, 9, 187
11. Radostits, O.M.,Gay, C.C., Blood, D., Hinchcliff, K.W. (2000), *Veterinary Medicine*, W.B. Saunders Company Ltd., 9.th edition
12. Straw, Barbara., E. , D'Allaire, Sylvie, Lemgeling, W.L., Taylor, D.J. (1999), *Diseases of Swine*. Iowa State University Press, Ames, Iowa USA, 8th ed
13. Van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C. M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Manllofl, J., Mayo, M.A., McGeoch, D.J.,Pringle, C.R., Wicknen, R.B. (1999), *Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Virology Division. International Union of Microbiological Societies*. int http:// life.bio2.columbia.edu/report7.htm
14. Vasiu, C. (2003), *Viroze şi boli prionice la animale*. Ed. Nereamia Napocae, Cluj-Napoca
15. *** (1992), *Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines*, 2nd edition
16. *** (1996), *O.I.E Cod zoosanitar internaţional,* Ed. Ceres Bucuresti
17. *** (2001), *Norma sanitară veterinară MAAP*, 311
18. *** (2002), *Animal Health-Swine influenza*. www.fass.org/fasscience/animalhealth.asp
19. *** (2004), www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/00.o46.htm
20. *** www.angelfire.com/nj/inquisitivemind/influenza.html
21. *** www.ictvdb.iacr.ac.uk/ICTV/fs_ortho.htm
22. *** (2002), www.ictvdb.iabr.ac.uk-ICTVdB

Cap. 20 Boli produse de virusuri din fam. Paramyxoviridae

R. Moga Mânzat, C. Vasiu,
V. Secașiu, Gh. Răpuntean

Generalități privind virusurile din fam. *Paramyxoviridae*

R. Moga Mânzat

Familia Paramyxoviridae *cuprinde un număr important de virusuri patogene pentru mai multe specii de animale vertebrate şi pentru om.*

Paramixoviridele sunt virusuri ARN, compuse din nucleocapsidă şi anvelopă, pleomorfe, cel mai adesea sferice, mai rar filamentoase, având dimensiuni în funcție de formă, de 150-200 nm (diametru) şi respectiv 1000-10000 nm (lungimea filamentului).

Pe suprafața anvelopei sunt dispuşi numeroşi spiculi, ce conțin două glicoproteine: hemaglutinina, care la unele specii are şi activitate neuraminidazică (HN) şi glicoproteina de fuziune (F).

Nucleocapsida conține un genom alcătuit dintr-o singură moleculă lineară de ARN monocatenar de sens negativ.

Paramixovirusurile se multiplică în citoplasma celulelor sensibile, asupra cărora are de obicei efect citolitic.

Majoritatea paramixovirusurilor se caracterizează prin capacitatea de a induce sincții, incluzii şi hemadsorbție.

Paramixovirusurile sunt patogene numai pentru un număr relativ restrâns de specii de vertebrate, mamifere şi păsări (cu rare excepții).

Se transmit de la un animal la altul cel mai uşor prin aerosoli contaminați, pe cale aerogenă şi mai puțin pe cale orală.

Infecția cu paramixovirusuri induce anticorpogeneză, care determină de obicei autosterilizarea într-un timp relativ scurt, cu excepția morbilivirusurilor, care crează purtători de virus de lungă durată.

În conformitate cu cel de al 7-lea Raport al ICTV, familia Paramyxoviridae se subdivide în două subfamilii (6518):

***Subfamilia Paramyxovirinae**, cu genurile:*

- ***Respirovirus***
- ***Morbilivirus***
- ***Rubulavirus***
- ***Henipavirus***
- ***Avulavirus***
- ***TPMV- like viruses***

***Subfamilia Pneumovirinae**, cu genurile:*

- ***Pneumovirus***
- ***Metapneumovirus***

*Majoritatea paramixovirusurilor produc boli respiratorii. Unele produc infecții sistemice, cu rezonanță generală, cum este cazul în **pesta bovină, boala Carré** sau **boala de Newcastle**, dar şi în acestea predomină sensibilitatea față de infecție a aparatului respirator.*

Speciile de virus, genurile de care aparțin, speciile de animale receptive la care se produc infecții sau boli bine conturate ca entități nosologice, sunt redate în tabelul 1.

Tabelul 1

Virusurile şi virozele produse de virusurile din fam. *Paramyxoviridae*

Genul	Specia / tipul de virus (denumirea oficială) *	Specii receptive	Entităţi nosologice bine definite
Respirovirus (Paramyxovirus)	*Bovine parainfluenza virus 3*	bovine, ovine, alte mamifere	***Parainfluenţă***
	Human parainfluenza virus 1 şi 3	om	***Parainfluenţă***
	Murine parainfluenza virus 1 (Sendai)	şoareci	Infecţii respiratorii severe
	Simian virus 10	maimuţe	Infecţii respiratorii
Morbilivirus	*Canine distemper virus*	canide, felide, mustelide, procyonide	***Boala lui Carré; Distemper*** (Jigodie)
	Rinderpest virus	rumegătoare domestice şi sălbatice	***Pesta bovină***
	Peste-des-petits-ruminants virus	rumegătoare mici	***Pesta micilor rumegătoare***
	Cetacean Morbillivirus	cetacee (balene)	
	Phocine distemper virus	foca	Infecţie respiratorie
	Measles virus	om	***Rujeolă***
Rubulavirus	*Human parainfluenza virus 2 şi 4*	om	Infecţii respiratorii
	Mumps virus	om	***Oreion***
	Simian parainfluenza virus	maimuţe	Infecţii respiratorii
	Porcine rubula virus 5 şi 41	porcine	***Boala ochilor albaştri***, encefalomielită, tulburări de reproducţie
Henipavirus	*Hendra virus*	om, cal, liliac	***Boala Hendra*** infecţii
	Nipah virus	om, porc, câine, pisică, capră	***Boala Nipah***
Avulavirus	*Newcastle disease virus (Avian paramyxovirus 1)*	păsări	***Boala de Newcastle (Pseudopesta aviară)***
	Avian paramyxovirus 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 şi 9	păsări	Infecţii respiratorii
Pneumovirus	*Bovine respiratory sinciţial virus*	bovine, ovine	***Pneumonia cu virus sinciţial***
	Human respiratory sinciţial virus	om	***Pneumonia sinciţială***
	Murine pneumonia virus	şoareci	***Pneumonia cu virus sinciţial murin***
Metapneumovirus	*Turkey rhinotracheitis virus*	curci pui de găină	***Rinotraheita curcilor*** Edemul capului la puii de găină (?)

* Se păstrează denumirea virusurilor în lb. engleză sau franceză (netraduse) deoarece în aceste limbi au fost aprobate denumirile lor în noua nomenclatură, de către ICTV pentru genuri şi specii la virusuri. De altfel, unele denumiri nici nu sunt traductibile.

20.1. BOALA DE NEWCASTLE

(Newcastle Disease, Avian Pneumoencephalitis – engl.*; Asiatische oder Atypische Geflügelpest* – germ.*; Maladie de Newcastle* – fr.*)*

R. Moga Mânzat

Boala de Newcastle (BN) este o boală infecţioasă gravă, extrem de contagioasă, produsă de un paramixovirus şi caracterizată din punct de vedere clinic prin tulburări respiratorii, digestive şi nervoase, sau numai prin scăderea producţiei de ouă, iar anatomopatologic prin leziuni hemoragice sau hemoragiconecrotice, localizate cu precădere în proventricul şi intestin.

Istoric şi răspândire geografică

Boala de Newcastle a fost semnalată pentru prima dată de **Kraneveld**, în insula Iawa din Indonezia, în anul 1926 şi, în acelaşi an, de **Doyle**, lângă localitatea Newcastle-on-Tyne din Anglia.

Epidemia din Anglia a fost repede lichidată prin măsuri radicale dar, în Orient, BN s-a extins, mai întâi în zonele situate în jurul Oceanului Indian, iar de aici s-a extins treptat, practic în toată lumea. În Europa, BN a reapărut în 1939, prima dată în Italia şi apoi şi în alte ţări. În România, BN a fost semnalată

pentru prima dată în anul 1942 de **Pop şi col**. sub numele de **Boala de Filaret**, după care s-a extins în toată ţara.

În cea de a doua jumătate a secolului trecut BN s-a afirmat ca cea mai gravă şi păgubitoare boală infecţioasă a păsărilor, ceea ce a determinat întreprinderea unui volum uriaş de cercetări menite să contribuie, într-o primă instanţă, la limitarea pierderilor cauzate de BN şi, în cele din urmă, la eradicarea bolii.

Şi în ţara noastră, bolii de Newcastle i-au fost dedicate nenumărate studii, cele mai multe cu referire la diagnostic, profilaxie şi combatere, între care se remarcă mai ales, ca mai extinse, cercetările de început făcute de **Wynohradnyk** (44, 45), **Suhaci** (35, 36), **Nedelciu** (1, 24, 26, 27, 28, 29, 30), la care s-au adăugat ulterior mulţi alţii.

În prezent, BN este cunoscută pe toate continentele dar este mult mai frecventă în Asia, Africa şi America de Sud, în special în zonele în care nu s-au putut aplica programe riguroase de imunoprofilaxie. Datorită vaccinărilor permanente şi sistematice aplicate pe parcursul a mai bine de jumătate de secol, majoritatea ţărilor europene sunt la ora actuală indemne de BN, dar ameninţarea pe care o reprezintă această boală pentru avicultură rămâne cât se poate de serioasă şi actuală, din cauza uşurinţei cu care se poate transmite la distanţe mari, a difuzabilităţii rapide şi a pierderilor excepţional de mari pe care BN le poate produce.

Aşa cum rezultă din situaţia prezentată de Oficiul Internaţional al Epizootiilor, întocmită pe baza rapoartelor înaintate de ţările europene membre, în ultimii 5 ani majoritatea ţărilor europene se declară indemne de BN. În fiecare an însă, între două şi opt ţări raportează reapariţia BN, sub forma unui număr redus de focare, prompt lichidate apoi prin măsuri radicale, cu excepţia Italiei şi Danemarcei, unde epidemia a luat o oarecare extindere (tabelul 2).

Tabelul 2

Distribuţia focarelor noi de *boala de Newcastle* raportate la O.I.E. de către ţările europene, în intervalul 1998-2002

Ţara	Număr focare raportate la O.I.E.				
	1998	1999	2000	2001	2002
Albania	6	9	2	-	-
Austria	6	4	1	1	-
Belgia	14	-	-	-	-
Rep. Cehia	3	-	-	-	-
Danemarca	2	-	-	-	135
Franţa	1	1	-	-	-
Italia	2	-	-	-	-
Luxemburg	-	1	-	-	-
Olanda	-	1	-	-	-
Rusia	-	2	11	2	-
Serbia şi Muntenegru	-	3	-	1	-
Macedonia	-	-	15	4	2
Italia	-	-	258	-	-
Turcia	-	-	-	1	-
Suedia	-	-	-	1	-
Georgia	-	-	-	1	-
Azerbaijan	-	-	-	1	-
Total ţări infectate	7	7	5	8	2
Total focare	34	21	287	12	137

Este bine stabilit că BN constituie o mai mare problemă şi este mai greu de stăpânit în ţările în care predomină creşterea păsărilor în sistem gospodăresc decât în ţările în care se practică mai ales, sau aproape exclusiv, creşterea în sistem intensiv, în complexe avicole. Explicaţia constă în faptul că, pe câtă vreme în fermele specializate se poate aplica sistematic imunoprofilaxia anti BN pe toată durata existenţei unui efectiv, în creşterea tradiţională, vaccinarea integrală şi sistematică a efectivelor dispersate în curţile cetăţenilor este un deziderat greu de realizat, iar în cazul unor localităţi indemne, apariţia sau reapariţia bolii este posibilă în orice moment, sursa de infecţie cea mai probabilă fiind reprezentată de păsările sălbatice, de porumbei sau de păsările de colivie.

Din punct de vedere epidemiologic, se consideră că BN este o epidemie, dar în acelaşi timp trebuie luată în considerare şi tendinţa sa de difuzare pandemică. Se consideră că evoluţia BN a cunoscut în decursul timpului trei mari pandemii: prima a debutat în deceniul al III-lea al secolului trecut şi a durat până în deceniul al V-lea, a doua a debutat în deceniul VI şi a durat

până în deceniul VIII, când a debutat cea de a treia mare pandemie, care continuă şi în prezent.

Importanţă economică şi sanitară

BN are o importanţă economică foarte mare, în primul rând datorită pierderilor economice pe care le-a produs şi pe care poate să le producă aviculturii în oricare moment, ca urmare a morbidităţii şi mortalităţii deosebit de ridicate. În aceste pierderi se includ, în afară de mortalitate, care poate ajunge la peste 90% din efectiv, scăderea producţiei de ouă – în cazul unor tulpini mai puţin virulente - costul măsurilor imunoprofilactice şi pierderile datorate instituirii măsurilor restrictive impuse de planul de combatere, precum şi cele rezultate din bulversarea programelor de activitate şi a contactelor angajate de fermele avicole.

BN are şi o anumită importanţă sanitară întrucât, deşi destul de rar, virusul BN se poate transmite la om, producând conjunctivite sau un sindrom gripal, iar la copii chiar simptome nervoase. Se pare, totuşi, că infecţia cu virusul BN nu apare la persoanele care au venit în contact cu păsările bolnave de BN sau consumă produse provenite de la acestea, ci la persoane care vin în contact cu carcasele, viscerele acestora, la vaccinatori şi la lucrătorii din laboratoarele care manipulează virusul BN (23).

Omul este receptiv chiar şi faţă de tulpinile atenuate, vaccinale, fapt pe care l-am constatat în mod sistematic la persoanele care vaccinează pentru prima dată contra BN prin aerosoli, fără folosirea echipamentului de protecţie. Conjunctivita se instalează aproape constant după 3-4 zile şi debutează printr-o iritare locală, similară cu prezenţa accidentală a nisipului în sacul conjunctival. Evoluţia este de cele mai multe ori benignă. Se mai pot adăuga, eventual, cefalee şi insomnie pasageră, cu vindecare spontană în 1-3 zile, dar în unele cazuri s-au produs complicaţii locale – conjunctivite purulente (16). În toate cazurile manifestate clinic, inclusiv cele benigne, operatorii au prezentat anticorpi inhibohemaglutinanţi, la diverse titruri, la 14–21 zile de la vaccinarea prin aerosoli. De regulă, operatorii nu semnalează şi nu corelează aceste manifestări cu vaccinarea. La acţiunile ulterioare de vaccinare prin aerosoli, nu mai apar nici un fel de reacţii sesizabile clinic, la operatori.

Etiologie

Agentul etiologic al BN este un ribovirus din fam. *Paramyxoviridae*, genul *Avulavirus*, specia *Avian paramyxovirus 1*, respectiv **virusul bolii de Newcastle** (**VBN**) sau **virusul paramyxo aviar de tip 1** (**VPA 1**), având toate caracterele generale ale taxonului din care face parte. Din acelaşi gen cu VPA 1 fac parte şi alte 8 tipuri antigenice, dar încadrate separat, într-un grup/specie aparte, fiind denumite *Avian paramyxovirus type 2-9* sau virusurile paramixo 2-9 (VPA 2-9) dar acestea, spre deosebire de VPA 1, nu produc boala de Newcastle. Diferenţierea între tipurile de paramixovirusuri aviare se poate face prin reacţia de hemaglutinare-inhibare a hemaglutinării (40), fiind distincte antigenic, dar tulpinile aparţinătoare tipului 1 nu pot fi diferenţiate antigenic între ele prin aceste reacţii.

VBN este un virus pleomorf, cu dimensiuni de 100-200 nm, constituit dintr-o nucleocapsidă cu simetrie helicoidală, învelită într-o anvelopă de natură lipoproteică, la suprafaţa căreia se găsesc, dispuşi radial, un mare număr de spiculi, care sunt sediul hemaglutininelor, de natură proteică, responsabile de activitatea hemaglutinantă a virusului BN. Activitatea hemaglutinantă este utilizată în mod curent în laboratoare pentru identificarea prezenţei virusurilor hemaglutinante, prin reacţia de hemaglutinare – reacţia Hirst – sau pentru determinarea prezenţei şi titrului anticorpilor specifici, prin reacţia de inhibare a hemaglutinării (IHA). În stare concentrată, virusul BN are şi acţiune hemolitică asupra eritrocitelor de pui (23). Cu ajutorul hemaglutininelor, virionii se fixează de receptorii celulelor sensibile. Pătrunderea virionilor în celule se face cu ajutorul neuraminidazei, de asemenea de natură proteică, dispusă tot la suprafaţa virusului, radial, intercalat printre spiculii care conţin hemaglutinina.

Virusul BN se cultivă uşor pe ouă embrionate de 7-12 zile, prin inoculare intraalantoidiană, i.v., intracerebrală sau pe membrana corio-alantoidiană. În lichidul alanto-amniotic al embrionilor de găină inoculaţi, tulpinile velogene

realizează un titru infecţios în jurul a 10^9 DIE_{50} /ml, iar cele lentogene ating 10^{10} DIE_{50} /ml sau chiar mai mult.

Se cultivă bine şi pe diverse tipuri de culturi celulare, fie de origine aviară, cum sunt fibroblastele de embrioni de găină, fie de origine mamiferă, cum sunt liniile HeLa, BHK 21 şi altele, pe care cele mai multe tulpini de virus, în special cele cu patogenitate mai ridicată, produc şi efect citopatic după 48 de ore. Acesta constă din formarea de sinciţii, urmată de moartea celulelor. Efectul citopatic este corelat cu patogenitatea tulpinilor, fiind mai evident la tulpinile velogene decât la cele mezogene.

Pe culturi celulare, ca şi *in vivo*, unele tulpini de VBN, în special cele patogene, induc producerea de interferon. Aceasta este principala calitate – dar nu singura – pentru care câteva mii de lucrări ştiinţifice, elaborate în ultimii 10-15 ani, au studiat efectul administrării virusului BN la persoanele suferinde de anumite forme de cancer (22, 42, 50). Între tulpinile izolate din diverse zone geografice nu s-au constatat diferenţe antigenice suficient de mari pentru a justifica împărţirea agentului etiologic a BN-**virusul paramyxo aviar de tip 1** – în mai multe subgrupuri. Din acest punct de vedere toate tulpinile izolate până în prezent sunt identice sau aproape identice şi imunizează încrucişat.

În schimb, s-au constatat foarte mari diferenţe între tulpini în ceea ce priveşte patogenitatea şi tropismul. Patogenitatea tulpinilor de virus al BN se apreciază pe baza unor teste, între care mai folosite sunt: ***timpul mediu de letalitate (TML)*** al embrionilor de găină, ***indicele de patogenitate intracerebrală (IPI)*** la pui de o zi, ***indicele de patogenitate intraconjunctivală şi intraoculară*** la pui de 8 săptămâni, tipul citopatic etc. (5, 6, 11, 54). După patogenitate, orice tulpină de virus al BN poate fi încadrată într-una din următoarele categorii:

- tulpini *velogene*, cu TML[*)] 40-60 ore şi IPIC[**)] $\geq$ 1,7;
- tulpini *mezogene*, cu TML 60-90 ore şi IPIC = 1,2 –1,6;
- tulpini *lentogene*, cu TML peste 90 ore şi IPIC = 0-0,4.

Tulpinile velogene sunt tulpini sălbatice, foarte patogene, care produc boala prin infecţie naturală. În cadrul acestui grup există o mare variabilitate, unele tulpini fiind cu mult mai patogene decât altele.

În categoria tulpinilor mezogene se includ virusurile cu patogenitate medie, care se pot izola din focare de infecţie naturală sau care au fost create artificial, în laboratoare, prin atenuarea patogenităţii unor tulpini velogene. Unele dintre acestea au fost standardizate şi se folosesc în imunoprofilaxie, deşi din ce în ce mai rar (H – Hertfordshire, Roakin, Komarov, Mukteswar s.a).

Tulpinile lentogene sunt lipsite de patogenitate şi se găsesc ca atare în natură, de unde au fost izolate, sau au fost obţinute prin atenuarea în laborator a unor tulpini mezogene sau velogene. Unele tulpini lentogene, deşi nu produc boală, în condiţii naturale pot produce o oarecare depresie a ouatului. Tulpinile lentogene se folosesc mult în imunoprofilaxie, multe dintre acestea fiind standardizate şi foarte cunoscute pe plan mondial (F, B1-Hitchner, La Sota, LS-79, Ulster s.a) ca tulpini vaccinale.

Prin luarea în considerare atât a patogenităţii cât şi a tropismului, tulpinile de virus BN au putut fi categorisite în 4 patotipuri (5, 11):

Forma Doyle, extrem de letală pentru pui, se caracterizează prin ***leziuni intestinale*** severe. Tipul de patogenitate al acestei forme este denumit *viscerotrop* şi este produs de tulpini velogene cu un astfel de tropism.

Forma Beach, de asemenea foarte letală, se caracterizează prin ***simptome nervoase*** şi ***respiratorii,*** leziunile intestinale fiind absente sau discrete. Această formă este produsă de virusuri velogene *neurotrope***.**

Forma Beaudette, cu letalitate relativ redusă, caracterizată prin ***simptome predominant respiratorii*** şi mai puţin nervoase, este produsă de tulpinile *mezogene.*

Forma Hitchner evoluează inaparent clinic sau cu simptome foarte discrete. Este produsă de tulpini *lentogene***,** atenuate în mod natural. Unele dintre acestea sunt folosite ca tulpini vaccinale.

[*)] TML = timpul mediu de letalitate, determinat pe embrioni de găină infectaţi cu o doză minimă letală (DML) a tulpinii de VBN de investigat.

[**)] IPIC = indicele de patogenitate intracerebrală, determinat pe pui susceptibili în vârstă de o zi.

La acestea, după unele surse s-ar adăuga şi un al cincilea patotip, numit **asimptomatic-enteric,** care se caracterizează prin producerea de infecţii enterice, fără manifestări clinice (54).

Rezistenţa VBN faţă de agenţii fizici şi chimici este destul de mare. Este distrus într-un minut la 100ºC, în 15 min. la 60ºC şi în până la 6 ore la 56ºC. La 37ºC rezistă până la două săptămâni, la temperaturi de 8-20°C îşi păstrează proprietăţile infectante cel puţin 1-2 luni, iar la 5ºC chiar 8-16 luni. La -20ºC se conservă 1-10 ani.

În apă sau furaje, vara, rezistă până la 45 de zile. Aproximativ două săptămâni rezistă în carcase sau în organe, dar în cadavrele îngropate poate rezista până la 3 luni.

În interiorul adăposturilor contaminate, VBN rezistă până la două luni. Saramurarea şi afumarea nu îl distrug. La variaţii de pH între 2 şi 10 îşi păstrează infectivitatea timp de câteva ore.

Toate dezinfectantele uzuale, chiar în concentraţii relativ reduse, distrug VBN. Astfel, hidroxidul de sodiu 2%, clorura de var 5%, sublimatul 1‰ şi alcoolul etilic rafinat îl distrug în aproximativ 3 minute. Vaporii de formol distrug VBN de pe coaja ouălor aproximativ într-o oră (25 ml formol şi 25 g permanganat la 12,5 ml apă, pentru un spaţiu cu volumul de $1m^3$).

Caractere epidemiologice

Receptivitate

La infecţia naturală cu VBN sunt receptive nu număr foarte mare de specii de păsări domestice şi sălbatice, dar nu în egală măsură.

Cele mai receptive sunt galinaceele, respectiv găinile, urmate de curci, fazani şi bibilici, la care BN se manifestă ca o boală foarte gravă, contagioasă şi păgubitoare.

Porumbeii şi potârnichile fac BN, dar destul de rar şi numai forme mai puţin severe decât galinaceele, însă chiar şi aşa, trebuie reţinut rolul potenţial al acestora în difuzarea infecţiei. Acelaşi lucru se poate spune şi despre palmipede, la care însă infecţia cu VBN este şi mai rară, formele clinice fiind excepţional de rare.

Literatura conţine numeroase semnalări ale BN la diverse specii de păsări de colivie (papagali, canari etc.), precum şi la vrăbii, rândunele, ciori, bufniţe, corbi, vulturi şi alte multe specii de păsări migratoare. Trebuie subliniat însă că lista speciilor de păsări la care nu s-au constatat îmbolnăviri, dar s-au decelat infecţii subclinice cu VBN, dovedind astfel rolul lor potenţial în epidemiologia bolii, este mult mai largă. În acelaşi sens, numeroase investigaţii au demonstrat că, chiar şi din efectivele de păsări domestice (găini, curci, fazani, bibilici), care sunt cele mai sensibile la infecţia cu VBN, dar în care nu evoluează clinic BN, se pot izola uneori tulpini mezogene sau lentogene de VBN.

Tulpini lentogene de VBN au fost izolate şi din pulmoni de purcei şi de viţei cu infecţie naturală, care prezentau simptome respiratorii.

Inoculat pe cale parenterală la şoareci, hamsteri, cobai, maimuţe, câini, iepuri, pisici, porci şi viţei, VBN poate produce unele simptome clinice.

Omul este receptiv faţă de infecţia cu VBN, dar despre incidenţa şi evoluţia infecţiei la om, ca şi despre rolul său în transmiterea bolii la animale au existat, până nu demult, puţine studii. În general, literatura de specialitate din medicina umană consemnează doar că omul este receptiv la VBN, numit şi *virusul paragripal aviar 1*, făcând o formă clinică uşoară, cu febră, frisoane, stare generală alterată şi conjunctivită, urmată de vindecare în aproximativ o săptămână şi că este o boală cu caracter strict profesional (6). Abia în ultimii ani, după ce a fost confirmată acţiunea VBN asupra anumitor forme de cancer uman, un număr foarte mare de cercetări au fost antrenate în acest sens, cele mai multe urmând strict acţiunea unor tulpini de VBN asupra anumitor tulpini de celule tumorale (22, 42, 50).

În ceea ce priveşte receptivitatea păsărilor faţă de boala naturală, este evident că sunt receptive păsările (neimunizate) de toate vârstele, dar nivelul receptivităţii şi gravitatea bolii variază în mod invers proporţional cu vârsta, fapt ce se relevă pregnant în cazul infecţiei cu tulpini mezogene sau lentogene, în care caz boala apare uneori aproape exclusiv la pui.

Păsările din rase ameliorate sunt mult mai receptive decât cele din rase rustice.

Sursele de infecţie

Sursele primare de infecţie în BN sunt reprezentate de păsările bolnave şi cele cu infecţii inaparente, precum şi cadavrele, carcasele, organele şi ouăle provenite de la acestea.

Păsările bolnave, ca şi cele cu forme asimptomatice, elimină virusul prin toate secreţiile şi excreţiile, contaminând intens mediul ambiant (aşternutul, furajele, apa, obiectele de inventar), de unde, prin intermediul omului, a vehiculelor, ambalajelor, cofrajelor etc., poate difuza la distanţă.

Virusul BN difuzează frecvent, în cazul infecţiilor asimptomatice, odată cu puii sau tineretul de înlocuire transferaţi în alte ferme. În această situaţie se încadrează şi păsările vaccinate, care deşi sunt imune, pot fi purtătoare asimptomatice de tulpini velogene pe mucoase, unde VBN se poate multiplica nestingherit, fiind ferit de acţiunea anticorpilor circulanţi.

Rolul păsărilor sălbatice, cu infecţii clinice sau subclinice, în difuzarea VBN este bine dovedit atât pentru teritorii restrânse, de la o fermă la alta, cât şi pe scară continentală sau intercontinentală. Un alt mod de răspândire a VBN este reprezentat de ouăle provenite din efective infectate, care pot conţine virusul pe coajă sau în interior. Deşi embrionii proveniţi din ouă infectate, obişnuit mor în timpul incubaţiei, iar virusul de pe coaja ouălor nu rezistă 3 săptămâni la temperatura de incubaţie, BN poate fi răspândită, totuşi, şi în acest fel, întrucât de la ouăle infectate se produce contaminarea incubatoarelor, a staţiei de incubaţie, a utilajelor şi ambalajelor utilizate.

În cazul unor tulpini mai atenuate, embrionii infectaţi pot ajunge la vârsta ecloziunii, rezultând pui de o zi gata infectaţi.

Ouăle eliminate de la incubaţie, date nesterilizate în hrana animalelor, de asemenea pot conţine VBN.

Vaccinurile contra bronşitei infecţioase, difterovariolei aviare sau altor boli ale păsărilor, dacă au fost preparate pe ouă comerciale infectate natural cu tulpini lentogene sau chiar mezogene şi velogene de VBN, pot constitui surse de infecţie importante.

Se cunosc numeroase situaţii când VBN a difuzat la foarte mari distanţe prin intermediul carcaselor sau organelor de pasăre congelate, provenite din efective infectate.

Vectorii pasivi animaţi sau neanimaţi ca: vizitatori, personal de deservire, diverse animale, vehicule, precum şi furajele, ambalajele etc., joacă un rol însemnat în răspândirea VBN pe scară naţională sau internaţională. Un oarecare rol, nu prea însemnat, în menţinerea şi transmiterea VBN, se atribuie şi unor artropode.

Căile de infecţie

VBN se poate transmite natural pe multiple căi, dar în mod obişnuit se transmite, în cazul sursei de infecţie aerogene, prin intermediul mucoasei conjunctivale şi a aparatului respirator. Transmiterea prin mucoasa digestivă se realizează în cazul apei sau furajelor contaminate. Transcutanat, BN se transmite mai ales prin inoculare, cu acul de seringă.

Dinamica epidemică

Atunci când îşi face apariţia într-un teritoriu în care efectivele de păsări nu sunt vaccinate, BN se comportă ca o boală epidemică pustiitoare, cu mare putere de difuzare, atât în cadrul fiecărui efectiv cât şi de la un efectiv la altul, decimând păsările de pe o zonă întinsă, într-un timp relativ scurt. Gravitatea epidemiilor este influenţată de virulenţa tulpinii, de patotip, care poate varia foarte mult de la o epidemie la alta.

Vârsta tânără, starea de întreţinere proastă, condiţiile de zooigienă nesatisfăcătoare, lipsa unor măsuri generale antiepidemice sau rigurozitatea aproximativă în aplicarea lor, contribuie la sporirea mortalităţii.

În prezent, ca urmare a aplicării sistematice, timp de mai multe decenii, a unor măsuri generale şi imunoprofilactice, numărul focarelor de BN în ţările europene s-a restrâns la minimum, iar atunci când apar, focarele de BN sunt, de cele mai multe ori, lichidate relativ rapid, înainte ca boala să difuzeze. De fapt, la ora actuală ţările europene sunt indemne de BN lungi perioade de timp dar, din când în când, boala reapare în anumite efective, prin intermediul surselor de infecţie menţionate anterior, greu de controlat. Important este ca apariţia BN să fie prompt diagnosticată şi combătută.

Cea mai problematică este prevenirea şi lichidarea BN în sectorul gospodăriilor populaţiei, unde există condiţiile cele mai propice şi pentru ca BN să apară şi pentru ca, după ce a apărut, să treneze.

În cazul aplicării precare, nesistematice a programelor imunoprofilactice este posibil să se producă „ruperi de imunitate”, boala apărând pe efective parţial imunizate. În astfel de situaţii, fie că boala se declanşează clinic în masă (dacă

tulpinile infectate sunt foarte virulente), fie că se ajunge la evoluții atipice (greu de diagnosticat) inaparente clinic sau exprimate doar prin scăderea producției de ouă (în cazul tulpinilor cu patogenitate redusă).

Incidența bolii este mai mare în unele epidemii decât în altele, dependent de patotipul tulpinii infectante şi pare să fie mai ridicată primăvara şi toamna, dar în condițiile aviculturii intensive, sezonul devine un factor epidemiologic secundar.

Patogeneză

Indiferent de calea de infecție, virusul se multiplică mai întâi la poarta de intrare şi, după aproximativ 20 de ore pătrunde în circulația generală, producând o infecție de tip septicemic, însoțită de hipertermie.

Ca urmare a multiplicării, VBN produce leziuni distroficonecrotice la nivelul tractusului digestiv şi infiltrații limfocitare în sistemul nervos central. După 5-6 zile, dacă pasărea nu moare între timp, virusul dispare din sânge, datorită apariției în sânge a anticorpilor specifici, prezența simultană în sânge a virusului şi a anticorpilor fiind incompatibilă. Virusul mai persistă încă câtva timp în sistemul nervos central şi pe mucoase.

Temperatura mediului ambiant influențează perioada de incubație şi forma de manifestare a bolii. La temperaturi ridicate, perioada de incubație este mai scurtă şi predomină formele nervoase, în timp ce la temperaturi scăzute perioada de incubație este mai lungă şi predomină formele respiratorii.

În cazul în care păsările supraviețuiesc infecției, se instalează o imunitate umorală solidă, care durează de la câteva luni la 1-2 ani, dependent de vârsta păsării şi de virulența tulpinii infectante. Imunitatea dobândită postinfecțios se transmite prin ou progenilor, cărora le asigură o imunitate pasivă, pe durata primelor 1-3 săptămâni de viață.

Tabloul clinic

Dintre galinacee, BN a fost cel mai pe larg descrisă la găini, care sunt cel mai frecvent afectate. Atât în infecția naturală cât şi în infecția experimentală, perioada de incubație este în medie de 4-6 zile, cu limite între 2 şi 12 zile.

În **formele tipice**, evoluția poate fi ***supraacută***, ***acută*** sau ***subacută***. În afară de acestea, există şi **forme de evoluție atipice** şi **inaparente.**

Forma supraacută, cu o durată de până la o zi, se întâlneşte uneori la pui şi se manifestă prin simptome necaracteristice: inapetență, depresie, horiplumație, convulsii.

Forma acută este forma obişnuită de manifestare a BN. Debutează prin febră (43-44ºC), inapetență, abatere profundă a stării generale şi încetarea ouatului.

Păsările bolnave sunt somnolente, indiferente la ce se petrece în jurul lor, stau imobile, cu penele zbârlite. Corpul, aripile şi coada sunt adesea lăsate în jos, uneori sprijinite de sol. Uneori se remarcă şi conjunctivită, edemul pleoapelor, epiforă şi opacifierea corneei, uni- sau bilateral.

Tabloul clinic este dominat fie de simptomele digestive, fie de simptomele respiratorii sau nervoase, dependent de patotipul (virulența şi tropismul) tulpinii infectante.

Astfel, în infecția cu tulpini velogene viscerotrope (forma Doyle), predomină *tulburările digestive*, manifestate prin anorexie, indigestie ingluvială (din cauza atoniei ingluviale conținutul fermentează, este urât mirositor şi se elimină prin gură când pasărea stă cu capul aplecat), diaree cu fecale apoase sau filante, de culoare galben-cenuşie sau galben-verzuie, urât mirositoare, uneori cu strii de sânge.

Tulburările respiratorii pot fi dominante în cazul infecției cu virusuri velogene neurotrope (forma Beach) sau în cazul infecției cu tulpini mezogene. În astfel de cazuri, în cavitățile nazale, trahee şi bronhii se adună mult mucus, de care pasărea încearcă să se debaraseze prin tuse, strănut şi mişcări bruşte ale capului. Păsările bolnave țin gâtul întins şi ciocul întredeschis, pentru a-şi uşura respirația şi scot un cârâit caracteristic, din cauza excesului de mucus acumulat în căile respiratorii anterioare.

Tulburările nervoase pot să fie dominante şi să se instaleze chiar de la început, dar de obicei survin spre sfârşitul evoluției clinice a formelor digestive sau respiratorii, cu care se asociază. Tulburările nervoase debutează prin incoordonări în mers, din care cauză nici nu se pot deplasa în linie dreaptă, tulburări de echilibru şi continuă cu

pareza sau paralizia aripilor, cozii şi membrelor, poziţii anormale ale capului (torticolis, emprostotonus, opistototnus), convulsii, paralizie şi moarte.

Cele trei forme principale şi obişnuite de manifestare a BN (digestivă, respiratorie şi nervoasă) se pot observa în cadrul aceluiaşi focar de boală, dar pe indivizi diferiţi, ca forme dominante de manifestare a bolii, sau se pot asocia sau succeda, pe aceiaşi indivizi.

Durata bolii în forma acută este de 2-4 zile şi se termină prin moarte în proporţie de 80-100% (dependent de patotipul infectant, de vârsta păsărilor etc.), dacă susceptibilitatea efectivului este totală (efectivul nu a fost vaccinat deloc, în teritoriu nu circulă tulpini lentogene etc.). O parte din păsările care trec prin boală şi supravieţuiesc, rămân cu diverse sechele nervoase, defecte de ouat etc.

În ***forma subacută*** simptomele sunt asemănătoare însă febra este mai puţin pronunţată, tulburările nervoase sunt mai frecvente, durata bolii este mai lungă (7-14 zile) iar rata mortalităţii mai scăzută (30-80%).

Dintre păsările care supravieţuiesc, unele se vindecă complet dar altele rămân cu tare nervoase de lungă durată sau definitive.

În **formele atipice,** care nu sunt tocmai rare, BN se manifestă fie exclusiv prin *simptome respiratorii, digestive* sau *nervoase*, fie doar prin scăderea producţiei de ouă. Au fost descrise şi forme manifestate numai prin rinoconjunctivite şi/sau prin edeme la nivelul capului şi gâtului. A fost descrisă şi o formă de BN produsă de tulpini velogene viscerotrope, manifestată doar prin edem inflamator care cuprindea pleoapele, conjunctiva, bărbiţele, pielea capului şi, în final, globul ocular.

Popovici şi Teuşdea au semnalat în 1978 izolarea din teritoriu a unor tulpini de VBN care, la puii SPF infectaţi experimental produceau constant simptome şi leziuni de laringotraheită hemoragică sau hemoragiconecrotică şi edeme ale ţesutului conjunctiv din regiunea capului, în timp ce leziunile digestive caracteristice în BN erau absente sau foarte discrete.

Tulpinile lentogene, administrate artificial sau ca urmare a unor infecţii naturale, la păsări total receptive (neimunizate anterior artificial sau natural), pot să inducă infecţii uşoare, inaparente clinic, urmate de imunizare.

În efectivele care dispun de un oarecare grad de imunitate, asemenea infecţii inaparente clinic sau cu manifestări benigne, urmate de o creştere considerabilă a titrurilor IHA (peste 1:2560), pot fi produse de tulpinile mezogene sau velogene.

Tabloul morfopatologic

Modificările morfopatologice depind de specie, de vârsta păsării, de patotipul tulpinii infectante şi de durata bolii.

În ***formele supraacute,*** întâlnite mai ales la puii de găină, leziunile fie că lipsesc, fie că sunt discrete, constând din inflamaţii cataral-hemoragice ale intestinului sau aparatului respirator (33).

În **formele tipice**, ***acute*** şi ***subacute*** leziunile sunt uneori caracteristice şi se datorează în principal infiltraţiei hemoragice, ca urmare a degenerărilor, necrozelor şi rupturilor vasculare.

Pe mucoasa bucală, faringeană şi esofagiană se pot observa papilele mucoase tumefiate.

Caracteristice sunt focarele hemoragice, localizate mai ales pe vârful papilelor glandulare, diseminate pe toată mucoasa proventriculară sau organizate sub formă de cordoane hemoragice, la intrarea sau la ieşirea din proventricul. În formele subacute, din cauza infiltraţiei hemoragice, se produce şi o necroză locală a celulelor, inflamaţia devenind hemoragiconecrotică.

Şi mai caracteristice, putând fi considerate chiar patognomonice pentru BN, sunt leziunile de la nivelul intestinului. Este vorba despre focarele hemoragice de formă ovoidală, cu dimensiuni medii de 2-8 mm, puţine la număr, care se pot găsi pe mucoasa intestinului subţire, focare la nivelul cărora, curând, se infiltrează un exsudat fibrinos şi se produce necroza celulelor locale. Ca urmare, la nivelul acestor focare inflamatorii se constituie nişte formaţiuni cu aspect de plăci sau butoni difteroizi greu detaşabili, îngroşaţi şi vizibili chiar prin transversul peretelui intestinului nedeschis, sub formă de pete roşii-violacee. Aceste focare hemoragiconecrotice, extrem de caracteristice pentru BN, dar din păcate nu întotdeauna prezente, au de obicei ca punct de plecare plăcile Peyer (21).

Foarte frecventă în BN, dar cu mai mică specificitate şi deci cu mai mică valoare

diagnostică este inflamația hemoragică sau hemoragiconecrotică a formațiunilor limfoide de la intrarea în sacii cecali (așa-numitele amigdale cecale). Această leziune se poate extinde în suprafață, continuându-se prin tiflită sau cloacită hemoragiconecrotică sau difteroidă (21).

Alte leziuni, mai puțin caracteristice și mai puțin constant întâlnite în diverse forme de BN sunt: catarul mucos al căilor aerofore și opalescența și îngroșarea sacilor aerieni, datorate prezenței unui exsudat gălbui (aerosaculita fibrinoasă), leziune care indică o posibilă suprainfecție cu *E. coli*. Mai rar, se constată congestii și edem pulmonar sau distrofie hepatică.

Destul de frecvente sunt hemoragiile ovariene, uneori cu spargerea foliculilor și cu peritonită vitelină, hemoragiile de la baza cordului, de pe fața internă a sternului, de pe mezenter și alte seroase.

În sistemul nervos central, la examenul histologic se găsesc congestii și infiltrații hemoragice ale membranelor meningeale, meningoencefalită limfohistiocitară, cu infiltrații perivasculare, proliferări gliale și degenerări neuronale. În diverse organe se pot găsi hiperplazii mezenchimale.

Diagnostic

În formele cu evoluție tipică, acute și subacute, diagnosticul de BN poate fi stabilit aproape cu certitudine, coroborând doar datele epidemiologice, clinice și morfopatologice. Diagnosticul de laborator este necesar totuși, pentru confirmarea oficială a diagnosticului și evitarea unor eventuale confuzii cu pesta (influența) aviară, paramixovirozele aviare cu alte tipuri decât tipul 1 de paramixovirus, sau cu alte maladii.

Diagnosticul de BN este mai dificil și reclamă întotdeauna examene atente de laborator, în formele supraacute și în formele atipice de BN la găini, ca și în paramixoviroze, la celelalte specii. Deosebit de important și indispensabil este examenul de laborator în cazul evoluției insidioase a BN, pe efective parțial imunizate. În asemenea situații, problematică este suspicionarea infecției cu VBN și nu confirmarea diagnosticului, care decurge relativ ușor și rapid.

Examenul virusologic

În scopul confirmării diagnosticului de BN se pretează foarte multe teste, între care izolarea și identificarea virusului a fost și a rămas testul cu mare valoare revelatoare cel mai la îndemână, mai larg folosit și mai precis, recomandat de altfel și de Manualul de standarde pentru testele de diagnostic și vaccinuri al O.I.E. (54).

Pentru izolarea VBN se preferă ouăle embrionate de 9-11 zile, care se inoculează, de preferință pe cale intraalantoidiană, cu 0,2 ml suspensie de material patologic, aseptizată cu antibiotice. Ca material patologic se folosește un triturat de fragmente de splină, pulmoni, creier, mucoasă și exsudat traheal, mucoasă digestivă. Fragmentele de organe trebuie să provină de la păsări cu forme acute sau supraacute de boală, întrucât în formele subacute, pe măsură ce anticorpii apar în sânge (la 5-7 zile), virusul dispare din sânge și țesuturi. La acestea din urmă, pentru examenul virusologic se preferă creierul, unde se știe că virusul mai persistă câtva timp și după apariția anticorpilor.

După inoculare, ouăle se incubează în continuare timp de 5 zile la 37ºC, controlându-se de două ori pe zi. Embrionii morți în primele 24 ore de la inoculare se consideră morți din cauze nespecifice și se elimină. De la embrionii găsiți morți în următoarele 4 zile (zilele 2-5) se recoltează lichid alanto-amniotic, cu care se execută reacția de hemaglutinare (Hirst) cu eritrocite de pui de găină. Reacția va fi pozitivă dacă lichidul alanto-amniotic conține VBN, dar și dacă conține alte virusuri cu proprietăți hemaglutinante (orthomixo, paramixo și altele) și va fi negativă dacă este vorba de un virus nehemaglutinant.

Pentru a stabili dacă virusul hemaglutinant este VBN, trebuie executată în continuare reacția de inhibare a hemaglutinării (IHA), cu un ser specific anti VBN. Rezultatul pozitiv confirmă indubitabil diagnosticul de BN (54) și permite diferențierea VBN de celelalte paramixovirusuri aviare (tipurile 2-9) și de virusurile gripale aviare.

Pentru aprecierea patogenității tulpinii izolate se determină ***timpul mediu de letalitate (TML)*** al embrionilor de găină inoculați și, eventual, ***indicele de patogenitate intracerebrală*** la puii de o zi sau ***indicele de patogenitate intraconjunctivală*** pe pui de 8 săptămâni,

neimunizaţi (vezi etiologia). Cu ajutorul acestor teste se poate stabili dacă tulpina izolată este velogenă, mezogenă sau lentogenă, precum şi tropismul (viscerotrop, neurotrop).

Embrionii care nu au murit în primele 5 zile se introduc în frigider şi, după 24 ore, se examinează prin testul Hirst, deoarece tulpinile lentogene pot (rar) să nu omoare embrionii în primele 5 zile.

Prezenţa virusului în cadavre poate fi demonstrată şi efectuând testul de hemaglutinare şi de IHA direct pe extracte din organele acestora. În cazurile pozitive rezultatul se poate obţine rapid, dar fără informaţii asupra patotipului suşei infectante şi fără ca diagnosticul negativ să poată fi considerat ca cert.

Cu lichidul alanto-amniotic de la ouăle infectate sau cu extracte de organe, în prezenţa serului imun specific, se poate executa reacţia de seroneutralizare pe pui susceptibili, pe ouă embrionate sau pe culturi celulare.

Alte teste de identificare virală, mai moderne, ca ELISA sau „fingerprint" sunt posibile dar, deşi sunt mai sofisticate, nu aduc avantaje în plus faţă de IHA.

Examenul serologic

Diagnosticul de BN poate fi stabilit şi retrospectiv, prin determinarea titrului anticorpilor din sângele păsărilor care au supravieţuit, după 10-14 zile de la infecţie. Titrul anticorpilor IHA la aceste păsări de obicei depăşeşte 12.800-25.600 unităţi IHA. Foarte semnificativă este şi efectuarea reacţiei de IHA pe probe de ser pereche, prelevate la 7-8 zile şi la 12-14 zile de la infecţie, pentru a demonstra dinamica creşterii titrului de anticorpi, procedeu care permite diferenţierea reacţiei imune active, postinfecţioase, de eventuala prezenţă a anticorpilor reziduali, postvaccinali.

Prin reacţia de seroneutralizare, serul păsărilor care au trecut prin boală este capabil să neutralizeze între 10^3 şi 10^6 DIE_{50} a unei tulpini standard. Este de notat că, postinfecţios, titrurile anticorpilor IHA şi neutralizanţi nu variază după curbe superpozabile.

Diagnosticul diferenţial al BN se face în primul rând faţă de bolile cu simptomatologie digestivă, respiratorie şi nervoasă (5).

Pesta aviară clasică şi celelalte *infecţii gripale* sau *paramixoviroze ale păsărilor* se diagnostică diferenţial sigur prin examen virusologic, agenţii etiologici ai acestora având caractere antigenice distincte.

Bronşita infecţioasă aviară se manifestă prin simptome respiratorii numai la pui până la vârsta de 4-6 săptămâni şi are o mortalitate mai redusă.

În *laringotraheita infecţioasă* morbiditatea şi mortalitatea sunt mai reduse, evoluţia este mai lungă şi apar leziuni grave în laringe şi trahee.

Reacţiile respiratorii observate după vaccinarea anti BN (mai grave după prima vaccinare şi dacă creşterea este la sol) apar cam la 5 zile de la vaccinare şi încetează după 2-4 zile.

Micoplasmoza respiratorie aviară evoluează cronic, cu mortalitate relativ redusă şi cu leziuni caracteristice.

Encefalomielita se manifestă clinic la pui, numai în primele săptămâni, prin simptome exclusiv nervoase şi nu prezintă leziuni în organele interne.

Spirochetoza se deosebeşte prin morbiditatea mai redusă, pe baza leziunilor şi prin examen microscopic al sângelui.

Boala Marek prezintă leziuni caracteristice.

Holera aviară are evoluţie clinică foarte scurtă şi leziuni caracteristice.

Formele atipice de BN se pot confunda şi cu alte boli, diagnosticul diferenţial fiind posibil prin examen virusologic sau serologic.

Prognostic

Prognosticul este întotdeauna grav, nu numai pentru că BN este o maladie care cauzează mari pierderi prin mortalitate, dar şi datorită costurilor ridicate pe care le incumbă instituirea carantinei şi a măsurilor de combatere, care sunt deosebit de severe.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia BN se poate realiza prin măsuri generale sau prin măsuri specifice, însă cel mai sigur, BN poate fi prevenită prin asocierea măsurilor generale şi specifice.

Prevenirea apariţiei BN într-o ţară, exclusiv prin măsuri generale, este problematică, în primul rând din cauza imposibilităţii controlului transmiterii bolii de către unele păsări sălbatice la păsările domestice crescute în sistem gospodăresc, aceasta nefiind însă singura

posibilitate de apariție a bolii într-un teritoriu indemn.

Pe de altă parte, nici măsurile imunoprofilactice, oricât de judicios ar fi aplicate, nu pot preveni apariția bolii în toate cazurile, în lipsa măsurilor generale, deoarece s-a dovedit că, în cazul unei infecții masive pe fondul unei imunități specifice mai reduse (de exemplu într-un moment când imunitatea parentală este pe cale de epuizare, iar cea activă încă nu a apărut) se pot produce „ruperi de imunitate" sau infecții subclinice și atipice.

Măsuri generale

Pentru prevenirea apariției și difuzării BN într-o zonă indemnă sunt necesare măsuri foarte riguroase privind:

- controlul mișcărilor de material biologic (achiziționarea de ouă, pui de o zi și tineret de înlocuire numai din unități cu indemnitate certificată oficial);
- respectarea cu strictețe a regulilor de filtru sanitar în unitățile avicole specializate (interdicții privind accesul persoanelor străine, echipament de protecție, dezinfecții etc.);
- respectarea strictă a principiului populării și depopulării totale, cu efectuarea riguroasă a curățeniei mecanice, a dezinfecției și păstrarea repausului biologic între depopulare și repopulare;
- evitarea contaminării furajelor și adăposturilor din fermele specializate de către păsările sălbatice (plase la geamuri și ventilatoare, acoperirea furajelor);
- supravegherea permanentă, prin examene clinice și morfopatologice a efectivelor din marile unități și din zonele de protecție ale acestora, în vederea depistării precoce a noilor focare;
- controlul piețelor și a abatoarelor.

Este recomandabil ca lucrătorii din fermele specializate în creşterea păsărilor să nu posede păsări în gospodăriile personale, care sunt mai greu de protejat şi de unde poate fi introdusă boala cu uşurinţă în complexele avicole. Dacă acest lucru nu este realizabil, se vor lua cel puţin măsuri pentru supravegherea atentă sanitară veterinară a acestora.

Reducerea continuă a pierderilor cauzate de cea mai severă și mai păgubitoare dintre bolile infecțioase aviare, până la stadiul actual când majoritatea țărilor europene sunt indemne de BN, a fost posibilă datorită faptului că, pe parcursul unui jumătate de secol, măsurilor generale de profilaxie şi combatere li s-a asociat, în toate aceste țări, măsuri foarte riguroase, sistematice şi susținute de imunoprofilaxie.

La ora actuală, există:

- țări indemne de BN, în care s-a renunțat la imunoprofilaxie (cu excepția unor situații de necesitate) sau în care imunoprofilaxia BN nu s-a practicat niciodată;
- țări indemne de BN, în care imunoprofilaxia sistematică se practică în continuare, pentru o anumită perioadă de timp;
- țări cu efective infectate, în care imunoprofilaxia BN se practică sistematic, pe bază de programe naționale;
- țări cu efective infectate, în care imunoprofilaxia BN se aplică numai sporadic.

Combaterea şi profilaxia BN se face pe baza unor programe de măsuri, care diferă de la o ţară la alta, în funcţie de situaţia epidemiologică privind prezenţa BN şi de alţi factori, programe care se poate schimba dacă situaţia epidemiologică se îmbunătăţeşte sau dacă ţara devine indemnă, în sensul precizat în Codul Zoo-Sanitar Internaţional (47).

În condițiile actuale din țara noastră, controlul (profilaxia, supravegherea şi combaterea) bolii de Newcastle se face conform *Normei sanitare veterinare* elaborată de Agenția Veterinară şi pentru Siguranța Alimentelor şi aprobată de M.A.A.P. cu Ord. nr. 312/2001 (48) şi completată ulterior cu alte acte normative (49, 51, 52). Această normă defineşte totalitatea măsurilor care se aplică în cazul apariției unui focar de BN pe teritoriul țării, la *păsări domestice, porumbei voiajori* sau la *păsări ținute în captivitate* şi reprezintă o punere de acord a legislației noastre cu legislația Uniunii Europene.

Un rol important în controlul BN revine, conform acestei norme, *medicului veterinar oficial*, care este împuternicit în condițiile legii, să îndeplinească anumite atribuții publice. Acesta controlează actele sanitare veterinare care certifică indemnitatea efectivului de origine a păsărilor nou-achiziționate, supraveghează modul

cum se respectă prevederile legii privind transportul, carantina, supravegherea, confirmarea unor eventuale suspiciuni, precum şi toate măsurile de combatere, în cazul confirmării diagnosticului. El este reprezentant al *autorităţii sanitare veterinare teritoriale.*

Fiind considerată una dintre cele mai periculoase şi păgubitoare boli ale păsărilor – probabil cea mai păgubitoare – BN a fost inclusă printre cele 16 boli din lista A a Oficiului Internaţional de Epizootii şi face parte dintre bolile obligatoriu declarabile şi carantinabile, conform legislaţiei noastre.

În cazul apariţiei unei suspiciuni de BN, medicul veterinar oficial prelevează probele necesare pentru confirmarea diagnosticului şi notifică imediat suspiciunea către autoritatea sanitară veterinară teritorială. Aceasta va institui o carantină provizorie, până la clarificarea diagnosticului. Dacă suspiciunea se confirmă, urmează notificarea imediată a diagnosticului către D.S.V. prin telefon sau fax, iar aceasta, mai departe, va face notificarea către Administraţia Centrală Sanitară Veterinară (Agenţia Veterinară şi pentru Siguranţa Alimentelor), care la rândul său este obligată să declare imediat diagnosticul (şi chiar suspiciunea), Comisiei Europene şi Oficiului Internaţional de Epizootii.

Din momentul confirmării diagnosticului, autoritatea sanitară veterinară teritorială se va asigura că autoritatea sanitară veterinară locală, pe lângă măsurile generale de prevenire şi cele provizorii, instituite încă la apariţia suspiciunii, va institui şi un set de măsuri de combatere, în funcţie de sistemul de exploataţie (intensiv sau gospodăresc), măsuri menite să conducă în cel mai scurt timp la eradicarea bolii şi asanarea efectivului (48).

Astfel, autoritatea sanitară veterinară teritorială, de îndată ce a fost notificată suspiciunea de BN, va pune sub supraveghere oficială exploataţia sau curtea contaminată, până la stabilirea diagnosticului.

În cazul *exploataţiilor specializate*:

- se face o anchetă epidemiologică completă;
- se completează o evidenţă a numărului de păsări moarte, bolnave şi sănătoase, dar suspecte de contaminare;
- se instituie restricţii severe privind mişcarea păsărilor, persoanelor, ouălor, carcaselor, furajelor, vehiculelor, deşeurilor, aşternutului etc.;
- se asigură mijloacele de dezinfecţie la intrarea şi ieşirea din halele de păsări şi din exploataţii (48).

Dacă diagnosticul de BN a fost confirmat în mod oficial, îndată după notificarea lui, în cazul exploataţiilor, autoritatea sanitară veterinară teritorială se va asigura ca autoritatea sanitară veterinară locală să instituie, în plus, următoarele măsuri:

- sacrificarea imediată a tuturor păsărilor din exploataţie;
- distrugerea păsărilor sacrificate, a cadavrelor, ouălor, furajelor şi aşternutului din exploataţie, în condiţiile legii;
- distrugerea carcaselor, a ouălor de consum sau de incubaţie, care au fost livrate din exploataţie în timpul probabilei perioade de incubaţie;
- spaţiile, vehiculele şi echipamentele vor fi dezinfectate după depopulare;
- prin ancheta epidemiologică se încearcă identificarea originii infecţiei, a tuturor posibilităţilor prin care boala ar fi putut difuza deja din exploataţie sau din volieră (în cazul porumbeilor) spre alte efective, în perioada de incubaţie;
- se instituie restricţii severe de circulaţie a persoanelor, păsărilor domestice, porumbeilor, a păsărilor de colivie şi a altor animale, a mişcării vehiculelor, cărnii, ouălor şi a oricăror materiale care ar putea contribui la difuzarea bolii;
- se extinde supravegherea clinică şi prin metode de laborator asupra fermelor învecinate sau cu care se întreţin relaţii economice.

De la prevederile legale de mai sus, autoritatea sanitară veterinară teritorială poate deroga efectivele sănătoase dintr-o exploataţie în care boala a fost diagnosticată, dacă creşterea acestora se face complet separat de efectivul infectat, în condiţiile în care se exclude posibilitatea difuzării bolii de la un efectiv la altul.

Dacă BN a fost diagnosticată în *gospodăriile populaţiei* se instituie măsuri de carantină şi se

dispune sacrificarea păsărilor din curţile contaminate, sub supravegherea medicului veterinar oficial. Păsările sacrificate, ouăle şi cadavrele vor fi distruse sub supraveghere şi se va face dezinfecţia curţilor respective, repopularea fiind posibilă după 21 de zile de la operaţiunile de mai sus.

În jurul focarului declarat de BN se instituie o **zonă de protecţie** cu raza de 3 km şi o **zonă de supraveghere** cu raza de minimum 10 km.

În **zona de protecţie**:

- se identifică toate exploataţiile care deţin păsări susceptibile (domestice, porumbei, de colivie) care vor fi inspectate periodic în scop de depistare precoce a unor eventuale noi focare;
- se instituie anumite restricţii şi controlul asupra mişcărilor de păsări, produselor avicole (carcase, ouă), a persoanelor şi a vehiculelor;
- se controlează modul în care se efectuează sacrificarea normală a păsărilor, în abatoare şi starea animalelor sacrificate (clinică şi morfopatologică);
- se controlează fermele care furnizează ouă de incubat, sub aspectul stării clinice şi a dezinfecţiei ouălor, ambalajelor etc.;
- se interzic târgurile, pieţele, expoziţiile şi toate activităţile care presupun aglomerări de păsări.

După 21 zile de la depopularea, curăţirea şi dezinfecţia exploataţiei infectate, zonei de protecţie şi se aplică regimul zonei de supraveghere sanitară veterinară.

În **zona de supraveghere** măsurile sunt ceva mai puţin severe decât în zona de protecţie şi se menţin 30 de zile de la dezinfecţia finală din exploataţia infectată (fermă intensivă sau gospodărie ţărănească).

În condiţiile actuale, dată fiind necesitatea armonizării depline a legislaţiei noastre cu legislaţia U.E., includerea vaccinări contra BN în programele de profilaxie şi combatere a bolii, este posibilă în anumite condiţii, în conformitate cu prevederile legale, iniţiate şi aprobate de Administraţia Sanitară Veterinară Centrală, după ce a fost informată Comisia Europeană în legătură cu zonele în care se programează vaccinarea, motivele care au determinat acţiunea, speciile şi categoriile de păsări supuse vaccinării, caracteristicile vaccinurilor, precum şi dacă se intenţionează vaccinarea sistematică, de rutină, sau numai temporară (48).

Imunoprofilaxia bolii de Newcastle

Imunoprofilaxia BN se poate impune ca măsură suplimentară, în situaţii de necesitate, în cadrul unor programe complexe de combatere.

Speciile care pot face obiectul vaccinării sunt: găina, curca, bibilica, fazanul, prepeliţa, potârnichea şi porumbelul voiajor.

Vaccinarea păsărilor se face fie pe baza unui program aprobat pentru anumite zone şi interval de timp, fie sistematic, la toate efectivele din ţară sau din anumite zone, până în momentul în care Administraţia Sanitară Veterinară Centrală (A.S.V.C.) dispune sistarea acţiunii (48).

A.S.V.C. aprobă acţiunile de imunoprofilaxie a BN, cu încunoştinţarea Comisiei Europene, care analizează compatibilitatea acţiunii respective cu situaţia din celelalte ţări europene, propunând, în funcţie de aceasta, amendamentele care se impun în consecinţă.

Pentru profilaxia specifică a BN, de-a lungul timpului au fost create două tipuri de vaccinuri:

- ***vaccinuri inactivate***;
- ***vaccinuri atenuate***.

În ultimii 14 ani, în ţara noastră a fost omologat un număr impresionant de mare de noi vaccinuri contra BN, dintre care unele au fost realizate de companii româneşti, iar altele, realizate de companii străine, au fost importate.

Tot acest arsenal de vaccinuri s-a adăugat celor câteva vaccinuri mai vechi, concepute, studiate şi utilizate cu succes în România, începând din deceniul al VI-lea al secolului trecut (4, 35, 43), dar mai ales datând din deceniul al VII-lea (7, 13, 24, 32, 36, 37, 38, 41, 44, 45).

La realizarea şi testarea vaccinurilor contra BN de producţie românească, folosite actualmente în România, ca şi a tehnicilor de vaccinare, pe lângă autorii lucrărilor citate mai sus, şi-au adus contribuţia şi mulţi alţi autori, în cadrul unor lucrări mai recente, ale căror număr şi extindere a problematicii abordate depăşeşte posibilităţile de cuprindere exhaustivă ale prezentei sinteze (2, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 18, 19, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 46).

Vaccinurile inactivate

Vaccinurile inactivate sunt folosite pe scară mai redusă decât vaccinurile atenuate.

Au fost concepute vaccinuri inactivate cu formol, cu betapropiolactonă sau alți agenți inactivanți, adjuvantate cu hidroxid de aluminiu sau cu uleiuri minerale sau vegetale.

Toate vaccinurile inactivate contra BN realizate la noi au fost obținute pe ouă embrionate, dar există şi vaccinuri preparate pe culturi celulare.

Comparativ cu vaccinurile atenuate, vaccinurile inactivate au atât avantaje cât şi dezavantaje (1, 10, 24, 31). Este important ca ouăle pe care se cultivă VRN să fie libere de germeni patogeni specifici (SPF).

Avantaje: sunt bine suportate de păsări şi nu induc reacții severe postvaccinale; se pot doza corect şi uniform, nu este obligatorie utilizarea imediată a întregului flacon de vaccin, de îndată ce a fost deschis; imunogeneza nu este inhibată de imunitatea preexistentă.

Dezavantaje: sunt mai scumpe, conferă o imunitate ceva mai redusă şi care se instalează mai lent – în decurs de 1-3 săptămâni, se pot administra numai individual, nu se pretează la vaccinarea în masă, colectivă; pot induce uneori formarea unor reacții locale care să deprecieze valoarea economică a carcaselor.

Lista de mai jos cuprinde denumirea *vaccinurilor inactivate* contra BN monovalente şi polivalente, produse în România, la care se poate apela, în funcție de situație şi de obiectivele urmărite.

- *vaccinuri monovalente*:
  - Nedevac (tulp. La Sota);
  - Avipestiol (tulp. La Sota);
  - Avipestiol F (tulp. Roakin);
- *vaccinuri bivalente*:
  - ND-Gumboinvac, NDgumborom (BN şi BIA);
  - ND-Sincovac, Eggdropestiol (BN şi EDS);
  - Biviralromvac, Pestiholvac (BN şi holeră);
- *vaccinuri trivalente*:
  - ND-Sinco-Gumboinvac, Triavirom (BN, BIA şi EDS);
  - Ovoprotect (BN, BI, EDS);
  - Triviral (BN, BI, BIA);
- *vaccinuri tetravalente*: Tetraviral, Tetrainvac (BN, BI, BIA, EDS).

La acestea se adaugă două vaccinuri pentru porumbei: Nedevac Col, preparat din tulpina La Sota şi Paramixovacol, preparat tot cu un virus din serotipul *Paramyxovirus 1* (agentul etiologic al BN).

Vaccinurile inactivate se administrează numai individual, pe cale s.c.

Includerea vaccinurilor inactivate în schemele de vaccinare diferă foarte mult, de la o țară la alta. Acestea se întocmesc ținând cont, pe de o parte, de recomandările firmei producătoare, iar pe de altă parte, de situația epidemiologică a țării, zonei sau a tipului de exploatație. În trecut, vaccinurile inactivate erau preferate în sectorul gospodăriilor populației, în special din motive practice (după utilizarea câtorva doze dintr-un flacon, într-o curte, restul vaccinului putea fi conservat şi utilizat ulterior). În prezent, sunt incluse în special în schemele de vaccinare a efectivelor de reproducție.

Vaccinurile vii, atenuate

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate (VVA) cunoaşte, la ora actuală, o extindere cu mult mai mare decât a vaccinurilor inactivate, datorită avantajelor pe care le au: costul/vaccinare mai redus, imunitate instalată mai rapid şi de obicei mai solidă, majoritatea se pretează pentru vaccinarea colectivă, prin aerosoli sau în apa de băut, unele tulpini produc aşa-numita „imunitate de contact” (imunizarea naturală a unor pui nevaccinați care cohabitează cu pui recent vaccinați), administrarea lor prin aerosoli sau în apă nu implică stresul legat de prinderea şi contenționarea păsărilor.

Pentru realizarea VVA se folosesc diverse tulpini de virus Newcastle, lentogene sau mezogene, dintre care unele au fost atenuate în laborator, iar altele au fost izolate ca atare din natură.

Vaccinurile atenuate sunt constituite, de cele mai multe ori, din lichidele alanto-amniotice recoltate de la embrioni de găină infectați cu tulpinile respective, lentogene sau mezogene. Există şi VVA preparate pe culturi celulare dar sunt ceva mai costisitoare. VVA se livrează în stare liofilizată sau, pentru uzul marilor complexe avicole, în stare lichidă.

Pentru producerea VVA contra BN se folosesc tulpini lentogene sau mezogene, standardizate.

Dintre tulpinile lentogene, cele mai cunoscute sunt tulpinile F, Ulster, B_1-Hitchner, La Sota şi tulpina LS-79 (o variantă a tulpinii La Sota, obținută în țara noastră).

Cea mai largă utilizare, pe plan mondial, o are tulpina La Sota. Tulpinile B_1 şi F sunt folosite mai ales la vârste foarte tinere (după unele scheme chiar de la vârsta de o zi) sau la alte specii decât găina, la noi tulpina B_1 fiind recomandată la curcă. În schimb, tulpina La Sota şi variantele sale se pot folosi atât la prima sau primele vaccinări, cât şi la găinile adulte, în diverse scheme de vaccinare.

Alegerea tulpinii lentogene, a metodei de vaccinare şi a schemei de vaccinare trebuie să țină cont de existența anticorpilor preexistenți (vitelini) şi de incompleta dezvoltare a sistemului imunocompetent în primele zile de viață, care pot să influențeze negativ (până la anihilare), dezvoltarea imunității active.

Comparativ cu tulpinile B_1 şi F, tulpina La Sota este mai bună imunogenă şi dă imunitate de contact. În schimb, puii vaccinați cu La Sota fac uneori reacții postvaccinale respiratorii, care pot fi chiar foarte alarmante şi păgubitoare, în cazul primei vaccinări a puilor, dacă aceasta s-a făcut prin aerosoli şi dacă puii sunt crescuți la sol. Reacții mai uşoare pot apare şi după a doua vaccinare, sau dacă puii sunt crescuți la baterie. Acestea se instalează între zilele 4-6 după vaccinarea prin aerosoli şi durează 2-4 zile. Pierderile datorate acestor reacții se pot solda cu 3-5% mortalități, în special dacă în efectiv există un portaj important cu micoplasme şi colibacili şi dacă pulverizarea s-a făcut sub formă de particule foarte fine (16).

Cele mai importante vaccinuri lentogene realizate şi omologate în țara noastră sunt:

- *vaccinuri monovalente*, preparate din tulpini lentogene de VBN:
  - Newvac La Sota, Newvac LS-79;
  - Avipestivac-B_1;
  - Avipestival Cl-9;
  - Avipestisota;
- *vaccinuri bivalente*, preparate din tulpini lentogene de VBN şi virusul bursitei infecțioase:
  - ND bivac, Liobivac;
- *vaccinuri trivalente*, preparate din tulpini lentogene de VBN, virusul bursitei infecțioase şi virusul bronşitei infecțioase: Liotrivac.

În prezent, nu se folosesc în România vaccinuri liofilizate preparate cu tulpini mezogene, dar, în trecut au fost folosite şi se mai folosesc şi în prezent, în alte țări.

Cele mai cunoscute tulpini mezogene standardizate sunt tulpinile: Roakin, Komarov, H (Hertfordshire) şi Beaudette C.

Tulpinile mezogene au un grad de virulență mai ridicat decât tulpinile lentogene dar mai redus decât tulpinile velogene, sălbatice. Datorită acestui fapt sunt, în general, mai bune imunogene decât tulpinile lentogene dar, tot din această cauză, se contraindică la puii sub vârsta de 2-3 luni, care sunt mai sensibili şi pot face reacții drastice, chiar mortale, reacții întâlnite uneori şi la păsările adulte.

Tot din cauza virulenței reziduale, tulpinile mezogene, cu unele excepții, nu se pretează pentru vaccinarea prin metode colective, de masă, ci numai individual, prin injecție şi, de regulă, numai după o prealabilă imunizare cu tulpini lentogene sau vaccinuri inactivate. Conferă o imunitate solidă, instalată după numai 4-7 zile, cu o durată de 6-12 luni.

La noi în țară s-a utilizat mult timp, în trecut, tulpina H, preferată pentru calitățile sale imunizante în fermele de tip gospodăresc, dar a fost abandonată în cele din urmă, în favoarea tulpinii Roakin care, în contextul epidemiologic actual devine, de asemenea, inoportună.

Căile de administrare a vaccinurilor contra BN diferă în funcție de tipul de vaccin folosit, de vârsta păsărilor, de sistemul de creştere şi de recomandările producătorului.

Vaccinarea pe cale subcutanată se poate utiliza în cazul tuturor tipurilor de vaccinuri şi este calea recomandabilă în cazul vaccinurilor inactivate.

Vaccinarea pe cale intramusculară se poate utiliza în cazul tuturor tipurilor de vaccinuri, dar este calea preferabilă în cazul vaccinurilor vii, cu tulpini lentogene sau mezogene, însă numai după prima sau a doua vaccinare, efectuate pe o cale mai puțin severă.

Vaccinarea pe cale intraconjunctivală se utilizează la puii mici, la prima sau la primele două vaccinări cu tulpini lentogene. Conferă o imunitate destul de bună şi uniformă, fără a

induce reacţii postvaccinale severe. Imunitatea conferită este însă de scurtă durată şi din această cauză poate fi considerată mai mult ca o imunitate pregătitoare pentru vaccinările următoare (18).

Vaccinarea prin imersia ciocului (dipping sau **trampaj)** se aplică la puii aflaţi la prima sau a doua vaccinare, cu vaccinuri lentogene. Implică riscul transmiterii în serie a unor infecţii aleatorii şi mai puţin a unor reacţii cu simptome respiratorii, datorate virusului vaccinal. Imunitatea este cu aproximativ 50% mai scăzută, dar productivitatea muncii este mai mare cu aproximativ 35% decât la vaccinarea intraconjunctivală (20).

Vaccinarea în apa de băut este uşor de executat şi nu implică disconfortul (stresul) legat de prinderea şi contenţia păsărilor, ca în cazul vaccinărilor individuale, dar nici imunitatea pe care o conferă nu este la fel de sigură şi uniformă (18), mai ales dacă nu se respectă întocmai regulile legate de calitatea apei, timpul de însetare, frontul de adăpare şi materialul adăpătorilor. Nu se pretează pentru vaccinurile inactivate şi nici pentru majoritatea tulpinilor mezogene.

Vaccinarea prin aerosoli este metoda cea mai modernă, care conferă cea mai bună imunitate (puii nu se pot sustrage de la vaccinare), dar la care se poate apela numai în cazul efectivelor cazate în spaţii bine închise, cum sunt cele din sistemele intensive de creştere, numai după prima sau a doua vaccinare, făcute pe o cale mai puţin severă (intraconjunctival, dipping) şi cu un generator de aerosoli standardizat. Efectuarea prin aerosoli a primei vaccinări a puilor crescuţi la sol, se soldează cu cele mai severe reacţii postvaccinale, concretizate prin simptome respiratorii, procent important de mortalitate şi tararea păsărilor cu favorizarea infecţiilor cu germeni oportunişti. Pulverizarea vaccinului cu ustensile improvizate poate compromite rezultatul vaccinării. Există generatoare de aerosoli cu lichid sub presiune, cu aer sub presiune şi generatoare în care picăturile de vaccin sunt dispersate de un jet puternic de aer, antrenat de un ventilator. Compresoarele cu presiune prea ridicată şi duze prea mici formează aerosoli cu diametru prea mic, care pătrund până în alveolele pulmonare şi determină risc ridicat de reacţii postvaccinale severe. Dacă presiunea este prea mică, iar duzele au orificiu prea mare, aerosolii vor avea diametrul prea mare şi se depun rapid, fără să pătrundă suficient de adânc în căile respiratorii, ceea ce reduce mult eficienţa vaccinării. Generatoarele standardizate, cu ventilator, presupun existenţa unei dispersii verificate şi constante a mărimii particulelor de aerosoli.

Vaccinarea prin aerosoli vizează o cale foarte severă de pătrundere a virusului în organism, datorită cărui fapt şi imunitatea umorală conferită este foarte bună şi destul de uniformă, fiind posibilă vaccinarea a zeci de mii de pui de către un singur operator, în numai câteva minute. În plus, vaccinarea prin aerosoli are şi avantajul că, în afară de imunitatea sistemică umorală induce şi imunitate locală, exact la nivelul principalei porţi de pătrundere a virusului, în cazul infecţiei naturale. Vaccinarea prin aerosoli se practică, aproape fără excepţie, numai cu vaccinuri vii atenuate, preparate din tulpini lentogene.

Vaccinarea contra BN este una dintre foarte puţinele vaccinări practicate în medicina veterinară, în care există posibilitatea şi, în anumite cazuri şi obligaţia verificării nivelului instalării imunităţii postvaccinale. În acest scop, se recomandă ca, în creşterea intensivă, din fiecare hală să se recolteze 20-25 probe de sânge după 14 zile de la vaccinare, care se vor controla serologic, prin IHA, titrurile inhibo-hemaglutinante (IHA) de cel puţin 1:40 (400 UIHA) putând fi considerate, în general, ca protective deşi, titrurile IHA nu se corelează strict cu rezistenţa la infecţia de control, uneori rezistând la infecţie pui cu titruri mai mici de 1:400, în timp ce alţi pui, cu titruri mai mari de 1:400 pot face infecţii letale (15, 17, 18).

În fiecare ţară, Administraţia Centrală Sanitară Veterinară a optat pentru anumite scheme de vaccinare, scheme care ţin cont de recomandările producătorilor de vaccinuri şi de situaţia epidemiologică privind BN, dar care diferă foarte mult de la ţară la ţară în ceea ce priveşte: vaccinurile recomandate, momentul primei vaccinări, intervalele dintre vaccinări şi metodele de vaccinare, în funcţie de specie, categorie şi tip de exploataţie.

Ţările membre U.E. sunt obligate să adopte o politică comună privind profilaxia specifică a

BN, recomandată de organul de specialitate din Comisia Europeană şi care se poate modifica în funcţie de situaţia epidemiologică a U.E., în general, şi a fiecărei ţări membre în parte.

20.1.1. BOALA DE NEWCASTLE LA ALTE SPECII DE PĂSĂRI DECÂT GĂINA DOMESTICĂ

R. Moga Mânzat

La curci, simptomatologia BN este similară cu cea descrisă mai sus la găini, chiar dacă nu întotdeauna evoluţia este la fel de gravă. Combaterea şi profilaxia, inclusiv cea specifică, se fac ca în cazul bolii la găini (39).

La prepeliţă şi bibilică se întâlnesc mai ales tulburări digestive şi nervoase.

La fazani predomină formele nervoase, paralitice.

La gâşte şi raţe evoluţia este fie foarte discretă clinic, fie total asimptomatică.

La porumbei, infecţia cu virusul BN merită o atenţie aparte, pe de o parte datorită importanţei deosebite pe care aceştia o pot avea în diseminarea infecţiei, iar pe de altă parte datorită incertitudinilor care persistă în literatură referitor la acesta.

În numeroase surse bibliografice, infecţia la porumbei cu un virus, după toate aparenţele similar cu cel care produce boala la găini şi alte galinacee nu este denumită ***boala de Newcastle*** ci ***paramixoviroza porumbeilor***. Aceasta deoarece nu au fost aduse suficiente dovezi privind identitatea virusurilor izolate de la cele două specii de păsări, în toate cazurile. Cu alte cuvinte, nu s-a putut stabili dacă din cazurile clinice cu simptome nervoase şi digestive ale porumbeilor se izolează întotdeauna virusul BN sau dacă unele tulpini aparţin unui tip/grup de paramixovirus foarte apropiat, dar nu identic cu tipul 1 de paramixovirus aviar, respectiv agentul etiologic al BN la galinacee. Cercetările mai recente, de genetică moleculară, deşi surprind unele diferenţe minore la nivelul nucleotidelor, între diversele tulpini studiate, survenite probabil ca urmare a unor mutaţii, tind totuşi să dovedească identitatea lor (în proporţie de cel puţin 94,7%), ceea ce le face nediferenţiabile din punct de vedere antigenic (3, 14).

Cu alte cuvinte, toate tulpinile izolate de la porumbei sunt similare antigenic între ele şi faţă de cele izolate de la galinacee, inclusiv faţă de cele vaccinale, ceea ce însemnează că, cel puţin deocamdată, se poate afirma că boala la porumbei este produsă tot de paramixovirusul aviar de tip 1, ca la galinacee şi (chiar dacă este vorba de subtipuri/variante adaptate la porumbei) că nu este vorba de o boală distinctă. Este cunoscut că de la porumbei se pot izola şi alte paramixovirusuri aviare, de tip 7, dar acestea nu produc evoluţii clinice.

În Europa, boala la porumbei este destul de răspândită. Importanţa ei rezidă nu numai din pierderile importante pe care le produce crescătoriilor de porumbei, ci şi în implicaţiile pe care le poate avea în diseminarea BN la galinacee.

Simptomatologia este destul de sugestivă deşi, uneori, columbofilii nu observă nici un fel de simptome care să preceadă mortalitatea. De cele mai multe ori însă, primul simptom observat este diareea, cu fecale moi, frecvent de culoare verzuie. Concomitent sau imediat în continuare, porumbeii bolnavi devin apatici, adinamici şi anorexici, dar beau multă apă. Tineretul face forme mai grave decât adulţii, care se îmbolnăvesc în mai mică măsură.

Foarte caracteristice sunt simptomele nervoase, care pot să succeadă altor semne, dar pot şi să le preceadă. Porumbeii bolnavi pot să prezinte tremurături ale capului sau aripilor, torticolis, nesiguranţă în mers sau zbor, pareze sau paralizii ale aripilor sau picioarelor, dificultăţi în hrănire şi adăpare. O parte dintre porumbeii bolnavi sfârşesc prin exitus, dar unii porumbei supravieţuiesc, rămânând însă cu tare nervoase.

Simptomele clinice ale BN la porumbei sunt suficient de clare pentru a determina suspicionarea bolii, dar trebuie făcut ***diagnosticul diferenţial*** faţă de *salmoneloză* şi *pseudomonoză*, cu care se aseamănă foarte mult. Faţă de ambele boli, diagnosticul diferenţial se poate face cu certitudine bacteriologic, prin excludere. Se mai poate confunda şi cu unele *intoxicaţii*, survenite

în urma consumului de pe câmp de sămânță tratată chimic.

Confirmarea diagnosticului se poate face virusologic şi serologic, la fel ca în cazul BN la galinacee.

De asemenea, declararea, carantinarea şi combaterea bolii la porumbei se face după aceleaşi reguli ca la galinacee, având în vedere că prezența bolii la porumbei însemnează, în afară de pierderile pe care le produce la această specie, şi un risc considerabil de diseminare a virusului BN la găini şi alte specii de păsări receptive.

Există şi posibilitatea protecției porumbeilor prin vaccinare sistematică, în toate țările europene fiind folosite diverse vaccinuri, în special inactivate (53). În țara noastră au fost realizate două vaccinuri: unul inactivat, numit **Paramixorom**, cu adjuvant uleios, având ca substrat antigenic tulpina Ro-96 de paramixovirus de tip 1 şi care se recomandă să se administreze s.c., după o vaccinare de pregătire intraconjunctivală cu o tulpină lentogenă (Avipestisota), precum şi un vaccin viu (**Columbovac**), având ca substrat antigenic două tulpini de paramixovirus de tip 1: tulpina La Sota şi o tulpină izolată de la porumbei.

Bibliografie

1. Adam, Gh.(1961), *Probl. zoot. şi vet*., 9, 53
2. Avram, E., Bucur, E. (1982), *Archiva Veterinaria*, 16 133
3. Barbezange, C., Jestin, V. (2003), *Virus Genes*., 26 (2) 175
4. Bran, L., Suhaci, I., Ursache, R., Popa, E.(1958), *Probl. zoot. şi vet*., 11, 48
5. Calnek, B.W. (1997), *Diseases of Poultry*, 10-ed Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA
6. Ciufecu, Elvira Sânziana. (2003), *Virusologie medicală*, Ed. Medicală Naţională, Bucureşti
7. Coman, I. (1963), *Lucr. Şt. ale I.P.I.A*., XII, 337
8. Coman, Sofia., Vior, Elena., Coman, T., Elefterescu, A., Ionescu, Mioara., Patrulescu, Elena., Mavromati, O. (1989), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, XVIII, 101
9. Herman, V., Cătană, N., Rămneanţu, M., Ciorba, Daniela. (2001), *Lucr. Şt.Med. Vet.,* XXXIV, 175
10. Herman, V., Cătană, N., Rămneanţu, M., Ciorba, Daniela., Lazău, Al. (2001), *Lucr. Şt. Med. Vet*., XXXIV, 183
11. Hitchner, S.B., Domermuth, C.H., Purchase, G.H., Williams, J.E. (1975), *Isolation and Identification of Avian Pathogens*, Arnold Printing Corporation, Ithaca, New York, USA
12. Marcovici, V., Rusu, V. (1977), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, XIII 135
13. Marta, M. (1969), *Rev. de Zoot şi Med. Vet*., 10, 71
14. Meulemans, G., van den Berg, T.P., Decaesstecker, M., Boschmans, M. (2002), *Avian Pathol*., 31 (5), 515
15. Moga, Mânzat, R., Panaitescu, Sanda., Elefterescu, A., Balint, I., Borlovan, I. (1979), *Lucr. Şt. I.A. Timişoara*, XVI, 109
16. Moga Mânzat, R., Panaitescu, Sanda. (1972), *Observaţii personale nepublicate*
17. Moga Mânzat, R., Panaitescu, Sanda. (1980), *Lucr. Şt. I.A. Timisoara,* XVII, 103
18. Moga Mânzat, R., Panaitescu, Sanda., Borlovan, I., Jalba, E. (1980), *Lucr. Şt. I.A. Timişoara*, XVII, 107
19. Moga Mânzat, R., Panaitescu, Sanda., Borlovan, I., Jalba, E. (1981), *Recomandări pentru producție*, I.A. Timişoara
20. Moga Mânzat, R., Panaitescu, Sanda., Tătaru, Domnica., Mesfun, J. (1981), *Lucr. Şt. I.A. Timişoara*, XVIII, 138
21. Moga Mânzat, R. (1989), *Curs de boli infecțioase ale animalelor*, vol. IV, Lito IAT
22. Moss, R.W. (1994), *The Cancer Chronicles,* 23
23. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virology,* Academic Press Third ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
24. Nedelciu, D., Dinculescu, P., Popa, C. (1963), *Lucr. Şt. ale Inst. de Seruri şi Vac. Pasteur*, VII, 169
25. Nedelciu, D., Dinculescu, P. (1969/1970), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, VII, I, 45
26. Nedelciu, D. (1971/1972), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, IX, 167
27. Nedelciu, D., Alboiu, M., Tigaeru, N., Popa, E. (1972), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, X, 81
28. Nedelciu, D., Edu, E. (1980), *Rev. de creşterea anim.,* 2 43
29. Nedelciu, D. (1981), *Rev. de creşterea anim*., 10, 56
30. Nedelciu, D., Edu, E. (1982), *Archiva Veterinaria,* 16, 139
31. Nedelciu, D., Edu, E., Anton, T., Şofei, D., Plamadeală, S. (1982), *Archiva Veterinaria*, 16, 149
32. Nitoiu, I., Gheorghiu, I., Stanca, Maria., Nedelciu, D. (1965), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, IV 3-4 99
33. Paul, I. (1996), *Etiomorfopatologie veterinară,* Ed. ALL Bucureşti
34. Rusu, V. (1973/1974), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, XI-XII, 197
35. Suhaci, I. Taga, M. (1954), *Studii şi cercet. de inframicrobiol.,* 3-4, 425
36. Suhaci, I., Nedelciu, D., Popa, Ecaterina. (1962), *Influența unor anumiți factori asupra titrului EID50 al lichidelor recoltate din ouă embrionate inoculate cu virusul Newcastle,* I , 371
37. Surdan C., Papadopol, M., Stoenescu, V., Moldovan, G. (1962), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, I, 397
38. Taga, M., Stoenescu, V., Pătraşcu, I. (1964), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, III, 185
39. Toma, B., Prave, M., Ganiere, J.P., Chantal, J. (1994), *Maladies animales reputees contagieuses*, 97

40. Van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C. M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Manllofl, J., Mayo, M.A., McGeoch, D.J.,Pringle, C.R., Wicknen, R.B. (1999), *Virus Taxonomy,* Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses Virology Division. International Union of Microbiological Societies int http// life.bio2.columbia.edu/ report7.htm
41. Vasiliu, Gh., Suhaci, I., Nica, A., Petrowszky, M. (1963), *Lucr. Şt. ale Inst. de Seruri şi Vac. Pasteur*, VII, 343
42. Washburn, B., Schirrmacher, V. (2002), *Int. J. of Oncology*, 21, 85
43. Wynohradnik, V., Papadopol, M., Popovici, V., Danciu, S., Ştefănescu, G. (1958), *Probl. zoot. şi vet*, 11, 56
44. Wynohradnik, V., Papadopol, M., Sasu, E. (1961), *Lucr. Şt. ale I.P.I.A*., XI, 297
45. Wynohradnik, V., Papadopol, M. (1964), *Lucr. I.C.V.B. Pasteur*, III, 1, 95
46. *** (1980), *Vaccinuri noi contra bolii de Newcastle, Rev. de creşterea anim*., 11 39
47. *** (1996), *O.I.E Cod zoosanitar internațional*, Ed. Ceres, Bucuresti
48. *** (2001), *Norma sanitară veterinară a ANSV aprobată de MAAP cu Ord.nr.312/2001,privind controlul bolii de Newcastle*
49. *** (2002), *Ord. MAAP nr. 491/05112002*
50. *** (2003), *Newcastle Disease Virus-Human tumors* http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq
51. *** (2003), *Ord. MAAP nr. 47/24012003*
52. *** (2003), *Ordinul 47 din 24 ianuarie 2003 privind modificarea si completarea Ord. Ministrului AAP nr. 491/2002 pentru aprobarea Normei s-v stabilind criteriile pentru vaccinurile utilizate contra bolii de Newcastle in contextul programelor de vaccinare de rutina*
53. *** (2003), *Paramyxovirus in pigeons,* www.defr.gov.uk/animalh/ disease/notifiable/ disease/ pigeons.htm
54. *** (1992), *Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines,* 2nd edition

20.2. **PARAINFLUENȚA BOVINELOR**

(Bovine Parainfluenza Virus Disease – engl.*)*

V. Secaşiu

Parainfluența bovinelor (PIB) este o boală virotică infectocontagioasă, endemică, ce afectează mai ales tineretul taurin, caracterizată prin evoluție acută, febră şi tulburări respiratorii, iar la taurinele adulte prin evoluție obişnuit subclinică.

Boala mai este denumită *paragripă*, *rinopneumonie bovină*, *febră de transport* etc., făcând parte din *complexul bolilor respiratorii ale bovinelor*, cu o etiologie mixtă, în care se includ diverşi factori abiotici şi biotici, frecvent unele virusuri pneumotrope şi *Pasteurella* (*Mannheimia*) *haemolytica*, cu diferite serotipuri şi mult mai rar *P.multocida*.

Istoric

Încă de la sfârşitul secolului al XIX-lea s-au făcut referiri la existența unor boli respiratorii la tineretul taurin, fiind considerate însă, ca forme pulmonare ale pasteurelozei. În 1915, **Fritsche şi Radtke**, în Germania, semnalează pneumopatii în masă la taurine şi presupun, ca factor etiologic primar un virus, iar secundar, unele bacterii. Tot ei propun denumirea de influență (gripă) bovină. Virusul parainfluenței bovine a fost izolat de **Chanock şi col.** în 1958, de la copii cu tulburări respiratorii, iar în 1959, **Reisinger şi col**. îl izolează, din secrețiile nazale de la viței cu „febră de transport", evidențiind totodată anticorpii specifici în serul sanguin. Virusul a fost izolat apoi şi de la tineretul taurin în stabulație, cu sindrom respirator. Cercetări efectuate în perioada 1960-1980 au conturat aproape definitiv aspectele generale ale bolii. În țara noastră, virusul PIB a fost izolat de **Coman** în 1967, din mucusul nazal al vițeilor dintr-o unitate în care parainfluența trena sub formă endemică, de peste un an. Contribuții la cunoaşterea bolii au adus şi **Secaşiu şi col**. (1970), **Stoică şi col**. (1970), **Răpunteanu** (1975), **Paul şi col**. (1979), **Pop** (1986) şi alții**.**

Răspândire şi importanță economică

Parainfluența este cunoscută în prezent pe toate continentele, la rumegătoarele domestice şi slăbatice. Produce pierderi economice importante prin mortalitate ridicată la tineretul taurin din creşterea intensivă, care poate ajunge la 20%, dar şi întârziere în dezvoltare, scăderea producției de lapte, carne şi lână la animalele care trec prin boală.

Astăzi, febra de transport (shipping fever) este considerată de cei mai mulți ca o pneumonie pasteurelică, produsă, cel mai adesea, de *Mannheimia haemolytica*, mai rar *P.multocida*, în asociație cu unele virusuri pneumotrope, printre care şi virusul PI-3. Factorul favorizant principal îl reprezintă transportul animalelor pe distanțe foarte lungi, pe jos sau pe calea ferată, cum se practica în SUA (16). Parainfluența este o endemie de grajd, ce apare în creşterea intensivă şi semiintensivă.

Parainfluența nu este încadrată în rândul zoonozelor majore. Totuşi, au fost descrise cazuri de infecție la copii, cu tulpini ale virusului bovin de parainfluență 3 (PI-3), iar cu tulpini umane ale

aceluiaşi virus, s-a reprodus parainfluenţa la viţei (Woods cit. de 35).

Etiologie

Agentul etiologic al parainfluenţei bovinelor, cu denumirea oficială de *Bovine parainfluenza virus 3*, cunoscut şi sub denumirea abreviată de *PI-3*, are toate caracterele generale ale familiei şi genului din care face parte: fam. *Paramyxoviridae*, genul *Respirovirus*, prezentate în preambulul acestui capitol.

Se cultivă pe culturi celulare renale de bovine, cămilă, porc, cal, capră, maimuţă, iepure, şoarece, găină, porumbel, fibroblaste de embrion de găină, în cavitatea alantoidă, a embrionilor de găină, fără a provoca moartea embrionului, precum şi pe linii celulare (He La, KB, Hep 2) şi pe celule embrionare de bovine şi ovine. Produce efect citopatic caracteristic cu formarea de sinciţii şi incluzii oxifile intracitoplasmatice şi intranucleare. Exercită efect hemaglutinant faţă de eritrocitele de bou, porc, oaie, om, şoarece, găină şi porumbel.

Sunt diferenţe antigenice între virusurile parainfluenţei de tip bovin şi uman, dar nu şi între tulpinile de la bovine şi ovine, care formează un singur grup serologic (4).

Virusul PI-3 este sensibil la eter, şi este inactivat de formol, radiaţii ultraviolete şi la pH 3 (35).

Este inactivat la 56°C într-o oră şi la 37°C în cinci ore. Rezistă la congelări şi decongelări succesive. Supravieţuieşte 2-3 săptămâni la 4°C, câteva luni la – 80°C şi până la doi ani sub formă liofilizată.

Parainfluenţa se poate reproduce experimental (4, 7, 23, 27) cu virus din culturi de celule, cu virus în asociere cu diferite bacterii, cel mai frecvent cu *M. haemolytica*, precum şi cu secreţii respiratorii de la animalele bolnave, şi cu suspensii de pulmon cu leziuni de bronhopneumonie. Administrarea de virus la viţeii „pathogen germ free“ determină hipertermie, tuse, tahipnee şi respiraţie de tip abdominal.

Reproducerea experimentală este posibilă la viţeii necolostraţi, uneori şi la cei colostraţi pe cale respiratorie, intranazal, intratraheal şi prin aerosoli. După o incubaţie de două zile se înregistrează hipertermie, respiraţie accelerată şi superficială, uneori zgomotoasă, dureroasă, animalul respirând cu capul întins şi gura deschisă. Temperatura corporală creşte cu 1,3-1,6°C, iar hematologic se constată leucocitoză cu limfocitoză. Virusul se elimină prin secreţiile nazale timp de 8-10 zile. Pe lângă creşterea titrului anticorpilor specifici, Pop (23) înregistrează în perioada de observaţie de 7 zile, scăderea moderată a calcemiei, fosforemiei, magneziemiei, colesterolului şi a proteinelor totale. Neintervenţia microflorei secundare permite remiterea clinică în câteva zile, iar cea histologică în 14 zile (27). Anticorpii maternali reduc mult din severitatea simptomatologiei respiratorii după infecţia experimentală prin aerosoli (4), iar titrul de 1/32 împiedică chiar instalarea ei. În schimb, administrarea intranazală sau intratraheală de virus, simultan cu unele bacterii, în condiţii de stres, induce pneumonie cu evoluţie gravă, rezistentă la terapie.

Reproducerea experimentală a parainfluenţei se poate efectua şi pe şoarece, prin instilări nazale, care după 2-3 zile mor, cu forme grave de pneumonie. La examenul histologic se evidenţiază bronhopneumonie limfohistiocitară interstiţială, cu emfizem vicariant şi zone de edem pulmonar (24).

Caractere epidemiologice

Sunt receptive bovinele, dintre care în mod deosebit taurinele de la 15 zile până la 10-12 luni, cu frecvenţă maximă la viţeii de 3-5 luni, în funcţie de momentul concentrării lor de la mai multe ferme, în cazul creşterii intensive. Este mult mai puţin receptiv tineretul peste un an şi taurinele adulte, ultimele fiind totuşi purtătoare de virus. Tineretul bubalin în vârstă de 7-12 luni, în condiţiile creşterii intensive, este afectat de parainfluenţă cu o frecvenţă mai redusă, comparativ cu tineretul taurin (33). Prin anchete serologice, cu ajutorul reacţiei de inhibare a hemaglutinării (IHA), s-au evidenţiat anticorpi specifici atât la tineretul de peste un an cât şi la adulte clinic sănătoase, la 20-100% din animale, în funcţie de intervenţia factorilor favorizanţi şi zona geografică. De asemenea, titruri semnificative de anticorpi s-au decelat şi la ovine, caprine, cabaline, porcine, căprior, bou moscat, carnivore, cămilă şi om (6, 27). La noi în ţară au fost evidenţiaţi anticorpi la urs, zimbru, mistreţ,

vulpe, lup, capra neagră, iepure, bizam şi şobolan (33).

Un rol major în apariţia şi evoluţia parainfluenţei, mai ales în creşterea industrială, îl deţin unii factori favorizanţi cum sunt umiditatea ridicată, temperatura scăzută, curenţii de aer, variaţiile bruşte de temperatură, transporturile obositoare (stres fizic şi termic), aglomerarea, deficienţele alimentare, bolile cronice etc.

La tineretul din unităţile de creştere morbiditatea este uneori foarte ridicată, 90-100%, dar mortalitatea este scăzută, în majoritatea cazurilor sub 5%. În unităţile de îngrăşare a tineretului taurin în care au loc afluiri din diferite ferme, primele cazuri apar la 10-15 zile după sosire în noua unitate. În unităţile cu circuit închis, în care din perioada colostrală viţeii se imunizează pasiv cu anticorpi de la mame, devin rezistenţi faţă de microflora existentă în mediul lor ambiant (imunitate de grajd, imunitate de turmă). Introducerea de viţei din alte ferme, purtători de un alt spectru microbian, va declanşa un episod de îmbolnăviri. Astfel, în mod succesiv, pe măsura populării cu noi viţei neimunizaţi, din alte ferme şi în prezenţa diferiţilor factori de stres, apar noi episoade.

Uneori, declanşarea bolii este explozivă, cuprinzând în timp scurt o mare parte, sau întreg efectivul de tineret. Astfel, în unele unităţi parainfluenţa a afectat în 24 ore 87% din totalul de 540 viţei, sau întreg efectivul de 176 viţei, dintr-un adăpost (20, 33).

Sursele de infecţie sunt reprezentate de animalele bolnave, de cele trecute prin boală de cele, cu forme subclinice dar purtătoare şi eliminatoare de virus, de unele organe rezultate în urma sacrificărilor de necesitate, îndeosebi în perioada de viremie, precum şi de apa, furajele şi diferitele elemente din mediu, contaminate.

Cu toate că virusul s-a izolat constant din secreţiile nazale, oculare şi din pulmon, şi inconstant din conţinutul intestinal, lapte, avortoni şi spermă, mecanismul transmiterii infecţiei şi importanţa acestora ca surse de infecţie, nu este pe deplin elucidat (18).

Frecvenţa cea mai ridicată a parainfluenţei, ca şi a celorlalte pneumopatii virotice, se înregistrează în sezonul rece, toamna şi iarna, datorită temperaturii scăzute din adăpost (sub 10°C), creşterii umidităţii relative (85-95%) cu condens accentuat, şi formarea de curenţi în urma schimbului rapid de aer între mediul extern şi interiorul adăpostului, cu izbucnirea de endemii, uneori cu evoluţie clinică uşoară, alteori cu forme grave, de unde şi denumirea de gripa taurinelor (12).

În primii doi ani de viaţă tineretul taurin se poate îmbolnăvi clinic de mai multe ori, pentru ca ulterior boala să evolueze asimptomatic şi să se instaleze imunitate protectoare faţă de virusul parainfluenţei 3 şi alte virusuri pneumotrope. Evoluţia enteritelor, în primele 15 zile de viaţă, reprezintă unul din factorii favorizanţi ai parainfluenţei la vârstă de 2-3 luni, prin imunodepresie consecutiv carenţei în vitamine liposolubile, în special vitamina A, şi devastării ţesutului parenchimatos al timusului (12). La rândul lor, viţeii cu pneumopatii în primele luni de viaţă, dau ulterior un randament scăzut şi prezintă întârzieri în dezvoltare.

Calea de infecţie obişnuită este cea respiratorie, prin aerosoli încărcaţi cu particule virale. Transmiterea transplacentară de asemenea este posibilă, fiind confirmată de izolarea virusului din avortoni (7).

Patogeneză

Virusul PI-3 ajuns pe mucoase, îndeosebi pe mucoasa respiratorie, anihilează mijloacele defensive locale prin acţiunea neuraminidazei, favorizând penetrarea mucusului, pe care îl lichefiază, spre celulele mucoasei respiratorii. Infecţia este favorizată prin descompunerea acidului N-acetilneuraminic (NANA), prezent atât în glicoproteinele din mucus, cât şi în cele din membrana celulelor gazdei. Prin desializarea acestor glicoproteine creşte numărul de terminaţii accesibile hemaglutininelor virale (3). Virusul pătrunde apoi în celulele epiteliilor pseudostratificat şi alveolar, cu pneumocite I şi II (ultimele secretă şi surfactantul de la suprafaţa alveolelor) în care se replică, inclusiv în macrofagele alveolare. Virusul trece apoi în capilarele interalveolare şi de aici în circulaţia generală, cu posibilităţi de multiplicare şi în alte ţesuturi şi organe, inclusiv în intestin, determinând astfel viremie pentru o scurtă perioadă de timp, de numai 2-3 zile. După 7-10 zile apar anticorpii specifici ce inhibă replicarea virusului în ţesuturi şi, consecutiv acestui proces,

virusul dispare chiar şi din secreţiile nazale. În majoritatea cazurilor, eliminarea masivă de virus are loc mai ales prin secreţiile nazale, în primele 8 zile de la infecţie, dar poate continua şi după formarea anticorpilor umorali circulanţi. Anticorpii maternali transmişi prin colostru se menţin în sângele viţeilor 4-8 luni, timp în care nu previn infecţia, dar evită apariţia formelor clinice, boala evoluând numai asimptomatic (31).

Multiplicarea virusului în epiteliul respirator determină tulburări morfologice şi fiziologice locale, începând cu alterarea funcţiei defensive a pulmonului, interesând clearance-ul mucociliar, cu inhibarea funcţiei macrofagelor parieto-alveolare şi mezenchimo-vasculare, cu dispariţia surfactantului, diminuarea cantitativă a unor peptide antimicrobiene din bariera pulmonară, cum sunt α şi β defensinele prezente în polimorfonucleare şi celulele epiteliale (2, 19), modificări calitative ale mucusului şi tulburări ale secreţiei de complement, lizozim şi IgA secretoare. Funcţiile fagocitare ale macrofagelor şi neutrofilelor, ca şi cea imună a limfocitelor, sunt inhibate, iar numărul de neutrofile scade (4).

În evoluţia parainfluenţei la cazurile la care intervine şi microflora secundară, se stabileşte un sinergism între virus şi bacterii. Virusul PI-3 îşi exercită un principal rol, de iniţiator al bronhopneumoniei bacteriene secundare (2, 24) prin modificările de la nivelul mucoasei respiratorii care, în final, prin efectul citopatic se denudează, modificare la care se adaugă alterarea funcţiilor macrofagelor şi neutrofilelor, ceea ce favorizează colonizarea şi multiplicarea bacteriilor.

Dintre acestea, pe lângă *Mannheimia haemolytica*, mai rar *P. multocida* tipul A, mai intervin germeni din genurile *Mycoplasma*, *Streptococcus*, *Sarcina*, *Micrococcus*, *Nocardia*, *Bacillus*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Achromobacter*, *Clostridium*, *Arcanobacterium*, *Escherichia şi Salmonella* (29). Prin examenul bacteriologic a 282 probe de pulmon de la viţei din focare de parainfluenţă s-au izolat germeni din genurile *Pasteurella (P. haemolytica, P. multocida*) din 31,2% din cazuri, *Escherichia* – 24,82%, *Streptococcus* – 23,04%, *Coryniebacterium* – 17,02%, *Staphylococcus* – 15,95%, *Clostridium*– 17,73%, *Fusobacterium* – 14,9%, *Chlamydia* – 11%, *Pseudomonas* – 10,28%, *Bacillus (B. cereus)* – 7,44%, *Candida* – 6,02%, *Aspergillus* – 5,31%, *Micrococcus (M. luteus)* – 4,96%, *Mucor* şi *Absidia* – 4,25% şi *Mycoplasma* – 2,48% (33). Ponderea diferitelor specii bacteriene izolate diferă în funcţie de sezon, efective, zonă geografică etc. Frecvent, acestea se găsesc în diverse asociaţii bacteriene. La componenta bacteriană se adaugă uneori şi alte virusuri pneumotrope, cel mai des întâlnite fiind IBR – IPV, BVD – MD, iar pentru unele zone geografice şi enterovirusurile, adenovirusurile şi virusul sincţial.

Dintre bacterii, *Pasteurella (P. haemolytica, P. multocida)* prin polizaharidele din capsulă facilitează colonizarea virusului, inhibă fagocitoza de către macrofage, anihilează rezistenţa la surfactant şi anticorpi, mărindu-i virulenţa. Prin toxinele LktA exercită efect citocid asupra macrofagelor alveolare, iar endotoxina acţionează, atât direct cât şi indirect, asupra endoteliului vascular şi a altor ţesuturi, cum este epiteliul respirator (2), cu modificări distrofico-necrobiotice, creşterea permeabilităţii vasculare, cu infiltraţii serofibrinoase şi creşterea fragilităţii vasculare, manifestată prin diateză hemoragică (16). Unele leziuni pulmonare date de *P. multocida* pledează pentru intervenţia şi a unui mecanism alergic de tip III. La acestea se adaugă efectul imunosupresiv al *P. haemolytica* şi a unor specii de streptococi (28).

Dintre factorii abiotici care favorizează evoluţia parainfluenţei se enumeră stările de stres – fizice şi psihice manifestate prin stresul de creştere, de transport şi microclimat, ce exercită la rândul lor şi un efect imunosupresiv, prin suprasolicitarea glandelor suprarenale, rezultând un exces de corticosteroizi, cu procese involutive în organele limfoide şi scăderea activităţii fagocitare a neutrofilelor, ceea ce influenţează capacitatea defensivă a organismului, favorizând apariţia diferitelor infecţii (26). Stresul de creştere la viţeii crescuţi în boxe împreună cu alţii, este datorat supraaglomerării, înţărcării, golirii foselor cu viţeii prezenţi în boxele respective şi lotizărilor. Stresul de transport apare pe distanţe lungi, uneori chiar de durată redusă şi pe distanţe mici, dar cu mijloace şi în condiţii climatice necorespunzătoare, pe animale brutalizate şi înghesuite. Stresul de microclimat este determinat de scăderea temperaturii din adăpost, care acţionează prin vasoconstricţia de la

nivelul mucoaselor respiratorii, urmată de reducerea fagocitozei şi modificarea compoziţiei surfactantului. Prin hipersecreţia reflexă se elimină mucusul protector de la suprafaţa mucoasei, inclusiv a lizozimului şi a IgA pe care le conţine. Experienţe efectuate pe viţei au demonstrat că scăderea bruscă a temperaturii mediului ambiant favorizează multiplicarea *M. haemolytica* în nasofarinx, transformând această bacterie dintr-un comensal obişnuit într-un oportunist cu posibilităţi de declanşare a unui proces infecţios. Creşterea temperaturii ambiante, de asemenea diminuă mişcările cililor vibratili şi creşte vâscozitatea mucusului, cu stagnarea particulelor inhalate şi a microbilor, perturbând clearance-ul pulmonar de la nivelul canalelor aerofore, proces la care participă şi virusul PI-3 (4, 26). Creşterea umidităţii relative diminuă activitatea macrofagelor din alveole şi inhibă elaborarea de IgA secretoare. Dintre gazele din adăposturi, factori favorizanţi în apariţia şi evoluţia parainfluenţei, cel mai periculos este amoniacul. El se dizolvă în secreţiile respiratorii şi formează hidroxid de amoniu, cu efect iritant local, ce declanşează spasme bronhiolare, edeme şi hemoragii, cu tuse şi strănut. Consecutiv, are loc căderea pililor epiteliali, hiposecreţie de mucus şi creşterea vâscozităţii acestuia. În final, celulele epiteliale mor, corionul mucoasei rămâne denudat, creându-se noi porţi de intrare pentru diferite bacterii (26). Apariţia unor procese inflamatorii, în urma intervenţiei diferiţilor factori, îndeosebi la nivelul bronhio-alveolar, se continuă cu microbronşită difuză, edem şi infiltraţie a mucoasei şi submucoasei, urmată de atelectazie şi inflamaţie exsudativă a parenchimului pulmonar cu exsudat seros sau fibrinos. Sub acţiunea virusului PI-3 şi a altor virusuri pneumotrope au loc infiltraţii limfomonocitare în peretele interalveolar. Apariţia bronşitei fibrinoase măreşte intensitatea cianozei şi dispneei, cu densificări ale pulmonului pe zone întinse, mai ales în lobii antero-inferiori. Pentru respiraţie rămân disponibile doar regiunile superioare ale pulmonilor. Şi aici, în urma tulburărilor dinamicii respiratorii, consecutiv reducerii suprafeţei pentru hematoză şi, consecutiv îngustării lumenului bronhio-alveolar, se acumulează cantităţi mari de aer rezidual ce necesită efort sporit pentru a fi expirat. Consecutiv, prin ruperea pereţilor alveolari, aerul trece şi în spaţiul interalveolar şi în cavităţi nou formate, sub forma emfizemului pulmonar, frecvent întâlnit în parainfluenţă.

Unele particularităţi anatomo-fiziologice ale pulmonului la bovine, comparativ cu alte specii, favorizează apariţia pneumopatiilor (39), cum sunt: extensibilitatea mai redusă a pleurei viscerale şi grosimea ei mult crescută, ce necesită eforturi mai mari în inspiraţie; greutatea şi volumul pulmonului mai reduse, raportate la greutatea corporală, caracteristică ce necesită de asemenea eforturi suplimentare pentru asigurarea cantităţii necesare de oxigen; emergenţa bronhiilor din trahee în unghi aproape drept, creând dificultăţi în respiraţie şi eliminarea secreţiilor bronşice, ceea ce favorizează obstrucţia lor şi, consecutiv, procese inflamatorii; capacitate defensivă mai scăzută datorită unui număr mai redus de macrofage alveolare / mmc, precum şi sensibilitatea crescută la hipoxie.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie obişnuită este de 1-5 zile, dar poate ajunge la 14 zile. Simptomatologia este variată, de la forme inaparente până la forme grave, mortale, mai ales la tineret. Boala evoluează **supraacut, acut, subacut, cronic** şi sub **formă benignă**.

Forma supraacută. Este întâlnită mai ales la tineretul de 1-6 luni, la viţeii înţărcaţi din efectivele indemne. Se manifestă prin febră, bronhopneumonie gravă şi uneori edem subcutanat cervical, cu evoluţie de 1-3 zile.

Forma acută. Este modalitatea obişnuită de evoluţie a parainfluenţei. Debutează sub această formă sau este urmarea celei supraacute. Se caracterizează, la cazurile cu evoluţie uşoară, prin apatie, inapetenţă, tahpinee, hipertermie (40,5-41°C), tuse uscată şi dureroasă, epiforă şi jetaj seromucos, albicios. În formele mai grave, întâlnite în unele focare la cca 25% din cazuri se constată în plus cianoza mucoaselor, hipertermie (41,5-42°C) şi simptome de traheobronşită sau bronhopneumonie, când jetajul devine mucopurolent. Se mai constată dispnee accentuată cu tendinţă de asfixie, uneori cu respiraţie subrezotantă, salivaţie abundentă, gura rămâne întredeschisă, cu limba afară din cavitatea bucală, mucoasele sunt cianozate. Deplasarea se face cu gemete, iar în timpul efectuării de eforturi fizice cum sunt cele din timpul lotizărilor sau transportului, poate surveni moartea prin sincopă cardio-respiratorie. La ascultaţie se înregistrează

raluri umede şi uscate, murmur vezicular înăsprit, iar în formele grave, raluri bronhice şi frecături pleurale. La percuţie se constată creşterea ariei pulmonare, cu zone de hipersonoritate şi submatitate. Când este afectată şi pleura, mişcările respiratorii sunt superficiale şi frecvente, inspiraţia este dureroasă, regiunea toracică este sensibilă la palpare şi percuţie. Starea generală se înrăutăţeşte, pe fond de anorexie, cu polidipsie. La acestea se poate adăuga diareea în perioada de rezoluţie, cu deshidratare. Durata bolii este de 5-10 zile. În cazurile grave, cu complicaţii, animalele pot muri, însă majoritatea se vindecă după o convalescenţă destul de lungă.

Forma subacută. Această formă debutează ca atare sau este urmarea formei acute, dar cu o simptomatologie mai ştearsă. Animalele bolnave sunt abătute, cu apetit redus, cu hipertermie (40,5-41°C), epiforă, jetaj seromucos şi cu uşoară dispnee. După o evoluţie de 10-20 zile, animalele se vindecă.

Forma cronică. Este urmarea formei acute complicate, manifestată prin inapetenţă, hipotrepsie, părul este mat, năpârlirea este întârziată, temperatura corporală este în limite normale, dar cu unele puseuri (40,5- 41°C), tuse rară şi jetaj redus. Durata acestei forme este de peste o lună, animalele rămânând pentru o lungă perioadă hipotrepsice. Sub acţiunea unor factori stresanţi procesele se pot acutiza.

Forma benignă. Se întâlneşte la unele taurine şi la majoritatea bubalinelor. Se manifestă prin apatie, inapetenţă sau apetit capricios, scăderea producţiei de lapte, jetaj seromucos, după care survine vindecarea. La femelele gestante se pot înregistra avorturi, cu izolarea virusului PI-3 din avortoni (7).

Prin examen hematologic şi biochimic se relevă leucopenie, scăderea hemoglobinei, albuminei şi alfaglobulinelor, creşterea gammaglobulinelor, eozinopenie şi limfocitoză (32, 33).

Tabloul morfopatologic

Principalele modificări patologice sunt localizate la aparatul respirator. În formele supraacută şi acută, îndeosebi la cazurile sacrificate de necesitate la începutul endemiei, leziunile constau din distensia accentuată a pulmonului, care pe secţiune - mai ales în lobii diafragmatici - prezintă infiltraţie cu bule de aer în spaţiul interlobular, ce ating diametrul de 2-3 cm, realizând uneori adevărate cavităţi cu aer, cu diametrul de până la 10 cm (32), cu rupturi vasculare şi hemoragii interstiţiale, consecutiv eforturilor respiratorii. În pulmoni se constată bronhopneumonie lobulară, cu focare de condensare de diverse dimensiuni, de culoare roşie-maronie, ce alternează cu zone mai deschise, în care predomină exsudaţia fibrino-leucocitară, imprimând pulmonilor un aspect policrom. În formele cronică şi subclinică, focarele devin compacte, cu suprafaţa de secţiune uscată, granulară, consecutiv necrozei acinilor pulmonari. Mucoasa căilor respiratorii anterioare suferă leziuni inflamatorii de tip cataral.

Unele particularităţi morfologice ale pulmonului de bovine favorizează apariţia enfizemului, cum sunt divizarea netă a lobulilor, cu slabe conexiuni interlobulare, ce determină tulburări de ventilaţie colaterală, permiţând trecerea cu uşurinţă a aerului în spaţiile interlobulare şi separarea după secţionare a unor lobuli sau grupuri de lobuli (21). Frecvent, se înregistrează pleurezie serofibrinoasă. În unele focare se pot întâlni edeme subcutanate în regiune cervicală şi laringiană, hiperemie şi necroze ale limfonodurilor retrofaringiene cervicale, mediastinale şi bronşice, precum şi hiperemie şi hemoragii în ţesut conjunctiv subcutanat din regiunile trenului anterior, în timus, pancreas, glandele suprarenale şi intestin.

Examenul histologic (21, 32, 34) evidenţiază distrugerea cililor vibratili, urmată uneori de necroza celulelor ciliate de la nivelul epiteliului respirator, favorizând colonizarea cu microfloră secundară. În stadiul incipient se constată proliferare accentuată a epiteliului alveolar şi bronhio-alveolar. În spaţiile inter-alveolare se evidenţiază metaplazie macrofagică şi mai ales gigantocelulară, cu îngroşarea septelor şi acumularea acestor celule în spaţiul bronhio-alveolar, alături de pneumocite descuamate, exsudat proteic şi leucocite. Se pot remarca şi celule gigante sinciţiale, cu originea în pneumocitele granuloase descuamate, celule caracteristice infecţiilor gripale, prezente în primele faze ale bolii, înaintea suprainfecţiilor bacteriene. Acestea sunt celule mari, cu 2-10 nuclei dispuşi în potcoavă, cu citoplasma bazofilă, PAS pozitivă. Ele par a fi mai mult rezultatul hiperplaziei decât al sinciţializării. În faza a doua a procesului intervine exsudaţia şi

proliferarea mezenchimală ce obliterează alveolele, cu mascarea sau îndepărtarea acestor celule prin expectorație. În alveole, apar uneori limfocite, granulocite neutrofile și macrofage. Alt element de diagnostic îl reprezintă creşterea permeabilității vasculare și formarea unor manşoane de exsudat serofibrinos sau hemoragic în jurul vaselor.

La cazurile cu bronhopneumonie însoțite de edem, alveolele sunt pline cu serozități, cu rare celule gigante, limfocite și monocite.

În unele bronhiole, epiteliul hiperplaziat este cutat, datorită infiltratului peribronșic. Uneori, hiperplazia limfomacrofagică ia aspect nodular, mai ales în vecinătatea bronhiolelor și bronhiilor.

Diagnostic

Este sugerat de unele caracteristici epidemiologice (afectarea mai ales a tineretului, contagiozitate, caracterul sezonier, condițiile de apariție-transport, sau contactul cu alte animale), clinice (febră, simptome respiratorii) și morfopatologice. Diagnosticul de certitudine îl oferă numai examenul de laborator: izolarea și identificarea virusului, examenul serologic și examenul histologic. Izolarea virusului se face în primele zile de boală, din secrețiile nazale, raclat de mucoasă nazală și secrții traheale obținute prin aspirație transtraheală. Se mai poate izola și din limfonodurile retrofaringiene și mediastinale, din amigdale, mucoasa nazală, faringiană, traheală și din pulmon, probele fiind recoltate în primele ore de la sacrificare sau moarte. Se efectuează inoculări pe culturi de celule, îndeosebi celule primare renale de vițel, sau pe ouă embrionate.

Identificarea virusului se face pe baza efectului citopatic, care variază, în funcție de cantitatea de virus din inocul și de tipul culturii celulare. Concomitent, sau cel mai frecvent înainte de apariția efectului citopatic, cu virusul de cultură, eritrocitele de bovine și cobai prezintă fenomenul de hemadsorbție. La doze mici de virus se formează sincitii (6). De asemenea, se constată prezența incluziilor eozinofilice intracitoplasmatice și intranucleare. Virusul se evidențiază prin microscopie electronică, imunofluorescență, IHA și prin seroneutralizare (SN) cu antiser specific.

În secrețiile nazale virusul se decelează deja în primele 7-9 zile de la infecție. Cercetări recente atestă superioritatea reacției de polimerizare în lanț (PCR) pentru evidențierea virusului parainfluenței în mucusul nazal, comparativ cu izolarea pe culturi celulare (15). În mod curent, în diagnosticul retrospectiv se folosesc reacțiile serologice: SN pe culturi de celule, IHA, IF indirectă și ELISA. RFC-ul, cu toate că are o sensibilitate ceva mai redusă, este util pentru depistarea infecțiilor recente, comparativ cu IHA și SN, care se pozitivează numai după 2-3 săptămâni de la infecție (7). O infecție recentă cu PI-3 este confirmată de creşterea titrului de anticorpi de patru sau mai multe ori, la un interval de 2-4 săptămâni. Anticorpii maternali se mențin în sângele vițeilor până la 4-6 luni, în care timp blochează răspunsul activ față de infecția cu acest virus. Pentru a se evita acest neajuns trebuie testați mai mulți viței, aplicându-se și alte metode, în afara celor serologice (7).

Deoarece virusul PI-3 este foarte frecvent întâlnit la taurine, ovine și la alte specii, și pentru că el singur rar cauzează pneumopatii grave, izolarea lui în scop de diagnostic de regulă nu este necesară (4). Celelalte teste, îndeosebi cele serologice, sunt utile dacă se coroborează cu datele epidemiologice, clinice și morfopatologice.

Diagnostic diferențial. Se face față de *rinotraheita infecțioasă* în care pe lângă afectarea căilor respiratorii anterioare se înregistrează conjuctivită, keratită, vaginită și encefalită; *diareea virotică-boala mucoaselor***,** cu tabloul morfoclinic dominat de tulburările digestive, cu prezența de eroziuni și ulcere pe mucoasa bucală și nazală, cu diaree profuză, uneori sanguinolentă; *rinita virală a vițeilor***,** produsă de rinovirusiri, evoluează cu leziuni ce se localizează în căile respiratorii anterioare, fără tulburări generale; *pneumoenterita produsă de reovirusuri*, evoluează benign, când intervin și infecțiile de asociație, mai ales cu pasteurele, numai la vițeii de câteva zile, pe când la cei mai în vârstă, evoluția este subclinică; *pneumoenterita cu adenovirus* se manifestă acut, cu febră, conjunctivită, dispnee accentuată și uneori enterită, sau subacut și cronic, când simptomatologia principală este respiratorie, cu tuse uscată și dureroasă și rare cazuri de enterită; *bronhopneumonia cu virus sincițial* se manifestă printr-o morbiditate de aproape 100% (cuprinde și animalele adulte), simptomatologie respiratorie gravă, dar cu mortalitate scăzută; *febra catarală malignă* este sporadică, cu morbiditate scăzută și

letalitate ridicată, în care predomină leziunile nazale şi oculare; *pasteureloza (forma pulmonară)* se manifestă prin tulburări generale grave, evoluţie mai îndelungată şi eficienţă terapeutică cu chimiopreparate; *necrobaciloza* (difteria viţeilor) se manifestă prin contagiozitate redusă dar cu mortalitate ridicată, febră, leziuni difteronecrotice ale mucoasei bucale, nazale şi faringiene, cu miros fetid; *chlamidioza viţeilor* poate evolua clinic cu febră, jetaj mucos sau mucopurulent, dispnee şi tuse, majoritatea viţeilor remiţându-se; *legioneloza* a fost diagnosticată în Italia şi Israel prin izolarea agentului etiologic din pulmoni cu bronhopneumonie; *dictiocauloza* evoluează mai ales în sezonul cald, manifestată prin tuse grasă, uneori sufocantă, cu eliminarea helminţilor îndeosebi în timpul palpării laringelui şi traheei. Se confirmă prin examen helmintolarvoscopic; *hipovitaminoza A* este caracterizată prin lipsa febrei, cu epiforă, hipersecreţie kerato-conjunctivală, urmarea keratinizării epiteliului mucoaselor conjunctivală, a canalelor lacrimale, şi a ulcerelor corneene; *distrofia miocardică acută* este întâlnită îndeosebi la tineret pe păşune, cu debut brusc, dispnee intensă, edem pulmonar, tahicardie şi aritmie cardiacă; *bronhopneumonia prin aspiraţie (ab ingestis)* este o urgenţă respiratorie, în urma aspirării de corpi străini, se întâmplă la viţeii nou-născuţi cu lichidul amniotic, la viţeii mai în vârstă în urma pătrunderii furajelor în laringe sau după administrarea forţată de medicamente. Simptomele apar imediat după aspirarea corpilor străini, cu tuse gravă, chintoasă şi sufocantă.

Prognostic

În majoritatea cazurilor prognosticul este favorabil, evoluţia fiind benignă. Când intervin complicaţii prognosticul devine rezervat sau grav.

Profilaxie

Deoarece apariţia şi evoluţia clinică a parainfluenţei este influenţată de intervenţia factorilor favorizanţi, în profilaxia acestei boli un rol important îl deţin măsurile de profilaxie generală, vizând în principal evitarea supraaglomerării, a deficienţelor de microclimat, a alimentaţiei deficitare şi a transportului în condiţii de disconfort.

La popularea unităţilor cu tineret bovin şi bubalin, se recomandă „precondiţionarea" viţeilor la unitatea furnizoare, obişnuindu-i cu tehnologia de furajare şi adăpare de la unitatea beneficiară. Achiziţionarea viţeilor este de preferat a se face din unităţi cu „circuit închis", excluzându-se animalele cu entero- şi pneumopatii, cele subdezvoltate etc. Populările se vor face în urma dezinfecţiei riguroase a adăpostului, cu respectarea principiului „totul plin - totul gol" şi a repausului sanitar.

Răspândirea aproape ubicvitară a virusului PI-3 la taurine şi bubaline şi dificultăţile întâmpinate în evitarea stresurilor şi infecţiilor secundare, pledează pentru cea mai adecvată metodă de prevenire – vaccinarea. Pe de altă parte, din cauza participării, uneori şi a altor agenţi microbieni, care nu sunt incluşi în vaccin, eficacitatea vaccinării este inconstantă. Eficienţa măsurilor de prevenire depinde, deci, de diversitatea stresorilor şi de intensitatea acţiunii lor, pe de o parte şi de patogenitatea agenţilor microbieni, pe de altă parte.

Se consideră un vaccin bun produsul care asigură o bună imunizare petru o perioadă cât mai lungă, faţă de virusul PI-3 şi eventual şi faţă de cele mai frecvente virusuri şi bacterii pneumotrope, în funcţie de situaţia epidemiologică şi rezultatul examenelor de laborator. Astfel, se folosesc în imunoprofilaxie, atât vaccinuri inactivate cât şi vaccinuri vii, atenuate, monovalente (PI-3) şi polivalente, împreună cu alte virusuri sau bacterii, dacă parainfluenţa evoluează ca o infecţie mixtă. În Germania, de exemplu, se prepară un vaccin polivalent contra IBR – IPV, PI-3, BVD – MD şi BRSV, uneori şi contra pasteurelozei (39), pe când în SUA se introduc în vaccinuri, în urma examenului de laborator, pe lângă virusul PI-3, şi tulpini de micoplasme, şi alte bacterii (27). Aceste vaccinuri se administrează pe cale respiratorie (intranazal, aerosoli în adăpost) sau intramuscular. În ultimul timp se preferă calea intranazală, prin care se stimulează elaborarea anticorpilor nu numai local, dar şi a celor serici. Titrul de anticorpi obţinut după vaccinare este influenţat de cantitatea de antigen existentă în doza vaccinală. Se poate astfel aprecia gradul de imunizare realizat, prin determinarea anticorpilor anti PI-3 din mucoasa nazală (27).

În Institutul „Pasteur" Bucureşti au fost realizate mai multe vaccinuri contra parainfluenței:

- *Vaccinul monovalent contra parainfluenței cu virus de PI-3* pentru rumegătoare. Se foloseşte pentru prevenirea avortului provocat de virusul PI-3 la oaie şi a afecțiunilor pulmonare la tineretul ovin şi bovin, începând cu prima zi de viață. Se inoculează 2 ml, la tineretul taurin, cu rapel la 10-20 zile.
- *Vaccinul Biviral* – B (IBR–IPV, PI-3) este un vaccin bivalent, contra rinotraheitei infecțioase bovine (IBR), vulvovaginitei pustuloase (IPV) şi parainfluenței bovine (PI-3). Se foloseşte preventiv şi de necesitate. Se administrează i.m. în doză de 2 ml la viței, începând cu vârsta de 2-3 săptămâni, cu repetare după 15 zile, cu aceeaşi doză. Se poate administra şi intranazal la viței, începând cu primele zile de viață, 2 ml (1 ml în fiecare nară) şi se repetă după 15 zile, tot cu 2 ml i.m. De necesitate se foloseşte în concentrație dublă.
- *Vaccinul Triviral* – B (PI-3–IBR – BVD) se foloseşte contra rinotraheitei infecțioase, vulvovaginitei pustuloase, diareei virale (BVD), bolii mucoaselor (MD) şi parainfluenței bovine. Se poate administra şi la vacile gestante, începând cu luna a 8-a de gestație (două inoculări la interval de 15-20 zile, în doză de 3 ml i.m.).
- *Vaccinul Tetravac* – B (SRB – BVD – IBR – PI-3) se foloseşte contra rinotraheitei infecțioase, vulvovaginitei pustuloase, diareei virale, bolii mucoaselor, parainfluenței bovine şi infecțiilor cu visurul sincițial respirator bovin (SRB). Toate acestea sunt vaccinuri vii, atenuate şi liofilizate (41). Aceste vaccinuri prezintă unele avantaje față de cele inactivate, printre care posibilitatea de a imuniza activ şi viței sugari, în prezența anticorpilor colostrali (7).

Deosebit de important este momentul vaccinării vițeilor, deoarece imunogeneza conferită de aceste vaccinuri poate fi inhibată de anticorpii colostrali. Aceştia scad treptat şi dispar de abia după 5 până la 6 luni de la naştere (7, 12). În plus, aceşti viței pot fi uneori purtători şi eliminatori de virus, motiv pentru care se recomandă ca vaccinurile să se administreze în doze repetate, înainte şi după înțărcare.

Cercetări recente demonstrează că după administrarea parenterală de vaccinuri inactivate adjuvantate, cu rapel la 14 zile, nu numai că se obține un titru înalt de anticorpi specifici în sânge, dar se şi previne eliminarea virusului prin secrețiile nasofaringiene (27).

În plus, aceste vaccinuri inactivate polivalente, în diverse asociații de virusuri, se pretează şi chiar se recomandă, la vacile gestante (17).

Prin aplicarea tehnologiei pentru ADN recombinant s-a preparat un vaccin în care un baculovirus recombinant include gene ce codifică o glicoproteină a virusului PI-3 bovin. Acest vaccin a protejat viței necolostrați infectați experimental cu virusul PI-3 (14). De asemenea, prin tehnici similare, de inginerie genetică, s-au obținut şi alte vaccinuri subunitare, polivalente, pe cale să îşi găsească o utilizare eficientă în practica largă.

Un mijloc eficient de prevenire a parainfluenței, ca şi a altor boli respiratorii, îl reprezintă şi imunomodularea (36) prin care se stimulează nespecific mijloacele de apărare ale organismului în ansamblul lor. În acest scop se folosesc: extracte tisulare, inclusiv hemoterapia, extracte de bacterii, hormoni, vitamine (A, C, D, E) diverşi compuşi chimici. Se folosesc concomitent cu vaccinarea, între vaccinări sau la popularea unităților.

În acest scop, mai frecvent se utilizează: suspensie tisulară hepatică, extract tisular de splină, seleniu şi vitamina E, AD_3E, Levamisol etc.

În perioada de carantină profilactică a fost recomandată, pe lângă soluția glucozată, vitaminele A, D_3, E şi C, care au şi rol trofic, antiinfecțios şi antitoxic şi un extract tisular de splină sau suspensie tisulară hepatică, de 4-5 ori, la interval de 7 zile. Alți autori au recomandat folosirea pe scară largă a inductorilor de inteferon (Bayferon) cu ocazia afluirii în îngrăşătorii (12) Hemoterapia în scop preventiv se recomandă în unele unități de creştere intensivă, fiind o metodă prevăzută în unele tehnologii sanitare veterinare (41), sub formă de sânge total citratat sau de concentrat sanguin imun (CSI) rezultat de la prepararea serului de convalescent, a plasmei imune polivalente sau a serului imun polivalent, în îngrăşătorii (33). Cu ajutorul acestor preparate s-a obținut prevenirea parainfluenței în unele unități chiar fără vaccinarea antivirală de la

sosirea în unitate. Imunizarea taurinelor pentru obţinerea acestor produse se face cu vaccin contra parainfluenţei 3 sau cu alte vaccinuri la care se adaugă şi vaccin antipasteurelic, în funcţie de rezultatul examenelor de laborator.

În unităţile în care parainfluenţa evoluează sporadic, vaccinarea antivirală se face la ferma furnizoare, cu minimum 10 zile înaintea livrării, concomitent cu vaccinul antipasteurelic Bipast - B.

În unitatea beneficiară (de îngrăşare, de creştere) se vaccinează cu unul dintre vaccinurile antivirale, în funcţie de determinările serologice şi/sau virusologice, simultan cu rapelul vaccinului Bipast – B. Revaccinarea antivirală se face după 21 zile la efectivele de reproducţie care nu au mai fost vaccinate anterior, şi după 7 zile la celelalte categorii de vârstă, dacă prima vaccinare s-a efectuat prin aerosoli sau intranazal.

Evoluţia parainfluenţei sub formă endemică, cu morbiditate după populare de peste 15-20%, cu forme clinice severe, impune o altă conduită. În aceste unităţi serumizarea preventivă deţine rolul principal. La sosire, viţeii vor fi vaccinaţi antiviral, cu repetare la 10-14 zile, când se vor şi serumiza. După 30 zile de la sosire se vaccinează antipasteurelic.

Date suplimentare privind profilaxia parainfluenţei bovine şi a altor viroze respiratorii ale bovinelor au fost oferite de Secaşiu şi col. (32, 33).

Combatere

Combaterea parainfluenţei întâmpină dificultăţi din cauza intervenţiei diferiţilor factori favorizanţi de mediu, inclusiv a microflorei de asociaţie. La aceştia se mai adaugă îmbolnăvirea concomitentă a unui număr mare de animale, cum este cazul în creşterea intensivă, precum şi prezenţa frecventă a tulpinilor antibiorezistente din microflora de asociaţie, ce complică infecţia cu virusul PI-3. Eficacitatea măsurilor de combatere depinde de precocitatea şi complexitatea măsurilor, care trebuie să includă: tratamentul etiotrop, stimulante generale, medicaţia de organ (expectorante, derivative, calmante ale tusei etc.).

După izolarea animalelor bolnave în staţionarele marilor unităţi, se intervine etiotrop, în raport de situaţia epidemiologică, pentru prevenirea şi combaterea infecţiilor de asociaţie.

Seroterapia, în parainfluenţă, s-a dovedit eficientă în asociaţie cu chimioterapicele. În acest scop, Institutul Pasteur-Bucureşti prepară Servipast (ser mixt antipasteurelic, antiviral bivalent bovin) ce conţine anticorpi anti *Pasteurella* şi anti IBR – IPV, PI-3. Se administează preventiv 0,3-0,5 ml/kg viu, pe cale subcutanată, la bovinele clinic sănătoase din crescătorii şi îngrăşătorii, precum şi înainte de îmbarcare, la bovinele sănătoase destinate transportului prelungit. De asemenea, se recomandă şi curativ, în doză de 0,5-0,6 ml/kg viu. Animalele serumizate se vaccinează contra pasteurelozei numai după minim 21 zile de la serumizare.

De o largă utilizare în combaterea pneumopatiilor tineretului taurin, în ţara noastră, în creşterea industrială, s-a bucurat folosirea serului de convalescent (0,5 ml/kg viu) şi a serului imun polivalent, obţinut în îngrăşătorii.

În funcţie de rezultatul antibiogramei se folosesc şi diferite chimiopreparate (antibiotice, chimioterapice), mai ales dintre cele cu spectru larg: tetraciclină, ampicilină, spiramicină, amoxicilină, spectinomicină, enrofloxacin, ceftiofur, tilosin, gentamicină etc. La acestea se adaugă o gamă largă de sulfamide retard şi asociaţii dintre antibiotice şi antiinflamatoare nesteroide. Multe dintre aceste preparate se pot administra pe cale orală, în apă sau furaje, dar cele mai multe sunt injectabile. Tratamentele curative trebuie să dureze 3-5-7 zile, în funcţie de preparat şi de starea clinică a animalelor.

20.3. PARAINFLUENȚA OVINĂ
(Ovine ParainfluenzaVirus Disease – engl.*)*

V. Secaşiu

Este o boală cu mare difuzabilitate, uneori cu evoluție gravă, mai ales la tineret.

Este produsă de virusul parainfluenței 3 (PI-3), identic cu virusul izolat din parainfluența bovină, în asociere cu unele bacterii.

Istoric

Virusul PI-3 a fost izolat pentru prima dată în anul 1966 de **Hore şi col.,** din pulmonii şi mucusul nazal al oilor cu pneumopatii, iar **Gilmour şi col.,** în 1968, experimentează cu succes un vaccin inactivat pentru profilaxia bolii. La noi în țară, parainfluența la ovine a fost diagnosticată de **Coțofan** şi **Micu** în 1977, prin examene morfopatologice. **Paul** şi **Coțofan**, în 1979, tot prin examen morfopatologic o diferențiază de boala **maedi-visna** şi **adenomatoza pulmonară**. Contribuții importante la cunoaşterea bolii au adus şi **Pop** (1979), **Cîrsteț** (1979-1981) şi **Popescu** (1980).

Caractere epidemiologice

Parainfluența ovină se înregistrează la ovinele de diferite rase şi vârste, dar cu precădere la tineret, la care exprimarea clinică este mai frecventă. Sursele primare de infecție sunt reprezentate, în principal, de secrețiile nazale şi excrețiile vaginale, precum şi de avortonii animalelor bolnave. De asemenea, animalele care au trecut prin boală sunt purtătoare şi eliminatoare de virus. Factorii de stres, de diferite origini (deficiențe de microclimat, transport, alimentație, aglomerarea etc.) şi bacteriile de asociație, în special *Mannheimia haemolytica*, influențează apariția şi evoluția bolii. Difuzibilitatea mare a bolii se explică şi prin sistemul de creştere şi exploatare (contact strâns la păşune şi în stabulație). Prin anchete serologice s-a înregistrat, ca şi la taurine, prezența anticorpilor specifici la 50-100% din ovinele examinate în țara noastră, tineret şi adulte (5).

În anchetele serologice efectuate de Secaşiu şi col. (33), procentul de reacții pozitive a fost la miei şi iezi de 27% - 31%, iar la tineret şi adulte, de 67-87%, fără diferențe semnificative între cele două specii.

Tabloul clinic

Parainfluența evoluează acut, subacut sau cronic, în funcție de vârstă. La oile adulte, deseori evoluează asimptomatic.

Forma acută se întâlneşte la mieii sugari, manifestată prin bronhopneumonie acută, cu jetaj seromucos, febră şi simptome pulmonare.

Forma subacută, mai frecventă la tineret, evoluează cu jetaj seromucos şi uneori cu febră. În îngrăşătorii au fost semnalate şi encefalite, iar la oile adulte vulvovaginite şi avort (5). În unele efective din creşterea extensivă parainfluența evoluează la oile adulte ca infecție mixtă cu salmoneloza, în lunile februarie-martie, cu tulburări respiratorii şi avort (33).

Forma cronică, prezentă la tineret şi ovinele adulte, se traduce prin hipotrepsie, apetit capricios, puseuri febrile, dispnee la efort, cu rare accese de tuse, dar cu jetaj redus sau absent.

Tabloul morfopatologic

Leziunile sunt asemănătoare cu cele de la taurine. Pulmonul prezintă în jumătatea anterioară focare de compactizare de culoare cenuşie sau roşie-violacee, de consistență cărnoasă, dispuse lobular, apoi lobar. În jurul focarelor se observă edem, ce cuprinde uneori pulmonii în totalitate. În funcție de vârstă, se remarcă unele particularități histopatologice. Astfel, la mieii de 1-4 săptămâni se decelează bronşite şi bronşiolite proliferative, cu tumefierea pneumocitelor ce devin cubice, iar epiteliul alveolar ia aspect pseudoacinar, cu exsudație accentuată, descuamare epitelială şi sincițializare. La mieii nevaccinați, infectați în primele zile de viață, modificările histologice ale pulmonului pledează pentru tipul de pneumonie epitelială (8). Celulele gigante prezente în septele alveolare, în epiteliu, şi în alveole, printre celulele descuamate, se află în plină activitate fagocitară. În aceste celule, în cele epiteliale şi în macrofage se evidențiază incluzii intranucleare şi intracitoplasmatice, mici şi oxifile sau mari şi bazofile. Limfonodurile regionale sunt hiperemiate şi cu hipoplazie limfoidă.

La mieii în vârstă de peste o lună şi la oile adulte se înregistrează, în plus, activarea şi multiplicarea mezenchimului din septele alveolare, spațiul peribronşic şi perivascular. Prezența „membranelor hialine“ şi a celulelor

gigantice sunt elemente constant întâlnite în infecţiile gripale la om şi viţei (8). În limfonoduli, pe lângă hiperemia şi hiperplazia foliculilor, se evidenţiază macrofage şi celule gigante, cu 2-5 nuclei, uneori cu incluzii.

Aspectele de blastizare a limfocitelor şi diferenţiere a plasmocitelor din pulmoni şi limfonoduri sunt reacţii specifice imune (10).

Intervenţia microflorei de asociaţie, ce agravează evoluţia bolii, complică şi aspectul morfopatologic, în care fenomenul de epitelizare, celulele gigante şi incluziile virale sunt adesea mascate sau lizate de exsudat şi de necroza epiteliului bronhio-alveolar.

Diagnostic

Este sugerat de aspectul epidemiologic şi morfoclinic, şi se confirmă prin examen de laborator.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut faţă de:

- *adenoviroză*, ce evoluează simptomatic la tineret, cu bronhopneumonie acută sau cronică şi cu diaree;
- *boala maedi-visna* (forma pulmonară) afectează mai ales ovinele şi caprinele adulte, cu caracter sporadico-endemic, evoluţie lentă, dispnee gravă şi hiperplazie limfoidă în pulmoni şi alte organe;
- *adenomatoză*, care are caracter sporadico-endemic, evoluţie cronică, cu pneumonie progresivă, noduli în expansiune în lobii diafragmatici, ce devin de consistenţă dură, lemnoasă, cu hiperplazia pneumocitelor şi a epiteliului bronhiolar, iniţial de aspect adenomatos, apoi carcinomatos;
- *pasteureloză*, care are evoluţie supraacută la miei, cu simptome grave, iar la tineret şi adulte are evoluţie acută sau cronică, cu manifestări pulmonare. Se confirmă bacteriologic;
- *dictiocauloză şi metastrongiloză*, care evoluează vara la tineret, iar toamna şi iarna la adulte, cu simptome de bronhopneumonie, cu tuse şi jetaj ce conţine uneori şi helminţi. Se confirmă larvohelmintoscopic.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia nespecifică include evitarea factorilor favorizanţi amintiţi. Profilaxia specifică constă în imunizarea activă cu vaccinuri vii sau inactivate. În ţara noastră, la oile adulte şi la miei se foloseşte vaccinul viu contra parainfluenţei oilor (**Oviparvac**). Cu 20-30 de zile înainte de înţărcarea mieilor se face revaccinarea. Restul ovinelor (oi, berbeci) şi tineretul se vaccinează din 6 în 6 luni.

Animalele bolnave se izolează şi se serumizează cu ser contra parainfluenţei ovine sau cu Servipast. Intervenţia complicaţiilor cu microfloră de asociaţie impune şi folosirea antibioticelor şi chimioterapicelor.

20.4. PARAINFLUENŢA ECVINĂ

(Equine Parainfluenza Virus Disease – engl.*)*

V. Secaşiu

Este mai rar semnalată. Afectează toate vârstele, îndeosebi tineretul.

Agentul etiologic, izolat în anul 1963 de la caii cu afecţiuni respiratorii acute, de către Ditchfield, citat de Perianu (22), s-a dovedit a fi un paramixovirus.

S-a diagnosticat la cal şi asin, cu deosebire în marile aglomerări (hergehlii, unităţi militare).

Anchete serologice efectuate la noi în ţară la cabalinele din gospodăriile populaţiei şi din herghelii au evidenţiat anticorpi specifici anti PI-3 la 31,16% şi respectiv 68,34% din probele examinate (33). Manifestarea clinică a infecţiei este condiţionată de existenţa factorilor favorizanţi (igienici, stres, alte viroze, bacterioze).

Parainfluenţa afectează ecvinele de toate vârstele, însă cu exprimare clinică îndeosebi la tineretul de 2-6 luni şi mai rar la tineretul de până la doi ani. Boala se transmite de la o unitate la alta, sau în cadrul unităţii între adăposturi, prin mânjii bolnavi şi cabalinele adulte, clinic sănătoase.

Frecvent, parainfluenţa evoluează împreună cu alte infecţii virale respiratorii, date de virusurile herpetice, adenovirusuri şi reovirusuri (13), precum şi cu unele bacterioze, cum este rodococoza.

Tabloul clinic

Simptomatologia întâlnită la tineret în **forma acută**, cea mai des întâlnită, constă din hipertermie (40-41°C), inapetență, somnolență, hiperemia mucoaselor conjunctivală şi nazală, epiforă, jetaj seros sau seromucos, dispnee, tuse inițial uscată şi răguşită, apoi umedă. La unele exemplare cu evoluție severă se înregistrează şi simptomatologia specifică bronhopneumoniei sau pleuropneumoniei. Uneori, starea generală se înrăutățeşte brusc, cu dispnee accentuată şi jetaj mucopurulent. În urma unor eforturi fizice, cum este alergatul, animalul poate sucomba subit, consecutiv unei sincope cardio-respiratorii.

Forma subacută se caracterizează printr-o simptomatologie mai atenuată, cu subfebrilitate, jetaj şi tuse intermitentă. După o evoluție de 1-2 săptămâni animalele se vindecă, dacă nu intervin complicații secundare. La cabalinele adulte boala evoluează asimptomatic, sau sub formă avortată, cu apetit capricios şi subfebrilitate timp de 2-3 zile, după care animalele se remit.

Tabloul morfopatologic

Tabloul lezional constă din focare de bronhopneumonie, dispuse în lobii apicali şi cardiaci. Examenul histologic relevă bronşiolită proliferativă cu hiperplazie bronhio-alveolară, celule gigante şi exsudat serofibrinos perivascular, modificări similare celor de la taurine (33).

Diagnostic

Se stabileşte prin coroborarea investigațiilor epidemiologice, a examenelor morfoclinic şi de laborator, ultimul fiind obligatoriu.

Diagnosticul diferențial se impune față de: *influența ecvină***,** care are o mare difuzibilitate, afectând cabalinele de toate vârstele, cu caracter exploziv şi cu simptomatologie în care predomină tusea; *arterita ecvină*, ce evoluează endemic, cu febră continuă, edeme, avort, pareze şi paralizii; *rinopneumonia ecvină***,** ce afectează îndeosebi tineretul, cu avort precedat de forma respiratorie.

Profilaxie şi combatere

Prevenirea parainfluenței se bazează, în principal, pe măsurile de profilaxie nespecifică: igiena adăposturilor, cu boxe fără curenți de aer, umiditate în exces şi gaze nocive, furajarea corespunzătoare a iepelor gestante, asigurând îndeosebi necesarul de proteine şi caroten, dezinfecții periodice.

Profilaxia specifică se asigură prin imunizarea cu vaccin inactivat contra parainfluenței cailor (**Ecviparvac**) preventiv sau de necesitate, la mânjii de peste 30 zile şi la iepele gestante în lunile a-8-a şi a-9-a, cu rapel după 14-20 zile. Vaccinarea de întreținere se face din 6 în 6 luni.

Măsurile de combatere constau în izolarea şi tratarea animalelor bolnave (mânjii împreună cu mamele lor). Se va interveni cu ser sau sânge de convalescent (100-200 ml s.c.), obținute de la mamele trecute prin boală sau vaccinate (materno-hemoterapie). În cazul în care a intervenit şi microflora de asociație, agravând evoluția bolii, se va recomanda şi tratament general cu antiinfecțioase. Animalele sănătoase, afebrile, se vaccinează şi, eventual, se aplică materno-hemoterapia cu 200 ml.

Mânjii sănătoşi se vaccinează şi se injectează cu sânge de la mamele lor.

20.5. PARAINFLUENȚA UMANĂ

V. Secaşiu

La om, ca parainfluențe, se cunosc infecțiile produse de *Human parainfluenza virus 1 şi 3*, din genul *Respirovirus* şi *Human parainfluenza virus 2 şi 4*, din genul *Rubulavirus*. Unele caractere epidemiologice, simptomatologia şi leziunile sunt în linii generale asemănătoare cu cele întâlnite în parainfluențele animalelor.

Alte virusuri din fam. *Paramyxoviridae* (tabelul 1), produc la om entități nosologice complet distincte fără elemente notabile de similitudine cu parainfluențele sau între ele.

Bibliografie

1. Bellini, W.J., Rota, P.A., Anderson, L.J. (1998), *Topley and Wilson's Microbiology and microbial infections,* in: Virology, Collier, Leslie, Balows, A., Sussman, M., Ninth edition, I, Arnold, London, Sydney, Auckland, Co-published in USA, Oxford University Press, Inc., New York
2. Brogden, K.A., Lehmkuhl, H.D., Cutlip, R.C. (1998), *Vet. Res.,* 29, 233
3. Cajal, N. (1990), *Tratat de virusologie medicală,* Ed. Medicală, Bucureşti
4. Castro, A.E., Heuschele, W.P. (1992), *Veterinary Diagnostic Virology*, A Practitioner s Guide Mosby Year Book St.Louis, Baltimore, Boston, London, Philadelphia, Sydney, Toronto
5. Cîrsteț, I., Darie, P., Petroşanu, D. (1981), *Rev. de creşterea anim.,* 1, 40
6. Coman, I. (1967), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet.,* 11, 37
7. Coman, I. (1978), *Viroze respiratorii, digestive şi genitale la taurine,* Ed. Materiale de Propag. Agr., Bucureşti
8. Coțofan, Otilia., Micu, Eleonora. (1978), *Cercet. Agron. în Moldova*, 1, 123
9. Coțofan, Otilia., Delişor-Dezsi, Floarea. (1979), *Lucr. Şt., Seria Zoot. Med. Vet.,* 23, 93
10. Coțofan, Otilia., Grecianu, Al. (1980), *Simp. Med. Vet., Secția Patologia taurinelor şi ovinelor, Lucr. Şt.,* 332
11. Dirksen, G., Grűnder, H.D., Stőber, M. (2002), *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes,* Blackwell Verlag GmbH, Berlin-Wien
12. Dunowska, M. Wilks, C.R., Student, M.J., Meers., J. (2002), *New Zeal. Vet. J.,* 50, 132
13. Haanes, E.J., Guimond, P., Wardley, R. (1997), *Vaccine,* 15, 730
14. Kirisawa, R., Ogikubo, Y., Tajima, M., Tagami, K., Masuda, M., Tagahashi, K., Kawakami, Y., Iwai, H. (1994), *J. Rakuno Gakuen Univ., Natural Sc*., 19, 225
15. Moga Mânzat, R. – coordonator (2001), *Boli infecțioase ale animalelor,* Ed. Brumar, Timişoara
16. Moga Mânzat, R. (1989), *Boli infecțioase ale animalelor-viroze,* Institutul Agronomic Timişoara
17. Murphy, F. A., Gibbs, E. P., Horzinek, M. (1999), *Veterinary Virology*, 3rd ed., Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
18. Panyutich, a.V., Hiemstra, P.S., van Wetering, S., Ganz, T. (1995), *Cell Mol. Biol.,* 12, 351
19. Paul, I., Coțofan Otilia., Olarian, Elena. (1979), *Cercet. Agron. în Moldova,* 3, 107
20. Paul, I. (1996), *Etiomorfopatologie veterinară,* Ed. ALL, Bucureşti
21. Perianu, T. (1997), *Boli infecțioase ale animalelor,* Viroze, Editura Fundației Chemarea, Iaşi
22. Pop, T.O. (1986), *Teză doctorat,* Facultatea de Medicină Veterinară Iaşi
23. Popescu, Şt., Teuşdea, V., Petica, M., Dănălache, Doina. (1980), *Rev. de creşterea animalelor,* 10, 23
24. Praisler, P. (1984), *Afecțiuni respiratorii la animalele domestice,* Ed. Ceres, Bucureşti
25. Blood, D.C., Radostis, O.M. (1990), *Veterinary Medicine,* 7th edition, Baillière Tindall, London, Philadelphia, Sydney, Tokyo, Toronto
26. Răducănescu, H. (1999), *Compendiu de imunopatologie veterinară,* Ed. Fundației „România de mâine",Bucureşti
27. Răpuntean, Gh., Vasiu, C. (1979), *Probleme de medicină veterinară*, II, 26
28. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie veterinară,* Ed. Academic Press, Cluj-Napoca
29. Rolle, M., Mayr, A. (2002), *Medizinische microbilogie,* Enke Verlag, Stuttgart
30. Secaşiu, V., Schuster, D., Stoica, Gh. (1970), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet.,* 9, 51
31. Secaşiu, V., Zăbavă, R., Smochină, Şt., Cosma, Al., Jinga, M. (1980), *Med. Vet. Pract. Creşt. Anim.,* 3, 12
32. Stoica, Gh., Secaşiu, V., Schuster, D. (1970), *Rev. de Zoot. şi Med. Vet.,* 2, 57
33. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale,* Casa de editură Dokia, Cluj-Napoca
34. *** (2002), *Manuales Bayer*, www.sanidadanimal. com/manuales/crb.htm
35. *** (1983), *Tehnologia sanitar veterinară pentru unitățile de îngrăşare a bovinelor*, M.A.I.A. Direcția Generală Economică Zooveterinară Bucureşti

20.6. **PESTA BOVINĂ**

(Pestis Bovine – lat.; *Cattle Plague* – engl.*; Rinderpest* – germ.; *Peste Bovine* – fr.*)*

C. Vasiu

Pesta bovină (PB) este o boală infectocontagioasă epidemică ce afectează mai ales bovinele domestice şi sălbatice, epidemică, de natură virotică, cu evoluție acută sau subacută, caracterizată prin febră însoțită de inflamația hemoragică şi pseudomembranoasă a mucoasei digestive şi a altor mucoase.

Istoric, răspândire şi importanță

Pesta bovină a fost cunoscută din timpuri străvechi, ca o boală ce produce imense pierderi economice. Prima relatare autentică referitor la PB este atribuită lui **Endelechius** (376-386 e.n.). În Europa, PB a fost introdusă în secolul XVIII, având ca origine continentul asiatic. Boala apărea şi se răspândea mai ales în timpul războaielor civile, când deplasările de animale, persoane şi trupe erau mai puțin controlate. Efectele acestei boli au determinat organizarea primelor servicii veterinare, a primelor şcoli de învățământ veterinar (Lyon 1762) şi a primelor măsuri antiepizootice. După 1870, pesta bovină a dispărut din Europa Occidentală, dar a reapărut accidental în Belgia (1921) şi Italia (1949) şi a cunoscut o recrudescență în Europa Centrală şi de Est după 1917, fiind rapid combătută. În prezent, boala mai apare sub formă de enzootii în Asia de Sud-Est, în Orientul Mijlociu şi în Africa (în zona cuprinsă între

limita sudică a deşertului Sahara până în sudul Tanzaniei) de unde, oricând ar putea fi răspândită în celelalte continente.

Etiologie

Agentul etiologic, pus în evidenţă de Nicolle şi Adil-Bey în 1902, este virusul pestei bovine, încadrat în familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Paramyxovirinae*, genul *Morbillivirus*. Particulele virale sunt polimorfe, în majoritate sferice sau ovoide şi au diametrul de 100-300 nm. Virusul este constituit dintr-o nucleocapsidă cu simetrie helicoidală şi un înveliş lipoproteic. Nucleocapsida este formată din genom, înconjurat de 3 proteine, dintre care cea mai importantă este nucleoproteina N. Genomul viral este un ARN simplu catenar şi nu poate fi tradus direct în proteine, ca atare trebuind să fie transcris în ARN mesager. Această etapă este realizată printr-un complex ARN polimerază - ARN dependent, format din alte 2 proteine ale nucleocapsidei, respectiv fosfoproteina P şi polimeraza L – Large protein. Spiculii care înconjoară învelişul lipoproteic au o lungime de 10 nm şi sunt compuşi din hemaglutinină (H) şi glicoproteina de fuziune (F). Glicoproteina F este sintetizată sub o formă inactivă F_o şi îşi dobândeşte proprietăţile biologice numai după clivaj, printr-o protează celulară, în heterodimeri F_1 şi F_2. Acest proces eliberează la F_1 o extremitate foarte hidrofobă, cu rol esenţial în activitatea de fuziune. Glicoproteina F asigură fuzionarea fie a membranei virale la cea a celulei ţintă, permiţând astfel eliberarea nucleocapsidei în citoplasma celulară, fie a membranei unei celule infectate cu cea a unei celule vecine, fenomen ce duce la formarea de sinciţii şi la difuzarea virusului fără eliberarea prealabilă. Infecţia şi difuzarea virusului este deci condiţionată de existenţa în celulele sau lichidele interstiţiale ale gazdei a acestor proteaze. Legătura între glicoproteinele externe (H şi F) şi nucleocapsidă se realizează prin proteina M, care are rol în procesul de formare a virusului. Proteinele N, P, L, H, F şi M sunt denumite structurale, existând şi proteine numite nestructurale (C şi V), deoarece acestea nu se găsesc decât în celulele infectate prin virus, al cărui rol nu este încă precizat. Virusul se cultivă pe embrioni de găină de 5-7 zile, pe celule renale sau testiculare de viţel, miel, ied, porc, câine, hamster, pe leucocite de bovine, linii celulare de limfoblaste de maimuţă (B95a), pe fibroblaste de găină, producând, în 4-5 zile, efect citopatic. Pasajele în serie ale virusului pe iepure, capră sau ouă embrionate a permis obţinerea de suşe „lapinizate", „caprinizate" sau „avianizate" care şi-au pierdut în mare parte patogenitatea pentru bovine. Virusul se adsoarbe pe hidroxid de aluminiu şi pe leucocite. Virulenţa sa este foarte variabilă: s-au izolat suşe hipervirulente, care provoacă moartea tuturor bovinelor sensibile, suşe cu virulenţă medie, ce produc numai o uşoară hipertermie, tulburări moderate şi pasagere, precum şi suşe hipovirulente.

Din punct de vedere antigenic, virusul este unic, dar prezintă o comuniune antigenică cu virusul pestei rumegătoarelor mici, cu virusul bolii lui Carré şi mai ales cu cel al rujeolei. În organism virusul se găseşte răspândit în sânge, limfă, ţesuturi, secreţii şi excreţii şi este eliminat prin secreţiile nazale de îndată ce se instalează viremia, adică cu 2 zile înainte de apariţia hipertermiei şi cu cel puţin 5 zile înainte de apariţia leziunilor bucale. Concentraţia cea mai mare a virusului se constată în nodurile limfatice, splină şi pulmon.

Rezistenţa virusului este foarte scăzută: conservarea sângelui virulent la temperaura camerei duce la inactivarea virusului în 2-4 zile vara şi în 6-7 zile, dacă este păstrat la gheaţă. Uscăciunea îl distruge în 24 de ore la 35-40°C. Expus în strat subţire la soarele tropical este distrus în mai puţin de 2 ore. Este puţin rezistent la putrefacţie. În adăposturi, în pământ sau pe păşune poate rezista până la 20-30 ore. În carne se păstrează până la 6 zile, în carnea sărată sau congelată rămâne viabil luni de zile. Liofilizat, virusul îşi conservă virulenţa 15 luni. Este sensibil la eter şi alcool şi este inactivat în 10 minute la pH 2 şi 12. Substanţele dezinfectante obişnuite îl distrug repede.

Caractere epidemiologice

Sunt receptive la infecţia naturală taurinele, bivolii, zebul, yakul şi rumegătoarele sălbatice (bivolul african, elanul, antilopa, cerbul), indiferent de vârstă şi sex. Rasele ameliorate sunt mai sensibile decât rasele locale. Receptivitatea cămilei şi a girafei este discutabilă. La cămilele care însoţesc bovinele din zona Sahelului s-au evidenţiat anticorpi specifici, dar niciodată nu s-au

observat şi cazuri clinice de boală. Oile şi caprele fac rar boala naturală (5), iar porcul domestic şi diferite specii de porci sălbatici sunt mai puţin receptivi, infecţia evoluând adesea inaparent. S-au descris epidemii de pestă bovină la rasele locale de porci din India, Thailanda şi Malaysia, cu manifestări clinice severe. Solipedele, carnivorele, păsările şi omul sunt refractare. Sursele de infecţie sunt reprezentate de animalele bolnave şi trecute prin boală, care pot elimina virusul prin toate secreţiile şi excreţiile, îndeosebi prin cele oculo-nazale şi materiile fecale. Virusul este prezent în secreţii şi excreţii încă înainte de apariţia simptomelor cu 1-2 zile şi continuă să fie eliminat în mediul exterior timp de 8-9 zile până la maximum 3 săptămâni. Animalele infectate, cu forme asimptomatice, precum şi cadavrele animalelor moarte din cauza pestei, constituie alte surse primare de infecţie. Sursele secundare au un rol redus în transmiterea infecţiei datorită slabei rezistenţe a virusului în mediul exterior. Contaminarea se face în principal prin coabitarea animalelor receptive cu cele bolnave (4).

În ţările Sahelului concentrarea inevitabilă a sute sau mii de bovine la aceeaşi sursă de apă în sezonul secetos poate avea consecinţe catastrofale. Când apare pentru prima dată, prezintă o difuzibilitate şi gravitate foarte mari, producând mortalitate de 90-95%, în timp ce în focarele staţionare, sunt afectate numai animalele tinere, pe măsura epuizării imunităţii parentale. Animalele trecute prin boală se imunizează pentru toată viaţa. Protecţia este asociată cu inducerea anticorpilor umorali, la început IgM, apoi IgG şi IgA, care sunt detectabili prin testul ELISA (1).

Patogeneză

Virusul, prin leziunile şi criptele mucoasei căilor digestive anterioare, precum şi prin mucoasa nazală şi conjuctivală ajunge, în câteva ore, în nodurile limfatice regionale şi de aici, în 3 zile, în sânge unde se multiplică producând viremia. Ulterior virusul poate fi identificat în cantitate mare în polinuclearele neutrofile şi în diferite ţesuturi, mai ales în ţesuturile limfoid şi limfo-epitelial al mucoaselor digestive şi respiratorii, unde se replică producând eroziuni şi necroze la nivelul acestora. Leucopenia şi imunosupresia tranzitorie, rezultat al distrugerii organelor limfoide şi îndeosebi a limfonodurilor mezenterice şi a plăcilor Peyer, favorizează activarea infecţiilor virale latente sau intercurente şi a infecţiilor cu bacterii oportuniste.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este variabilă, în mod obişnuit de 3-5 zile, putând dura 15 zile în cazul intervenţiei suşelor hipovirulente de virus. Tabloul clinic este dependent de virulenţa tulpinii de virus şi de gradul de receptivitate al animalelor.

Forma supraacută se întâlneşte mai ales la animalele tinere şi foarte receptive şi se traduce prin hipertermie continuă (40 - 42^{o}C), congestia mucoselor, după care animalele mor în decurs de 24 - 48 ore.

Forma acută este forma obişnuită, tipică de boală, în cadrul căreia se pot distinge 3 faze succesive.

Prima fază (de invazie), durând 2-3 zile, debutează prin hipertermie (41-42°C), abatere, uneori scurte perioade de excitaţie (contracţii musculare localizate la gât, flanc, membre, oscilaţii ritmice ale capului şi gâtului), anorexie, rumegarea încetează, iar secreţia lactată diminuă rapid, botul este uscat, pusul şi respiraţia sunt accelerate.

Faza a doua (faza leziunilor externe) se exprimă prin tulburări cu localizări variate. Leziunile mucoasei genitale (vulvovaginale şi prepuţiale) apar primele şi se exprimă prin congestie, hipertrofia foliculilor limfoizi, secreţie sero-mucopurulentă, inflamaţia pseudo-membranoasă şi eroziuni. Mucoasa bucală este la început congestionată, apoi apar noduli cenuşii-gălbui care se necrozează, formându-se ulcere pe gingii, limbă, bolta palatină şi chiar pe mucoasa faringiană, animalul prezintă salivaţie abundentă, fetidă, cu strii de sânge. Concomitent, mucoasa conjunctivală şi nazală sunt congestionate, cu peteşii, secreţia, la început cu aspect seromucos devine mucopurulentă. Corneea este în general intactă. Botul este uscat, cu crăpături şi exsudaţii densificate sub formă de pseudomembrane. Durata acestei faze este de 2-3 zile.

Faza a treia (faza tulburărilor digestive) debutează prin colici uşoare, cu constipaţie, apoi survine diareea profuză, fecalele devin fluide, sanguinolente şi cu fragmente de mucoasă.

Animalele se deshidratează (se produc modificări ale indicilor hematologici şi biochimici), se epuizează, cad în decubit şi moartea survine după o evoluţie totală de 6-12 zile. Rareori se înregistrează tulburări nervoase (meningo-encefalomielită) fatale.

Forma subacută, întâlnită la animalele adulte mai rezistente, precum şi la viţeii proveniţi din mame vindecate (beneficiari de imunitate transmisă), se manifestă prin aceleaşi semne ca şi în forma acută dar acestea sunt mai atenuate. Durata acestei forme este de 8-15 zile.

Forma atipică se observă mai ales acolo unde pesta este enzootică. Se caracterizează prin hipertermie sau lipsa acesteia şi un simplu catar al mucoaselor (forma avortată) sau prin diferite localizări neprecedate de hipertermie. Pe piele apare o erupţie papulopustuloasă.

În cursul bolii pot surveni diferite complicaţii: avort, acutizarea bolilor preexistente (babesioză, tripanosomiază, fascioloză, echinococoză, tuberculoză, pasteureloză, pleuropneumonie contagioasă). Mortalitatea variază între 25-90%. Vindecările sunt posibile, dar după o convalescenţă lungă şi pot fi incomplete (enterite cronice, bronşite, bronhopneumonii, vaginite cu sterilitate).

La rumegătoarele mici, evoluţia este de obicei mai uşoară, deşi în India şi Nigeria s-au descris epizootii în care tabloul clinic nu diferă de cel de la bovine. În general, febra este neregulată, leziunile bucale şi tulburările digestive sunt mai discrete, iar manifestările respiratorii sunt mai constante, mai ales la capră. Pierderile ating 76 - 83%.

La porc, obişnuit se produc infecţii inaparente. În formele clinice (în Asia) se constată conjunctivite, ulcere pe rât, buze, faţa inferioară a limbii, diaree.

Tabloul morfopatologic

Cadavrul este slăbit şi degajă un miros fetid. Mucoasele, seroasele şi organele interne sunt congestionate şi prezintă multiple hemoragii. În cavităţi se observă lichid serosanguinolent, sângele este închis la culoare şi slab coagulat, limfonodurile sunt hiperemiate. Mucoasa digestivă (mai ales cea bucală, a caietei şi a intestinului subţire) este hiperemiată, cu eroziuni şi depozite pseudomembranoase. Plăcile Peyer sunt necrozate şi prin enucleare lasă un crater în peretele intestinal. La intestinul gros leziunile sunt mai frecvente în regiunea ileo-cecală, ceco-colonică şi a rectului. Eroziuni se mai întâlnesc şi pe mucoasa vaginală, oculară şi nazală. Vezica biliară este foarte destinsă, cu mucoasa inflamată, hemoragică şi cu ulceraţii (1, 2).

Histologic se evidenţiază, în amigdale, limfonoduri, timus, plăcile Peyer, mucoasa bucală, vulvară etc. celule gigante, multinucleate, incluzii oxifile intracitoplasmatice şi intranucleare, precum şi necroze întinse.

Diagnostic

Debutul brusc, starea tifică, apariţia simultană a leziunilor pe diverse mucoase (mai precoce pe mucoasa vulvovaginală) şi prezenţa diareei constituie elemente utile pentru diagnostic. Cu toate acestea, diagnosticul nu este uşor de stabilit în ţările indemne şi la apariţia primelor cazuri, situaţii în care este necesar un diagnostic rapid şi precis utilizând examenele de laborator. Virusul se izolează prin inocularea materialului patologic (sânge, suspensie de splină sau noduri limfatice, recoltate de la animale sacrificate înainte de apariţia diareei) la viţei care fac boala sub formă caracteristică, după o incubaţie de 4 zile sau pe culturi celulare (celule primare de rinichi de viţel sau celule VERO), urmărindu-se apariţia efectului citopatic. Pentru identificarea virusului se recurge la testele de IF, ID, RFC, la neutralizarea efectului citopatic cu un ser specific de referinţă (antipestă bovină) sau la ELISA de competiţie, utilizând anticorpi monoclonali. Virusul poate fi depistat şi prin punerea în evidenţă a precipitinogenului în culturile celulare infectate, folosind testul imunoperoxidazei (4). Virusul pestei bovine dă reacţii încrucişate, în testul de precipitare în gel de agar, cu serul hiperimun faţă de virusul bolii lui Carré. Diagnosticul retrospectiv poate fi stabilit prin RFC, SN, ID, hemaglutinarea indirectă folosind hematii tanate de capră şi antigen inactivat - virus lapinizat, ELISA (2). Cu ajutorul testului ELISA se poate face diferenţierea între virusul pestei bovine şi cel al pestei rumegătoarelor mici. Anticorpii neutralizanţi apar la 5 zile de la infecţie şi ating concentraţia maximă după 2 - 4 săptămâni, în caz că animalul supravieţuieşte. SN se efectuează pe culturi celulare renale de viţel,

folosind o tulpină citopatogenă (Kabete-O). Testul de amplificare genică (PCR) este foarte sensibil şi foarte specific.

Diagnosticul diferenţial se face faţă de:

- *febra aftoasă*, în care starea generală este mai puţin afectată, erupţiile sunt veziculare (afte), cu localizare bucală, mamară şi podală, diareea nu se întâlneşte decât în unele forme maligne;
- *febra catarală malignă*, care este sporadică, afectează numai bovinele, sunt afectate în principal mucoasele nazală şi oculară (frecvent se constată keratite);
- *stomatita veziculoasă*, la care sunt receptive şi cabalinele, are un caracter sezonier, iar morbiditatea este mult mai redusă;
- *stomatita papuloasă şi ulceroasă*, care sunt specifice taurinelor, evoluează benign, cu localizări exclusiv bucale;
- *BVD-MD* - nu evoluează atât de grav, chiar dacă morbiditatea poate fi ridicată;
- *rinotraheita infecţioasă* - inflamaţia catarală se limitează la căile respiratorii anterioare, nu apar leziuni bucale şi rar se constată diaree;
- *coccidioza intestinală* - evoluează la tineret, fără hipertermie şi ulcere bucale.

Prognosticul este întotdeauna grav.

Tratament

Seroterapia specifică (200-500 ml) dă rezultate când este aplicată la debutul bolii, atunci când hipertermia este singurul simptom. Protecţia asigurată este de 2 săptămâni. Nu se pune problema seroterapiei când boala apare într-o ţară indemnă.

Profilaxie şi combatere

Se interzice importul şi tranzitul animalelor, al produselor şi al furajelor din ţările contaminate. În cazul apariţiei bolii, animalele bolnave şi suspecte de boală şi de contaminare se ucid şi se distrug, iar în jurul focarului se fac vaccinări. Localitatea respectivă se supune unor măsuri severe de carantină. În ţările în care boala este enzootică se recurge la imunizarea activă, folosind vaccinuri inactivate şi vaccinuri atenuate. Vaccinurile inactivate sunt constituite din suspensii de splină şi limfonoduri recoltate de la animale infectate experimental şi sacrificate în plină hipertermie, la care se adaugă formol 7-8‰ şi hidroxid de aluminiu sau saponină. Imunitatea se instalează după 12-15 zile şi durează 6 luni. Animalele vaccinate, care vin în contact cu virusul sălbatic, rămân clinic sănătoase, dar în organismul lor virusul poate să se multiplice şi să fie decelat timp de 19 zile, putând astfel transmite boala. Vaccinurile atenuate se obţin prin adaptarea virusului pestei bovine pe animale puţin receptive (capră, iepure, embrion de găină) permiţând ca în urma pasajelor în serie pe aceste gazde, să se obţină tulpini cu virulenţă mai mult sau mai puţin atenuată. Aceste tipuri de vaccinuri dau o imunitate puternică, după 3-8 zile, cu o durată de 2-5 ani, dar prezintă inconvenientul că produc adesea reacţii postvaccinale puternice, uneori chiar mortale. La ora actuală se foloseşte aproape în exclusivitate virus - vaccinul atenuat pe culturi celulare renale de viţel, care se administrează s.c. în doză de 1 ml fiind cel mai bine tolerat de către toate rasele de bovine. Imunitatea se instalează după 4 zile (intervine fenomenul de interferenţă, anticorpii pot fi evidenţiaţi începând cu a 7-a zi de la vaccinare) şi durează până la 8 ani sau chiar toată viaţa. Titrul anticorpilor postvaccinali este de acelaşi nivel ca şi după infecţia naturală. Instalarea rapidă a imunităţii justifică aplicarea vaccinului în turmele contaminate recent. În urma vaccinării, virusul nu se elimină din organism, dar vaccinul prezintă inconvenientul că este foarte sensibil la căldură.

Imunitatea transmisă pe cale colostrală influenţează rezultatele vaccinării. Până la vârsta de 3 luni vaccinarea este ineficace la viţeii proveniţi din mame imunizate, de la 4 la 7 luni rezultatele sunt variabile, iar de la vârsta de 8 luni viţeii se imunizează cu regularitate. În Tanzania, Africa de Sud şi Kenya se practică vaccinări profilactice la animale sub formă de inel în jurul rezervaţiilor de animale sălbatice. În ultimul timp s-a experimentat un vaccin recombinat (virus vaccinal), conţinând genele F şi H ale virusului pestei bovine, care se dovedeşte a avea o excelentă termostabilitate (3, 6).

La noi, pesta bovină este inclusă în categoria bolilor supuse declarării oficiale şi carantinei de gradul I.

Bibliografie
1. Anderson, J. (1982), *Res.Vet.Sci.,* 32, 242
2. Abraham, G., Berham, A. (2001), *Trop.Health and Production*, 33, 423
3. Belsham, E.C. (1989), *Vet.Rec.*, 655
4. Krishnaswamy, S. (1981), *Vet.Microbiol*., 6, 23
5. Rossiter, P.B. (1994), *Infections Diseases of Livestock with Special Reference to Southern Africa*, edited by JAW Coetzer, GR Thomson, RC Tustin. Capetown: Oxford University Press
6. Yilma, T. (1988), *Science*, 242, 1058

20.7. PESTA RUMEGĂTOARELOR MICI
(Small Ruminantia Pest – engl.*)*

C. Vasiu

Pesta rumegătoarelor mici (PRM) este o boală infectocontagioasă, de natură virotică, întâlnită la capre şi oi, cu caracter endemico-epidemic şi evoluţie supraacută sau acută, caracterizată clinic prin febră, tulburări digestive şi respiratorii, iar morfopatologic prin necroze, eroziuni şi ulcere la nivelul mucoasei digestive şi a căilor respiratorii.

Istoric, răspândire şi importanţă

După prima descriere făcută de **Gargadennec şi Lalanne**, în 1942, în Coasta de Fildeş, pesta rumegătoarelor mici (PRM) s-a extins foarte repede în diferite ţări din Africa şi Asia. În 1989 a fost diagnosticată în Egipt şi în districtul Villupuram din India (9). În prezent PRM nu este semnalată decât pe continentul african (în ţările situate între Sahara şi ecuator), în Asia de Sud-Est şi în câteva ţări din Orientul Mijlociu.

Importanţa bolii este dificil de apreciat, din cauza confuziei cu alte afecţiuni pe care le favorizează. În urma unei anchete efectuate în Nigeria, pierderile anuale pe care le cauzează au fost evaluate la 1,5 milioane $.

Etiologie

Agentul etiologic este virusul pestei rumegătoarelor mici, încadrat în familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Paramyxovirinae*, genul *Morbillivirus*, cu morfologie foarte variată şi dimensiuni cuprinse între 150-700 nm (majoritatea particulelor fiind de 500 nm). Virusul PRM are o structură asemănătoare celorlalte paramixovirusuri, nu este patogen pentru bovine, dar este înrudit antigenic cu virusul pestei bovine, fiind considerat o variantă a acestuia. Cu toate acestea, virusul PRM este mai înrudit filogenetic cu virusul rujeolei decât cu virusul pestei bovine. Analiza biochimică a arătat că proteinele celor două virusuri sunt de greutăţi moleculare diferite şi ele pot fi diferenţiate prin electroforeză pe gel de poliacrilamidă. Relaţiile între cele două virusuri au putut fi mai bine studiate cu ajutorul anticorpilor monoclonali faţă de proteina N. Deşi în structura spiculilor pe care îi prezintă învelişul lipoproteic este prezentă proteina H (hemaglutinina), virusul nu posedă proprietăţi hemaglutinante. Virusul se cultivă pe diverse sisteme celulare: celule renale de embrioni de capre şi oi, celule renale de maimuţă, celule amniotice umane şi linii celulare (MDBK, MS, BHK 21, BSC, VERO). Efectul citopatic, produs de virus, apare între 5-15 zile după infecţie şi constă în formarea de sincitii şi incluzii eozinofile intracitoplasmatice şi, uneori, intranucleare. Virusul PRM nu prezintă variaţii privind patogenitatea, ceea ce îl diferenţiază de virusul pestei bovine. Se remarcă, numai o diferenţă între suşele izolate din Africa şi cele din Orientul Mijlociu, în sensul că, la primele, proteina N are o greutate moleculară ceva mai mare.

Caractere epidemiologice

Sunt receptive, în condiţii naturale, rumegătoarele mici şi în special caprele. Sunt frecvente situaţiile în care boala evoluează la capre, fără ca ovinele să fie afectate. La capre, sensibilitatea cea mai mare o prezintă rasele pitice din Africa de Vest (rasa lagunară, Kirdi, Djallonke etc.), precum şi animalele tinere de 3 - 18 luni. Bovinele, inoculate experimental, prezintă numai o hipertermie pasageră, de scurtă durată, urmată de seroconversie ce le asigură o protecţie puternică vis-a-vis de o infecţie ulterioară cu virusul pestei bovine. În India a fost semnalată o epidemie de PRM la bubaline (4). Furley şi col. (3) au raportat îmbolnăviri la animale sălbatice dintr-o grădină zoologică (oaia Laristan, gazela Dorcas, muflon etc.). Experimental, s-a dovedit sensibil şi cerbul lopătar. Rolul faunei sălbatice în epidemiologia PRM nu este clarificat, dar se pare că nu este foarte important.

Sursele de infecţie sunt reprezentate de animalele aflate în perioada de incubaţie sau bolnave, care elimină virusul prin toate secreţiile (oculare, jetaj etc.). Transmiterea infecţiei se face direct de la animalul bolnav la cel receptiv şi puţin probabil indirect, având în vedere rezistenţa scăzută a virusului în mediul exterior. Virusul pătrunde în organism la nivelul mucoasei naso-faringiene.

PRM evoluează epidemic (cu morbiditate de 80-90%) în zonele umede şi de-a lungul coastei africane, unde este simţită influenţa oceanică (Mauritania, Senegal, Nigeria etc.), cu apariţie ciclică la intervale de 3 ani, sau endemic, în ţările saheliene.

Patogeneză

Aceasta este semănătoare cu a pestei bovine. Virusul PRM are tropism pentru epitelii şi limfocite.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 2-6 zile.

Forma supraacută, frecventă la capre (la tineretul în vârstă de cel mult 4 luni), debutează cu hipertermie (40-41°C), urmată rapid de abatere, horipilaţie, anorexie, apoi de jetaj seromucos şi epiforă. Animalele sunt constipate în prima zi de boală, apoi apare diareea profuză. După 5-6 zile de la debutul hipertermiei survine moartea în 100% din cazuri.

Forma acută, cea mai caracteristică, se aseamănă cu pesta bovină când evoluează la rumegătoarele mici. Debutul este ca şi în forma supraacută. Jetajul devine mucopurulent şi obstruează narinele, mucoasa gingivală este congestionată, sub forma unei liziere la baza dinţilor, după care apar ulceraţii pe gingii, limbă, bucce, vălul palatin şi chiar pe laringe. Limba se acoperă cu un depozit membranos, care prin detaşare lasă mucoasa sângerândă. Animalele prezintă hipersalivaţie, frecvent tuse uscată, ce devine rapid grasă, diaree şi după 8 - 10 zile se produce moartea în 50 - 80 % din cazuri. În această formă pot apare complicaţii: pneumonie sau bronhopneumonie, datorate infecţiilor bacteriene (*Mannheimia haemolytica* sau *Pasteurella multocida* tip A); reactivarea bolilor parazitare latente (coccidioza, piroplasmoza sau tripanosomiaza); avorturi.

Formele fruste sau inaparente sunt frecvente în anumite regiuni, unde rasele locale sunt mai rezistente şi se exprimă printr-o simptomatologie variată şi inconstantă, fiind depistate, de cele mai multe ori, prin examene serologice. În aceste cazuri, boala evoluează în 10-15 zile şi pot apare, uneori, papule sau pustule, ce creează confuzie cu ectima. Animalele vindecate dobândesc o imunitate puternică, ce durează mai mulţi ani (toată viaţa economică).

Tabloul morfopatologic

La necropsie se constată hemoragii, necroze, eroziuni şi ulcere la nivelul tubului digestiv şi al căilor respiratorii anterioare, uneori pneumonie sau bronhopneumonie, pleurite, hipertrofia splinei şi a nodurilor limfatice, vulvovaginite erozive. Eroziunile de pe mucoasa esofagiană ca şi cele de la nivelul joncţiunii ceco-colice şi rectului sunt frecvent de aspect liniar. Rumenul, reţeaua şi foiosul sunt rareori lezionate.

Histologic se evidenţiază congestie, descuamări epiteliale şi necroze ale mucoaselor afectate şi prezenţa unor incluzii citoplasmatice şi/sau intranucleare precum şi depleţie limfoidă a nodurilor limfatice şi a splinei, hiperplazie reticuloendotelială compensatorie.

Diagnostic

Se stabileşte pe baza datelor epidemiologice, clinice, anatomopatologice şi a examenelor de laborator (histologic, virusologic şi serologic). Pentru examenul virusologic se recoltează secreţii oculare, jetaj, sânge şi eventual probe biopsice din nodurile limfatice prescapulare (în prima fază de boală) şi splină, limfonoduri, pulmon etc. în primele 2 ore de la sacrificarea sau moartea animalului. Izolarea virusului se face pe culturi celulare renale de fetus ovin. Evidenţierea antigenului viral, în diferite organe (limfonoduri şi splină) se poate efectua rapid, folosind ID, CIE şi IFI. Detectarea acidului nucleic viral prin PCR reprezintă metoda de diagnostic cea mai sensibilă (9). Pentru evidenţierea anticorpilor specifici se recurge la ID, CIE, IF, SN şi ELISA (8). Seroneutralizarea în microplăci (7) permite diferenţierea între infecţia cu virusul pestei rumegătoarelor mici şi cea cu virusul pestei bovine.

Diagnosticul diferențial se impune a se face față de *pesta bovină, pasteureloză, pleuropneumonia contagioasă a caprelor, febra catarală malignă, boala de Nairobi, febra aftoasă, hidropericardita rickettsiană, ectima contagioasă,* ținând cont de datele epidemiologice, morfoclinice, dar mai ales de examenul de laborator.

Prognostic

Este grav în formele supraacute şi acute şi favorabil în cele inaparente.

Tratament

Nu se dispune de mijloace eficace. Utilizarea antibioticelor poate preveni infecțiile bacteriene secundare.

Profilaxie şi combatere

Prevenirea introducerii bolii în zonele indemne se realizează prin măsuri antiepidemice generale. Imunoprofilaxia se aplică în zonele în care boala este epidemică şi constă în folosirea de vaccinuri heteroloage, contra pestei bovine (suşa Plowright), produse pe culturi celulare (1). Durata imunității este de minimum 12 luni (10). Diallo şi col. (2) au obținut un vaccin omolog (suşă a virusului PRM, atenuată şi clonată prin 63 pasaje pe celule VERO), care dă rezultate bune. Martrenchar şi col. (5) folosesc un vaccin mixt (şi față de infecția cu capripoxvirus) sau monovalent omolog. Se experimentează prepararea unui vaccin prin inserția genelor F şi N într-un vector viral termostabil (poxvirus).

În caz de apariție a bolii în țări indemne se recurge la stamping-out. În țările în care boala evoluează frecvent, animalele bolnave se izolează şi, eventual, se supun tratamentului cu antibiotice pentru prevenirea infecțiilor bacteriene secundare sau se sacrifică. Se aplică dezinfecția şi vaccinarea animalelor sănătoase.

Bibliografie

1. Bourdin, P., Rioche, M., Laurent, A. (1970), *Rev. Elev. Méd.Vét.Pays Trop.*, 23(3), 295
2. Diallo, A., Taylor, W.P., Lefevre, P.C., Provost, A. (1989), *Rev.Elev.Méd.Vét.Pays Trop.*, 42, 311
3. Furley, C.W., Taylor, W.P., Obi, T.V. (1987), *Vet.Rec.,* 121, 443
4. Govindarafan, R., Koteeswaran, A., Venugopalan, A.T., Shyam, G., Shaouna, S., Shaila, M.S., Ramachandran, S. (1997), *Vet.Rec.,* 141, 573
5. Martrenchar, A., Zoyem, N., Diallo, A. (1997), *Small Ruminant Research*, 26, 39
6. Martrenchar, A., Zoyem, N., Njoya, A., Ngo, Tama A.C., Bouchel, D., Diallo, A. (1999), *Small Ruminant Research*, 31, 277
7. Rossitter, P.B., Jessett, D.M., Taylor, W.P. (1985), *Trop.Anim.Health Prod.*, 17, 75
8. Saliki, J.T., Libeau, G., House, J.A., Mebus, C.A., Dubovi, E.J. (1993), *J.Clin.Microbiol.*, 31, 1075
9. Shaila, M.S., Peter, A.B., Varalakshmi P., Apte, M., Rajendran, M.P., Anbumani, S.P. (1996), *Indian Vet.J.,* 73, 587
10. Taylor, W.P. (1979), *Res.Vet.Sci.,* 27, 321

20.8. BOALA CARRÉ

(Febris Catarrhalis Infectiosa Canum - lat.; *Canine Distemper* – engl.; *Stanpe des Hunde* – germ.; *Maladie de Carré* – fr.*)*

C. Vasiu

Boala Carré (BC), foarte cunoscută la noi şi sub numele de **jigodie**, este o boală infectocontagioasă, endemico-epidemică, de natură virotică, cu evoluție acută sau subacută, specifică carnasierelor, caracterizată clinic prin sindrom de febră însoțit de catar al mucoaselor, la care se pot asocia tulburări oculare, digestive, pulmonare, cutanate şi nervoase, de intensitate variabilă.

Istoric, răspândire şi importanță

Boala este cunoscută de foarte mult timp datorită evoluției grave care decima efectivele de câini de vânătoare. **Jenner** (1809) a descris pentru prima dată formele clinice sub care se poate prezenta această entitate, însă abia în 1906 **Carré** precizează natura virală a bolii. **Laidlau şi Dunkin** (1926-1931), au stabilit bazele imunoprofilaxiei.

Jigodia este răspândită pe tot globul, fiind întâlnită cu o incidență variabilă de la tropice până în ținuturile polare. În țara noastră este mai frecventă în centrele urbane mari.

BC provoacă pierderi însemnate mai ales în crescătoriile de câini şi de animale de blană, fiind considerată cea mai periculoasă dintre bolile carnasierelor. La ora actuală, datorită măsurilor de imunoprofilaxie aplicate sistematic, incidența bolii s-a redus foarte mult, dar a devenit deosebit de importantă pentru speciile de feline. Mii de lei africani au murit, după ce au contactat virusul de la canidele (hiene, câini sălbatici) ce se deplasau pe distanțe mari.

Etiologie

Agentul etiologic este virusul bolii Carré, încadrat în familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Paramyxovirinae*, genul *Morbillivirus*. Particula virală are formă rotundă sau uşor ovală şi dimensiuni de 70-160 nm. Virusul conţine ARN şi este unic din punct de vedere antigenic, dar cu variaţii mari de patogenitate în funcţie de suşă. Este înrudit cu virusurile pestei bovine şi al pestei rumegătoarelor mici (2). Virusul canin este identic cu virusul focidelor 2 (*Phocid distemper virus 2*) şi se cultivă uşor pe culturi celulare renale şi testiculare de câine şi dihor, pe celule primare pulmonare de câine, celule VERO, determinând un efect citopatic cu producerea de incluzii acidofile intranucleare şi intracitoplasmatice. Cultivarea pe ouă embrionate este mai dificilă. Pasajele repetate a virusului pe dihor duc la atenuarea progresivă a virulenţei pentru câine, concomitent cu o exaltare a patogenităţii pentru dihor. Virusul astfel obţinut a fost numit "*distemperoid-virus*" a cărui pasaje repetate pe oul embrionat se soldează cu pierderea treptată a virulenţei şi pentru dihor, dar cu păstrarea antigenităţii, ceea ce permite obţinerea unor vaccinuri de bună calitate.

Virusul este puţin rezistent în mediul extern, în general se admite că în condiţii obişnuite nu rezistă mai mult de 10-20 zile. La 20°C supravieţuieşte timp de 3 ore, la 37°C 1-3 ore, la 56°C 2-3 minute, în cadavre 48 ore, iar dezinfectantele uzuale îl distrug repede.

Caractere epidemiologice

În condiţii naturale este afectat mai ales câinele dar şi celelalte canide (Dingo, vulpea, lupul, şacalul, coyotul), mustelidele (dihorul, nurca, vidra, nevăstuica, hermina, jderul), procyonidele (bursucul, ursul spălător) şi felidele mari (leul, leopardul, jaguarul, tigrul). Omul face infecţii inaparente, în cursul cărora sângele este virulent 5-6 zile, după care apar anticorpii specifici. Receptivitatea este influenţată de o serie de factori, dintre care vârstei îi revine rolul principal, boala semnalându-se până la 1 an, receptivitatea cea mai ridicată fiind între 6-8 luni (5). Sub vârsta de 3 luni incidenţa cazurilor de boală este redusă datorită imunităţii transmise transplacentar şi colostral, iar peste vârsta de un an animalele dobândesc o imunitate activă consecutiv unei infecţii anterioare inaparente. Câinii aparţinând raselor perfecţionate, în perioada de aclimatizare, sunt mai sensibili. Condiţiile deficitare de alimentaţie şi zooigienă, de stres, parazitozele etc. agravează evoluţia bolii (1).

Sursele primare de infecţie sunt reprezentate de animalele bolnave şi cele trecute prin boală, care elimină mari cantităţi de virus prin toate secreţiile şi excreţiile. În cadrul surselor secundare intră toate elementele mediului înconjurător care au venit în contact cu produsele patologice, vectorii animaţi activi (omul în perioada de viremie) sau pasivi, vectorii neanimaţi (apa, alimentele, mijloacele de transport şi îngrijire etc.). Contaminarea se poate realiza direct prin contactul cu animalele bolnave sau trecute prin boală şi indirect prin intermediul surselor secundare. Căile de pătrundere ale virusului în organism sunt cea respiratorie, digestivă şi conjunctivală.

Boala evoluează endemic rar epidemic, apare în orice sezon, cu incidenţă mai mare la sfârşitul primăverii şi vara, când circulaţia şi contactele între animale sunt mai intense şi există un număr mai mare de indivizi tineri, foarte receptivi. Formele cele mai grave se întâlnesc toamna şi primăvara. Se raportează existenţa unor perioade, cu o durată de 2-3 ani, în care incidenţa îmbolnăvirilor este mare, urmate de perioade de calm de 1-2 ani.

La nurci, boala se înregistrează începând cu vârsta de 3 săptămâni. După 4 ani cazurile de boală devin rare. La debut boala evoluează insidios, numărul animalelor afectate fiind mic, apoi contagiozitatea creşte treptat.

Patogeneză

Virusul pătruns în organism se replică iniţial în macrofagele din amigdale şi bronhii, în epiteliul conjunctival, apoi, pe cale limfatică cuprinde limfonodurile regionale unde se replică, trece în sânge (transportat de limfocite) şi determină viremie primară (după 3-4 zile de la infecţie) sincronizată cu un prim puseu febril. Ulterior virusul ajunge în ţesutul reticuloendotelial, se replică şi vehiculat de limfocite şi monocite produce o viremie secundară, corelată cu al doilea puseu febril. Virusul difuzează în tot organismul şi

localizându-se în diferite țesuturi şi organe (predominant în epitelii şi țesutul nervos central) determină procese inflamatorii şi degenerative. Flora bacteriană de asociație poate complica procesele primare cauzate de virus, agravând evoluția bolii.

Tabloul clinic

Perioada de incubație este în medie de 3-7 zile, după care apar tulburări clinice de gravitate şi aspect polimorf, în funcție de forma evolutivă. Evoluția poate fi **supraacută, acută** sau **subacută.**

Forma supraacută se întâlneşte la animalele foarte sensibile şi când suşa de virus este foarte patogenă, evoluând ca o viremie pură. Simptomele se instalează brusc, exprimându-se prin sindrom de febră (40-41°C), catar oculo-nazal seros sau seromucos, abatere profundă, anorexie, accelerarea marilor funcții, frisoane. Evoluția acestei forme este foarte gravă, cu sfârşit letal de 1-4 zile.

Formele acută şi subacută sunt cele obişnuit întâlnite. Simptomele debutează tot prin febră (39,5-41°C), însoțită de tulburări generale şi catar nazal şi conjunctival, de intensitate variabilă. Uneori simptomele sunt atât de discrete încât trec neobservate. Animalele se pot remite după 1-2 zile, dar în majoritatea cazurilor remisiunea este pasageră, producându-se o nouă ascensiune termică (peste 40°C), însoțită de o serie de manifestări clinice, în funcție de natura şi intensitatea modificărilor produse, putându-se distinge mai multe localizări.

Localizarea pulmonară se exprimă prin catar nazal seromucopurulent, strănut, senzație de prurit nazal, jenă în respirație, catar al mucoasei laringiene şi traheobronhice, manifestat inițial prin tuse scurtă şi uscată, apoi umedă şi prelungită, semne corespunzătoare de pneumonie sau bronhopneumonie, uneori pleurită.

Localizarea oculară poate apare simultan cu cea respiratorie şi se exprimă prin catar conjunctival, fotofobie, congestia şi inflamația mucoasei conjunctivale, scurgeri seromucopurulente la unghiul intern al ochiului, uneori cheratită parenchimatoasă (uni- sau bilaterală, cu opacifieri în stadii diferite: nefelion, albugo, leucomă) sau ulcerativă şi chiar panoftalmie, cu compromiterea definitivă a capacității vizuale (5).

Localizarea digestivă se manifestă prin semne de stomatită catarală, faringită, gastroenterită (vomismente, constipație, apoi diaree cu fecale lichide, mucoase, fetide, uneori striate cu sânge sau chiar hemoragice). Animalele prezintă hipersensibilitate abdominală, sete exagerată şi deshidratare accentuată.

Localizarea cutanată este semnalată destul de rar şi se exprimă prin exantem veziculo-pustulos localizat mai ales, pe partea inferioară a abdomenului, fața internă a coapselor, mai rar pe torace, în regiunea auriculară, peribucală, periorbitală sau generalizat. Veziculele sau pustulele au dimensiuni reduse (2-3 mm diametru), dar pot uneori conflua şi, după câteva zile, se formează cruste care se usucă şi se elimină. În caz de complicații secundare se pot produce dermatite de gravitate variabilă. Uneori se constată hipercheratoză (la câinii bătrâni), situată mai ales la nivelul cuzineților plantari şi în spațiile interdigitale (în 80-90% din cazuri), unde pielea se îngroaşă, devine dură, prezintă crevase, apoi stratul cornos densificat se elimină complet, iar pielea se cicatrizează. Acest aspect clinic este cunoscut şi sub denumirea de boală a călcâiului tare („Hard pad disease") dar este întâlnit în prezent numai ocazional.

Localizarea nervoasă apare după 2-3 săptămâni de la debutul bolii sau mai devreme, adesea după ce celelalte semne s-au remis, şi se manifestă prin tremurături musculare, apoi mioclonii ce apar la nivelul buzelor, aripilor nasului, maseterilor sau muşchilor membrelor, incoordonări în mers sau poziții anormale ale diferitelor părți corporale, contracții clonice cuprinzând regiuni corporale întregi („dansul lui Saint Guy" sau „coreea jigodioasă"), tulburări ce persistă şi în somn şi durează săptămâni sau luni, ducând în majoritatea cazurilor la moarte prin epuizare. Uneori tulburările nervoase se traduc prin pareze şi paralizii, începând mai ales cu trenul posterior şi care se extind spre zonele anterioare. Se pot întâlni paralizii ale muşchilor vezicii urinare, ale rectului, muşchilor faciali, traduse prin manifestări corespunzătoare (incontinență urinară, emisiuni involuntare de fecale, ptoză labială, paralizia mandibulei etc.). Moartea se produce în final prin paralizie

generalizată. S-au semnalat şi cazuri de meningoencefalită (4), manifestate prin contracţii tetaniforme, astazii, mişcări în manej, rostogoliri, amauroză, halucinaţii auditive. Adesea se constată crize de tip epileptiform, care devin tot mai frecvente şi mai violente, sfârşind prin epuizare şi moarte în cursul unei crize. Se descrie şi o formă numită „encefalita câinilor bătrâni", exprimată prin pierderea lentă şi progresivă a funcţiilor nervoase (3, 10).

Durata bolii este de 1-3 săptămâni, terminându-se cu moartea în 20-50% din cazuri. Animalele trecute prin boală rămân adesea cu sechele nervoase, oculare, pulmonare etc., care le compromit valoarea şi le fac inutilizabile.

La nurcă, perioada de incubaţie este de 7-14 zile, putându-se prelungi până la 3 ani. Tabloul clinic este asemănător celui descris la câine: febră, inapetenţă, conjunctivită, jetaj, tulburări respiratorii, digestive, cutanate - dermatită plantară cu îngroşarea labelor, luând aspectul de „labă de urs"- (5) şi tulburări nervoase (crize epileptiforme, pareze, paralizii, mioclonii etc.), urmate de comă şi moarte. După unii autori evoluţia este mai benignă decât la câine.

La vulpe domină tulburările gastrointestinale, uneori şi cele nervoase, cu mortalitate de 50% la adulte şi aproape 100% la tineret.

Tabloul morfopatologic

În general este necaracteristic; leziunile sunt în funcţie de forma clinică a bolii. În formele supraacute se constată catar al mucoaselor, exsudate în cavităţi, hemoragii pe seroase şi diferite organe. În formele acute şi subacute, pe lângă tulburările descrise la tabloul clinic se pot întâlni: pneumonie cataralâ sau purulentă, pleuropneumonii fibrinoase sau fibrinopurulente, abcese pulmonare, piotorax, gastroenterită catarală sau hemoragică, hepatoză, nefroză, miocardoză, hipertrofie splenică, limfonodite, cheratită etc.

Examenul histologic relevă în nevrax, atât în substanţa albă cât şi în cea cenuşie, infiltraţii limfocitare şi plasmocitare perivasculare, degenerescenţa celulelor ganglionare şi uneori mici focare de demielinizare şi incluzii intracitoplasmatice (cel mai frecvent) şi intranucleare (corpusculii Lentz-Sinigalia). Incluziile sunt oxifile, rotunde sau ovale, omogene sau vacuolare, de 7-10 nm, localizate în celule foarte diverse: în epiteliul alveolar (9), bronhic şi nazal, în amigdale, în mucoasa lingualâ, stomacală, intestinală, a aparatului urinar (mai ales la nivelul vezicii urinare), în ficat şi căile biliare, în celulele exocrine ale pancreasului, în ţesutul reticuloendotelial al splinei, în medulo-suprarenală, în celulele gliale ale SNC etc. Incluziile apar spre a 10 - a zi de la infecţie şi diminuă ca număr după 5-6 săptămâni. S-au evidenţiat şi necroze cardiace (Higgins şi col., 1981). În „encefalita câinilor bătrâni" predomină leziunile demielinizante ale substanţei albe datorită unor mecanisme imune (11).

Diagnostic

Este uşor de precizat dacă se ţine seama de contagiozitatea ridicată a bolii, de vârsta tânără la care apare şi de polimorfismul tabloului clinic. În caz de dubiu se poate recurge la examenul histologic, bioproba pe căţei, dihor sau nevăstuică, izolarea virusului pe culturi celulare (co-cultivarea limfocitelor de la animale suspecte cu limfocite de câine sau nevăstuică mitogen stimulate) şi identificarea acestuia prin microscopie electronică, IF sau ELISA. Un diagnostic retrospectiv se poate pune prin examene serologice, în special prin IF, SN, ELISA (1, 7).

Diagnosticul diferenţial se face faţă de:

- *hepatita infecţioasă* - tabloul clinic este dominat de tulburări hepatice şi gastrointestinale, evoluează mai rapid, tulburările nervoase (dacă apar) sunt precoce, în faza febrilă a bolii leziunile sunt mai caracteristice, histologic se evidenţiază incluzii specifice în celulele hepatice;
- *turbare* - psihicul animalului este modificat, lipsesc fenomenele catarale, apar manifestări de agresivitate, în forma paralitică tulburările se exprimă la scurt timp de la declanşarea bolii, histologic se evidenţiază corpusculii Babeş - Negri;
- *boala lui Aujeszky* - apare ca şi caracteristic pruritul, evoluţia este mai scurtă, sfârşeşte aproape întotdeauna prin moarte, bioproba pe iepure este concludentă;
- *leptospiroză* - se manifestă prin icter, hemoglobinurie, hemoragii pe mucoase sau

sindrom uremic, se recurge la examenul serologic;

- *epilepsie* - apare cu manifestări stadiale caracteristice, sub formă de atacuri intermitente, cu pierderea cunoştinţei, fără alte exprimări;
- *ascaridoză* - animalele prezintă balonare, apetit capricios, colici, crize epileptiforme sau chiar rabiforme, examenul ovohelmintoscopic este edificator.

Prognostic

Este în general rezervat şi grav în forma nervoasă.

Tratament

Tratamentul poate fi specific, simptomatic şi igieno-dietetic. Tratamentul specific face uz de serul antijigodios hiperimun, cu rezultate bune numai când se aplică în primele faze ale bolii. Rezultate asemănătoare se obţin folosind serul de convalescent, administrat în doze mai mari sau imunoglobulinele specifice (Stagloban 0,4 ml/kg).

Pentru combaterea sau prevenirea infecţiilor secundare se recurge la antibiotice-solvocilin uleios, cloramfenicol, sigmamycina pe cale orală, clortetrazona, sulfamide şi altele (6, 8). Medicaţia antiinfecţioasă se asociază cu vitamine (B_1, B_6, B_{12}, A, C), tonice, trofice şi stimulente şi durează 5 - 7 zile.

Tratamentul simptomatic va depinde de tulburările organice prezentate de animalele bolnave: antivomitive (apă cloroformată, 5-10 ml pe cale orală cu 15-20 minute înainte de administrarea altor medicamente sau a alimentelor, pansamente gastrointestinale, bismut subnitric, antidiareic, antiseptice ale căilor respiratorii, antipiretice, calmante. Local se fac instilaţii nazale cu colir cu sulfacetamidă, instilaţii oculare cu proculin, sau aplicaţii de unguente cu antibiotice (kanamicină, tetraciclină). Tratarea leziunilor cutanate se poate face cu unguente cu antibiotice sau sulfamide şi, după caz, se folosesc pudrele adsorbante şi antiseptice.

Pentru combaterea deshidratării se vor administra seruri izo- sau hipertonice, glucozate, ser de electroliţi etc. În forma nervoasă se indică vitamina B_1, eventual stricnină. Concomitent se instituie şi un tratament igieno-dietetic, care constă în administrarea de supe de carne, cantităţi reduse de carne, lapte în amestec cu ceaiuri, asigurarea de adăposturi călduroase, curate.

Profilaxie şi combatere

Asocierea măsurilor generale cu cele de imunoprofilaxie constituie singura posibilitate eficientă de prevenire a jigodiei. Ca măsuri generale se recomandă evitarea contactelor cu animalele bolnave, cu cele trecute prin boală şi cu produsele de excreţie şi secreţie ale acestora, asigurarea de condiţii optime de alimentaţie şi îngrijire, efectuarea deparazitărilor şi aplicarea dezinfecţiilor profilactice.

Imunoprofilaxia poate fi pasivă şi activă. Imunizarea pasivă constă în folosirea serului antijigodios hiperimun, a serului de convalescent (20-30 ml la căţei) sau a imunoglobulinelor specifice faţă de boala Carré, hepatitei infecţioase şi leptospirozei (Stagloban 0,2 ml/kg), care asigură o protecţie imediată, pentru o perioadă de 2 săptămâni. Imunizarea activă se realizează cu ajutorul vaccinurilor vii atenuate, obţinute pe embrioni de găină sau pe culturi de ţesuturi. De largă utilizare sunt vaccinurile mixte: contra bolii Carré, hepatitei contagioase, leptospirozei sau contra bolii Carré, hepatitei contagioase, leptospirozei şi turbării. La noi se folosesc diverse vaccinuri vii atenuate, monovalente, bivalente - CH (contra bolii Carré şi hepatitei contagioase), trivalente - CPH (contra bolii Carré, hepatitei contagioase şi parvovirozei canine) sau tetravalent - LCHP (contra bolii Carré, hepatitei contagioase, parvovirozei şi leptospirozei), livrate în stare liofilizată şi aplicate la vârsta de 6-8 săptămâni, cu rapeluri la intervale de 2 - 4 săptămâni şi apoi anual. De regulă, vaccinurile polivalente se vor folosi pentru vaccinările de întreţinere a imunităţii.

La nurcă, tratamentul nu dă rezultate. În profilaxia specifică se folosesc vaccinurile vii, preparate special pentru această specie. În cazul puilor de nurcă, vaccinarea se recomandă a se face la vârsta de 10 - 12 săptămâni. La noi, pentru nurci, s-a utilizat vaccinul **Disterom - N**, iar pentru vulpi **Disterom - V**, în aceleaşi condiţii ca şi pentru vaccinurile destinate câinilor.

În cazul apariţiei bolii, aceasta se declară oficial şi se instituie măsuri de carantină de gradul II. Animalele bolnave se izolează şi se

tratează, cele clinic sănătoase se imunizează. Animalele bolnave din crescătoriile de nurci, vulpi şi dihori vor fi sacrificate imediat, indiferent de sezon, se i-au măsuri pentru preîntâmpinarea difuzării virusului şi se face dezinfecţia curentă.

Bibliografie

1. Bernard, S.L., Shen, D.T., Gorham, J.R. (1982), *Am. J. Vet. Res.,* 43, 2266
2. Hall, W.W., Lamb, R.A., Choppin, P.W. (1980), *Virology,* 100, 433
3. Higgins, R.J., Krakowka, S.G., Metzler A.E., Koestner, A. (1981), *Vet. Pathol.,* 18, 472
4. Imagawa, D.T., Howard, E.B., Van Pelt, L.F., Ryan, C.P., Bui, H.D., Shapshak, P. (1980), *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* 164, 355
5. Pop, M., Baba, A.I., Vasiu, C., Răpuntean, Gh., Stana, I. (1979), *Rev. creşterea anim.,* 7, 48
6. Oneţ, E., Ivaşcu, I., Doka, P. (1976), *Ses. com. ştiinţ. Inst. Agron. Cluj-Napoca*, 7, IV
7. Ramaddas, P., Latha, D. (2001), *Ind. Vet. J.*, 78, 981
8. Răpuntean, Gh., Pop, M., Vasiu, C., Doka, P. (1976), *Bul. Inst. Agr. Cluj-Napoca*, 30, 123
9. Summers, B.A., Appel, M.J.G. (1985), *J. Comp. Pathol.,* 95, 425
10. Vandevelde, M., Kristensen,B., Braund, K.G., Greene, C.E., Swango, L.J., Hoerlein, B.F. (1980), *Vet. Pathol.,* 17, 17
11. Vandevelde, M., Kristensen, F., Kristensen, B., Steck, A.J., Kihm, U. (1982), *Acta Neuropathol*., 56, 1.

20.9. INFECŢIA CU PARAMIXOVIRUS LA PORC

(Paramyxovirus Infection in Pig – engl.*)*

C. Vasiu

Este o boală infectocontagioasă de natură virotică, specifică porcilor, cu evoluţie endemică, caracterizată clinic prin tulburări nervoase la purcei şi de reproducţie la animalele adulte.

Istoric, răspândire şi importanţă

Infecţia cu paramixovirus la porc (**IPP**) a fost semnalată prima dată în Mexic (zona centrală), de **Stephano şi col.** (1981), la purcei de 2 - 21 zile, apoi în Irlanda de Nord, de **Taylor** (1995). Importanţa bolii constă în morbiditatea şi mortalitatea ridicate.

Etiologie

Agentul etiologic este rubulavirusul porcin, încadrat în familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Paramyxovirinae*, genul *Rubulavirus*. Particula virală, de formă sferică, are dimensiuni de 135-360 nm şi conţine ARN. Virusul, înrudit cu virusul uman SV5, se cultivă pe culturi celulare renale de porc (PK15) determinând efect citopatic la 48 ore de la inoculare - vacuolizarea citoplasmei, formarea de sincitii şi incluzii intracitoplasmatice – (1) şi aglutinează globulele roşii de pui de găină, porc, om etc. Virusul este distrus de formol, eter, β-propiolactonă şi în 4 ore la 56^{o}C. Nu s-au semnalat reacţii încrucişate cu alte paramixovirusuri.

Caractere eidemiologice

Sunt receptivi numai porcii, îndeosebi purceii de 2-15 zile. Sursele de infecţie sunt reprezentate de animalele bolnave şi de cele trecute prin boală, care elimină virusul prin secreţii şi excreţii. Infecţia se realizează pe cale oronazală şi evoluează endemic, fiind mai frecventă în perioada martie-august. Morbiditatea este de 20-60%.

Tabloul clinic

La purceii de 2-15 zile, boala debutează brusc cu hipertermie, abatere, apoi se constată ataxie, rigiditate, mai ales la membrele posterioare, atitudini anormale, opacifierea corneei, uni- sau bilateral, cu nuanţe albăstrui ("boala ochilor albaştrii" - the blue eyes disease). Mortalitatea poate ajunge la 90 %.

La purceii mai mari, simptomatologia este mai ştearsă, tulburările nervoase apar mai rar, uneori animalele prezintă tulburări respiratorii sau opacifierea corneei.

La scroafele gestante, infecţia se exprimă prin mortinatalitate, expulzarea de fetuşi mumifiaţi şi infertilitate.

Tabloul morfopatologic

Se pot evidenția: pneumonie (la porcii din faza de creştere), orhite, epididimite şi atrofii testiculare, iar histologic, encefalită nesupurativă, cu localizare mai ales în encefal şi măduva spinării, edeme ale corneei şi uveită anterioară.

Diagnostic

Se recurge la datele epidemiologice, clinice şi de laborator (histopatologic, virusologic şi serologic). Izolarea virusului, de la nivelul creierului şi tonsilelor, se face prin cultivare pe culturi celulare. Anticorpii specifici se evidențiază prin testele ELISA, IHA şi SN.

Profilaxie şi combatere

Se aplică măsurile generale antiepizootice. În Mexic se utilizează un vaccin inactivat.

Bibliografie.

1. Hernández-Jáuregui, P., Yacoub, A., Kennedy, S., Curran, B., Téllez, C., Svenda, M., Ljung, L., Moreno-López, J. (2001), *Arch. Med. Res*., 32, 400

20.10. PNEUMONIA CU VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR BOVIN

(Bovine Respiratory Syncytial Virus Pneumonia – engl.*)*

C. Vasiu

Pneumonia cu virus sincițial bovin (PVSB) este o boală infectocontagioasă endemică, întâlnită la bovine (în special la cele sub 18 luni), mai rar la ovine şi caprine, cu evoluție acută, exprimată clinic prin tulburări respiratorii, iar morfopatologic prin emfizem pulmonar.

Istoric, răspândire şi importanță

PVSB a fost diagnosticată pentru prima dată în Elveția, de către **Peccaud şi Jaquier** (1969), apoi în diverse țări europene, în SUA, Australia, Japonia şi în Africa de Nord. Infecția este larg răspândită şi prezintă importanță economică datorită morbidității ridicate, reducerii sporului în greutate şi evoluției grave, uneori mortale. Probabil că această boală este cea mai gravă şi cea mai răspândită în efectivele de bovine din Europa.

Etiologie

Agentul etiologic este pneumovirusul sincițial bovin (*Bovine respiratory syncytial virus* - BRSV), încadrat în familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*, genul *Pneumovirus*, morfologic similar cu virusul uman (HRSV) şi virusul pneumoniei şoarecilor. Virusul prezintă un polimorfism accentuat, majoritatea particulelor fiind sferice, cu un diametru de 80-450 nm. Genomul virusului sincițial respirator, codează zece proteine virale, dintre care 8 sunt structurale şi 2 nestructurale (1B şi 1C). Cinci dintre proteinele structurale, respectiv F (68 kDa), G (84 kDa), 1 A (SH), M (26 kDa) şi M_2 (22 kDa) sunt asociate cu învelişul. Proteinele F şi G, care formează spiculii învelişului viral, ca şi 1 A sunt glicozilate. Proteina F, sintetizată sub forma unui precursor inactiv F_0 (68 kDa), clivată după proteoliză în două fragmente polipeptidice F_1 (48 kDa) şi F_2 (20 kDa), asigură fuziunea învelişului viral cu membrana celulară (permite penetrarea virusului în celulă) şi a membranelor celulelor infectate cu cele neinfectate, conducând astfel la formarea de sincitii. Proteina G este proteina de atașare a virusului la receptorul celulei sensibile. Nucleocapsida este constituită din trei proteine: proteina nucleocapsidală majoră (N, 24 kDa), fosfoproteina (P, 34 kDa, cu rol de factor de transcripție) şi proteina "mare" (L, 200 kDa) care reprezintă ARN-polimeraza virală şi intervine în transcripția şi replicarea ARN-ului viral. Nucleocapsida are o densitate de 1,26-1,27 g/ml şi structuri de 1,32-1,36 g/ml ce apar în timpul dezintegrării nucleoizilor. Coeficientul de sedimentare al ARN-ului este de 52S. Alte proteine nestructurale, NS_1 şi NS_2, sunt prezente numai în celulele infectate, putând interveni în multiplicarea virală.

Între BRSV şi HRSV există o relație antigenică apropiată, dovedită prin RFC şi IF. Reacțiile de neutralizare încrucişată indică faptul că anticorpii anti HRSV neutralizează virusul omolog la titruri semnificativ crescute. Spectrul de celule sensibile şi unele deosebiri antigenice presupun existența de gazde naturale diferite pentru cele două virusuri. Mai mult chiar, virusul bovin nu a putut fi recuperat din tractusul

respirator al şoarecilor inoculaţi cu acesta. S-a reuşit reproducerea infecţiei experimentale la viţei cu tulpina umană. Structura proteică a tulpinilor BRSV şi HRSV este similară, cu o diferenţă minoră în ceea ce priveşte greutatea moleculară. La HRSV, pe baza diferenţelor antigenice de la nivelul proteinei G, s-au distins subgrupele A şi B. Suşele subgrupei A se pare că sunt mai virulente comparativ cu cele din subgrupa B. BRSV poate fi clasificat ca grup separat, având epitopi comuni cu majoritatea proteinelor celor două subgrupe umane, dar este distinct în privinţa epitopilor proteinei G. Compararea BRSV şi HRSV cu ajutorul anticorpilor monoclonali anti HRSV şi a serurilor policlonale, sugerează diferenţe antigenice însemnate care interesează glicoproteina G (2). Pentru glicoproteina G omologia între secvenţele în acizi aminaţi a unei suşe BRSV şi suşele HRSV de subgrup A şi B, este de numai 30%. Proteina 1A(SH) diferă mult (identitatea este de 38% între BRSV şi HRSV), în timp ce pentru proteinele F, N, M şi M_2, omologia este de peste 80%. Diferenţele antigenice existente la nivelul glicoproteinei G au permis clasificarea suşelor BRSV în 4 subgrupe: A, B, AB şi intermediară, diferite de subgrupele identificate la virusul uman. Toate suşele identificate ca aparţinând subgrupului B, au fost izolate înainte de 1976. O analiză comparativă a secvenţelor nucleotidice a suşelor americane a BRSV a pus în evidenţă apartenenţa tuturor suşelor la un singur subgrup. Cele mai multe suşe izolate recent în Europa aparţin subgrupului AB, dar cele prezente în Franţa şi Belgia nu aparţin nici unuia din subgrupele definite mai sus. În cazul când analizele se bazează pe genele pentru proteinele G, F, şi N, clasificarea este mai precisă, dar şi mai complexă.

Referitor la virusurile izolate de la rumegătoarele mici, este greu de afirmat dacă acestea sunt specii virale distincte de BRSV sau sunt suşe diferite ale virusului ongulatelor. Pe baza studiilor genetice ale genelor codând pentru proteinele G şi P, virusul caprin este mai apropiat de cel bovin, în timp ce virusul ovin este mai îndepărtat. Virusurile ovin şi caprin sunt izolate din aparatul respirator al rumegătoarelor mici în caz de boli respiratorii, dar rolul lor patogen nu este clarificat.

Anticorpii monoclonali faţă de proteina F au prezentat activitate neutralizantă şi previn difuzarea virusului *in vitro*. Transferul pasiv al anticorpilor monoclonali faţă de proteinele F şi G conferă protecţie faţă de infecţia experimentală cu BRSV, în timp ce anticorpii faţă de proteinele interne nu au acest efect. Anticorpii neutralizanţi, după o infecţie primară, apar şi descresc foarte rapid (titrul lor este foarte scăzut la 3 – 5 luni), iar cei de origine colostrală dispar, în medie, spre a 3-a lună de viaţă.

BRSV se replică în celule de origine bovină (rinichi, testicul, tiroidă, timus, duoden, rect) ca şi în celule de la suine (rinichi embrionar), hamster (pulmon, rinichi), maimuţă (VERO) şi de la om (pulmon şi rinichi embrionar, HeLa, Hep-2) provocând un efect citopatic caracteristic (sinciţiu cu celule pseudogigante, în care se observă incluzii acidofile intracitoplasmatice). Replicarea este mai accentuată în culturi de celule bovine (rinichi şi testicul de viţel) decât umane. Antigenul viral este detectat după numai 16-18 ore postinoculator, prin IF, în care antiserul BRSV este conjugat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescenţa este întotdeauna limitată la citoplasmă. După 24 ore, concomitent cu rotunjirea celulelor, fluorescenţa se mută încet către periferia citoplasmei. Timpul minim al unui ciclu infectant este între 24-26 ore.

Virusul este foarte puţin rezistent în mediul exterior, ceea ce explică rolul preponderent al contactului direct în transmiterea lui şi dificultatea izolării din prelevările făcute pentru diagnostic. Virusul adaptat la culturi celulare supravieţuieşte congelării bruşte la -70°C, este sensibil la pH scăzut, eter şi cloroform şi este distrus de încălzire la 56°C timp de 30 de minute, dar rămâne infectant timp de cel puţin 10 ani, dacă este păstrat în azot lichid.

La acţiunea BRSV se pot asocia virusul BVD, PI-3, adeno-, rino- şi enterovirusuri precum şi bacterii din genul *Pasteurella*, *Haemophilus* sau *Actinomyces* (8).

Caractere epidemiologice

Sunt receptive bovinele, sensibilitatea maximă fiind înregistrată la animalele în vârstă de 3-9 luni. Cele mai multe animale sunt infectate pentru prima dată la vârsta de 1–12 luni. La viţei în vârstă de până la 8–9 luni gravitatea este

maximă. Forme clinice se pot înregistra şi la viţeii sub 3 săptămâni şi chiar la bovinele adulte, consecutiv unei infecţii primare. S-au semnalat şi situaţii în care tabloul clinic este mai evident la vaci comparativ cu viţeii. În efectivele în care BRSV este prezent în mod constant, se îmbolnăvesc numai viţeii (1, 11). BRSV este patogen şi pentru oi (3) şi capre (9). Sursele de infecţie sunt reprezentate de animalele bolnave sau trecute recent prin boală, care elimină prin secreţiile respiratorii cantităţi mari de virus, precum şi de toate elementele mediului înconjurător contaminate. Deşi nu s-a demonstrat încă existenţa purtătorilor de virus (probabil din cauza dificultăţilor de izolare), această posibilitate nu trebuie trecută cu vederea. Oamenii, în mod deosebit crescătorii şi personalul veterinar, pot avea rol în transmiterea virusului. După unii cercetători omul nu poate fi exclus ca rezervor de virus, în timp ce alţii nu împărtăşesc acest punct de vedere.

Virusul poate fi prezent în unele efective fără a cauza boala, aşa cum s-a demonstrat prin seroconversie, în timp ce în alte efective apar unul sau chiar două episoade pe an. Majoritatea cazurilor grave apar în perioada octombrie-ianuarie, dar s-au semnalat îmbolnăviri şi în celelalte perioade ale anului. Deficienţele de cazare şi alimentaţie, condiţiile meteo şi mai ales scăderea presiunii atmosferice sau alţi factori stresanţi au un rol important în evoluţia infecţiei şi agravarea bolii (2).

Boala, odată introdusă într-un efectiv, se răspândeşte cu rapiditate. Morbiditatea variază între 30-50% sau peste, iar rata mortalităţii este obişnuit de 3-5%, uneori mai ridicată (1). Boala evoluează mai grav la animalele introduse recent în efectiv şi care nu au venit anterior în contact cu virusul sau la care sistemul imunitar este supresat.

Patogeneză

Virusul pătruns în organism, îndeosebi pe cale respiratorie, se multiplică în celulele epiteliului nazal, faringian, traheal, bronhiolar şi în pneumocitele alveolare I şi II, dar este prezent şi în macrofagele alveolare. În pulmon virusul este evidenţiat la 4-10 zile după infecţie. Diseminarea virusului în pulmon se realizează prin intermediul secreţiilor şi prin trecerea de la celulă la celulă, graţie fuziunii membranelor. Patogenia bolii are două componente. Prima este dată de efectul citopatogen al virusului în celulele epiteliale, conducând la o bronşiolită necrozantă obstructivă. Acest efect poate explica bronhopneumonia interstiţială, chiar emfizematoasă, agravată prin suprainfecţii bacteriene şi datorită caracteristicilor fiziologice ale unor rase de bovine. A doua componentă este de natură imunopatologică, fiind mai dificil de determinat şi se pare că este responsabilă de sindromul respirator acut grav, care nu poate fi explicat doar prin efectul direct al virusului. Această componentă se manifestă prin emfizem pulmonar, probabil consecutiv bronşiolitei. În pulmonii afectaţi, virusul este prezent îndeosebi în părţile cranio-ventrale, în timp ce emfizemul este distribuit în tot organul şi mai ales în părţile caudo-dorsale. S-au emis două ipoteze pentru explicarea apariţiei emfizemului. Una din ipoteze susţine intervenţia unei reacţii de hipersensibilitate de tip I şi o orientare a răspunsului imun prin limfocitele T auxiliare (Th2). Cu toate acestea, o corelaţie între titrul IgE specifice virusului BRS şi gravitatea bolii nu a fost stabilită la bovine. Cealaltă ipoteză susţine intervenţia reacţiei de hipersensibilitate de tip III şi activarea complementului prin prezenţa complexelor imune formate de către antigenele virale (eliberate de celulele lizate) şi anticorpii specifici. Boala apare într-adevăr în urma unei prime infecţii, în prezenţa sau absenţa anticorpilor maternali. Celulele lobilor anteriori ai pulmonului sunt infectate şi distruse, generând o reacţie inflamatorie. Aceste celule exprimă antigenele virale care, eliberate, formează complexe imune cu anticorpii specifici din clasa IgM sau IgG1 (apar la 8-10 zile după infecţie). Titrurile foarte ridicate de anticorpi maternali, obişnuit întâlnite la viţeii în vârstă de câteva săptămâni, sunt asociate unei diminuări a gravităţii simptomelor. În schimb, titruri moderate sau scăzute de anticorpi colostrali nu sunt protectoare, dar, conform acestei ipoteze, anticorpii intervin în mecanismul imunopatologic. Factorii complementului, anafilatoxinele C3a şi C5a difuzează în tot pulmonul şi, provocând eliberarea histaminei şi leucotrinelor (LTC4 şi LTD4) prin mastocite, induc un edem şi emfizem prin efectul lor

bronhoconstrictor. Activarea complementului favorizează afluxul de neutrofile. Această a doua ipoteză dă o explicaţie privind diferenţele de localizare în pulmon a virusului şi a emfizemului ca şi aliurei bifazice a bolii care este uneori semnalată: o primă afectare respiratorie lejeră, consecutiv infecţiei virale, urmată după mai multe zile de pneumonia emfizematoasă, în cazul când apar anticorpii.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de 2-7 zile. În formele tipice, boala evoluează în două faze distincte. Debutul este brusc, simptomele pot apărea la 80-90% din animalele unui anumit grup de vârstă şi se exprimă prin hipertermie (40-41°C), abatere moderată, epiforă, jetaj seromucos, salivaţie, polipnee, tuse. După 2-3 zile, când se pare că s-a revenit la normal, se constată semnele de emfizem pulmonar ce coincide cu a doua fază a bolii. Jetajul se reduce sau dispare, temperatura este aproape în limite normale, respiraţia devine dificilă, bucală, cu accese de tuse uscată, animalele adoptă decubitul, ţin gâtul întins, prezintă anorexie, cianoza mucoaselor, iar la ascultaţia ariei pulmonare se percep raluri uscate. La unele cazuri se observă emfizem subcutanat în regiunile gâtului, umărului, spatelui. Leucopenia şi neutropenia sunt constatate cu regularitate. Letalitatea este de 3-5%, uneori poate ajunge la 20% şi se produce în câteva ore până la 2-5 zile de la debutul bolii. Animalele care supravieţuiesc îşi revin în 5-7 zile, iar în cazul complicaţiilor secundare, care sunt frecvente, evoluţia bolii se poate prelungi. La animalele adulte boala evoluează mai discret şi debutează cu hipertermie, inapetenţă şi scăderea producţiei de lapte pe o perioadă de 3-5 zile (5). În infecţia primară producţia de lapte este afectată drastic. Inaba şi col. (7) au raportat şi avorturi, dar se apreciază că BRSV nu este o cauză majoră a acestora.

Tabloul morfopatologic

Pulmonii sunt măriţi, emfizematoşi, lobii apicali şi cardiaci prezintă bronhopneumonie lobulară. Subpleural şi în zonele emfizematoase se constată numeroase echimoze, iar mucoasa bronhiilor este congestionată şi acoperită cu un exsudat spumos. Emfizemul este prezent în toţi lobii pulmonari, dar este mai sever în cei diafragmatici, iar în unele cazuri se constată pneumotorax. Frecvent, la nivelul mucoasei laringiene şi miocardului, se observă peteşii (10).

Histologic se evidenţiază: hiperplazia şi metaplazia epiteliului bronhiolar, uneori cu formarea de proeminenţe intraluminale (moţuri sau polipi); obliterarea lumenului bronhiolelor; peribronhiolită limfocitară; îngroşarea pereţilor alveolari prin hiperplazie celulară macrofagică, limfoidă şi plasmocitară; descuamarea pneumocitelor, prezenţa de celule sinciţiale în epiteliul bronhiolelor şi în parenchimul alveolar; incluzii eozinofilice în citoplasma celulelor alveolare.

Diagnostic

Se bazează pe coroborarea datelor epidemiologice, clinice şi morfopatologice cu cele de laborator. Virusul se izolează pe culturi celulare (secundare, de rinichi fetal şi testicule de viţel) din mucusul nazal recoltat de la animale în prima fază a bolii sau din ţesut pulmonar prelevat imediat după moarte. Izolarea BRSV este dificilă şi de lungă durată (20-50 zile) şi de aceea nu se utilizează în diagnosticul de rutină.

Antigenele virale pot fi detectate în mucusul nazal şi în ţesutul pulmonar (lobii apicali şi cardiaci) prin IFD (4). În majoritatea probelor din pulmon (secţiuni fine), antigenele se localizează în alveole şi uneori în bronhiole şi pot fi detectate (congregatele) până la 48 ore post mortem, chiar şi după congelare, dar nu după o perioadă mai lungă. Se pot distinge două tipuri de fluorescenţă: tipul A în care antigenul este distribuit omogen în citoplasma celulelor, care par normale, observându-se şi sinciţii, şi tipul B, în care antigenul este grupat sub formă de pachete răspândite în lumenul alveolar sau bronhiolar, celulele sunt distruse şi rareori se observă celule gigante. Virusul poate fi detectat în secţiuni de pulmon la parafină prin tehnicile de imunoperoxidază, complexul avidină-biotină sau alte tehnici speciale de colorare. Amplificarea genică după transcripţia inversă (RT-PCR) asupra genei nucleoproteinei este o metodă de diagnostic foarte precisă (8).

Evidenţierea anticorpilor specifici se face pe probe de ser sanguin perechi, recoltate în stadiul acut al bolii şi la 15-21 zile mai târziu, folosind

testele de SN (4), RFC, IFI (2), ELISA variantele indirectă şi sandwich (6). Seroconversia poate fi evidenţiată şi prin ID.

Diagnosticul diferenţial se impune a se face faţă de: *rinotraheita infecţioasă, parainfluenţă, pasteureloză, pleuropneumonia contagioasă, difteria viţeilor, pneumoniile verminoase*, pe baza examenelor de laborator. Se vor avea în vedere, de asemenea: *rinitele alergice, abcesele pulmonare, pneumoniile embolice şi de aspiraţie.*

Prognosticul este în general favorabil, putând deveni rezervat în caz de complicaţii.

Tratament

Utilizarea antibioticelor cu spectrul larg, cât mai precoce, timp de 3-5 zile, previne pneumonia bacteriană secundară.

Profilaxie şi combatere

Se vor respecta măsurile antiepizootice generale, acordându-se o atenţie deosebită condiţiilor de zooigienă, respectării tehnologiei de creştere şi efectuării dezinfecţiilor curente.

Specific, se poate recurge la vaccinuri inactivate şi adjuvantate sau atenuate (5, 10), putând fi mono- sau polivalente (şi contra rinotraheitei, diareei virale, parainfluenţei). Cele două tipuri de vaccinuri se administrează i.m., de două ori la interval de 21 de zile. Problema dezvoltării vacinurilor faţă de infecţia cu BRSV este complicată datorită dificultăţilor reproducerii experimentale a bolii (frecvent infecţia rămâne inaparentă). Vaccinurile obţinute recent sunt pe bază de ADN plasmidic exprimând glicoproteina G sau vaccinuri recombinate utilizând BHV-1 ca vector pentru exprimarea aceleeaşi glicoproteine. Imunitatea se instalează la câteva zile de la a doua administrare a vaccinului şi durează aproximativ 4 luni. Imunizarea vacilor în vederea creşterii titrului anticorpilor colostrali, având în vedere receptivitatea foarte ridicată a viţeilor sub 3 luni, merită a fi luată în considerare. La noi se prepară vaccinul **Tetravac B** folosit la viţei şi tineret (începând cu vârsta de 2-3 săptămâni) din ferme de creştere şi îngrăşare, în doză de 2 ml, pe cale i.m. sau nazală. Vaccinarea de rapel se face după 14-21 zile cu aceeaşi doză. Este un vaccin tetravalent (IBR, PI3, BVD, BRSV).

În caz de apariţie a bolii animalele bolnave se izolează şi se tratează (cele cu forme uşoare) sau se sacrifică (cele cu forme grave), se remediază deficienţele de igienă şi alimentaţie, se aplică dezinfecţii. Animalele sănătoase se vaccinează.

Bibliografie.

1. Ames, T.R. (1993), *Vet. Med.,* 88, 880
2. Baker, J.C., Ellis, J.A., Clark, E.G. (1997), *Vet. Clin. North. Am.,* 13, 425
3. Bryson, D.G. (1993), *Vet. Med.,* 88, 894
4. Dubovi, E.J. (1993), *Vet. Med*., 88, 888
5. Ferguson, J.D., Galligan, G.T., Cortese, V. (1997), *J. Am. Vet. Med. Assoc*., 210, 1179
6. Hazari, S., Panda, H.K., Kar, B.C., Das, B.R. (2002), *Copar. Immunol., Microbiol. Inf. Dis.,* 25, 59
7. Inaba, Y., Tanaka, Y., Sato, K., Omori, T., Matumoto, M. (1972), *Jpn. J. Microbiol*., 16, 373
8. Larsen, L..E., Tjornehoj, B., Viuff, N.E., Jensen, N.E., Uttenthal, A. (1999), *J. Vet. Diag. Invest*., 11, 416
9. Redondo, E. (1994), *J. Vet. Med. B.,* 41, 27
10. Thiry, E., Pastoret, P.P., Valarcher, J.F., Schelcher, F. (1999-2000), *Bull. GTV,* 5, 335
11. Van der Poel, W.H.M. (1994), *J. Inf.,* 29, 215

20.11. RINOTRAHEITA CURCILOR

(Turkey Rhinotracheitis – engl.*)*

C. Vasiu

Este o boală infecto-contagioasă endemico-epidemică, de natură virotică, întâlnită la curci şi la puii de găină, manifestată clinic prin catar oculo-nazal, sinuzită infraorbitară, tumefierea capului şi scăderea substanţială a producţiei de ouă.

Istoric, răspândire şi importanţă

Rinotraheita curcilor (**RC**), denumită şi **coriza curcilor**, **avian rhinotracheitis**, iar în prezent **avian pneumovirus infection** a fost descrisă pentru prima oară în Africa de Sud, de către **Buys şi Du Preez** în 1980. A fost apoi semnalată în Spania, Franţa, Marea Britanie, Israel, Germania, Italia, Ungaria, Japonia, America Centrală, SUA etc. Prezintă importanţă datorită mortalităţii şi scăderii producţiei de ouă. În aceeaşi perioadă, în care **rinotraheita curcilor** a fost semnalată în Marea Britanie, s-a constatat la puii de găină, o boală exprimată prin tulburări respiratorii discrete şi edemaţierea puternică a capului, de unde denumirea de **sindromul capului edemaţiat al puilor de găină (“Swollen head syndrome of chicken” – SHS** – O’Brien, 1985). SHS a fost descris mai întâi la puii broiler de 4-6

săptămâni în Africa de Sud, după care a fost semnalat şi în numeroase alte ţări.

Etiologie

Agentul etiologic este *virusul rinotraheitei curcilor* (VRC), încadrat în familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*, genul *Metapneumovirus*. Particula virală are formă sferică (uneori filamentoasă) şi un diametru de 80-200 nm. Genomul viral este constituit din ARN. Ordinea genelor (3´-N-P-M-F-M_2-SH-G-L-5´) este diferită de aceea a pneumovirusurilor întâlnite la mamifere. Virusul se replică pe culturi de celule traheale de embrioni de găină sau curcă, pe fibroblaste de embrioni de găină şi pe celule VERO. Studiile privind relaţiile antigenice între diferitele suşe ale virusului, efectuate prin tehnicile convenţionale, au indicat o strânsă înrudire antigenică, dar prin folosirea anticorpilor monoclonali, s-a constatat o variaţie marcantă, distingându-se din acest punct de vedere, două subgrupe, notate A şi B.

În etiologia **sindromului capului edemaţiat** (**SCE**) se pare că VRC acţionează în asociere cu virusul bronşitei infecţioase, al bolii de Newcastle, cu adenovirusurile aviare, cu *E.coli* (3, 4, 7) sau cu alte bacterii. De menţionat, totuşi, că VRC poate infecta puii de găină şi fără să producă cazurile SCE. Anticorpi faţă de VRC au fost decelaţi atât la puii de găină cu SCE cât şi la păsări normale clinic. De notat însă că, episoade de SCE au fost relatate în Japonia şi Canada, care nu au fost asociate cu VRC.

Caractere epidemiologice

Rinotraheita curcilor afectează, în condiţii naturale, curcile, îndeosebi cele în vârstă de până la 3 săptămâni, dar şi puii de găină. Experimental, boala s-a putut transmite şi la bibilică şi fazan, dar nu la palmipede şi porumbel. Sursele de infecţie sunt reprezentate, îndeosebi, de păsările bolnave care elimină cantităţi mari de virus prin secreţiile respiratorii în timpul strănutului. Virusul persistă în organismul păsărilor numai câteva zile. Contaminarea se realizează direct, prin contactul păsărilor bolnave sau purtătoare şi eliminatoare de virus cu cele sănătoase. Pătrunderea virusului în organism se face în principal pe cale respiratorie, dar nu se exclud nici căile digestivă şi transovariană, virusul fiind detectat în oviduct la curcile a căror producţie de ouă era scăzută. În răspândirea infecţiei, se ia în considerare şi rolul pe care îl pot deţine păsările sălbatice şi omul, ca şi în cazul altor paramixovirusuri. Boala are o contagiozitate ridicată. În decurs de 9 săptămâni (după prima semnalare) s-a răspândit pe coasta de est a Angliei şi Ţării Galilor. SCE se întâlneşte mai frecvent la găini şi la bibilici, la care morbiditatea poate ajunge la 10%. Apariţia şi gravitatea SCE sunt evident dependente de condiţiile de mediu: suprapopulare, concentraţii ridicate de amoniac, praf etc.

Patogeneză

Este puţin cunoscută. Primul loc de replicare a virusului îl reprezintă mucoasa căilor respiratorii, determinând inflamaţia catarală a acestora. Flora bacteriană de asociaţie (*Bordetella avium*, *Pasteurella spp*., *Mycoplasma gallisepticum*) poate agrava evoluţia bolii. Virusul se replică şi în epiteliul uterului şi al oviductului, fiind responsabil de tulburările ouatului. În cazul SCE, prin afectarea ţesutului conjunctiv subcutanat de către virus, şi probabil şi a urechii interne, se favorizează invazia cu *E. coli*, în urma căreia rezultă simptomatologia caracteristică.

Tabloul clinic

În rinotraheita curcilor perioada de incubaţie este de 12-24 ore. *La păsările tinere* boala se exprimă prin strănut, jetaj iniţial seros, apoi mucopurulent, conjunctivită, sinuzită infraorbitară şi edem submandibular. Vindecarea se produce în 10–14 zile. *La curcile adulte*, simptomele sunt şterse sau chiar lipsesc, dar infecţia poate fi asociată cu o scădere a producţiei de ouă cu până la 70%, precum şi cu o deteriorare a calităţii acestora. Morbiditatea poate ajunge la 100%, dar mortalitatea variază în limite foarte largi (0,4 %-85%), fiind mai ridicată la tineret şi în cazul intervenţiei florei bacteriene de asociaţie, inclusiv a *Mycoplasmei gallisepticum*.

Sindromul capului edemaţiat debutează cu simptome respiratorii discrete, urmate de un edem pronunţat al capului. Păsările bolnave prezintă abatere, sinuzită infraorbitară, torticolis, opistotonus, modificări de comportament. Obişnuit, simptomele (exceptând cele

respiratorii) apar la mai puțin de 4% din cazuri. Frecvent se constată scăderea producției de ouă (7, 8). În Marea Britanie simptomele în ansamblu şi îndeosebi cele respiratorii sunt mai severe decât cele descrise la păsările din Africa de Sud şi Olanda, dar mortalitatea nu depăşeşte în mod obişnuit 1–2%.

Tabloul morfopatologic

Macroscopic se constată inflamația catarală a mucoaselor conjunctivale, nazale, traheale şi a sinusurilor infraorbitare, prezența unui exsudat seros-gelatinos sau mucos în lumenul traheei, infiltrația puternică a țesutului conjunctiv din regiunea capului cu un lichid seros. În cazul infecțiilor bacteriene secundare se constată pericardită, perihepatită, aerosaculită, pneumonie etc.

Histologic se observă infiltrație cu limfocite, plasmocite, heterofile şi incluzii eozinofile intracitoplasmatice, la nivelul epiteliului mucoasei căilor respiratorii.

Diagnostic

Se stabileşte prin coroborarea datelor epizootologice, clinice şi morfopatologice cu rezultatele investigațiilor de laborator (virusologic, serologic). Izolarea virusului, din secrețiile respiratorii, se realizează pe culturi celulare şi embrioni de găină. Detectarea virusului se face cu ajutorul microscopiei electronice, IF, a tehnicii streptavidin-biotin-imunoperoxidază, PCR (2), iar detectarea anticorpilor specifici se face prin testele de IF, SN şi ELISA (6, 9). În prezent, testul de rutină folosit pentru diagnostic este ELISA.

Tratament

Se recurge la antibiotice pentru a controla infecțiile bacteriene secundare.

Profilaxie şi combatere

Aplicarea măsurilor antiepidemice generale, între care păstrarea indemnității efectivelor şi procurarea de material avicol numai din unități libere de boală, joacă un rol hotărâtor. Pentru imunoprofilaxie s-au preparat vaccinuri vii, atenuate şi inactivate (1, 5, 10). Cele mai eficiente s-au dovedit vaccinurile atenuate, care asigură o protecție de 14–22 săptămâni (10).

Bibliografie

1. Cook, J.K.A., Ellis, M.M., Dolby, C.A., Holmes, H.C., Finney, P.M., Huggins, M.B. (1989), *Avian Pathol*., 18, 511
2. Dani, M.A.C., Arns, C.W., Durigon, E.L. (1999), *Avian Pathol.,* 28, 473
3. Georgiades, G., Iordanidis, P., Koumbati, M. (2001), *Avian Dis*., 45, 745
4. Jones, R.C., Naylor, C.J., Bradbury, J.M., Savage, C.E., Worthington, K., Williams, R.A. (1991), *Vet. Rec*., 129, 509
5. Khehra, R.S. (1998), *Avian pneumovirus infection in chickens and turkey: studies on some aspects of immunity and pathogenesis*, PhD Thesis, University of Liverpool
6. Mekkes, D.R., de Wit, J.J. (1998), *Avian Pathol.,* 27, 301
7. Nakamura, K., Mase, M., Tanimura, N., Yamaguchi, S., Yuasa, N. (1998), *Avian Pathol.,* 27, 21
8. O'Brien J.D.P. (1985), *Vet.Rec.,* 117, 619
9. O'Loan, C.J., Allan, G., Baxter-Jones, C., McNulty, M.S. (1989), *J. Virol. Meth.,* 25, 271
10. Williams, R.A., Savage, C.E., Jones, R.C. (1991), *Avian Pathol*., 20, 45

20.12. ALTE INFECȚII CU PARAMIXOVIRUSURI LA MAMIFERE

C. Vasiu, V. Secaşiu

La canide. *Virusul canin parainfluența 2* din familia *Paramyxoviridae*, dar neîncadrat ca gen, posibil şi *virusul PI-3* şi *virusul simian 5*, pot produce la câini infecții subclinice sau forme severe de boală exprimate prin febră, catar oculonazal seromucos până la mucopurulent şi chiar pneumonie, când se asociază cu *Bordetella bronchiseptica*. Simptomele sunt condiționate de intensitatea cu care acționează factorii de stres şi de intervenția altor agenți infecțioşi.

Caractere epidemiologice

Boala evoluează endemic, cu forme asimptomatice sau exprimate clinic, în funcție de participarea unor factori favorizanți sau de asocierea cu alte infecții, în primul rând, cu *Bordetella bronchiseptica*, contribuind la

etiologia polimicrobiană a " tusei de canisă " care are ca agent primar această bacterie. Prin examene serologice s-a constatat o largă răspândire a bolii, cu o seroconversie de până la 100% la câinii de diferite vârste.

Tabloul clinic

Parainfluența evoluează acut şi cronic. În **forma acută** predomină simptomele respiratorii, cu hipertemie (39,5-41°C), inapetență, jetaj seros sau seromucos şi tuse. La tineret şi animalele subalimentate, precum şi în cazul asocierii cu virusul simian 5 şi *B. bronchiseptica*, evoluția este gravă, adăugându-se conjunctivite, tonsilite, anorexie şi simptome nervoase de meningoencefalită (1). Când intervin suprainfecții bacteriene se observă şi simptome de bronhopneumonie. În **forma cronică**, întâlnită la unele exemplare cu complicații secundare, ca urmare a formei acute, simptomatologia este mai ştearsă.

Tabloul morfopatologic

Examenul morfopatologic relevă inflamația catarală a mucoaselor, bronşită şi pneumonie interstițială, iar la căței necroze corticale şi meningoencefalite limfocitare (1).

Profilaxie şi combatere

Prevenirea bolii se asigură prin evitarea factorilor favorizanți şi imunizarea activă cu vaccinuri mixte, cum sunt: contra bolii Carré, hepatitei infecțioase canine, parvovirozei, parainfluenței şi leptospirozelor, sau contra bolii Carré, hepatitei infecțioase canine, leptospirozelor, parainfluenței şi rabiei sau în alte combinații.

Animalele bolnave se izolează şi se tratează cu antibiotice şi chimioterapice pentru combaterea infecțiilor secundare bacteriene, eventual cu ser de convalescent şi, bineînțeles, simptomatic.

La animale de blană

Dintre animalele de blană, boala a fost diagnosticată la: iepure, nutrie şi dihorul alb.

Cercetări privind natura şi încadrarea taxonomică precisă (de specie) a agenților etiologici deocamdată lipsesc.

Clinic, se constată apatie, inapetență, dispnee, strănut şi jetaj seros abundent, mai ales la iepure.

Prin examen morfopatologic, Coțofan şi Delişor – Derzsi (1979) au evidențiat modificări în pulmoni, similare celor de la rumegătoare. Astfel, la iepure şi nutrie s-a constatat hiperplazia epiteliului bronhioalveolar şi a stromei pulmonare, cu stratificarea acestui epiteliu, cu metaplazie cuboidală a celui alveolar şi metaplazia limfoplasmocitară în septele alveolare, macrofagie şi sinciţializare cu prezența de incluzii virale caracteristice. La tabloul morfopatologic descris se adaugă splenita hiperplazică, cu celule bi- şi trinucleate, precum şi incluzii în celulele reticulare, hiperplaziate. În encefal s-a relevat encefalită limfomonocitară.

La dihor, parainfluența este produsă de virusul simian 5 (2), la care modificările pulmonare sunt reprezentate de infiltrație limfomacrofagică a epiteliului respirator, focare de hiperplazie epitelială şi zone de deciliere. La dihor nu se observă bronşiolita şi pneumonia interstițială, prezente la alte specii.

La animalele de laborator

Pneumonia murină, produsă de *Murine parainfluenza virus 1*, genul *Respirovirus*, în prezent denumit *virusul Sendai*, se întâlneşte la şoarece, şobolan, cobai, hamster, iepure, maimuță şi om (1). La majoritatea speciilor evoluează asimptomatic, numai la şoarece şi şobolan produce adevărate endemii în crescătorii şi laboratoare, cu pierderi însemnate. În crescătorii, boala are o mare difuzabilitate, cu morbiditate crescută şi mortalitate variabilă, de 0-100 %, în funcție de linia de şoareci crescută în unitate şi condițiile de igienă şi alimentație.

Clinic, parainfluența evoluează sub **forma acută,** cu mortalitate ridicată la nou-născuți, întârziere în creştere şi prelungirea gestației la femele. La şoarecii tineri, în prima perioadă de viață, cu pielea fără păr, se manifestă prin scăderea greutății corporale, tulburări respiratorii şi cutarea tegumentului.

În urma infecției experimentale, intranazal, la şoareci şi şobolani, apar anomalii fetale şi bronhopneumonie.

O altă infecție respiratorie a şoarecilor, mai puțin contagioasă, dar la fel de gravă, este

pneumonia cauzată de *Murine pneumonia virus* - genul *Pneumovirus*, care este un virus sincițial.

La foci. În anii 1987 şi 1988 au fost semnalate îmbolnăviri la populațiile de foci din lacul Baikal *(Phoca sibirica*) şi de-a lungul țărmurilor mărilor Baltice şi Nordului (*Phoca vitulina*), exprimate printr-o simptomatologie asemănătoare bolii Carré la câine (catar nazal seros, conjunctivită, tulburări gastrointestinale şi nervoase, leziuni cutanate), avorturi la animalele tinere şi adulte. Moartea animalelor se producea după două săptămâni de la declanşarea simptomelor. Investigațiile serologice au stabilit că îmbolnăvirile erau cauzate de un morbilivirus, respectiv virusul distemper al focilor (*Phocine distemper virus;* PhDV), foarte apropiat, dar nu identic cu cel al bolii Carré la câine. Vaccinul contra jigodiei câinilor protejează focile față de infecția cu PhDV (1).

La delfini. In perioada 1990-1992, au fost semnalate îmbolnăviri la delfini de-alungul coastelor Irlandei (*Phocaena phocaena*), din Marea Mediterană (*Stenella coerulealba*) şi din Oceanul Atlantic, produse de virusul distemper al delfinilor (DDV). Peste jumătate din populația de delfini existentă de-a lungul coastelor din New Jersey până în Florida au murit la începutul anilor 1990. Îmbolnăviri au fost semnalate şi de-a lungul coastelor din Alabama, Missisippi şi Texas. Virusul distemper al delfinilor a fost identificat şi la 11 din 15 specii de cetacee din vestul Atlanticului, în prezent denumit *Cetacean morbillivirus.* Titrul anticorpilor neutralizanți era mai mare față de DDV comparativ cu PhDV. Anticorpi specifici față de DDV au fost evidențiați la 2 specii de balene (*Globicephala melas* şi *G. machrorhynchus*), fiind considerate ca vectori DDV. Simptomatologia este asemănătoare (domină pneumonia) cu cea descrisă la câine în jigodie. Examenul histologic relevă encefalită demielinizantă, cu degenerarea neuronilor din cortexul cerebral şi incluzii intracitoplasmatice în neuronii aparent normali, în astrocite, în microglii şi la nivelul vezicii urinare. În zonele de demielinizare s-a observat proliferarea astrocitelor şi sinciții, iar în splină, limfonodurile bronhiale şi plăcile Peyer, necroze şi depleție limfocitară. Diagnosticul se confirmă prin evidențierea virusului în secțiuni din aparatul respirator sau alte organe, folosind IF.

La om, aşa după cum este redat în tabelul 1, se cunoaşte **parainfluența umană**, produsă de *Human parainfluenza virus 1* şi *3*, din genul *Respirovirus* şi *Human parainfluenza virus 2* şi *4*, **rujeola**, produsă de *Measles virus* (gen *Morbiliviurs*), **oreionul**, produs de *Mumps virus* şi **bolile Hendra** şi **Nipah**, boli foarte diferite unele de altele ca epidemiologie şi ca simptomatologie, cu puține excepții specifice omului, cu evoluții mai grave la copii.

Virusul respirator sincițial uman (*HRSV*), încadrat în genul *Pneumovirus* (diferit de BRSV prin genom şi proprietățile sale antigenice, dar înrudit totuşi cu acesta), este considerat, alături de virusurile parainfluenței, agentul cel mai frecvent implicat în infecțiile respiratorii la copii. Peste 80% din copii fac o primoinfecție înainte de 6 ani, dar reinfecțiile se pot observa numai la aproximativ 20% dintre aceştia. Infecția se manifestă printr-un catar simplu al căilor respiratorii superioare, până la bronşiolită şi pneumonie gravă ce poate duce la moarte. Se presupune că reacțiile "antigen HRSV-anticorpi maternali", care se produc la nivelul tractusului respirator, ar fi răspunzătoare de fenomenele de bronşiolită sufocantă la sugar (2).

La maimuțe, infecțiile cu virusul pojarului sunt de cele mai multe ori subclinice, dar stresul de capturare şi transport reprezintă factori declanşatori importanți ai bolii clinice, asemănătoare cu cea de la om.

Bibliografie

1. Visser, I.K.G., Vedder, E.J., Bildt van de M., Orvell, C., Barrett, T., Osterhaus, A.D.M.E. (1992), *Vaccine,* 10, 435

2. Voiculescu, M. (1981) – *Boli infecțioase*, Ediția a 3-a, Ed. Medicală, Bucureşti

20.13. INFECŢII CU VIRUSURILE *HENDRA* ŞI *NIPAH*

Gh. Răpuntean

20.13.1. INFECŢII CU VIRUSUL *HENDRA*

Virusul *Hendra* determină la cabaline şi om îmbolnăviri sporadico-endemice, cu evoluţie gravă, manifestate clinic prin tulburări respiratorii şi nervoase de tip encefalitic.

Istoric şi răspândire geografică

În anul 1994 se descrie în Hendra, o suburbie în Brisbane (Australia), o boală severă şi fatală, manifestată prin tulburări respiratorii şi nervoase, care a provocat moartea a 13 din 20 de cai de rasă şi a unui cal de antrenament (19). Virusul izolat de la cabalinele bolnave, ca şi de la oamenii ce au venit în contact cu caii bolnavi, prezenta caracterele generale ale paramixovirusurilor şi a fost denumit iniţial **Equine morbillivirus** sau **Bat paramyxovirus** (12, 24). Ulterior a primit denumirea de **Hendra virus**, după localitatea unde boala a fost diagnosticată pentru prima dată.

Studiile epidemiologice au arătat că virusul *Hendra* este larg răspândit în Australia, ca şi în Papua-Noua Guinee, la lilieci fructivori din genul *Megachiroptera*, sugerând că aceşti lilieici pot fi gazda naturală a virusului (24). Unele date menţionează depistarea de anticorpi faţă de virusul Hendra, la 25% din populaţia de lilieci cercetată.

Deşi incidenţa bolii este redusă, infecţia virală prezintă importanţă prin potenţialul zoonotic pe care îl prezintă.

Etiologie

Particula virală matură este pleomorfică, fiind identificate forme sferice sau filamentoase, cu dimensiuni de 150-200 nm diametru şi respectiv 10.000 nm lungime. Prezintă anvelopă, la suprafaţa căreia s-au identificat proeminenţe distincte de hemaglutinină şi neuraminidază. S-au mai evidenţiat glicoproteine de fuziune (F) de 8-20 nm lungime, spaţiate la distanţe de 6-10 nm. Capsida este filamentoasă, nucleocapsida având un diametru de 13-18 nm. Simetria este helicală, înălţimea helixului fiind de 5,5-7 nm. Genomul viral este constituit din ARN (21).

Comitetul executiv internaţional de taxonomie virală a stabilit că *Equine morbillivirus* este un nou membru al familiei *Paramyxoviridae* şi au agreat propunerea ca virusurile *Hendra* şi *Nipah*, să fie incluse într-un gen aparte, sub denumirea de *Henipavirus* (16, 17). Propunerea de încadrare în familia *Pramyxoviridae* s-a făcut în baza asemănărilor genice, morfologice şi antigenice. Virusul *Hendra* prezintă unele însuşiri antigenice comune cu virusul *Nipah*.

Virusul se cultivă pe culturi celulare de rinichi, pe linia celulară VERO, fără să fie nevoie de pasaje oarbe. Din probele prelevate de la oameni cultivarea a reuşit pe liniile LLC-MK_2 şi MRC_2.

Caractere epidemiologice

Receptivitate. Virusul *Hendra* infectează oamenii, caii şi pisicile. În mod experimental infecţia a fost transmisă la pisică şi cobai. Liliecii fructivori numiţi şi „vulpi zburătoare" (flying foxes) sunt consideraţi gazde naturale ale virusului.

Surse de infecţie. Sunt reprezentate de animalele bolnave, care elimină virusul prin urină, contaminând mediul ambiant. Un rol deosebit este atribuit pisicilor, a căror urină are o încărcătură/densitate mare de virusuri. Se consideră că virusul infectează în mod natural megachiropterele, transmiţându-se uşor între speciile acestui grup (care sunt gazde naturale), fără a determina o boală cu semne clinice aparente. Nu este cunoscut modul de transmitere între lilieci şi cai (13).

Virusul a fost izolat din organe prelevate de la animale bolnave, de la femele de liliac inoculate experimental (care au avortat), dar şi de la fetuşi. Nu se cunosc până acum aspectele referitoare la biologia virusului, relaţia cu gazda naturală, şi nici căile de transmitere de la liliac la liliac şi de la liliac la alte specii receptive. Se consideră că virusul se transmite uşor între diferite specii de megachiroptere şi cu oarecare dificultate între cai, atât în condiţii naturale cât şi experimentale (16, 23).

Căi de transmitere

Deşi în ţările menţionate există contacte frecvente între liliecii fructivori (fruit bats) şi oameni, cercetările serologice nu au evidenţiat infecţii umane la persoanele ce au avut un contract strâns cu liliecii, inclusiv cu liliecii îngrijiţi. Nu s-a putut demonstra nici transmiterea interumană (24). În Australia îmbolnăvirile la oameni au apărut numai după ce aceştia au venit în contact cu secreţiile sau excreţiile cailor bolnavi.

Caii se contaminează consumând furaje contaminate cu virus. Se menţionează că virusul nu

este transmis prin intermediul aerului, cu toate că este prezent la nivelul pulmonului. Oamenii se contaminează prin contact direct cu țesuturile și secrețiile cailor bolnavi.

Dinamica epidemică. Virusul *Hendra* nu are o contagiozitate prea ridicată, având o evoluție sporadico-endemică, dar prezintă importanță economică prin gradul ridicat de letalitate la animale și importanță sanitară datorită evoluției foarte severe, letale, la oameni (13).

Patogeneză

Virusul cauzează pneumonie în faza imediată a infecției și encefalită într-o fază mai tardivă. După pasajele pe cai și oameni, virulența virusului se exacerbează. Virusul se multiplică la nivelul vaselor sangvine, îndeosebi a micilor vase, provocând alterări ale pereților vasculari, însoțite de hemoragii.

Tabloul clinic

La cabaline. Se constată febră, respirație dificilă, jetaj și salivație cu caracter spumos, sangvinolent. Se mai observă ataxie și poziții anormale ale capului și gâtului. Evoluția bolii este de scurtă durată, iar sfârșitul letal survine după 36 de ore de la apariția simptomelor.

La om. Se înregistrează tulburări asemănătoare gripei, ulterior dezvoltându-se manifestări nervoase ca urmare a instalării unei encefalite progresive.

La alte specii. La pisici și cobai s-au descris forme severe de boală în urma infecțiilor experimentale. Liliecii și iepurii au fost de asemenea infectați în condiții de laborator, însă nu s-a reușit reproducerea bolii clinice. Câinii, puii de găină și șobolanii s-au dovedit refractari.

Modificări morfopatologice

Se constată edem pulmonar și leziuni ale creierului, asemănătoare celor din jigodie și pojar.

Histopatologic, se evidențiază leziuni de pneumonie interstițială, stază limfatică, necroza micilor vase, cu prezența unor sinciții celulare gigante la nivelul endoteliilor (leziune caracteristică). Acest tip de celule au fost identificate și în vasele sanguine din: SNC, rinichi, limfonoduri, iar intracitoplasmatic se observă incluzii. La microscopul electronic s-a observat că acestea sunt constituite din structuri microcapsidale.

Diagnostic

Este dificil de stabilit, ținând cont de evoluția rapidă a bolii și de apariția sporadică a cazurilor. În vederea precizării diagnosticului se recoltează organe pentru examene histopatologice și virusologice (pulmon, limfonoduri, splină, stomac, rinichi, cord, creier) și sânge pentru examene serologice.

Examenul histopatologic urmărește evidențierea leziunilor caracteristice (sinciții giganto-celulare) la nivelul vaselor mici.

Izolarea virusului se face pe culturi celulare (VERO, celule renale sau altele) urmărindu-se evidențierea antigenelor virale prin SN, IFD, ELISA, PCR, testul imunoperoxidazei, migrarea secvențelor nucleotidice.

Examenul serologic se urmărește evidențierea anticorpilor specifici prin seroneutralizare.

Infecția experimentală. Se poate efectua pe pisici, cobai și șoareci, care prezintă sensibilitate sporită la virusul *Hendra* (16).

Profilaxie

Pentru țara noastră profilaxia se bazează pe măsuri generale, care vizează unele restricții privind importul și tranzitul de animale și produse de origine animală, provenite din țările contaminate.

20.13.2. INFECȚII CU VIRUSUL *NIPAH*

20.13.2.1. Sindromul respirator și encefalitic al porcului

(Porcine Respiratory and Encephalitis Syndrom – PRES – engl.*)*

Gh. Răpuntean

Istoric

În anii 1998/1999, în Malaezia a fost descrisă o nouă boală la porci, caracterizată printr-un sindrom cu pronunțate tulburări respiratorii și nervoase. Apariția bolii a fost strâns asociată cu encefalita epidemică a lucrătorilor din fermele de porci. Un paramixovirus necunoscut a fost identificat în aceste focare, dar care era diferit de virusul *Hendra.* Noul virus a fost numit *Nipah* după numele satului Sungai Nipah în care virusul a fost pentru prima dată izolat de la un caz uman (6, 7, 8, 13).

Numele sub care este cunoscută afecţiunea în literatură este **Sindromul Respirator şi Encefalitic al Porcului (Porcine Respiratory and Encephalitis Syndrom–PRES),** dar numele comun este de **sindromul porcului lătrător (Barking pig sindrom),** sau **sindromul porcului răguşit (Syndrome de la toux rauque du porc)**, din cauza unei tuse puternice, ţipătoare şi răguşite, caracteristice bolii. Boala la porc este răspândită în mai multe state din peninsula Malaezia (7, 8, 15).

Importanţă sanitară şi economică

Noul virus *Nipah* s-a dovedit a fi acelaşi agent responsabil pentru îmbolnăviri la oameni şi porci, fiind stabilit un program de control şi eradicare a infecţiilor cu virusul *Nipah*. Atenţia a fost şi mai mult focalizată pe această boală, după ce în Japonia s-a înregistrat o creştere a numărului de cazuri de encefalită epidemică la lucrătorii din fermele de porci. Îmbolnăviri au fost descrise şi la lucrătorii din abatoare (6, 7, 11). În 1998-1999 virusul *Nipah*, care a apărut în Malaezia, a cauzat moartea a peste 1 milion de porci şi sindrom encefalitic la 265 oameni, din care 105 au şi murit (15, 18). Ţinând cont de consecinţele foarte grave ale acestei boli, atât pentru sănătatea omului, cât şi pentru comerţul internaţional cu animale şi produse de origine animală, Malaezia a întreprins un vast program de supraveghere şi profilaxie, în scopul eradicării bolii (5, 8, 10, 20).

Etiologie

Virusul *Nipah* este încadrat în familia *Paramyxoviridae* şi este strâns înrudit cu virusul *Hendra* (izolat în 1994 în Australia). Studiile de biologie moleculară indică unele diferenţe între ele, în ceea ce priveşte secvenţele nucleotidice (20%) şi cele ale aminoacizilor (11%). Astăzi este încadrat în genul *Henipavirus*, alături de *Hendra virus*.

Particula virală matură de virus *Nipah* este anvelopată, iar genomul este constituit din ARN. Este relativ instabilă *in vitro* şi poate fi uşor inactivată de detergenţi. Se replică relativ uşor pe liniile celulare VERO, BHK şi PS, în care produce efect citopatic, caracterizat prin vacuolizări citoplasmatice şi formarea de sincitii (8, 12).

Caractere epidemiologice

Receptivitate. În pensinsula Malaezia, în mod obişnuit porci, câinii şi oamenii se infectează cu virusul *Nipah*. Alte animale ca pisicile, caii şi caprele pot fi infectate, însă numai în circumstanţe în care sunt expuse unui contact cu porcii infectaţi (8, 22).

Surse de infecţie. Originea şi rezervoarele naturale pentru virusul *Nipah* nu sunt suficient clarificate. Cercetări preliminare de epidemio-supraveghere a rezervoarelor sălbatice au arătat că liliecii fructivori din genul *Pteropus* au anticorpi neutralizanţi (4, 7). În fermele de porci anterior infectate, mai mult de 95% din scroafe au anticorpi antivirus *Nipah* şi mai mult de 90% din purcei au anticorpi transmişi maternal (8). În arealele în care boala evoluează la porci, s-au depistat serologic pozitive şi alte animale, cum sunt caprele, caii, câinii (mai mult de 50% din cei capturaţi), pisicile (din 23 testate, toate au fost pozitive), liliecii (flying foxes) care, din 99 testaţi, 15 erau pozitivi (8). Liliecii fructivori se consideră că sunt rezervoare naturale ale virusului. Porcii infectaţi elimină virus prin diferite fluide ca urină, salivă, secreţii faringiene şi bronhice. Sunt luate în considerare şi alte posibilităţi cum ar fi sperma de vier (sharing boar semen).

Se consideră că trailerele ce transportă porci infectaţi, contaminate cu urină şi fecale, favorizează introducerea virusului în alte ferme. Un rol important este atribuit câinilor şi pisicilor. Prin comerţul cu porci efectuat între unităţi, virusul este uşor răspândit, motiv pentru care se impun restricţii severe din acest punct de vedere.

Circuitele epidemiologice în infecţia cu virusul *Nipah* sunt complexe şi nu întru totul clarificate. Sunt luate în considerare următoarele specii: porcii domestici şi sălbatici, liliecii fructivori, şobolanii, caii, câinii, pisicile şi oamenii. Epidemiologia altor animale în transmiterea bolii necesită încă observaţii şi clarificări.

Căile de contaminare. Pătrunderea virusului în organism se face pe cale bucală (îndeosebi prin furaje şi apă contaminate) şi transcutanat, în cadrul unor acţiuni sanitare veterinare (vaccinări, însămânţări artificiale etc.).

Dinamica epidemică. Boala se răspândeşte rapid între porcii unei ferme, prin contact direct. Această modalitate se realizează îndeosebi la porcii din marile ferme. Vehicularea mecanică prin câini şi pisici, cât şi prin folosirea de ace sau

echipamente pentru diferite intervenţii şi însămânţarea artificială cu spermă de vier, în cadrul aceleaşi ferme, pot fi luate în considerare. Mortalitatea este scăzută (1-5%), însă rata infecţiei este de aproape 100% (8).

Patogeneză

După pătrunderea în organism, virusul se multiplică în tonsile şi epiteliul căilor respiratorii. La nivelul pulmonului provoacă consolidări, mai întâi în lobii diafragmatici (îngroşarea septurilor interlobulare), emfizem şi exsudate în bronhii. Prin intermediul sângelui difuzează în alte ţesuturi, provocând congestii renale (atât pe suprafaţă, cât şi în cortex), iar în creier leziuni de meningită nesupurativă (2, 8, 9). La porcii trecuţi prin boală s-au depistat anticorpi neutralizanţi, începând din ziua 14-a.

Tabloul clinic

În baza observaţiilor din infecţia naturală s-a constatat că semnele clinice variază în funcţie de vârsta porcilor. La scroafe este prezent primar sindromul neurologic, în timp ce la grăsuni predomină sindromul respirator. Simptomatologia bolii la porci poate fi, totuşi, foarte subtilă, un mare număr de porci putând face infecţii asimptomatice.

Perioada de incubaţie este estimată la 7-16 zile (3, 8).

La purceii înţărcaţi şi grăsuni. Porcii de 6 săptămâni până la 6 luni prezintă febră (39,9^{o}C) cu semne respiratorii traduse prin respiraţie rapidă şi chinuitoare, acompaniată de tuse seacă, neproductivă (land barking cough). Cazurile severe pot prezenta hemoptizie şi uneori respiraţie bucală. Unul sau mai multe din următoarele semne neurologice pot însoţi semnele respiratorii: tremurături şi ticuri nervoase, spasme musculare şi mioclonii, slăbiciunea picioarelor şi grade variabile de pareze spastice sau şchiopături, incoordonări în mers, durere generalizată, în special la trenul posterior.

Manifestările bolii pot fi asimptomatice, uşoare sau foarte grave. Cazuri severe au putut fi observate sub diferite condiţii de stres.

La scroafe şi vieri. Se pot înregistra simptome similare celor descrise anterior, urmate de morţi subite. La animalele bolnave se constată febră (39,9^{o}C), simptome respiratorii chinuitoare, salivaţie (filantă sau spumoasă), scurgeri nazale (seroase, mucopurulente sau cu sânge) şi posibil avorturi precoce la scroafe (primul trimestru). Unele dintre acestea, sau toate, pot prezenta următoarele semne neurologice: agitaţie şi lovituri cu capul, spasme tetaniforme, accese, nistagmus, clămpăniri din gură (champing of mouth), paralizie aparentă a musculaturii faringiene care poate explica incapacitatea de a înghiţi, salivaţia spumoasă sau filantă şi atârnarea /căderea limbii.

La purceii sugari. Boala evoluează cu o rată a mortalităţii de aproximativ 40%, dar este dificil să se precizeze dacă aceasta este dată de îmbolnăvirea virală a purceilor sau de incapacitatea scroafei de a hrăni purceii. Aparent sănătoase, însă confirmate seropozitive, scroafele alăptează purcei aparent sănătoşi. Majoritatea purceilor prezintă respiraţie bucală, slăbirea picioarelor cu tremurături musculare, ticuri nervoase (neurologic twitches).

Modificări morfopatologice

Majoritatea cazurilor prezintă leziuni pulmonare mai mult sau mai puţin severe, cu grade variabile de consolidare, emfizem şi leziuni hemoragice (peteşii). Pe suprafaţa de secţiune se observă distensia septurilor interlobulare. Bronhiile şi traheea pot fi pline cu un fluid spumos, cu sau fără sânge. La nivelul creierului se poate constata congestie generalizată şi edeme. Rinichii sunt congestionaţi atât pe suprafaţă, cât şi în cortex, însă pot apărea normali la cele mai multe cazuri. Celelalte viscere sunt aparent fără modificări. Leziuni pulmonare asemănătoare au fost descrise şi la câini, la care, în plus, s-au constatat severe congestii şi hemoragii renale (8).

Histopatologic se constată leziuni de pneumonie interstiţială, moderată până la severă, cu hemoragii pulmonare. Leziuni de vasculită generalizată cu necroză fibrinoidă, hemoragii şi infiltraţii de celule mononucleare, asociate cu tromboze, pot fi observate în pulmoni, rinichi şi ţesuturile nervoase. Se mai constată meningită nesupurativă cu glioză (8, 9, 14).

Imunohistologic se observă o înaltă concentraţie a antigenelor virale în endoteliul vaselor de sânge, în particular în cele pulmonare. Evidenţierea antigenelor virale în detritusurile

celulare din lumenul căilor respiratorii superioare sugerează posibilitatea transmiterii virusului prin aerul expirat.

Diagnostic

Se recoltează probe de pulmon, ficat, rinichi, splină, cord şi creier de la animale necropsiate pentru examene virusologice. Testul serologic folosit pentru evidenţierea virusului în peninsula Malaezia este ELISA (6). Antigenul *Nipah* trebuie inactivat prin radiaţii gamma. Serurile pentru testare sunt inactivate prin adăugare de dodecil sulfat de sodiu şi Triton x-100 şi încălzire la 56^{o}C timp de o oră.

Se mai pot utiliza testele: seroneutralizare, reacţia polimerazei în lanţ (PCR) şi izolarea virusului. Trebuie asigurate condiţii de biosecuritate de nivel 4. Se are în vedere că boala este transmisibilă şi foarte gravă la om.

Trebuie făcut diagnostic diferenţial faţă de celelalte boli ale porcului cu manifestări nervoase şi respiratorii (14).

Tratamentul nu se practică.

Profilaxie şi combatere

Profilaxia generală. Se evită importul de porci şi produse nesterilizate din ţările contaminate. Se vor aplica măsuri de epidemiosupraveghere şi epidemiovigilenţă, conform normelor OIE.

Profilaxia specifică. Există încercări de producere a unui vaccin subunitar, constituit din proteine virale (15, 17).

În cazul apariţiei bolii se vor aplica imediat măsuri de „stamping out". Reactivitatea încrucişată între virusurile *Nipah* şi *Hendra* a facilitat aplicarea testului ELISA indirect pentru supravegherea prin screening, cu ajutorul unui singur antigen.

Îngrijitorii vor fi special instruiţi asupra măsurilor de igienă personală obligatorii. Pentru dezinfecţii se recomandă sodium–hiperclorid, betadine, Vircon şi Lysol (8).

20.13.2.2. **Infecţia cu virusul *Nipah* la om**

Gh. Răpuntean

La om, îmbolnăvirile au fost constatate pentru prima dată în 1998-1999 şi au fost atribuite unui virus ce infectează şi porcii. Iniţial a fost raportată îmbolnăvirea mai multor îngrijitori, dintre care unul a murit. Fermierii au raportat că lucrătorii s-au îmbolnăvit la 1-2 săptămâni după ce boala a apărut la porcii domestici sau după însănătoşirea acestora (6).

Departamentul de Microbiologie Medicală (University of Malaya) a izolat un virus necunoscut până atunci. Acesta a fost trimis la „Center for Disease Control" (CDC) in Fort Collins, Colorado, USA. La 18 martie 1999, CDC anunţă că virusul izolat este un paramixovirus, strâns înrudit cu virusul *Hendr*a, izolat în Australia, în 1994. La 10 aprilie, izolatul a fost oficial numit virusul *Nipah*, nume dat după satul Sungai Nipah, unde primul lucrător/ îngrijitor a murit (2, 24).

Boala s-a răspândit la mai multe ferme şi între 1.03 şi 10.05.1999 au fost înregistrate cazuri suspecte, din care 80 au fost fatale. Dintr-un total de 258 persoane suspecte ca fiind infectate cu virus *Nipah*, 100 au murit (1, 8).

Perioada de incubaţie este apreciată de la una la trei săptămâni.

După o incubaţie de 3-14 zile semnele clinice la om sunt: febră şi dureri de cap de severitate variabilă, stare de toropeală şi dezorientare, confuzie mentală, mai târziu căderi în comă necesitând respiraţie artificială; majoritatea pacienţilor intraţi în comă ulterior mor. Simptomele pot avea o evoluţie blândă sau severă. Unii pacienţi au tulburări respiratorii în prima fază a infecţiei. Sunt descrise cazuri de reactivitate serologică, în afara prezenţei semnelor clinice (8).

Bibliografie

1. Chua, K.B., Bellini, W.J., Rota, P.A. (2000), *Science*, 2888, 1432
2. Chua, K.B., Goh, K.J., Wong, K.T. (1999), *The Lancet*, 354, 1257
3. Daniels, P. (1999), *A working paper for WHO Meeting on Zoonotic Paramyxoviruses, Kuala Lumpur Malaysia,* 19-21 st. July
4. Field, H., Yob, J., Rashdi, A., Morriss, C. (1999), *A working papaer for WHO meeting on Zoonotic*

Paramyxoviruses, Kuala Lumpur, Malaysia, 19-21st, July
5. Garner, MG., Whan, I.F., Gard, G.P., Phillips, D. (2001), *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.,* 20, 3, 671
6. Kerr, R.J. (2000), *Infec. Dis. Rev.,* 2, 2, 53
7. Mohd Nordin, M. N., Gan, C.H., Ong, B.L. (2000), *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*., 19, 1, 160
8. Mohd Nordin, M.N. (1999), *Disease Information*, 12, 20
9. Mohd Nordin, M.N. (2000), *Disease Information*, 13, 12
10. Ozawa, Y., Ong, B.L., An, S.H. (2001), *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*., 20, 2, 605
11. Paton, N.I., Leo, Y.S., Zaki, S.R., et al. (1999), *The Lancet*, 354, 1253
12. Phibley A.W., Kirkland P.D., et al. www.Adrian.Philbe@agric.nsw.gov.au
13. Ramlee, R. (2000), *Buletin Kesihtan Masyarakat Isu Khas*, 69
14. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Ed. Academic Press, Cluj-Napoca
15. Roth, J. (1999), *Vet. Microbiol. Prevent. Med*., 515, 294
16. Westbury, H. A. (2000), *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*., 19, 1, 151
17. *** (2001), www.globaltechnoscan.com/25july-31july01/hendra_virus.htm
18. *** (2001), www.cdc.gov/ncidod/eid/vol.7no4/ali_letter.htm
19. *** www.fas.org/ahead/disease/
20. *** (1999), www.ava.com.au/content/avj/9907/99070474.pdf
21. *** (2001), www.pighealth.com/News99/NIPAH.htm
22. *** (1999), *Outbreak of Hendra-like virus*, CDC – Malaysia and Singapore, 1998-1999, MMWR, 48, (3), 265
23. *** (1999), *Outbreak of Hendra like virus*, Centres for Disease Control and Prevention —Malaysia and Singapore, 1998-1999, MMWR Morbid Mortal Wkly Rep., 48, 265
24. *** www.cdc.gov/ncidod/diseases/hendraq&a.

Cap. 21 Boli produse de virusuri din fam. Picornaviridae

C. Ştirbu, R. Moga Mânzat

Consideraţii etiologice generale

R. Moga Mânzat

Familia Picornaviridae *este una dintre cele mai mari familii de virusuri, care include peste 240 de virusuri diferite, clasificate în 9 genuri, fiecare gen cuprinzând mai multe specii sau tipuri, patogene pentru om, pentru om şi animale sau numai pentru animale.*

Printre altele, din fam. ***Picornaviridae*** *face parte şi* ***virusul febrei aftoase (FA)*** *care a jucat un important rol în istoria medicinei, în general, prin faptul că a fost primul virus zoofil descoperit în 1897 de către Loeffler şi Frosch, după 5 ani de la descoperirea primului virus fitofil, de către Ivanovski – virusul mozaicului tutunului, şi cu câţiva ani înaintea descoperirii primului virus patogen pentru om – virusul frigurilor galbene.*

Cu ajutorul virusului FA s-a demonstrat, pentru prima dată, că bacteriile nu sunt cele mai mici microorganisme care infectează fiinţele vii, că există şi o altă categorie de microorganisme, mult mai simplu organizate şi mai mici, care traversează filtrele bacteriologice, şi care constituie obiectul de studiu al inframicrobiologiei, respectiv al virusologiei.

Cercetările întreprinse de-a lungul timpului asupra virusului FA au constituit un model de studiu privind morfologia şi biologia virusurilor, modalităţile de cultivare, izolarea şi tipizarea, structura antigenică şi imunoprofilaxia virozelor.

La denumirea de ***Picornaviridae*** *s-a ajuns, după unii, prin abrevierea cuvintelor* ***pico*** *= mic şi* ***rna*** *= ribonucleic acid, iar după alţii, prin abrevierea (iniţialelor) cuvintelor* ***p****olivirus,* ***i****nsensibilitate (la eter),* ***c****oxackie,* ***o****rfan şi* ***r****ibo****n****ucleic* ***a****cid.*

Caracteristicile comune ale virusurilor încadrate în fam. ***Picornaviridae*** *sunt: dimensiunile mici, cu diametrul de aproximativ 27 nm, având simetrie icosaedrică, sunt nude (se numesc astfel pentru că sunt lipsite de peplos), genomul este constituit dintr-o singură moleculă lineară de acid ribonucleic monocatenar, cu polaritate pozitivă, de 7,2-8,4 kb. Capsida este constituită din 60 de copii a 4 proteine capsidale, notate cu VP 1-4 (viral protein).*

Replicarea şi apoi asamblarea virionilor se produce în citoplasma celulelor infectate, iar eliberarea lor în interstiţiu se realizează în urma citolizei.

La cele mai multe picornavirusuri se remarcă o specificitate de specie destul de pronunţată sau, în orice caz, un spectru redus de specii receptive, pentru fiecare virus.

Transmiterea picornavirusurilor se realizează numai orizontal, prin contact direct sau la distanţă, pe cale fecal-orală sau aerogenă.

Principala însuşire care a fost luată în considerare la constituirea celor 9 genuri ale fam. ***Picornaviridae*** *a fost stabilitatea lor la valori scăzute de pH. Clasificarea făcută pe asemenea criterii nu concordă însă în totalitate cu o clasificare făcută pe baza studiilor de genetică moleculară, diferenţele fiind uneori destul de importante. Diverse serotipuri ale aceleeaşi specii virale încadrată taxonomic după primul criteriu se dovedesc, în anumite cazuri, după al doilea criteriu, ca făcând parte chiar din genuri diferite.*

În conformitate cu clasificarea virusurilor din fam. ***Picornaviridae*** *acceptată de* ***ICTV*** *(****International Committee on Taxonomy of Viruses****) în cel de al 7-lea raport, ca şi ultima actualizare propusă de* ***Grupul de studiu al fam. Picornaviridae, de pe lângă ICTV****, din martie 2003, fam.* ***Picornaviridae*** *cuprinde următoarele 9 genuri (70):*

- ***Genul Enterovirus***
- ***Genul Rhinovirus***
- ***Genul Cardiovirus***
- ***Genul Aphthovirus***
- ***Genul Hepatovirus***
- ***Genul Parechovirus***

- ***Genul Erbovirus***
- ***Genul Kobuvirus***
- ***Genul Teschovirus***

*În cadrul **genului Enterovirus** sunt recunoscute următoarele specii virale:*

- ***Bovine enterovirus** cu două serotipuri: 1 şi 2*
- ***Porcine enterovirus A**, serotopul 8*
- ***Porcine enterovirus B**, cu serotipurile 9 şi 10*
- ***Human enterovirus A**, cu 12 serotipuri*
- ***Human enterovirus B**, cu 37 serotipuri*
- ***Human enterovirus C**, cu 11 serotipuri*
- ***Human enterovirus D** cu 2 serotipuri*
- ***Poliovirus** (uman), serotipurile 1, 2, 3,.*

*În cadrul **genului Rhinovirus**, sunt recunoscute 3 specii.*

- ***Bovine rhinovirus,** cu tipurile 1, 2, 3.*
- ***Human rhinovirus A***
- ***Human rhinovirus B***

*În cadrul **genului Cardiovirus** sunt recunoscute speciile:*

- ***Encephalomyocarditis virus***
- ***Theilovirus***

***Genul Aphthovirus** cuprinde două specii:*

- ***Foot and mouth disease virus (virusul febrei aftoase)**, cu cele 7 serotipuri: A, O, C, SAT 1, SAT 2, SAT 3 şi ASIA 1, care afectează toate animalele cu copita despicată.*
- ***Ecvine rhinitis A virus**, care produce **rinita ecvină A**.*

***Genul Hepatovirus**, în prezent mai cuprinde numai:*

- ***Hepatitis A virus**, care afectează omul şi maimuţele, la care produce **hepatita contagioasă**;*
- ***Avian encephalomyelitis – like virus**, care produce **encefalomielita infecţioasă aviară**.*

***Genul Parechovirus** are două specii:*

- ***Human parechovirus**, serotipurile 1 şi 2;*
- ***Ljungan virus**, patogen pentru rozătoare.*

*În **genul Erbovirus** este inclusă numai specia **Ecvine rhinitis B virus**, care produce **rinita B la ecvine**.*

*În **genul Kobuvirus** a fost inclusă o singură specie: **Aichi virus**, care produce **gastroenterită la om.***

***Genul Teschovirus** are, de asemenea, o singură specie virală, patogenă pentru porcine: **Porcine teschovirus**, cu 10 serotipuri: 1-7 şi 11-13.*

*Se constată că, din fam. **Picornaviridae**, în conformitate cu propunerile Grupului de studiu sus-menţionat, ICTV a eliminat (dar fără a le instala definitiv în vreun alt taxon):*

- *cele două virusuri considerate agenţi etiologici ai **hepatitei bobocilor de raţă**, **Duck hepatitis viruses 1** şi **3***
- ***Avian nephritis virus 3***
- ***Turkey hepatitis virus** şi*
- ***Turkey entero-like virus***

*În prezentarea componenţei taxonomice a fam. **Picornaviridae**, de mai sus, s-a păstrat denumirea genurilor şi speciilor în limba engleză, adică aşa cum au fost ele aprobate de ICTV, considerând că, la fel ca în nomenclatura binară a bacteriilor, denumirile genurilor şi speciilor sunt netraductibile. O asemenea accepţiune, deşi discutabilă, are totuşi meritul că evită unele confuzii de terminologie.*

21.1. FEBRA AFTOASĂ

(Foot and Mouth Disease - engl.; *Fièvre Aphteuse* – fr.; *Maul- und Klouenseuche* – germ.*)*

C. Ştirbu

Febra aftoasă (FA) este o boală infecţioasă virală deosebit de contagioasă, cu evoluţii epidemice şi uneori pandemice, ce constituie încă o problemă pentru sănătatea animalelor şi pentru economia ţărilor afectate. Febra aftoasă afectează toate speciile de animale biongulate domestice şi sălbatice şi foarte rar omul (39).

Febra aftoasă face parte din lista A a Oficiului Internaţional de Epizootii, în care deţine încă prima poziţie.

Denumirea de febră aftoasă vine de la cuvântul grecesc *aphte* care înseamnă arsură, prin aceasta sugerându-se asemănarea dintre veziculele produse de arsuri şi cele produse de virusul FA. Două denumiri sinonime sunt utilizate în diferite limbi pentru a defini boala:

- sinonime de origine latină care definesc aspectul clinic: *fièvre aphteuse* (franceză) *fiebre aftosa* (spaniolă), *afta epizootica* (italiană), *febra aftoasă* (română);
- sinonime anglo-saxone care definesc localizările principale ale leziunilor: *foot and mouth disease* (engleză), *maul- und klouenseuche* (germană).

Istoric şi răspândire geografică

Cunoscută din cele mai vechi timpuri (Asia, Grecia antică), a fost pentru prima oară descrisă în anul 1546 de **Fracastorius Giralomo** în Italia, în lucrarea sa "De contagione, contagiosis morbis et eorum curatione", care descrie o boală la animale, apărută în 1514, ce pare să fi fost febra aftoasă (37).

Michel Sagar, în 1764 individualizează clinic boala sub denumirea de **Aphtis pecorinis,** iar **Toggia** o numeşte **Fièvre Aphteuse** (41).

Studiile experimentale asupra bolii debutează cu punerea în evidenţă, în 1897, de către **Loeffler şi Frosch**, a virusului aftos (41).

În 1922 **Vallée şi Carré** demonstrează pluralitatea antigenică a virusului aftos şi identifică tipurile O şi A, explicând astfel pentru prima oară cauza recidivelor în febră aftoasă (41).

În anul 1926, **Waldmann şi Trautwein** confirmă ipoteza pluralităţii antigenice şi identifică tipul C de virus, iar în 1936, **Lawrence** identifică tipurile SAT_1 (Southern African Territories), SAT_2, SAT_3 şi Asia 1. Tot în 1926, **Vallée, Carré şi Rinjard**, preocupaţi de realizarea unui mijloc imunoprofilactic utilizează ca principală sursă de virus pentru vaccin epiteliul lingual de la bovinele infectate şi realizează primul vaccin antiaftos, inactivat cu formol (40).

Schmidt propune apoi utilizarea hidroxidului de aluminiu ca substrat adsorbant al virusului şi adjuvant pentru vaccin (40).

În 1938, **Waldmann şi Köbe** realizează primul vaccin complet din virus de epiteliu lingual bovin adsorbit pe hidroxid de aluminiu şi inactivat cu formol, formulă care a servit drept model de compoziţie de vaccin, în toate laboratoarele mai bine de 60 de ani (40).

Datorită importanţei economice deosebite a bolii s-au creat în această perioadă în multe ţări laboratoare şi institute de cercetare, diagnostic şi producţie de vaccin cum sunt: Centrul Naţional de Cercetări d'Alfort, 1901, Franţa; Institutul din Insula Riems, 1909, Germania; Weybridge şi apoi Pirbright, 1924, în Anglia; Centrul Panamerican Rio de Janeiro, 1959, Brazilia; Laboratorul de Febră aftoasă, Institutul Pasteur Bucureşti, 1962, România.

Măsurile luate de fiecare ţară în parte nu au fost suficiente pentru controlul febrei aftoase şi de aceea s-a simţit nevoia unor măsuri concertate la scară internaţională, stabilite în "Proiectul de Convenţie Internaţională de luptă contra febrei aftoase" din 1955 (42).

Problemele actuale privind prevenirea şi combaterea febrei aftoase în lume sunt subiecte principale în rezoluţiile marilor organisme internaţionale: O.I.E. (Oficiul Internaţional de Epizootii), F.A.O. (Organizaţia pentru Agricultură şi Alimentaţie), Serviciul Veterinar al Uniunii Europene.

Febra aftoasă a fost şi este considerată cea mai păgubitoare boală la animale datorită: morbidităţii de peste 90% din efectiv, difuzibilităţii mari şi rapide în teritoriu, numeroaselor specii afectate, măsurilor de prevenire şi combatere, foarte costisitoare, dar şi faptului că, în secolul XX nici un teritoriu de pe pământ, unde au fost animale receptive, nu a fost ocolit de evoluţia măcar a unui episod de boală. Este demn de notat însă faptul că multe teritorii, cum sunt: Australia, Noua Zeelandă, America de Nord şi Centrală, Scandinavia şi Panama sunt zone libere de febră aftoasă de 50-75 de ani, dar şi că în Europa boala evoluează sporadic, iar în Africa, America de Sud şi unele ţări din Asia, febra aftoasă evoluează încă endemic şi chiar epidemic.

În ţările libere de febră aftoasă, unde boala nu există de zeci de ani, sau în ţările în care boala a fost eradicată de mai multă vreme, introducerea accidentală a unui virus aftos poate dezvolta uşor o epidemie de febră aftoasă. Difuzarea fiind extrem de rapidă, controlul bolii se face cu dificultate şi, uneori, poate chiar scăpa de sub control (exemplu epidemia din Marea Britanie din 1967-1968, când 634.000 de animale au trebuit sacrificate (38), şi epidemia din 2000-2001, când nu mai puţin de două milioane de animale s-au contaminat şi au fost sacrificate) (38).

Febra aftoasă continuă să existe în Europa, în ciuda eradicării ei de pe acest continent la sfârşitul anilor '80. În ultimele două decenii s-au înregistrat însă numai focare sporadice de boală: Bulgaria (1991, 1993, 1996), Italia (1993), Grecia (1994, 1996, 2000), Iugoslavia (1996), Albania (1996). Europa este expusă permanent unui risc epidemiologic, datorat focarelor endemice existente în zonele înconjurătoare (27).

După **Murphy şi colab**. (57), distribuţia geografică a tipurilor de virus care au produs, într-un moment sau altul este redată în tabelul 1.

Tabelul 1

Distribuţia geografică a tipurilor de virus aftos

Regiunea	Tipurile de virus
America de Sud	O, A, C
Europa	O, A, C
Africa	O, A, C, SAT_1, SAT_2, SAT_3
Asia	O, A, C, Asia 1
America de Nord şi Centrală	indemnă
Australia	indemnă din 1880

Etiologie

Virusul febrei aftoase face parte din fam. *Picornaviridae,* genul *Aphthovirus*. Are formă sferică cu diametrul de 27 nm şi este neanvelopat. Genomul viral constă dintr-o singură moleculă lineară de ARN monocatenar, cu lungimea de 7,2-8,4 kb (57). Este infecţios şi are o polaritate pozitivă.

Capsida virală este formată din 32 capsomere, cu simetrie icosaedrică, conţinând 4 polipeptide structurale, notate cu simbolurile VP1, VP2, VP3 şi VP4 (51). În imaginile electronomicroscopice se pot observa şi capside goale, fără ARN.

Particula virală integrală (virionul) are o constantă de sedimentare de 140 S, densitatea de flotare în clorură de cesiu de 1,43 şi are stabilitate maximă la pH cuprins între valorile de 7,2-7,6 (75).

Agenţii fizici au acţiune diversă asupra virusului aftos, după cum urmează:

- frigul, în general conservă virusul, în timp ce căldura are acţiune distructivă, în funcţie de temperatură şi durata acţiunii. La 37°C virusul aftos se inactivează în 14 ore - 4 zile, la 30°C în 9 zile, la 55°C în 15-40 minute şi instantaneu la 100°C (42);
- uscarea alterează în mare parte virusul, dar, în funcţie de substratul în care se află (limfă, sânge), distrugerea este lentă, ajungând la câteva săptămâni; liofilizarea, care este o formă specială de uscare (sublimare), conservă foarte mult timp virusul (42);
- lumina solară este foarte eficientă în distrugerea virusului (42);
- variaţiile de pH, precum şi pH-ul acid sau alcalin distrug rapid virusul (42).

Agenţii chimici

VFA este sensibil la agenţii dezinfectanţi: hidroxidul de sodiu 1-2% distruge virusul în 10-60 minute; formolul 1-2% la temperatura de 15-25°C acţionează virulicid în câteva minute (42).

Solvenţii organici (cloroform etc.) nu au acţiune distructivă asupra virusului aftos (sunt frecvent utilizaţi în laboratoare pentru purificarea şi decontaminarea bacteriană a suspensiilor virale).

Agenţii inactivanţi de tipul acetiletilenimină, etiletilenimină şi betapropiolactona au acţiune specifică asupra epitopului major al virusului (determinant antigenic), neutralizând infecţiozitatea, dar păstrând imunogenicitatea virusului (se folosesc actual ca inactivanţi în prepararea vaccinurilor inactivate convenţionale).

Variabilitatea antigenică

VFA prezintă o mare varietate antigenică existând mai multe serotipuri, iar în cadrul fiecărui tip, mai multe subtipuri. Această varietate antigenică se datorează unui proces continuu de modificare a genomului viral mai ales prin fenomenul de drift (alunecare) antigenic.

Sunt identificate până în prezent 7 tipuri ale virusului aftos. Tipurile de virus aftos A şi O prezintă o variabilitate antigenică mai mare, înregistrându-se în cadrul lor mai multe zeci de subtipuri, în timp ce celelalte tipuri cunoscute par să fie mai stabile antigenic (41, 75).

Determinarea tipurilor şi subtipurilor de virus aftos se face pe baza testelor serologice şi de imunitate încrucişată. Munţiu şi col. (53) au utilizat pentru diferenţierea antigenică dintre două tipuri sau serotipuri ale aceluiaşi serotip "produsul de protecţie încrucişată" şi "produsul de fixare încrucişată" arătând că, cu cât valoarea acestora este mai mică, diferenţele antigenice între virusuri sunt mai mari. Valorile acestor parametri pot fi cuprinse între 0-1 (53).

Virusul aftos, indiferent de tip şi subtip se cultivă cu uşurinţă *in vitro*, în culturi de celule primare, secundare, terţiare sau linii stabilizate de origine bovină, ovină şi porcină. Se cultivă, de asemenea, pe celule provenind de la animale care, natural şi experimental, nu sunt receptive la virusul aftos, cum este cazul celulelor de rinichi de hamster, din linia stabilizată BHK-21 (41, 42, 57).

Caractere epidemiologice

Caracteristicile virusului aftos care favorizează difuzibilitatea sunt în legătură cu: marea putere de infecţiozitate, perioadă scurtă de incubaţie, producţie abundentă de virus la animalele infectate, perioadă lungă de viremie, de 3-5 zile, largă răspândire în ţesuturi, secreţii, excreţii, eliminarea de virus cu cel puţin 24 ore înaintea apariţiei semnelor morfoclinice, abilitatea de a persista la animalele convalescente

şi pe animale imunizate, creând purtători de virus, capacitatea de a infecta numeroase specii de animale domestice şi sălbatice, pluralitatea antigenică foarte mare, transmiterea prin aerosoli şi pe cale eoliană. La aceste caracteristici epidemiologice ale virusului se adaugă posibilităţile mari de contact dintre animale prin mişcarea acestora, mai ales a oilor prin transhumanţă, prezenţa frecventă a oilor lângă bovine şi posibilitatea de transmitere prin aerosoli de la oi (prin tuse) la bovine şi porcine (9, 23, 31, 33, 72).

Vântul şi precipitaţiile joacă un mare rol în extinderea bolii (în epidemia de febră aftoasă din Marea Britanie, din 1967-1968, virusul a putut fi izolat la o distanţă de 60 km de la un focar de FA, pe direcţia de deplasare a vântului) (35, 38).

Receptivitate. La febra aftoasă sunt receptive în mod natural toate animalele domestice şi sălbatice biongulate: bovine, ovine, caprine, suine, cerbi, mufloni, cămile, capre sălbatice, antilope, lame etc. (35). În afara acestei categorii mari de animale, ariciul este de asemenea receptiv natural şi experimental la febra aftoasă şi, în unele situaţii şi pentru anumite zone, poate juca un rol epidemiologic important.

Infecţia la om a fost semnalată în mai multe rânduri, în diverse părţi ale lumii, mai ales în corelaţie cu expunerea la cantităţi mari de virus, specifică pentru fermieri şi personalul medical veterinar (39, 45, 61, 63).

Hyslop (39) a demonstrat că virusul aftos se transmite nu numai de la animal la animal, ci şi de la animal la om şi chiar de la om la om. Omul poate fi purtător de virus aftos, în nas şi faringe (dacă a venit în contact cu animale bolnave) pentru o perioadă de 10-14 zile şi poate transmite acest virus la alte animale şi om prin tuse, strănut, salivă (45, 61, 63).

Rolul ovinelor în epidemiologia FA. Implicarea oilor în epidemiologia febrei aftoase a fost semnalată încă din 1875 (9) când, în Canada, boala a fost introdusă cu oile importate din Marea Britanie.

Epidemiile de febră aftoasă din Maroc (1978, 1983) au avut drept sursă de virus oile importate din America de Sud. Tot oile au fost sursa de virus ce a declanşat boala în Grecia (1994) ca şi în epidemia din 1989, în Tunisia (9).

Principalele caracteristici ce conferă ovinelor un rol epidemiologic major constă în: *mişcări necontrolate* de ovine în multe ţări şi zone ale lumii, *excreţia timpurie* de virus aftos la oile contaminate şi absenţa, de multe ori, a semnelor clinice (9).

După datele lui Burrows (16), virusul aftos este prezent frecvent cu 1-5 zile înainte de la apariţia semnelor clinice şi alte 4-5 zile după apariţia acestora, în esofag, faringe, sânge, lapte, rect, secreţii prepuţiale şi vaginale; cantitatea mare de aerosoli infectanţi, eliminaţi de ovine prin tuse şi prezenţa frecventă a oilor lângă turmele de bovine sunt cauzele pentru care sursa de infecţie pentru bovine o reprezintă adesea ovinele (9, 16, 23, 31, 33).

Produsele şi subprodusele provenite de la ovinele contaminate au fost şi sunt cauza numeroaselor focare de febră aftoasă. Pentru exemplificare, carnea contaminată de miel congelată a fost cauza epidemiei de febră aftoasă din 1967-1968 din U.K. Această epidemie a înăsprit condiţiile comerciale cu carne în U.K. Astfel, s-a interzis orice import în U.K. de carne de oaie şi porc neprocesată termic, iar carnea de bovine se poate importa numai dezosată şi cu pH controlat, pentru a se asigura aciditatea necesară distrugerii virusului eventual prezent (9). Importul în Europa de intestine de ovine în cantităţi mari din ţările Asiei şi Americii de Sud menţine un risc epidemiologic ridicat (în 1997 s-au importat peste 31.000 tone de intestine sărate din ţări precum China, Pakistan, Iran, Brazilia).

O importanţă epidemiologică deosebită o are şi contactul interspecii ovine/porcine, acestea din urmă dovedindu-se mai sensibile decât alte specii, la cantităţi mici de virus.

În condiţii experimentate (18, 23) s-a realizat cohabitarea dintre ovine infectate, cu ovine şi porcine indemne. Porcinele, într-un procent de 100%, s-au îmbolnăvit de febră aftoasă în timp ce ovinele, datorită, probabil, cantităţii mici de virus, nu s-au infectat în totalitate.

În general, nu se poate spune că receptivitatea este mult diferită de la un animal la altul. Aceasta însă, are nuanţe diferite în funcţie de factori intrinseci (specie, rasă, vârstă), factori extrinseci (duritatea podelelor, pavimentelor, furajele grosiere) şi/sau factori meteoclimatici (frigul, deşi conservă virusul, atenuează contagiozitatea,

iar căldura, care poate distruge uşor virusul, îi exaltă virulenţa, prezenţa aerosolilor contaminaţi şi curenţii de aer făcând ca receptivitatea şi exprimarea clinică să fie crescută (57).

Receptivitatea animalelor la virusul aftos este puţin dependentă de rasă. S-a constatat totuşi că rasele ameliorate sunt mai receptive decât rasele rustice.

Privitor la vârstă, indiferent de specie, aceasta are un rol important în ceea ce priveşte gravitatea şi forma evoluţiei clinice, la viţei şi purcei boala evoluând frecvent sub forma clinică malignă (41).

Receptivitatea mai mare a unei specii de animale faţă de anumite tulpini de virus aftos a fost semnalată încă de Waldmann şi Trautwein (1929), când au descris epidemia din Germania, din anul 1927, în care boala a fost observată la porcine, dar nu şi la bovine.

În România, în perioada anilor 1950-1970, numeroase focare s-au înregistrat la bovine, porcinele fiind foarte puţin sau deloc afectate. În schimb, epidemia de febră aftoasă din 1968-1969, cu tipul C de virus aftos, a fost înregistrată în egală măsură la bovine şi porcine (68).

În epidemia de febră aftoasă din Marea Britanie din 1950, Brooksby (citat de Donaldson -26) a constatat că trei tulpini de virus aftos izolate din diverse focare de febră aftoasă s-au comportat foarte diferit din punct de vedere al patogenităţii faţă de speciile receptive. Astfel, două dintre tulpini au fost izolate din focare care au evoluat numai la porcine, iar cea de a treia tulpină a fost izolată din focare în care au fost implicate atât bovinele cât şi porcinele.

În anii 1950-1960 a existat preocuparea pentru realizarea unui vaccin viu atenuat prin pasaje pe ouă embrionate pentru imunizarea bovinelor, specie pentru care virusul adaptat la ouă embrionate nu mai era patogen. Acest tip de vaccin nu a fost introdus în practică deoarece s-a constatat că virusul îşi păstra intactă patogenitatea pentru porcine, confirmând rezultatele epidemiologice semnalate de Brooksby, privind receptivitatea mai mare a porcinelor faţă de bovine, la anumite tulpini de virus.

Studii mai recente (9, 26) au evidenţiat adaptarea unor tulpini de virus aftos pentru anumite specii de animale. În perioada 1990-1997 majoritatea focarelor de febră aftoasă din Turcia şi Orientul Mijlociu au fost înregistrate la micile rumegătoare, în timp ce în aceleaşi zone geografice au existat şi alte animale receptive, fără a fi îmbolnăvite.

Donaldson şi Dunn, în 1997, confirmă fenomenul de adaptare a unor tulpini de virus aftos pentru porcine (25).

În Taiwan, ţară indemnă de febră aftoasă din 1929, s-a înregistrat în anul 1997 o gravă epidemie cu tipul O subtipul $O_{1,}$ cu 6.100 focare de boală în exclusivitate la porcine, fără cazuri de boală la bovine, deşi a existat contact cu porcii bolnavi (25).

Chiar şi în studii experimentale cu porci bolnavi şi bovine de contact, acestea din urmă nu au dezvoltat semne clinice de febră aftoasă. Mai mult, bovine indemne inoculate în limbă cu suspensie de virus de focar (porcine) au dezvoltat leziuni reduse locale, fără generalizarea bolii.

De asemenea, culturile de celule de origine porcină s-au dovedit foarte receptive faţă de virusul provenit de la porcine, comparativ cu cele de origine bovină, care au fost slab permisive (25).

Sursele principale de virus sunt:

- *animalele infectate*, chiar cu 24-48 ore înaintea dezvoltării semnelor clinice;
- *animalele bolnave* cu semne clinice de boală şi
- *materiale contaminate* cu produse patologice provenite de la animale bolnave.

La *animalele bolnave* sunt deosebit de virulente: saliva, limfa, sângele, urina, fecalele, jetajul, laptele şi lichidul din veziculele sparte.

Saliva este virulentă pe durata a 6-14 zile, cu un vârf de intensă virulenţă când se rup aftele bucale.

Sângele este virulent pentru câteva zile, corespunzător stării de viremie. Perioada de viremie şi deci de infecţiozitate a sângelui este de 4-6 zile la bovine şi porcine, începând chiar de la 24 ore după contactul cu virusul, şi atinge valoarea de $10^{6,5}$ $DICT_{50}$/ml la 48-72 ore după infectare, după care diminuează. Oile fac viremie de scurtă durată şi inconstant (68).

Laptele, ca şi sângele, prezintă o infecţiozitate precoce, care durează 5-7 zile. În produsele lactate realizate prin procedee

enzimatice de acidifiere, virusul este distrus rapid.

Urina are infecţiozitate precoce, dar constantă. Eliminarea virusului prin urină se face în cantităţi mici dar, uneori, un timp mai îndelungat.

Prin fecale, virusul se elimină inconstat, dependent de existenţa leziunilor ruminale şi intestinale.

Animalele tăiate şi/sau moarte reprezintă o altă sursă importantă de virus, întrucât carnea în carcasă cu mari cantităţi de virus este deosebit de virulentă (carnea dezosată, în schimb, fără limfonoduri şi oase, care se poate matura prin acidifiere lactică, se poate autosteriliza în 24-48 ore).

Carnea, chiar dezosată, dar refrigerată imediat după tăierea animalelor (fără maturare) rămâne pentru mai multe zile sau chiar săptămâni, virulentă. Carnea congelată înainte de a fi maturată poate conserva virusul şi deci este virulentă pentru minimum 7-8 luni de zile.

În schimb, în carnea din conservele prelucrate termic, virusul aftos se distruge rapid (este metoda recomandată pentru prelucrarea cărnii, în cazul imposibilităţii distrugerii totale prin ardere a acesteia).

Organele interne, limfonodurile, glandele endocrine şi sperma, păstrate la temperatura de congelare, conservă vreme îndelungată (7-8 luni) virusul virulent (14, 16, 17, 20, 36).

Masa intestinală este, de asemenea, infectată. Intestinele, indiferent de specie, conservate prin sărare, conţin virus virulent şi, utilizate la producerea de salamuri şi cârnaţi, pot transmite virusul aftos (13).

Animalele trecute prin boală, ca şi cele vaccinate şi apoi infectate, pot deveni persistent purtătoare de virus şi reprezintă, de asemenea, surse importante de infecţie.

Animalele nereceptive (cai, câini, pisici, vulpi, rozătoare, păsări), dar cohabitante cu cele bolnave, pot vehicula în mod pasiv virusul, constituindu-se în posibile surse de infecţie.

Insectele hematofage pot fi de asemenea vectori ai virusului aftos în perioada de viremie (74).

Prin tehnici sofisticate şi precise de identificare a virusului aftos cum sunt: analiza secvenţialităţii şi amprentei oligonucleotidelor, s-a putut dovedi că unele virusuri izolate din epidemii de febră aftoasă sunt identice cu virusuri transmise prin aerosoli din focare existente la mari distanţe de locul izolării ulterioare sau „scăpate" din diverse laboratoare de cercetare, diagnostic şi producţie (12, 29, 46, 58, 66, 67).

Febra aftoasă este cunoscută în limbajul internaţional şi sub denumirea abreviată de **FMD**, ceea ce poate să provină de la denumirea englezească **Foot-and-mouth disease**, dar şi de la abrevierea expresiei englezeşti **Fast moving disease** (boală ce se mişcă rapid).

Animalele persistent purtătoare de virus aftos

Un virus, aşa cum este virusul aftos, cu infecţiozitate mare şi difuzare rapidă la toate animalele sensibile se întâmplă uneori ca în final să se autoelimine. Acest lucru nu s-a întâmplat însă şi cu virusul FA în cei peste 500 de ani de când febra aftoasă a fost clar identificată.

Una din „strategiile" virusurilor de menţinere în circulaţie, constatată în populaţiile de animale, se bazează pe posibilitatea existenţei purtătorilor de virus de lungă durată. Mecanismul de stabilire a unui echilibru între virusul purtat şi animalul purtător se bazează pe schimbarea antigenităţii virusului (variaţie antigenică) comparativ cu virusul care a declanşat epidemia, fapt ce protejează virusul modificat de acţiunea anticorpilor induşi de virus, în structura sa antigenică iniţială (24, 69, 71).

Virusul, care frecvent se localizează în faringele animalelor trecute prin boală sau ale celor vaccinate şi contaminate, pot întreţine o infecţie individuală locală fără exprimare clinică. Aceasta reprezintă o importantă ameninţare pentru animalele sensibile, mai ales pentru cele născute după evoluţia epidemiei în populaţia respectivă (este un motiv important pentru care se recomandă tăierea animalelor trecute prin boală sau a celor vaccinate şi contaminate ulterior vaccinării).

Este recunoscut faptul că după trecerea prin boală, la peste 50% din bovine, virusul aftos persistă un timp în faringe. Procentul de bovine la care virusul persistă în faringe diminuează rapid, astfel că la o lună după infecţie, procentul de animale purtătoare este mult redus (1-2%), dar acestea pot rămâne în această stare timp de câţiva ani.

Persistența virală este dependentă de doi factori principali şi anume: aptitudinea individuală de a întreține starea de purtător şi cantitatea de virus la care se expune animalul.

Animalele care trec prin FA şi rămân purtătoare au virusul localizat în nas, alveole pulmonare şi, cel mai frecvent şi stabil loc de "depozitare", în faringe. Mărimea particulelor de aerosoli infectați este un alt factor care condiționează depozitarea virusului în aceste locuri.

Faringele este locul de depozitare predilect pentru că acesta este expus (traversat) atât de virusul care pătrunde din afară în organism cât şi de virusul care este eliminat de animal prin mecanismele mucociliare bronhofaringiene. După Martin, citat de Donaldson (26), un purtător de germeni, în general, este un animal care disemineză agenți patogeni sau susceptibili de a deveni patogeni, fără însă a prezenta semne clinice de boală. Acesta ar fi deosebirea după autorul citat, dintre simpla persistență virală şi starea de "purtător", în sens epidemiologic.

În cazul febrei aftoase, se consideră purtători animalele la care virusul persistă mai mult de patru săptămâni.

Starea de purtător nu presupune că, în mod cert, boala va fi transmisă altor animale, susceptibile, cu care eventual se vine în contact, dar în multe epidemii s-a dovedit că animalele purtătoare au fost unica sursă de virus. Purtători de virus sunt şi animalele (mai ales bovinele) care au fost vaccinate şi s-au contaminat ulterior cu virusul aftos, chiar dacă nu au exprimat clinic boala. Şi la aceste animale, virusul se localizează mai frecvent în faringe, dar au fost descrise şi cazuri când s-a găsit virusul în spermă, la peste 40 zile postinfecție. În afara bovinelor, la care frecvent se creează purtători de virus, sunt şi alte animale receptive la febră aftoasă ce pot rămâne purtătoare după infecția cu virusul aftos, cum sunt: bivolul african (principalul rezervor de virus care întreține focarele de boală cu virusurile SAT_1, SAT_2, SAT_3), care poate fi purtător de virus 2–2,5 ani (19, 30, 69); ovinele care în majoritatea cazurilor crează purtători de virus pentru 1-5 luni, dar şi pentru de 10-12 luni (18). Peste 50% din oile contaminate devin purtătoare de virus pentru 8-9 săptămâni şi un procent redus de 1-2% până la 9-10 luni.

Virusul aftos izolat de la oile purtătoare s-a dovedit a fi patogen pentru bovine, porcine şi ovine. Cervideele sunt purtătoare de virus pentru cel puțin 2-3 luni. La porcine, virusul persistă 8-10 zile dar nu mai mult de 28 zile. Deci, la porcine nu se creează purtători de virus, în sens epidemiologic.

Modul de transmitere (contagiu). Transmiterea bolii se face direct, de la animalul bolnav sau purtător la animalul sănătos receptiv, sau indirect, prin vectori animați şi neanimați ai virusului aftos (42).

Între vectorii animați, importanți sunt: animalele nereceptive (câini, pisici, păsări), artropodele şi frecvent omul, care poate fi purtători de virus în nas şi gât (în special personalul din ferme şi personalul medical veterinar) şi pe care-l elimină prin tuse şi strănut.

Vectorii neanimați pot fi: furaje contaminate (cu salivă, sânge, urină, fecale, lapte, jetaj etc.), vehicule nedezinfectate sau ineficient dezinfectate, carne şi produse din carne, lapte şi produse din lapte infectate şi produse farmaceutice din materii biologice provenite de la animale bolnave sau contaminate (57, 74).

Curenții de aer şi posibilitatea transmiterii virusului aftos sub formă de aerosoli reprezintă un mod important de deplasare a virusului la distanțe foarte mari, aşa cum s-a întâmplat în epidemia din 1967-1968 din Marea Britanie (62).

Calea de pătrundere

Calea digestivă este frecvent întâlnită la toate speciile de animale (la bovine în special), dar *calea respiratorie* pare să fie cea mai rapidă cale de infecție şi, în mod deosebit, pentru porcine. După aprecierile unor autori, calea respiratorie este de 1.000 de ori mai sensibilă decât calea digestivă (69).

Infecția pe *cale intradermică* este, de asemenea, posibilă.

Patogenză

Evoluția infecției aftoase cunoaşte 6 stadii şi anume: contaminarea şi incubația, leziunea inițială primară, invazia şi difuzarea limfohematogenă (viremia), erupția generalizată secundară, vindecarea sau complicații şi sechele, imunitatea postinfecțioasă.

Perioada de incubație este scurtă, începând de la 3-5 zile, dar sunt semnalate şi cazuri de apariție

a bolii la 14-20 zile după contactul cu virusul, sau apariţia semnelor clinice de boală după 36-40 ore, în cazul inoculării experimentale. În condiţii similare de infecţie experimentală prin inoculare, semnele clinice apar într-un interval de 2-4 zile la porcine şi 3-6 zile la bovine. Porcii s-au dovedit a fi extrem de sensibili la infecţia pe cale respiratorie prin contact cu animale bolnave, semnele clinice apărând la 36-48 ore după contact şi la 3-4 zile de la ingestia de hrană contaminată (31, 72).

Infecţia unui animal receptiv este consecinţa a trei factori şi anume: receptivitatea animalului, cantitatea şi agresivitatea virală, calea şi modalităţile de contagiu şi de penetrare a virusului.

Caracterul epiteliotrop al virusului explică faptul că pielea şi mucoasele externe şi interne sunt extrem de sensibile la penetrarea agentului patogen. Mucoasa bucală reprezintă calea de pătrundere obişnuită a virusului aftos, prin ingestia de furaje şi lichide contaminate.

Microtraumele mucoasei bucale determinate de furaje şi eroziunile obişnuit întâlnite pe mucoasa bucală sunt factori favorizanţi ai pătrunderii virusului.

Spaţiul interdigital şi mamelele sunt locul unor frecvente microtraumatisme şi constituie alte căi de pătrundere a virusului.

Mucoasa căilor respiratorii anterioare reprezintă o cale importantă de pătrundere a virusului aftos, mai ales pentru bovine, iar pentru virusul aftos este cunoscut faptul că circulă uşor prin aerosolii deplasaţi de vânt. Acest prim stadiu în patogenie poate dura câteva zile şi se desfăşoară relativ silenţios, din punct de vedere al simptomelor clinice.

1). *Leziuni iniţiale primare* sunt leziunile de la poarta de intrare.

Pătrunderea virusului în primele celule epiteliale, de la poarta de intrare, este favorizată de receptivitatea înaltă a acestora şi a activităţilor pinocitare şi fagocitare, exaltată de eventualele traumatisme locale.

Multiplicarea virală şi eliberarea de resturi celulare după mortificare, induce leziunile primare locale (afte), fenomene generale (febra) şi leziunile degenerative organice (41).

Invazia şi difuzarea virală pe cale limfo-hematogenă declanşează hipertermia accentuată şi erupţia, cu semne clinice generale. Viremia face ca secreţiile şi excreţiile să devină contaminante. De stadiul de viremie este legată şi apariţia formelor maligne grave, prin afectarea de către virus a organelor viscerale importante - cord, sistem nervos - (41).

2). *Generalizarea erupţiilor* – virusul difuzat pe cale limfohematogenă însămânţează şi alte locuri de elecţie, ducând la apariţia leziunilor veziculare cu origine endogenă (secundare).

3). *Vindecarea, complicaţii şi sechele*

Acest stadiu oferă două posibilităţi de terminare a bolii: vindecarea sau complicaţiile şi sechelele aftoase.

Vindecarea este rapidă, leziunile superficiale ale epiteliilor permiţând cicatrizarea şi eliminarea virusului din celulele epiteliale, la locul leziunii. Virulenţa prin resturile celulare eliminate descreşte progresiv, până la dispariţie.

Boala poate evolua spre o complicaţie septică, miocardită şi miozită (la muşchi scheletici) similare cu cele întâlnite în infecţiile cu enterovirusuri; foarte rar sunt afectaţi pulmonii sau sistemul neuroendocrin.

Imunitatea postinfecţioasă este locală sau generală, precoce, de intensitate şi durată mare. Apariţia anticorpilor serici este precoce (4-6 zile de la apariţia leziunilor) iar titrul creşte rapid, pe măsură ce diminuează evoluţia leziunilor (68). Iniţial apar anticorpii IgM, cu un titru maxim la 7-14 zile, care scad la 30 zile. Anticorpii IgG apar la 10-14 zile, cu un titru maxim la 18-20 zile. Aceştia au specificitate ridicată şi neutralizează eficient virusul (42).

Tabloul clinic

La bovine

Boala evoluează în cele mai multe cazuri **acut**, **uneori supraacut** şi **foarte rar subacut** (pe animale parţial imunizate).

Simptome generale: febră cu intensitate variabilă, acompaniată de simptome comune şi altor infecţii majore, cum sunt: inapetenţă, anorexie, tulburări de rumegare, abatere, diminuarea secreţiei lactate.

Simptomele ce preced erupţia veziculară sunt: nas uscat, pielea de pe mamele şi coroana plantară caldă şi congestionată.

Simptomele generale (nespecifice) sunt urmate, după câteva ore, de erupția aftoasă la gură, ongloane şi mamele (21, 41, 73, 74, 75).

În ***localizarea bucală,*** ca o consecință a erupțiilor veziculare, apare sialoreea abundentă, însoțită de scrâşnetul dinților, mişcarea buzelor şi limbii (plescăit), prehensiunea şi masticația devin lente şi dificile.

Evoluția aftelor este rapidă şi persistă un timp scurt, după care se rup din cauza mişcărilor buzelor şi a limbii, sau prin ingestia de furaje; după ruperea veziculelor, cicatrizarea se produce de obicei fără complicații, suprafața denudată se acoperă cu serozități şi fibrină, sub care se dezvoltă noul epiteliu.

Evoluția veziculelor până la vindecarea completă durează 8-15 zile. Saliva este vâscoasă (filantă) uneori cu strii de sânge şi amestecată cu detritusuri epiteliale. Masticația este dureroasă şi este însoțită de un zgomot de sucțiune, aproape patognomonic; când mucoasa intestinală este afectată, poate apare diaree, uneori violentă şi persistentă (41).

Localizarea podală este caracterizată în faza timpurie de congestia spațiului interdigital şi a bureletului coronarian. Regiunea devine uşor tumefiată şi dureroasă, mersul este greoi şi ezitant apoi apar papule, urmate de vezicule, la nivelul tegumentului interdigital şi al bureletului coronarian.

Localizarea mamară

Pielea fină a mamelei se tumefiază şi devine hipersensibilă. Aftele mici, izolate, confluează mai ales pe vârful mameloanelor, formând o telită veziculară acută.

Vacile în lactație refuză mulsul şi suptul şi au permanent reflexul de apărare.

Aftele se rup la scurt timp de la apariție, lăsând o zonă denudată roşie ce se acoperă de cruste de culoare brună. Cicatrizarea este lentă, în funcție şi de suprafața interesată. Adesea apar complicații prin infecții bacteriene secundare.

La vacile care nu sunt în lactație, veziculele de obicei nu se rup, lichidul vezicular se resoarbe lent, epiderma se descuamează şi cicatrizarea se face fără complicații (42).

Localizări mai puțin frecvente

Extinderea infecției prin limfa virulentă de la veziculele bucale este rară, dar posibilă. Se întâlnesc astfel leziuni faciale, oculare, faringiene şi respiratorii.

Pot să apară afte şi pe pleoape, care se complică cu conjunctivite şi oftalmii (42).

Leziunile se extind frecvent pe faringe şi esofag cu evoluția unei angine dureroase şi disfagie. Uneori aftele apar pe mucoasa pituitară, laringe şi trahee. În acest caz respirația devine dificilă, jetajul este abundent şi cu strii de sânge. În general, aceste leziuni nu evoluează grav, dar pot produce uneori complicații prin asfixie sau gangrene pulmonare.

Alte localizări, mai puțin frecvente dar posibile, apar pe mucoasa ano-genitală sau pe seroasele articulațiilor genunchiului şi jaretului (42).

Febra aftoasă poate evolua şi cu manifestări neeruptive: leziuni miocardice cu tulburări de ritm cardiac şi ale sistemului nervos, cu pareze, ataxie, paraplegii, care se instalează progresiv şi evoluează adesea cu hipertermie accentuată (42).

Faza terminală de evoluție a febrei aftoase la bovine este faza de convalescență şi cicatrizare a leziunilor, în care tulburările generale se estompează până la dispariție şi animalele se vindecă (42).

La ovine şi caprine

Debutul bolii este caracterizat prin febră, abatere şi inapetență. Aceste semne sunt urmate de erupția aftoasă.

Veziculele apar la **gură** ca vezicule rare, fine, plate, de dimensiuni mici, mai ales pe bureletul gingival.

La **ongloane,** veziculele sunt, de asemenea, mici, cu evoluție scurtă, cu aglutinarea perilor din jurul coroanei şi cu şchiopătură.

Localizarea mamelară, la femelele lactante, este rară şi cu evoluție foarte scurtă, făcând practic imposibilă observarea clinică.

Evoluția febrei aftoase la ovine şi caprine este în general scurtă, cu forme clinice atipice şi cu vindecare rapidă; are o redusă importanță medicală, dar o foarte mare importanță epidemiologică (42).

La porcine

Boala debutează cu febră mare, inapetență şi deplasare dificilă, ezitantă, urmată de decubit prelungit.

Erupția aftoasă apare **la rât**, rareori pe limbă şi bureletul gingival. **Erupția podală** este tipică, pe burelet, în spațiul interdigital şi la călcâi.

Erupția mamară este vizibilă la scroafele în lactație, producând leziuni întinse, cu mortalitate foarte mare la purceii sugari, care sunt refuzați la supt, din cauza sensibilității mamare.

Leziunile podale se complică adesea (în funcție de greutatea animalelor, duritatea podelei) cu dezongulări, decubit permanent sau deplasarea animalelor în genunchi şi cu zgomote (guițături) datorate durerii.

Febra aftoasă evoluează rapid, în 10-12 zile, cu vindecare fără complicații sau sechele. Complicația majoră poate fi dezongularea, care compromite viața animalelor şi mai ales a celor de reproducție (42).

La alte animale, febra aftoasă evoluează cu simptome asemănătoare celor descrise, de gravitate diferită, în funcție de specie (42).

La om

În majoritatea cazurilor la om, febra aftoasă evoluează fără semne clinice, dar există excepții. Astfel, Armstrong şi col. (5) au descris evoluția febrei aftoase cu semne clinice evidente la om şi au detectat şi identificat prin metode specifice pe probe biologice de la om prezența virusului aftos.

Acești autori au arătat, de asemenea, că fermierii, dar mai ales personalul medical veterinar ce a venit în contact cu animalele bolnave, în special porcine, chiar dacă nu au prezentat leziuni specifice de febră aftoasă, au avut titruri mari de anticorpi postinfecțioşi, dovadă indirectă a receptivității omului la virusul aftos.

Deşi este certă receptivitatea omului față de virusul aftos şi s-au descris şi semne evidente de evoluție clinică a febrei aftoase la om, trebuie notat consensul specialiştilor în aprecierea faptului că, de cele mai multe ori, stomatitele aftoase de diverse alte origini, sunt diagnosticate în mod eronat drept febră aftoasă, în special la copii.

Forme atipice de febră aftoasă

Formele atipice pot fi mult mai grave decât cele obişnuite, maligne, sau din contră, mult mai uşoare, oculte sau avortate (42).

Formele maligne – sunt produse de virusuri cu virulență exaltată, întâlnite la animalele tinere dar uneori la adulte, la apariția primelor focare în efective indemne de mai mulți ani.

Forme digestive – întâlnite la animalele tinere, în special la sugarii de la diverse specii care ingeră laptele infectat. Animalele sunt triste, cu mucoasele congestionate şi cu hipertermie de peste 41^{o}C, salivație abundentă, tulburări digestive, deshidratare accentuată şi cahexie lentă, fatală (42).

Forme respiratorii - apar la viței, acompaniate de tulburări generale grave, cu febră 41-42^{o}C, mucoase cianotice, puls rapid şi neregulat, tuse frecventă, grasă, jetaj mucos, respirație accelerată şi dispneică, epuizantă (42).

Forme septicemice - se înregistrează în mod excepțional, au evoluție supraacută apoplectică, cu moarte rapidă, de la câteva ore, la 2-3 zile. Localizarea leziunilor este în miocard, sistemul nervos şi glandele endocrine (42).

Asemenea evoluții sunt mai apropiate clinic de evoluția intoxicațiilor.

În anul 1975, în România, s-a înregistrat o asemenea evoluție la bovine, care a fost inițial suspectată ca stahibotriotoxicoză. Ulterior, izolarea virusului din sânge şi apariția în finalul epidemiei de erupții aftoase podale au confirmat diagnosticul de febră aftoasă (observații personale, 1975).

Forme oculte, avortate - se întâlnesc rar, mai ales în zonele în care se înregistrează frecvent focare de febră aftoasă sau efective vaccinate, unde există animale parțial imunizate (prin trecerea prin boală sau vaccinare) (42).

Semnele clinice sunt puțin evidente şi trec uneori neobservate.

Este o formă de manifestare a bolii cu risc major epidemiologic, datorat în primul rând circulației necontrolate a virusului, dar şi creării frecvente de purtători de virus în faringe. O asemenea evoluție este posibilă la toate speciile, dar este mai importantă este la ovine.

Tabloul morfopatologic

Macroscopic, leziunile pot fi eruptive sau neeruptive.

Leziunile întâlnite în FA pot fi clasificate în două categorii: leziuni eruptive şi leziuni neeruptive. Forma benignă se manifestă constant prin apariția exantemului aftos dar în proporție mai redusă se găseşte în această formă şi enantem

şi leziuni neeruptive. În formele maligne de boală, leziunile neeruptive sunt nelipsite, dar se găsesc şi leziuni de exantem aftos, cu excepţia formei septicemice supraacute, în care moartea survine înainte de a se putea produce generalizarea erupţiei aftoase (49).

În afară de leziunile exantematoase şi enantematoase, cu cele trei localizări de predilecţie descrise în cadrul examenului clinic, la autopsie se pot descoperi leziuni eruptive (afte, eroziuni, ulcere, cicatrici) şi pe anumite segmente ale mucoasei digestive şi respiratorii (în special în formele maligne de boală), cum ar fi mucoasa faringiană, laringiană, traheală, ruminală, mai puţin pe mucoasa bronhică, esofagiană, intestinală sau a celorlalte compartimente gastrice. Notabile, ca frecvenţă, sunt leziunile de pe mucoasa pilierilor ruminali. Aftele de pe mucoasa tubului digestiv se sparg timpuriu, din cauza peristaltismului, frecării cu alimentele şi contracţiilor ruminale (49).

La examenul histologic se poate observa că veziculele aftoase se formează în stratul mucos al lui Malpighi (*stratum spinosum*) şi în stratul granulos (*stratum granulosum*). După un stadiu de hiperemie are loc o exsudaţie plasmatică în straturile malpighiene, ale căror celule, sub acţiunea virusului, suferă fenomene de degenerare şi liză: îşi pierde forma poliedrică devenind sferice, citoplasma este acidofilă încărcată cu vacuole justanucleare şi vacuole în balon (degenerare balonizantă). Se produce hipercromatoza peretelui nuclear, picnoză şi aglomerarea centrală a cromatinei sub formă de bloc. În continuare, între celulele stratului poligonal apar mici vacuole, care cresc în volum, depăşesc stratul granulos şi ating stratul clar (*stratum lucidum*), împingând în sus stratul cornos. În profunzime se întinde până la stratul germinativ, astfel că suprafaţa veziculei este constituită din stratul cornos, iar baza se găseşte pe lamina propria (49).

După spargerea aftelor rămân eroziuni cu marginile neregulate şi fundul granular, de culoare roşietică, care se acoperă repede cu un strat subţire de fibrină, sub care epitelizarea se face de jos în sus şi de la periferie spre centru, fără urme persistente. Dacă intervine flora piogenă, sunt cuprinse şi straturile subiacente, iar cicatrizarea se produce anevoie, cu urme persistente.

În afară de erupţia aftoasă tipică, la examenul histologic al unor zone de piele cu păr, aparent normale macroscopic – deci altele decât zonele de elecţie – s-a constatat prezenţa unor microvezicule şi focare microscopice de necroză, care conţineau cantităţi mari de virus aftos.

După cum s-a mai menţionat, în FA se găsesc şi leziuni neeruptive, degenerative sau inflamatorii, mai frecvente şi mai grave în formele maligne. Cele mai grave sunt localizările în muşchii striaţi, mai ales în miocard. Cordul apare flasc, anemic şi presărat cu pete sau benzi de culoare cenuşie sau galben – cenuşiu, vizibile atât la suprafaţa cordului, cât şi pe secţiune, mai ales în peretele interventricular, leziune denumită metaforic „cord tigrat”. Este vorba de zone de distrofie granulară sau hialină, infiltrate cu leucocite, care pot să evolueze spre mioliză, scleroză sau calcificare. De fapt se produce o miocardită parenchimatoasă cu infiltraţia interstiţială leucocitară a întregului organ, la care se adaugă inflamaţia exsudativă a pericardului şi hemoragii subepicardice (49).

În muşchii scheletici se găsesc leziuni de miozită parenchimatoasă, asemănătoare cu cele din miocard. Sunt afectaţi mai ales muşchii coapsei, spinării, gâtului şi spetei, adică muşchii cei mai activi, care primesc o consistenţă flască, iar pe secţiune aspect marmorat, de la culoare roşu-deschis până la alb–cenuşiu sau galben, leziune asemănătoare macroscopic cu cea întâlnită în boala muşchilor albi.

Consecutiv insuficienţei cardiace, se pot găsi congestii în diverse organe, transsudate cavitare şi edem pulmonar. Ficatul poate fi congestionat, uşor mărit în volum, uneori cu zone de degenerescenţă grasă sau amiloidă, rinichii pot fi congestionaţi sau distrofici, splina uşor mărită în volum. Inflamaţia cataralâ sau hemoragică a căilor digestive sau respiratorii este frecventă în formele maligne (49).

Diagnostic

Diagnosticul anatomoclinic şi epidemiologic este relativ uşor de anticipat. Acesta rămâne însă un diagnostic prezumtiv. Evoluţia clinică şi epidemiologică foarte asemănătoare cu alte boli veziculoase (boala veziculoasă a porcului,

stomatita veziculoasă etc.) pe de o parte şi pluralitatea antigenică a virusului, pe de altă parte, impun un examen de laborator pentru confirmare şi stabilirea tipului şi subtipului de virus care a determinat infecţia (diagnostic de certitudine). Rapiditatea şi precizia diagnosticului în febra aftoasă este esenţială pentru eficienţa măsurilor de combatere în focar şi de prevenire a extinderii bolii în afara acestuia, în cazul confirmării bolii, dar şi pentru încetarea unor măsuri antiepidemice extrem de costisitoare şi deranjante pentru întreaga zonă afectată, în cazul infirmării diagnosticului.

Diagnosticul de laborator este impus şi de evoluţia uneori atipică a bolii, mai ales în zonele în care FA este endemică sau în zonele cu animale vaccinate contra FA.

Probele biologice ce se trimit laboratorului specializat sunt: pereţi veziculari (mai ales de la vezicule nesparte) şi lichid limfatic. Este preferabil ca aceste materiale patologice să se recolteze de la leziunile linguale. În cazul inexistenţei unor asemenea leziuni linguale, recoltarea se poate face de la orice leziuni veziculare existente pe bureletul gingival, nas, picioare, mamele; la porci, de la rât sau din leziuni podale; la ovine se pot recolta de pe bureletul gingival şi spaţiul interdigital. În plus, se pot trimite probe de sânge (pentru a surprinde perioada de viremie) de la toate speciile receptive (bovine, ovine, porcine), precum şi salivă.

În cazul unei observaţii târzii privind posibila suspiciune de febră aftoasă în mod deosebit la ovine la care leziunile anatomoclinice sunt discrete şi uneori chiar foarte discrete, diagnosticul de confirmare se poate realiza prin detectarea anticorpilor antiaftoşi serici. Un examen de laborator în aceste cazuri este posibil şi cu lichid faringean, pentru a detecta prezenţa virusului la purtătorii de virus, dar într-o asemenea situaţie un examen negativ nu exclude în totalitate evoluţia anterioară a bolii.

În concluzie, este de reţinut faptul că materialul patologic suspect trebuie să provină de la leziuni cât mai recente, fapt ce asigură şansa unui rezultat precis.

Transportul probelor se face în containere bine închise (pentru a evita contaminarea), şi la rece, pentru a conserva viabilitatea virusului; în caz că acest lucru nu este posibil, se va utiliza un tampon fosfat glicerinat cu pH 7,6 care conservă în condiţii bune virusul aftos (56, 64).

Examene de laborator ce se efectuează pentru precizarea diagnosticului

- *Reacţia de fixare a complementului (RFC)* a fost pentru prima dată utilizată în identificarea şi tipizarea virusului aftos, în 1929, de către A. Ciucă. Se mai foloseşte uneori, cu bune rezultate şi în prezent.

- *Izolarea şi identificarea virusului* pe culturi de celule receptive la virusul aftos (culturi de celule primare de rinichi, tiroidă, testicol, de purcel, viţel sau miel).

- *Testul imunoenzimatic (ELISA)* – metodă de diagnostic de ultimă generaţie, necesită reagenţi în cantităţi foarte mici, prezintă uşurinţă în execuţie, sensibilitate şi reproductibilitate. Dintre variantele de test imunoenzimatic ELISA sandwich, varianta indirectă şi varianta dublu sandwich sunt preferate pentru diagnosticul primar (3, 4, 32).

- *O variantă perfecţionată a testului imunoenzimatic* o reprezintă utilizarea în reacţie a anticorpilor monoclonali, în cadrul aşa-numitului test de competiţie (15).

- *Testul enzimatic de blocare în fază lichidă* (*ELISA, BFL*) se utilizează eficient pentru detectarea de anticorpi antiaftoşi postinfecţioşi sau postvaccinali.

- *Testul de amplificare enzimatică in vitro PCR*, un test al prezentului şi mai ales al viitorului apropiat, permite un diagnostic cert în cazul unor cantităţi foarte mici de virus (se adresează de fapt acidului nucleic viral). Este eficient, de asemenea, în cazul unor probe contaminate concomitent cu mai multe virusuri din familia *Picornaviridae*. Permite şi detectarea anticorpilor din lapte (6, 7, 8, 11, 21, 22, 25, 29, 37, 44, 46, 58, 59, 65, 66, 73, 74).

Prognostic

Cu excepţia evoluţiei la animalele tinere (purcei, miei, viţei), unde boala poate îmbrăca forme, supraacute sau acute maligne, cu mortalitate ridicată, evoluţia febrei aftoase la alte categorii de vârstă, de la toate speciile, cunoaşte un prognostic medical favorabil.

Profilaxie

Caracterele epidemiologice ale bolii şi pluralitatea antigenică a virusului aftos au făcut din febra aftoasă cea mai păgubitoare boală întâlnită la animale. În acelaşi timp, necesitatea prevenirii acestei boli, oriunde în lume, a impus crearea de organisme şi reglementări unitare şi consecvente la nivel internaţional (F.A.O., O.I.E. etc.).

De-a lungul ultimilor cincizeci de ani, în Europa, febra aftoasă, cunoscută cel mai adesea în trecut ca o pandemie, şi-a făcut apariţia în teritoriile indemne din ce în ce mai rar, datorită unor măsuri de profilaxie generală şi imunoprofilactice.

Controlul circulaţiei animalelor, carantina obligatorie (la intrarea în ferme, zone sau ţări), cunoaşterea situaţiei epidemiologice a ţărilor exportatoare, controlul circulaţiei virusului (screening serologic), informarea reciprocă rapidă interţări în caz de focare de boală, din ce în ce mai exigente, au fost principalele măsuri de profilaxie generală, la care s-au adăugat programele imunoprofilactice (vaccinarea) adaptate fiecărei ţări în parte.

În domeniul producţiei de vaccin antiaftos, a controlului calităţii acestuia precum şi a cunoaşterii factorilor ce influenţează răspunsul imun, au fost înregistrate progrese notabile, iar rezultatul a fost că teritorii mari de pe mapamond au devenit indemne sau cu evoluţii sporadice, din ce în ce mai rare.

Există astăzi în lume ţări şi continente (America de Nord, Australia, ţările din Peninsula Scandinavia şi altele) care sunt libere de febră aftoasă de zeci de ani.

În Europa de Vest, Centrală şi parţial de Est, vaccinarea antiaftoasă a fost sistată în urmă cu peste 10 ani, majoritatea ţărilor rămânând în continuare indemne. Sistarea vaccinărilor a fost posibilă ca urmare a unor programe de vaccinare susţinute, în decursul ultimelor 3-4 decenii.

Italia şi Grecia, ţări europene ce nu practică vaccinarea antiaftoasă, au înregistrat, totuşi, focare sporadice de febră aftoasă, în ultimii ani, dar cea mai gravă epidemie s-a înregistrat în anul 2000 în Marea Britanie, când peste 2 milioane de animale au fost ucise, Marea Britanie "încheind temporar" astfel o pandemie de febră aftoasă începută în 1990 în Asia (virusul PAN-ASIA) care traversase teritoriile a peste 10 ţări asiatice şi europene.

Profilaxia modernă în febra aftoasă, pe care o aplică în prezent ţările europene, constă în creşterea exigenţei măsurilor de profilaxie generală, colaborare internaţională strânsă şi programe naţionale de supraveghere serologică a unui număr semnificativ de animale, 5-10% din efectivele ţării şi mai ales din zonele cu risc epidemiologic crescut (56, 72).

În ceea ce priveşte vaccinarea aplicată în trecut cu mult succes în ţările Europei, aceasta a devenit tot mai mult un subiect de dispută ştiinţifică privind rolul ei negativ în "mascarea" circulaţiei virusului aftos.

O asemenea strategie de profilaxie poate fi eficientă în condiţiile aplicării metodei stamping-out, de lichidare a efectivelor contaminate sau suspecte de contact, iar vaccinarea ar putea fi aplicată limitat într-o asemenea situaţie, doar în jurul focarului, pentru a preveni extinderea bolii, ulterior toate aceste animale vaccinate urmând să fie tăiate pentru a evita crearea de purtători de virus şi de confuzie în rezultatele screening-ului serologic.

Deşi ţările Europei, precum şi America de Nord, Australia şi multe ţări din Asia (Japonia, Hong Kong, Coreea) nu mai practică vaccinarea profilactică, există încă multe teritorii (America de Sud, multe ţări asiatice, Africa, unele din ţările Europei de Est) care practică încă vaccinarea profilactică, impusă şi de numeroasele focare ce evoluează endemic dar şi de incompleta aplicare a măsurilor de profilaxie generală.

Imunoprofilaxia antiaftoasă

După ce în 1938 la Congresul Mondial Veterinar din Elveţia, vaccinul inactivat antiaftos a fost menţionat ca o realizare deosebită în medicina veterinară, acesta s-a impus consecvent în majoritatea ţărilor, devenind principalul mijloc de apărare antiaftoasă (2).

Tehnologia de producţie a vaccinului a realizat în cei peste 50 de ani de utilizare largă, un salt calitativ deosebit, reprezentând modelul biotehnologic cel mai experimentat pentru realizarea de vaccinuri de uz veterinar sau uman. Principalul element în dinamică a fost sursa de virus aftos, pornind de la utilizarea epiteliului lingual de la bovine infectate (Waldman, 1938), la cultura de epiteliu lingual (metoda Frenkel) şi

apoi la virusul obişnuit pe culturi de celule în baloane rulante şi în submersie (10, 26, 53, 55). Inactivantul a fost în cea mai mare parte aldehida formică, înlocuită ulterior cu mult succes de inactivanți pe bază de etilenimină. Adjuvanții utilizați au fost hidroxidul de aluminiu, bentonita sau adjuvanții uleioşi, utilizați cu succes mai ales la vaccinarea bovinelor tinere şi a porcinelor. Vaccinul sintetic şi mai ales vaccinul obținut prin tehnologia ADN recombinat sunt o realitate pentru febra aftoasă, dar utilizarea lor pe scară largă nu este încă de actualitate.

Studiile privind reactivitatea animalelor unei populații față de vaccinul antiaftos au arătat că imunizarea antiaftoasă postvaccinală este diferită, în funcție de mai mulți factori, printre care: specia (bovinele şi ovinele se imunizează bine în condiții normale de vaccinare, în timp ce porcinele nu), vârsta – animalele tinere, indiferent de specie, necesită cantități sporite de virus, vaccinarea repetată realizează un efect de rapel de mare intensitate, reactivitatea individuală face ca unele animale să aibă o imunitate de intensitate şi durată dublă decât alte animale din aceeaşi populație (1, 2, 10, 50, 52, 54, 55, 56).

Supravegherea serologică a circulației virusului aftos în populațiile de animale

Sistarea vaccinării în multe țări s-a făcut şi se face concomitent cu aplicarea unui program de supraveghere serologică eficientă.

Aplicarea metodei de dozare imunoenzimatică cunoscută şi sub denumirea abreviată de ELISA, în diversele ei variante, care prezintă avantajele: rapidității în execuție, a posibilității automatizării în citire şi interpretare, un consum redus de reagenți şi posibilitatea prelucrării statistice, pe bază de programe specializate, face posibil un ”screening serologic” la nivel național şi internațional. Detectarea prin această metodă a anticorpilor față de proteinele nestructurale ale virusului aftos se aplică cu succes pentru discriminarea animalelor vaccinate de cele infectate – element esențial în epidemiologia acestei boli (6, 7, 11, 12, 24, 25, 34, 37, 47 , 60, 66).

Metodele de supraveghere serologică a posibilei circulații a virusului aftos în efectivele de animale receptive sunt completate cu succes de metode de epidemiologie moleculară prin care se poate monitoriza mişcarea virusurilor aftoase. S-au putut demonstra astfel traseele prin care au pătruns virusurile în Europa sau originea virusurilor din unele focare de boală (25, 37, 66, 67).

Rezervoarele principale actuale de virus se află în Orientul Mijlociu, Africa şi, în scădere, în America de Sud.

Utilizând aceste metode moderne şi precise s-a putut stabili că ultima mare pandemie (toate focarele de febră aftoasă înregistrate în perioada 1990 – 2000) a fost provocată de o singură tulpină de virus aftos de tip “O” denumit şi “PAN-ASIA”. Traseul acestei pandemii a început în India – 1990 şi a continuat în Nepal – 1993, Arabia Saudită – 1994, Orientul Mijlociu – 1996, Bangladesh – 1996, Japonia – 1997, – 1998, Taiwan - 1999-2000, Asia de Sud-Est – Rusia – Mongolia - Marea Britanie – 2000. Virusul s-a izolat de la: bovine, bivolițe, porci, oi, capre, cămile, antilope, cerbi. Toate virusurile izolate au aparținut aceleiaşi linii genetice, întrucât secvențele de nucleotide ale genelor VP_1 au diferit mai puțin de 5% (43).

Caracteristica principală a virusului PAN-ASIA, care a determinat cea mai mare longevitate a unei epidemii, a fost abilitatea de a difuza în țări unde boala nu mai evoluase de mulți ani (Taiwan - indemnă din 1929, Japonia - indemnă din 1902, Coreea - indemnă din 1938), contaminând o mare diversitate de specii de animale (5, 43).

Combatere

Este o activitate complexă ce se referă la animalele bolnave, animalele receptive, animalele de contact, alte animale, produse şi subproduse de la animalele bolnave, oameni, obiecte şi mijloace de transport, adăposturi, furaje şi păşuni etc.

Procedurile de combatere sunt în strânsă corelație cu zona geografică şi situația epidemiologică a acesteia.

Situația epidemiologică foarte diferită pe mapamond determină zone distincte epidemiologic, după cum urmează (21):

- țări şi zone geografice indemne de foarte mulți ani, în care vaccinarea este interzisă (SUA, Canada, Australia);
- țări şi zone geografice indemne, în care vaccinarea este interzisă, dar se mai înregistrează

cazuri sporadice sau, foarte rar, grave epidemii (Marea Britanie, Italia, Japonia, Taiwan, Coreea);

- ţări şi zone geografice indemne, în care se practică vaccinarea generală (din ce în ce mai puţine);
- ţări şi zone geografice care practică vaccinarea generală sau parţială, în care evoluează febra aftoasă (Asia, Turcia, America de Sud).

În Europa, zonă în care se află şi România, în majoritatea ţărilor se respectă principiul potrivit căruia ţările care vaccinează nu pot fi considerate libere de febră aftoasă; în consecinţă, cu foarte puţine excepţii, în Europa vaccinarea antiaftoasă este sistată de peste 10 ani. Într-o asemenea zonă, combaterea se bazează pe măsuri generale şi specifice de asanare rapidă a bolii, prin uciderea şi arderea sau îngroparea tuturor animalelor bolnave şi a animalelor aflate în contact cu acestea. Toate produsele provenite de la asemenea animale sunt considerate infectate şi trebuiesc distruse, având certitudinea distrugerii virusului. Dezinfecţia riguroasă cu dezinfectanţi eficienţi (cum sunt dezinfectantele ce conţin acizi şi baze) a materialelor, obiectelor, mijloacelor de transport, adăposturilor şi padocurilor. Aşternutul, resturile de hrană şi alte materiale ce nu pot fi dezinfectate, trebuiesc arse.

Referitor la dezinfecţia păşunilor contaminate sunt demne de semnalat observaţiile realizate în Argentina şi anume, că păşunile şi terenurile neadăpostite se autosterilizează după 10-12 zile de la contaminare.

Circulaţia oamenilor în focarul de febră aftoasă va fi limitată cât mai mult, iar intervenţiile medicale pe animale, altele decât cele legate de combaterea febrei aftoase, se vor evita reducând astfel riscul de difuzare a virusului aftos.

Bibliografie

1. Angé de Mello, P., Astudillo, V., Gomes, I., Campos Garcia, J.T. (1977), *B. Centro Panamericano Fiebre aftosa*, 19
2. Angé de Mello, P., Astudillo, V., Gomes, I., Campos Garcia, J.T. (1977), *B. Centro Panamerican Fiebre aftosa,* 26, 27
3. Archeti, I.L., Amadore, M. (1992), *European Commission for the Control – F.A.O. - FMD*, Mittelhansen, Switzerland, 8-11 septembrie
4. Archeti, I.L., Amadore, M. (1994), *European Commission for the Control – F.A.O. - FMD*, Viena, Austria, 19-22 septemembrie
5. Armstrong, R., Davie, J., Hedger, R.S. (1967), *British Medical Journal,* decembrie, 4, 529
6. Amstrong, R.M. (1997), *Sess. of the Research Group of the Standing Technical Committee*, Braşov, Romania, 23-26 septembrie
7. Ayagoz, G., Unal, N., Unver, G., Gurhan, S.I. (1997), *Sess. of the Research Group of the Standing Technical Committee*, Braşov, Romania, 23-26 septembrie
8. Barteling, S.J., Sutmoller, P. (2002), *European Commission for the Control of FMD*, *Sess. Research Group*, Turcia, 17-20 septembrie
9. Barteling, S.J. (1997), *Sess. of the Research Group of the Standing Technical Committee*, Braşov, Romania, 23-26 septembrie
10. Bercan, A., Munţiu, N., Dohotaru, V., Tomescu, A. (1969), *Buletin O.I.E.* , 71(3-4), 381
11. Berger, H.G., Straub, O.C., Ahl, R., Tesar, M., Marquardt, O. (1990), *Vaccine*, 8, 213
12. Bergmann, I.E., Angė de Mello, P. (1993), *Am. J. Vet. Res*., 54, 6, 825
13. Bernd, H., Kramer, M. (2000), *E.C.C. FMD*, Borovets, Bulgaria, 5-8 septembrie
14. Blackwell, J.H., Hyde, J.I. (1976), *J. Hyg. Comb*., 77
15. Brochi, E., De Simone, F. and col., (1990), *European Commission for the Control - F.A.O. - FMD*, Lindholm, Denmark, 25-29 june
16. Burrows, R., Mann, J.A., Greig, A. (1990), *J. of Hyg*., 69, 307
17. Callis, J.J., Hude, J.L., Blackwell, J.H. (1976), *J. Hyg. Comb*., 77
18. Collens, Mia., De Clercq K., Daneş, M. (1996), *European Commission for the Control of FMD*, Israel, 2-6 septembrie
19. Condy, J.B., Hedger, R.S. (1974), *Res. Vet. Sci.*, 16, 182
20. Cottral, G.E., Gailiunas, P., Cox, B.F. (1968), *Archive für die gesamte virus forshung*, 23, 362
21. Daneş, M., Daneş, Doina. (1997), *Febra aftoasă*, Ed. Medicală Veterinară, Bucureşti
22. Daneş, M., De Clercq, K. (1996), *European Commission for the Control of FMD*, Israel, 2-6 septembrie
23. De Clercq, K., Daneş, M. (1996), *European Commission for the Control of FMD,* Israel, 2-6 septembrie
24. De Diego, M., Brocchi, E. (1996), *European Commission for the Control of FMD*, Israel, 2-6 septembrie
25. Donaldson, A.I., Dunn, C.S. (1997), *Sess. of the Research Group of the Standing Technical Committee*, Braşov, Romania, 23-26 septembrie
26. Donaldson, A.I. (2000), *ECC-FMD*, Borovets, Bulgaria, 5-8 septembrie
27. Donaldson, A.I., (1999), *European Commission for the Control of FMD*, Maisons, Alfort, France, 29 sept.-1 octombrie
28. Dumitrescu, A., Mircescu, Gh., Moga Mânzat, R., Tomescu, V. (1976), *Febra aftoasă*, Ed. Ceres Bucureşti

29. Ferris, P.N., Hutchings, H.G., Reid S., Newman, B. (2001), *Laboratory virological investigations relating to the 2001 foot-and-mouth disease outbreak in the United Kingdom*
30. Forsythe, M.A. (1998), *European Commission for the Control of FMD*, Aldershot, UK, 14-18 septembrie
31. Gerbier, G. (1999), *European Commission for the Control of FMD*, Maisons Alfort, France, 29 septembrie – 1 octombrie
32. Gürhan, S.I., Gürhan, B. (1993), *Vet. Microbiology*, 7(4), 52
33. Gürhan, S.I. (1997), *European Commission for the Control of FMD. Sess. Research Group*, Romania, Braşov, 23-26 septembrie
34. Haas, B. (1997), *Sess. of the Research Group of the Standing Technical Committee,* Braşov, Romania, 23-26 septembrie
35. Henderson, W.M. (1970), *Br. Vet. Journal*, 126
36. Henderson, W.M., Brooksby, J.B. (1948), *J. of Hyg*., 46, 394
37. Hieronymi, Fracastorii, Veroneunsis *(*1546), *De contagione et contagiosis morbis et eorum curatione,* Libri III (Manuscris, Biblioteca I. Zooprofilatia Padova).
38. Hugh, J.M.E., Wright, P.B. (1970), *J. Hyg. Comb*., 68, 253
39. Hyslop, N.St.G. (1973), *Bull. Org.Mond. Santé*, 49, 577
40. Joubert, L., Mackowiak, C. (1968), *La Fiévre Aphteuse*, vol. III, Ed. Fondation Mèrieux
41. Joubert, L., Mackowiak, C. (1968), *La Fiévre Aphteuse*, vol.I., Ed. Fondation Mèrieux
42. Joubert, L., Mackowiak, C. (1968), *La Fiévre Aphteuse spontanée*, vol.II, , Ed. Fondation Mèrieux
43. Knowles, N.J., Samuel, A.R. and col. (2000), *Sess. of the Res, Group of Standing Technical Committee*, Borovets, Bulgaria, 5-8 septembrie
44. Knowles, N.J., Davies, P.R. (2000), *Origin of recent outbreaks of FMD in North Africa, the Midle East and Europa*,Bulgaria
45. Lavy, J.A, Fraenkel-Courat, H., Owens R.A. (1994), *Virology* Chap. 2: *Picornaviridae,* Englewood cliffs, NJ Prentince Hall
46. Mackay, D., Foryth, M. (1994), *Report of the Session of the Research Group of the Standing Technical Committee*, Viena, Austria, 19-22 septembrie
47. Mackay, D.K. (1997), *Sess. Of Research Group of Standing Technical /Committee*, Braşov, Romania, 23-26 septembrie
48. Mackay, D.K. (1997), *European Commission for the Control of FMD*., *Sess. Group of the Research Group Romania*, Braşov, 23-26 septembrie
49. Moga Mânzat, R. (1989), *Curs de boli infecţioase ale animalelor – viroze,* LITO FMV Timişoara
50. Munţiu, N. (1965), *Buletin O.I.E.*, 63 (9-10), 1627
51. Munţiu, N., Dumitrescu, A., Dohotaru, V., Negruţiu, I., Bercan, A., Mircescu, C., Ştirbu, C., Tomescu, A. (1972), *Buletin O.I.E.*, 77(5-6), 771
52. Munţiu, N., Dohotaru, V., Bercan, A., Mircescu, G., Tomescu, A., Ştirbu, C. (1969), *Archiva vet*., an V, VI, fasc. 1-2
53. Munţiu, N., Dohotaru, V., Bercan, A., Tomescu, A. (1969), *Buletin O.I.E.*, 71(3-4), 249
54. Munţiu, N., Dohotaru, V., Bercan, A., Marinescu, I., Tomescu, A. (1967), *Archiva Vet.* an II, II, fasc. 2
55. Munţiu, N., Dohotaru, V., Popa, M., Bercan, A., Marinescu, I., Tomescu, A. (1964), *Buletin O.I.E.*, 61(9-10), 1301
56. Munţiu, N. (1969), *Buletin O.I.E.*, 72, 1133
57. Murphy, FA, Gibbs, E.P., Horzinek, K.M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virology,* Academic Press, Third ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
58. Neitzert, E., Beck, E. (1991), *Virology*, 184, 799
59. Reinhard, Ahl., Bernd, H., Otfried, M. (1996), *European Commission for the Control of FMD*, Israel, 2-6 septembrie
60. Remond, M. (1997), *Sess. of the Research Group of the Standing Technical Committee*, Braşov, Romania, 23-26 septembrie
61. Sellers, R.F. (1971), *The Veterinary Record*, 447
62. Sellers, R.F., Fornan, A.J. (1973), *J. Hyg. Comb.,* 71, 15
63. Sellers, R.F., Donaldson, A., Hernian, K. (1970), *J. Hyg. Comb.,*68
64. Sharma, S.N., Adlakha, S.C. (1994), *Text Book of Vet. Virology*, Vikas Publishing House PVT.LTD
65. Smitsaart, E., O'Donnell, V. (1996), *European Commission for the Control of FMD*, Israel, 2-6 septembrie
66. Sorensen, K.J., Hansen, C.M. (1996), *European Commission for the Control of FMD*, Israel, 2-6 septembrie
67. Sorensen, K.J., Madekurozwa, R.L., Dawe, P. (1992), *Vet. Microbiol*., 32, 253
68. Ştirbu, C. (1983), *Teză Doctorat*, A.S.A.S. Bucureşti
69. Thompson, G.R. (1996), *O.I.E. 64 Session Générale*, Paris, 20-24 mai
70. Van Regenmortel, M.H., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Manllofl, J., Mayo, M.A., McGeoch, D.J., Pringle, C.R., Wicknen, R.B. (2000), *Virus Taxonomy, 7th Report of ICTV*, Academic Press, CA, USA, http://life.bio2.columbia.edu/Ictv/fs_picor.htm
71. Woodbury, E.L. (1995), *Epidemiol. Infect.,* 114, 1-13
72. Yadin, H., Chair, D. Gelman, B. Smirnov. I. (1997), *European Commission for the Control of FMD. Session of the Research Group,* Braşov-Romania, 23-26 septembrie
73. *** http://www.tulane.edu/~d.m.sander/www/335 Picornaviruses.html.
74. *** http://vtpb-www.cvm.tamu.edu/vtpb/micro/descriptions-viruses/vet/picorna.html.
75. *** http://www.nupedia.comarticle/short/foot-and-mouth-disease

21.2. BOALA VEZICULOASĂ A PORCULUI (BVP)

(Marbus Vesicularis Suum – lat.; *Swine Vesicular Disease* – engl.; *Vesikuläre Schweinekrankheit* – germ.; *Maladie Vesiculeuse de Porc* – fr.*)*

C. Ştirbu

Boala veziculoasă a porcului (BVP) este o boală acută infectocontagioasă specifică porcinelor, produsă de un enterovirus, serotipul 9 (19, 22), caracterizată clinic prin febră şi erupţii veziculare pe rât, mucoasa bucală şi lingual, ongloane şi mamele.

Istoric şi răspândire geografică

BVP a fost semnalată prima oară în anul 1966 (10), la o populaţie de porcine din Lombardia (Italia). A fost iniţial confundată cu febra aftoasă, apoi prin analiza datelor epidemiologice a fost, din nou etichetată greşit, ca fiind exantem vezicular. Studiile efectuate ulterior asupra virusului au arătat însă că acesta este deosebit de virusul exantemului vezicular, noua boala semnalată fiind denumită provizoriu ca **cea de a patra boală veziculoasă a porcului** după: febra aftoasă, stomatita veziculoasă şi exantemul vezicular.

În anul 1971, BVP este semnalată şi în Hong Kong (8,11), iar în 1972 este descrisă concomitent în mai multe ţări din Europa (Anglia, Austria, Polonia, Italia, Franţa) şi este denumită **boala veziculoasă a porcului (Swine vesicular disease)** (2, 3). Între aceste limite de est (Hong Kong, Taiwan, Japonia) (13) şi de vest (Anglia), boala veziculoasă a porcului a evoluat sporadic, endemic sau epidemic în diferite ţări, mai ales din Europa (19, 20).

După 1980 mai multe ţări europene au devenit libere de boală, iar după 1990 s-au mai semnalat focare sporadice de boală în evoluţie, aceasta şi ca urmare a organizării măsurilor de profilaxie şi combatere stabilite şi recomandate de Comisia Europeană pentru Controlul Febrei Aftoase şi a Serviciului de Sănătate Animală F.A.O. (16).

Importanţă economică şi sanitară

Virusul BVP are o mare difuzibilitate în focar şi în jurul acestuia (1, 4, 5, 7). Importanţa economică este diferit apreciată de cei care au studiat boala în ţările în care acesta a evoluat. La debut, de obicei, boala evoluează acut cu dezongulări şi leziuni bucale grave ce fac dificilă hrănirea porcilor afectaţi, cu pierderi în greutate şi cu o oarecare mortalitate; în formele cu leziuni mamare scroafele nu acceptă suptul purceilor, ceea ce duce la moartea acestora prin inaniţie (3, 4, 11).

Tabloul clinic, foarte asemănător cu febra aftoasă, şi necesitatea instituirii măsurilor severe de carantină până la precizarea diagnosticului de laborator şi apoi confirmarea permanentă a diagnosticului diferenţial pe parcursul bolii, constituie un factor de importanţă economică majoră în evoluţia BVP.

Virusul BVP infectează uneori şi omul, la care produce mai ales infecţii de laborator sau la lucrătorii din ferme. Virusul BVP este strâns înrudit antigenic cu virusul *Coxackie B5* (tot un enterovirus, dar uman) dar, pe câtă vreme virusul BVP infectează omul, virusul *Coxackie* nu infectează porcul.

Etiologie

BVP este produsă de un virus din familia *Picornaviridae* genul *Enterovirus* serotipul 9 (1, 19). Este un virus de dimensiuni reduse – 28 nm, cu ARN monocatenar de sens pozitiv; are patru proteine în structura capsidei. Virusul BVP are o simetrie cubică (5:3:2) cu 20 feţe, capsida este formată din asamblarea a 60 monomeri, câte 3 monomeri pe fiecare faţă.

Masa moleculară a capsidei este în jur de $4{,}95 \times 10^6$ daltoni, la care se adaugă cea a ARN viral, realizând o masă moleculară totală (virion complet) de $7{,}45 \times 10^6$ daltoni, care se înscrie perfect în limitele de $6{,}4 - 8{,}8 \times 10^6$ daltoni ale enterovirusurilor (4, 11, 14, 15, 16, 17). Virusul BVP este rezistent la eter şi alţi solvenţi organici, la pH acid şi în general la variaţii de pH în limitele valorice de 2-10 (21). Are o constantă de sedimentare de 150 S (19, 20, 21). Se multiplică în citoplasma celulară şi, spre deosebire de virusul aftos, care se inactivează relativ uşor în prezenţa aldehidei formice în concentraţii reduse de 0,2 – 0,3‰ şi la temperatura de 25-26^{o}C, virusul BVP nu se inactivează în astfel de codiţii.

Densitatea de flotare în clorură de cesiu este de 1,34 g/cm^3.

Sunt identificate până în prezent 5 tipuri antigenice de virus BVP.

Epidemiologie

Virusul BVP afectează porcinele, foarte rar omul şi experimental şoarecii nou-născuţi (1, 6, 14, 15, 16, 17). Boala se manifestă clinic mai ales la porcii în vârstă de peste trei luni.

În general virusul BVP prezintă o infecţiozitate moderată, morbiditatea la debutul bolii putând fi foarte diferită, cu variaţii între 10-90% din efectiv (14, 15, 16, 17).

Din focarul primar virusul se răspândeşte prin contact cu porcii infectaţi, excreţiile acestora, carnea (carcase) de porc infectată, cadavrele sau resturile alimentare nesterilizate (lături) provenite de la carne sau produse din carne contaminate, în care virusul rezistă peste 180 zile (18, 21). Fecalele, care pot fi contaminate pentru perioade lungi de timp (peste 180 zile) precum şi glandele şi extractele de glande folosite în industria farmaceutică pot fi surse importante de infecţie. În salamuri uscate virusul poate rezista un an de zile, iar în intestinele conservate pentru prelucrare industrială, virusul poate rezista 2 ani (19, 21). Virusul este extrem de rezistent în mediu şi la pH acid. Din această cauză dezinfecţiile trebuie să fie temeinic executate şi repetate. Adesea virusul persistă pentru mult timp în focar, fiind vehiculat de vectori animaţi (animale nereceptive, inclusiv câini, pisici, păsări, râme, oameni ce lucrează cu animale infectate sau în apropierea acestora şi care pot fi purtători intranazal de virus) sau neanimaţi, cum sunt diversele obiecte şi harnaşamente, curenţii de aer etc. (7, 8, 12, 13, 21, 22). Un anumit rol pare să-l joace oaia, care, deşi nu dezvoltă semne clinice, produce anticorpi la contaminarea cu virus (19).

Un rol important în epidemiologia bolii este jucat de porcinele cu forme inaparente clinic, dar purtătoare şi eliminatoare de virus (9, 13, 14, 15, 16, 17).

Stresul poate să determine apariţia bolii, agravarea evoluţiei clinice şi a leziunilor, favorizând diseminarea unor cantităţi mari de virus în mediu. Sunt citate cazuri în care simpla îmbarcare şi transportul cu camionul a unor porci sănătoşi clinic dar purtători de virus BVP a constituit cauza apariţiei de vezicule specifice bolii (3, 4, 9, 13).

La pH neutru şi temperatura de +4^{o}C, virusul supravieţuieşte peste 160 zile, fără nici o pierdere de titru infectant. Condiţiile din fermele de porci sunt favorabile contaminării persistente a mediului. Virusul a fost izolat de pe suprafaţa şi din intestinul râmelor, din pământul unde deasupra au fost incinerate carcase provenind de la animale contaminate şi distruse în cadrul programelor de combatere a bolii prin stamping-out (4, 14).

Patogeneză

Virusul BVP poate pătrunde în organism atât pe cale digestivă şi respiratorie, cât şi prin pielea lezionată de la nivelul gurii, picioarelor şi a glandelor mamare. În aproape 90% din cazuri, virusul pătrunde prin tonsile, pielea capului, limbă şi intestine (4, 13, 14).

Timpul de incubaţie este diferit, în funcţie de calea de pătrundere, fiind în medie apreciat la 3-11 zile în cazul infecţiei naturale (3, 10, 11) şi 2-5 zile în cazul inoculării experimentale (2, 11, 12, 13, 14, 20).

Odată pătruns în organism, virusul se multiplică în "stratum spinosum" epitelial, la locul de pătrundere şi în limfonodurile regionale producând hipertermie moderată şi dezvoltarea de microvezicule sau vezicule primare. Faza următoare este cea de viremie şi răspândire a virusului în tot organismul, cu apariţia în continuare de vezicule secundare specifice, la locurile de elecţie (gură, burelet coronarian podal, glande mamare), dar şi în muşchiul cardiac, sistemul nervos central (producând meningoencefalită nesupurativă, necroze), în endocard şi miocard (3, 4, 11). Viremia apare la 2-4 zile după expunerea la virus şi persistă timp de 4-6 zile (18).

În diversele ţesuturi şi organe, virusul persistă minimum 10 zile, dar de cele mai multe ori o perioadă mai îndelungată (13, 19, 20, 21, 22).

Tabloul clinic

În perioada viremică animalele prezintă febră şi alterarea stării generale.

După această perioadă apar veziculele secundare, pe rât, pe mucoasa gingivală, uneori pe limbă, pe bureletul coronarian al ongloanelor principale, dar şi al celor rudimentare şi în spaţiul interdigital. Veziculele sunt la început solitare, apoi pot conflua mai ales pe rât, dar şi la ongloane.

Animalele se hrănesc şi se deplasează cu dificultate, preferând decubitul. Deplasarea este însoţită de guiţături (din cauza durerii), mersul este în pensă sau chiar în genunchi.

La scroafe, leziunile apar şi pe mameloane, iar scroafele lactante refuză purceii la supt. După 24-48 ore de la apariţie, veziculele se deschid, limfa se scurge şi în locul acestora rămân ulceraţii roşietice, care în majoritatea cazurilor se vindecă fără complicaţii, uneori în câteva zile, până la maximum 1-2 săptămâni. În formele grave de evoluţie a bolii animalele pot prezenta tulburări nervoase (dromomanie, mers în manej, convulsii) şi avorturi (19, 20). Leziunile podale pot fi întinse, cu dezongulări şi complicaţii bacteriene. În aceste cazuri convalescenţa este lungă, cicatrizarea leziunilor este întârziată, animalele slăbesc ca urmare a faptului că nu se pot hrăni, iar la purceii sugari procentul de mortalitate creşte la 15-20%.

După o evoluţie clinică cu durată medie de 7-9, zile majoritatea leziunilor se cicatrizează fără complicaţii şi animalele se vindecă. Unele animale, mai ales cele cu greutate corporală mare, pot suferi dezongulări parţiale sau totale, iar în cazul animalelor de reproducţie acestea pot fi compromise (3, 4, 11, 14, 15, 19, 20, 21, 22).

Toate animalele trecute prin boală dezvoltă o imunitate puternică şi de lungă durată (până la un an de zile). Multe animale rămân purtătoare şi eliminatoare de virus, dintre care unele pentru perioade foarte lungi de timp, ca de exemplu peste 180 zile, prin fecale (18).

Tabloul morfopatologic

Principala leziune este vezicula. Veziculele sunt localizate pe mucoasa orală şi nazală, spaţiul interdigital, bureletul coronarian, pe mamele şi mameloane, uneori pe pielea de deasupra bureletului şi chiar pe jaret. Leziunea debutează ca o mică pată, apoi aceasta se măreşte şi în final, ca urmare a desprinderii epiteliului de stratul bazal, apare vezicula proeminentă, plină de lichid limfatic. În unele cazuri lichidul vezicular se drenează prin "stratum corneum" fără formarea unei adevărate vezicule (vezicule fără lichid).

Veziculele sunt prezente mai ales în zonele tegumentare supuse unui travaliu (rât, ongloane) unde se şi rup foarte repede, lăsând în loc ulceraţii sângerânde. Uneori, veziculele sparte se contaminează cu bacterii, producându-se infecţii supurative (3, 10, 14).

La examenul histologic se constată că leziunile debutează în stratul spinos al epiteliului, unde datorită edemului intercelular şi necrozei keratinocitelor se formează vezicule. Keratinocitele devin sferice şi plutesc singure sau în conglomerate în lichidul vezicular. Stratul bazal rămâne însă intact.

În cazurile cu evoluţie clinică gravă (tulburări nervoase) se întâlnesc leziuni de meningoencefalită în: cerebel, talamus, creier şi lobii olfactivi. Necroze şi reacţie inflamatorie se întâlnesc în endo- şi miocard (2, 3, 4, 6, 12, 14, 15, 19).

Diagnostic

Clinic şi morfopatologic, diagnosticul cert de BVP este practic imposibil din cauza evoluţiei foarte asemănătoare cu celelalte boli veziculoase ale porcului: febra aftoasă, exantemul veziculos al porcului şi stomatita veziculoasă. Este şi motivul pentru care primele măsuri de combatere şi prevenire a difuzării bolii, în caz de apariţie, sunt cele din febra aftoasă.

Din punct de vedere epidemiologic, pledează pentru diagnosticul prezumtiv de BVP, constatarea că într-o localitate s-au îmbolnăvit numai porcinele.

Epidemiologic, clinic şi anatomopatologic, ***diagnosticul diferenţial*** trebuie făcut în principal faţă de (3, 4, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22):

- *febra aftoasă*, care evoluează la toate speciile de animale biongulate domestice şi sălbatice (bovine, ovine, caprine, porcine etc.), cu morbiditate mare 80-100%, cu difuzibilitate deosebit de mare în focar (adăpost, fermă, localitate) şi în afara acestuia şi cu evoluţii frecvent acute deosebit de grave la animalele foarte tinere;
- *stomatita veziculoasă*, care în afara bovinelor şi suinelor, care sunt cele mai sensibile, afectează şi ovinele, caprinele şi cabalinele;
- *exantemul veziculos al porcului (EV)*, este greu de diferenţiat clinic şi morfologic de BVP. Se are în vedere zona geografică în care au fost semnalate focarele de EV (America de Nord) şi faptul că, chiar şi acolo, ultimul focar înregistrat de EV a fost înregistrat în anul 1959.

Dificultatea diferenţierii clinice de aceste boli şi mai ales de febra aftoasă a impus şi impune precizarea cât mai rapidă a diagnosticului prin examen de laborator.

Diagnosticul prin teste de laborator se realizează, în toate ţările, utilizând metodele folosite şi în febră aftoasă şi anume: izolarea virusului în culturi de celule (renale de porc, liniile celulare PK_{15}, $IB\text{-}RS_2$) şi apoi identificarea virusului prin seroneutralizarea pe culturi de celule, RFC utilizând serul imun de iepure, care nu este anticomplementar (15, 18) imunocromatografia, contraimunoelectroforeza în gel de agar şi metoda de dozare imunoenzimatică (ELISA).

Testul imun PCR pare să fie cel mai sensibil pentru detectarea virusului din fecale (18). Varianta RT-PCR (Revers transcriptază-PCR) este utilizată cu mult succes, atât pentru detectarea de ARN viral, cât şi pentru diferenţierea acestuia de alte enterovirusuri porcine.

Prognosticul medical este, în majoritatea cazurilor, favorabil dar în cazurile cu leziuni nervoase, dezongulări şi infecţii secundare bacteriene, acesta poate deveni grav.

Tratament

Nu există un tratament specific şi, în general, nu se face nici un fel de tratament.

În cazul că nu se aplică imediat metoda stamping-out, pot fi aplicate unele măsuri cu valoare paleativă, ca: realizarea unor condiţii de igienă corespunzătoare, hrană lichidă sau semilichidă, scoaterea animalelor de pe suprafeţele dure (betoane) precum şi tratamente locale ale epiteliilor afectate, cu soluţii antiseptice şi unguente. În cazurile cu complicaţii septice foarte grave, se pot administra şi antibiotice, local şi general.

Prevenire şi combatere

Confundată, la apariţia ei din anul 1966 în Italia, cu febra aftoasă, a fost combătută prin stamping-out, fiind sacrificaţi şi arşi toţi porcii cu semne clinice, ca şi cei cohabitanţi. Astfel a putut fi lichidată boala încă în faza primului focar (15).

La reapariţia ei în 1971 în Hong Kong (4, 8) şi în 1972 în unele ţări din vestul Europei (4), când era deja cunoscută ca o entitate diferită de febra aftoasă şi de exantemul vezicular, dar foarte apropiată ca evoluţie clinică şi morfopatologică de acestea, s-a menţinut metoda stamping-out ca măsura cea mai eficientă de control a bolii, în majoritatea acestor ţări.

Comisia Europeană Pentru Controlul Febrei Aftoase, Serviciul sănătăţii animalelor din F.A.O.. şi delegaţiile ţărilor afectate şi limitrofe acestora (9 ianuarie 1973) au convenit asupra unui ghid de diagnostic diferenţial şi a unor recomandări privind controlul BVP (16). Recomandările acestei conferinţe au fost :

- "Boala va fi descrisă în limba engleză cu iniţialele SVD (Swine Vesicular Disease) pentru a nu se confunda cu alte boli veziculare şi va fi raportată statistic către O.I.E. şi F.A.O. cu ghilimelele "cauzată de un enterovirus porcin" pentru a fi înscrisă în Animal Health Year Book.

- Boala este semnalată la această dată numai în Europa şi pentru a fi eradicată se va aplica metoda stamping-out (metodă adoptată de aceste ţări şi în cazul febrei aftoase) de sacrificare a porcilor bolnavi şi a crelor cu care au venit în contact (boala s-a extins ulterior şi în Asia).

- Deoarece rolul epidemiologic posibil al altor categorii de animale (bovine, ovine) nu este bine cunoscut, se recomandă ca mişcarea acestora din fermele infectate să fie restricţionată pentru cel puţin 6 săptămâni după sacrificarea porcinelor.

- Întrucât apariţia bolii în unele ţări a fost asociată cu hrănirea porcilor cu "lături" (deşeuri alimentare nesterilizate) se recomandă sterilizarea acestora şi arderea tuturor carcaselor şi a gunoiului infectat din ferme, precum şi sterilizarea tuturor materialelor de contact.

- Ţările importatoare de porci sau carne şi preparate din carne de porc se vor asigura că exportatorii au luat toate măsurile recomandate pentru prevenirea şi combaterea bolii. Laboratoarele din ţările unde a evoluat boala vor face screening serologic pentru a determina prezenţa virusului cu infecţii inaparente ce s-ar putea întâlni în această boală.

- Se va acorda o atenţie deosebită dezinfecţiei şi dezinfectantelor folosite, mai ales pentru faptul că virusul este extrem de rezistent şi stabil în condiţii de mediu în care alte virusuri (febra aftoasă) sunt sensibile. Dezinfectantele care sunt foarte eficiente în aceste boli, ar putea să nu fie eficiente în BVP.

- Este necesară continuarea schimbului de informaţii între ţările şi laboratoarele de

cercetare-diagnostic. Se recomandă ca W.R.L. (Laboratorul de referință mondială de la Pirbright, Marea Britanie) să coordoneze cercetarea și diagnosticul în această boală" (3).

Majoritatea observațiilor științifice și practice care au stat la baza acestor recomandări, făcute la scurt timp după apariția bolii în Europa de Vest, au fost confirmate ulterior în toate țările unde boala a evoluat. Recomandările inițiale au fost eficiente și aplicarea corectă și consecventă a acestora a dus la reducerea incidenței și prevalenței bolii. În ultimii ani focarele au fost sporadice, multe țări devenind indemne de BVP. În ciuda unor programe riguroase de prevenire și combatere, nu în toate țările boala a fost eradicată. În Italia, după aplicarea timp de 7 ani a acestui tip de program există încă focare de boală. Cel mai recent focar apărut în sudul țării și extins progresiv spre centru și nord a provocat apariția altor 166 focare și uciderea a peste 10.000 animale.

Măsurile de prevenire a pătrunderii BVP pe teritoriul unei țări sunt în primul rând legate de stricta respectare a regulilor privind importul de animale și a produselor și subproduselor provenite de la porcine (numai din țările sau fermele indemne de boală), carantinarea profilactică obligatorie a animalelor vii și testarea serologică a acestora pentru detectarea de anticorpi specifici BVP, ca urmare a trecerii prin boală clinică sau inaparentă clinic (12).

Controlul clinic și serologic al efectivelor de porcine, face parte din măsurile stabilite în programele de acțiuni strategice sanitare veterinare obligatorii a multor țări (14, 19, 20, 21, 22).

BVP este o boală declarabilă, pentru combaterea căreia se instituie măsuri urgente de carantină. Este înscrisă în lista A a Oficiului Internațional al Epizootiilor.

Măsurile de combatere sunt în primul rând măsuri de prevenire a difuzării bolii în exteriorul fermei infectate, a adăpostului și zonei unde au apărut cazurile clinice. Acestea constau în :

- sacrificarea porcilor cu semne clinice și a contacților acestora, cu distrugerea prin ardere a carcaselor, sterilizarea materialelor și a gunoiului.
- limitarea circulației animalelor în fermă și interzicerea ieșirii lor în afara fermei (19, 20, 21).
- dezinfecția riguroasă a adăposturilor, obiectelor de contact și a tuturor materialelor posibil contaminate (19, 20, 21).
- distrugerea produselor de abator (piei, intestine) și sterilizarea termică (conservarea cărnurilor provenite prin tăierea animalelor înaintea diagnosticării bolii) (19, 20, 21, 22).

Măsurile de carantină se aplică și se ridică în acord cu legislația sanitară veterinară existentă în fiecare țară, armonizată cu legislația U.E. și recomandările organismelor internaționale în domeniu (O.I.E., F.A.O.).

Imunoprofilaxia specifică cu vaccin inactivat a fost aplicată în unele țări din Europa cu rezultate satisfăcătoare, majoritatea vaccinurilor utilizate conferind o protecție de cel puțin 6 luni (8, 18).

Experiența din România privind cunoaşterea, prevenirea şi combaterea BVP

Primul focar înregistrat în România a fost semnalat în martie 1971 într-o fermă mixtă de animale pe un efectiv relativ redus de porci. Boala a fost confundată inițial cu febra aftoasă și s-au luat măsuri similare unui focar de febră aftoasă. În timpul evoluției s-a constatat că boala s-a limitat doar la porcine, deşi în fermă coexistau bovine, ovine şi cabaline, iar virusul ce a determinat boala era diferit de virusul aftos, fiind probabil primul focar de BVP în Europa, apărut după episodul Italia 1966. A fost înregistrată inițial ca fiind exantemul vezicular al porcului (EV) și ulterior, în mod corect, ca boala veziculoasă a porcului (BVP).

BVP s-a extins apoi în fermele mari de creştere şi îngrăşare a porcului evoluând în mai multe zone ale țării, cu morbiditate la început de 40-50% din efectiv, cu mortalitate la purceii sugari de 10-15% și cu avorturi.

La personalul uman de îngrijire a animalelor bolnave s-au înregistrat tulburări digestive acute, ce au fost puse pe seama infecției cu virusul BVP, similare cu alte semnalări din literatura de specialitate.

Au fost realizate numeroase studii privind:

- cultivarea virusului în laborator (celulele primare de rinichi de porc și celulele liniei stabilizate IB-RS_2 au fost găsite ca substraturi la cele mai sensibile pentru cultivarea virusului BVP);

- durata şi intensitatea viremiei, răspândirea virusului în organism şi persistența acestuia în diverse organe;
- starea de purtători şi eliminatori de virus prin fecale;
- curba de inactivare a virusului de cultură cu diverşi inactivanți;
- prepararea de seruri imune pe iepure pentru diagnostic prin RFC (iepurele, deşi nu este receptiv la VBVP, reacționează la inocularea antigenului prin producere de titruri mari de anticorpi);
- influența stresului de transport asupra declanşării rapide a semnelor clinice pentru animalele contaminate;
- persistența anticorpilor postinfecțioşi în efectivele contaminate;
- utilizarea testului imunocromatigrafic şi a contraimunoelectroforezei pentru diagnostic;
- persistența şi circulația pentru mari perioade de timp a virusului în fermele contaminate;
- intensitatea şi durata imunității postvaccinale cu vaccin din virus de cultură, inactivat şi utilizând adjuvantat (18).

În majoritatea fermelor mari de creştere a porcilor din țara noastră nu s-a putut aplica metoda stamping-out la apariția bolii şi, după o evoluție acută la 30-40% din efectiv cu semne morfoclinice evidente, boala a evoluat cu semne clinice mai discrete şi, în multe cazuri, semnele clinice au fost chiar inaparente. Din când în când s-au înregistrat cazuri tipice de BVP la categoriile de tineret, după epuizarea anticorpilor maternali. Pentru asanarea bolii în aceste ferme s-au aplicat programe de imunoprofilaxie cu vaccin constituit din virus inactivat şi adjuvant uleios tip I.P., în prima fază prin vaccinarea "în covor" (tot efectivul în vârstă de peste 3 luni) şi apoi pe flux (tineretul la 3 luni şi animalele de reproducție la fiecare 6 luni). Aplicarea unui asemenea program, cu urmărirea statusului imunitar prin determinarea anticorpilor serici şi modificarea permanentă a vârstelor de vaccinare în funcție de titrul anticorpilor serici a dus la asanarea bolii din aceste ferme (18).

Bibliografie

1. Brochi, E., Grazioli, S. and col. (2002), *EUFMD Sess. Res. Group*, Sept. 2002, Turcia
2. Brown, F., Wild E. (1974), *Intervirology*, 3, 126
3. Burrows, R., Greig, A., Goodridge, D. (1973), *Res. Vet. Sci.*, 15, 141
4. Dhennin L., Dhennin, L. (1968), *Fievré aptheuse*
5. Ferris, N.P., Dawson, M. (1988), *Vet. Microbiol.,* 16, 201
6. Graves, J.H. *Nature* (Lond), 245
7. *** (2002), http://vtpb-www.cvm.tamu.edu/ vtpb/ vet-micro/descriptions-viruses/ picorna.html
8. *** http://www.vet.uga.edu/vpp/ivm/eng/vds/svd.htm
9. *** http://www.O.I.E..int/eng/maladies/ficnesA-A030.htm
10. *** http://www.apt.gia.gov.au/nealtu/3959ntmi
11. Lai, S.S., McKercher, P.D., Moore, D.M., Gillespie, J.H. (1979*), A. J. Vet. Res.*, 40, 463
12. McKercher, P.D., Graves, H.J. (1981), *Swine vesicular disease zoonose*, vol.2, Ed. J.H. Stale
13. Mowat, G.N., Parbyshire, J.H., Huntby, J.F. (1972), *Vet. Rec*., 90, 618
14. Murphy, FA, Gibbs, E.P.J., Horzinek, M.C., Studert, M.J. (1999), *Vet. Virology*, Academic Press, Third ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
15. Nardelli, L., Lodetti, E., Gualandi, G.L., Burrows, R., Goodridge, D., Brown, F. Cartwright, J. (1988), *Nature,* 219, 1275
16. *** (1973), Raport F.A.O.
17. Sellers, R.F., Hermman, K.A.J. (1974), *J. Hyg.,* (Comb) 72, 61
18. Ştirbu, C. (1983), *Teză doctorat*, A.S.A.S., Bucureşti
19. Taylor, D.J. (1989), *Pig Diseases*, Fifth edition, The Burlington Press (Cambridge) Ltd., Foxton, Cambridge
20. *** (2002), www.apt.qra.gav.au/neaitn3959
21. *** (2002), www.ore.int.eng./maladies/ticnes/ A1030 htm
22. *** http://www.vet.aga/eau/VPP

21.3. INFECȚIA CU VIRUSUL ENCEFALOMIOCARDITEI LA PORCINE

(Encephalomyocarditis Virus Infections – engl.; *Enzephalomyocarditis Virus Infektionen* – germ.*)*

C. Ştirbu

Infecția cu virusul encefalomiocarditei porcului-IVEMP (*Encephalomyocarditis virus* – EMPV) este o boală infecțioasă virală a porcinelor de toate vârstele, dar mai ales a tineretului porcin, cu mortalitate variind între 10-100%, produsă de un cardiovirus care, în afară de porc, infectează frecvent și rozătoarele, ca și multe alte specii de animale, cum sunt: maimuțele, elefanții, leii. Șoarecele și șobolanul constituie rezervorul principal de virus (1, 2, 3, 4, 5, 8).

Depresia și mersul clătinat pot fi uneori singurele semne clinice, înainte de moartea subită a animalelor afectate. Virusul poate induce, de asemenea, fătări de purcei morți sau fetuși mumifiați.

Istoric, importanță și răspândire

Virusul care produce encefalomiocardita la porc, a fost izolat pentru prima oară în 1960, dintr-un focar acut de boală la porc, în Panama. Ulterior, mai multe epidemii cu mortalitate ridicată la purcei au fost înregistrate în diferite țări ca: SUA (1960-1966), Australia (1970-1984), Noua Zeelandă (1975), Africa de Sud (1981), Cuba (1983), Brazilia (1985), Italia (1988), Canada (1989) (4, 6, 8).

În România boala nu a fost diagnosticată, până în prezent.

Evoluția acută a bolii, mortalitatea ridicată la purcei și tulburările de reproducție, asociate cu prezența virusului în efectivele de porcine, precum și reacția serologică a omului la contactul cu virusul, chiar dacă nu s-au pus în evidență leziuni cardiace, conferă importanța epidemiologică și economică a acestei boli (1, 5, 6).

Etiologie

Virusul emcefalomiocarditei porcului (VEMP) aparține genului *Cardiovirus*, fam. *Picornaviridae*. Este un virus rezistent la solvenți organici, stabil la limite largi de pH, rezistă 30 minute la 60^{o}C și se replică bine pe culturi de celule de diferite origini (porc, rozătoare, om, embrion de găină). Este un virus cu ARN monocatenar cu greutate moleculară 2,6 x 10^{6} daltoni. Este considerat un virus specific rozătoarelor, deși infectează și numeroase alte specii de vertebrate printre care și porcinele (2, 4, 8).

Epidemiologie

Șoarecii și șobolanii sunt considerați principalul rezervor de virus și sursă de infecție pentru porci, prin furajele și apa contaminate. Alte specii receptive sunt: bovinele, caii, maimuțele, elefanții, mangustele, racunii, veverițele ș.a. Epidemiologia și patologia acestei infecții a fost mai mult studiată și este mai bine cunoscută la porcine, pentru simplul motiv că prezența și evoluția bolii la această specie prezintă cea mai mare importanță economică și nu petru că ar fi mai frecventă decât la alte specii.

Deși contaminarea directă de la porcii infectați către cei sănătoşi nu este exclusă (porcii infectați elimină virusul prin fecale) aceasta nu a putut fi încă demonstrată (2, 7, 8).

Patogeneză

Calea naturală de infecție este cea orală, cu multiplicarea virusului în intestine și în mușchiul cardiac, cu viremie la 2 zile după expunere, ce durează 2-4 zile, urmată de eliminarea de virus prin fecale, timp de mai multe zile.

Cantități mari de virus au fost detectate în splină, limfonoduri și în mușchiul cardiac.

Infecția virală transplacentară este de asemenea posibilă.

Tabloul clinic

Frecvent, infecția cu VEMP la purcei evoluează în **formă supraacută**, cu moarte subită, datorită leziunilor miocardului, fără nici un fel de semne premonitorii. În scurta evoluție clinică se pot observa anorexie, paralizii, tremurături și dispnee. Mortalitatea, de obicei, este de peste 90% la purceii sugari.

Infecția la purceii înțărcați și la cei din categorii de vârstă mai mari evoluează subclinic cu mortalitate redusă chiar și la porcii adulți.

La scroafe, primele semne clinice sunt anorexia și febra, care de multe ori se încheie cu avort înregistrat în apropierea perioadei de parturiție (purcei mumifiați și fetuși nedezvoltați).

La debutul bolii, purceii mumifiați sunt mari, ulterior devenind din ce în ce mai mici, semn al

morţii acestora în faza timpurie de gestaţie (1, 3, 5, 8).

Tabloul morfopatologic.

Leziunile macroscopice în EMP, în fomele acute, pot să lipsească cu desăvârşire sau să se rezume la o epicardită hemoragică, mai mult sau mai puţin extinsă.

Atunci când sunt prezente, principalele leziuni sunt: acumulări de lichide în cavităţile pleurală, pericardică şi/sau abdominală, edem pulmonar, hepatomegalie, cordul flasc şi palid, cu focare necrotice de culoare gălbuie sau albicioasă, localizate mai des în epicardul venticolului drept, adesea extinse în profunzimea miocardului.

La animalele trecute prin boală apar zone fibrozate, cu aceleaşi localizări. Meningo-encefalita poate fi prezentă la animalele cu evoluţie subacută. Fetuşii pot fi mumifiaţi, edemaţiaţi, cu hemoragii în ţesutul subcutanat sau cu leziuni de encefalită nesupurativă, manşoane perivasculare, focare de miocardită, hemoragii miocardice cu exces de lichid în pericard.

Fetuşii infectaţi se mumifiază şi pot fi hemoragici, edematoşi sau aparent normali, uneori pot avea şi leziuni miocardice.

Histopatologic, cea mai semnificativă modificare este miocardita cu celule mononucleare în focare sau difuze, congestie, edeme şi necroze ale fibrelor miocardice sunt prezente leziuni de meningită, perivascularită şi degenerări neurale. Encefalita şi miocardita pot fi observate şi la fetuşi infectaţi (1, 3, 4).

Diagnostic

Mortalitatea ridicată la purcei înaintea înţărcării, tulburările de reproducţie şi leziunile ale muşchiului cardiac sunt manifestări ce trebuiesc considerate argumente pentru suspicionarea infecţiei cu virusul encefalomiocarditei.

Un diagnostic cert poate fi precizat însă numai prin izolarea şi identificarea virusului. Ţesutul cardiac de la fetuşi şi purceii sugari reprezintă materialul patologic preferabil pentru izolarea virusului (6, 8).

Virusul poate fi izolat prin inoculare la şoareci, pe ouă embrionate de găină sau pe culturi celulare primare de fibroblaste fetus-şoarece şi linii stabilizate (BHK-21, HeLa, Vero).

La 5-6 zile postinoculare, şoarecii şi embrionii mor, iar virusul se găseşte în cantităţi mari în carcase. În culturile de celule, după însămânţarea cu suspensie virală apare rapid efectul citopatic (citoliza celulară) şi virusul poate fi pus în evidenţă prin reacţia de imunofluorescenţă directă.

Pentru a stabili dacă într-un efectiv circulă sau nu virusul encefalomiocarditei, se poate face un screening prin teste de seroneutralizare sau/şi hemaglutinare.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut, în principal, faţă de *infecţia cu parvovirusuri*, la care frecvenţa mumifierii fetuşilor este mai mare în special la scrofiţe gestante în absenţa mortalităţii neonatale, cu *boala lui Aujeszky* şi *leptospiroză*, în care diagnosticul de laborator este simplu şi concludent. Leziunile de necroză albă în muşchiul cardiac, deşi caracteristice infecţiei cu virusul encefalomiocarditei, pot fi întâlnite şi în *hipotivaminoză* şi *hiposelenoză*, faţă de care trebuie făcut diagnostic diferenţial (3, 4, 6, 8).

Din cauza evoluţiei foarte rapide, adesea fără simptome sau leziuni caracteristice, IVEMP poate fi confundată cu *unele intoxicaţii*.

Tratament şi prevenţie

Nu există un tratament medicamentos eficace.

Aplicarea regulilor de bază de curăţenie şi igienă, evitarea stresului şi a stării de agitaţie au o influenţă pozitivă semnificativă asupra procentului de mortalitate.

Ridicarea şi distrugerea cadavrelor şi tratarea apei de băut cu clor precum şi dezinfecţia cu substanţe pe bază de clor şi iod reduc substanţial cantitatea de virus şi riscul de difuzare a bolii în focar.

Deoarece transmisibilitatea bolii de la porc la porc nu este demonstrată şi pare să nu aibă un rol important în difuzarea bolii, controlul sever al rozătoarelor în fermă şi evitarea contactului acestora cu furajele şi apa de băut pare a fi măsura de prevenire cea mai eficientă.

Se va evita introducerea de animale sănătoase provenite din efective indemne în efective unde boala a evoluat recent (sub 3 luni), chiar dacă transmiterea de la porc la porc nu este certă.

Profilaxia specifică cu vaccin inactivat a fost recent încercată, cu rezultate satisfăcătoare, dar necesită a fi confirmată în continuare (4, 6, 8).

Bibliografie

1. Christianson, W.T., Kim M.S., Joo H.S. (1990), *Vet. Rec.,* 126, 54
2. Gainer, J.H. (1967), *J.Am. Vet. Med. Assoc.,* 151, 421
3. Joo, H.S., Kim, H.S., Lemann, A.D. (1998), *Arch. Virol.,* 100, 131
4. Leman, A.D., Straw, Barbara., Mengelling W.L., D`Allaire, Sylvie., Taylor, D.J. (1992*), Disease of Swine,* 7th edition, Iowa State University Press, Ames, Iowa U.S.A.
5. Littlejohns, I.R. (1984), *Aust. Vet. J.,* 61,93
6. Sangar, D.V., Rowlands, D.J., Brown, F. (1977), *Vet. Rec.,* 100, 240
7. Sidoli, L., Barigazzi, G., Foni, E. and colab. (1988), *Proc. Ital. Soc. Swine. Pathol*., 249
8. Taylor, D.J. (1989), *Pig Diseases*, Fifth edition, The Burlington Press (Cambridge) Ltd., Foxton, Cambridge

21.4. ENCEFALOMIELITA AVIARĂ

(Avian Eencephalomyelitis, Epidemic Tremor – engl.; *Aviäre Encephalomyelitis* – germ.; *Encephalomyelite Aviaire* – fr.*)*

C. Ştirbu

Encefalomielita aviară (EA), cunoscută şi sub denumirea de **epidemic tremor**, este o boală infecţioasă contagioasă, specifică găinilor, fazanilor, prepeliţelor şi curcilor, caracterizată clinic prin ataxie, paralizie şi tremurături ale gâtului şi capului, la pui, în primele săptămâni de viaţă. La găinile adulte provoacă scăderea producţiei de ouă şi moartea embrionară a ouălor fertile. Boala face parte din lista B a O.I.E.

Istoric, răspândire geografică şi importanţă

A fost descrisă pentru prima oară în 1930 în SUA, de către **Jones** (16, 17) la puii de găină cu tremurături ale gâtului şi capului. În anii următori s-a diagnosticat în unele zone limitrofe primului focar, extinzându-se în tot ţinutul New England, fiind iniţial denumită după zona geografică în care fusese semnalată "**New England disease**" (**boala de New England**).

În următorii 20 de ani de la prima apariţie, boala a fost diagnosticată şi la fazani, curci şi prepeliţe. Aspectele epidemiologice ale bolii au fost studiate şi descrise în detaliu în 1960, de către **Calnek** (10).

Un program extins de testare serologică efectuat în SUA a relevat faptul că multe populaţii de găini aveau anticorpi faţă de virusul EA, confirmând prin aceasta existenţa şi evoluţia anterioară a encefalomielitei aviare în acele efective.

Practic, boala este astăzi răspândită în întreaga lume şi în majoritatea efectivelor de găini boala a evoluat cu semne clinice mai mult sau mai puţin evidente (12).

Importanţa bolii este dată de morbiditatea de 10-50% înregistrată într-un efectiv contaminat şi de pierderile prin mortalitate, care de asemenea se pot ridica la 15-20% din efectiv. La aceste pierderi se adaugă scăderea producţiei de ouă, dacă boala apare în perioada de ouat, precum şi pierderile la eclozionare datorate morţii embrionare în faza târzie a dezvoltării embrionului.

Etiologie

Encefalomielita aviară este produsă de un virus (VEA) încadrat provizoriu în genul *Enterovirus*, familia *Picornaviridae*. Virusul are un diametru de 22-25 nm, o constantă de sedimentare de 148 S şi o densitate în clorură de cesiu de 1,31-1,33 g/ml. Este rezistent la cloroform, tripsină, pepsină şi stabil la pH acid (10, 12, 20, 21, 26, 28).

Toate tulpinile izolate până acum s-au dovedit a fi similare serologic. Totuşi, Calnek şi col. (11) consideră existenţa a două patotipuri distincte de virus, ambele fiind enterotropice, dar unul dintre acestea este mai bine adaptat la embrioni, având şi un neurotropism ridicat. Se pare că acest patotip nu infectează puii pe cale orală decât în doze mari şi nici nu se propagă pe orizontală (1, 9, 19, 25, 26, 31).

Ambele patotipuri pot să se replice în embrioni de la efective de păsări indemne, dar patotipul cu neurotropism slab nu provoacă leziuni grave, în timp ce patotipul cu neurotropism accentuat provoacă distrofii musculare, tumefacţii şi necroze cu afectarea fibrelor musculare.

În laborator, virusul poate fi cultivat în sacul vitelin al embrionilor de pui şi într-o gamă variată de culturi celulare.

Epidemiologie şi patogeneză

Encefalomielita aviară debutează cu o infecţie enterică, produsă prin ingestia de virus,

care reprezintă poarta obişnuită de pătrundere a virusului. Virusul pătruns se replică în celulele intestinale, de unde este excretat prin fecale timp de mai multe zile, contaminând foarte rapid şi consistent mediul ambiant al fermei. Datorită rezistenței sale în mediu, virusul excretat rămâne infectant pentru perioade mari de timp. Perioada de excreție a virusului este variabilă, dar în general scurtă, fiind cuprinsă între 4 zile şi 2 săptămâni, dependent de vârsta puilor la momentul infecției (29, 32). Găinile destinate reproducției şi care trec prin faza de viremie excretă virusul timp de 3-6 săptămâni, de unde virusul difuzează în rândul puilor de o zi.

Puii infectați reprezintă sursa principală de virus pentru alți pui, transmiterea pe orizontală este rapidă şi este facilitată de mişcările de pui ce se fac la sfârşitul anumitor faze de creştere (15). Izolarea puilor infectați, fără posibilitatea unui contagiu direct al puilor sănătoşi, din alte hale, face ca boala să nu se extindă aşa rapid. În cazul creşterii la baterie, extinderea bolii se face mult mai lent (10, 29).

O altă cale de transmitere a virusului este calea verticală. Găinile producătoare de ouă pentru incubație care trec prin faza de viremie a bolii, pot elimina temporar virusul prin ouă. Proporția ouălor infectate în fiecare moment depinde de momentul infecției găinilor şi momentul recoltării ouălor pentru incubație (1, 10, 15).

Puii rezultați din ouăle infectate manifestă semne de encefalomielită chiar din primele momente după eclozionare sau în interval de câteva zile după aceasta. Puii infectați elimină virusul prin fecale şi acesta poate fi astfel transmis cu uşurință pe orizontală (1, 10, 29).

La găinile adulte, modul de transmitere a virusului este mai puțin clar, dar transmiterea pe orizontală pare să fie foarte importantă, mai ales la efectivele mari şi mixte. Deci, transmiterea pe orizontală poate fi realizată prin contact direct, prin fecale infectate cu virus, atât la găini cât şi la puii eclozionați din ouă infectate (15).

Morbiditatea în condiții naturale de infecție este variabilă, fiind cuprinsă între 30-60%, dacă puii provin din efective contaminate. Dacă majoritatea puilor provin din mame imune, morbiditatea este, obişnuit, mai mică. Mortalitatea este cuprinsă de regulă între 5-25%.

Păsările afectate, foarte rar se însănătoşesc complet, supraviețuitoarele nu mai cresc normal şi mai ales, nu mai produc ouă. Sechelele importante la supraviețuitoare sunt vederea diminuată şi cataracta (4).

Tabloul clinic

Semnele clinice dominante sunt o reflectare a lezionării sistemului nervos central şi se evidențiază în primele săptămâni după eclozionare.

Ataxia şi abaterea sunt semnele timpurii, care evoluează rapid spre prostrație şi tremurături uşoare ale capului şi gâtului, urmate de paralizie. Dificultățile de locomoție şi tremurăturile se accentuează dacă păsările sunt agitate sau stimulate să se deplaseze.

Păsările bolnave sunt adesea călcate în picioare sau ciugulite de celelalte păsări.

Semnele neurologice pot fi prezente şi la puii în vârstă de peste 6 săptămâni. Leziunile oculare, inclusiv opacitatea cristalinului şi iridociclita, pot deveni evidente la pui după mai multe săptămâni de la debutul bolii (4, 11).

În efectivele la care virusul s-a transmis prin ouă, semnele bolii pot fi observate încă de la eclozionare, sau în prima săptămână de viață. Puii grav afectați se remarcă în efectiv, între ceilalți pui, având penajul zbârlit, refuză să se mişte sau se mişcă clătinându-se, cu tendința permanentă de a se aşeza. O parte din pui manifestă tremurături ale capului şi gâtului, unii fiind complet instabili pe picioare (10, 16, 23, 29).

În efectivele de găini de reproducție infecția se manifestă prin scăderea ouatului (5-20%), care persistă pentru aproximativ 2 săptămâni. În această perioadă virusul trece transovarian în ouăle de reproducție. Ouăle din aceste efective au un procent redus de ecloziune, din cauza mortalității ridicate a embrionilor în ultimele 3 zile de incubație (10).

Tabloul morfopatologic

Adesea nu există deloc leziuni macroscopice. Uneori există zone focale albicioase în musculatura proventriculului, care au semnificație deosebită dacă sunt examinate microscopic. Aceste leziuni sunt uneori discrete, dar când acestea există, sunt patognomonice.

Leziunile histologice sunt: encefalomielita diseminată, nesupurativă, cu manşoane perivasculare larg răspândite, tumefierea şi cromatoliza neuronilor din cerebel, mezencefal şi trunchiul cerebral. Leziunile neuronale sunt însoţite de sateliozăglială şi microglioză focală. Nu sunt leziuni pe meninge şi nervii periferici. De asemenea, este prezentă hiperplazia limfoidă în rădăcinile nervilor mucoasei proventricolului, ficatului, pancreasului şi miocardului (2, 3, 22, 23).

Diagnostic

Semnele clinice tipice şi anamneza efectivului în care boala este endemică sunt adesea suficiente pentru un diagnostic prezumtiv.

Morbiditatea şi mortalitatea de 10-60% la embrioni de 7-14 zile, reducerea ecloziunii şi reducerea producţiei de ouă cu 5-20% sunt semne ce conduc către suspiciunea de encefalomielită aviară.

Confirmarea suspiciunii survenite în fermă este susţinută de prezenţa puilor cu tremurături discrete în efectiv. Diagnosticul de fermă trebuie însă confirmat prin izolarea şi identificarea virusului.

În laborator, virusul se replică pe diverse substraturi celulare de embrion de găină (renale, fibroblaste) şi în embrioni SPF de găină, iar leziunile dezvoltate sunt de atrofie a muşchilor scheletici şi moartea embrionului (5, 7).

Identificarea virusului izolat se face prin calcularea indicelui de seroprotecţie pe embrioni SPF în vârstă de 6 zile (diferenţa dintre titrul virusului exprimat în EID_{50} şi titrul virusului amestecat cu ser imun).

Stabilirea statusului imun al efectivului de păsări reproducătoare în urma expunerii naturale la virus se realizează prin testul de susceptibilitate embrionară.

Testele serologice au importanţă deosebită pentru diagnostic şi pentru monitorizarea statusului imun al efectivelor de păsări (7, 8).

La efectivele de găini ouătoare nevaccinate, prezenţa anticorpilor în ser sau în ouă, precum şi creşterea titrurilor de anticorpi specifici concomitent cu scăderea producţiei de ouă sugerează prezenţa virusului encefalomielitei în efectiv.

Diagnosticul este adesea confirmat de examenele histopatologice şi rezultatele utilizării tehnicii de imunofluorescenţă directă, pentru a evidenţia antigenul viral la puii infectaţi (30).

Testul de dozare imunoenzimatică ELISA şi testul AGID pot fi, de asemenea, folosite în identificarea virusului (14, 18, 24).

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut faţă de alte boli care induc semne de boală a SNC la tineret şi anume: *pseudopesta aviară, avitaminozele A, E, boala Marek, encefalita micotică* şi *diverse stări toxice* (15).

Tratament

Nu există tratament etiologic.

Combatere

Când boala a apărut, nu mai poate fi controlată eficient prin nici o strategie.

Izolarea din efectiv a puilor cu semne nervoase şi a găinilor ar putea contribui la reducerea într-o oarecare măsură a pierderilor cauzate de înfometare, sufocare sau călcare în picioare; la fel şi vaccinarea aplicată în focarele declarabile de boală.

În schimb, EA poate fi prevenită eficient prin vaccinarea efectivelor de reproducătoare, la vârsta de 12-15 săptămâni (6, 7, 27).

Puii proveniţi din ouă recoltate de la găini vaccinate sunt protejaţi cel puţin pentru primele 2-3 săptămâni de viaţă (perioada foarte critică). Două tipuri de vaccinuri se folosesc în lume pentru imunizarea efectivelor şi anume: un vaccin viu atenuat, cu administrare parenterală sau în apa de băut şi un vaccin inactivat, recomandat doar la păsările aflate în ciclu de producţie.

Imunitatea postvaccinală apare la 2-3 săptămâni după vaccinare şi durează aproximativ un an. Păsările imunizate transferă un nivel suficient de ridicat de anticorpi pentru a proteja progenii, în cazul expunerii faţă de un virus virulent, în primele săptămâni de viaţă (8).

Bibliografie

1. Berger, R.G. (1982), *Avian Dis.,* 26, 534
2. Bodin, G., Pellerin, J.L., Milon, A., Geral, M.F., Berthelot, X., Lautie, R. (1981), *Revue Med. Vet.,* 132, 805
3. Braune, M.O., Gentry, R.F. (1971), *Avian Dis.,* 15, 638
4. Bridges, C.H., Flowers, A.I. (1958), *J. Am. Vet. Med. Assoc.,* 132,79

5. Burke, C.N., Krauss, H., Luginbuhl, R.E. (1965), *Avian Dis.,* 9, 104
6. Butterfield, W.K. (1975), *Am. J. Vet. Res.,* 36, 557
7. Butterfield, W.K., Lunginbuhl, R.E., Helmboldt, C.F., Sumner, F.W. (1961), *Avian Dis.,* 5, 445
8. Calnek, B.W., Jehnich, H. (1959), *Avian Dis.* 3, 95
9. Calnek, B.W., Jehnich, H. (1959), *Avian Dis.,* 3, 225
10. Calnek, B.W. (1993), *Avian Encephalomyelitis.* In J.B. McFerran and M.S. McNulty (eds.). *Virus Infections of Vertebrates. 4. Virus Infections of Birds,* Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands
11. Calnek, B.W., Barnes, J.H., Beard, W.C., McDougald, L.R., Saif, Y.M. (1997), *Diseases of Poultry*, Tenth edition, Iowa State University Press, Ames, Iowa, U.S.A.
12. Calnek, B.W., Taylor, P.J. Sevoian, M. (1960), *Avian Dis.,* 4, 325
13. Feibel, F., Helmboldt, C.F. Jungherr, E.L. Carson, J.R. (1952), *Am. J. Vet. Res.*, 13, 260
14. Garrett, J.K., Davis, R.B., Ragland, W.L. (1984), *Avian Dis*., 28, 117
15. *** http://vtpb-www.cvm.tamu.edu /vtpb /vet-micro/ descriptions_virus / picorna.html
16. Jones, E.E. (1932), *Science*, 76, 331
17. Jones, E.E. (1934), *J. Exp. Med*., 59, 781
18. Malkinson, M., Weisman, Y., Stavinski, A., Davidson, I., Orgad, U., Dison, M.S. (1986),*Vet. Rec*. 119, 503
19. Miyamae T. (1977), *Am. J. Vet. Res.,* 38, 2009
20. Miyamae, T. (1981), *Avian Dis.*, 25, 1065
21. Murphy, FA, Gibbs, E.P.J., Horzinek, M.C., Studert, M.J. (1999), *Vet. Virology*, Academic Press, Third ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
22. Nicholas, R.A.J., Ream, A.J., Thornton, D.H. (1987), *Arch. Virol.,* 96, 283
23. Ohishi, K., Senda, M., Yamamoto, H., Nagai, H., Norimatsu, M., Sasaki, H. (1994), *Avian Pathol.,* 23, 49
24. Safren, D.R., Tannock, G.A., Groves, P.J. (1992), *Aust. Vet. J.,* 69, 272
25. Shafren, D.R., Tannock, G.A. (1988), *Avian Dis.,* 32, 209
26. Shafren, D.R., Tannock, G.A. (1991), *J. Gen. Virol.,* 72, 2713
27. Shafren, D.R., Tannock, G.A. (1992), *Avian Dis.,* 36, 1031
28. Tannock, G.A., Safren, D.R. (1985), *Avian Dis.,* 29, 312
29. Tannock, G.A., Safren, D.R. (1994), *Avian Pathol.,* 23, 603
30. Van der Heide, L. (1970), *Univ. Maine Tech. Bull.,* 44, 1
31. Westbury, H.A., Sinkovic, B. (1978), *Aust. Vet. J.,* 54, 68
32. Westbury, H.A., Sinkovic, B. (1978), *Aust. Vet. J.,* 54, 81

21.5. POLIOENCEFALOMIELITA PORCINĂ

(Encephalomyelitis Enzootica – lat.; *Porcine Polioencephalomyelitis, Benign Enzootic Paresis, Teschen Disease* – engl.*; Teschener Schweinelähmung* – germ.; *Maladie de Teschen* - fr.*)*

C. Ştirbu

Polioencefalomielita porcină (Boala de Teschen, Boala de Talfan, Encefalomielita porcină cu enterovirus) este o boală infecţioasă şi contagioasă, similară cu poliomielita umană produsă de enterovirusuri mai ales din serotipurile 1, 2, 3, 5 (în total 13 serotipuri) ce evoluează cu morbiditate şi mortalitate ridicată şi care se manifestă clinic prin tulburări neurologice grave (1, 2, 3, 5, 6, 7).

Istoric, răspândire geografică şi importanţă

Deşi majoritatea virusurilor din genul *Enterovirus* sunt ubicvitare şi eventualele infecţii cu acestea la animale evoluează asimptomatic, cele întâlnite la porcine au fost frecvent asociate cu simptome clinice grave cum sunt: polioencefalomielita, tulburări de reproducţie la scroafe, pneumonii şi tulburări digestive.

Primele cazuri de polioencefalomielită cu procent foarte mare de mortalitate au fost observate cu peste 70 de ani în urmă în localitatea Teschen, din Boemia (R. Cehă). Ulterior, boala s-a extins şi a evoluat sporadic mai ales în Europa Centrală, dar şi în Africa (3, 6, 7).

Formele severe de boală ce mai evoluează uneori în Europa Centrală şi în Africa, cunoscute sub denumirea de **boala de Teschen**, până în prezent nu au fost semnalate în alte teritorii, chiar şi aici fiind actualmente rareori semnalate. Forme de evoluţie clinică de gravitate mai redusă semnalate iniţial în Anglia, sunt cunoscute sub denumirea de **boala de Talfan**, de **pareza enzootică benignă**, cele descrise în Danemarca, sau **polioencefalomielită**, cele descrise în Canada, SUA şi Australia, toate produse de variante mai puţin virulente de enterovirus serotipul 1.

Etiologie

Boala este produsă de virusuri din familia *Picornaviridae*, genul *Enterovirus.*

Enterovirusurile asociate cu evoluţia bolii au fost în principal cele din serotipul 1, dar şi din serotipurile 2, 3, 5 şi altele.

Sunt virusuri mici, sferice, cu simetrie icosaedrică, fără înveliş pericapsidal, cu diametrul de 25-31 nm şi densitate de flotare în clorură de cesiu de 1,34 (4, 8).

Conţin ARN monocatenar, sunt stabile la tratamentul cu solvenţi lipidici şi destul de stabile

la căldură şi pH între valorile 2-9. Sunt, de asemenea, rezistente la multe dezinfectante, cele pe bază de clor fiind cele mai eficiente.

Datorită stabilităţii la temperaturi ridicate şi la o gamă largă de valori ale pH-ului, virusurile pot rezista în mediu timp de 4-5 luni de zile (4, 5, 8).

Enterovirusurile se cultivă uşor pe celule primare şi secundare de origine porcină şi produc efect citopatic. Unele tulpini se cultivă şi pe celule din liniile stabilizate $IBRS_2$, HeLa, SST şi BHK-21 chiar dacă sunt mai puţin permisive. Multe din aceste virusuri sunt ubicvitare şi nepatogene în populaţiile de porcine din toată lumea, dar există şi tulpini neurotrope de virus cu patogenitate ridicată.

Patogeneză

Virusul ingerat se replică în tractul gastrointestinal şi în limfonodurile asociate. Epiteliul intestinal nu este puternic modificat, dar cantităţi mari de virus sunt eliminate prin fecale, de unde poate fi izolat mai multe săptămâni la rând. La porcii infectaţi cu tulpini virulente apare viremia şi afectarea sistemului nervos central, producând semne clinice specifice în 7-10 zile postinfecţie (1, 4, 8).

Epidemiologie

Polioencefalomielita este specifică porcinelor. Forma clasică de boală, denumită şi **boala de Teschen,** a evoluat numai în Europa şi Africa (3, 7).

Forme mai puţin severe de boală, produse de virusuri slab virulente, serogrupurile 1 sau 2, 3, 5 au fost semnalate şi în alte teritorii, unde este cunoscută sub numele de **Boala de Talfan** (3, 5, 6, 8).

Calea de transmitere a bolii este calea orală, prin fecalele infectate sau indirect, prin obiecte contaminate.

Introducerea de porci indemni într-o fermă unde boala evoluează asimptomatic face să reapară cazuri clinice evidente de polioencefalomielită (3, 5).

Porcii de orice vârstă sunt susceptibili la infecţie, mai ales la serotipurile cu care nu au venit în contact anterior (3, 5).

Eliminarea virusului se face prin fecale şi urină timp de mai multe săptămâni după infecţie.

Tabloul clinic

În infecţia acută cu tulpini virulente, semnele clinice apar la 1-4 săptămâni după expunere, indiferent de vârsta animalelor. Ataxia este primul semn ce apare şi este urmat de febră, letargie şi anorexie, accese de nistagmus şi epistotonus, urmate de comă.

Parapareza şi apoi paraplegia sunt frecvente, după 3-4 zile de la debutul bolii. Această formă de boală afectează porcii neimuni, de toate vârstele, din efectivele în care boala evoluează enzootic, dar la purcei evoluează în formele cele mai severe şi poate fi fatală în răstimp de 3-4 zile.

În formele mai puţin grave predomină ataxia şi pareza, fără a evolua la paralizie.

Forme de evoluţie de intensitate medie sunt întâlnite la tineret şi purcei sugari sau recent înţărcaţi, când 50-100% din animale sunt afectate, cu semne de ataxie, diminuarea controlului mişcării picioarelor, pareze şi poziţia câinelui şezând, urmate adesea de vindecare. Vindecarea este asociată cu apariţia anticorpilor serici şi a imunităţii locale datorată prezenţei pe mucoasa intestinală a imunoglobulinei A (IgA). Anticorpii colostrali de la scroafele imunizate protejează purceii sugari, dar după 5-8 săptămâni când anticorpii dispar şi când intervine şi stresul de înţărcare, purceii devin susceptibili la îmbolnăvire (3, 4, 5, 6, 8).

Tabloul morfopatologic

Leziunile macrosopice fie că lipsesc complet, fie că există, dar sunt discrete, necaracteristice sau se datoresc complicaţiilor cu germeni bacterieni. Mai frecvent semnalate sunt leziunile congestive ale organelor interne, limfonoduri şi vase mezenterice, meninge etc.

Mai semnificative sunt leziunile microscopice de polioencefalomielită limfocitară nepurulentă, evidenţiabile mai ales după 4-8 zile de la apariţia simptomelor. Neuronii prezintă leziuni degenerative, până la necrotice şi sunt înconjuraţi de celule limfocitare de infiltraţie. Ca urmare a degenerării şi necrozelor neuronale, în substanţa cenuşie se observă mici noduli cu leziuni de neuronofagie şi infiltraţie celulară. În cerebel, se găseşte degenerarea celulelor Purkinje, cu cariopicnoză şi tigroliză parţială sau completă. În bulb, se găseşte edem, noduli inflamatori şi infiltraţii perivasculare. În măduvă se găsesc

modificări importante în coarnele inferioare, care constau din leziuni alterative ale celulelor ganglionare, până la leziuni de neuronofagie, cu proliferări gliale şi infiltraţii limfocitare perivasculare şi difuze.

Diagnostic

Aspectul clinic şi datele epidemiologice permit ca diagnosticul să fie doar prezumtiv, dar diferenţierea de alte infecţii virale neurotropice necesită izolarea şi identificarea virusului din ţesutul nervos central.

Virusul responsabil de boală poate fi izolat relativ uşor din ţesutul nervos recoltat de la animale la care semnele nervoase au debutat recent. La animalele deja cu paralizii vechi de câteva zile prezenţa virusului în ţesutul nervos central este incertă (3, 5, 8).

Izolarea virusului se poate face pe culturi de celule de origine porcină, rezultate bune înregistrându-se, de exemplu, pe celule din linia stabilizată de rinichi de porc PK_{15}.

RFC şi virusneutralizarea în culturi de celule, pentru identificarea serotipului virusului izolat sunt, de asemenea, etape importante în stabilirea diagnosticului (3, 5, 8).

Testul de dozare imunoenzimatică (ELISA) se poate utiliza, de asemenea cu bune rezultate în detectarea anticorpilor postinfecţioşi (5, 8).

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut faţă de *pesta porcină clasică* şi *africană, pseudorabie, rabie, intoxicaţia cu sare* şi *alte stări morbide cu manifestări nervoase.*

Semnele de disfuncţii locomotorii pot să fie întâlnite şi în multe neuropatii nutriţionale şi toxice.

Tratament

Un tratament specific şi eficient nu există.

Tratamentele de susţinere generală, pentru cazurile cu manifestări clinice mai puţin grave, pot reduce întru câtva mortalitatea.

Profilaxie şi combatere

Principala măsură eficientă de prevenire a apariţiei bolii este restricţia la import a porcinelor şi produselor de porc din zonele unde boala evoluează endemic.

Imunoprofilaxia specifică, utilizând vaccinuri constituite din ţesut nervos virulent de porc sau cu virus proaspăt pe culturi celulare, a fost aplicată cu succes în unele situaţii dar fără a cunoaşte o extindere importantă până acum.

În SUA sunt impuse restricţii la importul de animale din ţările în care este prezentă boala cu forme severe, iar în unele ţări din Europa animalele se carantinează şi se vaccinează cu vaccin inactivat (8).

Legislaţia veterinară din ţara noastră prevede boala de Teschen ca o boală declarabilă, supusă măsurilor de carantină de gradul I în ferma în care a apărut şi de gradul II în localitatea respectivă, cu necesitatea lichidării efectivului în anumite condiţii, prevăzute de lege.

O.I.E. a inclus encefalomielita cu enterovirus (boala de Teschen) în lista B, recomandând ţărilor membre indemne de această boală,să interzică importul sau tranzitul prin ţara lor a porcinelor sau produselor de origine porcină provenite din ţări considerate ca infectate.

Bibliografie

1. Derbyshire, J.B., Clarke, M.C., Collins A.P. (1966), *Vet. Rec.,* 79, 595
2. Junke, B.H., Morehouse, L.G., Solorzano, R.F. (1988), *Canadian J. Vet. Res.*, 52, 364
3. Taylor, D.J. (1989), *Pig Diseases,* Fifth ed., The Burlington Press (Cambridge) Ltd., Foxton, Cambridge
4. ***http://www.bvet.admin.chr/tiergesundheit/7/ausbild_beratung/tierseuchen/teschener_krankheit/merkblott.html.
5. *** (1988), *The Merck Veterinary Manual*, 8th ed., Published by Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
6. Leman, A.D., Straw, Barbara., Mangeling, W.L., D'Allaire, Sylvie., Taylor, D.J. (1992), *Swine Diseases*, 7th Ed., Iowa State Univ. Press./ Ames, Iowa U.S.A.
7. Mangelling W.L. (1988), *Viral Diseases,* (Picornaviridae, Chapter 35/530) Mangelling ed.
8. ***http://vtpb.www.cvm.tamu.edu.vtpb/vet_micro/descriptionsviruses /picorna.html.

21.6. HEPATITA VIRALĂ A RAȚELOR
(Duck Hepatitis – engl.*)*

C. Ştirbu

Istoric, răspândire, importanță

În anul 1949, în Long Island (New York) s-a semnalat o boală, similară cu ceea ce cunoaştem şi denumim astăzi **hepatita virală a raţelor (HVR)** şi care a produs, în decursul aceluiaşi an, moartea a 750.000 de boboci de raţă. Ulterior, boala a fost semnalată în majoritatea statelor SUA, dar şi în multe alte ţări din întreaga lume, fiind probabil prezentă astăzi în toate zonele mari crescătoare de raţe. În SUA, HVR rămâne una dintre cele mai importante boli ale acestei specii (1, 4, 5, 6).

Etiologie

De la început trebuie menționat că în literatura de specialitate au fost descrise, sub acelaşi nume de **hepatită virală a raţelor** sau **hepatita virală a bobocilor de raţă**, cel puțin 4 entități morbide, foarte asemănătoare, dar produse de 4 agenți etiologici diferiți:

- serotipurile 1 şi 3 ale enterovirusurilor din fam. *Picornaviridae*
- *Duck astrovirus 1* (virusul Astro 1 al raţelor) din fam. *Astroviridae*
- *Duck hepatitis B virus*, care face parte din genul *Avihepadnavirus*, fam. *Hepadnaviridae*.

Deşi prezenta descriere se bazează pe lucrurile care se referă la hepatita produsă de picornaviride, trebuie menționat că, în urma cercetărilor taxonomice mai recente, făcute cu ajutorul tehnicilor de genetică moleculară, s-a acceptat excluderea lor din fam. *Picornaviridae*, fără să fi dobândit, deocamdată, o altă poziție taxonomică stabilă.

Având în vedere că, în majoritatea focarelor de boală studiate inițial, agentul etiologic a fost recunoscut ca un enterovirus din familia *Picornaviridae* (1). Acesta a mai fost denumit şi "*virusul original*", fiind şi cel mai frecvent virus izolat din focare de hepatită la raţe. Mai este cunoscut şi sub denumirea de *tipul I*. Este un virus uşor cultivabil pe ouă embrionate de găină şi de raţă. Virusul de tip I nu este hemaglutinant şi din studiile efectuate până în prezent, s-a constatat că nu se transmite prin ou. Infecția experimentală cu acest tip de virus se face uşor prin administrare orală sau parenterală. Este rezistent la cloroform, are mare stabilitate în mediul extern şi se elimină foarte greu din incintele contaminate.

Din unele focare de boală, înregistrate în Anglia, s-a izolat şi un alt virus, numit *tipul II*, diferit serologic de tipul I, care de fapt nici nu este un picornavirus ci un astrovirus**,** care nu a putut fi cultivat în laborator şi care produce ceea ce este descris astăzi în literatură sub numele de astroviroza raţelor. Un al treilea virus, *tipul III*, implicat în etiologia hepatitei virale este tot un enterovirus dar distinct antigenic de *tipul I*, care se cultivă în embrioni de raţă, dar nu şi de găină.

Implicarea *tipului II* (astrovirus) şi *III* de virus a fost limitată până în prezent la focare în Anglia şi Long Island (SUA), din care cauză aceste virusuri sunt mai puțin studiate şi cunoscute (1, 4, 5, 6).

Cel de al patrulea virus, un *Avihepadnavirus* numit *Duck hepatitis B virus*, este un virus ADN (nu ARN, ca picornavirusurile), iar leziunile pe care le produce sunt de tip carcinomatos.

Epidemiologie

HVR este o boală contagioasă ce evoluează aproape în exclusivitate la bobocii de raţă în vârstă de până la 4 săptămâni. Transmiterea bolii, cel mai probabil, se face prin aerosoli (2).

O sensibilitate deosebită s-a constatat la bobocii de raţă din rasa chinezească.

Morbiditatea, când în etiologia bolii este implicat tipul I de virus, poate fi de 100% cu mortalitate de peste 90% (2), dar după 4-5 săptămâni de vârstă, mortalitatea este scăzută, chiar neglijabilă. În cazul evoluției bolii în care este implicat tipul II mortalitatea este în jur de 40-50% la bobocii de 6-14 zile şi mai redusă, de 25%, la 4-5 săptămâni; când la originea bolii se află virusul de tipul III întâlnit extrem de rar, mortalitatea este în jur de 30% din efectiv. Mortalitatea, în general, atinge procente mari, indiferent de tipul de virus în primele 3-4 zile de evoluție (1, 2, 3, 5, 6).

Bobocii de raţă ce supraviețuiesc bolii elimină virusul timp de până la 7-8 săptămâni de la debutul bolii. Contaminarea se realizează prin contact direct cu bobocii infectați sau cu virusul

contaminant din adăposturi (țarcuri, sol, adăposturi, hrănitori). Se pare că virusul nu este transmis pe cale verticală (prin ouă) şi nici prin vectori, deşi păsările sălbatice sunt suspectate că ar putea fi vectori de virus pe distanțe mici.

Păsările adulte se pot infecta, dar semnele clinice nu s-au evidențiat la rățuşte în vârstă de peste 7 săptămâni.

Tabloul clinic şi morfopatologic

Contaminarea se face pe cale digestivă, iar perioada de incubație este foarte scurtă, de 24-36 ore. Bobocii de rață infectați se deplasează încet, rămân în urma efectivului, la scurt timp se lipesc de sol, au ochii parțial închişi, cad în decubit lateral şi mişcă spasmodic picioarele. Cel mai adesea mor în opistotonus la interval de 1-2 ore de la apariția primelor simptome.

Procentul de mortalitate este dependent de vârstă, fiind obişnuit de peste 90% la bobocii de o săptămână, 50% la cei de 2-3 săptămâni şi foarte redus la cei de peste 4 săptămâni. Starea de imunitate de asemenea influențează mult receptivitatea. Bobocii cu imunitate pronunțată sau rățuştele cu imunitate reziduală consecutiv trecerii anterioare prin infecție nu fac, sau fac doar forme fruste de boală (6).

Evoluția semnelor clinice la infecția cu tipul II de virus este similară cu cea cauzată de virusul de tip I, boala putând evolua şi la rățuşte imunizate anterior cu tipul I. Boala determinată de tipul III, poate să evolueze, de asemenea, şi la rățuştele cu imunitate față de tipul I. Semnele clinice sunt însă mai puțin severe şi mortalitatea mai redusă (6).

Leziunile anatomice şi histologice sunt asemănătoare, indiferent de tipul de virus (picorna) ce produce boala (6).

Cadavrele de boboci sunt frecvent găsite în opistotonus, ficatul este mărit în volum cu hemoragii punctiforme sau difuze. Rinichii sunt tumefiați, cu vasele de sânge injectate, splina este mărită şi marmorată cu excepția cazurilor în care în etiologia bolii este implicat virusul de tip II când este de consistență crescută.

Histologic, sunt evidențiate necroze hepatice, hiperplazia canalului coledoc, hemoragii şi reacție inflamatorie.

Diagnostic

Diagnosticul prezumtiv, pe baza aspectelor epidemiologice şi anatomoclinice este sugerat când boala apare brusc la bobocii în vârstă de până la patru săptămâni, cu difuzare rapidă şi evoluție scurtă, cu leziuni de hepatită focală hemoragică (leziune patognomonică) şi mortalitate foarte mare.

Diagnosticul de laborator este singurul care poate confirma cu precizie diagnosticul hepatitei virale a rațelor, cu specificarea tipului infectant.

Prezența virusului poate fi evidențiată direct pe secțiuni de ficat prin anticorpi fluorescenți.

Virusul poate fi izolat relativ uşor, prin inoculare în sacul alantoidian de embrion de găină în vârstă de 8-10 zile sau embrioni de rață de 10-14 zile.

Embrionii inoculați mor în proporție de 10-60% începând cu ziua 5-6 după contaminare. Embrionii sunt nedezvoltați (piticiți), cu edeme, iar virusul poate fi identificat la aceştia prin teste de imunofluorescență sau de virusneutralizare.

În cazul implicării în etiologia bolii a tipurilor II şi III, acestea pot fi evidențiate prin microscopie electronică, pentru tipul II sau direct prin testul de imunofluorescență pe ficat infectat cu ser specific, pe embrioni de rață sau culturi de celule de embrioni de rață, pentru tipul III. Embrionii de găină nu sunt sensibili infecția cu tipul III.

Diagnosticul diferențial se face cu *astroviroza*, *pesta rațelor*, *salmoneloza* şi *aflatoxicoza*.

Tratament, profilaxie şi combatere

Tratamentul nu are valoare medicală şi nu se justifică economic.

Prevenirea bolii, mai ales în zonele în care evoluează frecvent, se face prin stricta izolare în primele 5 săptămâni de viață şi prin vaccinare. Vaccinurile folosite sunt realizate cu virusurile de tip I şi III. Vaccinarea bobocilor se poate face în primele zile de viață dacă aceştia nu posedă anticorpi maternali sau dacă anticorpii sunt la un nivel scăzut.

În zonele epidemice se recomandă vaccinarea rațelor matcă, înaintea recoltării ouălor pentru incubație (2-3 săptămâni în avans).

În cazul apariției bolii, vaccinarea de urgență a efectivelor încă sănătoase de boboci poate fi o soluție de necesitate, iar în efectivul ce

înregistrează deja boala, bobocii pot fi serumizați cu ser imun provenit de la rațe adulte din alte efective, anterior vaccinate, operațiune care, este practic dificil de realizat, dar, poate reduce mult pierderile prin mortalitate.

Se consideră că şobolanii reprezintă rezervorul natural de virus şi de aceea, controlul acestora în ferme şi în jurul fermelor este o măsură importantă de prevenire (6).

Bibliografie

1. Calnek, B.W., Barnes, J.H., Beard, W., McDougald, L.R., Saif, Y.M. (1997), *Diseases of Poultry*, Tenth edition, Iowa State University Press
2. ***http://vtpb.www.cvm.tamu.edu/vtpb/vet_micro/descriptions_viruses/ picornahtml
3. Mangelling, W.L. (1988), *Viral Diseases Picornaviridae*, Chapter 35, 530, Mangelling ed.
4. Murphy, FA, Gibbs, E.P., Horzinek, M.C., Studdert, M.J. (1999), *Veterinary Virology*, Academic Press, Third ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
5. Sharma, S.N., Adlakha, S.C. (1994), *Text Book of Vet. Virology*, Vikas Publishing House PVT. Ltd
6. *** (1998), *The Merck Veterinary Manual*, 8th ed., Published by Merck & Co., INC., Whitehouse Station, N.J., USA

21.7. HEPATITA VIRALĂ A CURCILOR
(Turkey Hepatitis – engl.*)*

C. Ştirbu

Este o boală infecțioasă virală produsă de un picornavirus (în prezent eliminat din fam. *Picornaviridae*) înrudit antigenic cu virusul de tipul I al hepatitei virale a rațelor (2).

Boala a fost descrisă pentru prima dată în 1959 în Canada şi Statele Unite.

21.8. RINITELE VIRALE ECVINE

C. Ştirbu

Infecția cu *Ecvine rhinitis A virus* (rhinovirusul ecvin 1)

Este o infecție virală a cailor, numită **rinita ecvină A**, caracterizată prin tulburări generale şi respiratorii evidente. Infecția este relativ gravă, ca viremie de durată medie, iar virusul se poate izola din fecale.

Virusul care produce infecția, deşi este denumit rhinovirus, este diferit, de exemplu, de rhinovirusurile umane, dar este foarte apropiat prin unele caracteristici fizico-chimice de virusurile aftoase din care cauză a şi fost încadrat în genul *Aphtovirus*. Datorită acestor asemănări rhinovirus I a fost încadrat în genul *Aphtovirus* (1, 3). Afecțiunea produsă de tipul 1 de rhinovirus ecvin se caracterizează prin: incubație scurtă (3-7 zile), febră, faringită, limfonodită şi rinită mucopurulentă şi tuse persistentă timp de 2-3 săptămâni. Trecerea prin boală lasă o imunitate de ungă durată.

Infecția cu *Ecvine rhinitis B virus*, (rhinovirusul ecvin 2)

Ecvine rhinitis B virus face parte din fam. *Picornaviridae*, genul *Erbovirus* şi este diferit antigenic de rhinovirusul de tip A, dar apropiat antigenic de cardiovirusuri. Produce la cai o afecțiune cu simptome respiratorii numită **rinită ecvină B**. Se aseamănă clinic cu boala produsă de tipul A. Este mai răspândită în Australia, unde 24% din cai posedă anticorpi specifici.

Bibliografie

1. Mangelling, W.L. (1988), *Viral Diseases*, (Picornaviridae Chapter 35/530), Mangelling ed.
2. Van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C. M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Manllofl, J., Mayo, M.A., McGeoch, D.J., Pringle, C.R., Wicknen, R.B. (1999), *Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Virology Division.* International Union of Microbiological Societies
3. Wutz, G., Aner, H., Nowotny, N. (1996), *J. Gen. Virol.,* 77, 1719

Cap. 22 Infecții produse de virusurile din fam. Reoviridae

I. Țogoe

Noțiuni generale privind reovirusurile şi reovirozele animalelor

*În prezent**, familia Reoviridae** cuprinde 9 genuri, în care sunt incluse virusuri ce se izolează de la mamifere, păsări, peşti, reptile, amfibieni, nevertebrate şi plante. Dintre acestea, prezintă importanță pentru patologie numai genurile: **Orthoreovirus, Orbivirus, Rotavirus, Coltivirus** şi **Aquareovirus**.*

*Denumirea familiei **Reoviridae** s-a format cu ajutorul prefixului „**reo**” (acronim derivat din inițialele cuvintelor „**r**espirator-**e**nteric-**o**rfan”), la care s-a adăugat sufixul „**viridae**”.*

*Toate virusurile încadrate în această familie sunt nude şi au genomul constituit dintr-o singură moleculă de ARN dublucatenar, divizată în mai multe segmente: 10 segmente pentru virusurile din genurile **Orthoreovirus** şi **Orbivirus**, 11 segmente la virusurile din genurile **Rotavirus** şi **Aquareovirus** şi respectiv 12 segmente la virusurile din genul **Coltivirus**. Indiferent de genul căruia aparțin, virionii au formă sferică sau aproximativ sferică şi dimensiuni mijlocii, variabile de la un gen la altul, majoritatea cuprinse între 60-80 nm. Capsida are simetrie icosaedrală, fiind constituită, la majoritatea genurilor, din două sau trei straturi suprapuse de capsomere, iar la altele dintr-un singur strat de capsomere. Suprafața externă a capsidei are aspect caracteristic, pentru toate virusurile ce aparțin unui anumit gen.*

*Majoritatea virusurilor ce aparțin familiei **Reoviridae** prezintă proiecții ce se dispun numai la colțurile icosaedrului. Reovirusurile izolate de la mamifere, păsări sau animale acvatice se pot cultiva pe diferite sisteme celulare, iar unele şi pe oul embrionat de găină. Pot fi, de asemenea, cultivate prin inoculare, mai ales intracerebrală, la şoareci de laborator sugari. Se replică în citoplasma celulelor gazdă şi determină efect citopatic.*

Majoritatea virusurilor încadrate în această familie sunt rezistente la acțiunea solvenților organici (eter, cloroform) şi la pH 3, dar orbivirusurile şi coltivirusurile sunt stabile numai la valori de pH cuprinse între 6-8.

***Genul Orthoreovirus** cuprinde virusuri larg răspândite în natură şi se pot izola frecvent de la bovine, ovine, suine, om, maimuță, liliac şi păsări, la care pot determina infecții uşoare. Infecțiile mamiferelor pot fi produse de unul din cele trei serotipuri cunoscute, dar mai frecvent de serotipul 3.*

Orthoreovirusurile păsărilor se deosebesc antigenic de cele ale mamiferelor şi aparțin la 11 serotipuri distincte. Sunt patogene pentru puii de găină (în special pentru broileri), pentru puii de curcă şi ai altor specii de păsări, la care determină mai frecvent artrite şi tenosinovite, asociate uneori cu boli respiratorii, cu enterite, cu hepatite şi cu miocardite.

***Genul Orbivirus** include virusuri ce prezintă mare importanță pentru patologia infecțioasă, care de regulă se transmit prin înțepăturile unor artropode, distribuția lor în natură fiind frecvent legată de existența unui anumit vector (țânțari, muşte, căpuşe etc.).*

Bolile pe care le produc au evoluție sezonieră, ce coincide cu prezența insectelor hematofage şi determină pierderi economice însemnate.

*În funcție de structura şi particularitățile lor antigenice, orbivirusurile au fost sistematizate în 14 serogrupe distincte, între care 5 includ virusuri patogene pentru animalele de interes economic. În serogrupe separate sunt incluse: **virusul pestei ecvine africane** cu 9 serotipuri, **virusul bolii limbii albastre** cu 25 serotipuri, **virusul bolii hemoragice epizootice a căprioarei** cu 8 serotipuri (inclusiv **virusul Ibaraki**), **virusul encefalozei ecvine** cu 7 serotipuri şi **virusul bolii Palyam** cu 6 serotipuri.*

***Rotavirusurile** au o largă răspândire în natură şi, în mod practic, ele pot afecta animalele tinere, aparținând oricărei specii. Majoritatea acestora manifestă o specificitate de gazdă.*

*Pe baza analizei genotipice şi a reacției de seroneutralizare, în cadrul genului **Rotavirus** s-au constituit 6 serogrupe majore, desemnate cu literele mari ale alfabetului latin de la A la F. Virusurile aparținând serogrupului A se izolează de la om, bovine şi alte specii; cele din serogrupul B sunt patogene pentru om; cele din serogrupul C*

şi E sunt patogene pentru porc, iar cele din serogrupul D şi F sunt patogene numai pentru păsări. Diareea cu rotavirus este una dintre cele mai importante boli diareice ale animalelor tinere, ca şi a copiilor din ţările în curs de dezvoltare.

***Genul Coltivirus** încadrează **virusul bolii căpuşii de Colorado**, care se deosebeşte parţial antigenic de varianta sa europeană – **virusul Eyach** – sau de **varianta chineză** şi **indoneziană**. Aceste virusuri determină, la om sau diferite specii de animale, mai ales sălbatice, boli ce se transmit prin anumite specii de căpuşe.*

***Genul Aquareovirus** cuprinde mai multe virusuri patogene pentru animalele acvatice, mai ales pentru diferite specii de peşti, cu consecinţe severe pentru acvacultură. Pe baza studiilor de genetică moleculară şi a studiilor imunologice, aquareovirusurile au fost sistematizate în 5 serogrupe notate cu litere mari ale alfabetului latin, de la A la E. Unele din aceste virusuri produc boli caracteristice animalelor acvatice, altele contribuie la scăderea rezistenţei organismului peştilor faţă de acţiunea altor microorganisme (bacterii, virusuri, ciuperci microscopice etc.).*

22.1. INFECŢII PRODUSE DE VIRUSURILE DIN GENUL *ORTHOREOVIRUS*

Virusurile încadrate în genul *Orthoreovirus* au fost izolate de la: bovine, ovine, suine, om, maimuţă, liliac şi de la diferite specii de păsări, la care determină infecţii ce se exprimă semne clinice uşoare sau moderate, manifestate prin diaree, tulburări respiratorii sau prin tulburări nervoase. Dintre acestea, semnificaţie clinică mai deosebită prezintă numai infecţiile şoarecilor de laborator şi ale puilor de găină sau de curcă.

22.1.1. INFECŢII PRODUSE DE ORTHOREOVIRUSURI LA MAMIFERE

Orthoreovirusurile au fost până în prezent izolate de la numeroase specii de vertebrate - bovine, ovine, suine, om, maimuţă, liliac, rozătoare şi altele.

La animalele de importanţă economică infecţiile cu orthoreovirusuri evoluează (de regulă), subclinic sau se manifestă prin tulburări respiratorii şi digestive (enterite).

La câine predomină semnele respiratorii, în timp ce la pisică boala se manifestă prin enterite la animalele adulte şi prin conjunctivită, gingivită şi rinită la animalele foarte tinere.

La cal, virusul determină tulburări şterse ale căilor respiratorii anterioare (laringite, rinite, conjunctivite şi tuse), iar la bovine, oaie, porc şi câine, pe lângă tulburările respiratorii poate produce şi diaree. La maimuţă, poate determina hepatite şi meningite.

Cel mai bine studiate sunt infecţiile cu orthoreovirusuri la şoarecele de laborator, care sunt produse în special de serotipul 3. Contaminarea se produce pe cale fecal-orală, iar infecţia este sistemică şi se manifestă prin icter, diaree, păr şi piele seboreică şi semne nervoase (ataxie). Se constată, de asemenea: hepatită, miocardită şi pancreatită.

Diagnosticul se precizează prin examen de laborator, în cadrul căruia se impune izolarea şi identificarea virusului.

Pentru identificarea virusului sau pentru evidenţierea anticorpilor specifici se pot folosi reacţia de fixare a complementului, reacţia de virusneutralizare sau reacţia de inhibare a hemaglutinării.

În culturile celulare, după replicare, virusul determină efect citopatic manifestat prin vacuole şi sincitii.

Prevenirea infecţiilor cu orthoreovirusuri la şoarecele de laborator vizează următoarele aspecte:

- împiedicarea contactului cu alte rozătoare;
- menţinerea statutului de „liberi de germeni patogeni” a întregului efectiv;
- efectuarea periodică a testelor serologice pentru depistarea precoce a infecţiilor cu orthoreovirusuri.

22.1.2. INFECŢII PRODUSE DE ORTHOREOVIRUSURI LA PĂSĂRI

Infecţiile cu reovirusuri sunt întâlnite mai frecvent la puii de găină şi curcă, dar au fost semnalate şi la raţe, gâşte, porumbei, potârnichi şi la unele specii de papagali. De regulă evoluează sistemic, uneori inaparent, alteori cu semne clinice bine exprimate. De la păsările bolnave, virusul poate fi izolat dintr-o mare varietate de ţesuturi şi organe, între care: mucoasele tractului digestiv şi respirator, miocard, rinichi, articulaţii şi tendoane.

O caracteristică importantă a acestor virusuri o reprezintă faptul că ele se transmit vertical, deoarece se pot replica în ouăle embrionate sau în culturile celulare obţinute din acestea, constituind surse potenţiale de contaminare a efectivelor de păsări, prin vaccinurile contaminate.

Istoric

Primele relatări asupra unor infecţii produse de orthoreovirusuri la păsări au fost făcute în anul 1954, când, de la puii de găină ce manifestau sindrom respirator cronic a fost izolat virusul Fahey-Crawley, a cărui încadrare în acest gen a fost făcută abia în 1957, de către **Petek**. În 1957, **Olson** izolează orthoreovirusuri de la păsări cu artrite şi tenosinovite, iar în 1969, **Deshmuth şi col**., de la păsări cu enterite. Ulterior, infecţii cu orthoreovirusuri la păsări au fost semnalate în SUA, Italia, Olanda, Argentina, Australia, Anglia, Japonia, Brazilia, Germania, Franţa, Jugoslavia, România etc.

În unele efective de găini, curci şi gâşte, infecţiile produse de orthoreovirusuri pot evolua subclinic, în timp ce în altele se exprimă clinic prin gastroenterite, sindrom de malabsorbţie, hepatite, tulburări respiratorii cronice, miocardite, tenosinovite, artrite, scădere în greutate, întârziere în dezvoltare etc. În efectivele de curci boala se poate manifesta numai prin enterită.

Dintre afecţiunile produse de orthoreovirusuri la păsări, cea mai cunoscută, sub aspect anatomoclinic, este **artrita virală (tenosinovita aviară).**

22.1.2.1. Artrita virală aviară
(Avian Viral Arthritis – engl.*)*

Este o boală infecţioasă întâlnită mai frecvent la puii de carne, caracterizată prin inflamaţii ale membranelor sinoviale şi ale tecilor tendinoase, precum şi prin infiltraţii cu heterofile ale miocardului.

Răspândire şi importanţă economică

Boala a fost semnalată pentru prima dată în SUA, în anul 1957, de către Olson, iar ulterior a fost descrisă în majoritatea ţărilor lumii.

Incidenţa, prevalenţa şi răspândirea ei este mult influenţată de intervenţia unor factori favorizanţi, între care: condiţiile precare de zooigienă, densitatea prea mare a păsărilor, infecţii concurente cu agenţi imunosupresivi (virusul bursitei infecţioase), factori nutriţionali care pot exacerba patogenitatea orthoreovirusurilor. Pierderile economice cauzate de apariţia bolii sunt importante şi se datorează scăderii în greutate, întârzierii în dezvoltare şi eventual instalării sindromului de malabsorbţie.

Etiologie

Boala este produsă de un orthoreovirus, care se diferenţiază din punct de vedere antigenic de tulpinile ce se izolează de la mamifere. Deşi până în prezent, de la păsări au fost izolate şi identificate, prin reacţia de seroneutralizare, 11 serotipuri antigenic distincte (31), artrita virală aviară este produsă mai frecvent de serotipul 1.

Tulpinile orthoreovirusurilor aviare nu se deosebesc morfologic de cele care se izolează de la mamifere. Virionii au formă sferică, simetrie icosaedrală şi capsida constituită din două straturi de capsomere suprapuse. Stratul extern al capsidei conţine 92 capsomere şi 12 spini scurţi situaţi la vârfurile icosaedrului. Genomul viral, reprezentat de o singură moleculă de ARN dublucatenar, este alcătuit din 10 segmente, inegale ca dimensiuni şi are în ansamblu o masă moleculară cuprinsă între 0,5- 2,7 x 10^6 daltoni. Virionii conţin o ARN-polimerază, ARN dependentă, care intervine în transmiterea informaţiei genetice de pe cele 10 segmente ale genomului viral la ARN_m.

În condiţii de laborator, orthoreovirusurile aviare se replică în culturi celulare de origine aviară sau în oul embrionat de găină. Pentru replicare în culturi celulare se folosesc culturi primare obţinute din embrionii de găină sau linii celulare stabilizate. În culturile celulare produc efect citopatic caracterizat prin formarea de

incluzii intracitoplasmatice şi sinciţii. Efectul citopatic nu se manifestă de obicei în culturile celulare decât după 3-5 pasaje oarbe. Când se urmăreşte replicarea în oul embrionat de găină, inocularea virusului se poate face în sacul vitelin sau pe membrana corioalantoidiană. În cazul izolării primare este recomandată inocularea intravitelină. În acest caz, moartea embrionilor se produce după 3-4 zile, iar când virusul se depune pe membrana corioalantoidiană, embrionii inoculaţi mor după 7-8 zile.

Orthoreovirusurile aviare, spre deosebire de cele izolate de la mamifere, nu produc efect hemaglutinant, dar sunt foarte rezistente la acţiunea factorilor de mediu. Rezistă la acţiunea eterului şi cloroformului, dar sunt inactivate de acţiunea alcoolului etilic 70% şi de soluţiile de iod organic (26).

Caractere epidemiologice

Artrita virală afectează puii de găină după vârsta de 4 săptămâni, până la 14-16 săptămâni. Morbiditatea este foarte ridicată (aproape 100%), în schimb mortalitatea se situează sub 2%. Cel mai probabil, calea de transmitere este cea orală, dar nu este exclusă nici transmiterea prin aerosoli.

Sursele de infecţie sunt reprezentate de puii bolnavi, care elimină cantităţi mari de virus prin fecale şi prin alte secreţii. Aceştia rămân purtători şi eliminatori de virus peste 280 de zile de la remiterea semnelor clinice. S-a demonstrat că ouăle provenite de la păsările bolnave sau de la cele purtătoare de virus joacă un rol important în transmiterea infecţiei pe cale verticală, mai ales când acestea sunt utilizate pentru prepararea vaccinurilor cu virusuri vii atenuate.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie este de câteva zile şi depinde de calea de contaminare, de vârsta păsărilor, de presiunea infecţioasă şi de patotipul virusului. În cazul infecţiei experimentale, perioada de evoluţie clinică poate fi cuprinsă între 1-11 zile. Au fost descrise 3 forme clinice de evoluţie a bolii: **acută, cronică** şi **inaparentă**.

În mod obişnuit boala se manifestă prin jenă în mers, limitarea sau evitarea deplasării, datorită inflamaţiei bilaterale a flexorului digital şi a extensorului metatarsului, urmate de tumefacţia articulaţiilor membrelor, mai ales a celor de deasupra metatarsului, cu ruperea frecventă a tendonului gastrocnemian. În cazul efectivelor întreţinute la sol, păsările bolnave se aglomerează în jurul hrănitorilor şi adăpătorilor. După o evoluţie de 2-3 săptămâni, majoritatea păsărilor afectate se vindecă.

Tabloul morfopatologic

În infecţia naturală leziunile principale se întâlnesc la nivelul membrelor şi se manifestă prin apariţia unui edem inflamator, cu exsudat purulent în jurul tendoanelor. Din cauza osteoperiartritei, diafizele metatarselor sunt îngroşate, iar articulaţiile tarsiene şi femuro-tibiale sunt deformate şi conţin un lichid galben-brun sanguinolent sau purulent, în exces.

La nivelul membranelor sinoviale se constată peteşii, iar la extremitatea distală a tibiei se observă eroziuni ale cartilajului articular ce se extind până la ţesutul osos. Tecile tendinoase sunt tumefiate, iar uneori se constată ruperea tendonului gastrocnemian.

Microscopic, leziunile principale sunt evidenţiabile la nivelul tendoanelor, articulaţiilor, membranei sinoviale şi a cordului, tipul acestora variind în funcţie de forma clinică de evoluţie a bolii.

În cazul formei acute se constată edeme ale tecilor tendinoase, hipertofia membranei sinoviale, datorată infiltrării ei cu leucocite şi datorită hiperplaziei celulelor sinoviale. În forma cronică, membranele tendinoase sunt fibrozate, iar procesele inflamatorii sunt de tip granulomatos. Indiferent de forma de evoluţie a bolii, în miocard se evidenţiază infiltraţii celulare, între care predomină heterofilele.

Diagnostic

Diagnosticul prezumtiv se pune pe baza datelor epidemiologice, şi a examenului anatomo-clinic şi se confirmă prin examen de laborator.

Se impune ***diagnosticul diferenţial*** faţă de *artritele bacteriene* produse de *Mycoplasma synoviae*, *Staphylococcus spp*., *Streptococcus spp*. etc., care de obicei nu se manifestă prin îngroşarea tecilor tendinoase ale flexorului digital şi extensorului metatarsic. Examenul bacteriologic (în cadrul căruia se folosesc tehnici adecvate, în funcţie de specia bacteriană

incriminată) permite precizarea diagnosticului de artrită bacteriană.

Confirmarea diagnosticului de artrită virală aviară prin examene de laborator vizează, după caz: izolarea şi identificarea virusului, evidenţierea antigenului viral în probe recoltate din ţesuturi cu leziuni sau evidenţierea anticorpilor specifici în serul păsărilor bolnave sau trecute prin boală.

Virusul poate fi izolat prin cultivare în oul embrionat de găină sau pe culturi celulare hepatice sau renale de pui. Pentru izolarea virusului pe oul embrionat de găină, suspensia obţinută din materialul ce conţine virus, este de regulă inoculată în sacul vitelin sau depusă pe membrana corioalantoidiană. Când materialul ce conţine virus este inoculat în sacul vitelin, embrionii mor în 3-5 zile şi prezintă hemoragii subcutanate. Dacă materialul ce conţine virus este depus pe membrana corioalantoidiană, embrionii mor după 7-8 zile de la inoculare. Cei care mor mai târziu, întârzie în dezvoltare şi prezintă zone de necroză la nivelul ficatului, splinei şi chiar pe membrana corioalntoidiană.

În culturile celulare, după replicare, virusul artritei aviare produce efect citopatic manifestat prin formarea de sinciţii, degenerescenţa celulelor şi, frecvent, prin formarea incluziilor intracitoplasmatice. Pentru aprecierea patogenităţii virusului izolat se poate utiliza bioproba pe pui de găină în vârstă de o zi, la care inocularea se face în pernița plantară.

Pentru evidenţierea rapidă a virusului din materialul patologic poate fi utilizat examenul la microscopul electronic, folosind colorarea negativă, dar, prin examen atent şi teste suplimentare, virionii trebuie diferenţiaţi de rotavirusuri, cu care se aseamănă morfologic. Imunoelecronomicroscopia este o tehnică mai sensibilă şi mai specifică, pentru evidenţierea şi identificarea reovirusului.

Pentru evidenţierea anticorpilor specifici la păsările trecute prin boală, precum şi pentru supravegherea efectivelor, se foloseşte examenul serologic. Dintre testele serologice, se poate apela la: reacţia de seroprecipitare în gel de agar, reacţia de imunofluorescenţă indirectă, reacţia de virusneutralizare sau la tehnica ELISA.

Profilaxie şi combatere

Prevenirea şi combaterea infecţiilor produse de orthoreovirusuri în efectivele de păsări este dificilă şi greu de realizat, din cauza răspândirii şi rezistenţei acestora la acţiunea factorilor de mediu. Măsurile nespecifice de prevenire implică respectarea tehnologiilor de creştere, cu aplicarea riguroasă a măsurilor de igienă şi dezinfecţie, respectarea principiului „ totul plin - totul gol”. Având în vedere transmiterea verticală a bolii prin intermediul vaccinurilor vii atenuate contaminate cu reovirusuri, se impune controlul atent al acestora, iar pentru incubaţie să se folosească numai ouă provenite din efective indemne.

Pentru prevenirea artritei virale a păsărilor sunt disponibile mai multe tipuri de vaccinuri, pe plan mondial. Utilizarea vaccinurilor inactivate nu a permis obţinerea de rezultate concludente. Rezultate mai bune au fost obţinute după utilizarea vaccinurilor vii, cu tulpini atenuate, dar şi acestea prezintă dezavantajul că oferă protecţie corespunzătoare numai faţă de serotipul omolog.

În România, pentru profilaxia specifică a tenosinovitei aviare, în unităţile în care boala a fost diagnosticată, se poate apela la vaccinarea puilor cu vaccin viu liofilizat, obţinut pe culturi de fibroblaste de embrioni de găină SPF (26, 28).

22.2. INFECŢII PRODUSE DE VIRUSURILE DIN GENUL *ORBIVIRUS*

22.2.1. PESTA ECVINĂ

(*Pestis Equorum* – lat.; *African Sickness* – engl.; *Africanische Pferdesterbe* – germ.; *Peste Equine* – fr.)

Pesta ecvină este o boală infecţioasă, necontagioasă, cu evoluţie acută sau subacută, specifică solipedelor, transmisă prin artropode, manifestată clinic prin febră şi tulburări respiratorii, iar anatomopatologic prin edeme ale ţesutului conjunctiv subcutanat, prin hemoragii ale mucoaselor, seroaselor sau ale organelor interne şi prin acumularea de lichide în cavităţi.

Istoric, răspândire, importanţă

Pentru prima dată **pesta ecvină** a fost semnalată în efectivele de cai din Africa de Sud, unde a evoluat ca epidemie gravă, după care s-a extins în ţările Africii de Est şi apoi în cele din Africa Centrală şi de Nord, provocând pagube economice enorme, ce s-au datorat în principal mortalităţii ridicate. În timpul epidemiei din 1719 din Africa de Sud, au murit peste 1700 de cai abia importaţi, iar în cadrul celei din 1854, între 40%- 95% din efectivul de cai ai zonelor în care a evoluat boala (2,3).

După 1904, boala a fost semnalată şi descrisă în Tanzania, Zambia, Rodezia de Sud, Siria, Liban, Israel şi Palestina.

Epidemii de **pestă ecvină** au apărut în nordul Africii în timpul verilor anilor 1928, 1943 si 1944, pentru ca după anul 1959 să se extindă în Afganistan, Pachistanul de Vest, India, iar în perioada 1965-1966 în Algeria,Tunisia şi Maroc, de unde a ajuns în Spania. În afară de epidemia din 1966-1967, în Spania boala a mai evoluat din 1987 până în 1990 (5, 14)

Etiologie

Agentul etiologic al pestei ecvine africane este un virus încadrat în genul *Orbivirus*, familia *Reoviridae*. Virionul are aproximativ 50-70 nm în diametru, este nud, iar capsida are simetrie icosaedrală şi este constituită din două straturi de capsomere suprapuse.

Genomul viral este reprezentat de o singură moleculă de ARN dublucatenar, cu dispoziţie lineară, divizat în 10 segmente. Fiecare segment al moleculei de ARN dublucatenar migrează electroforetic în gelul de poliacrilamidă în zone distincte, proprietate ce poate fi utilizată pentru tipizarea fiecărui izolat.

Stratul exterior al capsidei virale are un aspect difuz şi are în compoziţia lui proteinele structurale VP_2 şi VP_5, care se ataşează de proteina VP_7, dominantă în structura acestui strat, iar aceasta, la randul ei, se asociază cu proteina VP_3, prezentă mai ales spre partea internă a capsidei. În conţinutul particulei virale, în afara moleculei de ARN se întâlneşte ARN polimeraza şi alte tipuri de proteine ce intervin în procesul de transcripţie în timpul replicării virale.

Proiecţiile sunt observabile numai la particulele virale stabilizate pe preparate congelate, examinate prin crioelectrono-micrscopie (16, 22).

Virusul pestei ecvine (VPE), obţinut din suspensiile de creier al şoarecilor infectaţi prin inoculare intracerebrală aglutinează hematiile de cal, la temperatura de 37°C şi la pH 6,4 în aproximativ 2 ore. Unele serotipuri pot aglutina şi hematiile de iepure şi pe cele de pasăre.

În condiţii de laborator, propagarea virusului poate fi realizată prin inoculare intracerebrală la şoarecele sugar, sau prin inoculare intravitelină a embrionilor de găină. În prezent, pentru cultivarea virusului se folosesc diferite linii celulare, cum ar fi: linia Vero, linia BHK, linia MS (rinichi de maimuţă) etc. sau pe culturi celulare primare reprezentate de fibroblaste de embrioni de găină, celule renale de hamster, miel, cal, viţel etc. Nu toate tulpinile de VPE produc efect citopatic, în urma inoculării iniţiale pe culturile celulare. Acesta se exprimă însă după două sau mai multe pasaje successive. În aceste cazuri, efectul citopatic apare de regulă după 48-96 ore de la incularea virusului şi se manifestă prin rontunjirea celulelor, refringenţa sau picnoza nucleului, formarea de incluzii perinucleare şi desprinderea celulelor de suprafaţa recipienţilor în care s-a realizat cultivarea. În final, după replicarea virusului se produce liza celulară.

Pe baza reacţiei de fixare a complementului şi a altor tehnici serologice, s-a stabilit că virusul pestei ecvine africane posedă o stuctură antigenică distinctă şi nu prezintă înrudiri antigenice cu alte virusuri ale familiei *Reoviridae*. Toate izolatele posedă însă un antigen comun, specific de grup, dar şi antigene specifice de tip. Pe baza investigaţiilor imunologice s-au descris până în prezent 9 serotipuri antigenic distincte. S-a constatat, de asemenea, că serotipul 9 reacţioneaza încrucişat cu serotipul 6, cu care manifestă şi cea mai mare asemănare antigenică. Virusul pestei ecvine pezintă o rezistenţă variabilă faţă de acţiunea factorilor de mediu. Este stabil la valori de pH cuprinse între 6 şi 10, dar este repede inactivat de pH 3. Infectivitatea virusului rămâne nealterată pentru cel puţin 6 luni la +4°C în soluţie fiziologică la care se adaugă 10% ser sanguin. În cadavre sau sânge, rezistă minimum 2 ani. Dacă sângele care conţine virus se amestecă cu un volum egal de soluţie constituită din 50% glicerol, 0.5% oxalat şi 0.5% fenol, infectivitatea virusului se conservă mai mulţi ani la +4°C.

Virusul se inactiveză după 15 minute la 60°C, iar soluţia de formol 1/1000 îl inactivează în 48 h la 22°C. Este rezistent la acţiunea eterului, deoxicolatului şi tripsinei.

Patogeneză

În mod obişnuit VPE este inoculat în organism odată cu saliva insectelor hematofage. Pe cale sanguină sau limfatică particulele virale ajung în limfocentrii sau limfonodurile regionale unde se replică şi determină o viremie primară tranzitorie, după care se localizează şi se replică în ţesuturile şi organele bogate în ţesut reticuloendotelial, determinând viremia secundară, urmată de leziuni de vasculită la nivelul vaselor de sânge mici şi medii. Durata medie a viremiei la cal şi catâr este de 4-8 zile, dar uneori poate ajunge la 18 zile. La măgari şi zebră viremia se menţine aproximativ 4 săptămâni.

Sub acţiunea virusului pereţii capilarelor şi vaselor sanguine de dimensiuni medii devin fragili. Concomitent cu creşterea permeabilităţii se favorizează extravazarea de lichide şi eventual instalarea hemoragiilor.

În sânge, particulele virale sunt în majoritate ataşate de hematii (29, 35).

Caractere epidemiologice

În condiţii naturale cei mai receptivi la infecţia cu VPE sunt caii, la care rata mortalităţii poate să ajugă la 99%, în timp ce catârul, bardoul şi măgarul sunt mai puţin receptivi. La catâr, rata mortalităţii ajunge la 50-70%. Măgarii din zonele Africii în care boala evoluează endemic, sunt foarte rezistenţi şi, de regulă, fac infecţii subclinice, în timp ce măgarii din ţările Asiei şi Europei manifestă o receptivitate moderată, iar pierderile prin mortalitate nu depăşesc 10%. Receptivitatea câinelui la acţiunea virusului pestei ecvine este cunoscută încă din 1907. De regulă, la această specie boala apare în urma consumului de carne infectată, dar se poate datora şi înţepăturilor insectelor hematofage. În focarele apărute, rata mortalităţii este de aproximativ 30%.

Caprele de Angora par a fi susceptibile la infecţie, iar elefantul şi zebra sunt considerate rezevoare de virus, deoarece, în afară de reacţii febrile moderate nu prezintă alte simptome, dar în organismul lor virusul persistă perioade de timp mai îndelungate decât în organismul calului.

Sunt mai receptive la infecţia cu virusul pestei ecvine cabalinele nou achiziţionate şi animalele tinere.

Pesta ecvină are un pronunţat caracter sezonier, incidenţa îmbolnăvirilor fiind mai mare în anotimpul călduros, bogat în precipitaţii, când se crează condiţii favorabile pentru înmulţirea insectelor hematofage, iar boala evoluează sub formă epidemică. Cazurile de îmbolnăvire sunt minime în perioadele secetoase şi în sezonul rece.

Sursele principale de infecţie sunt reprezentate de animalele bolnave, la care virusul se găseşte în cantitate apreciabilă în sânge şi în ţesuturile bogat vascularizate, precum şi de animalele trecute prin boală, în organismul cărora virusul persistă 50 până la 90 de zile. În condiţii naturale transmiterea virusului de la un animal bolnav la unul sănătos se realizează prin intermediul insectelor hematofage aparţinând genurilor: *Culicoides, Stomoxis, Tabanus* etc. În condiţii experimentale, boala poate fi transmisă şi prin injecţii cu sânge contaminat sau cu suspensii de organe.

Tabloul clinic

In infecţia naturală perioada de incubaţie poate varia în functie de gradul de patogenitate al virusului şi de cantitatea de virus inoculată animalului prin înţepăturile insectelor hematofage şi se corelează de regulă cu forma clinică sub care se manifestă boala.

Pesta ecvină africană poate evlua clinic sub una din urmatoarele forme: **forma pulmonară (acută), forma cardiacă (subacută)** şi **forma mixtă** (5, 14, 16).

Forma pulmonară sau **acută** se întâlneşte cel mai frecvent la caii nevaccinaţi sau atunci când boala apare pentru prima dată într-un efectiv, iar virusul infectant este foarte patogen. Perioada de incubaţie este de 3-5 zile. În această formă clinică de evoluţie rata mortalităţii depăşeşte 90%. Boala debutează prin hipertermie (40-42°C), abatere, urmate de apariţia unei conjunctivite nepurulente, cu epiforă şi fotofobie. Animalele manifestă respiraţie accelerată, dispnee însoţită de tuse puternică, spasmodică, dureroasă. Din cauza insuficienţei respiratorii animalele bolnave au nările dilatate, capul întins în prelungirea gâtului, picioarele sunt îndepărtate (campate), iar mucoasele aparente devin cianotice. Frecvent, către sfârşitul bolii, din orificiile nazale se scurge un lichid, iniţial seros, apoi spumos.

La ascultaţia pulmonului, iniţial se percepe murmur vezicular înăsprit, apoi raluri crepitante, iar la percuţie se percep zone de matitate. În marea majoritate a cazurilor, concomitent cu tulburările respiratorii, se produc şi tulburări cardio-vasculare manifestate prin puls accelerat (60-80 pulsaţii/minut), cord pocnitor, transpiraţii. Vindecările spontane sunt foarte rare.

Forma cardiacă sau **subacută** apare de regulă la animalele din speciile mai puţin receptive sau atunci când virusul infectant are o patogenitate mai scăzută. Frecvent, această formă de boală se întâlneşte la caii vaccinaţi, care nu sunt imunizaţi faţă de toate cele 9 serotipuri ale virusului, sau la măgari. Perioada de incubaţie este de aproximativ 7-14 zile. În această formă de evoluţie, comparativ cu forma pulmonară, semnele clinice sunt mai şterse, perioada febrilă este cuprinsă între 3 şi 8 zile. Spre sfârşitul perioadei febrile, în fosele temporale se produc edeme caracteristice, care deformează regiunea supraorbitală. Frecvent, edemul se extinde la pleoape, buze, limbă, regiunea laringiană. Edemul subcutanat se poate extinde şi în regiunea cervicală şi sternoabdominală, până la baza membrelor anterioare. Moartea animalelor este precedată de răcirea urechilor, dispnee, agitaţie, transpiraţii reci, sindrom de colici. În această formă jetajul este absent. Rata mortalităţii este de aproximativ 50%, moartea survenind după 4-8 zile de la remiterea febrei.

Forma mixtă. Se întâlneşte mai rar, numai la unele animale şi de regulă evoluţia bolii este foarte rapidă. Perioada de incubaţie variază de la 5 la 7 zile. Clinic, se manifestă atât prin tulburări respiratorii, cât şi prin tulburări cardiace. Cel mai frecvent boala debutează prin tulburări respiratorii, urmate la scurt timp de cele cardiace, dar există şi situaţii în care acestea se instalează concomitent. Perioada febrilă este de 1-5 zile, iar rata mortalităţii poate depăşi 80%. Această formă de evoluţie se constată de regulă la măgari.

Tabloul morfopatologic

În pesta ecvină africană tabloul lezional variază în limite foarte largi, depinzând de forma de evoluţie a bolii, dar mai ales de specia din care face parte animalul bolnav.

În forma pulmonară sau acută examenul necropsic evidenţiază prezenţa unui exsudat mucos, uneori spumos sau fibrinos la nivelul cavităţilor nazale, a faringelui, traheei şi bronhiilor. În cavitatea toracică, la nivelul cavităţilor pleurale şi frecvent în cavitatea pericardică, se constată acumularea unor cantităţi mari de lichid (hidrotorax şi hidropericard), iar pulmonul este mult mărit în volum, boselat, lipsit de elasticitate, cu infiltraţii interstiţiale şi emfizem. Limfocentrii şi limfonodurile toracice şi abdominale sunt mărite în volum, iar pe mucoasa intestinului subţire şi a colonului, precum şi în pericard, se constată peteşii sau hemoragii. Zona fundică a stomacului este frecvent hiperemiată, iar cortexul renal este congestionat.

În forma subacută sau cardiacă, se observă, de obicei, edemul capului (în special al foselor supraorbitale) şi al pleoapelor, gâtului şi umerilor, iar la necropsie se constată infiltraţii galbene, gelatinoase la nivelul ţesutului conjunctiv subcutanat, intermuscular şi al aponevrozelor. În sacul pericardic se constată prezenţa unei mari cantităţi de lichid (uneori peste 2 litri). Miocardul este degenerat, iar pe miocard, de-a lungul vaselor coronare şi la nivelul valvelor tricuspide şi bicuspide, sunt prezente peteşii sau sufuziuni. De asemenea, pot fi observate hemoragii pe intestinul gros şi edeme ale stomacului, în special a regiunii pilorice.

Diagnostic

Pesta ecvină, exceptând teritoriul Africii, este considerată o boală exotică, în care uneori diagnosticul este greu de precizat.

Diagnosticul clinic în forma acută (pulmonară) şi în forma subacută (cardiacă), poate fi stabilit pe baza evoluţiei febrile şi a tulburărilor respiratorii, cu jetaj abundent, la care se asociază edemul foselor supraorbitale.

La necropsie se constată acumularea în exces a lichidelor în cavitatea pleurală şi pericardică, cu prezenţa la nivelul pulmonului a edemelor interstiţiale, alveolare şi subpleurale, elemente suficiente pentru a diagnostica pesta ecvină în zonele endemice, din Africa.

La acestea se adaugă, ca indicii preţioase, evoluţia sezonieră (sezoanele calde şi umede, în care sunt prezente în număr mare insecte hematofage) şi rata ridicată a mortalităţii

(aproximativ 90% în forma acută şi peste 50% în forma subacută).

Diagnosticul diferenţial se impune faţă de: *anemia infecţioasă a calului, gripa ecvină, arterita ecvină, babesioza, purpura hemoragică.*

Pentru confirmarea diagnosticului de pestă ecvină se impune examenul de laborator, care urmăreşte izolarea şi identificarea virusului. La animalele vii, virusul se izolează cel mai frecvent din probe de sânge recoltate în perioada febrilă, iar în cazul cadavrelor se utilizează suspensii obţinute din ţesuturile bogat vascularizate (splină, limfonoduri).

Pentru izolarea virusului din sânge se recoltează aseptic sânge pe anticoagulant (heparină, EDTA) sau în baloane cu perle de sticlă, pentru defibrinare. Eritrocitele obţinute sunt spălate prin centrifugare cu soluţie fiziologică, în vederea îndepărtării anticorpilor specifici eventual prezenţi, şi apoi sunt depuse într-un volum egal de soluţie Edington, constituită din glicerol 50%, fenol 0,5% şi oxalat 0,5%. Amestecul obţinut se poate folosi imediat sau poate fi conservat la 4°C, mai mult de un an. Izolarea lui se face fie prin inoculare intracraniană a amestecului la şoareci în vârstă de 2-6 zile, fie prin însămânţare în diferite tipuri de sisteme celulare (linia VERO, linia BHK21 sau celule renale de maimuţă).

Când în proba inoculată există virusul pestei ecvine, şoarecii mor după aproximativ 2-7 zile postinoculare, iar în culturile celulare apare, după 2-5 zile, efectul citopatic manifestat prin rotunjirea celulelor şi desprinderea lor de suprafaţa recipienţilor în care au fost cultivate. Efectul citopatic apare constant numai după al 2-lea pasaj.

O probă se consideră negativă pentru virusul pestei ecvine dacă nici după al treilea pasaj şoarecii nu manifestă simptomele bolii, iar în culturile celulare nu apare efectul citopatic.

Prezenţa virusului în culturile celulare sau în secţiunile histologice efectuate din creierul şoarecilor poate fi confirmată prin teste serologice, cum ar fi: IF directă, ELISA de captură şi RFC.

Pentru identificarea virusului se folosesc: RFC, ELISA sau testul ID în gel de agar, iar pentru stabilirea serotipului, reacţia de seroneutralizare, testul de neutralizare a reducerii plajelor şi chiar reacţia IHA.

În organismul animalelor, anticorpii specifici se depistează după 10-14 zile de la infectate şi ating un nivel maxim după 21-30 de zile. Pentru supravegherea imunologică a efectivelor contaminante este necesară evidenţierea anticorpilor în dinamică, pe perechi de seruri, recoltate la interval de minimum 2 săptămâni.

La fiecare probă pozitivă diagnosticul serologic trebuie confirmat prin cel puţin alte două metode adiţionale.

Prognostic

În pesta ecvină africană prognosticul este grav din cauza evoluţiei epidemice a bolii, a procentului mare de mortalitate şi a lipsei unui tratament eficace.

Profilaxie şi combatere

Prevenirea introducerii bolii în ţările indemne se realizează prin măsuri severe de control al ecvideelor ce se importă şi al vectorilor implicaţi în transmiterea a bolii.

În anul 1987 pesta ecvină a fost introdusă în Spania prin importul de zebre din Namibia, iar ulterior s-a demonstrat că 48% dintre acestea posedau anticorpi specifici contra virusului pestei ecvine. Foarte probabil, odată cu importul zebrelor, prin intermediul vehiculelor utilizate, au fost introduse în ţară şi insecte din genul *Culicoides*, purtătoare ale virusului pestei ecvine.

Pentru aceste considerente, ecvideele importate din ţări în care boala a fost diagnosticată este necesar să fie menţinute în carantină profilactică 60 de zile, protejate de contactul cu insectele hematofage. În timpul carantinei profilactice, realizarea examenului serologic specific prin unul din testele mentionate la diagnostic, poate conduce la descoperirea animalelor contaminate. O atenţie deosebită trebuie acordată menţionării exprese în certificatul sanitar veterinar a indemnităţii efectivelor de origine privind pesta ecvină africană şi a datelor referitoare la controlul pentru pestă ecvină în ţara de origine, înainte de îmbarcare.

Combaterea insectelor vector, aplicarea corecta şi cu regularitate a măsurilor de dezinsecţie, decontaminare şi deratizare în

adăposturile animalelor şi evitarea expunerii cailor la atacul insectelor hematofage (menţinerea în stabulaţie liberă şi păşunatul numai pe timp de noapte), contribuie la păstrarea indemnităţii efectivelor de ecvidee faţă de pesta ecvină.

Este dificil de stabilit cu exactitate care este valoarea reală a măsurilor de profilaxie generală întreprinse (carantina profilactică, distrugerea regulată a insectelor hematofage etc.) în efectivele de cai din ţările în care boala evoluează endemic, motiv pentru care în aceste situaţii se impun măsuri de imunoprofilaxie specifică.

Pentru profilaxia specifică se folosesc vaccinuri vii atenuate sau vaccinuri inactivate, monovalente sau polivalente. Vaccinurile vii atenuate pot fi obţinute prin cultivarea virusului pe culturi celulare, pe oul embrionat de găină sau pot fi reprezentate de ţesutul nervos al şoarecilor inoculaţi intracranian cu virus.

În Africa de Sud vaccinurile atenuate se folosesc cu bune rezultate încă din anul 1933. Vaccinul polivalent conţine toate cele 9 serotipuri ale virusului pestei ecvine, dar prezintă unele dezavantaje şi anume: poate provoca, la unele animale, tulburări neurologice (din cauza suspensiei de creier existentă în compoziţia lor), iar după 7-14 zile de la prima inoculare, animalele vaccinate pot prezenta un sindrom febril. Protecţia se instalează după trei săptămâni de la prima inoculare şi durează aproximativ 1 an. Mânjii proveniţi din iepele imune sunt rezistenţi la acţiunea patogenă a virusului cel puţin primele 8 luni de viaţă. Vaccinurile vii atenuate se obţin prin pasaje pe creier de şoarece (tulpina neurotropă) sau pe culturi celulare (tulpina viscerotropă).

Sunt disponibile şi vaccinuri monovalente inctivate, dar acestea prezintă dezavantajul că induc imunitate numai faţă de serotipul existent în vaccin.

Animalele care supravieţuiesc infecţiei cu unul din serotipurile virusului pestei ecvine rămân susceptibile la infecţia cu celelalte serotipuri.

Combatere. Pesta ecvină africană este o boală declarabilă şi supusă măsurilor de carantină de gradul I. România este indemnă de pestă ecvină, iar în cazul apariţiei ei, legislaţia prevede ca principală măsură de combatere uciderea animalelor bolnave, a celor suspectate de îmbolnăvire sau de contaminare şi dezinfecţia riguroasă a adăposturilor.

În focarele de boală, din ţările în care boala este declarată mai demult, se aplică următorele măsuri:

- animalele bolnave se izolează şi se tratează simptomatic, iar cele clinic sănătoase se vaccinează de necesitate;
- folosirea vaccinului trebuie asociată cu instituirea unor măsuri severe de decontaminare, de combatere a insectelor hematofage şi evitare a expunerii animalelor la atacul insectelor vectori, precum şi evitarea contactului cu ecvideele sălbatice.

22.2.2. ENCEFALOZA ECVINĂ

Este o boală a calului produsă de un orbivirus, cu evoluţie supraacută, care se manifestă clinic prin encefalită şi eventual avort la iepele gestante.

Boala a fost semnalată în anul 1967, când a evoluat sub formă de cazuri sporadice, în efectivele de cabaline din diferite zone ale Africii de Sud. Clinic, boala se manifestă prin hiperexcitabilitate care alternează cu stări de depresie, însoţite uneori de diaree. La necropsie au fost depistate congestii venoase generalizate, edem cerebral, degenerarea grasă a ficatului şi enterită. Orbivirusul răspunzător de producerea bolii a fost izolat din majoritatea organelor intens vascularizate, precum şi din sângele animalelor bolnave. Prin reacţii de seroneutralizare s-a stabilit că virusul encefalozei ecvine prezintă 7 tipuri serologice distincte, iar în serul sanguin al cailor din efectivele contaminate au fost depistaţi anticorpi specifici, cu o incidenţă crescută, faţă de fiecare din cele 7 serotipuri.

Există puţine date în literatură referitoare la distribuţia geografică a infecţiei provocate de acest virus, precum şi despre importanţa lui pentru patologia veterinară.

22.2.3. BOALA LIMBII ALBASTRE

(Bluetongue – engl.; *Blauzungenkrankheit* – germ.; *Fiévre Catarrhale* – fr.*)*

Boala limbii albastre (BLA), descrisă şi sub numele de **febră catarală epidemică**, este o boală infecţioasă, necontagioasă, caracteristică ovinelor, la care evoluează de regulă acut. Ocazional, poate afecta bovinele şi unele rumegătoare sălbatice. Este produsă de un orbivirus care se transmite prin artropode. Clinic se manifestă prin febră, stomatită catarală, rinită şi enterită, precum şi prin şchiopătură, ce se datorează inflamaţiei laminei senzitive şi bureletului coroanei de la nivelul membrelor.

Istoric

Pentru prima oară, boala limbii albastre (BLA) a apărut şi a fost semnalată la efectivele de ovine din Africa de Sud, unde a produs mari pierderi prin mortalitate, mai ales la oile din rasa Merinos (26). După 1940, BLA a fost semnalată în Cipru (**Gambles**, 1949), în Turcia (**Aral**, 1949), în Israel (**Komorov şi col**., 1951), în S.U.A (**Hardy şi col**., 1952), apoi, între 1956-1957, a produs epidemii majore în Portugalia şi Spania. De asemenea, a mai fost descrisă în Pakistan şi în Australia. În prezent, evoluează în majoritatea ţărilor din zona tropicală şi subtropicală (23).

Primele studii privind epidemiologia, manifestările anatomoclinice şi de imunoprofilaxie au fost realizate de **Spreulle**, în anul 1905, iar izolarea şi cultivarea virusului, în scopul preparării unui vaccin inactivat, a fost realizată de **Theiller**, în anul 1906 (26).

Răspândire geografică şi importanţă economică

Boala limbii albastre, ca şi alte infecţii produse de arbovirusuri, se întâlneşte în mod obişnuit şi evoluează în zonele geografice încadrate între 35-40° latitudine, fiind descrisă în Africa, America, Australia şi Orientul Mijlociu. În continentele african, american, australian şi asiatic, există zone în care boala evoluează endemic, cu anumite teritorii libere de infecţie. Distribuţia şi prevalenţa infecţiei în regiunile de pe aceste continente sunt influenţate de climă, de altitudine, de prezenţa mamiferelor susceptibile precum şi de răspândirea şi activitatea vectorilor (23, 27).

În unele ţări, cum ar fi Australia, Brazilia, Japonia, Canada şi Indiile de Vest, BLA a fost depistată serologic la un număr însemnat de animale, fără ca acestea să fi exprimat semnele clinice caracteristice.

Pierderile economice sunt datorate, pe de o parte, ratei ridicate a mortalităţii, iar pe de altă parte, scăderii în greutate a animalelor bolnave şi avorturilor ce se constată la oile gestante. În afară de deprecierea stării generale, convalescenţa este îndelungată, mai ales la miei. Se produc, de asemenea, alterări ale calităţii lânii însoţite de scăderea producţiei de lână. Evoluţia severă a acestei boli în cadrul episoadelor care au apărut în Cipru şi Peninsula Iberică, în anii 1940-1950, au făcut ca în prezent boala limbii albastre să fie încadrată în lista A a OIE (40).

Etiologie

Boala limbii albastre este produsă de un virus ce face parte din genul *Orbivirus* al familiei *Reoviridae*. Examinate la microscopul electronic, particulele virale au formă sferică, şi un diametru cuprins între 60-80 nm (12). Învelişul viral este constituit numai din capsidă, iar aceasta prezintă simetrie icosaedrală şi este structurată difuz pe 3 straturi. În compoziţia chimică a capsidei au fost identificate 4 tipuri de proteine structurale notate VP_2, VP_3, VP_5 şi VP_7. Proteinele VP_2 şi VP_5 sunt prezente în stratul extern al capsidei, proteina VP_7, care este cea mai importantă sub aspect cantitativ, se găseşte în stratul mijlociu al capsidei, iar proteina VP_3 în stratul intern (37). Cu ajutorul proteinei VP_7, se face încadrarea izolatelor de virus într-o anumită grupă serologică, iar pe baza proteinei VP_2 se determină tipul de virus dintr-o serogrupă. Proteina VP_5 este implicată în adsorbţia şi pătrunderea particulelor virale în celula gazdă. Stratul extern al capsidei este constituit din 32 capsomere (28).

Genomul virusului BLA este reprezentat de o moleculă de ARN dublucatenar, cu dispunere lineară, divizată în 10 segmente. Cele 10 segmente ale genomului, prin electroforeză în gel de poliacrilamidă, în funcţie de masa lor moleculară, migrează în zone distincte, proprietate ce serveşte la identificarea izolatelor (10, 23).

Până în prezent, în cadrul virusului bolii limbii albastre au fost identificate 25 de serotipuri antigenic distincte. Atât între serotipuri, cât şi între tulpinile aceluiaşi serotip, au fost constatate mari diferenţe de patogenitate (7, 24). Marea variabilitate genetică dintre serotipuri şi dintre tulpinile aceluiaşi serotip poate fi datorată mutagenezei sau rearanjării genelor de la nivelul celor 10 segmente ale moleculei de ARN în cursul procesului de replicare a virusului, mai ales atunci când animalele infectate sau purtătoare şi insectele vector sunt contaminate cu două sau mai multe tulpini de virus al bolii limbii albastre (23).

Separarea şi repartizarea geografică a serotipurilor aparţinând aceluiaşi virus, a determinat apariţia a 3 grupări majore de serotipuri repartizate în America de Nord, Australia şi Africa, fiind posibilă şi a patra grupare în zona Caraibelor. Pe baza antigenelor prezente în compoziţia lor chimică există înrudiri antigenice între diferitele serotipuri, dar în condiţii naturale, fiecare tip serologic conferă animalelor protecţie numai faţă de tipul de virus omolog. Virusul BLA este înrudit antigenic şi cu unele serotipuri ale virusului bolii hemoragice epizootice a căprioarelor.

În condiţii de laborator, virusul se poate cultiva pe diferite tipuri de culturi celulare: BHK21 (celule renale de hamster tânăr); L_{929} (fibroblaste de şoarece); Vero; Cv_{6136} (celule obţinute din glandele salivare ale insectei *Culicoides variipennis*) sau pe culturi celulare endoteliale provenite de la bovine. Uneori izolarea virusului în culturi celulare nu reuşeşte decât după mai multe pasaje succesive (24). Cea mai sensibilă metodă de izolare a virusului BLA constă în inocularea lui, pe cale intravasculară, în embrionul de găină sau la oile care anterior inoculării nu au venit în contact cu virusul. De asemenea, virusul poate fi cultivat, după inoculare intracerebrală, la şoareci şi hamsteri sugari.

Virusul BLA este rezistent la procesele de putrefacţie şi la solvenţii organici (eter, cloroform), dar este sensibil la acţiunea pH-ului acid (sub valoarea 6) sau alcalin (peste valoarea 8), precum şi la acţiunea tripsinei. Temperaturile cuprinse între minus 10°C şi minus 20°C scad virulenţa virusului. În sângele conservat la temperatura laboratorului rezistă până la 3 luni, iar în ţesutul nervos, conservat la +4°C, îşi păstrează virulenţa până la 7 ani.

Caractere epidemiologice

Specii receptive. În condiţii naturale, cele mai receptive la infecţia cu virusul bolii limbii albastre sunt ovinele, în timp ce caprinele şi bovinele sunt mai puţin receptive. Există diferenţe de receptivitate legate de rasă, rasele ameliorate fiind de obicei mai receptive decât cele indigene şi diferenţe, legate de vârstă, care în mod inexplicabil variază de la o epidemie la alta, dar, de regulă animalele tinere sunt mai receptive. Expunerea animalelor receptive la acţiunea radiaţiilor solare un timp îndelungat, precum şi orice formă de stres, sunt factori cu rol important în declanşarea bolii. De asemenea, infecţii cu virusul BLA au fost semnalate la cel puţin 80 de specii de rumegătoare sălbatice. În SUA, virusul BLA a fost izolat de la 10 specii de rumegătoare exotice, la 8 dintre acestea evoluţia fiind fatală (23, 27). De la rumegătoarele sălbatice, infecţii cu acest virus au fost semnalate la: cerbul cu coadă albă (*Odocoileus virginiatus*), căprioara cu coadă neagră (*Odocoileus hemionus columbianus*), căprioara catâr (*Odocoileus hemionus*), antilopa cu corn (*Antilocapra americană*), cerb (*Cervus elaphus nannodes*), oaia canadiană (*Ovis canadensis cremnobates*), bizon (*Bison bison*), elan (*Alces alces*), ren (*Rangifer tarandus*), cămilă etc, la care au fost descrise epidemii cu mortalitate ridicată.

Surse de infecţie. Sursele principale de infecţie sunt reprezentate mai ales de oile bolnave sau cele trecute prin boală, precum şi de bovinele sau unele specii de rumegătoare sălbatice contaminate, la care boala limbii albastre evoluează inaparent sau cu semne clinice minime. La animalele bolnave virusul se găseşte în sânge, limfocentrii şi splină. Transmiterea verticală a bolii este posibilă şi a fost semnalată transmiterea transplacentară la oaie şi vacă. Dacă infectarea se realizează în prima parte a gestaţiei se produce moartea embrionului, iar când se realizează la mijlocul gestaţiei, apar efecte teratogene la embrioni. Când infecţia embrionului se produce cu puţin timp înainte de parturiţie, noul născut devine viremic după fătare.

Cel mai important rol în transmiterea bolii îl au insectele hematofage din genul *Culicoides*. În întreaga lume au fost descrise peste 1000 specii de *Culicoides*, dar dintre acestea numai un număr limitat de specii sunt implicate în transmiterea virusului bolii limbii albastre. În SUA, *Culicoides* variipennis reprezintă principalul vector, cu excepția zonei de sud-est şi a Americii Centrale unde virusul se transmite prin intermediul speciei *Culicoides insignis*. În Africa, vectorul principal în transmiterea BLA este *Culicoides immicola* (*pallidipennis*), în timp ce în Australia sunt implicate speciile *Culicoides wandai, Culicoides actoni* şi *Culicoides fulvus*. Mai rar, pot fi implicate în vehicularea virusului BLA şi alte insecte hematofage aparținând speciilor: *Ornithodorus coraceus, Malophagus ovinus, Aedes lineatopennis* şi *Anopheles vagus* (23, 36).

Culicoidele sunt active numai la temperaturi cuprinse între 13°C şi 35°C şi se hrănesc cu sângele animalelor numai noaptea. Sunt expuse înțepăturilor acestor insecte animalele menținute în adăposturi deschise, sau cele care se găsesc noaptea pe pășune. Virusul, ajuns odată cu sângele în organismul insectei se replică, iar după 10-15 zile se localizează în glandele salivare. Fiecare insectă astfel infectată rămâne infectantă pentru tot restul vieții (29).

Dinamică epidemiologică. Boala limbii albastre evoluează endemic în zonele tropicale, unde insectele hematofage rămân active în tot cursul anului. În zonele cu climă temperată, boala are caracter sezonier şi evoluează mai ales spre sfârşitul verii, când densitatea culicoidelor este maximă. În zonele în care boala evoluează epidemic, incidența exprimărilor clinice în turmele de oi expuse variază în funcție de densitatea populației de insecte, de virulența tulpinii de virus, de statusul imun al oilor, de severitatea semnelor clinice etc. O altă posibilitate de transmitere a acestei boli dintr-o regiune în alta, sau dintr-o țară în alta, o reprezintă curenții puternici de aer care pot antrena deplasarea culicoidelor. Se consideră că apariția BLA în 1977 în Cipru a fost cauzată de insectele infectate aduse de curenții de aer, din cealaltă parte a mării (23).

Investigațiile de ordin epidemiologic demonstrează că în SUA, mai mult de 30% din turmele de ovine pot fi contaminate concomitent, cu mai multe serotipuri de virus a BLA.

Rata morbidității şi a mortalității variază în limite foarte largi şi depinde de anumiți factori. Când boala apare pentru prima oară într-un efectiv de ovine, morbiditatea se încadrează între 50-75%, iar mortalitatea între 20-50%. În episoadele de boală care au evoluat în Cipru şi Spania, au fost raportate rate ale mortalității de aproximativ 70%, în timp ce în SUA, aceasta se încadrează între 0-14%. În Africa de Sud s-au raportat rate ale mortalității cuprinse între 2-30%. Indiferent de zona geografică, rata mortalității creşte atunci când în efectivele de animale pătrunde o tulpină de virus nouă. La bovine, rareori se produc exprimări clinice grave ale bolii limbii albastre, deşi de la acestea virusul se poate izola chiar şi după 81 de zile de la infecție (8).

Patogeneză

Inocularea virusului BLA în organismul animalelor receptive o realizează, de regulă, numai insectele hematofage din genul *Culicoides.*

Acestea se contaminează, la rândul lor, prin suptul sângelui viremic de la animalele bolnave. După aproximativ 5-10 zile de la înțepătura contaminantă, virusul BLA se localizează în glandele salivare ale insectei, iar aceasta rămâne infectantă pentru întreaga sa viață, transmițând virusul prin salivă ori de câte ori insecta înțeapă un animal receptiv.

După aproximativ 3 zile de la înțepătura infectantă, se detectează o perioadă scurtă de viremie, iar după aproximativ 6-7 zile, o a doua perioadă de viremie, însoțită de febră şi leucopenie. Odată cu apariția interferonului şi a anticorpilor specifici, concentrația virusului din sângele circulant scade, dar acesta se localizează la nivelul endoteliului vascular, unde se replică şi determină apariția ischemiei epiteliilor în care s-a localizat. De asemenea, virusul se replică şi în celulele stratului Malpighi şi a stratului descuamativ de la nivelul limbii, buzelor, esofagului, rumenului şi pielii (26). Distribuția leziunilor pare a fi influențată de stresul mecanic şi de temperatura mai scăzută a acestor țesuturi sau organe, comparativ cu restul țesuturilor organismului (7, 8).

Prezența virusului bolii limbii albastre în interiorul eritrocitelor sugerează faptul că virusul se replică mai ales în măduva osoasă hematogenă, în celulele stem angajate pe linie eritrocitară (20) şi explică persistența virusului în organismul animalului infectat, în prezența anticorpilor specifici. Celulele epiteliale în care virusul s-a replicat suferă un proces de degenerare (uneori chiar de necroză), se desprind şi favorizează apariția eroziunilor sau ulcerelor caracteristice.

În cazul animalelor gestante, virusul traversează placenta şi, în funcție de stadiul gestației, provoacă avort sau anomalii congenitale ale fătului, localizate mai ales în sistemul nervos central.

Prezența virusului bolii limbii albastre în sperma berbecilor sau taurilor, este însoțită frecvent de anomalii structurale ale spermatozoizilor, fapt ce demonstrează că virusul se replică şi în endoteliul vascular de la nivelul testiculului (7, 23, 24).

În infecția cu virusul BLA a cerbului cu coadă albă se constată degenerări ale celulelor endoteliale, ca urmare a replicării virusului la acest nivel, însoțite de necroze şi hemoragii, modificări de coagulare, cu instalarea sindromului de diateză hemoragică, ceea ce face foarte dificilă diferențierea BLA de boala determinată la această specie de virusul *bolii hemoragice epidemice a căprioarei*.

Tabloul clinic

Durata perioadei de incubație variază, dar este în mod obişnuit cuprinsă între 3-10 zile.

La ovine BLA poate avea evoluție **acută (malignă), subacută (benignă)** şi **avortată**.

Forma acută (malignă). Se întâlneşte atunci când boala apare pentru prima dată într-un efectiv, iar tulpina de virus infectantă are un grad de patogenitate ridicat.

Perioada de incubație este de 2-4 zile, iar boala debutează prin febră 40,5-41°C, care se menține pentru 5-6 zile. La aproximativ 48 ore de la apariția febrei se constată congestia mucoasei bucale şi nazale, însoțită de salivație cu aspect spumos şi scurgeri nazale, inițial seroase, apoi mucopurulente sau/şi cu strii de sânge. Buzele, limba şi gingia sunt edematiate, de culoare violacee, iar din cauza reacției inflamatorii animalele execută mişcări involuntare ale buzelor. Pe părțile laterale ale limbii, la nivelul papilelor cavității bucale, la comisura buzelor, în jurul anusului şi al vulvei, apar ulcere lenticulare, cu diametrul de 2-4 mm, uneori sângerânde. Deglutiția se realizează cu dificultate, cavitatea bucală exală un miros neplăcut, respirația devine accelerată, ajungând la 100 mişcări/minut. Frecvent apar tulburări digestive, manifestate prin diaree, uneori sanguinolentă. Se produc, de asemenea, leziuni ale membrelor, frecvent ale celor posterioare, manifestate prin şchiopătură şi decubit prelungit, datorate inflamației lamelor podofiloase şi cherafiloase. Deasupra coroanei se constată apariția unei bandelete de culoare roşu-închis sau purpurie, sensibilă la palpare, urmată uneori de dezongulare. Frecvent, la animalele bolnave se pot constata conjunctivite, însoțite de lăcrimare şi cheratite. Rareori, animalele bolnave prezintă torticolis şi pneumonie prin aspirație. Spre final, tumefacția feței se poate extinde până la urechi, iar zonele lipsite de păr sunt hiperemiate. Datorită deprecierii marcante şi rapide a stării generale, moartea survine după aproximativ 6-10 zile de la apariția semnelor clinice, în 70-90% din cazuri.

La animalele care supraviețuiesc, convalescența este lungă, iar revenirea la normal poate dura câteva luni. Producția de lână scade foarte mult.

Forma subacută (benignă). Se constată frecvent la oaie, în zonele în care boala evoluează endemic şi se manifestă prin semne clinice mai puțin intense, comparativ cu forma acută. Animalele bolnave slăbesc rapid, masele musculare sunt emaciate, iar după o convalescență îndelungată, unele din animalele bolnave se pot vindeca. După aproximativ 2-3 săptămâni, circa 20-40% dintre animale mor. O formă asemănătoare de boală se poate constata şi la mieii care se infectează după scăderea imunității colostrale.

Forma avortată se manifestă prin sindrom febril, indispoziție, stare de oboseală şi inflamație catarală a mucoasei bucale şi nazale. Vindecarea spontană se produce după câteva zile de la debutul bolii.

La bovine, rareori boala limbii albastre se exprimă prin semne clinice asemănătoare celor observate la ovine. Cel mai frecvent infecția

evoluează **benign sau subclinic** şi este urmată de vindecare. În cazul când boala se exprimă clinic, se înregistrează febră (40-41°C), inapetenţă, salivaţie abundentă, edem al buzelor, uneori însoţit de ulcere ale limbii, buzelor şi gingiilor, iar din nări se scurg secreţii nazale serosanguinolente. Inflamaţia mucoasei conjunctivale este însoţită de lăcrimare. Multe din vacile bolnave prezintă pododermatită, la toate cele patru membre, consecinţă a laminitei. Se consideră că semnele clinice prezentate anterior sunt, în mare parte, consecinţa unei reacţii alergice. Când infecţia se declanşează în timpul gestaţiei, în funcţie de momentul când se produce, se constată avorturi sau malformaţii congenitale ale fătului. La vacile neimunizate momentul critic pentru infecţia fătului îl reprezintă perioada de gestaţie cuprinsă între 60 şi 140 zile.

Caprele natural infectate exprimă puţine semne clinice, între care: febră moderată, hiperemia mucoasei conjunctivale, a mucoasei bucale şi nazale.

La **cerbi**, infecţia cu virusul BLA evoluează **acut** şi se manifestă prin hemoragii generalizate, asemănându-se clinic şi lezional cu boala hemoragică epidemică a căprioarelor.

Tabloul anatomopatologic

Modificările anatomopatologice diferă, în funcţie de evoluţia clinică a bolii. La ovine, pe suprafaţa tuturor mucoaselor se constată peteşii şi echimoze întinse. La nivelul cavităţii bucale, esofagului şi rumenului sunt prezente edeme şi ulcere. În ţesutul conjunctiv subcutanat al capului se evidenţiază edeme gelatinoase. În masele musculare se constată fenomene degenerative, edeme interfasciculare, urmate de necroze ale muşchilor striaţi. Hemoragii pot fi întâlnite şi în muşchiul cardiac.

Constant, se observă hemoragii la baza arterei pulmonare, precum şi congestii, hemoragii sau chiar necroze de-a lungul pilierului anterior al rumenului şi gutierei esofagiene. Frecvent se produce edem pulmonar şi pneumonie de aspiraţie.

Mai ales pe pielea membrelor, se constată zone hiperemice, sau hemoragii, mai grave în regiunea coroanei, spaţiului interdigital şi a călcâielor, ce pot duce la desprinderea cutiei de corn.

Histologic, leziunile primare sunt vasculare, cu prezenţa de microtrombi.

Pe mucoase şi muşchi se evidenţiază numeroase microinfarcte, care stau la baza leziunilor macroscopice. Inflamaţia muşchilor striaţi se reflectă în creşterea enzimelor serice, incluzând şi creatininfosfokinaza. Leucocitoza uşoară, care se constată în stadiile timpurii ale bolii, este în mod obişnuit urmată de o leucopenie marcantă, datorată în principal limfopeniei.

Diagnostic

Se bazează pe coroborarea datelor obţinute în urma anchetei epidemiologice, examenului clinic, examenului serologic şi a examenului virusologic.

BLA poate fi suspicionată pe baza apariţiei în sezoanele calde şi umede, favorabile înmulţirii insectelor hematofage, a evoluţiei enzootice, a caracterului necontagios, a stării febrile, şi leucopeniei, a hemoragiilor şi ulcerelor de la nivelul aparatului digestiv, precum şi a inflamaţiilor din regiunea coroanei, urmate de dezongulări parţiale sau totale ale cutiei de corn.

Edemul buzelor, capului şi emacierea maselor musculare contribuie, de asemenea, la suspicionarea bolii limbii albastre.

Confirmarea diagnosticului se face prin examene de laborator. În acest scop se expediază la laborator probe de sânge recoltate pe anticoagulant, splina şi un os lung, nedeschis. Probele se conservă la 4°C, deoarece congelarea poate îngreuna izolarea virusului. Virusul poate fi izolat din sânge, în perioada de viremie. În cazul formei acute viremia apare după 3-4, până la 7 zile post infecţie şi se menţine 14-21 de zile. Izolarea virusului se poate face pe oul embrionat de găină, inoculat intravitelin, prin bioproba pe şoarece sugar sau după însămânţare pe culturi celulare aparţinând liniilor BHK-21, Vero, L-929 sau Cv/36. Dacă, după primul sau al doilea pasaj succesiv pe culturi celulare apare efectul citopatic caracteristic, probele sunt considerate pozitive. Identificarea virusului izolat se face prin examene serologice, prin una din următoarele tehnici: imunofluorescenţa directă sau indirectă; testul peroxidazei-antiperoxidazei; tehnica de virusneutralizare; reacţia de fixare a

complementului; reacţia de imunodifuzie în gel de agar; ELISA (indirectă, competitivă sau de blocare).

Tehnicile de imunofluorescenţă permit diferenţierea virusului BLA de alte orbivirusuri care pot determina boli epidemice, dar nu permit identificarea serotipului (2, 9, 13).

Pentru identificarea serotipurilor virusului BLA sunt utilizate mai multe tehnici: testul peroxidazei-antiperoxidazei; tehnica de virusneutralizare; tehnica ELISA.

Identificarea virusului BLA din fetuşii suspectaţi de infecţie se poate face prin testul avidin-biotină. În acest scop se folosesc secţiuni obţinute prin criocongelare din creier, timus, splină, pulmon, ficat, limfocentrii sau rinichi.

Pentru a stabili dacă animalele receptive, provenite din zone în care boala a fost identificată, destinate exportului în zone indemne, au venit în contact cu virusul bolii limbii albastre, se practică reacţia de imunodifuzie şi reacţia de fixare a complementului.

În situaţiile în care se suspicionează apariţia BLA în zone indemne, stabilirea diagnosticului se face prin inoculare de sânge, presupus contaminat, la oi susceptibile. Dacă acestea se îmbolnăvesc sau fac febră, proba de sânge inoculată se consideră pozitivă. S-a propus ca reacţia ELISA (tehnica de competiţie sau tehnica de blocare) să reprezinte o alternativă la reacţia de seroprecipitare în gel de agar pentru diagnosticul de rutină al bolii şi pentru comerţul internaţional cu animale receptive (21, 23).

Boala limbii albastre se poate confunda cu alte boli ale oilor, între care amintim: *variola, ectima contagioasă, febra aftoasă* şi *fotodermatoza*.

Variola ovină debutează cu unele semne clinice asemănătoare cu cele din BLA, dar cele două boli se deosebesc esenţial sub aspect epidemiologic, lezional şi prin sfârşitul, întotdeauna fatal, în cazul variolei ovine. *Ectima contagioasă* afectează cu precădere mieii şi tineretul, iar localizarea şi tipul leziunilor sunt elemente care uşurează diagnosticul de ectimă.

Febra aftoasă difuzează foarte rapid, nu are caracter sezonier, apariţia ei nu este legată de prezenţa insectelor hematofage, evoluţia este benignă şi leziunile sunt caracteristice. Spre deosebire de BLA, în febra aftoasă diagnosticul se precizează rapid. *Fotodermatoza* apare mai ales la animalele cu pielea depigmentată, expuse timp îndelungat la acţiunea razelor ultraviolete, iar leziunile sunt specifice.

Prognostic

Prognosticul este grav în forma acută (malignă) şi rezervat în forma subacută (benignă) şi în forma avortată.

Profilaxie

În zonele în care boala evoluează endemic, măsurile de prevenire se referă la distrugerea sau reducerea numărului de insecte hematofage, evitarea menţinerii animalelor din speciile receptive pe păşuni sau în afara adăposturilor, pe timp de noapte. Folosirea repelenţilor şi evitarea zonelor mlăştinoase şi umede pot constitui, de asemenea, importante măsuri profilactice. În ţările în care boala s-a permanentizat, singura măsură de profilaxie eficientă o reprezintă vaccinarea. Revaccinarea periodică a tuturor ovinelor din aceste teritorii contribuie la menţinerea pierderilor prin mortalitate la un nivel foarte scăzut, cu condiţia de a monitoriza permanent prevalenţa serotipurilor, astfel încât vaccinurile utilizate să conţină, pe cât posibil, toate serotipurile existente în efectivul contaminat.

În cadrul programelor de control, principala dificultate o constituie persistenţa virusului BLA la rumegătoarele sălbatice, de la care se pot infecta insectele hematofage. Încercările de imunizare a acestora, prin introducerea vaccinului liofilizat în hrană, nu s-au soldat cu rezultate satisfăcătoare (27, 29).

În Africa de Sud, pentru imunizarea oilor împotriva BLA se foloseşte un vaccin viu polivalent, preparat din tulpini atenuate pe ou embrionat de găină. Vaccinarea se face anual, cu aproximativ o lună înainte de sezonul când boala apare în mod obişnuit. Imunitatea se instalează după aproximativ 10 zile de la administrarea vaccinului. Nu se recomandă vaccinarea oilor în apropierea sezonului de montă, deoarece se induce anestru. La oaie, reacţiile postvaccinale nu sunt semnificative, deşi cercetătorii americani au demonstrat că vaccinarea oilor gestante poate fi urmată de anomalii fetale. Anomaliile fetale se

produc mai ales când vaccinarea oilor se realizează între săptămânile a 4-a şi a 8-a de gestaţie, cu incidenţă maximă când vaccinarea se realizează în săptămânile 5 şi 6 de gestaţie. Anomaliile fetale includ: displazie retiniană, edeme şi spasme ale membrelor (sindrom de imobilitate). În cavitatea craniană a fetuşilor se acumulează lichid în exces, creierul este hipoplazic, cu evidente modificări degenerative.

Mieii proveniţi din mame vaccinate se pot vaccina numai după reducerea sau dispariţia anticorpilor maternali, pentru ca aceştia să nu neutralizaze virusul prezent în vaccin. Tulpinile sălbatice ale virusului BLA pot rupe imunitatea transmisă mieilor prin colostru.

În SUA se foloseşte, cu rezultate bune, un vaccin viu cu virusuri modificate genetic. Imunitatea care se instalează este puternică şi durează aproximativ 12 luni (30). Se recomandă ca vaccinurile vii modificate să fie utilizate numai în sezoanele când nu există vectori vii, deoarece virusul viu prezent în vaccin poate fi transmis culicoidelor, în organismul cărora se pot produce reasortări genetice. Afirmaţia se bazează pe observaţia că în SUA, aproximativ 10% din infecţiile animalelor receptive, sunt generate de tulpina BTV-10, existentă în compoziţia vaccinului comercial.

Vaccinarea vacilor împotriva bolii limbii albastre nu este recomandată, deşi în zonele în care boala evoluează enzootic, bovinele contaminate reprezintă o sursă importantă de infecţie cu virusul BLA.

În unele ţări, în care a evoluat sau evoluează BLA, au fost utilizate şi vaccinuri inactivate, dar rezultatele slabe obţinute şi mai ales durata redusă a imunităţii, au făcut ca acestea să nu mai fie în prezent utilizate (25, 27).

Pentru preîntâmpinarea introducerii BLA în ţările libere, se impun anumite măsuri şi restricţii în circulaţia rumegătoarelor, severitatea acestora fiind diferită în funcţie de ţara importatoare. În general este interzisă achiziţionarea rumegătoarelor din ţările în care BLA evoluează endemic. Unele ţări acceptă importul ovinelor şi bovinelor din zone de risc, dacă în ţara de origine, acestea s-au dovedit serologic negative. Alte ţări, suplimentar, menţin animalele în carantină profilactică şi le acceptă numai dacă la sfârşitul acesteia rămân, în continuare, serologic negative.

Importul spermei din ţările în care boala a fost diagnosticată nu este recomandabil. Majoritatea ţărilor acceptă importul de spermă din ţările cu risc minim, după efectuarea testelor corespunzătoare ale donatorilor, cu condiţia prelungirii perioadei de conservare a ei. În prezent a fost imaginat un protocol de certificare a taurilor donatori de spermă, prin care să se confirme că sunt liberi de BLA. Acest protocol prevede inocularea sângelui şi, respectiv, spermei donatorului la oi receptive, precum şi examinarea serologică, atât a taurilor donatori cât şi a oilor inoculate.

Combatere

BLA face parte din lista A a OIE. La apariţia ei într-un efectiv, se declară oficial şi se instituie măsuri de carantină de gradul I.

Măsurile de combatere se corelează de regulă cu situaţia epidemiologică a zonei în care evoluează boala.

În ţările în care boala evoluează endemic, animalele bolnave cu forme severe se ucid, în condiţii speciale de supraveghere sanitară veterinară. Animalele cu forme uşoare de boală se izolează şi se tratează cu antibiotice şi chimioterapice, pentru evitatrea apariţiei complicaţiilor, concomitent cu administrarea de glucoză şi tonice cardiace. Acestea vor fi protejate de acţiunea directă a razelor solare şi se vor lua toate măsurile necesare pentru a evita extinderea bolii în efectiv sau în afara focarului. Animalele clinic sănătoase şi afebrile vor fi vaccinate de necesitate.

În cazul apariţiei bolii într-o ţară sau într-o zonă indemnă, se recomandă uciderea întregului efectiv contaminat, urmată de aplicarea riguroasă a măsurilor de decontaminare. De asemenea, animalele receptive trebuie îmbăiate în soluţii cu substanţe insecticide persistente. Se vor neutraliza toţi vectorii implicaţi în transmiterea bolii.

22.2.4. BOALA HEMORAGICĂ EPIZOOTICĂ A CĂPRIOAREI

Boala hemoragică epizootică a căprioarei (BHEC) este o boală infecţioasă, necontagioasă, a rumegătoarelor sălbatice, produsă de un orbivirus, care se transmite prin intermediul artropodelor. La cerbul cu coadă albă evoluează acut, iar simptomele se aseamănă foarte mult cu cele din boala limbii albastre.

Etiologia virală a acestei boli a fost stabilită abia în anul 1955 în SUA, după care boala a fost descrisă şi în Alberta (Canada). Ulterior, infecţii cu virusul BHEC au fost semnalate şi în Australia.

Sunt susceptibile la infecţie multe specii de rumegătoare sălbatice, indiferent de vârstă, dar cei mai afectaţi sunt cerbii cu coadă albă (4, 27). Morbiditatea este întotdeauna ridicată, peste 90%, iar mortalitatea este de peste 60%.

Ca şi celelalte orbivirusuri, virusul BHEC se transmite prin înţepăturile insectelor hematofage din genul *Culicoides*, reprezentate în special de *C. variipennis*.

Virusul bolii hemoragice a căprioarei face parte din genul *Orbivirus*, în cadrul căruia se constituie ca un serogrup distinct. Sub aspect morfologic se aseamănă foarte mult cu *virusul bolii limbii albastre*, de care se deosebeşte, însă, antigenic. În cadrul acestui virus au fost descrise până în prezent 9 serotipuri. Serotipul 2 al virusului BHEC se aseamănă din punct de vedere antigenic cu *virusul Ibaraki* (17, 27).

În SUA, BHEC este cel mai frecvent produsă de tulpini ce aparţin serotipurilor 1 (New Jersey) şi 2 (Alberta). Rumegătoarele sălbatice, uneori şi bovinele, pot fi contaminate concomitent cu mai mult de un serotip de virus al BHEC şi al bolii limbii albastre (11, 33, 34).

Virusul BHEC produce un titru viremic scăzut la toate speciile de cerbi, la ovine şi bovine, dar n-a fost niciodată izolat de la capră şi porc. Bovinele şi ovinele pot juca un rol important în epidemiologia acestei boli. La ovine, BHEC nu evoluează clinic.

Forma tipică de boală se manifestă la cerbul cu coadă albă. Animalele bolnave prezintă febră, tulburări nervoase manifestate prin depresie, adinamie şi dezorientare, secreţii sero-sanguinolente sau chiar hemoragii oronazale, rectale, urogenitale şi mor în 24-48 ore de la debutul semnelor clinice, rareori după 3-5 zile. Frecvent cerbii mor în preajma surselor de apă.

La deschiderea cadavrelor se constată leziuni de diateză hemoragică pe toate mucoasele, seroasele şi pe piele. În cavitatea toracică şi în sacul pericardic se găsesc mari cantităţi de lichide serohemoragice sau sânge, la baza arterei pulmonare şi pe suprafaţa epicardului sunt prezente peteşii şi echimoze. Edeme, peteşii şi echimoze se întâlnesc şi la nivelul pulmonului, cordului, mucoasei tubului digestiv, rinichilor, ficatului, limfonodurilor şi al sistemului nervos central. Splina are dimensiuni reduse şi este deschisă la culoare. Histologic, la nivelul vaselor de sânge se constată tromboză şi necroză vasculară, în pulmon edem interlobular şi emfizem, iar în miocard hemoragii interfibrilare. În splină se evidenţiază puţine hematii, în pulpa roşie.

Diagnosticul se stabileşte după aceleaşi criterii şi metode cu cele utilizate pentru diagnosticul bolii limbii albastre.

Până în prezent nu sunt disponibile mijloace de imunoprofilaxie specifică.

Profilaxia generală are în vedere distrugerea insectelor hematofage.

22.2.5. BOALA IBARAKI

Este o boală infecţioasă, necontagioasă, a bovinelor, produsă de un orbivirus, care se transmite prin intermediul artropodelor. Se caracterizează prin febră, anorexie şi disfagie. Cel mai frecvent **boala Ibaraki (BI)** evoluează acut şi se manifestă clinic prin simptome asemănătoare cu cele ale bolii limbii albastre (19).

Boala Ibaraki a fost descrisă pentru prima oară în Japonia, în anul 1959, la bovine, iar ulterior şi în alte teritorii ale Asiei de Sud Est (Coreea, Taiwan). Anticorpii specifici faţă de

virusul Ibaraki au fost evidenţiaţi şi în serul sanguin al bovinelor din Australia şi Indonezia (17).

În condiţii naturale sunt receptive la infecţie numai bovinele, iar contaminarea acestora se realizează prin intermediul insectelor hematofage, mai ales cele din genul *Culicoides.* Îmbolnăvirile apar numai în sezoanele călduroase şi ploioase, când incidenţa insectelor hematofage este mare.

Virusul bolii Ibaraki face parte din acelaşi serogrup cu *virusul bolii hemoragice epizootice a căprioarei* şi se încadrează în genul *Orbivirus* din familia *Reoviridae*. Prin tehnica de seroneutralizare s-a demonstrat că acesta se distinge de cele 7 serotipuri cunoscute ale virusului bolii hemoragice, fiind parţial înrudit cu serotipul 2 (tulpina Alberta). Nu prezintă înrudiri antigenice cu *virusul bolii limbii albastre.*

Particulele virale sunt nude, au dimensiuni cuprinse între 55-60 nm, iar capsida are simetrie icosaedrală şi este constituită din 32 capsomere dispuse pe un singur strat (28). Genomul viral este reprezentat de o singură moleculă de ARN dublucatenar, constituită din 10 segmente inegale. Fiecare segment al genomului codifică sinteza unor proteine structurale sau nestructurale, proteina 3 (VP_3) fiind răspunzătoare de specificitatea antigenică de serogrup.

Virusul Ibaraki se poate cultiva pe ou embrionat de găină, celule renale de viţel, de miel, de hamster, pe celule pulmonare de hamster şi pe fibroblaste de embrioni de găină. După replicare în culturi celulare, virusul Ibaraki produce efect citopatic.

Ca şi celelalte orbivirusuri, virusul bolii Ibaraki este rezistent la acţiunea eterului şi cloroformului, dar se inactivează sub acţiunea tripsinei. Se conservă mai multe săptămâni la temperatura de +4°C, dar prin congelări şi decongelări repetate îşi pierde infectivitatea.

În mod obişnuit, BI are o evoluţie benignă, debutează prin febră, epiforă, conjunctivită, edeme ale mucoasei bucale şi nazale, stomatită ulceroasă şi disfagie. Dacă nu apar complicaţii, animalele bolnave se restabilesc după 2-3 zile. Uneori boala poate evolua subclinic sau inaparent, iar la femelele gestante este urmată de moartea embrionilor şi avort.

Pentru confirmarea bolii este obligatorie izolarea virusului pe ou embrionat de găină sau în culturi celulare şi identificarea lui prin reacţii serologice. În acest scop, de la animalele bolnave se recoltează sânge pe anticoagulant, se separă hematiile care, după 2-3 spălări cu soluţie fiziologică, se inoculează în ouă embrionate de găină sau în culturi de celule. Virusul poate fi, de asemenea, izolat din placentă, din porţiuni de organe recoltate de la avortoni sau din insecte hematofage.

În Japonia, pentru prevenirea apariţiei bolii este disponibil un vaccin preparat din tulpini de virus Ibaraki atenuate, cultivate pe ouă embrionate de găină (28).

22.2.6. **BOALA CHUZAN**

Este o boală infecţioasă a bovinelor, produsă de un orbivirus, care se manifestă clinic numai la viţei nou-născuţi prin sindrom hidroencefalic şi hipoplazie cerebrală.

Pentru prima dată a fost semnalată în localitatea Chuzan, din districtul Ksushu din Japonia, în anul 1986, de către **Goto şi col**., care au constatat că în perioada noiembrie 1985-aprilie 1986, aproximativ 2300 de viţei prezentau la fătare diferite tipuri de monstruozităţi. Boala a mai fost descrisă în Africa de Sud şi Australia.

Pe baza investigaţiilor clinice, anatomopatologice, epidemiologice şi virusologice efectuate independent de mai mulţi cercetători în Japonia, s-a stabilit că boala este produsă de un virus ce aparţine familiei *Reoviridae*, genul *Orbivirus*. Virusul este cunoscut şi sub numele de *virusul Palyam.* Virionii au dimensiuni cuprinse între 50 şi 60 nm, nu prezintă înveliş pericapsidal, iar genomul este reprezentat de o moleculă de ARN dublucatenar, constituită din 10 segmente. Iniţial virusul a fost izolat pe culturi celulare aparţinând liniei HmLm-1 (obţinute din pulmon de hamster), apoi s-a demonstrat că acest virus se poate replica şi pe culturi celulare primare de origine bovină sau porcină, cu producere de efect citopatic caracteristic. Până în prezent, în cadrul virusului Palyam au fost descrise 6 serotipuri antigenic distincte.

În condiţii naturale virusul bolii Chuzan a fost izolat din organismul bovinelor infectate, la care boala nu se exprimă clinic. Se pare că mai sensibile la infecţia cu acest virus sunt bovinele aparţinând raselor de carne. Boala Chuzan se exprimă clinic numai la viţei, în primele zile după parturiţie, contaminarea acestora realizându-se în timpul perioadei de gestaţie. În zonele contaminate virusul se poate izola şi din organismul unor specii de insecte aparţinând genului *Culicoides* (*Culicoides oxytoma*), care îndeplinesc un rol esenţial în transmiterea bolii.

Anticorpii specifici au fost puşi în evidenţă şi în serul sanguin al oilor şi caprelor care, probabil, joacă şi ele un rol important în epidemiologia acestei infecţii.

Clinic, boala Chuzan se exprimă numai la viţei, la scurt timp după parturiţie, prin simptome nervoase, între care mai frecvente sunt: adinamie, ataxie, mişcări în manej, opistotonus, mişcări de pedalare, tremurături şi nistagmus. Deşi apetitul este prezent, din cauza tulburărilor oculare (orbire parţială sau totală), viţeii se împiedică frecvent, se lovesc de obstacole şi nu se deplasează să sugă.

Modificările morfopatologice, evidenţiate cu ocazia necropsiei, sunt localizate la nivelul sistemului nervos central şi sunt reprezentate de hidroencefalie, microencefalie şi hipoplazia cerebelului.

Animalele adulte infectate, de la care au rezultat viţei cu boala Chuzan, nu prezintă simptome de boală, nici înainte de parturiţie şi nici după parturiţie, dar întotdeauna în sângele sau în colostrul lor se evidenţiază anticorpi specifici.

Diagnosticul se poate suspiciona pe baza datelor epidemiologice, a semnelor clinice şi a leziunilor, dar trebuie confirmat prin examene virusologice şi serologice, pentru a o diferenţia de *boala Akabane* în care, de asemenea, este prezentă hidroencefalia (26).

22.3. BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN GENUL *ROTAVIRUS*

Rotavirusurile au o largă răspândire în natură şi până în prezent, în toate ţările lumii au fost izolate din fecalele multor specii de mamifere şi păsări, unde se găsesc frecvent în concentraţii foarte mari (10^{10} particule virale/gram). Ele sunt implicate în etiologia diareei neonatale, o severă boală diareică de natură virală.

22.3.1. DIAREEA CU ROTAVIRUS A MAMIFERELOR ŞI PĂSĂRILOR

Istoric

Prima semnalare a unei infecţii cu *Rotavirus* aparţine lui **Adams şi Kraft** (1963), care au descris prezenţa particulelor „reo-like" în ultrasecţiuni efectuate din fragmente de intestin provenite de la şoarecii sugari cu diaree. În acelaşi an, **Malherbe** izolează din fecalele de maimuţă un virus de 70 nm, denumit iniţial **Sa-11** (***Simian agent 11***), care ulterior s-a dovedit a aparţine genului *Rotavirus*. Ocupându-se de diareea neonatală a viţeilor, **Mebus** (1969) în SUA-statul Nebraska, observă în fecalele viţeilor bolnavi prezenţa unor particule virale de 70 nm, cu care reuşeşte să reproducă diareea la viţeii sănătoşi, pe care iniţial îl încadrează în genul *Reovirus*. În anul 1971, acelaşi autor reuşeşte cultivarea virusului pe culturi celulare primare renale de viţel, şi-i atribuie simbolul **NCDV (Nebraska Calf Diarrhea Virus).** Ulterior, pe baza structurii antigenice, a fost încadrat în genul *Rotavirus*.

Etiologie

Virusurile încadrate în genul *Rotavirus*, familia *Reoviridae*, sunt incriminate în etiologia diareilor neonatale, la numeroase specii de animale şi om.

Indiferent de specia animală pentru care sunt patogene, toate rotavirusurile au aceleaşi caracteristici morfobiologice. Virionii au simetrie icosaedrală, nu prezintă pericapsidă, dar prezintă o capsidă constituită din două rânduri de capsomere suprapuse. Particulele clasice au un diametru de 70 nm, cu capsomerele dispuse ca spiţele unei roţi, înconjurate la exterior de o lizieră fină, care le conferă aspect neted (smooth). În ansamblul ei capsida este constituită din 780 unităţi structurale, stratul extern evidenţiind 12 pentamere şi 120 hexamere (28, 32).

Dubla capsidă este străbătută de 132 canale largi, care se continuă până în apropierea

nucleoidului. Pe suprafaţa externă a capsidei se observă 60 de spiculi, ce prezintă o umflătură la extremitatea lor liberă. Particulele virale complete (cu dublă capsidă) sunt infecţioase.

Particulele cu capsidă simplă nu prezintă lizieră externă, iar capsomerele, dispuse pe un singur rând, au aspectul de spiţe de roată. Suprafaţa externă a capsidei, prin extremităţile libere ale capsomerelor, conferă virusului aspect rugos (rough). Diametrul acestui tip de particule virale este de numai 60 nm.

Genomul viral are o masă moleculară de 0,2-2,2 x 10^6 daltoni, este reprezentat de ARN dublucatenar, constituit din 11 segmente lineare, capabile de reasortare în cursul proceselor de replicare. Cele 11 segmente ale moleculei de ARN genomic au mase moleculare diferite: mare în cazul segmentelor 1-4, medie în cazul segmentelor 5-9 şi mică în cazul segmentelor 10-11. Segmentele 1, 2, 3 şi 6 codifică sinteza proteinelor care se găsesc în capsida internă VP_1, VP_2, VP_3 şi respectiv VP_6, segmentele 4 şi 9 codifică sinteza proteinelor de la nivelul capsidei externe VP_4 şi respectiv VP_7, iar segmentele 5, 7, 8 şi 10 codifică sinteza unor proteine nestructurale (1, 23, 27).

Proteina VP_6 reprezintă aproximativ 51% din totalul proteinelor virale şi constituie principalul determinant antigenic al rotavirusurilor. Pe baza acesteia rotavirusurile au fost separate în 6 grupe antigenice (A, B, C, D, E, F), fiecare dintre ele prezentând un epitop specific, chiar dacă tulpinile virale provin de la specii animale diferite sau de la om (15). Glicoproteina VP_7, situată la nivelul capsidei externe a rotavirusurilor, induce sinteza anticorpilor seroneutralizanţi. Pe baza ei, folosind reacţia de seroneutralizare, în cadrul grupelor, rotavirusurile sunt distribuite în mai multe serotipuri. În cadrul serogrupului A, au fost descrise până în prezent 14 serotipuri G (6). De la bovine se izolează mai frecvent serotipurile G_6 şi G_{10} (16). Proteina VP_4, situată la nivelul capsidei externe, deşi reprezintă 1,5% din totalul proteinelor virale, are un rol important în identificarea rotavirusurilor deoarece este răspunzătoare de efectul hemaglutinant şi neutralizant. Pe baza anticorpilor seroneutralizanţi, induşi sub acţiunea ei, diferiţi de cei induşi de proteina VP_7, rotavirusurile au fost sistematizate în 12 serotipuri P. Sub acţiunea tripsinei, proteina VP_4, se scindează în proteina VP_5 şi VP_8, ceea ce conduce la creşterea infectivităţii virusului (6,15).

Capacitatea proteinelor virale din capsida externă de a induce diferite tipuri de anticorpi, majoritatea cu acţiune neutralizantă asupra rotavirusurilor, complică foarte mult operaţia de identificare a acestora, deoarece tulpini de virus care aparţin aceluiaşi serotip G, nu aparţin aceluiaşi serotip P şi invers. De exemplu, tulpinile de rotavirus izolate de la bovine în SUA şi Japonia s-au încadrat în combinaţiile: G_6P_1, G_6P_5, G_6P_{11}, $G_{10}P_5$, $G_{10}P_{11}$ (1).

În condiţii de laborator, rotavirusurile se pot izola şi cultiva pe diferite sisteme celulare, în funcţie de proveniența tulpinii: celule primare renale de viţel, celule primare testiculare de viţel, linii celulare stabilizate (Vero, MMC-LC_2) etc.

Rotavirusurile se replică în citoplasma celulelor gazdă, iar morfogeneza virionilor se realizează în reticulul endoplasmic. În urma replicării se produc incluzii intracitoplasmatice şi efect citocid rapid, cu eliberarea unui mare număr de particule virale.

Rotavirusurile îşi păstrează infectivitatea la pH cuprins între 3 şi 9, sunt stabile la temperatura de 56°C, se conservă la 4°C sau în prezenţa clorurii de calciu 1,5mM timp de 30 de zile, chiar la temperatura de 20°C (23, 27), dar îşi pierd infectivitatea şi activitatea hemaglutinantă prin congelări şi decongelări repetate.

Sunt rezistente la acţiunea eterului, cloroformului şi a mai multor antiseptice şi dezinfectante care se utilizează curent în decontaminarea adăposturilor, motiv pentru care persistă în mediul înconjurător perioade îndelungate de timp.

Caractere epidemiologice

Infecţiile cu rotavirusuri se întâlnesc în mod obişnuit la animalele nou-născute sau tinere, ale tuturor speciilor de mamifere de interes economic şi la puii şi tineretul unor specii de păsări. Este, de asemenea, frecventă la copii. Prin investigaţii de ordin serologic s-a demonstrat că peste 90% din animalele şi păsările adulte prezintă în serul lor sanguin anticorpi antirotavirali, iar fecalele acestora reprezintă principala sursă de infecţie pentru nou-născuţi, respectiv pentru pui. De la animalele bolnave sau purtătoare, rotavirusurile

sunt eliminate în mediul natural numai prin fecale, în care se pot găsi aproximativ 10^{10} particule virale/gram. În fecale, rotavirusurile îşi păstrează infecţiozitatea pentru perioade îndelungate de timp şi sunt relativ rezistente la acţiunea decontaminantelor utilizate în mod obişnuit, astfel încât este extrem de greu să se poată împiedica contaminarea nou născutului atunci când infecţia a fost introdusă într-un efectiv de animale.

Factorii care influenţează apariţia unei infecţii cu *Rotavirus*, precum şi severitatea exprimărilor clinice ale îmbolnăvirilor, sunt reprezentaţi de: vârsta animalelor, statusul imunologic al femelelor gestante, prezenţa anticorpilor specifici în colostru şi nivelul acestora în serul sanguin al nou-născutului, temperatura ambientală, presiunea infecţioasă exercitată de rotavirusuri şi alte microorganisme enteropatogene.

Receptivitatea şi mortalitatea sunt mai ridicate la animalele nou-născute care au primit o cantitate insuficientă de colostru în primele zile de viaţă. În condiţii experimentale rata mortalităţii la purceii gnotobiotici inoculaţi în primele 7 zile de viaţă cu rotavirus a fost de 100%, la pui de 5-30% şi mult mai scăzută când inocularea s-a făcut la vârsta de 3-4 săptămâni.

Protecţia nou-născuţilor faţă de infecţia cu rotavirusuri este dependentă de prezenţa anticorpilor specifici la nivelul mucoasei intestinale. Viţeii, mieii şi purceii pot elimina virusul prin fecale, chiar dacă sunt protejaţi, în urma ingestiei colostrului ce conţine cantităţi mari de anticorpi specifici. S-a demonstrat, prin infecţie experimentală, că viţeii, purceii şi mieii se pot contamina cu tulpini de rotavirusuri izolate de la om, iar purceii şi cu tulpini izolate de la viţei. Rotavirusuri bovine au fost izolate, de asemenea, din fecalele câinilor, iar căţeii au putut fi infectaţi experimental cu rotavirusuri izolate de la viţei.

La viţei infecţia cu rotavirusuri apare în mod obişnuit în primele 5-7 zile de viaţă şi este favorizată de nivelul scăzut al anticorpilor specifici din colostrul vacilor, precum şi de intervenţia coronavirusurilor şi adenovirusurilor sau a unor tulpini enteropatogene de *E. coli*. Contaminarea viţeilor se face pe cale digestivă şi evoluţia infecţiei este, de regulă, endemică (32).

Diareea cu rotavirusuri evoluează grav în sezoanele reci şi umede, mai ales primăvara, iar odată apărută într-un efectiv, capătă un caracter trenant, numărul viţeilor care se îmbolnăvesc crescând de la an la an. În unele efective poate căpăta un caracter exploziv, chiar în primul an de apariţie, când peste 80% din viţei se îmbolnăvesc.

La miei diareea cu rotavirusuri apare sporadic, iar manifestările clinice sunt mai puţin severe decât la viţei. Mortalitatea creşte atunci când rotavirusul se asociază cu tulpini enteropatogene de *E. coli*.

În efectivele de porci, diareea cu rotavirusuri apare mai frecvent la purceii de 1-8 săptămâni, iar în fermele industriale de creştere, de regulă în primele 3 săptămâni de viaţă. Receptivitatea maximă o au purceii de 3-4 zile. Morbiditatea poate depăşi 80%, iar mortalitatea variază între 5 şi 20% şi este influenţată nefavorabil de igiena necorespunzătoare şi de prezenţa coccidiozei.

La mânji, enterita cu rotavirusuri apare de obicei la vârsta de 5-35 de zile, este favorizată de condiţiile necorespunzătoare de întreţinere şi se asociază cu evoluţia în efectiv a infecţiilor salmonelice.

Infecţii cu rotavirusuri apar şi la **puii de curcă** în prima săptămână de la ecloziune, iar la **puii de găină** la vârsta de 7-14 zile.

Patogeneză

După pătrunderea pe cale orală, prin intermediul furajelor sau a apei contaminate, virusul se localizează iniţial şi se replică în enterocitele de la nivelul intestinului subţire, pe care le lizează. Treptat infecţia se extinde şi la mucoasa intestinului gros. Datorită lizei enterocitelor, pe zone mai reduse sau mai întinse, epiteliul se desprinde, vilozităţile intestinale se atrofiază, iar sinteza de lactază (beta galactozidază) se reduce, deoarece enterocitele distruse sunt înlocuite cu enterocite imature. Receptivitatea crescută a nou-născuţilor faţă de rotavirusuri poate fi explicată prin creşterea infectivităţii particulelor virale sub acţiunea β galactozidazei sintetizate de enterocite. Modificările de ordin morfologic şi funcţional survenite determină perturbări severe în transportul apei şi electroliţilor la nivelul mucoasei intestinale, asociate cu fermentarea lactozei şi nedigerarea cazeinei, care în final

conduce la apariția diareei, malabsorbției, deshidratării şi instalării acidozei.

Patogeneza este asemănătoare în infecția cu rotavirusuri la nou-născuții tuturor speciilor de interes economic: viței, miei, purcei, mânji etc.

Leziunile intestinale se instalează în 24 de ore după infecție, iar vilozitățile intestinale încep să se refacă după aproximativ 7 zile de la încetarea diareei. În urma intervenței bacteriilor Gram negative enteropatogene sau a coronavirusurilor, apar complicații care prelungesc evoluția bolii sau determină moartea animalelor infectate.

Tabloul clinic

Tabloul clinic în enteritele cu rotavirusuri depinde de forma de evoluție a bolii şi de specia animală afectată.

La viței

Infecțiile cu rotavirus evoluează în mod obişnuit **acut**. Perioada de incubație este scurtă, semnele clinice apar în primele 4 zile de viață şi se manifestă prin hipertermie, inapetență, abatere, diaree cu fecale lichide, cu aspect mucos, de culoare galben-deschis, uneori cu strii sau flocoane de sânge, urât mirositoare. În mod obişnuit viței bolnavi prezintă meteorism, tenesme, gem şi scrâşnesc din dinți. Mucoasele aparente sunt palide, părul este zbârlit şi lipsit de luciu, pielea îşi pirde elasticitatea şi devine rece, pulsul şi respirația sunt accelerate. Diareea persistă 2-4 zile, după care unii viței se vindecă, dar alții se deshidratează, devin hipotermici, cad în decubit şi mor. La viței nou-născuți gnotobiotici privați de colostru, după administrarea orală a rotavirusului, enterita se instalează în 10-14 ore, semnele clinice sunt moderate şi se manifestă prin anorexie, depresie şi febră (18, 23) La viței mai mari de o lună boala evoluează de obicei **subclinic**.

La miei

Există puține date în literatură privind evoluția infecțiilor cu rotavirusuri la miei în condiții naturale. La mieii mai mari de 2 săptămâni boala se manifestă prin diaree profuză, urmată în câteva zile de vindecare (23).

La purcei

Boala apare la purceii sugari în vârstă de 1-5 săptămâni, mai frecvent la cei de 1-3 săptămâni şi după 2-7 zile de la înțărcare. La purceii sugari evoluează obişnuit **acut**, iar la cei înțărcați, evoluția este **subclinică**.

În **forma acută** principala manifestare clinică este diareea moderată sau severă, cu fecale de culoare galbenă sau albicioasă de consistență păstoasă sau apoasă. Purceii bolnavi sunt apatici, prezintă anorexie şi uneori vomismente. Severitatea bolii poate fi influențată de coinfecția cu *E. coli* sau cu alte microorganisme enteropatogene (coronavirusuri, virusul gastroenteritei transmisibile etc.). Din cauza diareei, purceii se deshidratează, după 1-3 zile unii mor, dar majoritatea se vindecă. Cei care se vindecă întârzie în dezvoltare şi devin mai susceptibili la infecții cu microorganisme oportuniste.

Când boala apare la purceii înțărcați, evoluția este benignă; inconstant se produce diaree şi uneori vomă.

La mânji

Frecvent boala afectează mânjii în vârstă de 5- 35 zile, mai rar pe cei de 1-3 luni şi este determinată de rotavirusuri ce aparțin serogrupului A. Cei bolnavi sunt apatici, refuză suptul şi preferă decubitul. Respirația este accelerată şi superficială, iar febra atinge valori de 39,5-41°C. După 4-12 ore de la instalarea stării depresive, apare diareea profuză, cu fecale fluide, urât mirositoare, care conduce la deshidratare marcantă. Majoritatea mânjilor bolnavi se vindecă după 2-4 zile. Rareori, unii mânji pot muri după 24 de ore de la apariția diareei.

La câine

Cel mai frecvent infecția cu rotavirusuri afectează cățeii, care fac o formă **subclinică**. În mod obişnuit cățeii bolnavi prezintă diaree, cu fecale apoase sau mucoide.

La păsări

Infecțiile cu rotavirusuri la păsări au în mod obişnuit o evoluție subclinică, iar atunci când se exprimă clinic, evoluția este benignă.

Semnele clinice asociate infecției cu rotavirusuri la puii de găină, puii de curcă sau puii de fazan, se traduc prin diaree. Puii bolnavi stau îngrămădiți, prezintă uşoare tulburări nervoase, se deshidratează, slăbesc, iar procentul de mortalitate creşte.

La puii de curcă boala apare de regulă la vârsta de 8-21 zile şi este produsă de rotavirusuri

aparţinând serogrupului D. Se pare că la puii de curcă mai mici de 8 zile, infecţia este produsă de rotavirusuri din serogrupul A.

La puii de găină infecţiile sunt determinate de rotavirusuri din serogrupa A, mai frecvent în a doua săptămână de viaţă.

Tabloul morfopatologic

Indiferent de specie, tabloul anatomopatologic este foarte asemănător. La necropsie cadavrele viţeilor, mieilor, purceilor şi mânjilor sunt deshidatate, iar leziunile cele mai importante se constată în intestinul subţire. Conţinutul acestuia este fluid, prezintă detritusuri albicioase şi cheaguri de lapte nedigerat.

Leziunile microscopice produse în urma infecţiei cu rotavirusuri constau în scurtarea şi atrofia vilozităţilor intestinale, infiltraţii limfohistiocitare în lamina propria, distorsia cisternelor reticulului endoplasmatic, denudarea microvililor, precum şi înlocuirea enterocitelor cu celule cuboidale şi scvamoase. În anumite zone ale intestinului subţire se pot observa fuziuni ale celulelor ce intervin în procesul de absorbţie, iar ca răspuns la reducerea numărului celulelor columnare de la nivelul vilozităţilor se constată hiperplazia criptelor (15, 18).

În enteritele rotavirale ale păsărilor intestinul şi apendicele cecal sunt dilatate şi conţin un lichid spumos, slab colorat. La nivelul intestinului subţire se constată hipercelularitate în lamina propria, descuamarea enterocitelor cu atrofia vilozităţilor. Leziunile sunt mai pronunţate la puii de curcă, mai puţin evidente la broilerii de găină şi minime sau absente la puii Leghorn. La fazani tabloul anatomopatologic se aseamănă foarte mult cu cel de la puii de curcă (23).

Diagnostic

Diagnosticul prezumtiv se poate stabili pe baza tabloului clinic, a leziunilor şi a datelor epidemiologice.

Diareea cu rotavirusuri trebuie ***diferenţiată*** de alte boli produse de microorganisme enteropatogene, frecvent întâlnite la animalele nou-născute.

La viţei ea poate fi confundată mai ales cu *colibaciloza* şi cu *criptosporidioza*. *Colibaciloza* apare în mod obişnuit la viţei în primele 4 zile după parturiţie, evoluează acut şi se caracterizează clinic prin diaree profuză cu fecale lichide. În urma tratamentului cu antibiotice, viţeii cu colibaciloză se refac în aproximativ 2 zile. Diareea cu rotavirusuri şi coronavirusuri apare la viţeii mai mari de 5-10zile, până la vârsta de 3 săptămâni, se manifestă prin diaree profuză, cu fecale lichide. Vindecarea se poate produce, în urma tratamentului igieno-dietetic. *Criptosporidioza* afectează viţeii în vârstă de 5 până la 15 zile şi se manifestă prin diaree persistentă, care poate dura mai multe zile. În fecalele viţeilor bolnavi, criptosporidiile pot fi evidenţiate în frotiurile colorate prin metoda Giemsa sau prin alte metode.

La purcei diareea rotavirală poate fi confundată cu *gastroenterita transmisibilă*, cu *colibaciloza*, cu *enterotoxemia hemoragică produsă de C. perfringens* şi cu *coccidioza*. *Gastroenterita transmisibilă* afectează letal de regulă purceii în vârstă de până la o săptămână. Ea evoluează acut şi se manifestă prin diaree profuză şi vomă. Procentul de mortalitate este ridicat la purceii de până la 7 zile şi este redus la purceii mai mari.

Diareea colibacilară apare de obicei la purceii în vârstă de până la 3 zile, are evoluţie acută, se manifestă prin tulburări digestive grave, deshidratare şi moarte rapidă. Când boala apare la purceii nou născuţi procentul de mortalitate poate fi de 100%.

Enterotoxemia hemoragică produsă de C. perfringens, tipul C, afectează purceii în vârstă de până la o săptămână, se caracterizează clinic prin stare toxiemică severă, dizenterie şi moarte rapidă, iar la necropsie se constată leziuni de enterită hemoragică.

Coccidioza evoluează la purceii în vârstă de 5-6 zile, în mod obişnuit acut, clinic se manifestă prin diaree urât mirositoare, fecale cu consitenţă variabilă, de la moale până la lichidă şi culoare cenuşie sau galbenă. Diareea persistă mai multe zile şi nu dispare în urma tratamentului cu antibiotice. Unii purcei se vindecă spontan, alţii mor după 2-4 zile. În fecalele purceilor afectaţi se pun în evidenţă oochişti. Rata morbidităţii variază de la 50% la 75%, iar mortalitatea de la 10% până la 20%.

La miei diareea cu rotavirusuri se poate confunda cu *colibaciloza* şi *dizenteria anaerobă produsă de C. perfringens.*

Colibaciloza la miei poate evolua sub formă de enterită sau sub formă septicemică. Enterita colibacilară afectează în mod obişnuit mieii în prima săptămână de viaţă, evoluează acut, se manifestă prin apatie, încetarea suptului şi diaree, care dispare în urma tartamentului cu antibiotice. Colibaciloza septicemică afecteză mieii imediat după fătare, evoluează rapid şi se termină de obicei prin moarte subită.

Dizenteria anerobă afectează mieii mai mari de 10 zile, se manifestă prin moarte fulgerătoare sau, în cazul evoluţiei acute, prin toxiemie şi dizenterie. La necropsie se constată leziuni de enterită hemoragică.

În cazul diareei cu rotavirus a **mânjilor** se impune diagnosticul diferenţial faţă de infecţiile provocate de *Salmonella, C. perfringens* şi de enteritele alimentare.

Confirmarea diagnosticului infecţiilor provocate de rotavirusuri se face prin examene de laborator. În acest scop se recoltează probe de fecale de la animalele bolnave, la maximum 4 ore de la apariţia diareei, sau conţinut intestinal provenit de la cadavrele animalelor care nu au fost supuse anterior morţii, tratamentului cu antibiotice. Pentru izolarea virusului se pot expedia, în containere cu gheaţă, segmente de intestin subţire sau colon spiralat, legate la ambele extremităţi.

Pentru evidenţierea rotavirusurilor din fecale, din conţinutul intestinal sau din mucoasa intestinală se pot folosi numeroase tehnici de laborator, între care mai importante sunt: examenul la microscopul electronic; imunofluorescenţa; imunodifuzia în gel de agar; ELISA; imunoelectroosmoforeza; contraimun-electroforeza; reacţia de fixare a complementului etc (1).

Pentru evidenţierea anticorpilor specifici din serul sanguin al animalelor trecute prin boală sau din lapte, în mod obişnuit se pot folosi următoarele tehnici serologice: seroneutralizarea; imunoelectronomicroscopia; imunofluorescenţa; reacţia de fixare a complementului etc.

Izolarea rotavirusurilor din fecalele animalelor bolnave în culturi de celule este o operaţie deseori dificilă şi nu a intrat în practica curentă a laboratoarelor.

Rotavirusurile se pot cultiva *in vitro* în diverse sisteme celulare, în funcţie de proveniența tulpinii. În toate cazurile, pentru a le mări infectivitatea, înainte de infectarea culturii celulare, probele cercetate trebuie tratate cu tripsină, care clivează proteina VP_4, influenţând favorabil replicarea virală (6). Toate rotavirusurile se replică în citoplasma celulelor gazdă şi exercită un efect citocid marcant, manifestat prin moartea rapidă a celulelor cu eliberarea unui număr mare de particule virale. S-a constatat că serul fetal bovin, folosit la obţinerea culturilor de celule, împiedică replicarea rotavirusurilor, probabil prin activitatea sa antiprotezică (6).

Prognostic

Prognosticul infecţiilor produse de rotavirusuri este dependent de forma clinică sub care evoluează boala. În formele grave prognosticul este defavorabil, iar în formele benigne este rezervat.

Profilaxie

Eliminarea infecţiilor provocate de rotavirusuri din unităţile de creştere a animalelor este o operaţie extrem de dificilă, datorită prezenţei ubicvitare a acestor virusuri în spaţiile de cazare, dar mai ales datorită rezistenţei lor crescute la acţiunea factorilor de mediu.

Scăderea incidenţei acestora este posibilă şi se bazează pe respectarea măsurilor de profilaxie generală, care trebuie să urmărească reducerea surselor de contaminare, evitarea acţiunii factorilor favorizanţi şi creşterea rezistenţei organismului prin asigurarea unor condiţii corespunzătoare de întreţinere şi exploatare.

Menţinerea unei densităţi optime a animalelor în adăposturi, respectarea regulilor de igienă şi asigurarea unei sanitaţii corespunzătoare, contribuie la scăderea presiunii infecţioase şi la prevenirea contaminării nou-născuţilor cu rotavirusuri.

Cea mai importantă măsură care vizează scăderea incidenţei rotavirozelor, indiferent de situaţia epidemiologică a efectevilor, se referă la asigurarea ingestiei unei cantităţi suficiente de colostru de către nou-născut, într-un timp cât mai scurt posibil după parturiţie, deoarece numai prezenţa anticorpilor specifici din lumenul intestinului subţire împiedică colonizarea enterocitelor cu rotavirusul eventual prezent în

mediul de viaţă al nou-născuţilor. S-a demonstrat că, în cazul infecţiei cu rotavirus, imunitatea locală din lumenul intestinului subţire este mult mai importantă decât imunitatea sistemică, în conferirea unei rezistenţe specifice eficiente. De aceea, se recomandă ca în fermele de vaci, când numărul animalelor recent fătate este mare, colostrul excedentar să se amestece cu lapte şi să se administreze zilnic, cel puţin într-un tain, tuturor viţeilor până la vârsta de 30 de zile.

Profilaxia specifică implică utilizarea mai multor tipuri de vaccinuri, mai ales pentru prevenirea bolii la viţei şi purcei. Vaccinurile vii se administrează pe cale orală, de regulă înaintea primului supt, dar rezultatele obţinute în diferitele ţări ale lumii sunt contradictorii.

Vaccinurile inactivate se administrează parenteral, în mod obişnuit numai la animalele gestante în ultima fază şi asigură un titru ridicat de anticorpi specifici în colostru şi lapte, pentru o perioadă îndelungată de timp, ceea ce are drept consecinţă o reducere marcantă a incidenţei infecţiei cu rotavirusuri la nou-născuţi.

Pentru profilaxia specifică a enteritelor cu rotavirusuri la păsări, până în prezent, nu sunt disponibile vaccinuri, prevenirea apariţiei acestor îmbolnăviri bazându-se numai pe măsuri generale.

Combatere

În focar, animalele bolnave se izolează în spaţii anterior decontaminate, cu aşternut curat şi temperatură corespunzătoare, fără curenţi şi se supun tratamentului care vizează: rehidratarea, restabilirea echilibrului acidobazic şi combaterea diareei. Pentru combaterea infecţiilor secundare se administrează antibiotice cu spectru larg.

Se recomandă întreruperea hrănirii cu lapte pentru 24-48 ore şi înlocuirea acestuia cu lichide ce conţin vitamine, tonice cardiace, tonice generale, substanţe absorbante.

În combaterea diareei rotavirale a purceilor, s-a dovedit foarte eficientă terapia cu un amestec constituit din: glucoză 67,53%, clorură de sodiu 14,34%, glicină 10,3%, acid citric 0,8%, citrat de potasiu 0,2% şi fosfat bipotasic 6,8%. Pentru a obţine o soluţie izotonă, 64g din acest amestec se dizolvă în 2 litri apă distilată.

Ustensilele şi toate celelalte obiecte care se folosesc în alimentaţia şi îngrijirea animalelor nou născute trebuie să fie curate şi dezinfectate înainte şi după fiecare utilizare.

În absenţa altor complicaţii, în urma tratamentului, diareea încetează după aproximativ 2-5 zile, pe măsură ce se înlocuiesc enterocitele afectate. Vindecarea completă se obţine după mai multe zile de la dispariţia diareei.

Pentru combaterea diareei rotavirale a păsărilor se pot administra în hrană suplimente nutritive, care să combată starea de malabsorbţie şi antibiotice cu spectru larg, pentru prevenirea complicaţiilor bacteriene şi restabilirea florei intestinale normale. Asigurarea unei temperaturi şi ventilaţii corespunzătoare în adăposturi, contribuie la vindecarea puilor afectaţi.

22.4. BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN GENUL *COLTIVIRUS*

În genul *Coltivirus* sunt încadrate puţine virusuri. Pentru multă vreme, singurul reprezentant al genului a fost *virusul febrei căpuşii de Colorado.* În prezent, pe lângă *virusul Eyach*, care este varianta europeană a virusului febrei de căpuşe de Colorado, deosebită însă antigenic de virusul febrei de căpuşe de Colrado, în diferite zone ale lumii (California, Indonezia şi China) au mai fost descrise şi alte coltivirusuri distincte.

Virionii au fomă sferică şi dimensiuni cuprinse între 60-80 nm, nu prezintă înveliş pericapsidal, iar capsida este constituită din 3 straturi de capsomere suprapuse. Stratul extern şi mijlociu au aspect neted şi o simetrie icosaedrală greu evidenţiabilă. Stratul intern al capsidei este identic, ca structură, cu cel al orbivirusurilor. Genomul viral este reprezentat de o moleculă de ARN dublu catenar, constituită din 12 segmente. Coltivirusurile sunt stabile numai la valori ale pH-ului cuprinse între 6-8, iar infectivitatea lor se reduce, dar nu dispare complet, în contact cu solvenţii lipidelor. Virusurile din genul *Coltivirus* se replică în citoplasma celulelor infectate, unde

produc incluzii cu aspect granular, iar virionii, în mod particular, sunt aproape întotdeauna ataşaţi de membranele celulei gazdă şi de filamentele intracitoplasmatice.

Cea mai cunoscută şi importantă boală produsă de reprezentanţii genului *Coltivirus* este febra de căpuşă.

Febra de căpuşă

Febra de căpuşă este o zoonoză, produsă de un coltivirus, transmisă prin înţepătura căpuşii *Dermacentor andersoni*, care evoluează în zona Munţilor Stâncoşi din America de Nord, în habitatul forestier, la altitudini cuprinse între 1000 m şi 3000 m. Boala evoluează **acut**, se manifestă prin febră şi tulburări ale stării generale.

Căpuşele contaminate transmit virusul transstadial. Peste iarnă, virusul rezistă atât în nimfe cât şi în căpuşele adulte. Unele specii de rozătoare sălbatice, la care viremia persistă mai mult de 5 luni, joacă un rol foarte important în epidemiologia acestei boli. De regulă, nimfele căpuşii se hrănesc cu sângele mamiferelor sălbatice de talie mică, cum ar fi veverița sau unele specii de rozătoare, care constituie rezervorul natural pentru virus, în timp ce căpuşele adulte se hrănesc, primăvara şi la începutul verii, cu sângele mamiferelor de talie mare, inclusiv al omului, cărora le pot inocula virusul.

Virusul Eyach, încadrat în acelaşi gen cu virusul febrei de căpuşe, are aceeaşi nişă ecologică, dar în Europa. El se izolează frecvent de la diferite specii de căpuşe, iar anticorpii specifici faţă de acest virus au fost evidenţiaţi la pacienţi cu sindrom de meningoencefalită şi polinevrită, foarte asemănător, ca manifestare clinică, cu cel produs de virusul febrei de căpuşe de Colorado.

Îmbolnăvirile provocate de aceste două virusuri la om evoluează acut, se caracterizează printr-o perioadă de incubaţie cuprinsă între 3–10 zile, urmată brusc de înrăutăţirea stării generale, febră, dureri de cap, dureri retroorbitale, mialgii severe ale musculaturii spatelui, ale membrelor posterioare şi leucopenie. La aproximativ 5% din cazuri, mai frecvent la copii, se constată meningoencefalită. Pentru această îmbolnăvire este caracteristică evoluţia febrei, care durează aproximativ 3 zile de la instalarea simptomelor, apoi încetează pentru 1-3 zile, după care revine şi se menţine.

Virusul poate fi izolat din hematii, sau poate fi detectat prin imunofluorescenţă în interiorul lor, chiar şi după mai multe săptămâni de la dispariţia simptomelor. Deoarece hematiile sunt lipsite de ribozomi, replicarea virusului în acest tip de celule nu este posibilă şi de aceea se presupune că el se replică în precursorii eritrocitari din organele hematoformatoare, iar apoi persistă în eritrocitele mature, la adăpost de anticorpii specifici. Din aceste considerente, virusul febrei de căpuşe poate persita în organismul unui animal infectat, mai mult de 100 de zile (23).

Boala poate fi suspicionată pe baza simptomelor care sunt sugestive, la care se asociază expunerea la contactul cu căpuşe, pe baza existenţei înţepăturilor, a leucopeniei şi a creşterii moderate a creatininfosfokinazei.

Se confirmă prin izolarea şi identificarea virusului sau prin evidenţierea anticorpilor specifici în serul sanguin al bolnavilor. Pentru evidenţierea anticorpilor specifici se foloseşte reacţia de fixare a complementului şi reacţia de imunofluorescenţă.

Prevenirea apariţiei febrei de căpuşe se face prin evitarea expunerii la înţepătura acestora, prin combaterea lor în nişele ecologice sau prin utilizarea unor insecticide cu efect repelent.

22.5. BOLI PRODUSE DE VIRUSURI DIN GENUL *AQUAREOVIRUS*

Acvareovirusurile se izolează frecvent de la diferite specii de animale acvatice şi în ultimul timp prezintă un interes deosebit pentru crescătoriile de crap fitofag din China sau pentru cele de somon din alte zone ale lumii. Majoritatea studiilor efectuate până în prezent despre acvareovirusuri evidenţiază că potenţialul lor

patogen diferă foarte mult de la o tulpină la alta şi este întotdeauna influenţat de vârsta peştilor.

În mod obişnuit, majoritatea tulpinilor de acvareovirusuri produc infecţii subclinice la multe specii de animale acvatice, dar s-a demonstrat că, în crescătoriile contaminate, peştii afectaţi întârzie în dezvoltare şi devin foarte susceptibili la infecţii produse de alte microorganisme specifice acestor vieţuitoare.

În anul 1990, în mai multe ferme de somon din Tasmania, au fost semnalate mari pierderi economice datorate intervenţiei acvareovirusurilor. În China, în crescătoriile de crap fitofag sunt frecvent întâlnite infecţii cu caracter hemoragic datorate intervenţiei unor acvareovirusuri. S-a demonstrat cu certitudine că aceste virusuri se aseamănă morfologic cu reovirusurile ce se izolează de la mamifere sau păsări, motiv pentru care au fost încadrate în familia *Reoviridae*, genul *Aquareovirus*. Pe baza însuşirilor lor antigenice şi a studiilor de biologie moleculară, în cadrul genului au fost constituite 5 grupe distincte, desemnate cu literele mari ale alfabetului latin, de la A la E. Ele prezintă următoarele proprietăţi generale: virionii sunt nuzi, capsida lor este constituită din 2 straturi de capsomere şi are simetrie icosaedrală. Particulele virale au formă sferică şi dimensiuni de aproximativ 75 nm. Genomul lor este reprezentat de o singură moleculă de ARN dublucatenar, constituită din 11 segmente lineare, inegale ca dimensiuni.

Bibliografie

1. Bărboi, G., Turcu, D. (1995), *Rev.Rom. de Med.Vet.,* 5(4), 375
2. Blacksell, S.D., Lunt, R.A. (1993), *J. Virol. Methods,* 44, 241
3. Bevan, L.E.W. (1911), *Vet. J.,* 67, 402
4. Cheney, I.W., Larson, M.D., Mecham, J.O., Wilson, W.C. (1995), *Virus Res.*, 36, 279
5. Coetzer, J.A.W., Erasmus, B.J. (1994), African horse sickness and equine encephalosis, in: Coetzer, J.A.W., Thompson, G.R., Justin, R.C., *Infectious diseases of liverstock with Special Reference to Southern Africa*, Oxford University Press, Capetown
6. Estes, M.K. (1996), Rotaviruses and their replication, in: Fields, B.N., Knipe, D.M., Hawley, P.M., Chanock, R.M., Melnick, J.L., *Fields Virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA.
7. Gibbs, E.P.J., Greiner, E.C. (1994), *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis*., 17, 207
8. Gorman, B.M. (1990), *Curr. Top. Microbiol. Immunol.,* 162, 1
9. Gould, A.R. (1987), *Virus Res.,* 7, 169
10. Grimes, J.M., Burroughs, J.N., Gouet, P., Diprose, J.M., Malby, R., Zientara, S., Mertens, P.P., Stuart, D.I. (1998), *Nature,* 395, 470
11. Harding, M.J., Prud'homme, I., Rola, J., Dulac, G.C. (1996), *Can J. Vet. Res*., 60, 59
12. Huismans, H., Van Dijk, A.A. (1990), *Current Topics in Microbiology and Immunol.,* 162, 21
13. Huismans, H., Van Dijk, A.A., Bauskin, A. R. (1996), *J. Virol.,* 61, 3589
14. House, C. (1992), African horse sickness, in: Castro, A.E., Heuschele, W.P. *Veterinary Diagnostic Virology*, Mosby Year Book, St. Louis, Missouri
15. Kapikian, A.Z., Chanock, R.M. (1996), Rotaviruses, in: Fields, B.N., Knipe, D.M., Hawley, P.M., Chanock, R.M., Melnick, J.L., *Fields Virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA.
16. Laegrid, W.W. (1996), African horse sickness, in: Studdert, M.J., *Virus infections of Vertebrates*, vol. IV, Elsevier, Amsterdam
17. Liao, Y.K., Lu, Y.S. Huang, S.T., Lee, S.H. (1996), *Exp. Rep. Thari*., 32, 49
18. Saif, Linda, Rosen, B.I. (1992), Rotavirus, in: Castro, A.E., Henschele W.P., *Veterinary Diagnostic Virology – A Practitioner's Guide,* Mosby year Book, St. Louis, Missouri
19. Luedke, A.J. (1992), Bluetongue, Epizootic Hemorhagic Diseases and Ibaraki, in: Castro, A.E., Henschele, W.P., *Veterinary Diagnostic Virology – A Practitioner's Guide,* Mosby year Book, St.Louis, Missouri
20. Luedke, A.J., Bownw, J.G., Jochim, M.M., Doyle, C. (1964), *Am. J. Vet. Res*., 25, 963
21. MacLachlan, N.J., Nunamaker, R.A., Katz, J.B., Sawyer, M.M., Akita, G.Y., Osburn B.I., Taberchnick, W.J. (1994), *Arch. Virol*., 136, 1
22. Monath, T.P., Guirakhoo, F. (1996), Orbiviruses and coltiviruses, in: Fields, B.N., Knipe, D.M., Hawley, P.M., Chanock, R.M., Melnick, J.L., *Fields Virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA
23. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M.C., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virology*, Academic Press, Third Ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
24. Osburn, B.I. (1992), Bluetongue, in: Castro, A.E., Heuschele, W.P., *Veterinary Diagnostic Virology*, Mosby Year Book, St. Louis, Missouri
25. Pearson, J.E., Gustafson, G.A., Shafer, A.L., Alstad, A.D. (1992), Diagnosis of bluetongue virus and epizootic haemorrhagic disease, in: Walton, T.E., Osburn, B.I., *Bluetongue, African Horse Sickness and Related Orbiviruses*, CRC Press, Boca Raton, Florida, U.S.A.
26. Perianu, T. (1997), *Boli infecţioase ale animalelor*, vol. II (viroze), Ed. Fundaţiei Chemarea, Iasi
27. Radostits, O.M., Blood, D.C., Gay, C.C. (1994), *Veterinary Medecine*, 8th Edition, Bailliere Tindall, London
28. Răputean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Ed. Academic Press, Cluj Napoca

29. Roberts, D.H., Lucus, M.H., Bell, R.A. (1992), Animal and animal product importation and the assessment of risk, in*:* Walton, T.E., Osburn, B.I., *Bluetongue, African Horse Sickness and Related Orbiviruses*, CRC Press, Boca Raton, Florida, U.S.A.
30. Roy, P., Bishop, D.H.L., Leblois, H., Erasmus, B.J. (1994), *Vaccine,* 12, 802
31. Saif, Y.M. (1992), Avian Reoviruses and rotaviruses, in: Castro, A.E., Heuschele, W.P., *Veterinary Diagnostic Virology*, Mosby, Year book. Ink., St.Louis, Missouri
32. Spânu, O. (1996), Teză de doctorat, Bucureşti.
33. Stallknecht, D.E., Nettles, V.F., Rollor, E.A., Howerth, E.W. (1995), *J. Wildlife Dis*., 31, 331
34. Thevasagayam, J.A., Mertens, P.P.C., Burroughs, J.N., Anderson, J. (1995), *J. Virol. Meth*., 55, 417
35. Walton, T.E., Osbourn, B.I. (1992), *Bluetongue, African Horse sickness and related Orbiviruses*, CRC Press, Boco Raton, Florida, U.S.A.
36. Xu, G., Wilson, W., Mecham, J., Murphy, K., Zhou, E-M., Tabachnick, W. (1997), *Journal of General Virology,* 78 , 1617
37. Yang, Y-Y. And Li, J.K. (1993), *Virology* 194,350
38. ***(1992), *Manual de Standarde pentru testele de diagnostic şi vaccinuri*, Vol. I, Ediția II-a revăzută, Traducere LCSVD, Bucureşti

Cap. 23 Boli produse de virusuri din fam. Retroviridae

Marina Spânu, E. Oneț, T. Coman, R. Moga Mânzat

Bolile tumorale ale animalelor au fost de mult timp observate și descrise, dar studiul lor a fost mult amplificat după ce danezii Ellerman și Bang, în anul 1908, și americanul Rous, în 1911, au demonstrat că leucoza aviară și respectiv sarcomul aviar sunt boli transmisibile prin filtrate acelulare de tumori. Cu alte cuvinte, autorii citați au demonstrat, pentru prima dată, etiologia virală a unor boli neoplazice. Intensificarea cercetărilor care au urmat, a dus la descoperirea și a altor virusuri capabile sa producă boli tumorale la diverse specii de vertebrate, virusuri reunite astăzi în familia Retroviridae.

Noțiuni generale privind retrovirusurile şi retrovirozele

R. Moga Mânzat

***Familia** Retroviridae, una dintre cele mai importante și cuprinzătoare familii virale, cuprinde un mare număr de virusuri patogene pentru animalele vertebrate, multe dintre ele oncogene, deosebite de toate celelalte virusuri printr-o serie de caractere particulare, cea mai importantă referindu-se la modul lor de multiplicare.*

În familia Retroviridae sunt grupate virusuri ARN de formă rotundă, posedând capsidă cu simetrie icosaedrică și anvelopă lipoproteică, având diametrul de 80-100 nm (14) și un număr de proeminențe (spiculi) dispersați uniform pe toată suprafața peplosului.

Genomul este diploid, constând din două molecule liniare de ARN monocatenar, de sens pozitiv, fiecare monomer măsurând 7-11 kb (14).

Prefixul „retro" al familiei evocă proprietatea acestor virusuri de a transcrie invers informația antigenică, adică de pe o catenă a ARN pe o catenă ADN (celulară), cu ajutorul unei revers transcriptaze, care este o ADN polimerază ARN dependentă (28), prezentă la toți membrii familiei Retroviridae.

Asamblarea virionilor are loc în citoplasma celulelor parazitate, iar eliberarea lor se face prin înmugurire.

Antigenitatea și imunogenitatea retrovirusurilor sunt reduse, dar pot fi evidențiate prin reacții serologice obișnuite (ID, SN, RFC).

Clasificarea virusurilor oncogene a suferit mai multe modificări în decursul timpului, în scopul punerii de acord cu noile descoperiri în domeniu, astfel că nici clasificarea actuală nu trebuie privită ca definitivă, cu atât mai mult cu cât, nu puține critici la adresa actualei clasificare au fost formulate deja. Clasificarea retrovirusurilor pe subfamilii a fost abandonată.

Clasificarea cea mai cunoscută, prezentă încă în tratatele de specialitate are în vedere, pe de o parte, speciile de animale receptive și, pe de altă parte, morfologia și morfogeneza virionilor. După morfologie și morfogeneză, particulele virale au fost grupate în 4 tipuri: A, B, C și D.

Pe această bază (tip de particule și gazdă) virusurile tumorale au fost clasificate în 7 genuri, denumite:

- ***Alpharetrovirus***
- ***Betaretrovirus***
- ***Gamaretrovirus***
- ***Deltaretrovirus***
- ***Epsilonretrovirus***
- ***Lentivirus***
- ***Spumavirus***

Virusurile care compun cele șapte genuri sunt redate în tabelul 1.

Tabelul 1

Clasificarea retroviridelor

Nr. crt.	Genul	Virusurile
1.	Alpharetrovirus	virusurile leucozei aviare virusul sarcomului Rous virusurile sarcomului aviar virusurile carcinomului aviar virusurile mieloblastozei aviare
2.	Betaretrovirus	virusul tumorii mamare murine virusul adenomatozei pulmonare ovine virusul maimuţelor Mason-Pfizer virusul 1 simian tip D virusul maimuţei-veveriţă, de tip D
3.	Gammaretrovirus	virusul leucemiei feline virusul sarcomului felin virusul porcin tip C virusurile leucemiilor murine virusuri sarcomatoase murine virusul leucemiei gibonilor virusul sarcomului maimuţei lânoase virusul tip C al cobailor virusul tip C al viperelor virusurile tip C ale grupului „Reticuloendotelioză aviară”: - virusurile reticuloendoteliozei A şi T - virusul sinciţial al puilor - virusul necrozei splenice a raţei (Trager)
4.	Deltaretrovirus	virusul leucozei bovine virusurile umane limfotrope T 1 şi 2 virusurile simiene ale limfocitelor T
5.	Epsilonretrovirus	virusul sarcomului dermal al peştilor *Stizostedion vitreum* virusurile 1 şi 2 ale hiperplaziei epidermale a speciei *Stizostedion vitreum*
6.	Lentivirus	virusurile imunodeficienţei umane 1 şi 2 virusurile imunodeficienţei simiene virusul imunodeficienţei feline virusul imunodeficienţei bovine virusul maedi-visna virusul artritei-encefalitei caprine virusul anemiei infecţioase ecvine
7.	Spumavirus	virusurile de origine bovină, felină şi simiană care produc efect spumant în culturile celulare, dar care nu sunt corelate cu nici o stare patologică

În cele ce urmează vor fi mai pe larg descrise acele infecţii retrovirale care, pe baza cunoştinţelor acumulate în literatura de specialitate, pot fi considerate entităţi nosologice bine conturate, importante fie din punct de vedere patologic, constituind adevărate modele de studiu a bolilor oncologice în general, fie pentru pierderile economice pe care le produc, fie din ambele puncte de vedere.

23.1. BOLI PRODUSE DE ALPHARETROVIRUSURI

E. Oneț,, T. Coman

23.1.1. GRUPUL LEUCOZE-SARCOM AVIARE (LSA)

Istoric

Diferite forme de leucoze aviare par a fi fost observate cu mult timp înainte de a fi fost bine conturate ca entități noslogice.

Astfel, în 1910, **Peyton Rous** descrie la găină un sarcom transmisibil prin grefă, triturate sau filtrate de tumori sarcomatoase, precum şi prin sângele păsărilor bolnave.

În 1926 **Pappenheimer şi col.** arătau că la 10% din păsările care prezentau polineurită (cu tulburări nervoase şi leziuni oculare) se pot constata tumori limfoide în diferite viscere. El a introdus pentru prima oară termenul de neurolimfomatoză aviară.

Într-un studiu diferențial între neurolimfomatoză şi limfo-leucoză, **Furth** (1913) subliniază că neurolimfomatoza, care este asociată frecvent cu pareze şi paralizii, este caracterizată prin infiltrații cu limfocite mari la nivelul nervilor şi viscerelor, fără a afecta elementele figurate circulante şi măduva osoasă.

În 1938, **Fritzsche** emite teza că aşa-numita neurolimfomatoză nu trebuie socotită ca identică cu leucoza propriu-zisă, însăşi etiologia ei fiind diferită. Punctul de vedere este însuşit şi statuat ca atare la Congresul mondial de avicultură din 1954, de la Edinburgh. Astăzi, chiar dacă leucozele-sarcom şi boala lui Marek sunt tratate în cadrul aceluiaşi grup de entități morbide (boli de tip neoplazic), diferențierea etiologică este netă şi indică clare demarcări şi din punct de vedere patogenezic.

Răspândire şi importanță economică

Leucozele aviare (LA) au fost semnalate pe toate continentele, incidența lor fiind în bună măsură condiționată de densitatea şi circulația materialului avicol, precum şi de sistemul de creştere aplicat. Adoptarea sistemelor intensive de exploatare, ca şi schimburile de păsări şi produse avicole, au contribuit substanțial la lărgirea ariei geografice a răspândirii leucozelor.

Pierderile economice generate de leucoze constau în:

- morbiditate şi mortalitate;
- deprecierea biologică a materialului avicol;
- scăderea producției;
- scăderea procentului de ecloziune, fertilitate şi viabilitate;
- reducerea rezistenței păsărilor față de alte infecții;
- cheltuielile legate de combatere şi profilaxie.

Morbiditatea şi mortalitatea sunt variabile de la un efectiv la altul, de la o zonă geografică la alta. Acolo unde se aplică măsuri antiepizootice generale, conjugate cu măsuri profilactice specifice bine orientate, procentul de infecție este mai redus, în timp ce acolo unde acestea lasă de dorit, pierderile economice pot atinge proporții îngrijorătoare.

Cercetări întreprinse în SUA, Marea Britanie şi Germania au demonstrat efectele negative ale infecției leucozice asupra performanțelor productive ale păsărilor.

În Marea Britanie, pierderile economice anuale datorate acestora au fost estimate la 7,5 milioane de lire.

In România, relatările cu privire la incidența leucozei aviare au fost sporadice şi, în general, coincid cu cele din alte țări care practică creşterea intensivă a păsărilor.

În 1993, Coman. şi col. constată creşterea incidenței leucozei aviare cu 11,3% în unități de creştere industrială a păsărilor aflate în zone geografice poluate din România.

Deprecierea biologică poate interesa un număr variabil de păsări din efectiv, având repercusiuni importante din punct de vedere economic. Luându-se în considerație rentabilitatea scăzută a acestor păsări, necesitatea de a le sacrifica periodic pe cele cu forme grave, nerealizarea numerică a efectivelor scontate, confiscarea unei părți din carcase şi viscere la examenul de abator etc., se înțelege că, consecințele prezenței infecției leucozice sunt considerabile.

Scăderea producției se reflectă în primul rând prin reducerea sau chiar sistarea ouatului la păsările afectate de leucoză. Localizarea proceselor neoplazice la nivelul ovarului perturbă încă din faze precoce funcția acestuia, determinând scăderea treptată a numărului de foliculi ovarieni apți de a se matura, pentru ca, în ultimă instanță, întregul ovar să se transforme într-o masă informă, tumorală.

Scăderea procentului de ecloziune, a fertilității şi viabilității poate fi mai mult sau mai puțin importantă, în funcție de o serie de alți factori. Din studiile întreprinse de Gavora şi col.

(9) rezultă un procentaj mediu de ecloziune cu 12,4% mai redus şi o fertilitate a ouălor cu 2,4% mai redusă în efectivele infectate. Romero şi col. (29) au arătat că găinile neeliminatoare de antigen gs au avut o fertilitate cu 3,8-4,3% mai ridicată, iar viabilitatea embrionilor de la acestea a fost cu 14,8% mai ridicată decât în cazul celor provenind din ouă de la găini gs-pozitive.

Cheltuielile legate de combatere şi profilaxie afectează profitabilitatea unităților avicole. Ele sunt uneori destul de ridicate, mai ales când se au în vedere toate verigile lanțului epidemiologic.

Influența negativă asupra rezistenței păsărilor față de alte infecții este poate latura cea mai neglijată, care se ia în discuție când este vorba de leucoze, cu toate că este una din cele mai importante din punct de vedere epidemiologic. Leucozele constituie o cauză certă de deficit imunitar dobândit.

Caractere epidemiologice

Îmbolnăvirile de acest tip îmbracă aspecte epidemiologice variabile, legate mai ales de modul de creştere şi exploatare a păsărilor şi tipul de leucoză. Dacă în creşterea tradițională, în efectivele restrânse numeric, cu posibilități limitate de difuzare a infecției, evoluția are un caracter predominant sporadic, în condițiile de creştere intensivă, cu artificializarea microclimatului şi alimentației, cu aglomerări ce facilitează transmiterea pe cale orizontală, îmbolnăvirile pot lua o alură endemică. În general, în asemenea împrejurări, îmbracă un caracter staționar, cu difuzibilitate lentă în focar. La puii de carne, boala dobândeşte adesea o vădită contagiozitate, cu pierderi importante. În aceste efective, limfoleucoza de exemplu, poate produce uneori pierderi mari, care se pot ridica până la 23%. Eritroblastoza apare mult mai rar şi numai în cazuri excepționale şi ia aspectul unor explozii cu caracter epidemic. Mielocitomatoza apare sporadic, mai ales la păsările adulte, mai tinere. Incidența tumorilor țesutului conjunctiv este probabil sub 1‰, dar pot să apară izbucniri cu caracter de contagiozitate. Osteopetroza apare, de asemenea, sporadic, mai ales la broileri.

În efectivele contaminate, virusurile leucozice pot fi izolate de la puii aparent normali şi se poate afirma că, la ora actuală, numai efectivele unde au fost întreprinse acțiuni riguroase de selecție şi eradicare pot fi socotite libere de leucoză. Numărul acestora este foarte restrâns şi se referă îndeosebi la efectivele mici, cu posibilități de izolare şi respectare a unor măsuri sanitare veterinare de protecție.

Receptivitatea cea mai ridicată o manifestă galinaceele şi, dintre acestea, în special, găina, în timp ce la curcă, bibilică şi fazan, cazurile sunt mai rare. La aceasta pot contribui şi sistemele diferite de creştere a acestor specii, care nu favorizează în aceeaşi măsură difuzarea bolii. Totuşi, se pare că în ultimul timp sunt din ce în ce mai frecvent semnalate cazuri de îmbolnăvire la curcă, mai ales în condițiile introducerii şi la această specie a creşterii în mari aglomerări, de tip intensiv. La alte specii (porumbei, papagali, canari, rațe, gâşte, prepelițe, canari) cazurile sunt mult mai rare. Cazuri izolate au fost semnalate şi la lebădă, cocostârc, vultur şi alte câteva specii.

Virusuri ale subgrupului F au fost găsite la fazanii verzi şi guleraţi, iar cele din subgrupul G la fazanii aurii şi argintii.

În cadrul aceleaşi specii, ***factorul rasă*** joacă un rol foarte important, în sensul că rasele specializate sunt mai receptive şi fac forme mai grave, în timp ce rasele rustice sunt mult mai rezistente. Dintre rasele şi liniile mai frecvent crescute în condiții intensive, în ordine, receptivitatea este mai ridicată la Leghorn, urmată de Starcros, Rock şi Cornish.

Sexul pare a juca un oarecare rol, în sensul că femelele par a fi mai receptive. La aceasta contribuie spectrul hormonal diferit şi forțajul metabolic indus de ouat.

Vârsta este, de asemenea, foarte importantă. Receptivitatea maximă se înregistrează la vârsta de o zi, pentru ca apoi să scadă treptat. Incidența leucozei limfoide, de exemplu, în efectivele infectate este invers proporțională cu vârsta la care se produce infecția. Astfel, mortalitatea într-un efectiv infectat la vârsta de o zi a fost de 54,3%, în timp ce într-un efectiv infectat la 8 săptămâni mortalitatea a fost de 7,4%. Cu cât infecția are loc mai devreme, cu atât rata de infecție este mai mare (2).

Datorită perioadelor de latență foarte lungi, necesare pentru apariția semnelor clinice şi instalarea leziunilor capabile de a produce tulburări funcționale, cea mai ridicată incidență a îmbolnăvirilor clinice se înregistrează la vârsta de

5-6 luni, când păsările încep ouatul. În general, se consideră că debutul coincide cu maturitatea sexuală, dar la broileri boala poate apărea mai devreme, la 6-8 săptămâni. Numărul indivizilor îmbolnăviți într-un efectiv rămâne în platou pentru câteva luni, până în jurul vârstei de un an, după care descreşte treptat.

Un rol deosebit îl joacă ***susceptibilitatea genetică***, strâns legată de linia genetică a păsărilor în cauză. Ea este reflectată în rezistența la infecție, rezistența față de apariția bolii clinice (chiar dacă infecția a avut loc) sau rezistența totală. În principiu, contactul unei păsări susceptibile cu virusul patogen are ca rezultat starea de viremie, a cărei consecință firească, dacă reactivitatea este normală, este apariția de anticorpi specifici. Dacă contactul cu virusul are loc în cursul dezvoltării embrionare (datorită transmisiei pe cale verticală a infecției), se produce fenomenul de toleranță imunologică şi, ca urmare, nu se produc anticorpi specifici. În acest caz virusul fiind prezent de-a lungul dezvoltării embrionare, nu mai este recunoscut mai târziu ca „non-self" şi, în consecință, sistemul imunitar nu mai reacționează la prezența lui. În virtutea acestei situații particulare, păsările pot fi clasificate în patru categorii:

- păsări neinfectate, deci neviremice şi fără anticorpi (V-A-);
- păsări neviremice, dar cu anticorpi (V-A+);
- păsări viremice, cu anticorpi (V+A+);
- păsări viremice, fără anticorpi (V+A-);

În consecință, răspunsul la infecția cu virusurile grupului leucoză-sarcom este dependent de categoria din care păsările fac parte şi de vârsta la care are loc infecția.

Categoria V-A- include păsările din efectivele indemne şi genetic rezistente. Păsările aparținând celorlalte categorii vor transmite aceste virusuri progenilor în proporții variabile, dar în general ridicate. Păsările din categoria V-A+ vor transmite congenital virusurile leucoză-sarcom în proporție mai redusă şi având un caracter intermitet.

Păsările viremice perpetuează ciclul ou-pui-găină prin transmiterea congenitală a virusului şi prin instalarea fenomenului de toleranță imunologică la puii rezultați din ouăle conținând virusul. Aceşti pui vor deveni la rândul lor viremici. Inițial, ei nu exprimă semne clinice, sunt imunologic paralizați față de virusul leucozei aviare (VLA) şi, în consecință, nu vor produce anticorpi specifici, dar devin, cu vârsta, eliminatori de virus

Conform observațiilor experimentale, păsările cu anticorpi sunt eliminatoare de virus în proporție mai redusă decât cele fără anticorpi dar viremice. Păsările după vârsta de 18 luni elimină virusul prin ou la niveluri superioare, dar după 2-3 ani cantitatea acestuia diminuă progresiv.

La păsările cu toleranță imunologică, mortalitatea cauzată de leucoză este de circa 6 ori mai mare decât la cele imune, din acelaşi efectiv.

Păsările care sunt congenital infectate şi, ca urmare, sunt imunologic tolerante față de VLA, vor avea o stare de viremie persistentă de-a lungul întregii lor vieți, transmițând virusul şi prin ou.

Studii complexe, întreprinse îndeosebi în ultimele decenii, au permis să se stabilească cu certitudine locusurile exacte responsabile de susceptibilitatea sau rezistența păsărilor față virusurile leucozelor aviare.

Rezistența genetică este selectivă. Investigații laborioase au stabilit că liniile rezistente față de un virus aparținând unui subgrup, pot fi susceptibile față de un virus aparținând altui subgrup. Transmiterea caracterelor de susceptibilitate sau rezistența la urmaşi este legată de o singură genă autosomală, care este dominantă. Caracterul de rezistență este recesiv (5).

Regresia tumorilor induse de VSR observată la unele genotipuri, cum relatează Collins şi col. (3), este o caracteristică ce se află sub controlul genelor din complexul major B de histocompatibilitate (CMH).

În general, se admite că rezistența față de virusurile subgrupelor A, B şi C de VLSA este moştenită independent.

Celulele care sunt rezistente, în virtutea faptului că posedă gene de rezistență cum ar fi tvA^r se consideră că sunt lipsite de receptorii necesari pentru aderența virusului şi deci nu se produce infecția. Cu toate acestea este posibilă aderența nespecifică a virusului la suprafața celulei, dar în aceste cazuri infecția nu are loc.

Păsările rezistente genetic sunt rezistente la infecţia şi creşterea tumorală indusă de VLSA şi, în mod obişnuit, nu dezvoltă nici anticorpi. Rezistenţa genetică faţă de tumori leucozice de tip limfoid, cum este aceea întâlnită la linia RPL-6 este conferită de către celulele bursale şi nu de către alte elemente celulare ale sistemului imun (timice, timus-dependente sau celule nelimfocitare). De aceea, un factor major în această rezistenţă rezidă în incapacitatea intrinsecă a celulelor-ţintă bursale de a deveni infectate sau de a fi transformate tumoral.

Fenomenul de rezistenţă genetică a păsărilor faţă de virusurile tumorale pare a fi legat de fazele timpurii ale infecţiei. El este explicat prin absenţa receptorilor specifici pe suprafaţa celulelor.

Doza de infecţie. Puii expuşi la doze ridicate şi repetate de virus nu produc anticorpi, dar devin permanent viremici. În acest caz, prezenţa fenomenului de toleranţă imunologică poate avea o importanţă considerabilă. Puii expuşi la doze mici de virus pot produce anticorpi, la diferite niveluri, în funcţie de reactivitatea lor, de nivelul viremiei şi de o serie de alţi factori endo- şi exogeni.

Factori favorizanţi

Suprapopularea adăposturilor generează posibilităţi sporite de difuzare a materialelor patologice contaminate cu virus, astfel încât chiar dacă numărul indivizilor purtători şi eliminatori este redus, datorită contactului strâns, determinat de lipsa de spaţiu, transmiterea infecţiei este mult facilitată.

Forţajul alimentar, practicat în ideea de a realiza performanţe productive sporite, conduce la apariţia unor perturbări metabolice, al căror rezultat este apariţia dezechilibrelor în diferite sisteme (endocrin, enzimatic), cu repercusiuni asupra capacităţilor imuno-reactive şi, implicit, asupra rezistenţei faţă de infecţia leucozică.

Dezechilibrele vitamino-minerale, constând în deficienţe sau excese ale unor microelemente (Cu, Fe, Mg, Mn, Zn etc.), sau vitamine (mai ales A, D, E) generează tulburări în procesele metabolice intime şi influenţează neîndoielnic rezistenţa faţă de infecţia sau transformarea neoplazică a ţesuturilor.

Infestaţiile parazitare sau existenţa în efective a unor *infecţii cronice* (micoplasmoza, colibaciloza, ascaridioza, eimerioza, ectoparaziţii), de asemenea contribuie la stări precare de sănătate şi, implicit, la o susceptibilitate crescută şi faţă de infecţiile leucozice.

Sursele de infecţie, ca şi în alte boli infecţioase, pot fi *primare* sau *secundare*.

Sursele primare sunt reprezentate, în primul rând, de păsările bolnave, la care virusul se găseşte în sânge (starea de viremie), în organele hematopoietice, în toate ţesuturile lezionate şi este eliminat prin toate secreţiile şi excreţiile (salivă, secreţii nazale şi conjunctivale, fecale) ca şi prin ouă. Spencer şi col. (33) au raportat niveluri ridicate de VLSA şi antigeni gs în ouăle de la găini infectate, care conţin virusul în secreţiile cloacale. Importanţa eliminării virusului prin ouăle găinilor infectate constă în faptul că păsările respective devin victime potenţiale, dar şi în aceea că ele elimină virusul pentru perioade îndelungate. Spălăturile buco-faringiene de la păsările bolnave ca şi de la cele sănătoase din efectivele contaminate s-au dovedit a fi infecţioase. S-a constatat că virusul poate fi eliminat prin salivă pentru perioade de peste 180 de zile, nu numai de către puii infectaţi experimental, ci şi de către păsările aflate în contact cu aceştia. Puii rezultaţi din ouă infectate elimină mari cantităţi de virus prin secreţiile lor nazale şi prin fecale.

Păsările infectate inaparent reprezintă surse primare. Ele pot elimina virusul în aceeaşi manieră ca şi păsările bolnave. Ouăle rezultate de la asemenea păsări conţin virusul în proporţie de circa 90% şi, dacă sunt incubate, generează pui cu aspect normal, dar care sunt eliminatori de virus.

Cadavrele, carcasele, organele şi produsele secundare (pene, puf etc.) constituie alte surse de infecţie, care, mai ales în condiţii deficitare de igienă, pot contribui substanţial la diversificarea posibilităţilor de contaminare. Organizarea deficitară a manipulării acestor produse creează condiţii favorabile pentru vehicularea materialelor patologice contagioase.

Sursele secundare de infecţie sunt reprezentate de toate elementele mediului contaminate cu materiale patologice (apa, furajele, ustensilele, aşternutul, ambalajele, cuştile, vehiculele etc.). Deşi rezistenţa virusului

față de factorii nocivi (temperaturi ridicate, radiații ionizante, substanțe chimice) nu este prea mare, când virusul este încorporat în materii organice (secreții, celule epiteliale, fecale etc.) el este protejat de acțiunea distructivă a acestora, astfel încât rezistența sa este substanțial mărită.

Transmiterea infecției în condiții naturale se poate realiza pe două căi: verticală şi orizontală.

Transmiterea pe cale verticală se produce prin ou, de la găinile viremice, care incorporează virusul în ouăle pe care le produc. În acest mod infecția este perpetuată din generație în generație. Cocoşii par a nu juca un rol prea important în transmiterea congenitală. Se pare că în cursul procesului de spermiogeneză particulele virale suferă alterații ireversibile. Cocoşii care sunt purtători şi eliminatori de virus pot transmite infecția la păsările cu care vin în contact, inclusiv pe calea genitală.

Infecția congenitală a embrionilor este strâns legată de eliminarea virusului de către găini prin albuş şi de prezența virusului în cloaca păsărilor. Eliminarea virusului prin albuşul ouălor este rezultatul replicării virusului în celulele glandulare ale oviductului, care secretă albuşul. S-a dovedit că replicarea virusului are loc în segmentul magnum al oviductului păsărilor infectate. Infecția transovariană nu pare a fi importantă, deoarece celulele foliculare sau ovulele nu pot replica virusul, chiar dacă alte tipuri de celule din ovar s-a constatat că pot exprima pe suprafața lor virusul, prin înmugurire (26). Eliminarea virusului prin ouă este intermitentă, aşa încât nu toate ouăle rezultate de la găini infectate sunt, la rândul lor, în mod automat infectate. Trebuie menționat şi că o oarecare neutralizare a particulelor virale are loc prin anticorpii eventual prezenți în gălbenuş. Găinile infectate congenital şi cu stare de imunotoleranță elimină VLSA prin albuş, pentru perioade îndelungate.

Virusurile endogene sunt în mod obişnuit transmise prin celulele germinale ale ambelor sexe. Cu toate că multe dintre ele sunt genetic defective şi incapabile de a da naştere la virioni infecțioşi, ele pot influența răspunsul păsării față de infecția cu virusuri leucozice exogene.

Transmiterea pe cale orizontală este realizată prin contactul direct dintre păsările bolnave cu cele sănătoase sau cu alte surse primare şi secundare de infecție. Ea este foarte importantă la vârstă fragedă, când receptivitatea este maximă şi condițiile de contaminare sunt optime. În general, se consideră că transmiterea prin contact este mai importantă în primele săptămâni de viață, în cursul eclozionării, a transportului posteclozional şi prin contactul strâns din primele zile. Particulele virale cu depline capacități infective sunt eliminate prin fecalele puilor proaspăt eclozionați, contaminând puternic mediul ambiant. Rata de transmitere prin contact este mai redusă la puii crescuți pe grătare decât la cei crescuți la sol, pe aşternut. Tehnologiile bazate pe creşterea în grupuri mici sau baterii reduc substanțial posibilitățile de transmitere între puii infectați şi cei neinfectați, ceea ce face ca asemenea metode să fie preferate din punctul de vedere al difuzării infecției (7).

În condiții de teren transmiterea prin contact a virusului se soldează cu o viremie tranzitorie şi, ca urmare, producerea de anticorpi. Sexarea manuală are un rol deosebit în transmiterea infecției. Deoarece virusul este prezent în meconiu şi lichidele cloacale, transmiterea de la puii infectați la cei indemni se produce uşor prin sexare.

Agenții animați pot de asemenea constitui surse de infecție. Ectoparaziții întâlniți la păsări (*Dermanissus gallinae, Alphiotobius diaperinus* sau puricii care se găsesc în aşternut), pot vehicula şi transmite virusurile leucozelor de la o pasăre la alta.

Căile de pătrundere a virusului în organism sunt variate şi sunt condiționate de modul de contaminare. În mod obişnuit transmiterea orizontală este realizată prin căile digestivă, respiratorie şi cutanată, dar sunt posibile şi căile conjunctivală sau genitală. Căile respiratorie şi digestivă sunt în mod special importante pentru puii tineri. Calea transcutanată este importantă de menționat în contextul unor operațiuni sanitare veterinare, cum sunt vaccinările, recoltările de sânge etc. Fără a se lua anumite măsuri de precauție (folosirea de ace individuale) virusurile leucozice pot fi transmise în serie, de la pasările viremice la cele indemne.

Transmiterea infecţiei prin diverse vaccinuri vii este posibilă şi, uneori, foarte importantă. Având în vedere că VLA se multiplică în celulele embrionare sau culturile de celule embrionare de pui, toate vaccinurile preparate din asemenea celule pot fi contaminate cu VLA. Chiar dacă este vorba de vaccinuri destinate altor specii, posibilitatea ca acestea să elimine VLA patogen trebuie considerată ca un virtual pericol. De exemplu, în cazul vaccinului antijigodios canin, folosindu-se testele RIF şi COFAL, s-a demonstrat prezenţa virusului limfomatozei aviare. De asemenea, s-a dovedit că vaccinurile contra pojarului şi frigurilor galbene, folosite la om, erau contaminate uneori cu agentul limfosarcomatozei aviare. De aceea, este recomandabil ca lichidele embrionare, ţesuturile şi culturile de celule de embrioni de găină, să provină de la găini RIF şi COFAL-negative. Pe lângă aceasta, virusul de bază folosit pentru producţia de vaccinuri din astfel de materiale trebuie să nu fi fost contaminat cu virusuri leucoză-sarcom.

Etiologie

Intervenţia agenţilor virali în geneza leucozelor-sarcom la păsări nu mai poate fi contestată.

Virusurile incriminate în producerea leucozelor-sarcom la păsări fac parte din genul *Alpharetrovirus*, familia *Retroviridae*, subîncrengătura *Ribovira* (după acidul nucleic pe care îl conţin). Împreună cu alte virusuri oncogene constituie grupa *Oncornavirus* (virusuri oncogene conţinătoare de acid ribonucleic).

Pe baza originii lor, retrovirusurile aviare pot fi împărţite în două mari categorii:

a. Virusuri exogene, care sunt izolate de la păsări cu neoplasme.
b. Virusuri endogene, care sunt exprimate în mod spontan de către celule normale sau pot fi induse în asemenea celule.

Virusurile exogene, în marea lor majoritate, sunt patogene pentru găini, cauzând boli neoplazice. De exemplu, toate virusurile sarcom transformă, în culturi de celule, celulele fibroblaste embrionare de găină şi induc sarcoame, în timp ce mutantele defective ale acestor virusuri nu induc transformarea celulară sau sarcoame, dar produc leucemie. Prin contrast, virusurile endogene nu transformă celulele şi nu induc nici o stare de boală decelabilă. Mai mult, ele se replică în culturile de celule la titruri joase, comparativ cu virusurile exogene şi toate pot fi încadrate, după gazda afectată, în subgrupul E, care nu este caracteristic virusurilor exogene.

Virusurile exogene, prin definiţie, pot fi transmise de la un individ la altul numai dacă provirusul ADN poate fi transmis exogen. În natură, această transmitere necesită ca virusul să fie infecţios, iar gazda să fie receptivă faţă de infecţie. Deci, fiecare ciclu infecţios selectează un virus complet, competent. Genele virale endogene, din contra, sunt moştenite în acelaşi mod ca şi genele gazdă. De aceea, o infectivitate integrală nu este necesară pentru transmiterea la generaţia următoare. Antigene virale endogene sunt adesea exprimate în embrioni. În acest caz apare fenomenul de toleranţă imunologică. Virusuri complet infecţioase de origine endogenă pot infecta gazde sau celule receptive prin aceleaşi mecanisme ca şi virusurile exogene. Asemenea virusuri pot fi transmise orizontal sau vertical.

Virusurile endogene par a fi mai puţin oncogene decât cele exogene, probabil deoarece poartă promotori ai transcripţiei genetice mai puţin activi. S-a sugerat că exprimarea virusurilor endogene ar putea interacţiona sau stimula inducerea neoplasmelor de către alţi factori oncogeni. Cercetări experimentale au arătat că exprimarea unor virusuri tumorale aviare endogene este indusă în culturi celulare de fibroblaste de pui, de unele componente toxice existente în unele plante larg răspândite, cum ar fi alcaloizii pyrolizinici, pyrolul şi iacobina (27).

Virusurile exogene, în funcţie de procesele neoplazice pe care le generează, pot fi împărţite, la rândul lor, în două grupe:

- virusuri leucemice, care induc leucemii;
- virusuri sarcom, care induc sarcoame.

Ele au o însuşire comună – oncogenitatea *in vivo*, în timp ce citopatogenitatea *in vitro* este diferit reprezentată.

Tulpinile de virusuri leucozice aviare sunt desemnate în funcţie de diferite criterii, cum ar fi:

- *tipul de boală neoplazică* pe care, în mod obişnuit, o provoacă: VLL (*lympholeukosis virus*), VAE (*avian erythroblastosis virus*), AMV (*avian*

myeloblastosis virus), ASV (*avian sarcoma virus*) etc.;

- *numele descoperitorului*: RSV (*Rous sarcoma virus*), FSV (*Furinami sarcoma virus*), BH-RSV (*Bryan highiter RSV*), SR-RSV (*Schmith-Ruppin RSV*), HRSV (*Harris RSV*) etc.;
- *localitatea sau laboratorul unde au fost izolate:* PR-RSV (*Prague RSV*), RPL (*Regional Poultry Laboratory*), PRC (*Poultry Research Center*) etc.;
- *tipul de virus*: RAV (*Rous associated virus*), MAV (*myeloblastosis associated virus*);
- *alte criterii*: Y-73, UR-2, OK-10, E-26.

Virusurile leucemice aviare (VLA) au fost clasificate pe baza structurii lor genetice, a patogenității *in vivo*, a citopatogenității *in vitro* și a antigenilor învelișului viral identificabili prin teste de seroneutralizare, în 10 subgrupe: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J. Caracteristicile lor au fost definite în timp având în vedere, în principal, glicoproteinele existente în învelişul viral. Virusurile subgrupelor A, B, C, D sunt considerate virusuri exogene, în timp ce cele din subgrupa E, virusuri endogene (tabelul 2).

Virusurile leucozei aviare (VLA) conțin în genomul lor gene transformatoare desemnate ca gene *v-onc*. Ele sunt omoloage şi, probabil, derivă din componente ale celulei normale, denumite gene *c-onc*, care sunt prezente în genomul tuturor vertebratelor. Virusurile transformatoare rapide, cum ar fi virusurile leucemiei aviare acute, induc starea neoplazică drept rezultat al exprimării genelor *v-onc*.

Tabelul 2

Cele mai frecvente tulpini ale virusurilor din grupul leucoză-sarcom aviare izolate şi încadrarea lor în subgrupe

Grupul de virus care produce neoplasm	**Subgrupul de virus**						**Neîncadrat în subgrup (virusuri defective)**
	A	**B**	**C**	**D**	**E**	**J**	
Virusul leucozei limfoide (LLV)	RAV-1 RIF-1 MAV-1 RPL-12 HPRS-F_{42}	RAV-2 RAV-6 MAV-2	RAV-7 RAV-49	RAV-50 CZAV	RAV-60		
Virusul eritroblastozei aviare (AEV)							AEV-ES_4 AEV-R
Virusul mieloblastozei aviare (AMV)							AMV-BAI-A E_{26}
Virusul sarcomului aviar (ASV)	SR-RSV-A PR-RSV-A EH-RSV RSV-29	SR-RSV-B PR-RSV-B HA-RSV	B77 PR-RSV-C	SR-RSV-D CZ-RSV	SR- RSV-E PR- RSV-E		BH-RSV BS-RSV FuSV PRCII PRCIV ESV Y73 UR1 UR2
Virusul endoteliomului/ mielocitomatozei						HPRS-103	MC_{29} MH2 CMII OK10
Virusul endogen (fără neoplasm)					RAV-0 ILV	AEV	

Virusurile din subgrupa G sunt considerate ca aparţinând unei specii de virus diferită de virusurile întâlnite la găină. În subgrupa H au fost încadrate virusuri leucozice izolate de la potârnichile din Ungaria, iar în subgrupa I cel izolat de la prepelița Gambel. Subgrupa J cuprinde un virus non defectiv, notat HPRS-103, considerat o recombinare genetică. El a fost izolat de la pui de carne şi de la găinile de reproducţie rase grele cu leziuni tumorale de mielocitomatoză.

Cele mai larg răspândite în teren sunt VLA din subgrupele A şi B. Virusurile subgrupei C au fost recunoscute ca inducând infiltraţii limfoblastice ale tiroidei şi pancreasului, cu hipotiroidism şi hiperinsulinemie în prima săptămână după ecloziune. Expresia clinică este de subdezvoltare. Subgrupa E include virusuri leucozice endogene ubicvitare, de joasă patogenitate. Virusurile din subgrupele F şi G au fost izolate de la fazani guleraţi şi aurii.

Prin reacţii serologice încrucişate s-a constatat că între diferite subgrupuri există structuri antigenice mai mult sau mai puţin heterogene. Reacţiile de seroneutralizare au arătat că antiserurile faţă de o anumită tulpină de virus tind să neutralizeze virusul omolog mai puternic decât virusurile heteroloage ale aceleiaşi subgrupe. În cadrul aceleiaşi subgrupe, virusurile dispun de capacităţi diferite de a induce toleranţa imunologică faţă de alţi membri ai subgrupei. În general, virusurile subgrupei B par a fi mai heterogene decât cele ale subgrupei A.

VLA afectează sistemul reticulohistiocitar şi hematopoietic. Dintre tulpinile standardizate de laborator, cele mai frecvent folosite în cercetări experimentale sunt RPL 12 (pentru eritroblastoză), BAI-A şi E-26 (pentru mieloblastoză), MC-29, MH-2, CM-11, OK-10 (pentru mielocitomatoză).

Virusurile leucozei limfoide (VLL) sunt virusuri defective cu capacităţi transformatoare lente, care induc procese limfoproliferative, exprimate prin apariţia de limfoame de tip B, după o perioadă de incubaţie lungă (4-8 luni post-infecţie). În serul puilor infectaţi experimental, se produce o cantitate foarte semnificativă de IgM, derivată din celulele tumorale limfoblastoide. VLL includ RIF-1, RAV şi virusurile asociate. Aceste virusuri sunt cunoscute pentru oncogenitatea lor pluripotentă. Se consideră că ele conţin gene *onc*, dar transformă celulele afectate în mod indirect, prin activitatea genei *onc* celulare (*c-onc*).

Tulpina RIF-1 corespunde din punctul de vedere al însuşirilor fizice, chimice, biologice şi imunologice cu tulpina RPL-12 şi alte tulpini izolate din infecţii limfomatoase spontane, dar posedă partricularităţi care îi conferă un statut aparte. Pentru culturile celulare din embrioni de găină nu este patogenă (ca de altfel toate virusurile limfomatozei), dar acestea dobândesc calitatea de a deveni rezistente faţă de RSV, recunoscut ca transformator evident al celulelor normale în celule tumorale.

RIF-1 se transmite prin ovarul găinilor viremice la embrionii rezultaţi din ouăle acestora, fără a se produce vătămarea lor. Trebuie subliniat că RIF-1 se transmite pe cale congenitală numai maternal.

Virusurile leucemiei acute includ virusurile mielocitomatozei, virusurile etritroblastozei şi ale mieloblastozei.

Virusurile mielocitozei aviare sau a *mielocitomatozei* au ca reprezentant tulpina HPRS-103 ce aparţine subgrupei J. Tulpina HPRS-103 este un retrovirus aviar izolată de la pui de carne şi păsări de reproducţie rase grele. Aceasta produce o incidenţă relativ mare a leucozei mieloide mielocitare şi tumori renale la puii de carne. Primele manifestări ale mortalităţii produse de tulpina HPRS-103 au apărut la vârsta de 9 săptămâni, cu o vârstă medie de 20 săptămâni. Leziunile anatomopatologice sunt caracterizate prin mărirea moderată a ficatului şi prin mielocitoame scheletice mari care afectează sternul, coastele, vertebrele şi sacrumul. Măduva osoasă este puternic infiltrată şi leucemia este prezentă constant.

Alte patru tulpini care au fost clasificate ca fiind virusuri defective au fost izolate din infecţii spontane (MC-29, MH-2, CM-1 şi OC-10). Toate virusurile leucozei mieloide mielocitare sunt capabile să transforme fibroblaştii şi celulele de tip macrofagic din măduva osoasă (celulele liniei mieloide), ca şi celulele suşe (hemocitoblaşti) din peretele sacului vitelin, în celule neoplazice. *In vivo* cauzează un spectru de îmbolnăviri

similare, care afectează sistemul hematopoietic, linia mielocitară, incluzând mielocitomatoza, carcinomul hepatic şi renal, dar şi sarcoame nediferenţiate, endotelioame sau mezotelioame.

Virusurile eritroblasozei (AEV) sunt reprezentate de două tulpini principale: R şi ES4. Ele induc, la 1-2 săptămâni de la inocularea intravenoasă, tulburări caracteristice eritroblastozei. Dacă se foloseşte inocularea intramusculară, pot apărea şi sarcoame a căror evoluţie este prelungită. *In vitro* ambele tulpini transformă atât fibroblastele cât şi celulele de origine eritroidă. Ele sunt probabil identice, din moment ce exprimă însuşiri identice. Hirara şi col. (11) au izolat o nouă tulpină puternic oncogenă, numită AEV-H. Se presupune că virusurile puternic leucemice au rezultat din virusuri nondefective leucemice, pe parcursul unor procese gradate, incluzând selecţii şi recombinări de gene virale şi ale celulei gazdă, cu dobândirea unor însuşiri noi, cum ar fi heterogenitatea şi transformarea celulară *in vitro*.

Virusurile mieloblastozei (AMV) sunt virusuri mielogene defective care cauzează leucemii mieloblastice la pui, iar *in vitro* transformă celulele mieloide dar nu fibroblaştii. Celulele-ţintă sunt celulele reticuloendoteliale şi hemocitoblaştii (celulele precursoare), promieloblaştii şi limfoblastele B, celule prezente numai la puii recent eclozionaţi. Virusul acţionează prin blocarea proceselor de diferenţiere celulară ale celulelor pluripotente (1). Alte detalii privitoare la reprezentanţii unora dintre cele mai importante VLA sunt prezentate în tabelul nr 3.

Tabelul 3

Clasificarea adoptată de World Veterinary Poultry Association

Tipul de virus	Acidul nucleic	Clasificarea etiologică	Tipul de neoplasm
Oncornavirus	ARN	Grupul leucoză-sarcom	A. Leucoze: Limfoidă Eritroidă Mieloblastoză Mielocitomatoză B. Sarcoame şi alte tumori ale ţesutului conjunctiv: Fibrosarcomul Mixosarcomul (mixomul) Sarcomul osteogen (osteomul) Sarcomul histiocitar C. Neoplasme înrudite: Hemangiomul Nefroblastomul Hepatocarcinomul Osteopetroza
		Reticuloendotelioza	

Virusurile sarcom aviare (VSA) sunt capabile să inducă tumori compacte (sarcoame), la o varietate de animale şi să transforme culturile celulare de fibroblaste, atât aviare cât şi de mamifere. Ele dispun de însuşiri genetice, antigenice şi de patogenitate particulare şi pot fi împărţite pe această bază în următoarele categorii:

- tulpini ale virusului sarcomului Rous (RSV), în marea lor majoritate capabile de a se replica fără ajutorul unui virus helper;
- tulpini ale virusului sarcomului Fujinami (FSV) şi tulpini ale virusului sarcomului PRC (II şi IV), caracterizate prin aceea că nu dispun de informaţia genetică necesară pentru a codifica sinteza proteinelor structurale ale capsidei virale;
- tulpini ale virusului sarcomului Esle şi Yamagushi, a căror structură genetică este caracteristică prin substituţia informaţiei genetice replicative, de către secvenţe derivând din celula gazdă; ele

sunt similare virusurilor din grupa precedentă.

Printre virusurile sarcom pot fi enumerate diferite tulpini: RAV (*Rous Associated Virus*), cu variante desemnate RAV-1, RAV-2 etc.; tulpina Schmidt-Ruppin, cu variante notate 1, 2, 3 etc.; tulpina Harris (H-RSV), tulpina Mill-Hill (MH-RSV); tulpina Fujinami (FSV); tulpina Praga (P.RSV); tulpina Carr-Zilber (CZ-RSV); tulpina Bryan (SB-RSV); tulpina Bryan de înalt titru (HB-RSV) etc.

Morfologie. Ca aspect morfologic, virusurile leucoză-sarcom se aseamănă cu toate oncorna-virusurile de tip C. Prin colorare negativă particulele virale apar sferoide, cu prelungiri butonate la suprafață, asemănătoare cu cele de la mixovirusuri, dar, spre deosebire de acestea, nu sunt expresia existenței neuraminidazei.

Din punct de vedere structural, virusurile leucoză-sarcom sunt dotate cu un înveliş extern, au o simetrie complexă şi un nucleoid intern.

Învelişul extern (anvelopa virală) are aspectul unei membrane duble: una internă şi alta externă. Formarea acestui înveliş are loc prin intervenția unui virus ajutător. Învelişul include un antigen provenind din membrana celulară în care virusul a fost maturat şi un antigen care este specific RAV şi defineşte individualitatea tipului de virus leucozic în cauză.

În partea centrală a particulei virale, ca o masă compactă, se găseşte nucleoidul, conținând ghemul de acid ribonucleic.

Dimensiunile particulei virale sunt cuprinse între 80 şi 120 nm, cu o medie de 90 nm (12). Constanta de sedimentare este cuprinsă între 550 şi 650 S (unități Svedberg).

Virusurile acestor grupe nu posedă în mod obişnuit o activitate hemaglutinantă şi nu au o neuraminidază proprie.

Structura chimică. Din punct de vedere chimic, structura particulei virale include în proporție de circa 2,2% acidul nucleic, 60-65% proteine, 30-35% lipide. Alte componente (nu mai mult de 0,1% este ADN, probabil de origine celulară) completează diferența până la 100%.

Acidul nucleic este dispus sub formă de filament încolăcit, monocatenar, cu o greutate moleculară cuprinsă între 9,8 x 10^6 şi 12 x 10^6 daltoni. El constituie o parte centrală, nucleoidul particulei virale, care apare ca o masă compactă centrală sau excentrică a virionului. În structura acidului nucleic intră 30-50 polipeptide, Dimensiunile nucleoidului sunt de 35-45 nm. Investigațiile electronomicroscopice au arătat că nucleoidul este înconjurat de o membrană subțire, apoi de un spațiu electronooptic strălucitor şi o membrană externă. Filamentul interior de ARN este dispus sub formă de ghem.

Acidul nucleic viral include informația genetică necesară inducerii replicării în celula-gazdă. El reprezintă genomul viral. Genomul viral conține şi antigenul specific de grup, identificabil prin reacții serologice (testele COFAL, ELISA).

Secvențele de la capătul 5' şi 3' ale moleculei de ARN sunt numite *gag-pol-env*. Acestea codifică proteinele antigenelor de grup specifice (*gs*), polimeraza ARN-dependentă şi glicoproteinele anvelopei virale. Pentru că aceste virusuri conțin polimeraza ARN-dependentă (reverstranscriptaza), care mijloceşte transcripția ARN-ului viral într-un dublu lanț de ADN**,** pentru ca apoi să fie integrat în genomul celular, sunt numite adesea retrovirusuri.

Proteinele majore ale VLA sunt proteinele structurale codificate de către gena *gag*. În cursul asamblării particulei virale, proteina *gag* este formată printr-un proces de clivaj proteolitic al unei poliproteine precursoare de circa 76.000 daltoni, numită Pr-76.

Alte două glicoproteine, notate gp-37 şi gp-85, sunt localizate în membrana virionului ca molecule de polimeri unite prin legături disulfidice şi formează expansiunile butonate de pe suprafața virionului. Ele derivă din gena *env* şi se formează prin clivaj proteolitic din polipeptide precursoare. Ele sunt necesare pentru producerea infecției. Glicoprotreinele gp-85 şi gp-37 sunt componentele anvelopei care definesc antigenitatea specifică de subgrup şi determină proprietățile de electivitate de specie, neutralizare şi interferență.

O structură distinctă, înconjurând complexul nucleoproteic central este membrana nucleoidului. Deoarece constituenții principali ai părții centrale sunt proteinele p-27 şi p-12, se presupune că p-27 formează membrana.

Substanțele lipoide, în cazul unora dintre virusurile leucoză-sarcom (de exemplu al mieloblastozei) s-au dovedit a fi foarte

asemănătoare cu cele ale celulei-gazdă. Este posibil ca aceste substanțe să fie incorporate de particula virală în timpul maturării acesteia.

O altă categorie de substanțe conținute de VLA sunt enzimele. Cel puțin patru enzime par a fi codificate de către genomul VLA:

a. ADN-polimeraza ARN-dependentă;
b. RN-aza;
c. ADN-endonucleaza (ADN-ligaza);
d. proteinkinaza.

Ele sunt legate strâns de replicarea virală. Toate par a fi localizate pe un lanț polipeptidic şi mediază transcripția ARN-ului viral într-un lanț dublu de ADN, după care acesta este integrat în genomul celular.

ADN-polimeraza ARN-dependentă (revers-transcriptaza) există în trei forme enzimatic active: alfa, alfa-beta şi beta-beta.

Rezistența față de agenții fizici şi chimici. Temperaturile ridicate inactivează virusurile acestui grup, la intervale variabile. La temperatura de 37°C timpul mediu de înjumătățire este de 260 de minute. La 56°C sunt suficiente 5 minute, pentru ca peste 60°C, inactivarea să fie aproape instantanee. Temperaturile joase, în schimb, au efect conservant. La -15°C, de exemplu, virusul mieloblastozei îşi păstrează însuşirile timp de o săptămână. În general, păstrarea în condiții de laborator se face sub -60°C. În stare liofilizată, temperaturile joase conservă preparatele virale mai bine, infectivitatea păstrându-se timp de mai mulți ani.

Radiațiile ultraviolete sunt active, dar mai puțin decât față de alte virusuri care au structură şi dimensiuni asemănătoare. Astfel, față de virusul pseudopestei aviare, virusul sarcomului Rous este de circa 10 ori mai rezistent. Razele Roentgen sunt şi ele mai puțin active decât față de alte virusuri.

În ceea ce priveşte pH-ul, virusurile acestui grup sunt sensibile la valori sub 5 şi peste 9, fiind repede inactivate la depăşirea acestor limite. pH-ul optim de conservare este 7.

Detergenții şi solvenții organici acționează nociv asupra particulelor virale ale acestui grup. Prin conținutul în substanțe lipoide sunt sensibile şi la acțiunea eterului şi cloroformului, care le distrug total infectivitatea. Cu ajutorul microscopului electronic s-a putut demonstra că învelişul extern al virusurilor leucozice aviare este dizolvat sub acțiunea eterului. Dodecil-sulfatul de sodiu dezagregă, de asemenea, particulele virale, prin descompunerea moleculelor lipidice şi punerea în libertate a acidului nucleic. Inactivarea se obține cu uşurință şi cu ajutorul saponinei şi fenolului.

Replicarea virusurilor leucoză-sarcom are loc în celulele receptive, urmându-se suita de etape succesive, caracteristice virogenezei: ***adsorbția, penetrația, eclipsa, maturarea*** şi ***eliberarea***. ***Asamblarea*** are loc pe membrana celulară, după care particulele sunt eliberate în spațiile extracelulare fără ca vitalitatea celulei-gazdă infectate să fie afectată în mod sensibil.

Adsorbția este un proces nespecific, care începe în momentul în care virusul se găseşte în apropierea celulei susceptibile. Prin mişcări browniene virusul ajunge într-o poziție favorabilă față de receptorii celulari. Fenomene electrostatice intramoleculare facilitează, împreună cu alți factori (starea metabolismului celular, nivelul unor enzime celulare, prezența anticorpilor etc.), aderarea particulei virale la membrana celulară. Trebuie menționat că adsorbția poate avea loc şi dacă celula respectivă este rezistentă față de infecția virală.

Penetrația în celula-gazdă este dependentă de prezența în membrana celulară a unor receptori codificați de anumite gene, specifici pentru fiecare subgrup de virus. Despre natura acestor receptori şi mai ales mecanismele intime ale penetrației virusului, incluzând decapsidarea, nu se cunosc încă exact toate detaliile. Pe baza imaginilor de microscopie electronică se presupune că particula vitală este înglobată într-o cută a membranei celulare, care, prin deschideri şi închideri succesive către interiorul celulei, generează vacuole citoplasmatice. Acest proces are loc în cursul a 10 minute de la adsorbție.

Eclipsa presupune derularea unei serii de fenomene de importanță majoră pentru replicarea virală. Între acestea sunt:

- transcripția informației genetice de pe acidul nucleic viral pe un ARN-mesager (ARNm);
- depozitarea şi legarea ARNm de ribozomii celulari;
- sinteza primerilor sub influența polimerazelor;

- replicarea acidului nucleic viral şi a secvenţelor proteice;
- sinteza componentelor capsidei virale şi a altor proteine specifice.

Aceasta are loc prin câteva stadii succesive ale primului lanţ de ADN viral (negativ), prin formarea iniţială a unui hibrid ARN-ADN; îndepărtarea componentei ARN din acest hibrid prin intermediul RN-azei H şi formarea unei matriţe de ADN viral pozitiv; migrarea lanţurilor lineare de ADN viral către nucleul celulelor şi transformarea lor în forme circulare.

Analiza celulelor aviare infectate cu retrovirusuri aviare a arătat că replicarea secvenţelor de ADN viral începe în citroplasma celulară, în decurs de o oră de la infecţie şi continuă cu sinteza duplex-urilor de ADN liniar, urmată de formarea lanţurilor circulare covalente care se găsesc exclusiv în nucleu. Nucleul conţine ADN-viral linear şi ambele tipuri de ADN viral circular.

Maturarea se produce în straturile membranei celulare, prin fenomenul de înmugurire şi este urmată de eliberarea particulei virale în spaţiile extracelulare, fără a afecta în mod evident funcţiile vitale ale celulei.

Eliberarea particulelor virale mature se face în cantităţi variabile, în funcţie de tulpina de virus, viteza de replicare şi înmugurire şi alţi factori. Odată ajunse în spaţiile extracelulare, ele pot ajunge în torentul circulator, pot fi eliminate prin secreţii, excreţii, ouă, pot rămâne în diferite ţesuturi, continuându-şi ciclul de replicare prin abordarea altor celule permisive sau pot fi neutralizate de anticorpi, dacă aceştia există. Starea de viremie, care este obişnuită în infecţiile cu VLA, poate induce formarea de noi anticorpi sau poate coexista cu paralizia imunologică.

Eliberarea virusului poate fi continuă sau intermitentă.

Cercetări experimentale au arătat că după inocularea VSR la pui, are loc o perioadă de eclipsă de circa 15 ore. În acest interval virusul nu este decelabil şi nu este accesibil pentru anticorpii neutralizanţi. El reapare în circulaţie şi atinge un nivel maxim în aproximativ 6 zile. Virusul este apoi eliberat în mod constant din celulele infectate menţinând starea de viremie la diferite niveluri.

Structura antigenică. Determinarea structurii antigenice a virusurilor oncogene la păsări a contribuit la înţelegerea mecanismelor de apariţie, dezvoltare şi transmitere a bolilor de această natură la diverse alte specii. Pe baza acestor cercetări s-a reuşit sistematizarea antigenelor oncovirale în următoarele categorii:

a. Antigene structurale – proprii virusului; fac parte din nucleocapsida sau anvelopa virală şi pot fi:

1. antigene de tip - notate cu *ts*, aparţinând de obicei anvelopei virale;
2. antigene de grup – notate cu *gs*, comune tuturor virusurilor izolate de la o specie;
3. antigene interspecifice comune – se găsesc în virusurile izolate de la specii diferite de animale;

b. Antigene nestructurale – sintetizate sub imperiul informaţiei genetice conţinute de genomul viral. Acestea pot fi, la rândul lor:

1. antigene asociate – situate pe suprafaţa celulei ce conţine virusul şi desemnate prescurtat prin TASA (Tumor Associated Cell Surface Antigens);
2. antigene de transplantare specifice tumorale TSTA (Tumor Specific Transplantation Antigens);
3. antigene intracelular-citoplasmatic (antigene T).

De asemenea, trebuie subliniat că virusurile oncogene pot determina apariţia în celule transformate a unor antigene noi, cum ar fi antigenele embrionare sau fetale, care în mod normal sunt reprimate în celulele adulte.

La toate virusurile tumorale aviare cercetate până în prezent s-a putut dovedi existenţa unui antigen comun, demonstrabil prin testul COFAL (fixarea complementului) şi imunofluorescenţă. S-a dovedit că anticorpii *gs* (specifici de grup) nu sunt capabili să neutralizeze un virus infecţios.

Se pare că antigenul *gs* este sintetizat în nucleul celulei gazdă, de unde este trecut în citoplasmă, apoi în membrana celulară, după care apare extracelular, ca o componentă a virionului.

De structura antigenică a învelişului viral sunt legate o serie de proprietăţi importante: capacitatea de interferenţă, de inducere în organismul infectat a anticorpilor specifici tipului respectiv etc.

Cultivarea în culturi de celule. Majoritatea cercetărilor de cultivare în diverse materiale patologice se bazează pe folosirea fibroblastelor din embrioni de găină sau alte specii (curcă, prepeliță japoneză, gâscă, rață etc.), în care, chiar dacă nu apar modificări morfologice decelabile la examenul microscopic, prezența virusurilor poate fi pusă în evidență prin alte procedee, mai mult sau mai puțin complicate. În majoritatea cazurilor rezultă o infecție persistentă, iar celulele elaborează particule virale în continuu. Din fibroblastele transformate iau naştere, deci, celule noi, morfologic stabile, care conțin acelaşi număr de cromozomi ca şi celulele normale de găină. Celulele transformate pierd inhibiția de contact, care, la celulele normale determină creşterea lor într-un singur strat, dezvoltându-se unele peste altele, sub formă de culturi stratificate. O singură particulă virală este suficientă pentru a converti o celulă, din care rezultă apoi un focar de celule transformate. Acest principiu stă la baza testelor de focar (focus-test) folosite pentru demonstrarea virusurilor sarcom în culturile celulare. Focarele de fibroblaşti transformați, care se pot constata microscopic, se deosebesc clar de celulele neinfectate şi deci netransformate. Ele se pot număra, prin tehnici adecvate, ca şi plajele produse sub stratul de agar în cazul virusurilor citolitice.

Apariția focarelor de celule sarcomatoase are loc într-un interval de 3-7 zile după infecție.

Cercetări de laborator au arătat că subgrupele B, D şi F de virusuri tumorale aviare sunt citopatogene pentru celulele embrionare de pui, în timp ce virusurile subgrupelor A, C, E şi G nu sunt.

Celulele infectate cu virus citopatogen şi crescute în prezența anticorpilor neutralizanți nu exprimă acumularea transientă de ADN viral sau efect citopatic.

Well şi Temin (36) au arătat că, *in vitro*, după infecția cu virusuri leucozice aviare, efectul citopatic se evidențiază la 2-3 zile după infecție (faza acută) şi persistă până în ziua 8-10-a. Efectul citopatic dispare apoi şi celulele încep să se multiplice şi să elibereze virusul.

Efectul citopatic constă în modificări ale celulelor în cursul fazei acute. Acestea devin granulare şi se desprind în număr mare şi plutesc în lichidul nutritiv.

Producția de virus de către celulele infectate cu virusuri necitopatogene este de 20-40 de ori mai redusă decât în cazul celor infectate cu virusuri citopatogene (34).

Inocularea culturilor de fibroblaste embrionare de pui cu tulpina BH-VSR are ca urmare transformarea celulară, cu producerea unor cantități ridicate de particule virale care nu dispun de „spini" sau formațiuni butonate pe suprafața particulei virale.

Virusurile leucozei limfoide nu transformă celulele în culturi, dar interferează cu alte retrovirusuri, cum ar fi VSR. Virusurile mielocitomatozei transformă fibroblastele şi macrofagele în culturi. Virusurile eritroblastozei transformă atât fibroblastele cât şi celulele de origine eritroidă. Virusurile mieloblastozei îşi exercită potențialul de transformare în mod restrictiv asupra celulelor hematopoietice, cum sunt celulele sacului vitelin şi ale măduvei osoase. Unele dintre celulele transformate de virusurile leucozei mieloide nu eliberează particule virale şi au fost numite, ca urmare, celule „non producer" (NP).

Cultivarea pe ouă embrionate. Pentru cultivarea virusurilor leucoză-sarcom prin această metodă se folosesc diferite căi de inoculare: pe membrana corioalantoidiană (MCA), intraamniotic, intravitelin sau intravenos. Consecințele sunt variabile, în funcție de virusul inoculat. Primii care au reuşit să cultive în acest fel virusuri leucoză-sarcom au fost Rous şi Murphy, în 1911.

Inocularea VSR în cea de a 11-a zi de incubație determină apariția, după aproximativ 8 zile, a unor focare proliferative pe MCA foarte asemănătoare cu cele produse de virusurile variolice. Aceleaşi leziuni apar şi când inocularea se face pe cale intraamniotică, în cea de a 5-8-a zi de incubație. Unele tulpini induc leziuni hemoragice după 7 zile de la inocularea pe cale intravenoasă a embrionilor de 11 zile. Metoda a fost folosită pentru determinări cantitative privind concentrația în virus a unor suspensii.

Virusurile leucemice pot fi inoculate pe cale intravenoasă la embrionii de 11 zile, dar atunci ele nu induc procese neoplazice. După ecloziune însă, la aproximativ o săptămână, puii încep să moară. La necropsie se pot constata acum diferite tumori compacte: fibrosarcoame, nefroame,

condroame, tumori de tip endotelial şi leziuni hemoragice. Puii care supravieţuiesc peste 100 de zile de la inoculare, dezvoltă leucoză limfoidă.

Patogenitatea diferitelor virusuri leucoză-sarcom aviare este foarte variabilă. Consecinţele inoculării lor depind de proveniența lor, de gazda la care se inoculează şi de o serie de factori endo- şi exogeni (doza de virus inoculat, calea de inoculare, vârstă şi sexul gazdei etc.). Observaţiile acumulate de-a lungul a numeroase cercetări experimentale au condus la conturarea a două ipoteze privind patogenitatea variabilă a acestor virusuri.

O primă ipoteză postulează că una şi aceeaşi tulpină de virus este capabilă să genereze diferite tipuri morfolezionale, determinate îndeosebi de diferenţele de răspuns ale gazdei la care se inoculează. Ea are la bază experienţe de transmitere în serie a unor neoplasme, în cursul cărora s-a observat apariţia unor aspecte anatomoclinice variate. După unii, faptul ar fi explicabil prin impuritatea genetică a materialului viral inoculat şi prin variabilitatea numărului de particule virale inoculate.

A doua ipoteză presupune că fiecare entitate morbidă a acestui grup este generată de un anumit agent, iar varietatea tabloului patologic este determinată de amestecul de diferiţi agenţi în acelaşi inoculum. Cercetările ulterioare, în care condiţiile de experimentare au putut fi riguros controlate, au arătat însă că spectrul tumoral indus este relativ constant. Astfel, virusul sarcomului Rous produce sarcom întotdeauna la locul de inoculare, tulpina R de virus eritroleucozic generează eritroblastoza, iar tulpina BAI-A produce mieloblastoza.

Doza de virus inoculată pare a avea o importanţă hotărâtoare pentru tipul de leziuni indus. Astfel, inocularea unor doze ridicate din tulpina de virus RPL-12 generează de obicei eritroblastoza, în timp ce dozele mici produc limfoleucoza. Inducerea osteopetrozei pare a nu fi influenţată de doză.

Calea de inoculare poate, de asemenea, să determine caracterul lezional exprimat. Folosindu-se tulpina RPL-12, pe cale intramusculară, s-au obţinut sarcoame, pe cale intravenoasă - eritroblastoza, iar prin contact, în majoritatea cazurilor, limfoleucoză.

Vârsta gazdei este şi ea importantă. Rezistenţa păsărilor creşte rapid între 1 şi 21 de zile, când virusul este administrat pe cale nazală şi relativ lent, dacă se foloseşte calea intravenoasă. S-a observat că incidenţa anumitor tumori a scăzut cu vârsta în cazul unora dintre tulpinile folosite. Aşa de exemplu, tulpina RPL-12 inoculată intravenos la vârsta de o zi a generat o incidenţă ridicată de osteopetroză, în timp ce inocularea la 21 de zile a determinat o incidenţă de 10 ori mai scăzută a unor asemenea leziuni.

În privinţa sexului s-a observat că femelele sunt mai susceptibile faţă de leucoza limfoidă decât masculii. Castrarea se crede că ar conduce la o incidenţă sporită a limfoleucozei. Administrarea de testosteron induce o rezistenţă crescută a claponilor.

Până în prezent au putut fi induse procese tumorale de tip sarcomatos cu ajutorul VSR la şoareci, şobolani, şobolani de bumbac, cobai, iepuri, hamsteri, maimuţe, broaşte ţestoase, şerpi.

Printre tulpinile patogene pentru mamifere, cele mai importante sunt tulpina Carr-Zilber (pentru hamster, şobolan, iepure, cobai, maimuţă), tulpina Schmidt-Ruppin (pentru şoarece, hamster, şobolan, cobai, iepure, jder) şi tulpina Praga (pentru hamsterul sirian, şobolan).

Aproape toate tulpinile de virus-sarcom aviare au fost izolate de la găină, care reprezintă specia primară la care au fost observate sarcoame spino-celulare şi fibrosarcoame. Excepţie face tulpina MH-2, care induce mai ales endotelioame.

Deşi virusurile sarcom sunt larg răspândite, contagiozitatea acestui tip de infecţii este foarte redusă. Totuşi, în condiţii experimentale s-a demonstrat că anumite tulpini se pot transmite prin contact sau prin intermediul ectoparaziţilor.

Inocularea VSR în pliul aripii puilor proaspăt eclozionaţi se soldează cu creşterea rapidă a unor tumori sarcomatoase, care devin palpabile după circa o săptămână.

Virulenţa virusurilor tumorale aviare este foarte variabilă. Virusurile sarcom ale eritroblastozei şi mieloblastozei sunt evident virulente, în timp ce cele ale limfoleucozei şi osteopetrozei sunt mai puţin virulente. Virulenţa pare a fi invers proporţională cu apariţia spontană în condiţiile naturale, în sensul că, de exemplu, virusul limfoleucozei, care este mai puţin virulent, determină infecţii spontane în cazuri

mult mai frecvente decât o fac virusurile sarcom şi a eritroblastozei, a căror exprimare clinică este numai rareori observată în condiţii naturale.

Imunitatea. Capacitatea de a rezista faţă de infecţia cu virusuri leucozice aviare este determinată de gene ale celulelor gazdă şi produsele acestora. Este general admis că în sistemele imunitare, complexul major de histocompatibilitate (CMH sau complexul B) joacă un rol crucial. Genele complexului B reglează răspunsul imun faţă de diferiţi antigeni. Între celulele ţintă şi celulele efectoare există o relaţie de histocompatibilitate. Cooperarea dintre celulele B şi T este restricţionată de către CMH. Celulele bursale (celulele B) se pare că, direct sau indirect, au un rol important în determinarea rezistenţei faţă de tumorile produse de virusurile sarcom.

Cercetările serologice au demonstrat că puii cu sisteme imunologice intacte răspund faţă de infecţia cu virusuri leucozice prin producţia de anticorpi neutralizanţi, ceea ce confirmă posibilitatea de a conferi protecţie.

Anticorpii neutralizanţi sunt direcţionaţi împotriva anvelopei glicoproteice. Pe baza cercetărilor de inginerie genetică în curs, cu ajutorul clonării şi exprimarea glicoproteinelor de anvelopă de către vectori bacterieni sau virali (*E. coli*, virusul variolic aviar, baculovirusuri etc), se poate anticipa că se vor putea realiza progrese în obţinerea de vaccinuri eficiente.

Pe de altă parte, folosindu-se tehnici de recombinare ADN se pot obţine gene specifice care sunt responsabile de rezistenţa faţă de un anumit agent viral şi, când sunt exprimate în organismul gazdă, interferează cu replicarea virală, prevenind în acest fel progresia infecţiei.

Imunitatea care se instalează în cursul infecţiei cu virusuri leucoze-sarcom aviare poate fi activă, rezultând în urma contactului cu agenţii virali respectivi, sau pasivă, prin preluarea anticorpilor maternali. A fost demonstrat că majoritatea puilor provenind din găini imune posedă anticorpi neutralizanţi de origine maternă. Ca urmare, în primele 3-4 săptămâni, aceşti pui sunt protejaţi în mare măsură faţă de infecţia de contact din perioada post-eclozională. În săptămânile 4-5 nivelul anticorpilor specifici transmişi prin vitelus este evident mai scăzut, astfel încât cu greu mai pot fi evidenţiaţi, iar puii respectivi devin susceptibili faţă de infecţie în urma contactului cu pui viremici. Puii infectaţi astfel, după ce imunitatea pasivă maternală s-a consumat, devin la rândul lor viremici şi pot produce anticorpi specifici neutralizanţi şi, deci, posedă o imunitate activă. Anticorpii pot fi decelaţi după săptămâna a 9-a de viaţă.

Puii infectaţi congenital sunt de obicei imunologic toleranţi faţă de virusul infectant respectiv şi rămân viremici pentru toată viaţa, eliminând virusul prin fecale şi transmiţând infecţia la urmaşi într-o proporţie ridicată. Puii care vin în contact cu asemenea exemplare, la rândul lor, vor dezvolta o viremie pasageră şi ulterior, anticorpi specifici neutralizanţi, dar vor elimina virusul numai ocazional.

Tolerante imunologic se dovedesc a fi şi păsările care exprimă antigene ale virusurilor leucoze-sarcom, ca embrioni. Ele nu produc anticorpi specifici faţă de nici unul din virusurile exogene sau endogene.

Un anumit procentaj dintre găinile imune produc ouă infectate congenital, din care vor rezulta pui viremici. În acest caz, virusul nu este complet neutralizat de către anticorpi şi, ca urmare, va persista în organism şi va fi eliminat mai mult sau mai puţin constant.

Leucozele aviare sunt infecţii tipice, în cursul cărora virusul persistă în organism pentru perioade îndelungate, fără a fi neutralizat de anticorpii existenţi. La păsările viremice probabil că virusul circulă în torentul circulator sub formă de complex antigen-anticorp, devenind astfel refractare faţă de acţiunea inactivantă a anticorpilor neutralizanţi.

Păsările imune pot să se îmbolnăvească, dar în proporţie mult mai redusă decât cele viremice, fără anticorpi. De aici rezultă că imunitatea în asemenea situaţii nu este absolută, ci parţială.

În imunitatea faţă de VLS un rol important îl joacă celulele macrofage. Wainberg şi col. (35) au raportat că regresia tumorală este controlată de dezvoltarea unui puternic răspuns imun mediat. Imunitatea antitumorală poate fi în mod obişnuit demonstrată printr-o varietate de procedee experimentale, incluzând blastogeneza limfocitară antigenic-indusă, citotoxicitatea mediată celular, imunofluorescenţa indirectă şi distrugerea celeulelor tumorale prin intermediul celulelor „killer” etc.

Imunitatea specifică este direcționată împotriva antigenelor virale de anvelopă, situate pe suprafața particulelor virale tumorigene. Ca urmare, rolul particulelor virale nou produse în cursul dezvoltării tumorale este nu numai de a „ataca" celulele încă netransformate şi de a le face să devină parte a masei tumorale în creştere, dar şi de a furniza stimuli antigenici şi antigeni de rejecție pentru aparatul efector antitumoral al organismului gazdă.

Transplantabilitatea. Toți cercetătorii, începând cu Rous (1911) şi Murphy (1914), au fost confruntați cu variații ale transplantabilității tumorilor.

Transplantabilitatea majorității neoplasmelor aviare este posibilă. Astfel, tumorile limfoide transplantate la pui de o zi se soldează după 5-10 zile post-inoculator cu producerea de tumori compacte, detectabile prin palpație, urmate de moarte precoce, în timp ce tumorile induse prin inocularea suspensiilor virale se dezvoltă abia după circa 4 luni. Scurtarea evidentă a perioadei de incubație în cazul transplantelor, în comparație cu inocularea de virus, a fost observată şi în cazul altor neoplasme (eritroblastoza).

Patogeneză

Penetrarea virusului în organismul gazdă, când contaminarea are loc pe cale orizontală, este urmată de o perioadă de latență, variabilă ca durată în funcție de o serie de factori exo- şi endogeni. Transmiterea virusului prin contact, de obicei, se soldează cu viremie pasageră şi producerea de anticorpi specifici. Virusul ajunge la celulele-țintă, susceptibile de a-l replica, prin circulația limfo-hematică. Particulele virale prevăzute cu prelungiri butonate (spini) pe suprafața anvelopei externe, trebuie să găsească pe suprafața celulelor la care aderă un anumit receptor, care să le îngăduie aderența de celule. În acest fel adsorbția la membrana celulară şi apoi penetrația în interiorul celulei devin posibile. Penetrația este acompaniată de pierderea învelişului extern (decapsidare), astfel încât în interior pătrunde numai nucleoidul purtător al mesajului genetic viral şi care intermediază transmiterea mesajului genetic către organitele celulare. Din acest moment, componentele virale care au ajuns în interiorul celulei nu mai pot fi distinse de cele ale organitelor celulare (faza de eclipsă). În cursul acestei faze ARN-ul viral substituie funcțiile ARN-ului celular în privința dirijării sintezelor celulare. Dacă virusul include şi codificarea de transformare neoplazică, în urma unei eventuale diviziuni celulare, ambele celule care rezultă vor avea informația genetică în acest sens.

Urmează o serie de procese caracteristice replicării virale, ca: preluarea şi integrarea mesajului genetic viral, sinteza de noi nucleoproteine, asamblarea componentelor virionului, maturarea particulelor virale şi eliberarea lor în spațiile extracelulare sau exercitarea efectelor oncogenice asupra celulei afectate, cu deturnarea întregului metabolism celular în direcția procesului de malignizare.

În cazul transmiterii verticale (prin ou), particula virală oncogenă completă sau incompletă, este conținută în celula permisivă şi va determina, mai devreme sau mai târziu, în funcție de intervenția factorilor favorizanți, transformarea tumorală.

O primă particularitate a virusurilor care generează leucozele aviare este capacitatea lor de a genera mai multe forme de leucoză sau sarcom. Faptul este determinat de caracterele particulare ale tulpinilor virale respective, de gazdă, de calea de infecție, de doza de virus şi, probabil, de alți factori.

O altă particularitate a unora dintre aceste virusuri este defectivitarea lor. Aceasta înseamnă că ele nu pot transmite informația genetică necesară pentru a induce reproducerea particulei virale complete (virionul) de către celula gazdă. Pentru a reuşi totuşi să inducă sintezele respective este nevoie de un virus ajutător (helper). Ca urmare, pentru ca celula gazdă să înceapă sinteza proteinelor virale este necesară o „suprainfecție" cu un virus helper, care oferă posibilitatea completării informației genetice.

În celula gazdă, în urma sintezelor induse, ambele particule (defectiv şi helper) au antigene de anvelopă absolut identice, dar pentru a produce infecția în noi celule, ele rămân dependente una de alta. Caracteristicile imprimate de virusul helper sunt funcții ale anvelopei virale şi constau în următoarele: infectivitatea şi spectrul de infectivitate pentru anumite tipuri genetice de celule; spectrul de interferență între virusurile aparținând diferitelor

subgrupe; antigenitatea de tip specifică; rata maturării virionilor.

O parte a virusurilor sarcom nu sunt defective şi, ca urmare, nu necesită un virus helper pentru replicarea lor în celulele permisive.

Tulpinile de SRV defective se replică în embrionii de găină şi transformă celulele afectate în celule sarcomatoase. Dar acestea nu sunt capabile să producă particule virale mature (virioni compleți). Asemenea celule se numesc NP („non producer cells"). Ele pot fi „activate" cu ajutorul unui virus helper. Deşi transmisibilitatea proceselor tumorale la păsări a fost demonstrată încă de la începutul secolului trecut, mecanismele prin care are loc transformarea neoplazică a celulelor, ca şi acelea prin care virusul induce această transformare, au fost lămurite parțial numai în ultima perioadă. Dintre numeroasele ipoteze care au fost formulate în acest sens, două teorii au reuşit să întrunească sufragiile mai multor specialişti în domeniu şi să explice procesele ce au loc în celulele afectate: ***a. Teoria virogenei oncogene*** şi ***b. Teoria protovirusului.***

a. Teoria virogenei oncogene este bazată pe ideea că toate celulele conțin în genomul lor informația genetică de transformare neoplazică. O serie de observații au arătat că în celulele normale, în celulele de embrion şi chiar în cele din placentă, la majoritatea speciilor de mamifere (inclusiv omul), se găsesc particule asemănătoare unor virusuri complete. Conform acestei teorii, materialul genetic al virusurilor tumorale, numit „virogen", care codifică informația pentru producerea de particule virale de tip C, se găseşte în toate celulele normale şi este transmis ereditar. Secvența responsabilă de producerea proteinei transformatoare, care este capabilă să convertească celula normală în celulă tumorală, a fost numită „oncogenă". Ea poate fi exprimată total sau parțial în cursul dezvoltării embrionare, dar în mod normal este represată. Prin intervenția unor factori endo- sau exogeni, de obicei responsabili de depresia imunologică a gazdei, se produce activarea şi exprimarea proteinelor transformatoare şi sinteza particulelor virale de tip C.

b. Teoria protovirusului se bazează pe aserțiunea că celulele normale fie că nu posedă gene responsabile de transformarea neoplazică, fie că acestea sunt menținute într-o formă represată, fie că genele respective nu dispun de informația completă care să conducă la oncogeneză. Dar aceasta ar putea apărea ca urmare a achiziției unei noi informații, introdusă în ADN-ul celular prin secvențe noi, de origine externă, cum ar fi o particulă virală.

În cazul virusurilor leucozelor aviare se pare că există probe asupra faptului că ele acționează în acest fel. Transmiterea pe cale orizontală, de la un individ la altul, este un argument important în acest sens. Cercetări experimentale au adus dovezi concludente atât în privința transformării maligne a celulelor, cât şi a producției de virus ca rezultat al unui transfer de informație de la ARN-ul viral la ADN-ul celular. În unele celule ar putea exista secvențe nucleotidice înrudite cu cele ale virusurilor aflate în forma neinfecțioasă, numite „protovirus". În prezența unui virus exogen care a pătruns în celulă, chiar dacă acesta nu manifestă capacități oncogenice, în cursul proceselor de transcriere sau translație se pot produce mutații, în urma cărora rezultă o nouă informație, cum ar fi cea de transformare neoplazică. Inserția unei informații oncogenice într-o anumită secvență a cromozomului celular ar putea conduce, inițial, la apariția unui provirus, iar apoi a unui virus cu proprietăți malignizante.

În funcție de structura lor genetică şi modul lor de acțiune, oncornavirusurile aviare au fost împărțite în trei principale grupuri:

a. Virusurile sarcom, care sunt dotate cu însuşiri oncogenice puternice, conducând *in vivo* la formarea rapidă de sarcoame, în decurs de săptămâni sau chiar zile, iar *in vitro* la transformarea malignă a celulelor. Dacă poartă toate cele patru tipuri de gene (*pol, env, gag, src*), ele se pot replica fără ajutorul altor virusuri (sunt virusuri nedefective), în timp ce, dacă le lipseşte una dintre acestea, ele sunt defective şi au nevoie de un virus helper pentru a se putea replica.

b. Virusurile leucemiilor cronice sunt slab oncogenice *in vivo* şi nu transformă celulele *in vitro*. Genomul lor conține trei tipuri de gene: *gag, pol* şi *env,* deci întreaga informație necesară replicării virale, dar le lipseşte gena purtătoare a informației necesare pentru transformarea celulară (gena *src*).

c. Virusurile leucemiilor acute, denumite şi virusuri leucemice defective (DLV - Defective

Leukemia Viruses), cauzează leucemii după perioade scurte de incubaţie, iar *in vivo* determină transformarea celulară. Pe baza tipului de neoplasm generat şi a tipului de celule transformate ele au fost, la rândul lor, divizate în:

- virusul eritroblastozei aviare (AEV), care afectează elementele seriei eritrocitare;
- virusul mielocitomatozei care induce transformarea macrofagelor. El include patru virusuri defective (MC-29, MC-11, OK-10 şi MG-2 şi un virus nedefectiv ce aparţine subgrupului J (HPRS-103);
- virusul mieloblastozei (AMV) care induce mieloblastoza, cu apariţia masivă de mieloblaste în circulaţia sanguină şi infiltrarea ţesuturilor cu asemenea elemente imature. Ele sunt parţial deletate, în sensul că le lipseşte o parte din genele *gag* şi *env* şi, ca urmare, se pot replica numai cu ajutorul unui virus care le furnizează secvenţele deficitare în vederea completării informaţiei necesare pentru replicare. Ele conţin, în schimb, o genă transformatoare total diferită de *src*, care a fost numită *luk*.

Virusurile leucozei aviare induc şi o seamă de tulburări neneoplazice, care sunt exprimate clinic. Este cunoscut faptul că virusul mieloblastozei cauzează o anemie subleucemică, în cursul căreia puii infectaţi prezintă o anemie hemolitică, granulocitopenie şi splenomegalie. Cercetări mai aprofundate au arătat că anemia în acest caz este cauzată de virusul helper. Anemia se manifestă nu numai prin scăderea eritrocitelor, ci şi a trombocitelor şi limfocitelor. Cercetări ferocinetice au arătat că măduva osoasă a puilor anemici nu încorporează fierul în hemoglobină. Incapacitatea măduvei osoase de a livra globule roşii mature conduce la o rapidă scădere a volumului celular.

Puii imunologic competenţi supravieţuiesc anemiei şi anticorpii neutralizanţi sunt prezenţi după remisiune, dar puii bursectomizaţi, în general, mor.

Toate virusurile leucozei aviare din subgrupurile B şi D sunt capabile să provoace o anemie profundă, în cursul căreia hematocritul scade la aproximativ jumătate. Virusurile RAV-1 şi MAV-1 (0), ambele din subgrupul A, nu induc modifiucări semnificative ale valorilor hematocritului. Virusul RAV-7 (subgrupul C) induce o anemie moderată, din care puii se remit rapid. Virusul RAV-50 (subgrupul D) induce o anemie care nu se poate distinge de cea cauzată de virusurile subgrupului B.

Debilitatea cronică, lipsa de dezvoltare (stunting) conduc la o serie de tulburări metabolice şi disfuncţii endocrine, cum ar fi obezitatea, cu acumularea de grăsime în jurul guşii, în cavitatea abdominală şi alte ţesuturi, cu hiperlipidemie şi hipercolesterolemie.

O a doua tulburare metabolică este „sindromul ficatului şi rinichiului gras" (FLKS-fatty liver and kidney syndrome), observat la puii broileri în vârstă de 10-30 de zile. Ea este caracterizată prin depunerea de substanţe grase în ficat şi rinichi, hipoglicemie, reducerea glicogenului hepatic şi reducerea activităţii lipo-protein-lipazice în ţesuturile adipoase.

Hipotiroidismul duce la creşterea cantităţii de insulină eliberată şi descreşterea utilizării ei, ceea ce conduce la ridicarea nivelului de insulină în general.

După unii autori FLSK se asociază cu deficienţe în biotină. La puii mai în vârstă unele aspecte ale acestui sindrom sunt induse de aflatoxină.

Virusurile leucozice, mai ales virusul leucozei limfoide, par a fi implicate şi în tulburările legate de acoperirea cu pene, producţia de ouă, viabilitatea şi maturarea sexuală.

Descendenţii fără anticorpi, dar viremici, au performanţe productive scăzute. Această categorie este probabil asociată cu mortalitatea ridicată survenită în perioada de ouat. Asocierea ar explica şi numărul mai scăzut de descendenţi de la găini viremice şi incidenţa ridicată a celor cu deficienţe de acoperire cu pene.

În legătură cu transmiterea naturală a infecţiei cu virusuri leucozice trebuie subliniat şi faptul că găinile din categoria celor infectate congenital, datorită faptului că virusul se găseşte în meconiu încă dinainte de ecloziune, rămân viremice, sunt imunologic tolerante, răspândesc virusul prin ouă şi transmit virusul la descendenţi. Totuşi, nu toţi puii provenind de la găini infectate congenital sunt infectaţi. Există unele discrepanţe între rata eliminării prin albuş şi rata transmiterii congenitale, probabil datorită posibilităţii ca virusul să fie inactivat în unele cazuri. Numai aproximativ 10% din găinile care au fost infectate

prin contact pe baza lipsei virusului în meconiu au prezentat anticorpi la 20 de săptămâni, au eliminat virusul prin albuş şi l-au transmis descendenților. În mod obişnuit prezența anticorpilor este folosită drept criteriu pentru a stabili dacă indivizii respectivi au fost contaminați prin contact sau congenital. Numai circa 18% din găinile infectate congenital au murit cu tumori cauzate de leucoza limfoidă.

După cum s-a mai menționat, virusurile leucozei aviare induc tumori compacte, care în mod obişnuit cresc activ timp de aproximativ 2-3 săptămâni şi apoi regresează.

Regresia tumorală este mediată, cel puțin în parte, de răspunsul imun mediat celular. De exemplu, dacă se face timectomia neonatală, care elimină cele mai multe din funcțiile celulelor T, puii devin susceptibili față de creşterea tumorală ireversibilă, urmată de moarte.

Tumorile din perioada de regresie diferă calitativ față de cele din faza creşterii active, prin câteva particularități. Cel mai important aspect este faptul că cele din prima categorie nu sintetizează virus infecțios, în timp ce cele din a doua categorie produc virus în cantități mari. În plus, exprimarea de antigeni glicoproteici virali pe suprafața celulei este considerabil mai redusă sau absentă în cazul celulelor din tumorile aflate în regresie. Aceasta sugerează că imunitatea, în acest caz, este dirijată împotriva unor asemenea antigene şi că suportul supraviețuirii celulelor în regresie constă în incapacitatea de a exprima asemenea antigene pe suprafața lor. Cu alte cuvinte, aceste celule tumorale găsite în cursul perioadei de regresie au fost selectate prin răspunsul imun care este activ în esență față de celulele tumorale care produc virus în mod eficient.

Regresiunea tumorală este în general completă după 3-5 săptămâni, fără a lăsa o urmă. Regresia tumorală este influențată şi de alți factori, cum ar fi: doza inoculului, vârsta gazdei, tulpina de virus inoculată, alimentația, diferențele individuale, competența imună umorală şi mediată celular, prezența anticorpilor maternali şi genotipul gazdei.

Tabloul clinic

Perioada de incubație în bolile produse de virusurile LSA variază mult, în funcție de o serie de factori care favorizează instalarea şi evoluția infecției. În infecția experimentală se apreciază că este cuprinsă între 9 şi 320 de zile. În cea naturală este influențată de factori exo- şi endogeni, dar în general este lungă. De fapt este foarte greu de apreciat perioada scursă de la contactul păsării cu virusul şi până la apariția primelor semne de boală sau a primelor tulburări organice. Exprimarea semnelor clinice este dependentă de acumularea modificărilor cantitative şi calitative în țesuturi.

Tulburările clinice ce se instalează sunt diferite, în funcție de tipul de leucoză. În general, ele apar tardiv şi sunt decelabile numai în faze avansate, când, datorită importantelor modificări morfofuncționale ce se produc, se fac manifeste. Uneori, semnele clinice nu apar deloc, păsările murind subit, mai ales datorită hemoragiilor interne survenite în urma fragilității exagerate a țesuturilor afectate (îndeosebi parenchimul hepatic), determinate de localizarea proceselor infiltrative, cu regresia elementelor proprii şi de susținere. Alteori, semnele clinice sunt discrete şi pot fi decelate numai printr-o examinare atentă sau cu ajutorul unor metode paraclinice.

Leucoza limfoidă (LL) a fost numită de-a lungul vremurilor în mod diferit: leucoză limfatică, linfadenom, limfomatoză viscerală. Transmisibilitatea ei a fost observată în 1933 de către Furth, dar demonstrarea ei, folosind filtrate acelulare a fost realizată de Burmester şi col., în 1974.

Se pare că reprezintă neoplasmul cel mai frecvent întâlnit în condiții naturale: circa ¾ din totalul cazurilor de leucoză. Leucoza limfoidă este un limfom cu celule limfoide de tip B, cauzată de infecția cu un retrovirus aviar nedefectiv, din grupul leucoze-sarcom.

Perioada de incubație, în condiții naturale, este de cel puțin 14 săptămâni. Incidența maximă a bolii a fost remarcată în jurul vârstei maturității sexuale. În conformitate cu observațiile experimentale, după inocularea puilor de o zi cu tulpinile standard RPL-12, F-42B-15, semnele clinice apar după 14-30 de săptămâni. Replicarea virusului are loc, cel puțin în fazele decisive, în pancreas. Mitocondriile şi ergastoplasma celulelor afectate sunt puternic modificate.

Boala poate exprima o **formă leucemică** cu creşterea semnificativă în sânge a numărului de

elemente figurate albe (mai ales a celor din seria limfoidă), o **formă aleucemică,** cu acumularea de elemente limfoide în diferite ţesuturi, unde generează procese cu caracter neoplazic numite limfoame şi o **formă mixtă**, în care apar ambele tipuri de modificări.

Forma leucemică, numită şi anemică, este relativ rară. Se caracterizează clinic prin anemie, mai mult sau mai puţin pronunţată, în cursul căreia creasta şi bărbiţele apar palide, decolorate, uneori cianotice, păsările manifestă astenie, somnolenţă, scăderea sau sistarea ouatului, slăbire progresivă. Sângele apare hidremic, numărul eritrocitelor, ca şi conţinutul în hemoglobină, scad de 2-3 ori faţă de valorile fiziologice. Numărul eritrocitelor scade uneori chiar sub 750.000 elemente/mm^3. Examinarea morfologică calitativă a sângelui relevă un mare număr de elemente imature din seria limfocitară, respectiv creşterea proporţiei de limfoblaste (75-95%). Acestea apar de diumensiuni mari, cu o pronunţată bazofilie, citoplasmă abundentă, frecvent cu vacuolizări şi cu un raport nucleo-plastic crescut. Nucleul apare supradimensionat, cu cromatina nucleară dispusă anarhic, adesea cu un aspect reticular sau multilobat, cu una sau mai multe implantaţii şi cu aspecte mitotice în diferite faze. Implantaţiile fac ca nucleul să adere la membrana celulară, oferind aspecte celulare bizare (trefle, desagi, neregulat).

Coagulabilitatea sângelui este şi ea mai mult sau mai puţin diminuată.

Forma aleucemică evoluează cu o simptomatologie vagă, uneori asimptomatic. Prin palpaţie transabdominală atentă se poate uneori descoperi hepatomegalie, cu deformări nodulare pe suprafaţa ficatului, nefromegalie sau mărirea bursei lui Fabricius. O examinare minuţioasă poate releva diverse grade de anemie, slăbiciune, inapetenţă, adinamie, ascită, ptoză abdominală cu atitudine de pinguin etc. Rareori se constată şi alte modificări (oculare, cutanate).

După cum a arătat Spencer (32) infecţia cu VLA se asociază cu reduceri semnificative ale sporului de greutate la puii de carne, chiar dacă replicarea virusului nu este însoţită de dezvoltarea de procese tumorale decelabile clinic sau la necropsie.

Faza clinică este de cele mai multe ori scurtă. Cauza imediată a morţi o constituie de obicei hemoragiile interne.

Eritroblastoza (eritroleucoza, leucoza intravasculară) a fost descrisă pentru prima oară de Ellerman şi Bang, în 1909, care au şi transmis-o experimental. În cursul bolii are loc o proliferare exagerată a elementelor figurate din seria eritrocitară. Ca urmare, în torentul circulator sunt eliminate din măduva osoasă forme imature (eritroblaste, proeritroblaste) şi apar o serie de tulburări funcţionale şi morfologice în ţesuturi.

Perioada de incubaţie în condiţiile obişnuite este estimată la circa 3 luni, dar poate fi şi de 5 sau 10 luni.

În condiţii experimentale, după inocularea pe cale intraperitoneală a tulpinii RPL-12 la puii de o zi, tulburările specifice apar după 21-110 zile, în timp ce inocularea intravenoasă a tulpinii atrage moartea precoce, la 7-12 zile.

Eritroblastoza este mult mai rară decât leucoza limfoidă. Ea apare sporadic, cu o incidenţă de 2,5-11,3% din totalul cazurilor de leucoză. Vârsta la care ea se exprimă clinic este între 4 şi 6 luni. Evoluţia poate fi acută, subacută sau cronică. **Formele evolutive acute** (**blastice sau proliferative**) se soldează cu stări de anemie pronunţată, acompaniate de icter, astenie, slăbiciune, cu toate că apetitul este conservat. Producţia de ouă scade până la sistare. Moartea se produce de cele mai multe ori subit, datorită hemoragiilor interne.

În formele subacute şi **cronice** creasta şi bărbiţele devin gălbui, de nuanţa lămâii şi sunt hipoplazice. Păsările se emaciază progresiv, cu toate că apetitul este conservat. La unele exemplare poate să apară diaree, care conduce la deshidratare rapidă. Uneori se pot observa hemoragii ale foliculilor plumiferi. Durata bolii clinice este de 20-30 zile până la câteva luni.

Examinarea sângelui relevă aspectul hidremic, o coagulabilitate diminuată, scăderea numărului de eritrocite, uneori chiar sub 1 milion/mmc, cu trombocitopenie variabilă ca gravitate. Proporţia plasmă/leucocite/eritrocite devine 88/1/11 (la sângele normal este 55/1/44). În contrast cu anemiile secundare, anizocitoza şi poikilocitoza sunt absente sau observabile numai în măsură redusă.

Splenograma şi medulograma arată o puternică metaplazie eritroidă, cu prezența în proporții ridicate (70-85%) a elementelor seriei eritrocitare imature (proeritroblaste, eritroblaste, elemente megaloplastice, cu multe aspecte mitotice), acompaniate de descreşterea până la dispariție a elementelor mielocitare, limfocitare şi trombocitare. Uneori, pot să apară totuşi în sângele periferic şi elemente ale seriei mielocitare.

Mieloblastoza (leucoza mieloidă, granuloblastoza) a fost observată pentru prima oară şi transmisă experimental de Schmeisser în 1915 şi apoi de Furth, în 1931. Incidența ei pare a fi destul de redusă (0,5-5%). Păsările peste 6 luni sunt cel mai des afectate.

Perioada de incubație, în condiții experimentale, prin folosirea tulpinii BAI (singura care induce predominant mieloblastoza), inoculată la puii de o zi, este relativ scurtă. După 10 zile apar primele modificări sanguine şi moartea survine în câteva zile. Mortalitatea continuă timp de circa o lună, rareori mai mult. Boala poate evolua într-o **formă leucemică** sau **aleucemică**.

Forma leucemică este caracterizată prin multiplicarea exagerată a elementelor din seria granulocitară, care apar în circulație în forme imature.

Din punct de vedere clinic pot fi observate doar modificări nespecifice: somnolență, indiferență, letargie, apoi anemie, subicter sau icter, dispnee de efort, sistarea ouatului, slăbiciune. La unele păsări se pot decela hemoragii ale foliculilor plumiferi.

Sângele apare hidremic, greu coagulabil, cu un număr crescut de elemente albe, care pot atinge chiar valori de 2 milioane/mm^3, în marea lor majoritate (96%) aparținând seriei mielocitare. Ele sunt în diferite faze ale procesului de maturare (mielocite, promielocite, mieloblaste). Foarte numeroase apar mieloblastele, cu dimensiuni de circa 13 microni, cu o citoplasmă granulată, nucleu mare, slab colorat, cu 1-4 nucleoli acidofili. Creşterea exagerată a numărului de elemente ale seriei albe are ca urmare anemia secundară, cu scăderea hemoglobinei până la 2-3%.

Forma aleucemică evoluează cu semne discrete, nespecifice: şchiopături, coprostaze, scăderea sau chiar sistarea ouatului, anemie şi slăbire progresivă.

Mielocitomatoza (mieloblastoza aleucemică) a fost descrisă pentru prima oară de Pentimalloi, în 1915, apoi de Furth, în 1933. Cele mai multe tulpini virale izolate din mielocitoame par a fi capabile să genereze şi alte tipuri de neoplasme (eritroblastoză, hepatocarcinoame, carcinoame renale etc.). Cercetarea proprietăților biologice ale unor virusuri izolate din cazuri de mielocitomatoză (MC-29, MC-31) a arătat că ele diferă de virusurile mieloblastozei prin lipsa adenozintrifosfatazei. Mielocitoamele apar cel mai frecvent în măduva oaselor lungi, dar şi în cele late (osul frontal, occipital, stern etc.) sau la nivelul joncțiunilor condrocostale, care apar vizibil deformate prin dezvoltarea unor tumori periostale. Ele au diametrul de la câțiva mm la câțiva cm. Când se localizează la nivelul oaselor lungi, epifizele acestora apar deformate, prin hiperplazia exagerată a țesuturilor infiltrate cu promielocite. Tulburările clinice depind de localizări: şchiopături, semne nervoase, digestive sau respiratorii. Moartea se produce de obicei ca urmare a generalizării proceselor neoplazice la nivelul ficatului, rinichiului, splinei, cordului etc.

Durata bolii este, în general, lungă, de ordinul lunilor.

Payne şi col. (25) au izolat o nouă tulpină, notată HPRS-103, care a fost caracterizată ca aparținând subgrupului J a virusurilor leucozice aviare. Ea a apărut ca o recombinare genetică a virusurilor exogene fiind un retrovirus lipsit de gena „onc", care se multiplică în celulele suşe ale liniei mieloide din măduva osoasă aflată în oasele plate sau în oasele lungi. Virusul se poate transmite orizontal, prin contact direct, inducând viremie şi toleranță imunologică. Contaminarea puilor de o zi în stația de incubație, în timpul sexării este foarte puternică. Virusurile se transmit de asemenea pe verticală, prin embrioni care se contaminează în segmentul magnum al oviductului, loc în care virusul se multiplică şi poate fi regăsit în albuş.

Inocularea experimentală a tulpinii HPRS-103 reproduce cu fidelitate boala la vârsta de 18 săptămâni. Celulele tumorale migrează în ficat, splină, ovar, testicul, rinichi, proventricul, unde produc infiltrații difuze cu monocite granulare.

Sarcomatozele constau în neoplasme mezenchimale, caracterizate prin hiperplazia tumorală a componentelor reticulare, conjunctive şi angio-endoteliale, cu localizări în diferite ţesuturi, apărând cel mai frecvent la pui şi având o evoluţie lentă. Dintre formele clinice, cele mai importante sunt ***sarcomul Rous*** şi ***hemangiomul.***

Sarcomul Rous descris încă din 1910, a fost prima formaţiune neoplazică a cărei transmisibilitate a fost demonstrată experimental. Virusul, prin capacităţile sale oncogenice, determină proliferări maligne de tip sarcomatos. Păsările afectate pot produce anticorpi, dar aceştia nu au valoare protectoare.

Procese sarcomatoase spontane apar relativ rar. S-a demonstrat că prin coabitarea cu pui inoculaţi cu VSR, 78% din puii neinoculaţi au reprodus sarcoame cu diferite localizări (cord, aripi, gât, picioare, viscere), ceea ce confirmă posibilitatea transmiterii infecţiei prin contact.

Perioada de incubaţie este variabilă, legată de patogenitatea tulpinii de virus în cauză, de rezistenţa gazdei, de calea de pătrundere a virusului în organism, precum şi de intervenţia unor factori favorizanţi.

Clinic, formele maligne pot îmbrăca un aspect evolutiv foarte rapid, cu moartea în câteva zile. Formarea tumorilor poate avea loc în regiuni corporale foarte diferite. Ele au forme şi dimensiuni variate, iar în faze avansate pot să ulcereze, exprimând serozităţi sanguinolente conţinând şi ţesuturi necrozate. Prin complicaţii bacteriene secundare se pot produce şi alte tulburări, inclusiv generale, letale. Dacă procesele neoplazice sunt localizate la membre, se pot observa dificultăţi în mers sau poziţii anormale ale acestora. Uneori se produc metastaze în organele interne (ficat, splină, ovare, cord, pulmon, intestin). Pot surveni o serie de alteraţii funcţionale ale acestora, exprimate clinic diferit, în funcţie de localizare. Evoluţia lor este strâns legată de vârsta păsărilor afectate, în sensul că, cu cât vârsta este mai avansată, cu atât evoluţia este mai lentă. În general, se consideră că sarcoamele au o dezvoltare distructivă, cu o tendinţă pronunţată de extindere.

Moartea se produce frecvent datorită complicaţiilor.

Hemangiomatoza se caracterizează prin hiperplazia capilarelor arteriale. Localizarea poate interesa toate ţesuturile.

Perioada de incubaţie în infecţia experimentală variază între 3 săptămâni şi 4 luni. Macroscopic se pot decela procese neoplazice de diferite dimensiuni, cu o consistenţă friabilă, de culoare roşie-violacee sau violacee-verzuie, uscate pe suprafaţa de secţiune. Când sunt localizate pe piele, datorită eventualelor traumatisme se pot produce sângerări care duc la anemie şi chiar la moarte prin exsanguinare.

Examenul hematologic nu decelează modificări semnificative, cu excepţia anemiei consecutivă hemoragiilor.

Au fost observate asocieri ale hemangiomatozei cu eritroblastoza sau mieloblastoza.

Nefroblastomul este o tumoare renală observată după infecţia cu diferite tulpini de virus recunoscute ca fiind capabile de a induce mieloblastoza (tulpina BAI-A), eritroblastoza (tulpina Es-4), reticuloendotelioza (tulpina MH-2) sau mielocitomatoza (tulpina MC-29). Incidenţa cazurilor se estimează a fi de 3-10% din totalul cazurilor de neoplasme aviare, excluzând limfoleucoza şi boala Marek. La puii broiler proporţia cazurilor ar putea fi chiar mai ridicată.

Din punct de vedere clinic, în cazurile necomplicate, simptomele sunt puţin relevante în prima fază. Când tumorile devin voluminoase se pot decela stări de anemie, slăbire sau semne cauzate de compresiunea exercitată asupra altor organe sau nervi (mai ales sciatic). Evoluţia este de cele mai multe ori aleucemică. În cazul unor tumori viscerale voluminoase, acestea pot fi sesizate prin palpaţie transabdominală. Ele pot determina poziţii anormale ale corpului (atitudinea de pinguin), dificultăţi de mers etc.

Osteopetroza (osteita hiperplastică, osteo-periostita difuză) a fost semnalată la găină de către Besnoit şi Robin, în 1922. Osteopetroza este o perturbare proliferativă a ţesutului osos, caracterizată prin creşterea rapidă a osteoblastelor şi dezvoltarea osului într-un mod caracteristic.

Incidenţa este redusă (circa 0,05%). Apare mai ales la pui, după vârsta de 3-4 luni. Este foarte rară la curcă. Perioada de incubaţie în infecţia experimentală la puii de o zi, este în

general mai lungă de o lună. În infecția naturală este mai lungă.

Clinic, osteopetroza este caracterizată prin procese infiltrative, soldate cu îngroşarea progresivă a periostului. Într-o primă fază, numită litică, se produce anemie, urmată de slăbire şi rămânere în urmă cu creşterea. În cursul acestei prime faze păsările pot sucomba sau suferi fracturi osoase. Într-o a doua fază, au loc o serie de modificări importante la nivelul oaselor lungi (în special tibia şi metatarsele). Acestea se îngroaşă treptat, se deformează, devin dure, calde, dar nedureroase. De obicei, alterațiile sunt simetrice. Uneori sunt afectate şi alte formațiuni osoase, cum ar fi cele pelviene, coastele, dar nu şi falangele. Starea generală nu apare vizibil afectată în această fază.

Modificările osoase sunt de cele mai multe ori bilaterale şi simetrice. Pielea de la nivelul zonelor lezionate apare întinsă, cu plăci cornoase neregulate.

Sângele nu suferă alterații importante în faza inițială. La adult, țesutul hematopoietic al măduvei este înlocuit de elementele infiltrative neoplazice, când apare anemia progresivă. Fosfataza alcalină a sângelui creşte mult.

Evoluția bolii este îndelungată (luni). Păsările devin din ce în ce mai slăbite, cahectice şi, în final, mor epuizate.

Tabloul morfopatologic

Leziunile sunt variabile cu forma clinică, cu stadiul evolutiv în care a fost surprinsă boala şi cu localizarea proceselor patologice. Pluripotența lezională a virusurilor leucozelor aviare determină posibilitatea de a afecta practic toate țesuturile, cu consecințe, mai mult sau mai puțin pronunțate. Alterațiile organice reprezintă baza diagnosticului, în condițiile obişnuite din teren, chiar dacă nu îngăduie distincția între diferitele forme de leucoză. În general modificările macroscopice apar după vârsta de 4 luni.

Leucoza limfoidă se caracterizează prin infiltrații difuze sau circumscrise în ficat, splină, ovar, rinichi, miocard, proventricul, intestin, pulmon, bursa Fabricius, pancreas, stomacul muscular, muşchii scheletici, testicule, piele, țesuturile oculare etc. Cel mai frecvent afectate sunt ficatul, splina şi bursa Fabricius. De altfel, aceasta din urmă este punctul de plecare al procesului neoplazic, pentru ca, începând cu vârsta de 16-22 săptămâni, leziunile să apară şi în celelalte țesuturi.

Ficatul poate fi sediul unor leziuni infiltrative difuze sau nodulare. Acesta poate fi mărit în volum, atingând 200-300 g, uneori chiar 800 g. Culoarea poate fi roşie-vişinie în unele forme leucemice de leucoză sau maronie-albicioasă în cele aleucemice. Aspectul organului este asemănător cu acela al ficatului de gâscă îngrăşată. Friabilitatea este mult crescută. Suprafața apare netedă, lucitoare, cu capsula hepatică întinsă, uneori cu pete hemoragice sau striațiuni roşietice pe un fond cenuşiu-gălbui. Alteori se pot observa coaguli de sânge subcapsulari, aflați în diferite faze de resorbție. Hepatomegalia poate interesa ficatul în întregime sau numai o parte. Friabilitatea crescută explică moartea subită survenită frecvent prin rupturi accidentale, care duc la hemoragii interne.

Când leziunile infiltrative nodulare predomină, organul apare mai puțin hipertrofiat dar se pot observa cu uşurință formațiuni tumorale de forme şi dimensiuni variabile (de la 0,5 mm la 5 cm diametru), izolate sau confluente, în număr variabil, care pot antrena importante tulburări funcționale. Limfoamele au un aspect slăninos, o consistență moale şi o structură amorfă pe suprafața de secțiune. Ele sunt bine delimitate, dar nu sunt enucleabile şi se pot separa numai cu dificultate de țesuturile înconjurătoare.

Splina prezintă leziuni similare: mărire în volum (de 10-20 de ori), cu infiltrația difuză a parenchimului sau existența unor procese nodulare, având aceleaşi caractere ca şi în cazul ficatului.

Bursa Fabricius, apare mărită în volum, deformată, cu suprafața de secțiune slăninoasă şi de culoare cenuşiu-gălbuie. Afectarea aproape constantă a bursei şi uniformitatea infiltrației cu elemente neoplazice are o importanță diagnostică deosebită.

Rinichii apar măriți în volum, în totalitate sau numai unii dintre lobi. Aceştia depăşesc vizibil lojele renale şi sunt foarte friabili. De cele mai multe ori, datorită infiltrației limfocitare masive, procesele excretorii sunt deranjate şi eliminarea cataboliților are de suferit, ceea ce se traduce prin

existența unor cantități sporite de urați, în parenchimul renal şi, eventual, în alte țesuturi.

La nivelul *seroaselor* procesele neoplazice apar ca formațiuni proiliferative tumorale, mai mult sau mai puțin numeroase, de dimensiumni variabile, de la câțiva cm diametru , izolate sau confluente, generând uneori mase compacte cu caracter slăninos pe secțiune, uniforme, având în centru țesuturi necrozate.

Ovarul este sediul unor tumori multipedunculate, de dimensiuni variabile, neregulate şi cu acelaşi aspect slăninos. Alteori, apare ca o masă tumorală uniformă, în care structura foliculară cu greu mai poate fi distinsă.

Oviductul poate fi afectat împreună cu ovarul şi alte organe sau separat. Pereții lui apar îngroşați, cu o consistență fermă, iar pe secțiune se observă aspectul slăninos, caracteristic.

S-a constatat, de asemenea, că virusul limfoleucozei este capabil să inducă o *miocardită infiltrativă* limfocitară, cu caracter cronic şi cu prezența unor incluzii în celulele miocardice.

Din punct de vedere ***histopatologic***, leziunile constau în infiltrații de intensități variabile, cu celule limfoide aflate în diferite stadii ale procesului de maturație, de la limfoblaste la limfocite adulte. Cele care predomină sunt limfoblastele, hemocitoblastele sau reticulolimfocitele.

Conglomeratele celulare, care constituie tumorile limfoide în marea lor majoritate, au un caracter primitiv, cu membrana celulară slab definită, cu o citoplasmă abundentă, bazofilă, cu nucleu vezicular, având cromatina condensată periferic şi cu unul sau mai mulți nucleoli acidofili. Aceştia din urmă pot fi atât de evidenți, prin dimensiuni şi formă, încât seamănă cu incluziunile virale întâlnite în alte boli, produse de anumite virusuri. Cantitatea mare de ARN conținută de celulele tumorale (evidențiabilă prin colorarea cu verde de metilpironină) dovedeşte imaturitatea lor şi starea de intensă diviziune în care se află.

În ambele forme, difuză sau nodulară, procesul hiperplazic începe să se dezvolte la nivelul formațiunilor limfoide existente în mod normal în respectivul organ. Creşterea are un caracter expansiv, cucerind treptat țesuturile înconjurătoare. În faze avansate toate țesuturile conținând elemente mezenchimale active sunt afectate. Procesele tumorale sunt masive şi se acompaniază de fenomene degenerative, ale celulelor parenchimatoase specifice organului, datorită compresiunii mecanice sau unor fenomene chimice ce au loc sub imperiul încărcăturii enzimatice a celulelor tumorale proliferate anarhic. Ca urmare, se pot observa semne ale malfuncției celulare, reflectate atât de morfologia celulară cât şi de arhitectonica tisulară. Uneori aceste infiltrații celulare apar mai pregnante în jurul vaselor sanguine, unde, de altfel, procesul începe de obicei. Alteori, acestea apar ca insule compacte, în care particularitățile structurale ale țesutului în care s-au dezvoltat nu mai pot fi recunoscute. Nodulii infiltrativi, odată constituiți, pot să se înconjoare de un strat de celule fibroblastoide, care, în cazul ficatului, par a fi reminiscențe ale celulelor endoteliale sinusoide.

Eritroblastoza se traduce la necropsie prin aspectul anemic al țesuturilor, cu nuanțe subicterice sau chiar icterice, cu peteşii în musculatura scheletică, țesutul conjunctiv şi viscere, cu tromboze, infarcte, edem pulmonar, exsudate pericardice, ascită acompaniată de grade variabile de hepato- şi spolenomegalie. Ficatul apare roşu-vişiniu, friabil, cu stază biliară mai mult sau mai puțin pronunțată. Friabilitatea explică frecventele hemoragii interne care se constată la necropsie. În cazurile care evoluează mai lent, pe suprafața de secțiune se pot decela numeroase puncte sau striațiuni cenuşiu-albicioase.

Splina este mărită în volum de 15 sau chiar 45 de ori, comparativ cu greutatea normală, de 3-5 g. Capsula splenică apare întinsă, astfel încât, la secționare, parenchimul splenic proemină.

Măduva osoasă apare de culoare roşie-gălbuie, moale, cu consistență gelatinoasă, cu frecvente hemoragii. Cavitatea medulară este invadată de un țesut lamelar sau spongios, care substituie în grade variabile țesutul hematopoietic.

În literatura de specialitate au fost descrise şi localizări miocardice. Ele se însoțesc de obicei de hidropericard.

Histopatologic se observă numeroase dilatări capilare în diferite țesuturi şi organe. Vasele apar pline cu celule de tip eritroblastic. Mai ales în ficat, dilatarea capilarelor sinusoide este foarte

pronunțată, fapt care atrage staza circulatorie, compresiunea cordoanelor hepatice şi instalarea proceselor distrofice, manifestate prin depozitarea de substanțe lipidice în hepatocite sau acumularea de pigmenți hemosiderinici în spațiile interstițiale. În citoplasma celulelor epiteliale ale canalelor biliare sunt vizibile şi granule hialine (23).

Acumulări masive eritroblastice au loc şi în sinusurile splenice, ale capilarelor renale, miocardice, cerebrale şi din măduva osoasă. Anoxia locală determinată de tulburările circulatorii poate atrage fenomene necrobiotice.

Este de subliniat că, oricât de masive ar fi aceste acumulări eritroblastice, ele rămân intravascular şi nu generează infiltrații perivasculare, aşa cum se întâmplă în limfoleucoză sau mieloblastoză.

Eritroblastele apar ca celule mari, cu citoplasma abundentă, bazofilă, cu nucleu rotund având cromatina foarte fină şi 1-2 nucleoli. Perinuclear se pot distinge un halou clar şi vacuole sau granule fine. Conturul celular apare uneori neregulat şi are prelungiri pseudopodice.

Examinările biochimice au dovedit scăderea activității fosfatazei alcaline, proporțional cu instalarea proceselor blastomatoase şi creşterea cantității de acid ascorbic în glandele suprarenale, scăderea activității anhidrazei carbonice a glicoproteinelor, a cantității de fosfolipide în marile organe, fapt care demonstrează importante perturbări în metabolismul general şi local din unele țesuturi.

Pentru rațiuni diagnostice, de un real folos sunt amprentele efectuate din ficatul afectat, colorate prin metoda Giemsa. Ele pot pune în evidență printre hepatocite numeroase hemocitoblaste, proeritroblase, eritroblaste, multe din ele în diverse faze de diviziune mitotică sau amitotică.

Mieloblastoza. În formele evolutive acute sunt decelate leziuni de diateză hemoragică, mai ales pe seroasa hepatică, epicardică şi peritoneală. În formele lente ficatul, rinichii şi splina apar mărite, cu numeroase formațiuni nodulare de dimensiuni reduse şi de culoare albicioasă. În general, aspectul macroscopic este similar celui întâlnit în leucoza limfoidă. Bursa Fabricius este frecvent afectată. Măduva osoasă este roşie-pală, cu numeroase hemoragii fine şi noduli albicioşi, care-i conferă aspectul unei paste cu cretă pisată. Canalul medular este invadat de un țesut osos fibrolamelar.

Histopatologic, se constată procese infiltrative cu elemente ale seriei mieloide (mieloblaste, promielocite şi mielocite). Ele pot genera atrofii, prin compresiune asupra celulelor parenchimatoase specifice țesutului în care se dezvoltă. Intravascular se produce leucostază, în timp ce extravascular au loc infiltrații difuze sau sub formă de focare. Capilarele apar uneori blocate prin acumulările masive de elemente tinere, nediferențiate. Focare de metaplazie mieloblastică iau naştere şi dovedesc prin structura lor o vădită tendință de expansiune. Din centrul reticulocitic şi mielocitic, elementele celulare sunt împinse către periferie. În aceste focare proporția de fibre de reticulină creşte proporțional cu dimensiunile, astfel încât se ajunge la un moment dat că aproape fiecare celulă este înconjurată de asemenea fibre. Prin confluarea mai multor focare se produce o progresivă substituire a arhitectonicii organului printr-o aglomerare masivă de celule neoplazice, cu aspectul unei mase tumorale, cu structură uniformă.

Printre elementele mieloide hiperplazice o atenție deosebită trebuie acordată mielocitelor oxifile şi bazofile. Incidența acestora din urmă pare a fi direct proporțională cu gradul de hiperplazie atins. Prezența acestor elemente în secțiunile histologice sau în amprentele tisulare, paralel cu creşterea fibrelor de reticulină la nivelul focarelor neoplazice, reprezintă repere diagnostice foarte importante.

Mielocitomatoza produce deformări osoase determinate de mielocitoame care sunt formațiuni proliferativ-infiltrative de natură mieloidă. Proliferările de mielocite dau naştere la deformări ale oaselor lungi şi uneori şi ale altor țesuturi (ale joncțiunilor condrocostale, sternului sau mandibulei). În mod obişnuit ele apar pe suprafața osoasă, în asociație cu periostul sau în apropierea cartilagiilor, deşi orice țesut poate fi, în principiu, afectat.

Splina poate fi moderat mărită, cu focare infiltrative miliare. În ficat pot fi găsite focare multiple, de 1-2 cm diametru. Duodenul şi pancreasul pot fi mărite în volum. Frecvent, tumorile sunt localizate în rinichi. Leziunile

întâlnite în aceste cazuri sunt de adenoame bine diferenţiate. Organe ca splina, ficatul, gonadele sunt infiltrate cu promielocite imature. Microscopic, aceste tumori au aceleaşi însuşiri ca şi limfoamele, dar prin localizarea lor (la nivelul oaselor) şi prin caracterul lor histologic, pot fi totuşi diferenţiate. În mod obişnuit ele apar ca procese infiltrative cu celule granulare, având afinităţi cromatice variabile (bazofile sau acidofile), caracteristice promielocitelor. Elementele ce populează aceste tumori au un nucleu mare, situat excentric, cu un nucleol distinct. În citoplasmă se pot observa numeroase granulaţii acidofile. În frotiuri proaspăt colorate prin metoda May-Grünwald Giemsa ele apar de culoare roşie aprinsă. Unii autori au identificat în asemenea celule şi granulaţii bazofile.

Modificări semnificative se pot identifica în măduva oaselor afectate. În spaţiile intrasinusoidale se produc acumulări de mielocite, cu distrugerea pereţilor sinusali. În timp ce în mod normal aceste spaţii conţin celule ale seriei mieloide în diferite stadii de evoluţie, în mielocitomatoză ele conţin cu precădere două tipuri de celule: hematocitoblastul primitiv şi mielocitul neoplazic. Prin multiplicarea acestora din urmă se ajunge la distrugerea ţesutului osos şi proliferarea neoplazică subparietală.

Sarcomatoza este caracterizată prin procese sarcomatoase, sub formă de tumori localizate în diferite ţesuturi. Macroscopic, ele sunt greu de diferenţiat de alte procese de tip neoplazic (eventual consistenţa mai fermă ar putea constitui un indiciu).

Tumorile constatate în diferite ţesuturi diferă ca aspect, în funcţie de tipul celular existent şi de gradul de malignitate. Cele cu dezvoltare masivă şi rapidă sunt frecvent sediul unor procese regresive de tipul necrozelor, lichefierilor, sângerărilor etc.

Fibroamele şi fibro-sarcoamele sunt observate întâi ca proliferări ferme, ataşate de piele, în ţesutul conjunctiv subcutanat, muscular sau, mai rar, în viscere.

Stabilirea cu certitudine a naturii lor se poate face numai prin examen histologic. Acestea relevă proliferări sarcomatoase, în care predomină fibrele şi care, prin asociere cu proliferări neoplazice ale altor componente tisulare, pot lua cele mai variate aspecte: fibro-mixo-sarcoame, endotelio-sarcoame, condro-sarcoame, osteo-sarcoame etc. Intracitoplasmatic sau intranuclear pot fi puse în evidenţă incluzii virale cu o importantă valoare diagnostică.

Tipul celular ce se observă la examenul microscopic este extrem de variat, întâlnind-se sarcoame fuso-celulare, rotundo-celulare, giganto-celulare, mixo-sarcoame etc. Se apreciază că celulele care constituie tumorile sarcomatoase provocate de virusul sarcomului Rous sunt de trei tipuri:

- fibroblaste (celule alungite, cu aparat Golgi şi mitocondrii slab dezvoltate, dar cu hipertrofia nucleolului);
- celule de tip macrofagic (cu abudenţă de vacuole ergastoplasmice, cu aparat Golgi redus şi mitocondrii sporadice);
- celule stem cu citoplasmă mai densă şi cu abundenţă de granulaţii.

Fibroamele. În formele lor cele mai simple constau din fibroblaste mature amestecate cu fibre de colagen, aranjate sub aspectul unor benzi sau valuri mai mult sau mai puţin paralele. Uneori se suprapun procese inflamatorii, ceea ce face diagnosticul mai dificil (tumora poate fi confundată cu granulomul).

În cazul **fibro-sarcoamelor** se observă abundenţa de fibroblaste, care apar hipercromice cu frecvente mitoze. Acestea conţin mai puţin colagen decât fibroamele.

Osteoamele şi sarcoamele osteogenice. Sunt tumori dure, asemănătoare osului, constând dintr-o matrice acidofilă omogenă de oseomucină cu aglomeraţii de osteoblaste dispersate neregulat. Creşterea infiltrativă puternică duce la invadarea osului unde predomină osteoblastele cu multe forme mitotice. Nucleii sunt proeminenţi, iar citoplasma bazofilică. Se observă adesea celule multinucleate.

Chondroamele şi chondro-sarcoamele apar mult mai rar şi constau în grupuri de condrocite dispersate într-o matrice de condromucină. Multe dintre ele sunt imature, cu un aspect polimorf.

Hemangiomatoza. Este întâlnită în piele sau viscere, unde se constată prezenţa unor procese neoplazice de dimensiuni diferite, de culoare roşie-violacee sau roşie-verzuie, de consistenţă friabilă, uneori cu aspect cavernos,

datorită destinderii exagerate a pereților vasculari. La găini cu hemangioame se produc adesea rupturi vasculare, ceea ce conduce la hemoragii și diverse grade de anemie.

Hemangioamele capilare apar ca mase compacte de culoare roz-cenușie până la roșie. Uneori hemangioamele evoluează sub forma unor rețele de capilare și cordoane de colagen de suport care adăpostesc largi spații cu sânge.

Tumorile localizate la nivelul pielii pot apărea încapsulate și să manifeste un aspect trabecular mai pronunțat decât cele din viscere.

Examenul microscopic relevă proliferări masive ale endoteliilor capilare, care iau aspectul unor rețele dense, ce se dezvoltă în spații de colagen.

Nefroblastomul produce leziuni de aspect variabil, de la noduli mici, de consistență fermă, alb-cenușii, dispersați în parenchimul renal, la mase voluminoase, de culoare galbenă-cenușie, lobulate, care înlocuiesc aproape în totalitate țesutul renal original. Uneori acestea apar pedunculate, fiind legate de rinichiul propriu-zis numai printr-un cordon fibro-vascular. Alteori, tumorile apar cu aspect chistic.

Histologic se observă o proliferare atât a elementelor epiteliale cât și a celor mezenchimale. Se pot observa, ca urmare, tubii renali dilatați, cu epiteliul invaginat, glomeruli renali deformați datorită compresiunii exercitate de proliferările anarhice de celule nediferențiate. Alteori, toate aceste alterații se constată pe un fond sarcomatos, cu insule de cheratinizare, de structură epitelială sau cu proliferări ale celulelor stromei, care iau aspect cartilaginos.

Osteopetroza. În afară de modificările decelabile clinic, se mai poate constata: atrofia splenică, a gonadelor și modificări osoase (îngroșarea periostului, osteoscleroza pereților osoși, obliterarea mai mult sau mai puțin avansată a cavității medulare).

Leziunile sunt de obicei simetrice; periostul apare subțiat. În circa 20% din cazuri pot fi observate și tumori mezenchimale.

Histologic sunt vizibile hipertrofia osteoblastelor din periost și din canalele Havers, precum și producerea unui țesut spongios. Spațiile lacunare apar mai largi decât la oasele normale, iar matricea este mai fibroasă. Canalele Havers sunt dilatate. Se observă, de asemenea, fenomene degenerative ale ficatului și splinei, datorate depunerilor de hemosiderină.

În splină se constată fenomene atrofice, cu dispariția centrilor germinativi. În ficat și rinichi pot fi observate aspecte caracteristice mielopoiezei.

Diagnostic

Existența leucozei în efectivele aviare, mai ales cele crescute în sisteme industriale, în care posibilitățile de răspândire a infecției sunt mult sporite, ridică cel puțin trei categorii de probleme: epidemiologice, zooeconomice și profilactice.

Aspectele epidemiologice au o semnificație particulară, deoarece neaplicarea unor programe judicioase de eradicare conduce la creșterea progresivă a numărului de păsări îmbolnăvite și, în final, la compromiterea întregului efectiv. Posibilitatea de transmitere a infecției atât pe cale verticală cât și pe cale orizontală sporește considerabil șansele de difuzare a infecției în populațiile afectate, mai ales în marile aglomerări, caracteristice creșterii intensive și semiintensive.

Aspectele zooeconomice includ repercusiuni asupra productivității păsărilor, randamentului la tăiere, producției de ouă, rezistenței generale, capacității de imunizare, asupra cheltuielilor de combatere și profilaxie etc.

Aspectele profilactice privesc, în principal, procesul de selecție a grupurilor de părinți, destinate să furnizeze materialul de reproducție pentru popularea unităților avicole și urmărește crearea de nuclee indemne de leucoză.

Cele mai importante caracteristici ce se impun în diagnosticul diferitelor tipuri de leucoze aviare sunt: *precocitatea, specificitatea și accesibilitatea.*

Precocitatea este necesară în primul rând datorită caracterului insidios al majorității formelor de leucoză. Debutul, condiționat de cele mai multe ori de intervenția unor factori endo- și exogeni, este practic imposibil de determinat. Dar aceasta nu înseamnă că nu există elemente-semnal care pot fi decelate printr-o examinare atentă. Ele permit identificarea păsărilor suspecte de îmbolnăvire, ceea ce le rezervă un statut aparte, cel puțin în ce privește reproducția. Cunoscând că exemplarele infectate conțin în

sângele lor sau elimină prin secreţii, excreţii şi prin ouă, particule infecţioase, detectarea acestora şi eliminarea lor din efectiv devine o necesitate.

Specificitatea se asigură prin utilizarea a cel puţin două metode de diagnostic pentru determinarea serotipului infectant.

Accesibilitatea este un alt deziderat pentru aplicarea unor metode în laboratoarele de diagnostic. Introducerea în practică a unor mijloace sigure de diagnostic şi în acelaşi timp expeditive şi aplicabile în condiţii obişnuite constituie o condiţie obligatorie pentru combaterea şi profilaxia eficientă a bolii.

Datele epidemiologice relevă caracterul sporadic al bolii, afectarea cu precădere a speciilor din genul *Gallus*, cu exprimarea clinică peste vârsta de 5-6 luni. În creşterea de tip industrial, cu mari aglomerări, cu o avansată artificializare a condiţiilor de microclimat şi cu multiple posibilităţi de transmitere, boala poate afecta un număr apreciabil de păsări, cu pierderi economice importante.

Diagnosticul clinic este de obicei greu de stabilit, mai ales în primele faze ale bolii. Având în vedere evoluţia insidioasă, semnele clinice apar de cele mai multe ori doar când alterările morfologice sunt grave, astfel încât descoperirea exemplarelor afectate este posibilă numai tardiv sau după moarte. La examinarea păsărilor bolnave cu leucoză se pot decela o serie de semne, care nu sunt specifice: atrofia crestei, anemie, ataxie, scăderea sau chiar sistarea ouatului, adinamie, abatere etc. În faze mai avansate se poate remarca hepatomegalie, prezenţa exsudatelor în cavitatea toraco-abdominală completată cu atitudinea de pinguin, sau prezenţa pe suprafaţa ficatului a unor formaţiuni proliferative nodulare.

În osteopetroză, examinarea clinică este edificatoare, relevând îngroşarea oaselor lungi (mai ales a metatarselor), care au o temperatură mai ridicată, decât alte zone corporale, fără sensibilitate locală particulară.

Examenul hematologic poate oferi date utile, chiar în fazele preclinice, datorită modificărilor cantitative şi calitative ale elementelor figurate. În cazul unora dintre formele de leucoză alteraţiile sunt primare, în cazul altora ele sunt consecinţe ale tulburărilor organice localizate mai ales la nivelul organelor hematopoietice. Astfel, în mieloblastoză scăderea numărului de eritrocite este consecinţa proliferării granulocitare, în timp ce în osteopetroză acelaşi lucru este datorat diminuării masei de ţesut hematopoietic prin hiperplazia părţii dure a oaselor lungi.

Uneori cele care dobândesc o valoare diagnostică importanţă sunt alterările calitative ale sângelui. Frotiuri practicate din sângele periferic, colorate prin una din metodele uzuale, permit decelarea unor modificări morfologice, uneori în faze foarte precoce ale bolii.

În cadrul examenului calitativ al sângelui rezultate utile pot fi furnizate de folosirea tehnicii leucocitoconcentratului. Oneţ şi col. au efectuat asemenea investigaţii în infecţia experimentală la găină (22).

Modificările calitative ale elementelor albe au avantajul că pot fi sesizate timpuriu, cu mult timp înainte de exprimarea oricărui semn clinic sau tulburări morfologice tisulare. În cazul limfomatozei ele constau în următoarele aspecte principale, evidenţiate în frotiuri:

- prezenţa în sângele periferic a celulelor limfocitare de dimensiuni mai mari decât cele obişnuite, cu raportul nucleoplasmatic crescut semnificativ. Citoplasma este abundentă, cenuşie-pală, cu prelungiri stelare şi contur slab definit. Nucleul este voluminos şi are o structură reticulară, cu 1-2 nucleoli iar cromatina este dispusă în paralel, sub formă de corzi care imprimă aspectul caracteristic de „pieptănat”. Celulele se disting printr-o marcantă bazofilie a citoplasmei, cu o evidentă vacuolizare, sugerând o intensă activitate de secreţie a globulinelor;
- prezenţa unor celule mari, cu o citoplasmă abundentă, vacuolizată şi cu o mare varietate a aspectului nucleului: multilobat, în formă de şa, de frunză de trifoi, de ciupercă etc., de cele mai multe ori cu 2-3 implanturi, cu aderenţe la membrana celulară. Numărul acestor celule este net superior faţă de celelalte tipuri morfologice;
- prezenţa unor celule cu nucleu relativ mic, cu o citoplasmă abundentă de culoare violacee, conţinând un număr variabil de vacuole. De asemenea, sunt prezente celule de dimensiuni mai reduse, cu un nucleu rotund, excentric, având o structură cromatinică grosieră, cu dispoziţie radiară şi fără nucleoli. Citoplasma apare bazofilică şi conţine frecvent vacuole;

- în diferite proporţii apar şi celule cu o morfologie combinată: limfoplasmocite, celule histio-plasmocitare şi celule „umbră” sau aşa-zişii „corpi Gumprecht”. Aceştia din urmă reprezintă limfoblaste leucozice distruse fie în cursul fazelor premergătoare ale procesului de maturare, fie în torentul circulator.

Se pare că apariţia acestor tipuri de celule cu o morfologie alterată în direcţiile menţionate precede modificările morfopatologice ale organelor bogate în elemente reticulo-histiocitare şi, ca urmare, decelarea lor în leucocitoconcentrat ar putea reprezenta o preţioasă metodă de diagnostic precoce. Complexitatea şi dificultăţile în folosirea ei o fac totuşi mai degrabă o metodă de cercetare decât una de diagnostic de rutină.

Examenul morfopatologic furnizează cele mai la îndemână elemente diagnostice în condiţiile practice de teren. Modificările de volum, culoare, consistenţă şi aspect general ale unora dintre ţesuturile afectate şi mai ales ale viscerelor, oferă importante indicii privind aceste tipuri de îmbolnăviri, dar nu îngăduie identificarea exactă a formei de leucoză. Pentru aceasta sunt necesare examene suplimentare de laborator (citologice, histopatologice, serologice etc.). Spre a cerceta tipul celulelor din leziunile decelate la examenul macroscopic se pot efectua frotiuri prin amprentă, care se colorează prin metoda Giemsa şi se examinează la microscop, observându-se morfologia, tinctorialitatea şi alte elemente care ajută la formarea unei idei despre caracterul leziunii. Astfel, în cazul eritroblastozei, frotiuri practicate din ficat pot arăta, pe lângă rarele hepatocite, numeroase hemocitoblaste, proeritroblase, eritroblaste. În mielocitomatoză, prezenţa mielocitelor oxifile reprezintă indicii foarte utile diagnosticului.

Unul şi acelaşi virus este capabil să genereze variate aspecte citomorfologice, ceea ce imprimă o mare relativitate datelor colectate prin examenul microscopic. În orice caz, când este folosit, este important să se noteze şi vârsta celulelor văzute (tinere sau mature).

Pentru cercetarea histopatologică, probele trebuie să fie recoltate cât mai devreme după moarte sau sacrificare (în primele 15 minute dacă este posibil), ele trebuie să includă porţiuni lezionate semnificativ, alături de ţesuturi „sănătoase”.

Examenul virusologic. Materialele patologice cele mai indicate pentru izolarea virusului sunt plasma, serul şi tumorile, dar uneori pot fi folosite şi organele parenchimatoase, fluidele bucale, nazale, cloacale sau fecalele, albuşul de ouă proaspete**.**

Izolarea virusului se poate face folosind pui susceptibili, ouă embrionate sau culturi celulare.

Inocularea puilor susceptibili a fost prima metodă care s-a folosit cu succes spre a demonstra transmisibilitatea experimentală a acestui tip de infecţii. Virusul sarcomului Rous şi alte virusuri leucozice produc, după inocularea pe diferite căi, tumori care pot creşte rapid, ulcerează sau metastazează, dacă dozele folosite sunt mari. Dozele scăzute cauzează apariţia tumorilor la circa 35 de zile postinoculare.

După inocularea intraabdominală a tulpinii RPL-12 de virus, semnele de limfoleucoză apar la 200-270 de zile. În cursul unor asemenea experienţe, la unii indivizi pot să apară semne de osteopetroză, hemangioame sau fibro-sarcoame. Inocularea intravenoasă a puilor de o zi se traduce prin inducerea frecventă a osteopetrozei.

Inocularea ouălor embrionate în cazul majorităţii virusurilor leucozice nu se soldează cu moartea embrionilor. Totuşi, când se inoculează VSR, embrionii pot să şi moară, iar în organele lor interne se constată leziuni sarcomatoase şi ulterior vor dezvolta sarcoame şi vor muri. Inocularea pe calea membranei corioalantoidiene conduce la apariţia unor focare macroscopic foarte asemănătoare cu cele cauzate de virusul variolei aviare. Tumori pot fi produse şi prin injectarea pe cale intravenoasă în a 10-13-a zi de incubaţie sau pe cale intravitelină în a 5-8-a zi de incubaţie.

Culturile de celule reprezintă cea mai confortabilă metodă de izolare a virusurilor din tumorile aviare. Unele virusuri induc transformarea celulelor foarte rapid, în timp ce altele se replică în celule fără a produce un efect citopatic evident. VSR şi alte virusuri sarcomatoase inoculate în monostraturile de culturi celulare susceptibile de fibroblaşti de pui induc în decurs de câteva zile o proliferare celulară, cu dezvoltarea unor focare de celule transformate. Microscopic, această transformare apare ca o proliferare anarhică a unor celule fusiforme sau sferoide, conglomerate şi

multistratificate, uneori cu aspecte de celule gigante (policariocite). Numărul focarelor conținând celule astfel transformate este direct proporțional cu doza de virus inoculată. Capacitatea de a induce formarea unor asemenea focare poate fi folosită în determinări cantitative ale virusului, cunoscând că o particulă virală induce un focar.

Virusurile leucozice din subgrupele B, D şi F pot induce formarea de plaje citopatice, constând din alterații morfologice, care de asemenea pot fi folosite în teste de identificare, având în vedere că virusurile din subgrupele A, C şi E nu sunt citopatogene. Virusurile citopatogene cauzează modificări în celule în cursul fazei acute a infecției (primele 2-3 zile după inoculare), când celulele devin granulare cu un grad ridicat la rotunjire şi se desprind de pereții vasului de cultură. Transformarea celulelor fibroblaste se soldează cu o varietate de modificări metabolice, morfologice şi metabolice, care formează un ansamblu denumit „fenotip transformat".

Virusurile leucemice defective pot transforma celulele hematopoietice *in vitro*. De exemplu, celulele viteline şi din măduva osoasă sunt transformate în mieloblaste neoplazice după infecția cu virusul mieloblastozei, iar virusul eritroblastozei transformă celulele din măduva osoasă după cultivare în eritroblaste.

Examenele serologice sunt mai accesibile decât izolarea virusului, deşi uneori sunt mai laborioase. Cele mai importante teste folosite în laboratoarele de diagnostic şi cercetare sunt:

1. *Testul RIF (Resistance Inducing Factor);*
2. *Testul COFAL (*Complement Fixation Avian Leucosis*);*
3. *Testul ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay);*
4. *Testul de imunofluorescență (IF);*
5. *Testul de seroprecipitare în gel de agar (SPGA);*
6. *Testul de seroneutralizare (SN);*
7. *Testul activității adenozintrifosfatazei (ATP);*
8. *Testul transformării culturilor de fibroblaste;*
9. *Testul NP (Non-Producer);*
10. *Testul transformării hematopoietice.*

1. *Testul RIF* a fost introdus pentru prima oară de Rubin în 1960 şi este practicabil numai în cazul virusurilor care nu sunt rapid citopatogene. Unele virusuri leucozice sunt recunoscute a produce modificări celulare vizibile numai după câteva pasaje. S-a observat că fibroblastele embrionare de pui infectate cu VLA devin rezistente față de o reinfecție cu VSR. În orice caz, fenomenul de interferență care are loc este valabil numai pentru virusurile aparținând aceluiaşi subgrup.

Testul poate fi efectuat pe ouă embrionare de găină sau pe culturi de celule. El este considerat a fi destul de complicat şi costisitor, motiv pentru care nu poate fi folosit în condițiile laboratoarelor de diagnostic obişnuite. A fost folosit în unele cercetări fundamentale şi pentru obținerea de loturi de păsări libere de leucoză.

2. *Testul COFAL* se bazează pe decelarea proteinelor de grup specifice (gs). Acest antigen este prezent în supernatantul culturilor de celule infectate.

Spre deosebire de reacția de fixare a complementului clasică, în testul COFAL elementul cunoscut este reprezentat de anticorpii conținuți în serul imun preparat pe hamsteri, iepuri sau porumbei. Elementul necunoscut este antigenul existent în diferite țesuturi sau materiale patologice de la păsări cu procese neoplazice. Reacția este posibilă şi dispunând de antigenul specific de grup, în care caz se urmăreşte să se identifice prezența anticorpilor specifici în sângele păsărilor suspecte.

În mod obişnuit, testul COFAL este folosit în combinație cu testul RIF şi IF. Sensibilitatea lui este aproximativ egală cu aceea a testului RIF.

3. *Testul ELISA* poate fi folosit pentru decelarea antigenelor de grup specifice (gs) în diferite materiale patologice: albuş de ou, sânge, meconiu, fecale, extracte embrionare, foliculi plumiferi, creastă etc. ELISA s-a dovedit a fi foarte folositor în detectarea păsărilor leucotice. Pentru decelarea antigenului gs în albuş s-a dovedit a fi extrem de sensibil şi util. Principalul scop al testării antigenului gs în albuş este de a identifica şi elimina găinile care transmit virusul congenital. Testul ELISA este rapid şi se pretează la automatizare. Singurul dezavantaj ar fi faptul că rezultatele sunt influențate de prezența antigenului gs de origine endogenă. Folosirea anticorpilor monoclonali pare însă a fi eliminat şi acest neajuns. Folosind testarea succesivă prin

ELISA, Spencer şi col. (32) au reuşit într-o unitate cu găini Leghorn să reducă proporţia eliminatorilor de virus pe o durată de 5 ani de la 28,9% la 0,5%.

În elaborarea unor kit-uri de diagnostic care să se folosească în mod curent în condiţiile de teren, principala preocupare este eliminarea reacţiilor fals pozitive datorate infecţiilor cu virusuri endogene şi a celor fals negative asociate cu niveluri joase de infecţie.

Testul ELISA a fost recomandat mai ales pentru testarea efectivelor infectate cu virusuri leucozice aviare exogene. Metoda are avantajul de a fi mai sensibilă decât testul direct de fixare a complementului şi de a putea fi aplicat pe o mare varietate de materiale patologice suspecte. Pentru identificarea găinilor pasibile de a transmite virusul pe cale congenitală folosirea tampoanelor cloacale pare a fi cea mai indicată soluţie, în care caz o atenţie deosebită este necesar să se acorde reacţiilor fals-pozitive. Acestea pot fi înlăturate prin folosirea anticorpilor monoclonali.

Pe lângă sensibilitatea şi specificitatea sporită conferită prin testul ELISA, aceşti anticorpi monoclonali sporesc acurateţea tuturor metodelor de laborator folosite în cercetarea leucozelor.

4. *Testul de imunofluorescenţă* (IF) se bazează pe recunoaşterea markerilor antigenici de pe suprafaţa celulei cu ajutorul unor conjugate imunoglobulinice fluorescente.

În prezenţa antigenelor virale, la examinarea microscopică în raze ultraviolete celulele infectate arată o fluorescenţă caracteristică. Metoda este simplă şi suficient de sensibilă.

Sotirov (30) a folosit un test de imunofluorescenţă indirectă la puii infectaţi experimental şi a constatat că eritroblastele periferice circulante dispun de o fluorescenţă de suprafaţă semnificativă.

5. *Imunodifuziunea în gel de agar* a fost aplicată folosindu-se antigene preparate după diferite tehnici. Oneţ şi col. (19) au folosit un antigen tisular preparat din ficat şi splină de găini cu leziuni de leucoză.

6. *Testul de neutralizare* poate fi folosit în cazul VSR şi presupune folosirea unor culturi de celule sau a puilor inoculaţi experimental. În primul caz se observă inhibarea inducerii modificărilor morfologice în monostratul celular, iar în cel de al doilea inhibarea capacităţi infectante a virusului *in vivo*.

Testul de neutralizare a virusului poate fi folosit cu succes pentru diferenţierea variatelor subgrupe de virus. În mod obişnuit serul inactivat la 56°C timp de 30 minute şi diluat 1:5 este pus în contact cu cantităţi egale de virus RSV al unui patotip cunoscut şi incubat la 37°C.

Pe baza testelor de neutralizare, virusurile LSA au fost împărţite în zece subgrupe (A, B, C, D, E, F,G, H, I, J). Virusurile ce aparţin acestor subgrupe au gazde receptive genetic diferite, spectrul de interferenţă şi antigene virale de înveliş diferite.

Virusurile din aceste subgrupe pot fi deosebite între ele prin capacitatea antiserurilor monovalente de a le neutraliza. Se cunosc cazuri de seroneutralizare încrucişată pentru virusurile din aceeaşi subgrupă, dar nu există un antigen comun pentru virusurile din subgrupe diferite.

7. *Testul activităţii adenozintrifosfatazice* este foarte specific pentru unele tulpini de virusuri, cum sunt cele ale mieloblastozei. Se bazează pe particularitatea acestor virusuri de a avea pe suprafaţa lor enzime care defosforilează adenozintrifosfataza (ATP-aza). Această însuşire poate fi folosită pentru detectarea prezenţei virusului mieloblastozei în diferite lichide organice (plasmă, secreţii etc).

8. *Testul de transformare a culturilor de fibroblaste* se bazează pe proprietatea unor virusuri de a induce modificări morfologice caracteristice fibroblastelor embrionare de pui. Metoda este practicabilă numai în cazul virusurilor care dispun de însuşiri citopatogene. Modificarea morfologiei celulare poate fi detectată microscopic după 4-5 zile.

9. *Testul NP (non-producer)* se bazează pe faptul că celulele care sunt neproducătoare de particule RSV infecţioase pot fi activate să producă asemenea particule dacă sunt tratate cu alte virusuri din grupul leucoze-sarcom. Pentru a obţine celule NP, fibroblaste embrionare de pui sunt inoculate cu RSV defectiv (RAV-1 tulpina Bryan). Suprainfecţia culturii de celule NP cu un virus helper va avea ca rezultat producţia de RSV infecţios, care poate fi detectat prin folosirea culturilor de fibroblaste embrionare de pui susceptibile.

10. *Testul de transformare hematopoietică* foloseşte culturi de celule hematopoietice, inoculate cu virusul de cercetat (mai ales AMV). În caz pozitiv se observă producerea de focare mieloblastice.

Muzuno şi Hatakeyama (15) au folosit un test indirect de imunoabsorbţie a peroxidazei şi au arătat că această metodă este mai sensibilă decât testul de neutralizare a virusului.

Detectarea acizilor nucleici virali – este o cale modernă folosită în laboratoarele de specialitate, pentru detectarea prezenţei virusurilor LSA, fără participarea serurilor specifice.

Metodele utilizate sunt de PCR, respectiv RT-PCR. Tehnica PCR (reacţia de polimerizare în lanţ) pentru virusul leucozei aviare subgrup A este folosită pentru determinarea ADN-ului proviral şi a ARN-ului viral din ţesuturi de la puii infectaţi.

Infecţia experimentală este numai rareori folosită ca metodă de diagnostic. În cazul RSV puii susceptibili pot fi inoculaţi pe orice cale. Inocularea unor doze mari este urmată, după 5-7 zile, de apariţia unor tumori palpabile la locul de inoculare. După câteva zile tumorile devin necrotice, pot ulcera şi conduce la moarte. Frecvent, apar metastaze în diferite ţesuturi şi organe. Rareori se produce regresia tumorilor. Puii de 4-6 săptămâni sunt preferaţi deoarece nivelul anticorpilor maternali la această vârstă este redus. În principiu, tumorile sarcomatoase pot fi reproduse la orice vârstă, dacă se folosesc doze mari de inoculum. Dozele mici induc leucoza limfoidă sau eritroblastică.

O metodă directă de a detecta puii infectaţi cu VLA a fost descrisă de Sharma şi col. (1967). După aceşti autori, puii infectaţi natural cu VLA, inoculaţi cu celule tumorale de hamster infectat cu tulpina de RSV Bryan, dezvoltă sarcoame după 5-10 zile de la inoculare,în timp ce puii liberi de infecţie de VLA nu dezvoltă asemenea tumori.

Diagnosticul diferenţial

Leucoza limfoidă trebuie în primul rând diferenţiată de *boala Marek.* Se va avea în vedere că leucoza limfoidă de regulă nu apare înainte de vârsta de 16 săptămâni şi mortalitatea cea mai ridicată se înregistrează între 24 şi 40 de săptămâni. Boala Marek nu apare de obicei înainte de 5-6 săptămâni şi cea mai ridicată mortalitate este între 10 şi 20 de săptămâni. În boala Marek uneori apar modificări oculare caracteristice. Ca leziuni microscopice prezenţa infiltraţiilor cu limfocite de tip C la nivelul nervilor periferici este un element de diagnostic patognomonic pentru boala Marek. Din punct de vedere histopatologic, infiltraţiile de la nivelul nervilor periferici, din spaţiile periarteriolare ale substanţei albe din cerebel şi din zonele perifoliculare ale pielii aparţin bolii Marek şi ele nu apar în limfoleucoză. Mărirea foliculilor limfoizi bursali, cu prezenţa limfocitelor mari întâlnită în limfoleucoză lipseşte în boala Marek, în care foliculii apar atrofici, cu infiltraţii interfoliculare pleiomorfice. În general, examinând populaţia celulară din ţesuturile afectate se poate observa că în cazul limfoleucozei aceasta este constituită din celule limfoblastice omogene, în timp ce în BM domină celulele limfoide mature, chiar dacă pot să fie prezente şi rare limfoblaste. În tabelul 4 sunt prezentate unele criterii de diagnostic diferenţial

Tuberculoza aviară se diferenţiază uşor pe baza semnelor clinice, leziunilor morfopatologice şi prin examenul microscopic.

Coligranulomatoza este o boală în care leziunile au un caracter inflamator, au culoare cenuşiu-gălbuie, cu consistenţă moale sau fibroasă, iar examenul bacteriologic permite evidenţierea agentului etiologic.

Infecţia salmonelică (tifoza aviară) poate uneori să se exprime prin leziuni hepatice nodulare. Aspectul de leziuni miliare, pe fondul de „ficat bronzat", însoţit de hiperplazie splenică şi ovarita atrofică sunt elemente de diagnostic ajutătoare.

Eritroblastoza poate fi diferenţiată faţă de alte entităţi morbide cu care are similitudini, prin aprecierea leziunilor hepatice şi prezenţa eritroblaştilor în sângele periferic. Mai dificilă este recunoaşterea în cazul formelor care evoluează cu anemie, în care situaţii prezenţa eritroblaştilor în număr mare este edificatoare.

Eritroblastoza poate fi diferenţiată de leucoza limfoidă, în frotiuri deoarece: citoplasma limfoblaştilor este mai bazofilică decât a eritroblaştilor, iar raportul nucleo-plasmatic este mai mare în cazul limfoblaştilor.

Tabelul 4

Criterii de diagnostic diferențial între leucozele aviare şi boala Marek
(după Coman T., Alexandru, N., 2000)

Nr crt	Criterii de diferențiere	Boala Marek	Leucoza limfoidă	Milelocitoza
1	**Agent etiologic**	Virus ADN *Herpesviridae*	Virus ARN *Retroviridae* Serotip A, B, C, D	Virus ARN Serotip J
2	**Caractere genetice**	AND-bicatenar	ARN-monocatenar Gene: *gag, pol, env* Non defectiv	ARN-monocatenar Gene: *gag, pol* Non defective
3	**Manifestări morfoclinice**	Viscerală Neurală Oculară	Viscerală	Viscerală Periostală Neurală
4	**Rase de găini afectate**	Toate	Toate	Rase grele
5	**Vârsta găinilor**	7-32 săptămâni	19-45 săptămâni	22-35 săptămâni
6	**Mortalitate**	12-45%	≤ 5 %	1-20 %
7	**Leziuni morfologice**	**Nervi periferici**-infiltrații limfocite mici **Bursa Fabricius** – proliferare limfocitară perifoliculară **Limfoame în organe**: gonade, ficat, splină, proventricol, rinichi-polimorfism limfocitare **Măduva osoasă** nemodificată	**Limfoame** în organe-infiltrații limfocitare şi limfoblaste **Bursa Fabricius**-proliferare neoplazică limfocitară intrafoliculară **Măduva osoasă** nemodificată	**Limfoame** în organe cu populație mieloblastică **Mielocitoame** periostale: coxal, femur, coaste, stern etc.
8	**Citologia tumorilor**	Neurolimfomatoză – limfocite mici. Polimorfism limfocitar	Limfoblaste- populație omogenă	Mielocite

Limfoblaştii sunt mult mai mari şi au o formă variabilă, comparativ cu eritroblaştii. Nucleul limfoblaştilor este mare şi mai degrabă ovoid decât sferic.

Pentru a diferenția eritroblastoza de *mieloblastoză* este necesar a se examina ficatul. În mieloblastoză, ficatul are o culoare roşu-pal, iar măduva osoasă este albicioasă, în timp ce în eritroblastoză ficatul are o culoare roşu aprins, iar măduva osoasă are o culoare roşie purpurie. În mieloblastoză celulele se acumulează atât intravascular cât şi extravascular, în timp ce în eritroblastoză, numai intravascular. Eritroblaştii au o citoplasmă bazofilă şi un halou perinuclear, în timp ce mieloblaştii prezintă granule oxifile intacitoplasmatice.

Mieloblastoza este greu de diferențiat de limfoleucoză, deoarece atât semnele clinice cât şi leziunile morfopatologice sunt neconcludente. Identificarea tipului de celule proliferate se face prin examinare microscopică. Mieloblastul apare de dimensiuni mai reduse decât limfoblastul şi eritroblastul, iar citoplasma este mai acidofilă, cu contur poligonal.

Mielocitomatoza poate fi identificată pe baza localizării leziunilor şi a caracterului microscopic al leziunilor. Aspectul morfostructural şi tipul celular de proliferare sunt singurele în măsură să permită un diagnostic corect.

Nefroblastoza, se poate diferenția numai pe baza examenului histopatologic.

Osteopetroza beneficiază de expresii clinice inconfundabile. Alterațiile osoase, decelabile atât în timpul vieții cât şi la examenul necropsic oferă aspecte de exo- şi endostoză cu structură caracteristică. Localizarea epifizară a deformărilor osoase în celelalte osteopatii este notabilă. În *perozis* structura oaselor rămâne normală.

Numai pe baza aspectelor clinice şi morfologice nu se poate face întotdeauna diferențierea unor procese neoplazice, din punct de vedere etiologic. De aceea, s-au pus la punct şi unele mijloace mai precise, între care se poate menționa decelarea markerilor de suprafață (antigenii MATSA), hibridarea ADN şi altele.

Tratament

Nici una din substanţele testate pentru tratamentul virozelor tumorale nu s-a soldat cu rezultate pozitive, aplicabile în practică.

Bursectomia a fost încercată în special în limfoleucoză, dar concluziile au fost că aceasta are un efect redus sau nul asupra dezvoltării relaţiei tumoare-gazdă. S-a constatat că celulele bursale de tip B joacă un rol important în rezistenţa şi dezvoltarea sarcoamelor de tip Rous. Prin implicarea complexă a imunităţii celulare şi umorale, organele limfoide (timusul, bursa, splina) s-au dovedit a avea un rol de netăgăduit în regresiunea tumorilor, dar nici o consecinţă practică terapeutică nu a rezultat din numeroasele cercetări efectuate în acest scop.

Tratamentele cu testosteron sau androgeni analogi, cu corticosteroizi sau ciclofosfamidă nu s-au dovedit capabile să reducă pierderile economice asociate cu evoluţia subclinică a leucozelor, nici să împiedice instalarea semnelor clinice, replicarea virusului în ţesuturi sau remiterea tumorilor.

Cercetări efectuate *in vitro*, pe culturi celulare, au dus la concluzia că în unele infecţii neoplazice întreruperea ciclului de replicare virală şi, ca urmare, a transformării celulare este posibilă. S-a dovedit că tratând cu 3-diazoadenozină fibroblastele embrionare de pui în cultură, se produce o inhibiţie selectivă a sintezei proteinelor virusului sarcom. Aceasta acţionează ca un inhibitor al hidrolizei 5-adenozil-hemocisteină, o enzimă cu funcţii importante în reacţiile de metilare presupuse de replicarea virală. Sinteza polipeptidelor interne virale neglicozilate (proteinele *gag*) este în mod selectiv inhibată în prezenţa 3-diazoadenozinei, fapt relevat de scăderea vizibilă a cantităţii de ARNm viral.

Rezultatele în acest domeniu sunt puternic legate de progresele realizate în cunoaşterea şi înţelegerea mecanismelor patogenezice. Întreruperea ciclului de fenomene care determină transformarea tumorală, restituţia capacităţilor normale de supraveghere şi menţinere a ritmului de diviziune celulară reprezintă condiţii indispensabile pentru obţinerea de rezultate terapeutice favorabile.

Luând ca premisă de bază că, atât în medicina umană cât şi în cea veterinară au fost observate cazuri de remisiune spontană, cel puţin teoretic se poate admite că tratamentul poate deveni o realitate. După unele observaţii, funcţiile biochimice ale ARN-ului viral pot fi influenţate în sensul de a face imposibilă malignizarea, chiar dacă virusul a penetrat celula.

În ultimul timp s-a pus un accent deosebit pe aspectele imunologice ale procesului de malignizare şi pe prevenirea prin produse care stimulează sistemele imunitare. Observaţii interesante au fost raportate, de exemplu, prin folosirea factorilor umorali ai reglării imunitare, cum ar fi interleukina 2, care acţionează în determinarea funcţiilor limfocitelor B şi T. Cercetările întreprinse atât *in vitro* cât şi *in vivo* au permis să se afirme că procesele de malignizare nu sunt ireversibile. Întoarcerea la funcţii normale a unor celule transformate a fost observată prin folosirea unor substanţe cum ar fi acidul retinoic, ceea ce a dovedit reversibilitatea procesului canceros.

Prepararea unor citostatice eficiente ca şi a unor produse imunomodulatoare capabile să acţioneze în direcţia restituirii capacităţilor de imunocompetenţă ar putea să deschidă perspective reale din punct de vedere practic. Probabil că acestea nu vor putea fi folosite în cazul industriei avicole, din motive economice, dar pot oferi un câmp de investigaţie pentru găsirea de soluţii aplicabile în medicina umană.

Combatere şi profilaxie

Dacă în boala Marek introducerea pe scară largă a unor vaccinuri preparate din diferite tulpini de virus atenuate spontan sau artificial, s-a dovedit a fi eficientă, în cazul leucozelor problema este mult mai complexă, în primul rând datorită heterogenităţii agenţilor etiologici care intervin, a diferitelor tipuri de leucoze aviare existente şi datorită mecanismelor patogenice diferite. Spre deosebire de BM, leucozele-sarcom sunt foarte uşor transmisibile pe cale verticală, ceea ce presupune, nu rareori, instalarea fenomenului de toleranţă imunologică, respectiv a paraliziei imunologice.

Existenţa unor factori oncogenetici, care să declanşeze producerea proteinelor capabile să convertească celula normală într-una tumorală, sub forma unei informaţii genetice, ca şi a unor factori represori care sunt capabili să inhibe, între

anumite limite, tumorigeneza, complică foarte mult morfogeneza acestor entităţi morbide. Acţiunea unor agenţi iritanţi sau mutageni, în stare să interfereze cu sistemele represoare naturale, ar putea favoriza, cel puţin parţial, intrarea în joc a informaţiei virogene, respectiv oncogene, creând condiţii noi, în care resursele imunogene nu mai pot interveni în aceeaşi manieră eficientă ca şi în cazul infecţiilor virale citolitice.

Din aceste motive cercetările în profilaxia leucozelor aviare au fost, în bună măsură, orientate mai ales spre îmbunătăţirea rezistenţei genetice a materialului avicol. Incorporarea unor factori genetici de rezistenţă faţă de VLA în populaţiile de păsări pare a fi forma cea mai avantajoasă de a realiza eradicarea şi de a obţine efective libere de leucoză. Dezvoltarea unei rezistenţe celulare faţă de VLA ar duce automat la reducerea surselor de contaminare şi, într-o anumită perioadă de timp, s-ar putea conta pe o eradicare reală.

Selecţia sistematică pe bază de rezistenţă genetică a redus mortalitatea cauzată de limfoleucoză la găinile Leghorn albe sub 5%, în unele cazuri chiar sub 1,5% (0,8%), în timp ce la liniile susceptibile ţinute în aceleaşi condiţii a fost de 30-50%.

Genetic, s-a demonstrat că aproape toate populaţiile de pui prezintă alele de rezistenţă şi de susceptibilitate faţă de diferite grupe de virusuri leucozice. Pe această bază, au fost elaborate programe de selecţie care au permis formarea de grupuri iniţial mici, de păsări rezistente, care au condus ulterior la obţinerea de populaţii mai mari, dispunând de această însuşire. Cercetări experimentale au arătat că alelele de rezistenţă faţă de unele virusuri leucoze-sarcom sunt mult mai frecvente la rasele grele decât la cele uşoare, cum este Leghorn.

Hartman şi col. (10) au găsit că la vârsta de 10 luni, între indivizii din liniile rezistente, foarte puţini sunt cei care dispun de anticorpi specifici neutralizanţi faţă de VLA, în timp ce la puii din liniile susceptibile, peste 40 % posedă asemenea anticorpi.

Prin selecţia de efective de părinţi indemne de leucoză şi creşterea descendenţilor în condiţii de mediu libere de materiale contaminante sub raportul leucozei, este posibil să se obţină eradicarea şi a efectivelor comerciale. Până pe la mijlocul anilor ’70 eradicarea a fost practic posibilă numai în condiţii experimentale, deoarece metodele de decelare a virusurilor leucozice exogene erau foarte complicate, de durată şi costisitoare. Conceperea unor tehnici de laborator mai simple şi expeditive, aplicabile în condiţiile obişnuite de teren, au permis testarea unui mare număr de păsări, creându-se premizele pentru extinderea operaţiunilor de eradicare la un număr crescând de efective.

În ultimii ani s-a trecut la aplicarea unor programe sistematice menite să reducă incidenţa infecţiei în efective crescute în condiţii industriale.

Eradicarea infecţiilor cu virusurile leucozelor aviar depinde foarte mult de întreruperea transmiterii verticale a acestora, de la găinile ouătoare la descendenţi, şi de evitarea contaminării orizontale în cursul incubaţiei, de creşterea în condiţii de mediu indemne de infecţie.

Este cunoscut că transmiterea congenitală a VLA se produce înainte ca ouăle să ajungă la incubaţie. Cu toate că puii infectaţi în acest fel elimină şi răspândesc virusul pe parcursul întregii lor vieţi, prin fecale, salivă sau exfoliaţii cornificate cutanate, răspândirea orizontală în spaţiu este lentă. În privinţa transmiterii verticale, ea devine cu atât mai importantă cu cât în mod frecvent păsările pot fi purtătoare de infecţii persistente, care elimină cantităţi reduse de virus, greu decelabile prin metodele obişnuite.

În principiu, procedura de eradicare a leucozelor aviare presupune mai multe etape:

a. *Selecţia ouălor fertile* de la găini negative sub raportul prezenţei virusului în cloacă sau în albuşul ouălor. Selecţia începe cu stabilirea nivelului de infecţie la diferite linii de găini din materialul de reproducţie. Pe baza testării albuşului ouălor, acele exemplare care se dovedesc a fi eliminatoare de virus se elimină. Numai circa 1% din puii proveniţi de la păsări negative sunt infectaţi, în timp ce circa 27% din cei provenind din găini pozitive sunt infectaţi (6).

Se consideră că circa patru generaţii de găini trebuie să fie testate şi să se dovedească a fi negative pentru a putea sconta pe descendenţi liberi de exemplare viremice.

b. *Divizarea puilor după ecloziune în grupuri mici* şi creşterea lor în cuşti, pe plasă, cel puţin pentru etapele de testare şi selecţie, această metodă fiind menită să reducă la minim posibilitatea de transmitere orizontală a infecţiei. După Faldy şi col. (8) creşterea puilor în cuşti separate, la distanţă de circa 30 cm una de alta, în cursul primelor 4 săptămâni de viaţă, este suficientă pentru a preveni răspândirea infecţiei de la un grup la altul. Dacă creşterea în grupuri mici este posibilă pentru cel puţin 6-8 săptămâni, ar fi mult mai uşor să se identifice grupurile infectate, deoarece la această vârstă infecţia se răspândeşte prin contact direct (31).

c. *Testarea păsărilor pentru infecţia leucozică* prin examinarea sângelui este menită să permită eliminarea celor care sunt viremice şi deci periculoase pentru celelalte păsări cu care vin în contact.

d. *Creşterea păsărilor indemne de leucoză în condiţii de izolare perfectă*, pentru a preîntâmpina orice posibilitate de contaminare. În decursul creşterii, fiecare linie de păsări este bine să fie supusă mai multor teste, de la maturitatea sexuală a unei generaţii până la maturitatea sexuală a următoarei, pentru fiecare ciclu complet. Se testează ouă, meconiu, tampoanele cloacale şi puii din generaţia a doua.

Cu toate că orice program de combatere este bazat, în principiu, pe decelarea stării de infecţie şi eliminarea precoce a exemplarelor pozitive, experienţa practică a dovedit că se poate obţine eradicarea completă dacă se asociază cu aplicarea unor măsuri adecvate de creştere şi exploatare, precum şi cu măsurile de profilaxie generală.

De o importanţă deosebită este evitarea infecţiei cu virusuri leucoze-sarcom în cursul manipulării ouălor destinate incubaţiei. Respectarea unor măsuri riguroase de igienă şi dezinfecţie trebuie asigurată în toate spaţiile şi în legătură cu toate obiectele care vin în contact cu ouăle (cofraje, cutii, vehicule, incubatoare etc.).

Folosirea unor vaccinuri vii preparate din tulpini virale atenuate sau recombinate s-a lovit de rezervele legate de influenţele negative asupra ouatului şi posibilitatea de a cauza stări uşoare de îmbolnăvire sau de a se recombina cu virusuri endogene şi a induce stări de toleranţă.

Unele succese au fost obţinute în cursul încercărilor de a creşte rezistenţa faţă de RSV prin folosirea unor antigene virale sau celulare (24). Rispens şi col. au folosit vaccinarea cu virusul limfoleucozei aviare, la vârsta de 8 săptămâni, în scopul de a diminua eliminarea virusului prin ou şi a facilita eradicarea infecţiei. Maas şi col. (13) au arătat însă că asemenea păsări pot adăposti virusul în elementele figurate albe în splină, chiar dacă nu elimină virusul la acea vârstă.

Trebuie reamintit că puii infectaţi congenital sunt imunologic toleranţi şi, ca urmare, nu pot fi imunizaţi, chiar dacă s-ar dispune de vaccinuri antileucozice eficiente. Ei reprezintă sursa majoră de transmitere a virusului şi sunt cei mai expuşi de a reproduce neoplasme.

Pe lângă măsurile menţionate anterior, în combaterea leucozelor aviare este bine să se aibă în vedere câteva principii de ordin profilactic:

- Efectivele de păsări în care pierderile cauzate de leucoze depăşesc anumite limite (de exemplu 5%) nu trebuie să furnizeze ouă pentru incubaţie.

- În efectivele comerciale netestate, dar cu o incidenţă scăzută de pierderi din cauza leucozei, ouăle pentru incubaţie este bine să fie recoltate de la găini mai în vârstă (2 sau chiar 3 ani). Este cunoscut că leucoza clinică este întâlnită mai ales la găinile tinere, iar eliminatorii de virus sunt de obicei sub vârsta de 18 luni. Liniile de pui care dovedesc o rezistenţă nativă faţă de infecţia leucozică este bine să se crească separat şi să fie perpetuate în rasa pură. Rezistenţa aceasta se transmite ereditar şi se conservă numai prin împerecherea părinţilor autosomali, care dispun de asemenea rezistenţă.

- Deoarece contaminarea orizontală este mai uşoară în prima parte a vieţii posteclozionale (când receptivitatea este maximă) menţinerea unei curăţenii impecabile şi practicarea dezinfecţiilor periodice în toate spaţiile legate de procesul de incubaţie este o necesitate stringentă.

- Pentru a evita transmiterea materialelor contagioase de la găinile adulte la puii proaspăt eclozionaţi, interferenţele dintre cele două sectoare trebuie să fie reduse la minim, în acest fel eliminându-se posibilităţile de transmitere a infecţiei. În mod ideal, fiecare fermă ar fi indicat să aibă o singură categorie de păsări de aceeaşi vârstă. Cutiile de transport a puilor ar fi bine să nu fie refolosite.

- Este total neindicat să se amestece pui de diferite origini, deoarece nivelul şi spectrul imunităţii moştenite sunt foarte diferite. Pericolul introducerii unor tulpini de virus care nu existau înainte în grupul respectiv de păsări şi faţă de care nu există nici un fel de rezistenţă dobândită pe cale maternală, poate fi evitat dacă ouăle sau puii provenind din diferite surse nu sunt amestecate iar creşterea ulterioară se face în condiţii de izolare care să elimine posibilităţile de contaminare încrucişată.

- Virus-vaccinurile vii împotriva bolii Marek, bronşitei infecţioase sau altor boli infecţioase, care se prepară pe ouă embrionate de găină, trebuie folosite numai dacă există certitudinea că nu conţin virusuri leucozice aviare, cum este cazul găinilor SPF.

- Aprovizionarea cu apă a puilor este preferabil să se facă în curent curgător, care asigură o permanentă diluare a eventualului material contaminat, reducând în acest fel şansele de infecţie.

De o mare importanţă sunt şi măsurile generale antiepidemiologice. Aplicarea riguroasă a principiilor de profilaxie generală, cum ar fi efectuarea cu regularitate a dezinfecţiilor în adăposturi şi alte spaţii afiliate procesului de producţie (cu formaldehidă 1%, NaOH 2% sau alte dezinfectante eficiente), respectarea cu strictețe a măsurilor de carantină profilactică (60 de zile), supravegherea funcţionării adecvate a filtrelor de personal, a schimburilor de material avicol, a circulaţiei personalului de deservire, vehiculelor, ustensilelor, echipamentului şi altor materiale, sunt alte măsuri necesare. Între două serii de păsări, adăposturile trebuie să rămână nepopulate timp de cel puţin o săptămână. O atenţie deosebită trebuie să se acorde condiţiilor de creştere a puilor în primele 2 săptămâni, când receptivitatea lor faţă de virusurile leucozice este maximă.

Pentru menţinerea indemnităţii efectivelor şi împiedicarea difuziunii infecţiei, foarte importantă este creşterea loturilor de pui în grupuri mici, în condiţii de izolare, care să permită evitarea trecerii infecţiei de la un grup la altul.

Pentru combaterea leucozelor în efectivele infectate, următoarele măsuri sunt importante:

- Loturile de păsări se triază periodic, cu eliminarea celor care exprimă semne clinice evidente sau suspecte. Ele, oricum, sunt un balast pentru unitatea respectivă, deoarece consumă fără a produce. În plus, ele reprezintă un pericol epidemiologic atât prin faptul că sunt eliminatoare de virus, cât şi prin aceea că, având o rezistenţă generală diminuată, sunt expuse la o varietate de alte îmbolnăviri.

- Aplicarea cu regularitate a dezinfecţiilor profilactice şi de necesitate.

- Îmbunătăţirea condiţiilor de zooigienă, furajare, confort şi igiena adăposturilor.

- Eliminarea factorilor de stres, care scad rezistenţa organismelor şi permit declanşarea mecanismelor de oncogeneză. Factorii favorizanţi mai importanţi sunt: aglomerarea puilor, stresul de temperatură, de adăpare, de furajare, programul de lumină defectuos.

Bibliografie

1. Beard, J.W. (1980), Avian oncornaviruses: biology, In: G. Klein (ed.): *Viral oncology*, Raven Press, New York
2. Bercea, I., Mardari, A.L., Moga-Mânzat, R., Pop, M., Popovici ,A. (1981), *Boli infecţioase ale animalelor*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti
3. Collins, W.M., Zsigray, R.M. (1984), *Anim. Blood Groups and Biochemical Genetics*, 15, 159
4. Constantinescu, V., Oneţ, E. (1978), *Simpoz. sol-plantă-animal*, I.A. Cluj Napoca, 5-6
5. Crittenden, L.B. (1981), *Avian Pathol*., 10, 101
6. Crittenden, L.B., Smith, E.J., Fadly, A.M. (1984), *Avian Dis.,* 28, 1037
7. Fadly, A.M., Purchase, H.G., Gilmour, D.G. (1981), *J. Natl. Cancer Inst*., 66, 549
8. Fadly, A.M., Okazaki, W., Crittenden, I.B. (1983), *Avian Dis.,* 27, 584
9. Gavora, J.S. (1986), Influence of avian leukosis virus infection on production and mortality and the role of genetic selection in the control of lymphoid leukosis, In: *Avian Leukosis,* (G.F. de Boer ed.) Martinus Nijhoff Publishing, Boston
10. Hartman, W., Hagen, V.D., Heil, G. (1984), *Brit. Poult. Sci.,* 25, 43
11. Hirara, H., Yamamoto, H., Shimohira, H., Arai, K., Shimizu, T. (1983), *J. N. C. I.,* 70, 891
12. Löliger, H.C.H., Hagen, D.V.D., Hartmann, W. (1981), *Haematology and Bloodtransfusion*, 26, 452
13. Mass, H.J.L. (1980), *Proceed. of 29th Western Poultry Dis. Conf.,* 174
14. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virology*, Academic Press Third ed. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
15. Muzuno, Y., Hatakeyama, H. (1983), *Jpn. J. Vet. Sci.,* 45, 31
16. Oneţ, E. (1978), *Cul. Med. Vet.,* III, 125

17. Oneţ, E. (1982), *Virusuri şi viroze animale,* vol.I, Ed. Dacia, Cluj-Napoca
18. Oneţ, E. (1983), *Virusuri şi viroze animale*, vol.II, Ed. Dacia, Cluj-Napoca
19. Oneţ, E., Oneţ, Virginia. (1979), *Proceedings of XXI-rst World Vet. Med. Congress*, Moskow, 6, 31
20. Oneţ, E., Oneţ, Virginia. (1981), *Oncologie Comparată,* Cluj-Napoca, 6, 430
21. Oneţ, Virginia., Oneţ, E. (1981), *Oncologie Comparată*, Cluj-Napoca, 6, 439
22. Oneţ, E. (1995), *Boli neoplazice aviare*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca
23. Paul, I. (1976), *Morfopatologie veterinară*, Ed.Ceres, Bucureşti
24. Payne, I.N. (1981), Immunity to lymphoid leukosis Rous sarcoma and reticuloendotheliosis, In: *Avian Immunology*, (M.E. Payne, L.N. Freeman, B.M. Edinburg, Eds.), British Poultry Sci.
25. Payne, L.M. (1991), *Proceed of the Avian Tumor Virus Symp.,* Seattle, WA, 37
26. Payne, L.N., Bumstead, N. (1982), *Avian Pathol.,* 11, 547
27. Pearson, M.N., Karchesy, J.J., Denney, A.O.C., Deinzer, M.L, Beaudreau, G.S. (1984), *Chem. Biol. Interactions*, 49, 341
28. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Academic Pres Cluj-Napoca
29. Romero, C.H., Rowe, C., Dias, P.G.O., Resende, A., Santos, M.W., Montierio, J.M.L. (1983), *Pesq. Vet. Bras*., 3, 11
30. Sotirov, N. (1984), *Mh. Vet. Med,* 39, 77
31. Spencer, J.L. (1984), *Avian Pathol.,* 13, 599
32. Spencer, J.L., 1991, *Proceed. of the Avian Tumor Virus Symp.*, Seattle, WA. 1-4
33. Spencer, J.L, Gavora, J.S. (1983), *55-th Northeastern Conf. on Avian Diseases*, Ottawa, Ontario
34. Tenun, H.M. (1980), *Origin of retroviruses from cellular more-able genetic elements, Cell*, 21, 599
35. Wainberg, M., Beiss, B., Fong, U., Beaupre, S., Menezes, J. (1983), *Cancer Res.,* 43, 1550-1557.
36. Well, S.K., Temin, H.M. (1981), *J. Virol.,* 39, 713

23.2. BOLI PRODUSE DE BETARETROVIRUSURI

Marina Spânu

23.2.1. CARCINOMUL MAMAR AL ŞOARECILOR

Carcinomul mamar murin este o boală infecţioasă, întâlnită sporadico-enzootic la liniile consangvine de şoareci. Virusul cauzal induce apariţia de adenocarcinoame la nivelul glandei mamare şi, ocazional, limfoame T.

Etiologie

Agentul etiologic al bolii (virusul Bittner al tumorii mamare) este încadrat în familia *Retroviridae*, genul *Betaretrovirus* (34). Particulele virale sunt pleomorfe, de formă în general sferică, frecvent prezentând o prelungire a învelişului extern. Diametrul particulelor este de 100 nm; componentul intern sferic are 75 nm, conţinând la rândul său o subunitate structurală sferică neidentificată. Suprafaţa virusului este acoperită de proiecţii asemănătoare celor întâlnite în cazul virusului influenţei. Au fost descrise două stadii în dezvoltarea virusului: stadiul intracitoplasmatic, denumit particula A, având formă inelară şi un diametru de 70 nm, şi particula C, care înmugureşte din membrana plasmatică şi prezintă un nucleoid situat excentric (33). Virusul sarcomului mamar al şoarecelui este un retrovirus relativ simplu, dar este unic prin modalitatea de a promova replicarea virală, datorită genei adiţionale *sag* prezente în regiunea U3, care acţionează ca un superantigen (2).

Pătrunderea virusului în celulă este realizată prin intermediul receptorului transferinic 1, o proteină membranală cu ajutorul căreia depăşeşte endozomii acizi, pentru a ajunge în compartimentul unde se iniţiază modificările conformaţionale ale membranei care favorizează fuziunea (28). Virusul sălbatic poate persista nedefinit la unele linii celulare de şoareci, cum este C3H/HeN, dar apariţia unor mutante la alte linii de şoareci, reuşeşte să elimine virusul sălbatic prin sinteza interleukinei 10, imunosupresoare, implicând eludarea sistemului imun înnăscut, ca o strategie de supravieţuire (15). În genomul uman se găsesc numeroase provirusuri care refac secvenţa nucleotidică a virusului tumorii mamare a şoarecelui (2).

Virusul poate rezista până la patru ani la temperaturi joase, se poate conserva pe ouă embrionate, dar este inactivat în 30 min. la 60°C (3).

Caractere epidemiologice

Cele mai receptive sunt animalele tinere, în vârstă de 6 săptămâni. Transmiterea se produce

cel mai frecvent pe cale verticală, prin genomul afectat al animalelor purtătoare sau prin alăptare.

A fost sugerată implicarea hormonilor estrogeni endogeni în declanşarea procesului neoplazic, susţinută prin reducerea incidenţei bolii la femelele castrate (3). Nu este exclusă nici intervenţia hormonilor fitoestrogeni. Astfel, s-a demonstrat că şoarecii supuşi unei diete conţinând făină de soia, dezvoltă tumorile mamare la o vârstă mult mai înaintată decât cei hrăniţi cu cazeină, în urma tratamentului cu estrogeni. Mai mult chiar, dezvoltarea fiziologică a glandei mamare a fost afectată în urma tratamentului cu hormoni estrogeni exogeni, sub influenţa regimului alimentar, cu modificarea riscului de apariţie a bolii tumorale. Au putut fi puse în evidenţă tipuri histopatologice noi la aceste animale, sugerând modificările posibile pe care le induc fitoestrogenii în devoltarea şi latenţa tumorală la şoarecii transgenici (37).

Patogeneză

Pătrunderea virusului pe cale digestivă (prin lapte) determină infectarea în primul rând a limfocitelor B din ţesuturile limfoide asociate mucoaselor, determinând exprimarea secvenţei *sag* pe suprafaţa acestora. Limfocitele CD4+ recunosc superantigenul şi induc expansiunea clonală a celulelor B prezentatoare de superantigen, facilitând astfel replicarea virală.

Celulele B infectate transportă virusul la nivelul glandei mamare, unde acesta infectează ţinta sa primară, celula mamară epitelială. Numeroşi şoareci sunt purtători ai unor provirusuri endogene defective ale tumorii mamare. Dacă aceste provirusuri exprimă gena *sag*, şoarecii sunt protejaţi împotriva proliferării tumorale, deoarece celulele T stimulate de această genă sunt eliminate pe parcursul maturării timice (24). Din acest motiv se consideră că geneza tumorală în cazul sarcomului mamar murin este mediată de un mecanism de inserţie promotor/facilitant şi dereglare a proto-oncogenelor (2).

În perioada de pubertate şi de gestaţie, celulele epiteliale mamare se divid activ, favorizând transmiterea virală de la limfocitele circulante spre glanda mamară. Astfel, virusul tumorii mamare murine utilizează pentru diseminare sistemul imun, evitând totodată reacţia imună eliminatorie (4).

Studiul *in vitro* al corelării creşterii celulelor tumorale izolate de la animale afectate clinic, cu starea de gestaţie, a demonstrat că pe parcursul pasajelor efectuate, această corelaţie s-a diminuat, modificându-se totodată structura populaţională a celulelor. Dacă iniţial, izolatele tumorale au fost policlonale, conţinând celule cu un număr mare de receptori pentru hormoni estrogeni şi progesteron, ulterior au apărut populaţii clonale dominante, cu un număr diminuat de receptori. Progresia tumorilor mamare induse viral la şoarece este ireversibilă, asociată cu alterarea componenţei populaţiilor celulare tumorale (1).

Tabloul clinic

Simptomele bolii pot apare la intervale foarte diferite, perioada de incubaţie fiind adesea de lungă durată (peste 300 zile). Boala este caracterizată prin apariţia, iniţial la nivelul mamelei, apoi la nivelul limfonodurilor, a unor tumefacţii, cu creştere continuă. În funcţie de localizarea tumorilor, care pot să apară şi în organele interne, simptomatologia este foarte variată, dificil de interpretat. Starea generală a animalului se înrăutăţeşte, iar moartea survine după o evoluţie de lungă durată (3).

Tabloul morfopatologic

Examenul extern relevă prezenţa unor tumori de dimensiuni variabile la nivelul glandei mamare şi a limfonodurilor. Ele pot fi prezente pe toată faţa ventrală a corpului şi în organele interne. În funcţie de vechimea lor, tumorile pot lua aspect de chişti sau pot prezenta zone centrale de necroză (3).

Din punct de vedere histopatologic, cu toate că sunt întâlnite diferite histotipuri de proliferări tumorale, predomină adenocarcinoamele papilare şi neoplasmele adeno-scuamoase. Neoplasmele pot fi separate în două tipuri populaţionale: unul este pozitiv pentru receptorii de hormoni estrogeni alfa (ERalfa), iar cel de-al doilea este negativ pentru acest tip de receptori, în funcţie de tinctorialitatea celulelor. Expresia unor astfel de receptori nu este corelabilă nici cu histotipul tumoral, nici cu indicii proliferativi sau apoptotici (27).

Diagnostic

Se recurge la examenul extern şi la diagnosticul morfopatologic. Diagnosticul diferenţial faţă de chişti sau procese tumorale de altă natură se face histopatologic.

Ca şi în cazul altor retroviroze, în cazul tumorii mamare murine, virusul nu poate fi eliminat în mod eficient de către sistemul imun al şoarecilor susceptibili. Din contră, şoarecii infectaţi cu virus produc anticorpi neutralizanţi IgG2a şi păstrează acest răspuns pe parcursul întregii vieţi, eliminând prin lapte virioni înveliţi în anticorpi şi prevenind astfel infecţia la progeni. Anticorpii produşi faţă de diferite variante ale virusului tumorii mamare murine sunt cross-reactivi. Rezistenţa la infecţia cu virusul tumorii mamare este recesivă şi dependentă de producţia de interferon (IFN) gamma, şoarecii deficitari în sinteza acestuia fiind mai susceptibili la boala tumorală.

Infecţia cu virus al tumorii mamare duce la apariţia unor centri germinativi şi a anticorpilor neutralizanţi persistenţi pe întreg parcursul vieţii animalului. Eliminarea limfonodurilor care conţin astfel de centri duce la dispariţia răspunsului în anticorpi cu toate că nivelul infecţiei este similar în limfocitele periferice. În absenţa anticorpilor neutralizanţi, numai organele exocrine (glanda mamară, glanda salivară, pancreasul, pielea) au prezentat niveluri surprinzător crescute ale infecţiei, cu evoluţia accelerată a tumorilor mamare. Inducerea unei neutralizări crescute nu a influenţat nivelurile cronice de infecţie în organele limfoide periferice, dar a inhibat puternic infectarea glandei mamare şi transmiterea de virus la descendenţi. În consecinţă, se poate spune că un echilibru strâns în neutralizarea virusului permite infectarea limitată a organelor exocrine şi controlează dezvoltarea cancerului la liniile de şoareci susceptibile. Anticorpii neutralizanţi apăruţi postinfectant, chiar în titru mare, nu pot controla infecţia la nivelul organelor limfoide, dar pot bloca amplificarea infectării glandei mamare, dezvoltarea tumorală şi transmiterea virusului la descendenţi (10).

Tratamentul este inoperant.

Profilaxie

Se aplică măsuri generale de protecţie, vizând revigorarea şi selecţia liniilor de şoareci de laborator şi evitarea consangvinizărilor prea strânse. Nu există profilaxie specifică, cu toate că anticorpii neutralizanţi sunt implicaţi în asigurarea rezistenţei naturale faţă de boală.

Combatere

Avându-se în vedere posibilităţile de transmitere la descendenţi pe diferite căi, animalele afectate şi descendenţii lor vor fi eliminaţi de la reproducţie.

23.2.2. ADENOMATOZA PULMONARĂ OVINĂ (ADENOCARCINOMUL PULMONAR OVIN)

Adenomatoza pulmonară ovină (APO) este o boală progresivă, contagioasă, cu evoluţie cronică, tradusă prin apariţia carcinomului bronhoalveolar, întâlnită mai frecvent la ovine şi mai rar la caprine.

Istoric

Prima semnalare a bolii datează din 1825, în Africa de Sud, de unde şi denumirea de **Jaagsiekte (boala "deplasării")**, datorită apariţiei semnelor clinice preponderent în cursul deplasării animalelor pe distanţe mai mari.

Ulterior, a fost semnalată în diferite ţări din Europa, inclusiv în România, iar apoi şi pe celelalte continente.

Întrunirea care a avut loc recent la Missilac, în Franţa, a decis adoptarea denumirii de adenocarcinom pulmonar ovin (APO), pentru a desemna boala.

Răspândire şi importanţă economică

Boala naturală este răspândită la populaţia ovină din cele două Americi, Europa, Africa şi Asia. Uneori, repartiţia la nivelul ţării poate fi zonală. Australia, unde boala a fost eradicată în 1952 şi Noua Zeelandă sunt singurele ţări unde adenomatoza nu există.

Caracterul endemic, imposibilitatea de a detecta animalele bolnave altfel decât pe baza simptomelor sau în urma examenelor necropsice, pot duce la pagube economice însemnate, cuprinse între 5 şi chiar 20% (25).

Afecțiunea este importantă economic în unele țări cu efective mari de ovine, cum este Africa de Sud sau Peru (7).

Etiologie

Primele cercetări referitoare la etiologia APO au reuşit izolarea din leziunile pulmonare a unui herpesvirus, care ulterior s-a dovedit a nu fi agentul cauzal singular al bolii, reproducerea experimentală prin utilizarea sa fiind imposibilă (6). Din tumorile adenomatoase pulmonare ca şi din culturile celulare rezultate din acestea s-au izolat apoi mai multe herpesvirusuri ovine înrudite serologic (36), considerate a fi doar asociate. Ulterior, a fost luată în considerare implicarea posibilă a unui retrovirus.

Virusul adenomatozei pulmonare de tip D, cunoscut şi sub denumirea de **Jaagsiekte Sheep Retro-Virus** (JSRV) este necesar şi suficient pentru a reproduce boala la oile domestice sau sălbatice. Studiul morfogenezei virale a demonstrat prezența în celulele tumorale a unor particule intracitoplasmatice, adesea asociate cu centriolii. JSRV a înmugurit din celulele tumorale cu un nucleoid complet format, care s-a maturat pe parcursul înmuguririi. În lumenul alveolar au fost puse în evidență şi particule extracelulare, dar numărul celor imature a fost foarte redus. JSRV matur extracelular este legat de membrană şi prezintă un nucleoid uşor excentric, cu un spațiu perinucleoidal electrono-opac. În preparatele colorate negativ, învelişul JSRV este acoperit de "spini". Această structură este caracteristică JSRV, care diferă morfologic de toate retrovirusurile cunoscute (22).

Atât la animalele sănătoase, cât şi la cele bolnave sunt prezente în genom 15-20 de copi ale unor virusuri endogene înrudite, denumite JSRV (enJSRV), inclusiv în celulele critice pentru dezvoltarea sistemului imun (29), prezente atât la animalele bolnave cât şi la cele sănătoase. JSRV este un virus cu potențial carcinogen demonstrat prin studii experimentale, inducând tumori terminale la vârsta de 6 săptămâni, în urma inoculării intratraheale, la mieii nou-născuți. În ciuda oncogenezei rapide, în secvența virală nu sunt prezente oncogene clasice. Genomul viral codifică o genă suplimentară, *orf X*, care se crede ca ar avea un rol în geneza tumorilor (2). S-a emis ipoteza că proteina de înveliş este necesară pentru replicarea şi potențialul transformant al virusului *in vivo* (9). În tumorile rezultate sunt prezenți produşi omologi proteinelor structurale ale virusurilor de tip D şi B dar nu s-a reuşit izolarea unui retrovirus infectant (12). Rolul precis al acestui virus în inducerea genezei tumorale nu este clar, datorită lipsei unui sistem tisular de propagare a virusului şi a unor clone infectante moleculare (20).

În lipsa unor sisteme de propagare a virusului *in vitro*, materialul viral pentru cercetări ulterioare a fost obținut prin inoculări intratraheale la miei nou născuți. Apoi s-au obținut anticorpi poli- şi monoclonali față de fracțiunile purificate de virus, care însă nu au avut o specificitate strictă.

Genomul virusului exogen are 7462 de baze şi prezintă aranjarea clasică genomială *gag, pol, env*, flancată de o secvență terminală lungă la ambele capete. JSRV este clasificat drept un betaretrovirus cu secvențele *gag* şi *pol* îndeaproape înrudite cu tipul D de retrovirus, în timp ce secvența *env* este înrudită cu a virusurilor B, cum ar fi retrovirusul uman endogen HERV-K. Virusurile exogene au corespondent endogen prezent în genomul tuturor ovinelor şi caprinelor.

Rezultatele analizelor de biochimie moleculară sugerează că receptorul pentru virusul adenomatozei este prezent pe numeroase tipuri celulare ovine şi că restricția referitoare la malignizarea *in vivo* ar putea fi controlată de alți factori decât receptorii virali (21). JSRV a fost detectat numai în tractul respirator al oilor afectate de adenomatoza pulmonară, în mod particular la nivelul celulelor epiteliale transformate de la nivelul alveolelor (19).

Caractere epidemiologice

Boala se întâlneşte cu predilecție la ovinele adulte, rar la tineretul de 3-6 luni şi foarte rar la caprine, la care se poate transmite însă experimental, prin inoculări intrapulmonare sau i.v. Virusul este eliminat prin salivă şi jetaj. Transmiterea naturală se face prin aerosoli (35). Prevalența bolii, care poate ajunge până la 25%, este dependentă de rasa de ovine, tipul de efectiv şi managementul efectivului. În creşterea intensivă, unde contactul direct dintre animale este permanent, sau în cazul ovinelor în transhumanță, apariția bolii este mai frecventă.

Evoluția bolii este obişnuit endemică, dar poate evolua şi epidemic. Prezența concomitentă în efectiv şi a altor boli, ca de exemplu visna-maedi, amplifică pierderile datorate insuficienței pulmonare. Nu este exclusă intervenția factorului genetic (25). Utilizarea tehnicilor de biologie moleculară (Southern blot) au relevat prezența a 15-20 benzi caracteristice învelişului sau capsidei la 13 rase de oi şi 6 rase de capre (23). Rezultate similare s-au înregistrat cu 6 probe provenite de la ovine şi caprine sălbatice. La 22 genuri de bovidee, inclusiv bovinele domestice şi la 7 familii din *Artiodactyla* incluzând fam. *Cervidae*, s-au găsit doar câteva benzi capsidale sau de înveliş (13).

Prevalența infecției este 40%-80%, deşi doar circa 30% dintre ovine prezintă leziuni adenomatoase.

Patogeneză

Virusul, pătruns în organism pe cale respiratorie, infectează pneumocitele de tip II şi celulele Clara din epiteliul pulmonar. După o perioadă de incubație variabilă, dar în general lungă, infecția poate duce la creşterea tumorală şi secreția abundentă de surfactant. Excesul de surfactant determină un aflux de macrofage. Proliferările adenomatoase au tendința de a creşte, ocupând spațiul alveolar şi inducând astfel anoxia. Animalele sfârşesc prin exitus, după câteva săptămâni de la debut.

Studii făcute în efective cu adenomatoză endemică au relevat prezența virusului în leucocitele periferice înainte de apariția bolii clinice şi chiar în absența tumorilor pulmonare decelabile. Datele experimentale demonstrează posibilitatea sinergismului patogenezic în inducerea proceselor tumorale, a virusului adenocarcinomului şi a virusului pneumoniei interstițiale (7).

O trăsătură particulară a bolii o reprezintă absența răspunsului umoral specific față de JSRV, în ciuda tumorilor pulmonare multiple şi a diseminării infecției limfoide. Animalele bolnave de adenomatoză nu prezintă anticorpi circulanți specifici. S-a sugerat că transcriptele endogene de virus, care sunt exprimate la vârste tinere, reprezintă cauza eliminării limfocitelor T specifice față de virus pe parcursul ontogenezei celulelor T (38). Alterarea răspunsului la mitogene, care apare timpuriu în evoluția bolii şi are caracter persistent, poate indica o influență directă a virusului asupra anticorpogenezei (30).

Infecția țesutului limfoid poate juca un rol important în patogeneza adenocarcinomului pulmonar ovin. Analiza tipurilor celulare infectate de virus a relevat prezența acestuia în limfocitele T CD4(+), T CD8(+), B şi în celulele aderente (macrofage/monocite). La animalele cu infecție naturală, celulele cu încărcătura maximă de provirus au fost cele aderente, urmând în ordine limfocitele B cu Ig de suprafață, în timp ce limfocitele T CD4(+) şi CD8(+) au conținut nivelele minime de provirus. Acesta a putut fi detectat în majoritatea cazurilor şi în mononuclearele periferice, diseminarea celulelor infectate precedând formarea tumorilor (14).

Tabloul clinic

Perioada de incubație poate varia de la 5-12 luni la 1-3 ani, fiind cu atât mai scurtă cu cât animalele afectate sunt mai tinere. Debutul poate fi brusc la animalele gestante în ultima perioadă. Simptomatologia bolii nu este aparentă până în momentul în care leziunile pulmonare sunt deja extinse. Animalele sunt afebrile (cu excepția celor la care apar suprainfecții bacteriene), primul semn putând fi tusea, care apare ocazional şi îndeosebi după efort. Boala evoluează insidios, cu tulburări respiratorii progresive, accese de tuse spasmodică, productivă. Animalele se emaciază treptat, se observă epiforă persistentă şi catar nazal seros abundent. La ascultație, pe suprafața pulmonară afectată se aud raluri umede. Acestea sunt sesizabile uneori chiar de la distanță, astfel încât efectivul afectat produce un sunet similar celui de fierbere înceată (25). Fluidul în cantitate mare obstruează căile respiratorii, inducând semne de hipoxie, apoi anoxie şi animalul poate muri în criză. Exitusul se produce după 6 săptămâni-4 luni de evoluție. Uneori simptomatologia pulmonară se agravează consecutiv suprainfecțiilor bacteriene (cel mai frecvent pasteureloza).

Tabloul morfopatologic

Pulmonii sunt mult măriți în volum şi greutate, până la de trei ori dimensiunile normale (25). Uneori pot fi observate leziuni metastatice în limfonodurile bronhice şi mediastinale (17).

Bronhiile sunt pline de lichid, aspect considerat caracteristic. Sunt descrise două forme lezionale de adenocarcinom pulmonar ovin: clasică şi atipică. **În forma clasică**, leziunile sunt plasate îndeobşte în porţiunile cranio-ventrale ale tuturor lobilor pulmonari. Ele sunt difuze sau nodulare, de culoare cenuşie deschisă sau roz-deschis. Suprafaţa de secţiune este umedă. **În formele atipice**, leziunile au un aspect mai degrabă nodular, atât în cazul leziunilor precoce cât şi a celor vechi. Culoarea lor este albă perlată, consistenţa foarte fermă, sunt bine delimitate de parenchimul adiacent şi au suprafaţa de secţiune cu aspect uscat.

Din punct de vedere histologic, se observă prezenţa a numeroase focare de proliferare neoplazică epitelială atât în regiunea alveolară cât şi bronhiolară. Tumora are în general un aspect histologic benign, dar au fost observate şi excepţii. Histologia leziunilor atipice este similară celei constatate în boala clasică, cu o intensificare a reacţiei stromale care însoţeşte proliferarea epitelială. Aceste leziuni sunt adenoame sau adenocarcinoame, rezultate prin transformarea neoplazică a celulelor epiteliale secretorii de tip II sau a epiteliului bronhiolar neciliat. Detaliile electronomicroscopice ale leziunilor confirmă ca origine a neoplasmelor pneumocitele de tip II şi celulele epiteliale bronhiolare Clara (5). Proeminenţele intraalveolare sunt formate din celule cuboide şi columnare (31).

Studiile imunohistochimice efectuate pe leziunile pulmonare de la animale cu adenocarcinom au demonstrat corelarea leziunilor macroscopice cu cele histopatologice, atât în cazurile tumorale clasice cât şi în cele atipice. Proteina capsidală majoră a JSRV a fost depistată imunohistochimic în celulele epiteliale transformate, atât în cazul tumorilor clasice cât şi a celor atipice, dar reactivitatea imună a fost mai slabă în cazul tumorilor atipice. Secvenţa provirală U3 a JSRV a fost depistată prin PCR specific în toate tumorile. Diseminarea JSRV în alte organe a fost mai pronunţată în formele clasice decât în cele atipice (11).

În cazul suprainfecţiilor bacteriene, tabloul lezional se complică cu leziuni purulente (abcese pulmonare) şi de pleurezie.

Diagnostic

În perioada de evoluţie clinică, un test de diagnostic extrem de simplu este ridicarea animalului de trenul posterior, astfel încât extremitatea cefalică să fie coborâtă. În caz de adenomatoză pulmonară, din nări sunt eliminate cantităţi mari de mucus (până la 200 ml). Examinarea microscopică a acestui mucus relevă prezenţa unor grupări rotunde sau ovale de celule epiteliale şi un număr crescut de macrofage (25).

Diagnosticul se confirmă histopatologic. Diferenţierea de pneumonia progresivă cronică (maedi) se bazează pe aspectul lezional microscopic (8), în aceasta din urmă apărând hiperplazie peribronhiolară şi perivasculară precum şi infiltrate leucocitare interstiţiale heterogene (26). Prin aplicarea tehnicii PCR, virusul poate fi depistat în leucocitele circulante la animalele infectate natural anterior apariţiei semnelor clinice sau chiar anterior apariţiei tumorilor. Aceeaşi tehnică a evidenţiat faptul că forma exogenă a JSRV este prezentă exclusiv şi constant în tumori şi secreţiile pulmonare ale animalelor afectate. Mai mult chiar, provirusul JSRV exogen a fost detectat numai în ADN-ul din celulele tumorale şi nu în ţesuturile atumorale de la acelaşi animal, demonstrând asocierea dintre virus şi adenocarcinomul pulmonar ovin (18).

Diagnosticul diferenţial are în vedere şi *alte pneumonii cronice: parazitare, supurative, limfadenita cazeoasă, pneumonia enzootică* şi *melioidoza*.

Tratamentul este inoperant.

Profilaxie şi combatere

Boala nu poate fi prevenită prin măsuri specifice, vaccinurile inactivate preparate din izolatele virale dând rezultate incerte. Măsurile de profilaxie mai eficiente sunt cele generale: evitarea contactului animalelor sănătoase cu cele bolnave, controlul circulaţiei efectivelor, în special în ţările în care se practică transhumanţa, cu sacrificarea acelora în care apar cazuri pozitive. APO este o boală declarabilă şi carantinabilă, înscrisă în lista B a OIE. Din efectivele infectate, animalele bolnave trebuie eliminate cât mai timpuriu posibil, dacă în regiune există şi alte turme infectate. În cazul apariţiei bolii într-o regiune indemnă, este recomandabilă lichidarea întregii turme.

23.2.3. ALTE INFECŢII PRODUSE DE BETARETROVIRUSURI LA ANIMALE

Genul *Betaretrovirus* încadrează, pe lângă virusurile tumorii mamare la şoarece şi al adenomatozei pulmonare la oaie şi alte virusuri, patogene pentru maimuţe (*Mason-Pfeizer, Langur, Saimiri, Macachus, Presbitis* etc.).

Retrovirusurile simiene (SRV) de tip D includ serogroupele: SRV-1: SAIDS/CA, SAIDS/NE; SRV-2: SAIDS/WA, SAIDS/OR (variantele *Rhesus* şi *Celebes*); SRV-3: virusul maimuţei Mason-Pfizer (MPMV); SRV-4: SRV din Cynos la Berkley, CA; SRV-5: SRV de la maimuţa-veveriţă *Rhesus* chineză, virusul langur endogen, virusul endogen de tip D de la *Miopithecus sp*.

Toate virusurile de tip D sunt de origine simiană, de aceea nomenclatura adoptată este aceea de "specii de laborator de serotip D". Virusurile endogene de tip D sunt evidenţiate la maimuţele-veverițe şi languri, secvenţe înrudite fiind identificate la colombinele africane şi asiatice. Virusul endogen pare a nu fi patogen. Virusurile exogene pot infecta numeroase specii de maimuţe (*Macachus*), infecţii naturale fiind puse în evidenţă la *M. fascicularis* şi *M. nemestrina* (Indonesia), *M. radiata* (India), *M. tonkeana* (Sulawesi) şi *M. mulatta* (China). Incidenţa în coloniile captive este variabilă, dar poate fi crescută. Virusul poate fi izolat din mononuclearele periferice prin co-cultivare pe celule Raji. Virusurile din acest tip pot infecta limfocitele B şi T (32), macrofagele, celulele epiteliale (din glanda salivară, intestin, celulele Langerhans orale) precum şi plexul coroid. Virusul este eliminat prin salivă, transmiterea necesitând contactul direct cu indivizii receptivi. Muşcătura, lingerea, ca şi activităţi încadrate în comportamentul sexual sunt probabil modalităţile preponderente de transmitere, deşi aceasta se poate realiza şi pe verticală. Unele animale, care se infectează în apropierea momentului fătării, rămân seronegative dar purtătoare sănătoase permenente de virus. Virusurile de tip D induc în populaţiile indemne o boală imunosupresivă, de obicei enzootică, dar care uneori are un caracter epizootic. La animalele expuse infecţie, reacţia organismului poate evolua în trei direcţii:

a) sunt sintetizaţi anticorpi care au rol în sterilizarea organismului;

b) virusul este decelabil intermitent, în prezenţa sau absenţa anticorpilor;

c) poate apare imunodeficienţa acută sau cronică, cu sau fără leziuni proliferative (SRV-2, fibromatoză retroperitoneală, fibrosarcoame subcutanate).

La animalele seropozitive virusul poate persista în măduva osoasă sau în intestin. Neutropenia, anemia şi leucopenia terminală sunt frecvente. La unele animale poate să apară limfadenopatia generalizată. Majoritatea prezintă diaree, pierdere în greutate, infecţii bacteriene şi/sau oportuniste (cu citomegalovirus, criptosporidii, *Candida*). Evoluţia clinică a bolii este corelată cu titrul de anticorpi. Atunci când titrul de virus circulant este crescut, iar anticorpii sunt în concentraţie redusă, animalele mor curând după debutul bolii. Maimuţele care rămân cu viremie persistentă au titre intermediare atât de antigen cât şi de anticorpi. Animalele care se vindecă au titre crescute de anticorpi şi antigenul circulant lipseşte, de aceea anticorpii neutralizanţi au un rol deosebit în protecţia împotriva bolii. Leziunile produse direct de virusurile de tip D includ hiperplazia limfoidă, care evoluează spre atrofie, enterită nesupurată, sialoadenită, miozită. Unele virusuri simiene, cum este virusul Mason-Pfizer, au fost puse în evidenţă la ovine cu adenomatoză pulmonară (23).

PCR utilizat pentru identificarea concomitentă a unor retrovirusuri simiene a depistat 15,2% reacţii pozitive, comparativ cu 10,1%, prin izolarea virusului şi 7,1% prin Western blot (16).

Un nou tip de retrovirus simian D a fost izolat prin co-cultivare pe celule fibromatoase de la *Macaca mulatta* (maimuţa *Rhesus*) cu imunodeficienţă şi fibromatoză retroperitoneală. Acest virus este exogen şi parţial înrudit cu virusul Mason-Pfizer şi al maimuţei *Langur*. Distincţia virusului imunodeficienţei simiene de tip D faţă de alte retrovirusuri se poate face prin antigenitate şi tehnici de biologie moleculară.

Bibliografie

1. Buggiano, V., Levy, C.S., Gattelli, A., Cirio, M.C., Marfil, M., Nepomnaschy, I., Piazzon, I., Helguero, L., Vanzulli, S., Kordon, E.C. (2002), *Breast Cancer Res. Treat.,* 75(3), 191
2. Burmeister, T. (2001), *Rev. Med. Virol*., 11, 369
3. Ciudin, Elena., Marinescu, C. (1997), *Patologia animalelor de laborator şi tehnica experimentală*, Ed. Moldogrup, Iaşi
4. Czarneski, J., Rassa, J.C., Ross, S.R. (2003), *Immunol. Res*., 27(2-3), 469
5. De las Heras, M., Gonzalez, L., Sharp, J.M. (2003), *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 275, 25
6. de Villiers, E.M., Els, H.J., Verwoerd, D.W. (1975), *S. Afr. J. Med. Sci.*, 40(4), 165
7. DeMartini, J.C., Rosadio, R.H., Sharp, J.M., Russell, H.I., Lairmore, M.D. (1987), *J. Natl. Cancer Inst.,* 79(1), 167
8. Dobrescu, M. (1982), *Probleme de Medicină Veterinară*, *2*, 56
9. Fan, H., Palmarini, M., DeMartini, J.C. (2003), *Curr. Top. Microbiol. Immunol*., 275, 139
10. Finke, D., Luther, S.A., Acha-Orbea, H. (2003), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(1), 199
11. Garcia-Goti, M., Gonzalez, L., Cousens, C., Cortabarria, N., Extramiana, A.B., Minguijon, E., Ortin, A., De las Heras, M., Sharp, J.M. (2000), *J. Comp. Pathol.,* 122(1), 55
12. Hecht, S.J., Carlson, J.O., DeMartin, J.C. (1994), *Virology,* 202(1), 480
13. Hecht, S.J., Stedman, K.E., Carlson, J.O., DeMartini, J.C. (1996), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93(8), 3297
14. Holland, M.J., Palmarini, M., Garcia-Goti, M., Gonzalez, L., McKendrick, I., de las Heras, M., Sharp, J.M. (1999), *J. Virol*., 73(5), 4004
15. Jude, B.A., Pobezinskaya, Y., Bishop, J., Parke, S., Medzhitov, R.M., Chervonsky, A.V., Golovkina, T.V. (2003), *Nat. Immunol*., 4(6), 573
16. Lerche, N.W., Cotterman, R.F., Dobson, M.D., Yee, J.L., Rosenthal, A.N., Heneine, W.M. (1997), *Lab. Anim. Sci. Jun.*, 47(3), 263
17. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M.C., Studdert, M.J. (1999), *Veterinary Virology*, Third Edition, Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
18. Palmarini, M., Cousens, C., Dalziel, R.G., Bai, J., Stedman, K., DeMartini, J.C., (1999), *J. Virol*., 70(3), 1618
19. Palmarini, M., Dewar, P., de las Heras, M., Inglis, N.F., Dalziel, R.G., Sharp, J.M. (1995), *J. Gen. Virol.*, 76(11), 2731
20. Palmarini, M., Sharp, J.M., de las Heras, M., Fan, H. (1999), *J. Virol.*, 73(8), 6964
21. Palmarini, M., Sharp, J.M., Lee, C., Fan, H. (1999), *J. Virol.*, 73(12), 10070
22. Payne, A.L., Verwoerd, D.W., Garnett, H.M. (1983), *Onderstepoort J. Vet. Res.,* 50(4), 317
23. Payne, A.L., Verwoerd, D.W., Garnett, H.M. (1986), *Onderstepoort J. Vet. Res*., 53(2), 87
24. Purdy, A., Case, L., Duvall, M., Overstrom-Coleman, M., Monnier, N., Chervonsky, A., Golovkina, T. (2003), *J. Exp. Med.*, 20, 197(2), 233
25. Radostis, O.M., Gay, C.C., Blood, D., Hinchcliff, K.W. (2000), *Veterinary Medicine*, 9th edition, W.B. Saunders Company
26. Rosadio, R.H., Lairmore, M.D., Russell, H.I., DeMartini, J.C. (1988), *Vet. Pathol.,* 25(6), 475
27. Rose-Hellekant, T.A., Arendt, L.M., Schroeder, M.D., Gilchrist, K., Sandgren, E.P., Schuler, L.A. (2003), *Oncogene*, 22(30), 4664
28. Ross, S.R., Schofield, J.J., Farr, C.J., Bucan, M. (2002), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.,* 99(19), 12386
29. Sanna, E., Sanna, M.P., Loddo, C., Sanna, L., Mura, M., Cadelano, T., Leoni, A. (2002), *Eur. J. Histochem.,* 46(3), 273
30. Sharp, J.M., DeMartini, J.C. (2003), *Curr. Top Microbiol. Immunol.,* 275, 55
31. Smith, Mary., Sherman, D.M. (1994), *Goat Medicine*, Lea & Fabiger Ed.
32. Titti, F., Zamarchi, R., Maggiorella, M.T., Sernicola, L., Geraci, A., Negri, D.R., Borsetti, A., Menin, C., D'Andrea, E., Modesti, A., Masuelli, L., Verani, P., Chieco-Bianchi, L., Amadori, A. (2002), *J. Med. Virol.*, 68(1), 129
33. Topley, W.W.C., Wilson, G.S. (1995), *Principles of bacteriology, virology and immunity*, B.C.Deker Inc., Philadelphia
34. van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Manllofl, J., Mayo, M.A., McGeoch, D.J., Pringle, C.R., Wicken, R.B. (1999), *Virus Taxonomy, Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Virology Devision*, International Union of Microbiological Societies, int.http://life.bio2.columbia.edu/report7.htm
35. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale*, Ed. Dokia, Cluj-Napoca
36. Verwoerd, D.W., De Villiers, E.M., Coetzee, S. (1978), *IARC Sci. Publ*., 24(2), 869
37. Yang, X., Edgerton, S.M., Kosanke, S.D., Mason, T.L., Alvarez, K.M., Liu, N., Chatterton, R.T., Liu, B., Wang, Q., Kim, A., Murthy, S., Thor, A.D. (2003), *Cancer Res*., 15, 63(10), 2425
38. York, D.F., Querat, G. (2003), *Curr. Top. Microbiol. Immunol.,* 275, 1

23.3. BOLI PRODUSE DE GAMMARETROVIRUSURI

Marina Spânu

23.3.1. LEUCEMIA MURINĂ

Leucemia murină este o boală caracterizată prin limfoproliferare generalizată şi imunodeficit progresiv, produsă de două virusuri ale leucemiei murine (MuLV) replicative şi un virus defectiv. Infecţia duce la modificări specifice, fenotipice şi funcţionale ale limfocitelor.

Etiologie

Agentul cauzal al leucemiei murine (SIDA murin, MAIDS) la şoarecii C57BL/6 este un virus leucemic defectiv (BM5d, MuLV) care necesită prezenţa unui virus replicativ helper (BM5e). Sunt cunoscute câteva tulpini ale MuLV, spectrul bolilor asociate fiind larg, de la limfomul T/leucemie, la eritroleucemie şi leucemia mieloidă. Tulpinile caracterizate cel mai bine sunt Moloney (1959), Rauscher (1962) şi Friend (1957). MuLV Moloney şi Rauscher induc formarea de limfoame celulare T, în timp ce tulpinile Rauscher şi Friend cauzează leucemiile eritroidă şi mieloidă. Alte tulpini induc îmbolnăviri nervoase.

MuLV sunt retrovirusuri simple, iar determinanţii oncogenităţii (inclusiv tipul de malignizare indus) au fost plasaţi în regiunea U3, în timp ce potenţialul neuropatogen, dependent în mare măsură de proteina de suprafaţă (SU) sunt situaţi în regiunea *env*, care este responsabilă de tropismul celular.

MuLV au fost clasificate pe baza capacităţii lor de replicare şi spectrul de gazde, ca *ecotrope* (replicarea are loc doar la gazda naturală), *amfotrope/politrope* (infectante şi pentru specii din afara ordinului *Rodentia*) sau *xenotrope* (infecţioase doar pentru celule care nu provin de la murine). Virusurile non-ecotrope sunt larg răspândite la şoarecii sălbatici şi prezintă variaţii genetice frecvente în genele *env*, în timp ce virusurile ecotrope sunt rareori prezente la aceste animale. Virusurile non-ecotrope pot infecta celule umane din diferite ţesuturi, făcând posibilă utilizarea lor ca vectori.

Analiza parametrilor fenotipici, virusologici şi funcţionali ai sângelui şoarecilor infectaţi cu virusul leucemiei murine a demonstrat că progresia bolii este asociată cu creşterea viremiei, cu pierderea capacităţii de răspuns a limfocitelor T la mitogene şi apariţia limfocitelor T CD4+ Thy1-. După mai mult de nouă săptămâni postinfecţie, distribuţia populaţiilor leucocitare este foarte heterogenă, fiind deja observabile evenimente de fază leucemică tardivă. Parametri investigaţi au putut fi utilizaţi în evaluarea progresului bolii şi ca elemente de diagnostic (16).

Virusurile leucemiei murine (MLV) sunt retrovirusuri infectante prezente în genomul murin ca elemente endogene defective. Au fost identificate retrovirusuri similare celui al leucemiei murine şi la alte specii, sugerând posibilitatea transmiterii orizontale între specii îndepărtate filogenetic. Datorită diversităţii mari a mecanismelor patogenice, aceste virusuri au reprezentat şi reprezintă modele pentru înţelegerea expresiei genice la eucariote. Replicarea ARN-ului lor include sinteza şi integrarea unui ADN proviral în genomul gazdei (27).

Au fost identificate antigene similare (F, M şi R) la principalele tulpini de virusuri, dar înrudirile antigenice între diverse tulpini de MuLV nu sunt complet superpozabile.

Rezistenţa virusurilor leucemice murine în mediu este variabilă, dependent de tulpină. Rezistă la frig (la -70°C timp de 14 săptămâni), dar sunt distruse în 30 minute la temperatura de 56°C. Unele dintre tulpini sunt rezistente la eter, altele la tripsină, iar altele la radiaţii (8).

Caractere epidemiologice

Incidenţa bolii spontane este redusă, ea prezentând importanţă mai degrabă din punct de vedere al studiilor de laborator, ca model de boală tumorigenă, precum şi pentru rezultatele eronate pe care le poate genera în cazul în care indivizii utilizaţi ca material biologic pentru studiul altor boli, sunt infectaţi cu MuLV.

Şoarecele este cel mai sensibil, dar virusurile MuLV au fost izolate şi de la alte rozătoare (şobolan, hamster). Receptivitatea este condiționată de vârstă şi probabil de dezvoltarea sistemului imun. Transmiterea se produce pe verticală, de la mamă la făt. Unele linii de şoareci sunt mai sensibile (BALB/c, AK C58, B1 etc.). Hormonii estrogeni influențează negativ rezistența la infecția leucemică, femelele fiind mai sensibile la îmbolnăviri. Reactivitatea imunologică la nivelul organelor primare (timus) sau secundare (splină) influențează dezvoltarea proceselor tumorale, timectomia şi splenectomia reducând procentul de morbiditate.

Patogeneză

Mecanismele patogenezei sunt întrucâtva diferite, dependent de forma evolutivă a procesului leucozic. Dacă în leucoza limfoidă, primele modificări apar în timus, la 25-30 zile postinfecțios, în leucoza mieloidă apar celule imature în torentul circulator, iar în forma eritroidă, splina este sediul modificărilor eritroblastice. În leucoza limfoidă, numărul limfocitelor mici, mature, scade, apar celule mari, blastice care determină leziuni infiltrative în organe. Infiltrații similare sunt observate şi în leucoza mieloidă, cu reducerea procentului de limfocite cu 25% (8). Tumorile apar cu predilecție la nivelul organelor limfoide primare sau secundare. În leucoza eritroidă, celulele care replică virusul sunt celulele reticulare şi megacariocitele splenice şi medulare. Latența tumorilor este de 2-18 luni.

Deoarece clearance-ul viral este mai redus cu cel puțin 12 săptămâni la animalele vârstnice comparativ cu cele tinere, acestea se îmbolnăvesc clinic mai greu. Nivelurile IL-2, IFN-gamma şi IL-10 ca şi numărul de celule care produc aceste citokine sunt numeric reduse la animalele vârstnice față de cele tinere, la 2 respectiv 4 săptămâni postinfecțios. Există o diferență între celulele producătoare de interleukine, dependentă de vârstă, corelată şi cu durata de timp postinfecțios. La animalele tinere IFN-gamma este în principal sintetizat de limfocitele T CD4(+) după 2 săptămâni şi de către CD8(+) după 4 săptămâni de la infecție, în timp ce la animalele vârstnice, sinteza acestei interleukine este asigurată de celulele T CD8(+). Sindromul de imunodeficiență murină implică activarea, diviziunea şi ulterior anergia întregii populații de limfocite T CD4(+) ca şi o proliferare extinsă a limfocitelor B însoțită de hiper-gammaglobulinemie. Consecințele acestor modificări sunt splenomegalia şi limfadenopatia, urmată de moarte în câteva săptămâni. Progresarea bolii este condiționată de exprimarea de către animalul infectat a limfocitelor T CD4(+) şi a antigenelor CMH clasa a II-a, susținând cooperarea limfocit T-limfocit B în apariția bolii. A fost emisă ipoteza unei dezvoltări stadiale a bolii, prima etapă fiind apariția modificărilor la nivelul limfocitelor T CD4(+), acestea inducând, prin implicarea mecanismelor de cooperare cu limfocitele B, apariția modificărilor din etapa ulterioară (15).

Tabloul clinic

În ciuda progreselor substanțiale realizate în înțelegerea proceselor moleculare şi biochimice care au determinat transformarea malignă a celulelor mieloide şi limfoide, nu s-au făcut progrese în privința supraviețuirii pe termen lung a pacienților cu leucemie mieloidă acută sau limfom. Perioada de incubație a bolii este dependentă de tulpina virală implicată, dar în mod obişnuit este lungă, de până la doi ani. Tulpina Rauscher induce boala după o incubație de numai 1,5 luni, în timp ce tulpina Kaplan necesită 7 luni pentru reproducerea bolii. Examinarea clinică a animalului relevă creşterea în volum a timusului (leucemia limfoidă) şi/sau a limfonodurilor. Mai rar pot apare simptome de organ sau semne care indică alterarea stării generale, atunci când formațiunile tumorale sunt localizate în organele interne. Examenul hematologic este hotărâtor, leucemia limfoidă fiind caracterizată de creşterea numărului total de leucocite pe seama creşterii exagerate a numărului absolut de limfocite (până la 95%), cu predominanța elementelor blastice. În leucemia mieloidă, linia celulară care predomină în tabloul sanguin este cea mieloblastică, cu diminuarea concomitentă a numărului de limfocite. Leucemia eritroidă este caracterizată de prezența modificărilor la nivelul seriei eritrocitare, cu apariția de celule tinere, cu corpusculi Jolly sau nucleate, dar şi cu modificări de formă

(anizocitoză) şi încărcătură hemoglobinică (policromatofilie).

Tabloul morfopatologic

Este dependent de tulpină. Astfel, forma limfoidă poate fi indusă nu numai de tulpinile Moloney şi Rauscher, dar şi de tulpinile Gross şi Kaplan, în timp ce leucoza mieloidă este produsă de tulpinile Gross şi Gaffi.

În leucemia limfoidă, modificările apărute la nivelul timusului duc la creşterea în volum a acestuia cu compresarea cordului şi plămânilor. Sunt afectate organele limfoide, ficatul şi mult mai rar rinichii şi intestinele (23).

În leucemia eritroidă, splina poate creşte foarte mult în volum, ajungându-se chiar la ruptura ei şi hemoperitoneu. Ficatul şi limfonodurile pot fi invadate de procesele tumorale.

Dinamica lezională în leucemia mieloidă are ca punct de pornire ficatul şi alte organe şi numai apoi organele limfoide.

În leucemia hemocitoblastică sunt afectate celulele pluripotente din măduva osoasă (23).

Diagnostic

Diagnosticul clinic este dificil. Pentru confirmare şi stabilirea tipului de leucemie se recurge la teste hematologice şi la examen histopatologic.

Progresele biologiei moleculare au permis identificarea relativ rapidă a virusurilor infectante. A fost elaborată o metodă specifică RT-PCR într-o singură treaptă, pentru co-amplificarea virusului BM5d sau BM5e folosind ca standard intern ss-actina. Curbele etalon elaborate cu secvenţa de cDNA (ss-actina şi BM5d sau BM5e) asigură analiza tuturor probelor în perioada exponenţială a reacţiei.

Tratament

La unele linii de şoareci (C57BL/6-B6) a fost posibilă intervenţia terapeutică folosind anticorpi monoclonali faţă de tulpina infectantă de virus CD154 (12). Combinarea imunoterapiei cu chemoterapia poate asigura o eficienţă sporită.

Profilaxie şi combatere

Boala poate fi prevenită prin aplicarea măsurilor generale de profilaxie în bolile infecţioase, achiziţionarea de animale făcându-se numai din efective sănătoase.

Combatere

Diagnosticarea bolii într-un efectiv impune sacrificarea acestuia. Procedurile terapeutice sunt utilizate mai mult în scop de cercetare, pe modele de boală tumorală, pentru verificarea posibilităţilor de extrapolare a rezultatelor obţinute, la pacienţii umani.

23.3.2. LEUCEMIA FELINĂ

Leucemia felină (LF) include, într-un sens mai larg, toate afecţiunile sau procesele asociate îndeaproape cu virusul leucemiei feline (FeLV), chiar dacă modificările sângelui nu sunt prezente. Etiologia virală a proliferărilor maligne şi bolilor degenerative ale sistemului hematopoietic, tulburărilor de reproducţie precum şi imunosupresia asociată infecţiei, justifică denumirea de **infecţia cu virus al leucemiei feline** sau **complexul leucemiei feline**.

Istoric

Prima semnalare a bolii datează din 1964 şi a fost făcută de **William Jarett**, care a observat particulele virale înmugurite din membrana unui limfoblast malign izolat de la o pisică cu limfom natural. Ulterior, virusul a fost izolat şi s-a reuşit transmiterea experimentală a infecţiei. Tehnicile de biologie moleculară au permis caracterizarea acestui virus, stabilirea hărţii sale genetice şi a structurii sale chimice.

Răspândire şi importanţă economică

LF este una dintre cele mai frecvente şi devastatoare afecţiuni întâlnite la pisicile domestice. Procentul de infecţie la acestea este de 1-2%, iar procentul celor care explicitează boala clinică este mult mai redus.

Importanţa sanitară a bolii este controversată. Cu toate că studii preliminare nu au putut stabili nici o legătură între LF şi unele îmbolnăviri la om, există motive de îngrijorare, care au la bază

câteva constatări legate de proprietățile virusului. Acesta este capabil să se replice *in vitro*, în linii de celule umane. Este singurul virus animal oncogen la care persoanele sunt expuse în mod curent, iar virusul sarcomului felin, un virus mutant defectiv al FeLV, reproduce boala tumorală în inoculările experimentale la primate non-umane. Studiile legate de incidența limfomului Hodgkin şi non-Hodgkin, efectuate pe personal medical veterinar, reprezentând o categorie de risc, au relevat că aceasta este crescută comparativ cu alte categorii de persoane. Investigarea prezenței anticorpilor față de p27 şi antigenele oncornavirale asociate membranei celulare (FOCMA) la pacienți umani cu boală canceroasă au dat rezultate negative. Cu toate că transmiterea naturală pare a fi puțin probabilă, virusul fiind rapid inactivat de complementul uman (3), se citează transferul viral interspecific care a avut loc, cu aproximativ 5 milioane de ani în urmă, de la şobolan la pisică.

Etiologie

Virusul este încadrat în familia *Retroviridae*, genul *Gammaretrovirus* (30). Proteina de înveliş este o polipeptidă glicozilată cu greutate moleculară de 70000, notată gp 70. Variațiile antigenice ale proteinelor de înveliş divid virusurile LF în trei subgrupe: A, B şi C. Se pare că tipurile B şi C au rezultat în urma recombinării secvențelor tipului A exogen cu secvența retrovirală endogenă din genomul felin. Cel mai frecvent întâlnit este subgrupul A. Izolatele din teren conțin în mod obişnuit asocieri ale acestor subgrupe, responsabile de cursul clinic al bolii. Anticorpii față de această polipeptidă au caracter de anticorpi citotoxici, ducând la liza celulelor infectate în prezența complementului, şi în felul acesta protejează împotriva viremiei persistente (3). Ei indică totodată expunerea premergătoare la FeLV.

Învelişul viral conține o altă polipeptidă cu greutate moleculară mică, de numai 15000, p15E, care mai poartă denumirea de proteină imunosupresivă, fiind asociată imunosupresiei şi viremiei persistente.

Nucleoidul este format din p27, o polipeptidă cu greutate moleculară de 27000, considerată şi proteină marker pentru testarea serurilor de diagnostic.

Reverstranscriptaza virală este o ADN polimerază ARN-dependentă, care permite virusului să inducă copii ADN ale acidului său nucleic, pentru integrarea ulterioară a acestora în genomul celulei infectate. Virusul se replică în țesuturi foarte diferite, cum sunt măduva osoasă, glandele salivare şi epiteliul respirator. Eliberarea sa din celulă se face prin înmugurire.

Din punct de vedere antigenic, pe lângă polipeptidele menționate, virusul induce formarea în celulele tumorale a unui antigen specific, FOCMA (feline oncornavirus-associated cell membrane antigen). Prezența acestui antigen în celulele tumorale indică FeLV ca agent etiologic al proliferării neoplazice (4).

Virusul leucemiei feline prezintă similitudini în secvența nucleotidelor cu virusul leucemiei murine.

FeLV induce în mod obişnuit boli degenerative, ca **anemia aplastică** şi **imunosupresia gravă** (**SIDA felin**) dar poate determina şi **leucemia celulară T/limfom** sau **leucemia mieloidă**. Acest virus este un retrovirus simplu, similar în ceea ce priveşte mecanismul patogenic cu MuLV.

FeLV este puțin rezistent în afara organismului gazdă, fiind distrus cu uşurință de detergenții şi dezinfectantele uzuale sau de uscăciune. Obiectele de inventar care se pretează pot fi dezinfectate prin spălare cu apă şi săpun. Persistența virusului în condiții de interior este de câteva ore. Dacă mediul este umed, durata persistenței poate să se prelungească la câteva zile.

Caractere epidemiologice

Receptivitate. În mod natural sunt receptive numai felidele. Incidența infecției persistente este de 1-9%, mai mare la masculi decât la femele. Frecvența viremiei la animale expuse infecției poate ajunge la 33%, în timp ce prezența anticorpilor față de antigenele majore, gp 70 şi FOCMA variază de la 17 la 50%. Infecția este letală, 30% din animalele infectate persistent murind în primul an iar 85% în decurs de 3 ani de la diagnosticare. Doar la 20% dintre acestea, moartea se datorează neoplasmelor, în timp ce la celelalte, cauza imediată a morții este reprezentată de infecții asociate, anemii sau infecții secundare. Receptivitate este dependentă de

vârsta animalelor: pisicile tinere (6-8 săptămâni) sunt cele mai receptive, la animalele peste trei ani procentul de infecţie fiind de numai 8% (4).

Transmitere. Toate pisicile infectate persistent sunt eliminatoare de FeLV infectant, pentru toată viaţa. Eliminarea virusului are loc în principal prin salivă (10^6 virioni/ml) apoi prin secreţiile respiratorii, sânge, lapte, colostru, fecale şi urină, conţinând cantităţi variabile de virus. Obiectele de inventar (hrănitoare, adăpători, aşternut) din crescătoriile de pisici reprezintă surse secundare de infecţie. Căile de transmitere principale sunt prin lins, muşcătură, transfuzii, alăptare, igiena puilor. Porţile de pătrundere a virusului sunt reprezentate de căile digestive anterioare şi microleziunile tegumentelor şi mucoaselor (4). Presiunea infecţioasă este mult mai ridicată în comunităţile mari de animale, în crescătorii sau în mediul rural, unde animalele formează familii mai mari (24).

Patogeneză

Virusul pătrunde în organism prin mucoase sau piele, în urma muşcăturilor, multiplicarea primară având loc în ţesutul limfoid din jurul porţii de intrare.

Virusul ataşat receptorilor de pe membrana plasmatică este introdus în celulă, unde datorită activităţii reverstranscriptazei este integrat în genomul celulei gazdă, sub formă de provirus sau ADN proviral şi transmis tuturor celulelor fiice. Viremia, însoţită de o uşoară mononucleoză, permite răspândirea virusului în organism, îndeosebi în ţesuturile limfoide, intestin şi măduva osoasă. Infectarea precursorilor la nivelul măduvei şi eliberarea lor în circulaţie determină viremia secundară, mai intensă. Virusul revine în măduvă, se localizează în faringe, esofag, stomac, vezica biliară, aparatul respirator şi glandele salivare.

Expunerea la FeLV poate duce la instalarea viremiei persistente, a viremiei tranzitorii, la imunizare, apariţia de animale "discordante" sau instalarea de infecţii latente.

Viremia persistentă apare la aproximativ 33% dintre animale, după 2 luni de la expunerea la virusul LF şi persistă pe tot parcursul vieţii, fiind însoţită de titre scăzute de anticorpi anti gp 70 şi FOCMA (3).

Viremia tranzitorie, apare după expunere şi are durata de 1-8 săptămâni. *Titrurile* anticorpilor anti gp 70 şi FOCMA sunt ridicate şi determină vindecarea.

Imunizarea are loc la animalele la care prezenţa virusului nu mai poate fi decelată, dar la care *titrurile* de anticorpi sunt crescute, în urma infecţiei.

Pisicile "discordante" sunt animalele la care nu se înregistrează viremie, dar virusul este prezent în anumite ţesuturi (glande salivare, ţesut mamar, limfonoduri). Aceste animale se negativează în proporţie de 50% sub raportul depistării virusului, în decurs de 2 ani. Între 5 şi 10% dintre pisicile "discordante" pot deveni viremice în acelaşi interval de timp. Unele dintre aceste animale au titre crescute de anticorpi anti gp 70 şi FOCMA.

Infecţiile latente sunt foarte dificil de depistat, fiind necesare examene ale măduvei osoase. Latenţa poate fi tranzitorie sau persistentă, cea tranzitorie fiind considerată o etapă în vindecare, cu durata de câteva săptămâni până la câteva luni.

FeLV este considerat mai degrabă un "anestezic" decât un toxic al sistemului imun, alterând trasmiterea semnalelor prin limfokine către celule şi invers, dar modificările sunt reversibile (3).

Infecţia produsă de FeLV este caracterizată prin sinteza antigenelor virale p27, p15E, gp70 de către o mutitudine de celule şi eliberarea masivă a acestora în circulaţie. Formarea complexelor imune cu anticorpii corespondenţi şi depunerea acestora în glomerulii renali, duce la apariţia unor glomerulonefrite imune şi membranoase. FeLV a fost incriminat şi în amplificarea depunerii de complexe la nivelul membranelor sinoviale articulare, în cazul poliartritei progresive cronice (23).

Tabloul morfoclinic

Tabloul clinic este caracterizat de un polimorfism accentuat, direcţiile principale de evoluţie a simptomatologiei fiind condiţionate de evoluţia bolii, proliferativă sau non-proliferativă.

1. Boala proliferativă poate îmbrăca o **formă limfoproliferativă** sau una **mieloproliferativă**. În **forma limfoproliferativă** sunt întâlnite localizările ***mediastinală, digestivă, leucemică*** şi ***mixtă***.

Cea mai frecventă dintre aceste localizări este cea ***mediastinală,*** care apare la pisici mai tinere de 3 ani. Proliferările tumorale din ţesuturile limfoide progresează spre mediastinul anterior, compresând traheea şi esofagul, cu apariţia consecutivă a dispneei şi disfagiei. Prezenţa lichidului pleural, conţinând numeroase limfocite malignizate, reprezintă o sechelă frecventă. În ***localizarea digestivă***, care apare la pisicile vârstnice, de peste 8 ani, ţesutul tumoral are ca punct de pornire limfonodurile mezenterice sau organele parenchimatoase abdominale, cu distribuţie nodulară sau difuză. Simptomatologia este vagă: pierdere în greutate, enteropatie, vomitare şi în final obstrucţie intestinală. Unele dintre cele mai obişnuite forme de boală sunt ***formele limfoblastică*** şi ***leucemică***, cu punct de plecare măduva osoasă, cu numeroase limfocite anormale în circulaţie. Tumorile se pot întâlni şi în alte ţesuturi iar semnele clinice sunt anorexia, anemia şi letargia**.** ***Localizarea mixtă*** implică apariţia de tumori la alte nivele (cavităţi nazale, piele, ochi, ficat, SNC).

Forma mieloproliferativă este caracterizată clinic prin anemie gravă, infecţii secundare, hepato- şi splenomegalie. Histologic, forma mieloproliferativă poate fi ***mielogenă (granulocitară), eritroidă, megacariocitică***, sau combinaţii ale acestor forme. ***Mieloza eritroidă*** este cea mai frecventă, caracterizată de proliferarea precursorilor eritroizi. Maturarea celulară este asincronă, iar tabloul sanguin este caracterizat prin hematocrit scăzut, prezenţa de eritrocite nucleate, anizocitoză fără policromazie, sau reticulocitoză, caracteristică regenerării. ***Leucemia eritroidă*** afectează atât linia mieloidă cât şi pe cea eritroidă. Pe parcursul evoluţiei apar modificări ale repartiţiei celulare cu schimbarea tipului celular implicat. ***Leucemia mielogenă (granulocitică)*** afectează precursorul granulocitar medular, fiind tradusă prin proliferarea promieloblaştilor. Leucemia mielomonocitară asociată cu FeLV este rară în timp ce leucemia eozinofilică şi hipereozinofilică nu par a fi asociate cu FeLV (3).

2. Boala non-proliferativă are o varietate mult mai mare de manifestări clinice. *Anemia aplastică* (*nonregenerativă*) reprezintă o sechelă frecventă a bolii. Mecanismul ei este necunoscut. Măduva osoasă este hipocelulară, în contrast cu cea observată în eritroleucoză unde apar modificări megablastice la acest nivel. *Leucopenia/panleucopenia* (numărul leucocitelor scade sub 1000/mm^3), poate evolua separat, sau asociată cu anemia aplastică. Poate evolua spre leucemie francă, la 1-33 luni. Asocierea cu sindromul diareic poate duce la confuzii de diagnostic cu panleucopenia. *Limfadenopatia* periferică este rezultatul hiperplaziei limfonodulare, rareori progresând spre limfom. *Infecţiile secundare*, constând în stomatite bacteriene, abcese, piotorax, infecţii respiratorii superioare, infecţii virale (peritonita infecţioasă felină), boli parazitare (toxoplasmoza, criptococoza, dermatofitoze), se caracterizează prin instalarea unui sindrom imunodeficitar (atrofie timică, deficit celular T, deficit neutrofilic şi macrofagic, sinteză alterată de imunoglobuline) atribuit intervenţiei proteinei p15E. *Tulburările de reproducţie* constau în infertilitate, resorbţie fetală (75% din animalele gestante), avorturi tardive, endometrite, progeni neviabili. *Osteocondromul* este tradus prin proliferarea multifocală a cartilajelor şi oaselor late, cu efect limitativ în mobilitate. *Glomerulonefropatia* este datorată depunerii de complexe imune, conţinând proteina gp27 în glomerulii renali. Proteinuria este discretă, la un număr mic de animale boala evoluând către sindromul nefrotic. *Tulburările oculare* constau în uveită uni- sau bilaterală, hemoragii retiniene, anomalii pupilare, incluzând anizocoria şi midriaza bilaterală, dar fără procese inflamatorii.

Diagnostic

Depistarea animalelor infectate se face prin metode de laborator, alese în funcţie de scopul urmărit, respectiv identificarea agentului etiologic, prognostic, screening-ul infecţiei în crescătorii, combaterea bolii etc. Prezenţa antigenelor/viremiei poate fi evidenţiată prin testele ELISA, imunofluorescenţă (IFN), izolarea virusului. Testul ELISA este considerat de aproximativ 100 de ori mai sensibil decât IFN în detectarea p27 şi capabil să detecteze prezenţa antigenului cu 5 săptămâni înainte de IFN. Procentul de eroare (animale pozitive cu infecţii localizate, dar fără viremie) poate varia de la 5 la 30. Dozarea anticorpilor specifici faţă de gp70 şi FOCMA sunt utilizate în predicţia evoluţiei bolii

şi estimarea probabilităţii apariţiei unei boli asociate infecţiei cu FeLV, dar acestea nu au depăşit limitele laboratoarelor (24). Izolarea virusului se practică numai în laboratoarele de cercetare. Culturile din celule medulare pot depista şi animalele infectate (30-60%), care sunt ELISA şi IFN negative.

Urmarea aplicării acestor teste, animalele examinate pot fi categorisite ca:

a) animale cu viremie persistentă: ELISA -, IFN +;

b) animale cu viremie tranzitorie: ELISA -, IFN +, timp de 1-8 săptămâni;

c) animale tranzitoriu discordante: ELISA +, IFN – (eventual negativate după luni sau ani);

d) animale persistent discordante: ELISA +, IFN -, persistând luni sau ani;

e) negative la ambele teste: absenţa expunerii sau imunizare şi prezenţa infecţiei latente.

Pozitivitatea serologică pentru diferitele antigene nu implică diagnosticul de leucemie, limfom sau boală mieloproliferativă. În aceste situaţii diagnosticul se pune, ca şi la alte specii, prin examene clinice asociate cu examenul histologic al unor prelevate biopsice.

Examenele hematologice, examenul frotiului din sânge (în formele leucemice) şi a ţesutului medular (în formele aleucemice) indică prezenţa celulelor tinere, modificate patologic.

Prognostic

Este dependent de rezultatele testelor de laborator. Viremia persistentă este asociată în 83% din cazuri cu prognosticul grav, moartea putându-se produce în decurs de până la trei ani. Pentru pisicile persistent discordante prognoza este similară. La animalele infectate latent, şansele de a se îmbolnăvi de boala evolutivă sunt de 10%.

Prognosticul este influenţat negativ de leucopenie, trombocitopenie, anemie şi disfuncţii organice majore.

Tratament

În bolile proliferative, terapia combinată este de preferat celei cu un singur medicament. Pentru tratamentul limfomului, combinaţiile cel mai frecvent utilizate includ ciclofosfamidele (per os, 2,2 mg/kg timp de 4 zile consecutive/ săptămână), vincristinul (i.v., 0,75 mg/m^2, o dată pe săptămână, timp de 2-3 săptămâni, fiind apoi redus la o administrare la intervale de 3-4 săptămâni) şi prednisolonul (per os, 1 mg/kg, zilnic).

Animalelor rezistente la această schemă de tratament li se poate administra cu rezultate bune, doxorubicinul, administrat i.v., 15 mg/m^2, o dată la trei săptămâni. Indiferent de schema terapeutică, aceasta se continuă până când apar semne de vindecare. Ciclofosfamidele pot avea efect mielosupresor, iar doxirubicina este nefrotoxică, la doze cumulate mai mari de 100 mg/m^2. Cu toate că prognosticul este mai grav în cazul leucemiei limfoide decât al limfoamelor, aplicarea schemei de tratament descrise poate duce la vindecare în 40% din cazuri.

Terapia bolii mieloproliferative este mai dificilă. Terapia paleativă include stimulatori ai apetitului, valium, 1 mg/zi, iv sau oxazepam 2,5 mg/zi, per os, complexul vitaminic B şi dacă este posibil, transfuzii de sânge. Durata terapeutică eficace a unei transfuzii este de 2 săptămâni la prima şi câte o săptămână la următoarele.

Infecţiile secundare şi alte boli non-proliferative asociate trebuie tratate cu produse antibacteriene, antifungice şi antiparazitare. Durata tratamentului cu aceste produse este de mai lungă durată la pisicile FeLV pozitive decât la cele FeLV negative. Se poate utiliza transfuzia totală de sânge (anemia aplastică) sau terapia susţinută cu fluide şi antibiotice (3).

Profilaxie

Cu toate că au fost făcute încercări de prevenire a bolii la pisicile domestice, eficacitatea diferitelor protocoale de vaccinare este redusă. Vaccinul **Leucocell**, existent la ora actuală pe piaţă, este obţinut din antigene solubile eliberate de celulele tumorale. Se administrează s.c. sau i.m., după vârsta de 9 săptămâni. Primul rapel se efectuează după 2-4 săptămâni, al doilea după 2-4 luni, iar apoi o dată pe an. La pisicile vaccinate apar anticorpi anti gp 70, p15E, p 27 şi FOCMA.

După vaccinare, la până la 17% din pisicile inoculate apar reacţii locale sau generale, de intensitate slabă.

Combatere

Testarea la aproximativ 3 luni interval şi îndepărtarea animalelor care reacţionează pozitiv pentru FeLV, reprezintă o conduită prin care pierderile cauzate de boală pot fi diminuate. În crescătoriile de pisici, procentul de infecţie a putut fi redus în acest mod de la 20 la 0,5%. În cazurile izolate sau în efective mici (1-3 animale), se recomandă testul de imunofluorescenţă, iar în efectivele mari, unde prezenţa potenţială a animalelor discordante aviremice reprezintă un risc, trebuie utilizate testele cele mai sensibile pentru depistarea virusului, cum este testul ELISA (3). Se testează toate pisicile din crescătorie, iar cele pozitive sunt eliminate sau izolate. Vasele pentru hrană şi apă precum şi cuştile sunt dezinfectate sau înlocuite. Restul animalelor se retestează după 3 luni, cu eliminarea din nou a animalelor reacţionate. Procedeul se repetă până când se obţin două rezultate negative consecutive, la toate pisicile. Animalele nou-achiziţionate pot fi introduse numai după o perioadă de carantină în care trei rezultate consecutive ale testărilor, la trei luni interval, sunt negative.

23.3.3. SARCOMUL FELINELOR

Istoric

Boala a fost descrisă iniţial ca o formă evolutivă a leucemiei feline, iar imposibilitatea evidenţierii virusului LF din leziunile tumorale a fost atribuită erorilor de tehnică. Ulterior, s-a demonstrat că este vorba de o entitate morbidă distinctă, nu rareori asociată cu leucemia felină. Denumirea acestei entităţi a fost iniţial aceea de **limfosarcomatoză**, apoi de **limfomatoză generalizată** pentru ca la ora actuală să fie denumită **limfom malign (LM)** sau **sarcom felin (SF)**.

Există unele păreri conform cărora oncoretrovirusurile feline ar sta la baza apariţiei virusului leucozei enzootice bovine.

Răspândire şi importanţă economică

Boala este mai puţin răspândită decât leucemia felină, având evoluţie sporadică. Incidenţa variază între 1,5 şi 3,21% (4). Unii autori semnalează coexistenţa SF cu leucemia felină (LF) în proporţie de până la 50%. Estimarea procentuală a incidenţei SF demonstrează că acestea reprezintă 6-12% din totalul bolilor neoplazice la pisică, până la 37% din tumorile cutanate şi 10% din tumorile cavităţii bucale (23).

Etiologie

Virusul sarcomului felin (FeSV) este reprezentat de câteva tulpini, izolate din tumori naturale, care s-au dovedit a fi defective în totalitate. Ele au fost notate ST (Snyder şi Thelien), GA (Gardner şi Arnstein), SM (McDonough) şi PS8 (Parody şi Wyers). Replicarea virală are loc doar în prezenţa virusului LF, care este furnizor de proteine, cum sunt cele codate de gena *env*. Oncogenele descrise în cazul acestui virus au fost denumite *fes, fms, fgr, sis, abl, k-ras* şi *kit*. Ele aparţin în marea lor majoritate unor tulpini virale care induc formarea de metastaze. FeSV determină formarea de tumori multifocale, policlonale, cu apariţie simultană şi evoluţie acută.

Structura antigenică a virusului sarcomului felin este constituită din câteva fracţiuni: p27, gp70, p15E şi antigenul membranar oncoretroviral. Proliferarea virală şi dezvoltarea tumorală sunt stopate atunci când este indusă sinteza de anticorpi neutralizanţi şi anticorpi faţă de antigenele membranare oncoretrovirale, proces tradus clinic prin regresia spontană a tumorilor.

Caractere epidemiologice

Spectrul gazdelor pe care le afectează FeSV este dependent de virusul helper FeLV. Atunci când virusul FeLV a fost manipulat în laborator, s-a reuşit asigurarea infecţiozităţii FeSV chiar pentru specii la care infecţia nu se întâlneşte în mod natural. Experimental, virusul este patogen pentru pisici, iepuri, câini, ovine şi primate non-umane.

Se pare că ar exista o receptivitate crescută la boală în rândul pisicilor siameze, tigrate, negre sau negru cu alb. Vârsta influenţează situsul de instalare al proliferării tumorale şi evoluţia ulterioară a bolii. Intervenţia hormonilor de sex în declanşarea bolii este discutabilă.

La pisicile la care se instalează stresul imunologic sau care prezintă deficienţe imune primare, virusul migrează de la nivel

limfonodular în măduva osoasă, unde replicarea sa va fi accelerată. Infecţiile evolutive sau bolile parazitare complică şi accelerează evoluţia.

În infecţia experimentală, calea de inoculare este extrem de importantă, existând posibilitatea schimbării tropismului virusului de la un tip celular la altul. Astfel, inocularea intratimică a FeSV determină limfosarcom timic, iar după ablaţia timusului, limfosarcoamele sunt comutate în limfonoduri şi măduva osoasă (4).

Patogeneză

Ca şi în cazul LF, celulele tumorale care apar în caz de SF exprimă pe suprafaţa lor antigene membranare oncornavirale feline, care nu se întâlnesc la nici un alt tip de celule, nici chiar la cele infectate viral. Infecţia experimentală la pisică poate duce la dezvoltarea de tumori, care ulterior progresează sau regresează la unele animale. Uneori, după ce ating dimensiuni considerabile, formaţiunile tumorale dispar spontan. În acest din urmă caz, titrurile anticorpilor faţă de antigenele oncornavirale membranare sunt foarte ridicate (13). Inocularea experimentală a FeSV produce melanoame, transformând celulele de origine mezodermică şi ectodermică. Cu toate acestea, virusul nu a fost asociat cu melanoamele spontane în cazul pisicilor.

Macrofagele tisulare care se dezvoltă din fibroblastele umane *in vitro*, în urma infecţiei cu virusul Snyder-Theilen al SF au efecte de citotoxicitate mediată de macrofage şi citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi, modulând creşterea celulelor tumorale în agar. Aceste celule inhibă totodată creşterea unor linii celulare tumorale (adenocarcinom de colon, fibrosarcom). Pe de altă parte, liniile de adenocarcinom mamar şi adenocarcinom de prostată au fost stimulate în creştere (31).

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie în infecţia experimentală este relativ scurtă, de 2-12 săptămâni.

Iniţial, animalele prezintă leziuni ulcerative la comisura buzelor, gingivite, stomatite şi rinite, apoi pneumonie. Simptomatologia este foarte diversificată, datorită compresiunii exercitate asupra diferitelor organe de către formaţiunile tumorale. În cazul localizărilor digestive animalul prezintă vomă, diaree, simptome ale subocluziei şi apoi obstrucţiei intestinale. Animalele mor în scurt timp de la debut. În localizarea splenică şi limfonodulară, splina şi ficatul sunt hipertrofiate, limfonodurile superficiale sunt reci, nedureroase la palpare, neaderente la ţesuturile din jur. În localizarea timică, frapează dispneea, tusea uscată şi edemul prepectoral, urmat de hidrotorax.

Starea generală este modificată pe parcursul evoluţiei, animalul are mucoasele anemice şi oboseşte la efort.

Au fost descrise şi localizări genitale şi oculare (4).

Fibrosarcoamele produse de FeSV au o tendinţă de creştere invadantă, adeseori cu numeroşi noduli cutanaţi sau subcutanaţi, care pot metastaza la nivel pulmonar sau în alte organe. Cele solitare sunt observate pe flancuri, în regiunea interscapulară, pe cap, gât sau membre şi în regiunea dorsală (23). Formaţiunile multifocale sunt întâlnite la tineret, au o tendinţă de dezvoltare extrem de rapidă, putând prezenta ulceraţii.

Inocularea experimentală a virusului sarcomatos felin la pisoii nou-născuţi induce melanom uveal, apariţia uveitei severe şi a orbirii clinice. Tumorile apar la 90% dintre animalele inoculate. La aproximativ 30% dintre pisicile cu tumori oculare, apar tumori secundare, sfârşind prin exitus (1). Tumorile non-progresive apar ca plăci plate, pigmentate, la nivelul irisului, în punctul de inoculare. Aceste leziuni nu cresc, decât proporţional cu creşterea ochiului.

Chiar în cazul administrării de virus pe cale subcutanată, animalele infectate au prezentat o uveită fulminantă. Cu cât titrurile de virus sunt mai ridicate în inocul, cu atât leziunile vor fi mai grave. Nu au apărut modificări în alte porţiuni ale globului ocular. La animalele inoculate au apărut uneori tumori sistemice, neînsoţite de inflamaţie, dintre care multe au regresat. Titrurile de virus viu decelate în umoarea apoasă au depăşit valorile serice (20).

Tabloul morfopatologic

Examenele de laborator au catalogat formaţiunile tumorale decelate la animalele cu limfosarcom în trei categorii. **Limfosarcomul**

digestiv este asociat ţesutului limfoid din mucoasa digestivă şi limfonodurilor aferente, cu modificări în lamina propria. **Limfosarcomul multicentric** este caracterizat prin prezenţa în număr mare a limfocitelor aberante, maligne în splină şi limfonodurile superficiale, structura normală a acestora fiind alterată. Cea de-a treia categorie este reprezentată de **localizarea timică** sau **mediastinală** a tumorilor.

În melanomul uveal experimental, din punct de vedere histologic, tumorile sunt reprezentate de melanoame iriene şi ciliare, dintre care numeroase au demonstrat caracter invaziv (1).

Pe lângă leziunea de iridociclită s-au constatat leziuni displazice ale corpului ciliar.

Diagnostic

Diagnosticul se stabileşte prin metode de laborator: examen histopatologic şi cultural, ţinând cont de tropismul FeSV, uneori prin decelarea anticorpilor anti antigene membranare oncoretrovirale.

Tratament

Tratamentul firbrosarcomului se face prin intervenţie chirurgicală timpurie, cu excizie largă şi profundă. Dacă după intervenţie perisistă tumori microscopice, iradierea poate întârzia apariţia unor noi tumori. Vindecarea este mult complicată de apariţia metastazelor. Au fost încercate scheme de chemoterapie clasice sau modificate, utilizând L-asparaginaza, vincristinul, ciclofosfamida, doxorubicina şi prednisolonul. Terapia a fost aplicată în asociere sau nu cu intervenţia chirurgicală, iar rezultatele obţinute au fost variabile, ducând, dacă nu la vindecare, cel puţin la prelungirea vieţii pacientului. În infecţiile experimentale, tratamentul cu antiser faţă de antigenele oncornavirale membranare este eficient, dar introducerea acestei metode în terapia curentă pare puţin plauzibilă.

Profilaxie şi combatere

Imunizarea cu oncornavirus felin inactivat, sub forma unui vaccin celular, a unor pisici SPF a determinat un titru crescut de anticorpi faţă de antigenul membranar celular asociat oncornavirusului, iar animalele au fost protejate faţă de infecţia experimentală cu virus sarcomatos felin, în proporţie de 80%, deşi viremia nu a fost prevenită şi nu a fost decelată sinteza de anticorpi neutralizanţi (22).

Animalele pozitive trebuie izolate. Se poate aplica vaccinarea, în efective indemne. Trebuie efectuate periodic testări, pentru depistarea infecţiei cu FeLV şi FeSV, avându-se în vedere asocierea dintre ele.

23.3.4. ALTE INFECŢII PRODUSE DE GAMMARETROVIRUSURI LA ANIMALE

În categoria gammaretrovirusurilor patogene se încadrează: **virusul leucemiei gibonului, virusul sarcomului maimuţei păroase, virusurile de tip C – porcin, viperin şi al cobaiului** precum şi **virusul reticuloendoteliozei aviare**. Aceste retrovirusurile exogene induc infecţii persistente cu un potenţial patogen larg, variind de la foarte patogene la nepatogene, dependent de gazdă, virus, factorii de mediu. Infecţiile latente sau subclinice sunt frecvente şi diferite proceduri, în condiţii experimentale, pot determina reactivarea virală şi apariţia bolii. Mai mult chiar, rezultatele diagnosticului pot fi eronate datorită anomaliilor induse viral, leziunilor microscopice, alterării parametrilor fiziologici şi interferenţei în testele *in vitro* şi/sau distrugerii culturilor primare (19).

Leucemia gibonului este produsă de un retrovirus cu caractere particulare. Astfel, deşi vectorii virali se pot pseudotipa eficient pe baza proteineleor de înveliş *env*, ca în cazul leucemiei murine, virusul leucemiei gibonului (GaLV) nu formează pseudotipuri funcţionale, datorită inabilităţii GaLV *env* de a fi încorporată în particulele vector (7).

Problema acută ridicată de gammaretrovirusurile întâlnite la animale este cea a transmisibilităţii interspecifice, îndeosebi în direcţia populaţiei umane. În acest context s-a demonstrat că virusurile izolate de la doi pacienţi umani cu leucemie, A1476 şi SKA 21-3, ca şi subculturi izolate de la al treilea pacient, HL23V, sunt îndeaproape înrudite cu virusul ***sarcomului simian sau virusul maimuţei păroase***, care

induce formarea de sarcoame la această specie (26).

Retrovirusurile porcine endogene de tip C (**PERVs**), agenţi etiologici ai ***limfosarcomului suin***, sunt considerate ca reprezentând un risc deosebit pentru xenotransplanturi, deoarece ele reprezintă parte integrantă din genomul porcin şi au capacitatea de a infecta celule de la numeroase specii, inclusiv om, *in vitro*. Retrovirusuri tipice de tip C au fost observate prin microscopie electronică în celule de nurcă infectate cu PERV în asociere cu numeroase structuri multiveziculare conţinând particule virale mici, absente în celulele neinfectate. Aceste formaţiuni au putut fi colorate cu serul anti-PERV (28). Activarea mitogenică a mononuclearelor circulante duce la eliberarea de retrovirus de tip C infectant. Pe lângă proteina internă, cu greutate moleculară de 28.000 Da, au fost descrise şi trei proteine cu greutate moleculară mică, de 12.000 Da, 11.000 Da şi 10.000 Da.

Cunoşterea epidemiologiei infecţiilor suine transmisibile la om permite elaborarea strategiilor limitative de risc la nivelul sursei, dar retrovirusul porcin endogen cu potenţial infectant este ubicvitar la porcii domestici şi de aceea, practic imposibil de evitat. Prezenţa ADN proviral a fost demonstrată în toate ţesuturile de suine testate (10). Elaborarea şi validarea unui test Western blot specific, bazat pe reactivitatea serologică încrucişată observată între variantele PERV capabile de a infecta celulele umane şi alte retrovirusuri mamifere de tip C, a permis detectarea răspunsului serologic faţă de variantele PERV cu potenţial zoonotic, eliminând riscurile implicate de xenografă de la donatori pozitivi (21).

Un alt virus încadrat în aceeaşi categorie este ***virusul cobaiului tip C***. Infecţia celulelor embrionare de cobai cu tulpina Kirsten de sarcom murin duce la transformarea acestora în direcţia producerii de virus infectant. Celulele transformate dau naştere la tumori în cazul transplantării la cobaii nou-născuţi. În urma infecţiei sunt activate particule virale similare virusului leucemiei cobaiului cu dimensiuni de 100 nm în forma matură şi cu o densitate de 1,16-1,17 g/ml. Ele demonstrează activitate polimerazică ARN dependentă de ADN (25).

S-a demonstrat că retrovirusurile leucemiei murine de tip C au un receptor pentru fracţiunea C1 a complementului uman activat, dar nu şi pentru cel de cobai. Legarea C1 de cobai este posibilă, deşi ea nu duce la activare. Fracţiunea C1s este de fapt cea care guvernează activarea C1 a receptorului viral (5).

Un retrovirus izolat din tumori de la o viperă Russel s-a dovedit a fi un virus endogen al acestei specii de reptile (***virusul viperei tip C***), înrudit imunologic şi evolutiv cu virusurile endogene de tip D ale unor primate. Aceste date susţin distribuţia largă a retrovirusurilor de tip D, mai largă chiar decât a celor de tip C (2).

Structuri similare particulelor tipice A au fost observate în incluziile paranucleare ale unei culturi din celule de viperă, producătoare de particule C. Incidenţa acestora a fost scăzută, de aproximativ 0,5%.

Polipeptidele structurale ale retrovirusului viperin purificat au o greutate moleculară cuprinsă între 11.000 şi 97.000 daltoni şi constau din 3 polipeptide majore şi în jur de 13 polipeptide minore. Virusul demonstrează atât activitate protein-kinazică cât şi revers-transcriptazică.

Reticuloenditelioza aviară este produsă de virusuri din grupul **„reticuloendoteliozã”** apropiate între ele din toate punctele de vedere (nu identice) şi similare genetic cu gammaretrovirusurile de tip C ale mamiferelor şi reptilelor, dar sunt net diferite antigenic şi genetic de retrovirusurile aviare leucoză-sarcom (30), care fac parte din genul *Alpharetrovirus*.

Deşi se manifestă clinic diferit, la unele specii de galinacee şi palmipede, atât virusurile din grupul reticuloenditeliozei aviare cât şi retrovirozele corespunzătoare au şi anumite caractere comune.

Reticuloendotelioza este cel mai frecvent semnalată la curci, dar se întâlneşte şi la găină, raţă, gâscă şi prepeliţa japoneză. La găini a fost semnalată uneori după administrarea de vaccinuri contaminate cu retrovirusuri, produse pe ouă comerciale. Experimental, este sensibil şi cobaiul.

Receptivitatea este invers proporţională cu vârsta, cei mai sensibili fiind puii în vârstă de o zi.

Toate cele 4 virusuri menţionate în tabelul 1

se transmit atât orizontal cât şi vertical. Viremia persistă în urma infecţiilor embrionare sau neonatale fără apariţia anticorpilor, dar nu şi în cazul infecţiilor tardive, când anticorpii nu întârzie să apară.

Perioada de incubaţie este de 1-3 săptămâni.

Bolile produse de aceste virusuri pot produce moarte subită sau îmbolnăviri sistemice la curcă şi palmipede. Simptomatologia include abatere profundă, horiplumaţie, emaciere, retardare în creştere. Apetitul este modificat în cazul infecţiei cu **virusul necrozei splenice a raţelor**. Păsările care supravieţuiesc suferă de nanism, anemie severă (în cazul infecţiei cu virus al necrozei splenice), fertilitate redusă şi deficit în acoperirea corpului cu pene. Nu sunt rare cazurile de moarte datorate suprainfecţiilor bacteriene (4). Durata bolii este variabilă (11-168 zile în infecţiile experimentale). Mortalitatea poate atinge 40% la vârsta sacrificării, la gâştele domestice.

Modificările anatomopatologice constau în apariţia de leziuni tumorale limfomatoase nodulare în majoritatea organelor şi ţesuturilor, cu dimensiuni de 1-2 mm sau mai mari, sau infiltraţii difuze. În forma non-tumorală, splina, ficatul, rinichii şi cordul sunt mărite în volum şi cu aspect pătat. Apare aerosaculita, atrofia timusului şi bursei lui Fabricius. Histopatologic, se observă infiltraţii circumscrise sau difuze de celule limfoblastoide, limforeticulare sau reticuloendoteliale, asociate cu atrofia parenchimului, ocazional cu depozite de amiloid.

Diagnosticul se confirmă prin examene postmortem, reproducerea experimentală a bolii, infecţie experimentală cu filtrate acelulare din ţesuturile afectate, depistarea şi identificarea virusurilor, depistarea anticorpilor prin tehnica de seroneutralizare.

Relativ recent, un nou retrovirus, morfologic similar retrovirusurilor C mamifere, a fost detectat prin microscopie electronică în culturi din celule mononucleare periferice stimulate cu mitogen la urşi koala sănătoşi şi la animale din aceeaşi specie, afectate de limfoame. Utilizarea testului PCR a pus în evidenţă ARNm viral, ARN viral genomic, precum şi activitatea reverstranscriptazei în serul de urşi koala şi supernatantele culturilor celulare. Evaluarea comparativă a secvenţelor derivate din ADN genomic şi mARN a demonstrat identitatea, indicând un singur retrovirus, denumit *koala retrovirus* (KoRV). Analiza prin Southern blot a ADN genomic tisular de la aceste animale a demonstrat bandarea caracteristică unui retrovirus endogen. Provirusul complet a fost depistat atât la animale sănătoase cât şi la cele suferind de boală hematopoietică. Virusuri înrudite cu KoRV nu au fost depistate şi la alte marsupiale, iar analiza filogenetică a demonstrat că KoRV este paradoxal apropiat de GaLV. Similitudinea dintre virusul leucemiei gibonului şi KoRV sugerează că aceste virusuri sunt îndeaproape înrudite şi că a avut loc transmiterea interspecifică (14).

Bibliografie

1. Albert, D.M., Shadduck, J.A., Craft, J.L., Niederkornm, J.Y. (1981) *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 20(5), 606
2. Andersen, P.R., Barbacid, M., Tronick, S.R., Clark, H.F., Aaronson, S.A. (1979), *Science,* 204(4390), 318
3. Barlough, J.E. (1988), *Manual of Small Animal Infectious Diseases*, Churchill Livingstone, New York
4. Barna, I., Pârvu, Gh., Iuga, C. (1995), *Leucozele şi bolile de imunosupresie SIDA/AIDS-like la animale*, Ed. Ceres, Bucureşti
5. Bartholomew, R.M., Esser, A.F. (1978), *J. Immunol*., 121(5), 1748
6. Casabianca, A., Orlandi, C., Fraternale, A., Magnani, M. (2003), *J Virol Methods. Jun.,* 110(1), 81
7. Christodoulopoulos, I., Cannon, P.M. (2001), *J. Virol*., 75(9), 4129
8. Ciudin, Elena., Marinescu, D. (1997), *Patologia animalelor de laborator şi tehnica experimentală*, Ed. Moldogrup, Iaşi
9. Dunussi-Joannopoulos, K. (2002), *Leuk Lymphoma*., 43(11), 2075
10. Elliott, R.B., Escobar, L., Garkavenko, O., Croxson, M.C., Schroeder, B.A., McGregor, M., Ferguson, G., Beckman, N., Ferguson, S. (2000), *Cell Transplant*., 9(6), 895
11. Elrefaei, M., Blank, K.J., Murasko, D.M. (2002), *Virology*, 299(1), 8
12. Green, K.A., Cook, W.J., Sharpe, A.H., Green, W.R. (2002), *J. Virol*., 76(24), 13106
13. Greene, C.E. (1998), *Infectious Diseases of the Dog and the Cat*, 2nd edition, W.B. Saunders Company
14. Hanger, J.J., Bromham, L.D., McKee, J.J., O'Brien, T.M., Robinson, W.F. (2000), *J. Virol*., 74(9), 4264
15. Harris, D.P., Koch, S., Mullen, L.M., Swain, S.L. (2001), *J. Immunol*., 166(10), 6041

16. Hugin, A.W., Wirth, S. (2002), *Int. Arch Allergy Immunol*., 128(3), 244
17. Jeong, B.H., Jin, J.K., Choi, E.K., Lee, E.Y., Meeker, H.C., Kozak, C.A., Carp, R.I., Kim, Y.S. (2002), *J. Neuropathol. Exp. Neurol*., 61(11), 1001
18. Joosten, M., Valk, P.J., Jorda, M.A., Vankan-Berkhoudt, Y., Verbakel, S., van den Broek, M., Beijen, A., Lowenberg, B., Delwel, R. (2002), *Exp. Hematol*., 30(2), 142
19. Lerche, N.W., Osborn, K.G. (2003), *Toxicol. Pathol*., Jan-Feb, 31 Suppl., 103
20. Lubin, J.R., Albert, D.M., Essex, M., de Noronha, F., Riis, R. (1983), *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*., 24(8), 1055
21. Matthews, A.L., Brown, J., Switzer, W., Folks, T.M., Heneine, W., Sandstrom, P.A. (1999), *Transplantation,* 67(7), 939
22. Olsen, R.G., Hoover, E.A., Mathes, L.E., Heding, L., Schaller, J.P. (1976), *Cancer Res*., 36(10), 3642
23. Paul, I. (1999), *Etiomorfopatologie veterinară*, Ed. ALL, Bucureşti
24. Pratt, P.W. (1983), *Feline medicine*, American Veterinary Publications, California
25. Rhim, J.S., Cho, H.Y., Duh, F.G., Vernon, M.L. (1975), *Bibl. Haematol*., 40, 153
26. Sahagan, B.G., Haseltine, W.A. (1980), *J. Virol*., 34(2), 390
27. Sitbon, M., Denesvre, C., Dardalhon, V., Battini, J.L., Mougel, M. (2001), *Virologie*, 4, 5, 265
28. Specke, V., Plesker, R., Coulibaly, C., Boller, K., Denner, J. (2002), *Arch. Virol*., 147(2), 305
29. Tailor, C.S., Nouri, A., Kabat, D. (2000), *J. Virol*., 74(20), 9797
30. Van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Manllofl, J., Mayo, M.A., McGeoch, D.J., Pringle, C.R., Wicken, R.B. (1999), *Virus Taxonomy, Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, Virology Devision, International Union of Microbiological Societies, http://life.bio2.columbia.edu/report7.htm
31. Wesseling, B., Kopelovich, L. (1997), *Anticancer Res*., 17(4A), 2599
32. Weyrauch, G., Barnekow, A. (1994), *Arch. Virol*., 134(1-2), 141

23.4. BOLI PRODUSE DE DELTARETROVIRUSURI

Marina Spânu

23.4.1. LEUCOZA ENZOOTICĂ BOVINĂ

(Enzootic Bovine Leucosis sin. Bovine Leukemia – engl.; *Enzootiche Rinderleukose* – germ.; *Leucose Bovine Enzootique* – fr.*)*

Leucoza enzootică bovină (LEB) este o boală neoplazică malignă a sistemului reticuloendotelial, caracteristică animalelor adulte, manifestată printr-un tablou simptomatic extrem de complex, indus de localizările variate ale agregărilor neoplazice limfocitare B şi reprezintă cea mai importantă dintre leucozele bovinelor.

Pe lângă forma enzootică de leucoză, la bovine sunt citate şi leucoze sporadice, care afectează cu precădere tineretul şi care includ: leucoza juvenilă, leucoza timică şi leucoza cutanată. Deoarece nu s-au putut izola şi identifica nici virusul inductor şi nici anticorpi antivirali la animalele cu forme sporadice de leucoză, nu este fundamentată considerarea acestora ca entităţi infecţioase (11).

Istoric

Boala a fost observată la sfârşitul secolului XIX în câteva ţări europene, dar în special în Danemarca şi Germania, observarea unor efective cu incidenţă crescută a bolii sugerând etiologia sa virală. Pentru explicarea incidenţei crescute a bolii în Danemarca la începutul secolului XX, s-a avansat ipoteza transmiterii iatrogene prin vaccinuri anti-babesia şi anti-anaplasma, preparate din sânge integral (9). Etiologia virală a bolii a fost iniţial intuită şi apoi demonstrată experimental, cu mult înainte ca **Montemagno, Papparella** şi **Cateroni** să fi izolat, pentru prima dată virusul, în 1957, pe embrioni de găină. În decursul secolului XX, din cauza circulaţiei animalelor fără restricţii sanitare sau comerciale, boala s-a răspândit în majoritatea ţărilor în care creşterea bovinelor este dezvoltată.

LEB a beneficiat de un volum uriaş de cercetări, în toată lumea, datorită deosebitei sale importanţe economice. O contribuţie notabilă si-au adus în acest sens şi cercetătorii români **Adameşteanu, Barna, Lungeanu, Bengescu, Avram, Sârbu, Păunescu, Manolescu** şi foarte mulţi alţii. În România, LEB a fost diagnosticată în 1954 de **Şuţeanu şi col**.

Răspândire şi importanţă economică

Infecţia a fost semnalată în întreaga lume. Seroprevalenţa cunoscută variază în limite de sub 1% în majoritatea ţărilor europene şi până la 5% în America de Nord, cu procente foarte ridicate, de peste 20, în unele zone din America de Sud şi Africa tropicală (4). Alte cercetări indică valori mult mai mari ale seropozitivităţii (minim 20% în Statele Unite, 6-11% în Canada, 27% în Franţa, 37% în Venezuela, 0,22% în Australia) (21). Nu în toate ţările sunt însă disponibile date statistice

certe. Prevalența generală pare să fie indicată de cifre cuprinse între 4 şi 165/100 000 animale/an (17) şi este crescută în efectivele mari comparativ cu cele mici. Pierderile sunt datorate reducerii duratei vieții economice a animalelor, diminuării potențialului productiv, restricțiilor aplicate exporturilor de bovine şi material seminal etc.

Etiologie

Virusul leucemiei bovine (BLV) este un deltaretrovirus exogen (28), care persistă într-o subpopulație de limfocite B şi induce proliferarea acesteia. În contrast cu virusurile T limfotrope (virusul T limfotrop simian şi uman tip 1 şi 2) cu care se înrudeşte genetic, virusul leucemiei bovine (BLV) infectează primar limfocitele B CD5(+) şi macrofagele, nu şi limfocitele T, dintre care foarte puține au markerul CD5. BLV posedă pe lângă genele comune retrovirusurilor *gag*, *env* şi *pol*, un complex terminal (LTR) de proteine care includ *tax*, *rex*, *rIII* şi *gIV* (26). Se consideră că modul de acțiune oncogen al BLV este similar cu al virusurilor limfotrope, prin intermediul proteinei *tax* virale, care funcționează ca un factor transcripțional ce reglează exprimarea genelor virale şi ale gazdei (4).

Virusul este rar întâlnit liber, în sângele animalelor bolnave. Infectează bovinele şi ovinele şi, la un procent redus dintre animalele infectate, induce LEB, o proliferare neoplazică policlonală a limfocitelor B. Uneori pot apare limfoame de o malignitate crescută.

Periodic, virusul poate suferi modificări antigenice, evitând astfel mecanismele de protecție imună ale organismului infectat. Acest sistem virus-gazdă este similar cu cel întâlnit în cazul altor retrovirusuri (virusul anemiei infecțioase ecvine, virusul visna-maedi).

Prin utilizarea de anticorpi monoclonali dirijați față de proteinele mature şi precursorii proteici ai BLV în celule non-limfoide infectate persistent, s-a observat că repartiția anigenelor virale este diferită şi este influențată de procesul mitotic. Astfel, anticorpii monoclonali anti $Pr66^{gag\text{-}pro}$ au depistat antigenul corespondent numai pe suprafața celulelor polarizate, nu şi în cele în mitoză. Din contră, antigenul $Pr72^{env}$ a fost prezent doar în celulele în mitoză şi în fragmente celulare. S-a constatat, de asemenea, că poliproteina precursoare de înveliş este distribuită inegal în celulele care se divid, trecând majoritar la una dintre celulele fiice, proces care nu a fost înregistrat la alte retrovirusuri (13).

Caractere epidemiologice

Receptivitate. Se îmbolnăvesc bovinele din toate rasele, în vârstă de peste 2 ani. Incidența creşte o dată cu avansarea în vârstă. Receptivitatea la bovine, percum şi apariția şi evoluția bolii clinice sunt condiționate de rezistența genetică şi complexul major de histocompatibilitate (BoLA).

Sunt receptive în mod natural la leucoza enzootică doar bovinele, la ovine şi caprine virusul producând limfosarcoame. Caracterele epidemiologice, hematologice, simptomatologia şi modificările anatomopatologice ale bolii la speciile din urmă sunt similare celor din LEB (21). La suine şi cabaline nu a fost demonstrată prezența BLV, dar la aceste specii au fost înregistrate episoade epidemice (suine) sau doar sporadice (cabaline) de evoluție a limfosarcoamelor. Experimental, virusul poate fi transmis la ovine, caprine, suine, iepuri, maimuțe *Rhesus*, cimpanzei şi bivoli (21).

Efectivele de vaci de lapte sunt afectate în mai mare măsură decât cele de bovine pentru carne. Animalele infectate rămân surse de infecție perioade lungi de timp, poate chiar toată viața, virusul persistând la nivelul cromozomilor gazdei, independent de prezența simultană a anticorpilor antivirali (21, 26).

Transmitere. Virusul se transmite în mod obişnuit pe cale orizontală, prin intermediul instrumentarului nesterilizat, a mănuşilor pentru explorații transrectale reutilizate, a acelor de tuberculinare, al sângelui/limfocitelor infectate, iar în climatul cald, posibil, prin insecte hematofage. Răspândirea relativ redusă către efective învecinate sugerează necesitatea unui contact prelungit şi apropiat între animalele bolnave şi cele sănătoase. Transmiterea orizontală nu este caracteristică în cazul transferului viral de la bovine la ovine şi nu există dovezi ale transmiterii BLV la om. Transmiterea pe verticală este demonstrată prin prezența infecției la 10% din viței la fătare (17), cu toate că alți autori neagă importanța transmiterii transuterine, considerând-o practic neglijabilă şi pledează pentru transmiterea prin

colostru sau lapte (15).

Transmiterea naturală se produce în mod obişnuit vara, când contacţii animalelor scoase la păşune sunt mai numeroşi şi când intervin insectele hematofage, care vehiculează materiale biologice contaminate, sânge sau lichide biologice ce conţin limfocite infectate (lapte, secreţie vaginală, exsudate, loşii etc.).

Cu toate că virusul este prezent în secreţiile nazale, nu s-a reuşit demonstrarea transmiterii sale la animalele sănătoase pe această cale. Virusul nu este prezent în salivă dar, apare intermitent în urina animalelor infectate. Materialul seminal contaminat cu sânge care conţine celule infectate poate servi drept sursă de virus, dar însămânţările artificiale cu material seminal lipsit de astfel de celule nu sunt incriminate în transmitere, nici chiar dacă sperma provine de la animale seropozitive.

Patogeneză

În urma infecţiei cu BLV se produce un răspuns persistent în anticorpi faţă de proteina de înveliş gp51 şi proteina majoră a virionului p24. Timpul necesar anticorpogenezei postinfectante poate ajunge la 14 săptămâni. Concomitent, se produce limfocitoza acută (21). Aproximativ 80% din animalele cu leucoză enzootică prezintă o descreştere drastică a concentraţiei IgM, iar răspunsul la antigene, exprimat îndeosebi prin aticorpi de tip IgM (răspunsul primar) este supresat semnificativ prin producerea diminuată a acestei imunoglobuline în limfonoduri şi splină (21).

Limfomatoza este boală neoplazică a sistemului reticuloendotelial, niciodată benignă, cu evoluţie variabilă în funcţie de individ, durând de regulă câteva luni. Oncogeneza depinde probabil de integrarea genelor provirale v-*onc* în ADN-ul celular (17). Ţinta principală a virusului este reprezentată de limfocitele B, cursul boli sugerând un proces multistadial. Iniţial, infecţia este inaparentă, pentru ca apoi să progreseze la limfocitoză persistentă, iar apoi la neoplasm.

La animalele reacţionate faţă de antigenul viral gp51, prezentând sau nu limfocitoză, nu au fost depistate modificări semnificative ale concentraţiei totale de proteine serice, ale globulinelor alfa, beta şi gamma sau ale concentraţiilor serice de IgG respectiv IgM (2).

Prin infecţii experimentale, efectuate pe ovine, s-a demonstrat implicarea TNFα şi a receptorilor acestuia TNF R1 şi TNF R2 în patogeneza leucozei enzootice bovine, prin activarea limfocitelor B (10).

Virusul LEB poate induce limfocitoză persistentă prin expansiunea non-neoplazică a limfocitelor B CD5(+). Markerul CD5 este asociat în limfocitele B normale cu receptorul limfocitar B (BCR). Disocierea CD5 de BCR şi diminuarea ulterioară a apoptozei, cu creşterea ratei de supravieţuire a limfocitelor B stimulate antigenic poate reprezenta unul dintre mecanismele de inducere a limfocitozei persistente de către BLV (5). La animalele cu limfocitoză persistentă, investigarea capacităţii de blastizare a celulelor mononucleare din sângele periferic demonstrează o diminuare considerabilă a încorporării de timidină tritiată la stimularea cu concanavalină A, fitohemaglutinină (PHA) şi poke weed mitogen (PWM). Acest răspuns este diminuat suplimentar dacă infecţia cu BLV este însoţită de prezenţa virusului imunodeficienţei bovine (25).

Analiza izoenzimelor lactat dehidrogenazei poate aduce indicii referitoare la leucemogeneză sau la iniţierea pre-leucozică. Fracţiunile individuale LDH_1 şi LDH_5 manifestă tendinţe descrescătoare, după cum şi incidenţa fracţiunilor minoritare LDH_4 şi LDH_5 este redusă (3). De asemenea, studii de genetică moleculară arată că mutaţii în antioncogenul p53 pot reprezenta un factor care susţine selectiv proliferarea limfocitelor B, îndeosebi a acelora având fenotipul $CD5^+$, ducând la limfosarcom (14).

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie, până la apariţia primelor semne clinice este de regulă de 4-5 ani, apariţia cazurilor în efectivele indemne fiind observată după 4-5 ani de la introducerea de animale bolnave, sau a virusului, pe alte căi. Numeroase animale rămân în stadiul preclinic de evoluţie a bolii chiar ani de zile, uneori pe întreaga durată a vieţii economice. Majoritatea infecţiilor cu virus BLV sunt asimptomatice şi sunt depistate doar prin teste serologice. Dintre animalele infectate, 30% prezintă limfocitoză persistentă, fără ca aceasta să fie asociată cu semne clinice.

Simptomele apar de regulă între vârstele de 4 şi 8 ani. Limfoamele maligne sau limfosarcoamele apar în limfonoduri, abomasum, cord, splină, rinichi, uter, meningele spinale, creier asociate cu un număr relativ redus de celule maligne circulante, contrar denumirii bolii. Prezența virusului în organism nu numai că reduce potențialul lactogen şi producția de lapte, dar scade şi conținutul în grăsime al acestuia (7).

Au fost citate cazuri (5-10% dintre animalele îmbolnăvite) de evoluție supraacută a bolii, când animalul este găsit mort sau moare brusc, fără a manifesta semne clinice de boală. Cauzele acestor morți subite sunt, cel mai adesea, reprezentate de rupturi ale abomasumului consecutive unor ulcere, rupturi splenice cu hemoragii interne sau disfuncția suprarenalelor.

Evoluția clasică, subacută (1-2 săptămâni) sau cronică (luni de zile) se traduce prin slăbire, inapetență sau anorexie, paliditatea mucoaselor şi slăbiciune musculară. Temperatura este nemodificată, cu excepția bolii tumorale invazive, în care poate atinge 39,5-40°C. Obişnuit, boala clinică este depistabilă atunci când modificările sunt extinse. Acestea constau în creşterea în volum a limfonodurilor externe sau interne. Creşterea în volum a limfonodurilor poate fi însoțită de semne clinice datorate compresiunii asupra intestinelor sau a unor nervi. Hipertrofia limfonodală poate fi generalizată, iar ocazional pot fi observate tumori pe întreaga suprafață corporală. Implicarea aparatului digestiv este inițiată prin apariția de leziuni în peretele prestomacelor şi abomasumului, cu melenă în caz de rupturi, în urma unor ulcere digestive.

Localizarea leziunilor la nivelul cordului drept duce la insuficiență cardiacă congestivă, hidropericard cu estomparea zgomotelor cardiace la ascultație, hidrotorax cu instalarea dispneei, ectazie jugulară cu edemul salbei şi uneori intermandibular (1, 21). Aceste simptome pot fi însoțite de aritmie şi tahicardie. Pulsul jugular retrograd este asociat cu murmurul sistolic. Congestia hepatică pasivă, datorată perturbărilor circulatorii duce la diaree persistentă.

Instalarea limfoamelor la nivelul nervilor se traduce prin pareza progresivă a trenului posterior, cu menținerea senzoriului dar cu afectarea compartimentului motor. Animalele schioapătă uşor inițial, unul dintre membre putând fi mai afectat, apoi se ridică greu, preferând în cele din urmă decubitul prelungit. Uneori, la nivelul ultimelor vertebre lombare şi a primelor vertebre sacrale, există o senzație de hiperestezie. Metastazele meningeale sunt exprimate clinic prin semne caracteristice zonei infiltrate şi dependente de volumul leziunii.

Modificări hematologice. Prezența BLV în organele limfohematopoetice duce la leucocitoză, valorile leucocitelor crescând de la moderat până la peste 100.000/mm^3. Această creştere are loc pe seama subpopulațiilor limfocitare de diferite categorii, ceea ce a generat clasificarea leucemiilor în acută şi cronică cu diferite forme. Astfel, dacă în leucemia acută pot fi întâlnite celule stem nediferențiate, limfoblaşti normali sau atipici (leucemia acută limfoblastică) sau mieloblaşti şi mielociți (leucemia acută mieloblastică), în leucemia cronică apar limfocite mature proliferate anarhic (leucemia limfoidă cronică), monocite granulare (leucemia monocitară cronică), limfocite B neoplazice (leucemia cu celule plasmocitare), trichocite (leucemia cu "celule păroase") (1).

Modificările calitative ale limfocitelor în funcție de vârsta animalului au permis crearea unor "chei leucozice", tabele ce includ corelații între numărul absolut de limfocite şi vârstă (1).

Tabloul morfopatologic

Organele sau țesuturile modificate neoplazic sunt caracterizate prin creştere în volum, datorită infiltraților leucemice (17). Limfonodurile cresc în volum, depăşind de câteva ori dimensiunile inițiale. Culoarea lor este la început cenuşie, apoi,datorită apariției necrozelor sau a hemoragiilor, apar zone gălbui sau roşiatice (19). Miocardul prezintă infiltrații sub formă de strii sau noduli parietali atriali sau ventriculari. Rinichii pot fi măriți uniform în volum sau prezintă infiltrații nodulare. Splina şi ficatul îşi pot păstra dimensiunile normale însă, uneori, sunt crescute în volum. Pereții organelor cavitare (cheag, intestin, cervix, vagin, uter) sunt îngroşați de infiltrațiile difuze sau nodulare, având mucoasa ulcerată sau cu zone de necroză. În măduvă, procesele infiltrative sunt mai rare (4, 19).

Histologic, se poate evidenția distrugerea

structurii specifice organului infiltrat şi înlocuirea treptată a acesteia cu limfoblaşti sau alte celule derivate din vasele de sânge, însoțită de dispariția fibrelor de reticulină (19). Unele tumori, îndeosebi în faza finală a bolii, nu conțin virus infectant şi nici antigen (21).

Diagnostic

În prezent, diagnosticul are în vedere datele epidemiologice, clinice şi anatomopatologice dar trebuie confirmat obligatoriu prin teste de laborator, pe baza cărora se instituie apoi programele de eradicare. Testele frecvent utilizate sunt: ID, ELISA, inhibarea sincițializării.

Dubla imunodifuzie în gel de agar, tehnică oficială a OIE, recunoscută de Comunitatea Europeană şi majoritatea guvernelor pentru testarea animalelor importate, are o sensibilitate de 98,5% şi o specificitate de 99,8% pentru depistarea infecției cu BLV (21).

ELISA (reacția imunoenzimatică) este utilizată cu precădere pentru identificarea anticorpilor din lapte, în scopul stabilirii efectivelor negative față de infecția cu BLV. Sensibilitatea şi specificitatea acestui test sunt de 97 şi respectiv 62%, fiind considerat un test adecvat pentru screening, până la prevalența de sub 1% a indivizilor infectați la nivel național (21). ELISA nu reuşeşte însă să facă o diferențiere între viței care au ingerat colostru de la mame seropozitive şi care posedă anticorpi maternali, şi cei care sunt infectați *in utero*. În aceste cazuri se apelează la PCR.

RIA (radio imuno analiza) reprezintă unul dintre cele mai sensibile teste pentru diagnosticul individual al infecției, eficient deja după două săptămâni de la expunerea la sursa de infecție, facilitând depistarea anticorpilor în lapte sau serul animalelor în perioada periparturientă.

PCR (reacția polimerazei în lanț) este mai sensibilă decât ID sau ELISA, fiind utilizată pentru depistarea directă a virusului în limfocite, acolo unde prevalența infecției este sub 5%. Rezultatele fals pozitive pot apare în urma contaminării cu produsul reacției de amplificare.

Cocultivarea limfocitelor din tumori cu celule sensibile la infecție rezidă în apariția particulelor virale în mediul de cultură. O combinație a metodelor PCR şi ELISA a permis detectarea unor cantități minime (10^{-4}ng) de ADN proviral, dovedindu-se de 100 ori mai sensibilă decât colorarea cu bromură de ethidiu (22).

Dintre testele de mai sus, pentru depistarea reagenților, în cadrul programelor de control şi eradicare a LEB, O.I.E. recomandă în primul rând testele de imunodifuzie în gel de agar şi ELISA.

Tratament. Nu a fost elaborată nici o metodă de tratament.

Imunoprofilaxie

Au existat încercări de prevenție a bolii prin utilizarea unor vaccinuri inactivate, care s-au dovedit a fi protectoare față de infecția de control, dar cercetările nu au depăşit faza experimentală (17).

Combatere

Prevenția bolii se face prin aplicarea strictă a măsurilor profilactice nespecifice: respectarea tehnologiei, asigurarea perioadei de carantină, achiziționarea de animale doar din efective indemne, controale serologice periodice, controlul vectorilor hematofagi, aplicarea unor programe de selecție pentru rezistența la boală etc.

Combaterea bolii este condiționată de prevalența infecției în efectiv, valoarea efectivului, existența unei legislații în vigoare în vederea despăgubirii proprietarilor pentru animalele sacrificate în scop de eradicare a bolii.

În unele țări sunt în uz programe guvernamentale de eradicare a bolii, dar în altele, fermierii individuali recurg la măsuri aplicate în efectivele proprii doar pe baza testelor serologice efectuate. Virusul poate fi eliminat din efectiv dacă se execută controale serologice periodice, la 2-3 luni interval. Durata perioadei de indemnizare a efectivelor este dependentă de prevalența inițială a infecției, dar de obicei un an este suficient. Dacă prevalența este prea ridicată, animalele seropozitive pot fi izolate de cele seronegative. Viței proveniți de la mame seropozitive se reintroduc în efectivul de bază numai dacă dau rezultat serologic negativ la vârsta de 6 luni (17). Aplicarea testului ELISA pe probe de lapte de colectură poate duce la identificarea efectivelor în care prevalența infecției este de sub 2,5% (8).

23.4.2. ALTE INFECȚII PRODUSE DE DELTARETROVIRUSURI

23.4.2.1. Virusurile T limfotrope umane 1 şi 2 (HTLV-1, HTLV-2)

În 1980, Poiesz şi Gallo (20) au izolat de la un pacient cu limfom T primul retrovirus uman patogen, descris drept virusul leucemiei cu celule T, de tip 1 (HTLV-1). Virusul leucemiei T a adulților, izolat în 1981 (ATLV) în Japonia, s-a dovedit a fi aceeaşi entitate (23).

Virionii maturi au formă icosaedrică, conțin ARN, enzima RT şi proteine *gag*, înconjurate de învelişul viral. Glicoproteinele virale specifice sunt inserate în acest înveliş (26).

HTLV-1 este un virus complex, al cărui potențial oncogen este datorat în primul rând acțiunii proteinei virale *tax*, care controlează transcrierea genelor virale prin interacțiunea cu elemente facilitante, în regiunea U3 a LTR 5' viral. În plus, *tax* mediază activarea transcripțională a altor câteva gene celulare, perturbând astfel homeostazia celulară. Activarea diferitelor citokine de către *tax* este mediată de factorul transcripțional NF-kB (4). Totuşi, la pacienții infectați cu HTLV-1 prezentând *tax*, majoritatea celulelor CD4(+) sintetizatoare de IFN-gamma nu au exprimat *tax* (16). Gena *tax* a virusului HTLV-1 induce secreția de către macrofage a proteinei inflamatorii –1 alfa (MNP-1α) în culturile stimulate cu PHA (24).

Infecția cu HTLV-1 este endemică în unele regiuni ale lumii, la utilizatorii de droguri cu administrare i.v. şi partenerii sexuali ai acestora. Zonele menționate includ sudul Japoniei, sud-estul Asiei, insulele Caraibe, unele regiuni ale Americii de Sud, părți din Africa Centrală şi ale Orientului Mijlociu (nord-estul Iranului) şi Melaezia. Numărul total de persoane afectate de infecție este apreciat la 20-30 milioane. În Asia, HTLV-1 este evidențiat în concentrații mari doar la un trib de vânători-culegători din Filipine.

Studii referitoare la susceptibilitatea de sex demonstrează că, la femei, probabilitatea de a contracta infecția este de o sută de ori mai mare decât la bărbați. În zonele endemice, seropozitivitatea este grupată pe familii şi în special la femei, transmiterea producându-se de la bărbați la femei şi de la acestea la copii.

HTLV-1 a fost identificat drept agent etiologic primar a două entități morbide, **leucemia T a adultului (ATL)** şi **parapareza tropicală spastică/mielopatia asociată HTLV (TSP/HAM)**, o tulburarea neurologică lipsită de malignitate.

ATL a fost descrisă pentru prima dată în Japonia (1977), agentul fiind identificat ca HTLV-1 în 1980, iar după câțiva ani infecția cu HTLV-1 a fost corelată cu TSP/HAM. Semnele oricăreia dintre aceste boli pot fi întâlnite doar la un număr redus dintre persoanele infectate cu HTLV-1. În Japonia, de exemplu, seroprevalența infecției a fost de 1-2 milioane în 1994, fiind diagnosticate însă doar un număr de 700-800 de cazuri de ATL anual. Deoarece virusul se transmite în general perinatal, riscul vital cumulativ ATL este estimat la 2,5% (4), iar cel de TSP/HAM este de 1% la indivizii HTLV-1 seropozitivi.

Modurile principale de transmitere includ alăptarea, contactul sexual sau prin sânge infectat (transfuzii, ace refolosite fără sterilizare în consumul de droguri etc.). Mijloacele de control ale ATL şi TSP/HAM nefiind cunoscute, se pune un accent deosebit pe prevenirea infecției cu HTLV-1.

ATL produce proliferarea clonală a limfocitelor T CD4(+)CD8(-) care conțin provirusul HTLV-1 integrat. Vârsta medie la debutul bolii este de 60 de ani, deşi virusul este dobândit perinatal, sugerând astfel o latență de 40-60 de ani. Clinic, au fost identificate patru subtipuri majore (23): **acut, cronic, limfomatos** şi **latent**. Prognosticul este grav în forma acută, chiar cu regim intens de chemoterapie, cu o durată medie de supraviețuire de sub un an. În celelalte forme, durata de supraviețuire este mai lungă, ajungând până la câțiva ani.

HAM, denumită şi pareza tropicală spastică (TSP), este o boală cronică demielinizantă progresivă care afectează măduva spinării şi substanța albă din SNC, cauzând slăbiciune şi spasticitate, predominat la membrele inferioare.

Modificările anatomopatologice majore includ infiltrare inflamatoare perivasculară şi parenchimală cu degenerare, ducând la speculaţii referitoare la implicarea unor mecanisme imune în dezvoltarea HAM. Complicaţiile oculare sunt prezente atât în HAM cât şi în ATL.

La indivizii infectaţi cu HTLV-1 există un risc cumulativ pe parcursul vieţii de 1-4% pentru apariţia HAM sau ATL. Perioada tipică de latenţă pentru ATL este de 30-50 ani. Instalarea HAM poate fi rapidă, îndeosebi atunci când infecţia se produce prin transfuzie. Durata tipică de latenţă este de trei ani, dar poate ajunge până la 20-30 ani. HAM afectează mai ales femeile (până la un raport de 2:1), în timp ce ATL este uşor prevalentă la bărbaţi (23).

HTLV-2 a fost semnalat după 2 ani de la descoperirea HTLV-1. Virusul a fost la origine derivat din celulele splenice ale unui pacient cu o varietate de T-leucemie a celulelor "păroase", dar cercetări ulterioare au infirmat implicarea sa în etiologia bolii. Nici asocierile cu leucemia cu limfocite granulare mari, nici cea cu diferite afecţiuni neurologice, nu par a fi obligatorii. Nu s-au stabilit conexiuni foarte clare între acest virus şi entităţi morbide distincte, deşi se pare că uneori şi HTLV-2 poate induce TSP/HAM.

Cele două virusuri HTLV au secvenţa nucleotidică foarte asemănătoare. Numărul infecţiilor cu HTLV-2 este mult mai restrâns decât cel al infecţiilor cu HTLV-1, dar există grupuri etnice (amerindienii, melanezienii, pigmeii din Africa Centrală) la care prevalenţa HTLV-2 este crescută. Comparativ cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), virusul T-limfotrop uman posedă o stabilitate genetică extraordinară. Atât HTLV-1 cât şi HTLV-2 se întâlnesc mai frecvent la populaţiile vârstnice.

Infecţia cu HTLV-1 sau 2 este depistată prin utilizarea testului ELISA şi confirmată prin Western blot. Diferenţierea între cele două tipuri necesită aplicarea PCR sau ELISA, utilizând peptide sintetice specifice (23).

Nu se cunoaşte încă dacă există sau nu şi alte specii, din regnul animal, sensibile în mod natural la infecţia cu cele două virusuri.

Nu sunt cunoscute tratamente specifice şi nu există vaccinuri împotriva infecţiilor cu HTLV-1 sau HTLV-2. În ATL se poate încerca chemoterapia cu rezultate relativ bune dar cu risc de recidivă. IFN în combinaţie cu zidovudinul sau anticorpii monoclonali, utilizate la pacienţii refractari la chemoterapie, dau rezultate discutabile. În tratamentul HAM se utilizează corticosteroizii, ciclofosfamida şi ocazional IFN, care duc la ameliorări temporare.

Prevenţia este bazată pe măsuri generale, care includ verificarea donatorilor de sânge pentru prezenţa acestor virusuri şi evitarea reutilizării seringilor nesterile (4, 23).

23.4.2.2. **Virusul T limfotropic simian (STLV*)***

Retrovirusurile îndeaproape înrudite cu virusul limfotrop uman tip I, izolate de la unele specii de primate non-umane, au fost incluse în categoria **virusurilor simiene limfotrope de tip I (STLV-I)**. **Virusul leucemiei simiene T (STLV-I)** este 90-95% omolog cu virusul leucemiei umane T tip I (HTLV-I), agentul etiologic al **leucemiei/limfomului cu celule T** la adulţi, al **paraparezei tropicale spastice** şi al **mielopatiei asociate cu HTLV**.

Au fost descrise mai multe subtipuri de STLV, cunoscute ca fiind infecţioase pentru unele primate non-umane. Majoritatea trăsăturilor lor biologice (organizarea genetică, modul de transmitere, pătrunderea prin receptori şi capacitatea de a induce limfoame T în organismele gazdă), corespund celor ale virusurilor descrise la om (4). HTLV-I/STLV-I nu conţin oncogene recunoscute şi se integrează monoclonal în ADN-ul celulelor tumorale ale individului, dar randomizat.

Incidenţa infecţiei naturale este ridicată la numeroase specii de maimuţe sălbatice şi captive, incluzând babuini, maimuţe verzi africane, maimuţe *Patas*, diferite specii de *Rhesus* şi cimpanzei. STLV-I pare a nu fi patogen la primatele asiatice (27). Nu au fost depistate infecţii cu STLV-I la primatele din Lumea Nouă, deşi STLV-II a fost izolat de la maimuţele păianjen. Screeningul efectuat pentru stabilirea incidenţei anticorpilor faţă de STLV-I la zece specii de primate non-umane ale unui institut de

cercetări pentru primate, procentual determinate au fost de 12% la babuinii oliv, 12% la babuinii galbeni, 23% la maimuțele verzi africane şi 38% la maimuțele *Sykes*. Prezența anticorpilor nu s-a corelat cu semne clinice de boală (18). Îmbolnăvirea este corelată cu vârsta, atingând un maxim la animalele peste 16 ani şi este mai mare la femele decât la masculi. Transmiterea se produce prin contact sexual sau inoculare parenterală, cea neonatală fiind probabil neobişnuită. Nu s-a observat absența seroconversiei în infecția persistentă.

STLV-I infectează tipic limfocitele T CD4+ la *Rhesus* şi limfocitele T CD8+ la maimuțele africane, dar unele dintre liniile T infectate nu exprimă nici un marker. Deşi majoritatea animalelor infectate rămân infectate latent şi asimptomatic pe întreaga durată a vieții, STLV-I a fost asociat cu limfoame/leucemie la babuini, maimuțe verzi africane şi *Rhesus* prin seroepidemiologie sau tehnici de biologie moleculară.

Geneza tumorală a fost legată de gena *tax*, o genă virală non-structurală care activează gene celulare cum sunt receptorul IL-2 (IL-2Ra). Relația între activarea celulară şi tumorigeneză este puțin înțeleasă, convertind STLV-I într-un model important în studiul patogenzei bolilor HTLV-I asociate la om.

Prin aplicarea metodei PCR, folosind primeri specifici pentru regiunile *tax* şi *env* a virusului limfotrop uman, s-a demonstrat prezența virusului limfotrop simian la patru animale care au murit prezentând sindromul imunodeficienței dobândite şi au fost pozitive pentru virusul imunodeficienței simiene (SIV) (6).

Prezența genei *tax* la STLV I duce la transactivarea transcripției unor gene virale şi celulare, inclusiv cele ale unor citokine. Cercetări efectuate pe linii celulare transformate prin inocularea de STLV I au demonstrat diferențe statistic semnificative între nivelurile de citokine produse de către celulele infectate cu STLV-I şi o corelație între nivelurile de citokine şi producția de antigen gag p24 (12).

Bibliografie

1. Barna, I., Pârvu, Gh., Iuga, C. (1995), *Leucozele şi bolile imunosupresive SIDA/AIDS like la animale*, Ed. Ceres, Bucureşti
2. Birgel Jr., E.H., Salvatore, L.C.A., Neves, F.S., Mirandola, R.M.S., Souza, P.M. de, Birgel E.H. (2001), *Ciencia Rural*, 31(4)615
3. Buleca, J., Bires, J., Sutiakova, I., Buleca, J.Jr., Svicky, E., Pilipcinec, E., Bugarsky, A. (2001), *Folia veterinaria,* 45(4) 207
4. Burmeister, T. (2001), *Rev.Med.Virol.,* 11:369
5. Cantor, G.H., Pritchard, S.M., Dequiedt, F., Willems, L., Kettmann, R., Davis, W.C. (2001), *Journal of Virol.*, 75(4) 1689
6. Chikobava M., Shatzel H., Lowenstine L., Yakovleva L., Lapin, B. (1992), *Symp. Nonhum. Primate Models AIDS*, 50
7. Deren, W., Rulka, J. (2001), *Medycyna Weterynaryjna,* 57, (12), 899
8. Gutierrez, S.E., Dolcini, G.L., Arroyo, G.H., Rodriguez Dubra, C., Ferrer, J.F., Esteban, E.N. (2001), *Am. J. Vet. Res.,* 62(10), 1571
9. Johnson, R., Kaneene, J.B. (1992), *Vet. Bull.,* 62, 287
10. Kabeya, H., Fukuda, A., Ohashi, K., Sugimoto, C., Onuma, M. (2001), *Vet. Immunol. Immunopathol*., 81(1/2), 129
11. Klintevall, K., Berg, A., Svedlund, G., Ballagi-Pord, A., Bel, S. (1993), *Vet. Rec.,* 133
12. Lazo, A., Bailer, R.T. (1996), *J. Med. Primatol.,* 25(4),257
13. Llames, L., Goyache, J., Domenech, A., Montana, A.V., Suarez, G., Gomez-Lucia, E. (2001), *Virus Res.,* 79(1/2),47
14. Madej, J.A., Kliementowski, S., Kuzmak, J. (2001), *Polish J. of Vet. Sci.,* 4(4), 225
15. Meas, S., Usui, T., Ohashi, K., Sugimoto, C., Onuma, M. (2002), *Veterinary Microbiol.,* 84(3), 275
16. Mitre, E., Thompson, R.W., Carvalho, E.M., Nutman, T.B., Neva, F.A. (2003), *J. Infect. Dis.*,188(3), 428
17. Murphy F.A., Gibbs E.P., Horzinek K.M., Studdert M.J. (1999), *Veterinary Virology*, 3rd Edition, Academic Press, San Diego Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
18. Mwenda, J.M., Sichangi, M.W., Isahakia, M., van Rensburg, E.J., Langat, D.K. (1999), *Ann. Trop Med Parasitol.*, 93(3), 289
19. Paul, I. (1996), *Etiomorfopatologie veterinară*, vol.I, Ed. ALL, Bucureşti
20. Poiesz, B.J., Ruscetti, F.W., Gazdar, A.F. (1980), *Proc. Natl. Acad. Sci*., USA, 77(12), 7415
21. Radostis, O.M., Gay, C.C., Blood, D., Hinchcliff, K.W. (2000), *Veterinary Medicine*, W.B.Saunders Company LTD., 9th. Ed., London, New York, Philadelphia, San Francisco, St Louis, Sydeny
22. Rola, M., Kuzmak, J. (2002), *J. Virol. Meth.,* 99 (1/2), 33
23. Salas, C., Rich, J.D. (2002), *Human T-Cell Lymphotrophic Viruses*, www.emedicine.com/med/topic1038.htm
24. Sharma, V., May, C.C. (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* 262(2),429

25. Stec, J., Bicka, L., Kozaczynska, B., Kuzmak, J. (2001), *Bull. Vet. Inst. Pulawy,* 45(2),117
26. Topley, W.W.C., Wilson, G.S. (1995), *Principles of bacteriology, virology and immunity*, vol.4, B.C.Deker Inc., Philadelphia
27. Tsujimoto, H. (1985), *Int. J. Cancer.,* 35:377
28. Van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Manllofl, J. (1999), *Virus Taxonomy, Seventh Report of International Committee on Taxonomy of Viruses,* http://life.bio2.columbia.edu/report7.htm

23.5. INFECŢII PRODUSE DE EPSILONRETROVIRUSURI

Marina Spânu

Sarcomul dermic Walleye (SDW) şi **hiperplazia epidermică (HEW)** sunt două boli frecvente ale peştilor walleye (*Stizostedion vitreum*), din apele regiunilor nordice. SDW este o boală neoplazică cutanată, care se manifestă sub forma unor tumori benigne. HEW este o boală hiperplazică, manifestată prin apariţia unor îngroşări zonale ale epidermei. Cele două afecţiuni sunt observate la 10%-30% dintre peştii walleye, din apele canadiene şi din lacul Oneida (New York). Prevalenţa tumorilor variază între 27% la peştii adulţi din ape foarte populate şi 1% în ape mai puţin populate (6). Ambele boli au un caracter sezonier, tumorile şi zonele hiperplazice vizibile apărând toamna, crescând în dimensiuni pe parcursul iernii, regresând primăvara şi dispărând în perioada de vară. Sarcomul dermic a fost întâlnit mai frecvent decât hiperplazia epidermică. Nu au fost observate leziuni metastatice sau tumori invazive, în nici una dintre afecţiuni. Din punct de vedere histologic, sarcomul dermic este asociat cu un răspuns inflamator, de la moderat la grav, în timpul primăverii (1).

Patogeneza bolii a rămas neelucidată până în momentul identificării virusului sarcomului dermic (VSDW) şi a virusului hiperplaziei epidermice tip 1 şi 2 (VHEW1 şi VHEW2). Investigaţiile efectuate pentru stabilirea patogenezei sarcomului dermic au relevat că virusul infectant este prezent atât la peştii clinic sănătoşi cât şi la cei bolnavi, celulele implicate în transcripţia virală fiind de tipuri foarte variate (splină, creier, piele). Peştii la care au fost observate tumori erau purtători de virus transcripţional activ, în timp ce la peştii clinic sănătoşi, acest virus a fost depistat în stare de latenţă (4).

VSDW este implicat în etiologia sarcomului cutanat la peştii Walleye (6), la care, în celulele tumorale pot fi observate, prin microscopie electronică, particulele virale. Inocularea filtratelor acelulare la peşti tineri a dus la dezvoltarea tumorilor, acizii nucleici caracteristici activităţii virale fiind evidenţiaţi prin Southern şi Northern blot, în tumorile formate. Hibridizarea *in situ* a pus în evidenţă cantităţi crescute de acid nucleic viral în celulele tumorale. Replicarea virusului are loc la temperatura de +4°C.

Caracterizarea biochimică a virusului a relevat autoclivarea şi clivarea peptidelor de către proteaza SDW la un pH optim de 7,0, crescut faţă de cel la care sunt active alte proteaze retrovirale. Secvenţa de aminoacizi în regiunea Gag-Pro-Pol la virusurile SDW şi VHEW1 respectiv VHEW2 au relevat conservarea restului de glutamină P2 în toate punctele de clivare de la cele trei virusuri, situaţie fără precedent în cazul retrovirusurilor (2).

Prin RT-PCR (PCR-revers transcriptază) s-a reuşit amplificarea secvenţei *pol* a VHEW1 şi VHEW2 din ţesuturile lezionate. Prin Southern blot s-a reuşit identificarea ADN viral al VHEW1 şi VHEW2 în ţesutul hiperplaziat nu şi în ţesuturile sănătoase din jurul acestuia (3). Ca şi în cazul SDW, s-a realizat transmiterea experimentală la puiet prin inoculate acelulare, obţinute din zonele hiperplazice.

SDW, VHEW1 şi VHEW2 sunt retrovirusuri complexe mari, clasificate în familia *Retroviridae*, genul *Epsilonretrovirus* (5). În plus faţă de cele trei gene structurale *gag, pol* şi *env*, care sunt prezente la toate retrovirusurile, aceste virusuri prezintă trei poziţii suplimentare de decodare: *orfA*, *orfB* şi *orfC*.

Profilele transcripţionale ale celor trei virusuri par a fi similare. În leziunile în curs de dezvoltare au fost identificate niveluri diminuate ale transcriptelor *orfA*, în timp ce leziunile în regresie au abundat de transcripte genomice, *env*, *orfA*, şi *orfB*. Similitudinile dintre cele trei

virusuri sugerează că acestea utilizează strategii similare de replicare virală şi că induc proliferarea celulară prin mecanisme asemănătoare (3).

Bibliografie

1. Bowser, P.R., Wolfe, M.J., Forney, J.L., Wooster, G.A. (1988), *J. Wildl. Dis*., 24(2), 292
2. Fodor, S.K., Vogt, V.M. (2002), *J. Virol*., 76(9), 4341
3. LaPierre, L.A., Holzschu, D.L., Bowser, P.R., Casey, J.W. (1999), *J. Virol.*, 73(11), 9393
4. Poulet, F.M., Bowser, P.R., Casey, J.W. (1996), *Vet. Pathol*., 33(1), 66
5. Van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Manllofl, J., Mayo, M.A., McGeoch, D.J., Pringle, C.R., Wicken, R.B. (1999), *Virus Taxonomy, Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Virology Devision*, International Union of Microbiological Societies, int.http://life.bio2.columbia.edu/report7.htm
6. Zhang, Z., Du Tremblay, D., Lang, B.F., Martineau, D. (1996), *Virology*, 225(2), 406

23.6. BOLI PRODUSE DE LENTIVIRUSURI

Marina Spânu

23.6.1. ANEMIA INFECŢIOASĂ ECVINĂ

(Anemia Infectiosa Equorum – lat.*; Equine Infectious Anemia* – engl.*;*
Infektiöse Anämie der Einhufler – germ.*; Anemie Infectieuse du Cheval* – fr.*)*

Anemia infecţioasă ecvină (AIE) este o boală contagioasă a ecvinelor de toate vârstele, produsă de un lentivirus, cu evoluţie de lungă durată, precedată de episoade acute, rămânând uneori inaparentă pe toată durata vieţii animalului, cu sfârşit letal şi caracterizată anatomopatologic prin anemie, hemoragii, splenomegalie, glomerulonefrită.

Istoric

Prima descriere a bolii datează din anul 1843, etiologia virală fiind dovedită doar în 1904. Progresul în direcţia elucidării imunopatogenezei precum şi în caracterizarea virusului a fost mult întârziat, datorită dificultăţilor de propagare a virusului *in vitro*. Punctul de pornire a numeroase studii contemporane a fost legat de demonstrarea posibilităţii propagării tulpinilor sălbatice în culturi de leucocite ecvine (1967-1972) şi, mai apoi, de adaptarea lui la culturi de fibroblaste (1973-1981).

Răspândire şi importanţă economică

Boala a fost depistată pe toate continentele, cu excepţia Antarcticii. În Europa, prevalenţa sa este mai mare în regiunile nordice şi centrale. Cu toate că a fost diagnosticată în majoritatea statelor din SUA şi în Canada, este întâlnită mai frecvent în regiunile de coastă la Atlantic. Utilizarea testelor serologice a permis stabilirea prevalenţei în America, foarte diferită în funcţie de ţară, procentele variind între 1,5 în SUA şi 25 în Argentina. Boala se întâlneşte pe întregul mapamond, cu procente diferite de afectare a efectivelor de ecvine, dependent de gradul de răspândire a insectelor hematofage, care sunt vectorii bolii. În zonele endemice, îndeosebi în cele unde există ape stătătoare sau mlaştini, prevalenţa poate ajunge până la 70% sau chiar 100%. Factorii care influenţează prevalenţa sunt densitatea populaţiei ecvine, proporţia de animale purtătoare, precum şi prezenţa insectelor vectori (29).

Dificultăţile în diagnosticarea bolii, amplificate de prezenţa stării de purtător de lungă durată, cauzează restricţii în circulaţia animalelor şi pierderi economice prin interzicerea participării animalelor din zonele afectate la evenimente economice sau manifestări sportive.

Etiologie

Virusul anemiei infecţioase face parte din familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirinae*, genul *Lentivirus* (30), fiind patogen în mod natural doar pentru ecvide. La suine şi ovine, boala a fost reprodusă experimental. Virusul prezintă reactivitatea antigenică încrucişată cu virusurile imunodeficienţei umane şi feline, dar nu şi cu cele ale artritei-encefalitei sau maedi-visna (29).

Ca şi celelalte lentivirusuri, virusul AIE conţine, pe lânga polipeptidele virale specifice, câteva componente minore, de origine necunoscută. Antigenul major de grup este considerat gp26, care se conservă şi reprezintă fundamentul diagnosticului, dar au fost descrise

şi antigene glicoproteice de suprafaţă, supuse modificărilor, cum sunt gp90 şi gp45. Treizeci până la 45% din proteinele virionului sunt reprezentate de componentul major p26, 25% din masa virionului de o fosfoproteină (*pp15*), iar restul este reprezentat de o proteina bazică (*p11*), respectiv de o proteină acidă (*p9*). Bazat pe analiza secvenţei NH_2-terminale a lanţului de aminoacizi, regiunile din genom care codează aceste proteine au fost depistate în gena *gag* a clonei provirale AIE.

Glicoproteina majoră de suprafaţă (gp90) are greutatea de 90.000 Da, este codata de gena *env* şi induce anticorpi neutralizanţi, reacţionează specific cu serurile imune de tip şi este supusă alterărilor în distribuţia peptidelor triptice, concomitent cu variaţiile antigenice, sub forma mutaţiilor punctiforme la capătul 3' al genomului viral.

Glicoproteina gp45 este o altă componentă importantă a virionului purificat, eliberată prin tratamentul cu bromelaină, dar care nu este sensibilă la lactoperoxidarea catalizată de iod a virusului intact. Modificările pe care le suferă această glicoproteină pe parcursul variaţiei antigenice sunt similare celei ale gp90. Codarea gp45 se face la capătul carboxiterminal. Pe lângă cele două, pe suprafaţa virusului AIE a mai fost depistat un polipeptid glicozilat minor de 10 kDa, cu origine şi semnificaţie necunoscute (11).

Pe parcursul evoluţiei infecţiei, virusul suportă numeroase variaţii genomice, inclusiv deleţii ale principalului domeniu neutralizant al proteinei de înveliş SU-gp90 (31).

Lentivirusurile anemiei infecţioase există in vivo ca o populaţie de genotipuri înrudite, diferite, cunoscute drept cvasispecii. Analizele filogenetice sugerează că, în cadrul cvasispeciilor *rev*, există două subpopulaţii distincte, care coexistă pe parcursul infecţiei. Una dintre ele a acumulat modificări într-o manieră liniară, funcţie de timp, iar cealaltă a evoluat radial, dintr-o variantă comună. În timp, cele două subpopulaţii domină ciclic, în concordanţă cu modificările clinice, sugerând că cele două grupe diferă prin avantajul selectiv. Clonele himere provirale conţinând genotipurile *rev* reprezentative pentru fiecare populaţie difera că rata şi nivel global al replicării *in vitro* (6). Menţinerea semnalelor esenţiale ARN este absolut necesară pentru modificările ribozomale şi replicarea virusului AIE, în timp ce alterări la nivelul aminoacizilor translataţi de ARNm pot fi tolerate pe parcursul replicării. Mutaţiile provirale care reduc eficienţa modificărilor ribozomale cu până la 50% continua să susţină replicarea virală, în timp ce variaţii mai mari duc la defecte de replicare (12). Gena *LTR*, cea de-a două variabila a virusului AIE, prezintă o conservabilitate remarcabilă, chiar pe parcursul unei infecţii persistente de lungă durată, iar variaţiile observate la această genă sunt asociate mai degrabă cu adaptarea la replicarea în culturi celulare, decât cu replicarea *in vivo* în celulele ţintă naturale (30).

Virusul are o rezistenţă relativ crescută la condiţiile de mediu; rezistă la fierbere timp de 15 minute, sau la dezinfectante, dar este distrus de lumina solară. La temperatura camerei, poate persista chiar luni de zile, îndeosebi dacă este înglobat în urină, fecale, sânge uscat sau ser.

Caractere epidemiologice

Sunt receptive la virusul AIE toate ecvinele, indiferent de rasă, sex sau vârstă (caii, măgarii, catârii). În mod obişnuit, mânjii sunt mai puţin expuşi atacului cu insecte (29) şi astfel mai puţin expuşi infecţiei. Este posibilă persistenţa anticorpilor maternali, care protejează animalele provenite din mame infectate. Indivizii slăbiţi, parazitaţi sau debili sunt mai receptivi. Se pare că rasa de cai Criollo din Argentina este mai rezistentă sau mai puţin afectată de boală. Animalele la care virusul persistă perioade lungi de timp dar sunt clinic sănătoase, sunt rezistente la reinfecţie.

Sursa principală de infecţie este reprezentată de animalele bolnave, îndeosebi de cele infectate persistent, fără semne clinice de boală, la care virusul poate fi prezent chiar timp de 18 ani. Contactul direct, dar de scurtă durată, este ineficient în transmiterea bolii, pe când prezenţa continuă a animalului bolnav într-un efectiv sănătos duce la transmiterea infecţiei.

Procentul de morbiditate este variabil, dependent de tulpina de virus şi mărimea inoculului, care condiţionează şi evoluţia ulterioară, în direcţia sfârşitului letal sau a evoluţiei subclinice.

Transmiterea este realizată în principal prin

intermediul insectelor hematofage (*Tabanus spp*., *Stomoxys spp*., *Chrysops spp*., posibil *Culicoides spp*.), fiind astfel imprimat bolii un caracter sezonier, cu un număr mai mare de cazuri nou apărute în perioada de vară. Insectele vectori au activitate maximă în sezoanele calde şi umede, pe păşuni nu foarte extinse, apropiate de pădure şi care nu sunt prevăzute cu adăposturi pentru animale (29).

Nu a fost exclusă transmiterea prin larvele migratoare ale strongililor, virusul fiind izolat din acestea, dar niciodată din ouăle parazitului.

Utilizarea echipamentelor sau instrumentarului medical nesterilizate sau neindividualizate poate duce la apariţia unor episoade grave. O altă cale de propagare a infecţiei este cea intrauterină, când se poate produce avort. Dacă mânzul este fătat la termen, moartea se produce în maximum două luni post partum. Nu sunt excluse nici transmiterea prin colostru şi lapte, salivă, urină sau material seminal ca şi prin preparate biologice de origine ecvină, care pot conţine virusul AIE în caz de prelucrare necorespunzătoare (31).

Alte porţi de intrare pot fi reprezentate de mucoasa bucală sau nazală intacte, rănile sau chiar pielea intactă, cu importanţă minoră în condiţii de teren.

Patogeneză

Boala este declanşată prin infectarea iniţială a macrofagelor şi apoi a limfocitelor, la care virusul induce modificări degenerative sau proliferative. Viremia persistentă este asociată acestor celule. Sunt astfel afectate organele intens populate de aceste tipuri de celule: ficatul, splina, limfonodurile, plămânii şi rinichii. Monocitele circulante nu sunt afectate.

Anticorpii anti-gp26 sunt detectabili prin testul Coggins după 45 de zile postinfectant, în timp ce anticorpii anti-gp45 şi gp90 apar după 60 zile. Anticorpii depistaţi sunt anticorpi precipitanţi, neutralizanţi şi fixatori de complement.

Rolul anticorpilor neutralizanţi în persistenţa bolii este mai bine clarificat. Variaţia antigenică a epitopilor neutralizanţi pe suprafaţa virionului determină apariţia populaţiilor antigenic distincte de virus la caii infectaţi persistent şi replicarea acestor variante. Fenomenul se produce anterior sintezei de anticorpi neutralizanţi specifici noului tip, ceea ce provoacă reapariţia bolii în forma acută. Capacitatea unor animale de a depăşi episodul acut este probabil datorată eficienţei răspunsului imun faţă de determinanţii antigeni comuni tuturor tipurilor de virus. Controlul viremiei de către anticorpii neutralizanţi nu este asociat cu eliminarea celulelor infectate latent, ele persistând un timp nedefinit şi reprezentând o sursa potenţiala a recrudescenţei bolii (11).

Concentraţia crescândă de virus duce la apariţia semnelor clinice, cantităţi moderate fiind persitente în circulaţie pe tot parcursul vieţii animalului. Majoritatea acestui virus este prezent în circulaţie sub forma complexelor imune (gp45 sau gp90 şi anticorpii corespunzători). Complexele sunt fagocitate de celulele sistemului reticuloendotelial, inclusiv macrofagele tisulare şi participă la inducerea sindromului febril, a trombocitopeniei, anemiei şi glomerulonefritei caracteristice (8).

Mecanismele inducerii anemiei nu sunt pe deplin clarificate, fiind emise ipoteze referitoare la *hemoliza intravasculară* în urma activării complementului de către complexul hematie-anticorp antihematie, *supresia genezei* lor medulare sau *creşterea ratei eliminării* din circulaţie. Durata de viaţă a hematiilor la animalele infectate cu virus AIE este de aproximativ 37 zile, comparativ cu 130 la animalele sănătoase.

Complexele imune formate pe parcursul bolii se depun în pereţii vasculari şi în glomerulii renali, ducând la vasculite şi glomerulonefrite autoimune. Leziunile hemoragice pot reprezenta o consecinţă a trombocitopeniei.

În comparaţie cu animalele seronegative, la caii purtători inaparenţi seropozitivi nu au existat diferenţe semnificative în privinţa activităţii revers transcriptazei serice, a hematocritului sau a numărului de trombocite. În schimb, la aceştia din urmă au fost crescute concentraţiile de globuline serice şi au scăzut albumina serică şi raportul albumină/globulină. Imunoglobulinele serice totale şi concentraţiile IgM au fost crescute. De asemenea, procentele de limfocite CD5(+) şi CD4(+) au scăzut semnificativ. Modificările proteinelor serice şi cele ale sub-populaţiilor limfocitare la purtătorii inaparenţi infectaţi cu virus al AIE sunt concordante cu

activarea imună sau inflamaţia cronică, care pot fi, ambele, rezultatul activării policlonale, virus induse, a limfocitelor B (31).

Trombocitopenia este frecventă la animalele infectate cu virusul AIE, având o patogeneză multifactorială, similară celei observate la om în infecţia cu virus HIV. Efectul supresiv al virusului AIE asupra megakariocitelor, prin TNF alfa şi beta (29) este important în acest context.

În cazul episodului acut iniţial al infecţiei cu virus AIE, a fost demonstrată *in vitro* existenţa citotoxicităţii mediate celular, anticorp dependentă, împotriva limfoblaştilor autologi infectaţi viral. Activitatea citotoxică a fost absentă sau foarte slabă în infecţiile cronice. Reactivitatea limfocitelor din sângele periferic faţă de proteina A şi celulele allogene *in vitro* a fost semnificativ supresată în prezenţa serului recoltat de la animale cu boală acută, în timp ce reactivitatea la fitohemaglutinină se menţine la nivel normal. Toate aceste date subliniază implicarea mecanismelor celulare în eliminarea celulelor infectate cu virus AIE (19).

Cu toate că virusul AIE prezintă tropism pentru celulele din seria monocitară-macrofagică, din cauza vieţii scurte a acestor celule, pentru cultivarea virusului se preferă celulele dermice sau renale. Adaptarea extensivă la aceste tipuri celulare duce însă la considerabila diminuare a virulenţei virale. Studiile *in vivo* au indicat că izolatele adaptate la celulele dermice s-au replicat la caii infectaţi experimental, fără a produce semne clinice de boală, devenind avirulente (9).

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie a bolii este de 7-21 zile. În cazul infecţiei primare, caii prezintă sindrom febril pronunţat, slăbiciune, anemie gravă, icter, fecale coafate cu sânge, tahipnee şi hemoragii pe mucoase. Febra este intermitentă, temperatura putând atinge 41ºC-42ºC, cu creşteri şi scăderi rapide, uneori chiar cu 1°C într-o oră. Mucoasele sunt în acest stadiu congestionate şi edemaţiate, cu peteşii prezente îndeosebi pe mucoasa conjunctivală şi sublingual. În caz de efort, chiar moderat, frecvenţa cardiacă creşte foarte mult. Cu toate că aparatul respirator este slab afectat, până în stadiile terminale, poate apare un jetaj serosanguinolent. Exploraţia transrectală permite sesizarea creşterii pronunţate în volum a splinei. Iepele gestante pot avorta. Unul dintre semnele clinice dominante ale bolii poate fi ataxia.

Până la 80% din cazurile acute se termină prin moartea animalului în 10-14 zile, restul se pot remite în decurs de 3 zile până la 3 săptămâni; în cazul în care boala trece în formă subacută, persistă subfebrilitatea. Remisiunea animalului în urma formei acute sau subacute duce la persistenţa infecţiei pe întreg parcursul vieţii. Boala poate reveni sub o formă recurentă sau cronică, cu semne moderate, cu febră episodică sau persistentă, cahexie, anemie şi edeme declive, moartea producându-se în cazul unui asemenea episod (29). Repetitivitatea episoadelor recurente este de 2-3 săptămâni, până la un an de la infecţie, după care obişnuit dispar.

În stările cronice, tabloul clinic este caracterizat de febră, emaciere progresivă, slăbiciune, insuficienţă cardiacă însoţită de edeme declive şi paliditatea mucoaselor, un semn tardiv al bolii. Animalele mor aproximativ în decurs de un an de la debut, iar supravieţuitorii rămân purtători asimptomatici.

Modificările paraclinice asociate cu AIE sunt: trombocitopenia moderată până la gravă, anemia severă normocitară, normocromă, oligocitemică, cu hematocrit până la 14-20%, leucopenie (până la 2000 celule/mm^3) cu neutropenie şi limfopenie, hipergammaglobulinemie şi activitatea crescută a enzimelor biliare, prezenţa siderocitelor, considerate specifice AIE (7). Un singur examen hematologic este insuficient pentru diagnostic, fiind necesară efectuarea unor exemene repetate, concordante cu ascensiunile termice, deoarece între episoadele febrile, parametri hematologici pot reveni la normal.

Tabloul morfopatologic

În formele acute, modificările constau în prezenţa edemelor în ţesutul subcutanat, icter, echimoze şi peteşii, hemoragii subseroase. Ficatul, splina şi limfonodurile sunt mult mărite în volum. Măduva osoasă este de culoare roşie (măduva fetală), uneori cu zone de infarctizare (32).

În formele cronice, frapează paliditatea mucoaselor, uneori singura modificare macroscopică. Microscopic, se evidenţiază depozite extravasculare de eritrocite şi hemosiderină în organele majore, infiltrate

celulare perivasculare şi prezenţa de fagocite mononucleare pe arii extinse, prezenţa de necroze în cord, ficat şi rinichi, glomerulonefrită autoimună (14, 29, 32).

Modificările neuropatologice constau în ependimita granulomatoasă nesupurată, meningită şi encefalomielită, respectiv infiltraţii plasmocitare-limfocitare în creier şi măduva spinării. Semnele neurale coincid cu evoluţia acută (26).

Infiltratele limfocitare şi monocitare sau macrofagice în zonele interstiţiale din ficat sunt rezultatul răspunsului specific faţă de antigenul viral.

Diagnostic

Diagnosticul clinic este confirmat prin testul de dublă imunodifuzie Coggins (ID), prin care sunt depistaţi anticorpii anti gp26. Rezultatele pot varia în funcţie de situaţia serologică a animalului. Caii recent infectaţi pot da rezultate negative, în timp ce mânjii care sunt alăptaţi de mamele infectate pot reacţiona pozitiv temporar. Evaluarea comparativă a testului ELISA şi a testului Coggins, a demonstrat sensibilitatea superioară a primului, rezultatele pozitive la ID fiind obţinute cu o lună mai târziu decât la testul ELISA (15). Testul ELISA competitiv (CELISA) poate depista concentraţii mai mici de anticorpi, putând fi utilizat pentru clarificarea probelor suspectate fals negative sau incerte (29). Rata reacţiilor fals pozitive prin CELISA este însă mai mare, de aceea testele trebuie executate în paralel. Statusul de pozitiv prin ID este considerat infectat şi infectant.

Reaţiile fals negative pot fi rezultatul testării prea timpurii sau a reactivităţii modificate a animalului, care, fie că nu produce anticorpi anti *gp26* sau îi produce dar tardiv (după mai mult de 45 de zile postinfectant).

Reacţiile fals pozitive pot apare la mânjii care s-au născut din mame infectate, în urma transferului transcolostral de anticorpi anti gp26, depistabili timp de 6 luni post-partum.

Testul Western blott, deşi mai costisitor şi complicat, reprezintă un instrument valoros de lucru pentru depistarea anticorpilor anti gp45 sau gp90.

Testul de imunofluorescenţă indirectă a fost folosit pentru evidenţierea virusului în ţesuturi. Unii cercetători recomandă contra-imunelectroforeza, ca fiind un test mai rapid şi mai sensibil decât testul Coggins (11).

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut faţă de *hemosporidioze, arterita virală ecvină, leptospiroză, ehrlichioza ecvină, alte boli parazitare, trombocitopenia idiopatică*, în cazul formelor acute de boală, şi faţă de *abcese metastatice (gurmoase sau de altă natură), neoplasme, boli cronice inflamatorii*, în formele cronice de boala.

Tratamentul specific este inexistent. Tratamentul de susţinere al animalului, incluzând transfuziile sanguine, poate duce la refacerea clinică, dar complică situaţia epidemiologică a efectivului.

Profilaxie şi combatere

Evaluarea eficienţei unor vaccinuri inactivate conţinând virus integral sau vaccinuri subunitare din învelişul viral, a iniţiat un spectru larg de activitate, cu rezultate mergând de la protecţia specifică faţă de tipul de virus, până la agravarea replicării virale şi inducerea bolii la animalele imunizate experimental. Începând cu anul 1983, în China s-a raportat utilizarea cu succes a unui vaccin obţinut local.

Proteinele membranare ale virusului AIE, tulpina vaccinală şi tulpina sălbatică, au fost transpuse într-un sistem celular eucariot de exprimare, prezentând imunogenitate puternică şi inducând la animale sinteza de anticorpi specifici, inclusiv anticorpi neutralizanţi faţă de virusul AIE (13).

Studii recente demonstrează că gena S2 a virusului AIE furnizează un situs optim pentru modificare în scopul obţinerii unui echilibru între suprimarea virulenţei şi potenţialul de replicare, suficient pentru a stimula organismul gazdă să producă imunitate potvaccinală (23).

Deocamdată, baza profilaxiei AIE o constituie tot măsurile generale, prin care se urmăreşte protejarea efectivelor libere de AIE, prin evitarea contactului cu animale infectate. Acest lucru este posibil numai pe baza cunoaşterii statusului imunologic al ecvinelor din toate efectivele din ţară, testate serologic prin ID (testul Coggins) sau ELISA, după o strategie reglementată de Administraţia Centrală Sanitară

Veterinară. Aceasta prevede supravegherea serologică a tuturor solipedelor în vârstă de peste 6 luni, după un algoritm care depinde de vârsta, structura şi destinaţia animalelor.

Ecvidele reacţionate serologic pozitiv se dangalizează cu litera A pe partea stângă a crupei şi se trimit, în termen de 10 zile, pentru tăiere, la sala sanitară. Examenul serologic nu se repetă.

Localităţile în care s-au înregistrat cazuri de AIE se declară contaminate şi se supun măsurilor de carantină şi combatere. Se interzice circulaţia ecvideelor din astfel de localităţi, ca şi din judeţele contaminate, spre localităţile şi judeţele indemne. Şi circulaţia în sens invers (animale sănătoase spre localităţi contaminate) este supusă unor restricţionări, cu referire specială la animalele de reproducţie, pentru sport etc.

În conformitate cu Codul zoo-sanitar internaţional, pentru prevenirea difuzării AIE pe scară interstatală, pentru ecvinele importate se impune prezentarea unui certificat care să ateste:

- că în ultimele 48 ore nu au fost sesizate semne clinice de AIE printre aceste animale;
- că au fost testate serologic în urmă cu 30 zile, cu rezultat negativ.

Prevalenţa bolii în zonele endemice poate fi controlată prin aplicarea de insecticide şi prin respectarea unei igiene riguroase atunci când se efectuează intervenţii sângeroase la animale. Sterilizarea instrumentarului, atunci când acesta nu este de unică folosinţă, necesită autoclavare timp de 25 minute sau imersare în dezinfectante active, puţin corozive, timp de cel puţin 10 minute. Dezinfecţia persoanelor se realizează prin utilizarea alcoolului etilic, hipocloritului sau a compuşilor de iod. Acolo unde îndepartarea materiilor organice nu este posibilă, se recurge la combinaţii între clorhexidină sau compuşi fenolici şi detergenţi.

Se impune controlul riguros al circulaţiei animalelor susceptibile, cu efectuarea testelor serologice înainte de introducerea sau reintroducerea animalelor în efective.

23.6.2. **BOALA MAEDI-VISNA**

Maedi-visna (MV) reprezintă o boală sistemică a ovinelor, cauzată de un lentivirus ovin şi caracterizată prin inflamaţia cronică a pulmonilor, glandei mamare, articulaţiilor şi sistemului nervos central.

Istoric

Boala a apărut pentru prima dată în 1939, în Islanda, în urma unor importuri de ovine Karakul din Germania, fiind definit pe baza caracteristicilor ei conceptul de "infecţie lenta". Denumirea bolii provine din cuvintele islandeze, **maedi (dispnee)** şi **visna (slabire**).

Răspândire şi importanţă economică

Forma visna, a cărei simptomatologie este predominant nervoasă, a fost descrisă în vestul Islandei şi doar câteva cazuri în Olanda, în timp ce forma maedi a apărut în câteva ţări europene, cum sunt Olanda şi Franţa. Africa de Sud, Statele Unite, Australia şi Noua Zeelandă sunt indemne.

Gravitatea maximă a epidemiei de maedi-visna a fost observată în anii '40, când această boală a provocat pierderi foarte importante. Efective izolate, care s-au dovedit a fi contaminate în regiunile vestice ale Islandei, au fost sacrificate integral. După ce iniţial boala a decimat 105.000 ovine, alte 650.000 au fost sacrificate până în 1965, când boala a fost considerata eradicată în Islanda. Această campanie de eradicare a fost efectuată în absenţa unor teste serlogice pentru controlul sănătăţii efectivelor (14).

Etiologie

Cercetări recente au demonstrat că maedi şi visna sunt produse de acelaşi virus sau cel mult de două lentivirusuri, foarte îndeaproape înrudite.

Analizele de sedimentare şi electroforetice ale acidului nucleic extras din virusul maedi-visna (VMV) indică, similar altor lentivirusuri purificate, prezenţa unui ARN poliadenilat, format din două catene simplu helix, de aproximativ 8 kilobaze şi a primerul ARNt pentru RT. Cu ajutorul serurilor precipitante au fost detectate şapte polipeptide majore, cu greutăţi moleculare variind între 45 şi 135 kDa, dintre care polipeptidul glicozilat gp135 este cea mai importantă glicoproteină de suprafaţă, codată de gena *env*. Această glicoproteină induce anticorpi

neutralizanți, variațiile ei antigenice fiind corelate cu mutații punctiforme la nivelul capătului 3' al ARN genomic (11). Gp 135 derivă dintr-un precursor neglicozilat, cu greutate de 90-100 kDa, prin clivare. Nu se cunoaşte prea bine originea celorlalte proteine, de 92, 70 respectiv 40 kDa, fiind puțin probabil ca acestea să fie rezultatul clivării gp135 sau a unor alterări în procesul de glicozilare a acesteia, ele nereacționând cu anticorpii monospecifici anti-gp135.

Pe lângă glicoproteine, izolatele lentivirale ovine şi caprine conțin trei peptide neglicozilate, cu greutate moleculara mică şi neuniform distribuită în cazul diverselor izolate. Prototipul viral maedi-visna conține astfel de polipeptide cu greutate de 28, 17 si 15 kD, care reprezintă de fapt nucleoidul viral şi care derivă dintr-un precursor comun de 45-55 kD, codat de gena *gag* (11).

Genomul (VMV) include trei gene: *gag*, care codifică antigenele specifice de grup; *pol*, care codifică revers-transcriptaza, integraza, ARN-aza H, proteaza şi dUTP-aza respectiv *env*, gena care codifică glicoproteinele de suprafață, responsabile de legarea de receptor şi pătrunderea virusului în celula gazdă. În plus, similar altor lentivirusuri, genomul conține gene pentru proteinele reglatoare, cum sunt *vif*, *rev* şi *tat*. Regiunile genomului care codează sunt flancate de secvențe terminale repetitive (LTR), cu rol crucial în replicarea genomului viral şi care furnizează situsuri de legare pentru factorii de transcripție celulară (33).

VMV este în mod natural patogen pentru ovine, cu tropism pentru macrofage, infectarea celulelor dendritice nefiind demonstrată, în principal pentru că cele două tipuri celulare sunt dificil de diferențiat. În condițiile izolării şi tipizării, celulele dendritice purificate de la ovine inoculate experimental, s-au dovedit nu numai a fi purtătoare de virus infectant ci a fi ele însele celule gazdă pentru virus (32).

Analiza schemei de variație secvențială la virusul maedi-visna, în cazul animalelor infectate persistent, vizează studiul regiunii *87 bp* variabile în gena *env* a unor variante antigenice, în comparație cu virusul original, demonstrând că 90% din variantele antigenice suferă mutații în această regiune, interesând 24 de mutații punctuale şi o deleție a *3bp*. Mai mult chiar, 96% din mutațiile punctuale nu au fost concordante. În acelaşi timp, prin comparație, la izolatele de virus original luate în studiu s-a observat o singură mutație punctuală (20).

La toate oile infectate s-a observat, după 2-5 luni postinfectant, apariția unor anticorpi neutralizanți, specifici tipului de virus, ulterior constându-se prezența unor anticorpi cu spectru mai larg de reactivitate, prezenți până la 4 ani postinfectant. Toate variantele antigenice observate au fost neutralizate de anticorpii cu spectru larg de specificitate, cu toate că diferitele variante antigenice au fost izolate când în circulație erau prezenți doar anticorpii cu specificitate pentru tip, adică anterior apariției anticorpilor cu spectru larg. O situație similară se sesizează în cazul utilizării antigenelor clonate molecular, ceea ce demonstrează prezența selecției pentru mutante care scapă neutralizării (4).

Recombinările frecvente care apar pe parcursul replicării la toate retrovirusurile duc la creşterea variației genetice în populația retrovirală. Învelişul virusului MV are o variabilitate crescută a genei de înveliş, fiind dovedită prezența a numeroase recombinări care au dus la variante antigenice numeroase (5). Toate acestea induc la rândul lor modificări ale structurii antigenice, cu consecințe referitoare la eludarea răspunsului imun.

Toate virusurile protoptip maedi-visna prezintă o deleție de şase nucleotide în gena *gag*, care, la rândul ei, determină o deleție de două reziduuri în zona centrală a proteinei capsidale. O asemenea modificare poate fi utilă pentru identificarea virusului.

Distribuția receptorilor VMV, studiată prin teste de co-cultivare pentru fuziunea virală şi PCR pentru detectarea formării produselor specifice revers-transcriptazei virale, după pătrunderea virusului în celule, a demonstrat prezența acestora la nivelul celulelor provenite de la om, maimuță, şoarece, pui de găina, prepelița, hamster şi ovine. Astfel, distribuția receptorilor pentru VMV este mai asemănătoare celei observate la retrovirusurile de tip amfotropic C decât celei de la alte lentivirusuri. Receptorul s-a dovedit a fi sensibil la proteoliza cu papaină, dar rezistent la tripsină. Studiile de biologie

moleculară plasează acest receptor pe genele 2 sau 4 ale genomului murin, permiţând astfel excluderea unor candidaţi, cum ar fi CMH-II sau CXCR4, propuşi anterior ca receptori (25).

Prototipul islandez (original) de virus maedi-visna este citolitic *in vitro*, in timp ce alte izolate din teren duc la infecţii persistente, în care nivelele de virus sunt fie nedetectabile fie foarte reduse, comparativ cu prototipul citolitic. Asocierea capacităţii citolitice cu producţia intensă de virus a fost considerată de unii autori drept o adaptare la condiţiile de cultivare (11).

Caractere epidemiologice

Sunt receptive ovinele adulte, în vârstă de peste 3 ani, fiind sugerată importanţa predispoziţiei genetice la infecţia cu lentivirus. Structura genetică a rasei determină şi exprimarea clinică a bolii în urma infecţiei cu VMV, sau doar prezenţa seroconversiei.

Virusul maedi-visna este prezent în sange, materialul seminal, secreţiile bronhiale, lacrimi, salivă şi lapte.

Căile majore de transmitere nu sunt colostrul, respectiv laptele, cu toate că şi acestea sunt importante, ci jetajul bogat în celule, în caz de stres respirator, răspândirea virusului fiind asigurată în principal prin aerosoli şi facilitată de cazarea animalelor în adăposturi închise, în grupuri.

În mod obişnuit, transmiterea se face direct, cu toate că este posibilă implicarea surselor secundare cum sunt apa sau aşternutul contaminat cu urină sau fecale. Insectele hematofage sau instrumentarul medical nesterilizat sunt incriminate în transmiterea bolii de la animale viremice (31). Rolul mediului şi al măsurilor profilactice împotriva parazitozelor sunt importante, deoarece chiar oile din rase foarte sensibile pot supravieţui infecţiei în condiţii de întreţinere optime, virusul fiind distrus şi boala finalizându-se prin vindecare naturală (43).

Purtătorii asimptomatici transmit rareori boala, cu excepţia căii transuterine, de la mamă la făt, destul de neobişnuită.

Patogeneză

Virusul maedi-visna este un lentivirus ovin non-oncogen cu tropism pentru pulmon, glanda mamară, sistemul nervos central şi articulaţii. În organele ţintă virusul se replică în macrofagele mature, inducând leziuni inflamatoare cu progresie lentă, conţinând limfocite B şi T.

Celulele din linia monocitară-macrofagică reprezintă ţinta majoră a virusului *in vivo*; alte tipuri celulare pot fi de asemenea infectate în mod experimental după cum dovedesc studiile efectuate pe animale sau culturi celulare. Dintre aceste tipuri celulare pot fi menţionate pneumocitele de tip I şi II, macrofagele interstiţiale şi alveolare, celulele endoteliale şi celulele asemănătoare fibroblastelor. Virusul poate fi prezent în urma infecţiei experimentale şi în celulele epiteliale, macrofagele, celulele endoteliale şi celulele asemănătoare fibroblastelor din glanda mamară (10).

Evaluarea comparativă a importanţei CD4 şi respectiv a chemokinei CXCR4, ca principali receptori pentru lentivirusuri, a demonstrat că în cazul lentivirusurilor HIV/FIV aceastea reprezintă principalul situs de legare, în timp ce pentru VMV, nici CD4 nici receptorii chemokine alpha/beta nu sunt un factor eliminator, linia celulară osteosarcomatoasă, lipsită de aceste elemente, fiind susceptibilă la infecţia cu VMV. Cu toate acestea, prezenţa celor doi receptori a facilitat foarte mult fuziunea celulară indusă de VMV (formarea de sinciţii) pentru unele tulpini independente. Formarea sinciţiilor este rezultatul interacţiunii virus-receptor şi poate fi inhibată de către liganzii pentru receptori. Cu toate acestea, liganzii pentru cei doi receptori (SDF pentru chemokina CXCR4 sau *gp120* recombinant pentru CD4) nu au reuşit să inhibe specific sinciţializarea accentuată indusă de VMV, dar au redus semnificativ fuziunea indusă de HIV-1. Aceste date sugerează că în patogeneza infecţiei cu VMV, CD4 şi CXCR4 pot reprezenta componente auxiliare optionale ale receptorului VMV (sau a complexului receptor) care facilitează evenimentele de fuziune membranară mediate de MVV, o condiţie importantă a pătrunderii virusului în celulă (21).

Cu toate că animalele infectate răspund imunologic la agresiunea virală, nici interferonul produs faţă de care virusul prezintă rezistenţă, nici anticorpii neutralizanţi şi nici celulele activate, nu reuşesc să elimine celulele infectate sau virusul din organism. Supresia răspunsului imun prelungeşte cursul bolii, dovedind

intervenţia mecanismelor imunopatologice în agravarea tabloului lezional, atât la nivel pulmonar cât şi al SNC.

Sinteza de interferon gamma, eliberat de către macrofage în prezenţa VMV poate contribui la răspunsul limfoproliferativ, prin acţiunea pe care o are asupra exprimării antigenului I a în cazul macrofagelor, care facilitează procesarea şi prezentarea antigenului viral (11).

Virusul prototip (islandez) induce sinteza de anticorpi, numai faţă de câţiva epitopi în fazele iniţiale ale infecţiei şi mult mai numeroşi ulterior. Variaţiile antigenice apar *in vitro* sub presiunea anticorpilor şi conţin modificări în structura primară şi secundară a gp135 şi mutaţii la nivelul genei *env*. Aceste variaţii antigenice au fost considerate inductori ai persistenţei şi patogenezei infecţiei. Alte observaţii infirmă această ipoteză, pe baza obligativităţii prezenţei variantei parentale de virus pentru inducerea persistenţei infecţiei (11).

Tablou clinic

Perioada de incubaţie este de peste 2 ani, fiind citate chiar perioade de 8 (maedi) sau 9 (visna) ani iar instalarea semnelor clinice este insidioasă, lentă. Evoluţia bolii poate dura de la 6 luni la ani de zile, uneori sfârşitul letal fiind consecinţa unei alte boli intercurente.

În forma maedi, animalele prezintă pierdere progresivă în greutate, respiraţie dificilă, accentuată la efort, mergând până la dispnee, cu nările dilatate, uneori mişcări ritmice ale capului care însoţesc ritmul respirator, secreţie nazală discretă şi tuse. Pe măsură ce boala progresează, animalele preferă decubitul. Oile gestante pot avorta. Evoluţia bolii poate fi atenuată cu un regim corespunzător de îngrijire sau, din contră, agravată de condiţiile stresante, de macro- sau microclimat, efort, furajarea deficitară. Sfârşitul letal este datorat obişnuit suprainfecţiilor cu *Pasteurella spp*. (31). Durata acestei boli este de 3 până la 8 luni.

În forma visna, simptomatologia debutează cu sprijin ineficient pe membrele posterioare, rămânerea animalelor în urma turmei, pierdere progresivă în greutate, tremurături ale muşchilor faciali şi buzelor. Pareza poate duce în timp la paraplegie. Oile rămân atente, nu se înregistrează reacţie febrilă şi apetitul este conservat. Durata clinică este de ani de zile, cu perioade de remisiune.

Una dintre trăsăturile clinice ale bolii, observata la rasa Friză, poate fi schimbarea frecventă a comportamentului. Uneori animalele prezintă somnolenţă, urmând ca după scurt timp să fie alerte şi să consume furaje. Animalele pierd din greutate şi prezintă ataxie gravă, generalizată. Pe baza simptomelor neurologice şi a pierderii cronice în greutate se poate stabili un diagnostic prezumptiv de maedi–visna, care necesită ulterior confirmare prin teste de laborator.

Mastita, caracterizată de indurarea glandei datorita leziunii interstiţiale, reprezintă probabil una dintre cauzele predominante ale pierderilor economice în Olanda.

Tabloul morfopatologic

În visna, cu excepţia atrofiei musculare neurogene nu se întâlnesc alte leziuni macroscopice. Leziunile microscopice sunt limitate la SNC (leucoencefalomielita demielinizantă), cu prezenţa ocazională de leziuni minime în pulmon. În SNC se mai observă infiltrate mononucleare, majoritar limfocite, rare plasmocite si macrofage în meninge şi spaţiile subependimare. Sunt prezente manşoanele perivasculare, necroze neuronale, malacie şi demielinizare zonală a sistemului nervos (31). Gravitatea encefalitei în visna este corelată cu doza infectantă de virus şi frecvenţa izolării virusului din SNC. Focarele inflamatorii grave din sistemul nervos sunt corespondente cu prezenţa celulelor care exprimă activ ARN-ul şi antigenul viral (11).

Modificările macroscopice în maedi sunt limitate la pulmon şi limfonodurile aferente. La deschiderea cavităţii toracice, pulmonii nu colabează, au un aspect dens, culoare cenuşie sau culoarea lutului, iar limfonodurile bronhice şi mediastinale sunt mult mărite în volum.

Leziunile histopatologice cele mai frecvente constau în hiperplazia ţesutului fibros şi muscular al septelor alveolare, pneumonie interstiţială limfoproliferativă şi mastită limfoproliferativă de gravităţi diferite, în cazul infecţiei experimentale nefiind observate leziuni în SNC (31). Virusul MV cauzează leziuni heterogene la animalele crescute în acelaşi sistem de exploatare.

Diagnostic

În visna, numărarea mononuclearelor poate sugera diagnosticul, cifra acestora crescând de la 50 la 200/ml.

Testele cu cea mai largă utilizare în depistarea virusului sunt cele indirecte, care cuantifică anticorpii rezultați în urma infecției, în special prin tehnici imunoenzimatice. Metoda Western blott este aplicată îndeosebi pentru confirmarea diagnosticului. Metodele utilizate pentru depistarea antigenului includ ELISA, hibridizarea *in situ*, direct sau după amplificarea ARN viral prin PCR-RT.

De asemenea, virusul poate fi izolat pe culturi celulare de leucocite ovine, utilizând ca sursă de virus leucocitele infectate şi ca agent stimulator IL2.

Complexitatea genomului lentiviral ovin şi interacțiunile acestuia cu gazda pe parcursul replicării îngreunează mult diagnosticul. Infecția cu VMV induce formarea de anticorpi detectabili prin imunodifuzie în gel de agar, ELISA sau seroneutralizare. Deoarece nu sunt disponibile nici tratament antiviral nici vaccinuri, testele de diagnostic sunt extrem de importante în majoritatea schemelor implementate pentru prevenția răspândirii VMV. Totuși, avându-se în vedere îmbunătățirile posibile ce pot fi aduse în direcția creşterii sensibilității şi specificității testelor amintite, metodele de biologie moleculară sunt elaborate astfel încât să permită detectarea virusului în sângele periferic, lapte şi probele de țesut (33).

Antigenul *p28* al VMV poate fi evidențiat imunohistochimic în plămâni, uger, ganglionii limfatici pulmonari, splină şi măduva osoasă dar nu şi în SNC. Secvența *218 bp* a regiunii *pol* a VMV poate fi depistată în pulmonii animalelor seropozitive ca şi a celor care au suferit seroconversie, fără semne clinice (35).

Utilizarea testului ELISA, bazat pe proteina recombinantă *p25* şi pe peptidul sintetic gp46, în comparație cu dubla imunodifuzie (DID) în gel de agar respectiv Western blott, ultimul utilizat pentru clarificarea situațiilor în care celelate două teste sunt contradictorii, a demonstrat că atât ELISA cât şi DID pot detecta animalele timpuriu, dar că în acest sens testul ELISA este superior. Ambele tehnici pot da rezultate fals pozitive, într-o proporție aproximativ similară, dar numărul probelor diagnosticate ca fiind fals negative este mai mic prin testul ELISA. Sensibilitatea şi specificitatea testului ELISA sunt de 97,8% şi respectiv 98,2%, în timp ce valorile corespondente pentru testul DID sunt de 76,3% şi 98.3%. Concordanța între testul ELISA şi rezultatele de referință (Western blott) este mai mare decât dintre DID şi testul de referință (valoarea lui K 0,96 şi respectiv 0,77). Testul ELISA a demonstrat variații de densitate optică pe parcursul testării sugerând variații ale titrului de anticorpi pe parcursul evoluției bolii. În aceste condiții, testul ELISA poate fi utilizat pentru detectarea animalelor infectate cu VMV în teren şi prezintă potențial pentru controlul şi eradicarea bolii (31).

Testul PCR în comparație cu testele ELISA şi de imunodifuzie în gel, utilizate în combinație, a dovedit o specificitate de 100% şi o sensibilitate globală de 98%.

Tratament

Nu se cunoaşte un tratament economic eficient. Cursul bolii este doar prelungit prin tratarea animalelor bolnave, menținând în efectiv potențiale surse de infecție.

Profilaxie şi combatere

Imunoprofilaxia bolii MV rămâne un deziderat pentru viitor, progresele înregistrate în cercetările experimentale fiind promițătoare.

Până atunci, în lipsa unor măsuri specifice de profilaxie utilizabile în practica largă, măsurile generale, cunoaşterea statusului epidemiologic al efectivelor prin controale sistematice în cadrul programelor de supraveghere, precum şi controlul mişcărilor efectivelor în funcție de acestea, reprezintă baza profilaxiei şi combaterii bolii MV.

MV este cuprinsă în lista B a OIE, ca o boală supusă controlului în cazul comerțului internațional de ovine.

Țările importatoare trebuie să pretindă administrațiilor veterinare din țările exportatoare să prezinte un certificat zoo-sanitar internațional care să ateste indemnitatea efectivelor de origine, cel puțin în ultimii 3 ani, pe baza unor teste recomandate de OIE, efectuate inclusiv asupra efectivului importat. Aceste teste, în cazul MV, sunt imunodifuzia în gel de agar şi ELISA.

În unele țări se face o supraveghere serologică a efectivelor de ovine, după o anumită strategie, cu scopul depistării bolii înainte de a fi difuzat. În cele mai multe țări însă, examenele serologice se fac după ce boala a fost suspicionată sau diagnosticată pe baza semnelor clinice şi a leziunilor macroscopice şi histologice.

În țara noastră, legislația prevede obligativitatea anunțării suspiciunii, a declanşării şi notificării bolii (Norma MAA / 27.12.1999).

În cazul diagnosticului cert al bolii, prevenirea difuzării bolii este posibilă dacă se sacrifică întregul efectiv, inclusiv ovinele care au fost înstrăinate din efectiv în ultimii 2-3 ani.

23.6.3. ARTRITA-ENCEFALITA VIRALĂ CAPRINĂ

Artrita-encefalita caprină (AEC) este produsă de un lentivirus al caprinelor (AECV), cu tropism pentru monocite/macrofage, care induce pneumonie interstițială la animalele tinere şi artrită respectiv mastită, cu evoluție progresivă, la caprele adulte.

Istoric

Prima semnalare a unei boli similare maedi-visna, pe baza leziunilor întâlnite, a fost făcută în India (**Rdjya** şi **Singh,** 1964). Diagnosticul a fost pentru prima dată stabilit în 1974 în SUA, iar virusul a fost izolat în 1980, din membrane sinoviale şi timus de la animale infectate natural, şi secvențializat în 1990.

Răspândire şi importanță economică

Artrita-encefalita caprină, la ora actuală, conform datelor de supraveghere serologică pare a fi, răspândită în întreaga lume. În Statele Unite, AEC reprezintă una dintre cele mai importante boli ale caprinelor, cu procente de infecție de până la 80%, pierderile economice în aceste condiții fiind substanțiale. Boala a fost semnalata în Australia, Franța, Noua Zeelandă, Suedia, Elveția, Anglia şi altele.

Etiologie

AECV este îndeaproape înrudit cu tipul american de virus maedi-visna. Genomul virusului artritei-encefalitei caprine (AECV) codează trei gene structurale (*gag, pol şi env*) şi trei gene accesorii (*rev*, *tat* şi *vif*). Proteina Rev-C reglează exprimarea *gag*, *pol* şi *env* prin transportul ARNm al acestora în citoplasmă. Transactivarea *rev* necesită legarea de o structura ARN, numită Element de Răspuns *rev* (RRE-C). În această legare sunt implicate două domenii ale *rev*. Domeniul de bază mediază legarea RRE şi formarea de multimeri iar semnalul de export nuclear (NES) mediază transactivarea.

Caractere epidemiologice

Rata incidenței clinice a bolii în efectivele infectate este redusă, de aproximativ 10%. Difuzarea rapidă a bolii a fost favorizată de furajarea tineretului cu lapte de colectură. Sunt receptive caprinele, fiind delimitate două sindroame, acela de encefalomielită, la iezii de 2-4 luni şi acela de artrită, la animalele în vârstă de peste 12 luni. Nu se cunoaşte transmiterea naturală a virusului la alte specii. Experimental, infecția se poate reproduce la ovine, cauzând artrite.

Virusul se transmite în perioada neonatală prin colostru sau prin lapte.

Cu toate că lentivirusurile au fost considerate mult timp specifice față de gazdă, observații recente sugerează adaptabilitatea lor la noi specii, genuri sau chiar familii. La viței inoculați experimental cu AECV s-a produs seroconversia din prima lună postinoculator, seropozitivitatea persistând până la 12 luni. Infecția virală s-a dovedit productivă pe parcursul primelor 4 luni, cu izolarea şi replicarea virusului competent din celulele sanguine şi organele animalelor eutanasiate timpuriu (14). După 4 luni postinfectant, nu a mai putut fi depistat nici virus replicativ nici genomul viral, nici din celulele sângelui nici din organele țintă, chiar în urma inducerii imunosupresiei experimentale. Datele demonstrează eliminarea naturală a infecției lentivirale în urma inoculării experimentale la specii diferite de gazda naturală (30).

Patogeneză

Infectarea caprelor cu AECV furnizează un exemplu convenabil al infiltrării diferitelor țesuturi de către leucocite în urma unei infecții lentivirale naturale, facilitând determinarea susceptibilității de organ şi a imunității locale.

După infectarea *in vitro* cu AECV sau stimularea cu TNF alfa, celulele endoteliale permit pasajul unui număr de zece ori mai mare de leucocite decât cele neinfectate. În cadrul subpopulațiilor de leucocite migrante, s-au observat un număr mare de limfocite CD8+ ca şi un proces simultan de activare a leucocitelor, ele exprimând IL2R, antigene din clasa a II-a a complexului major de histocompatibilitate şi markeri gamma-delta ai limfocitelor T. Limfocitele CD4+, CD8+ şi B au proliferat toate în culturi după procesul de transmigrare (28).

Artrita indusă experimental a progresat mult mai repede şi a fost de gravitate sporită la animalele vaccinate anterior cu virus inactivat şi apoi infectate cu virus patogen, în comparație cu cea observată la animalele nevaccinate, inoculate experimental, indicând implicarea mecanismelor autoimune. De asemenea, date experimentale demonstrează agravarea leziunilor experimentale la animale la care infecția cu AECV este evolutivă, sugerând implicarea şi a altor mecanisme, pe lânga cele imune, în patogeneza leziunii (14).

Studiul infecției experimentale *in vitro*, printr-un număr redus de pasaje pe celule sinoviale fetale caprine, a demonstrat persistența ei, 60-90% din celule degenerând intr-un proces ciclic prelungit, implicând formarea de sincitii şi repopularea (11). Replicarea AECV nu a putut fi corelată cu sinteza de ADN celular şi/sau diviziunea celulară. Formarea de sincitii în cazul AECV este condiționată de un nivel minimal de virus în celulele învecinate şi este mult mai eficientă în culturile din membrane sinoviale decât în culturile de fibroblaste derivate din alte țesuturi, probabil datorită legăturilor dintre macrofage şi celulele sinoviale. Formarea sincitiilor poate fi indusă în culturi de fibroblaste aparent neinfectate prin co-cultivare cu celule sinoviale sau cu macrofage, prezența macrofagelor sau a produselor acestora fiind o condiție importantă (11).

Tabloul clinic

În cazul formei nervoase, se produce o leucoencefalomielită, asociată cu paralizie ascendentă. Animalele afectate slăbesc, prezintă tremurături musculare, părul este lipsit de luciu, dar rămân afebrile cu apetitul conservat. În fazele terminale ale bolii, paralizia poate fi generalizată, se observă devierea capului şi gâtului şi pedalări.

În forma articulară, apariția leziunilor este lentă, insidioasă şi progresează în decurs de câteva luni-câțiva ani, dar în unele cazuri după un debut brusc, poate rămâne staționară (31). Articulațiile sunt tumefiate şi dureroase, îndeosebi cele carpiene, dar pot fi afectate şi alte articulații, atât ale membrelor cât şi ale coloanei vertebrale. Radiografiile relevă tumefacții edematoase ale țesuturilor moi periarticulare, uneori mineralizare şi osteoporoză. Simptomele pot fi exacerbate în condiții climaterice potrivnice.

Mişcările sunt limitate şi pot apare contracturi în poziție flexată a articulației, datorită îngroşării burselor seroase, în special a bursei atlantoocipitale şi a tecilor tendinoase, care sunt destinse de lichidul sinovial. Caprele cu artrită avansată prezintă deformări articulare, fără detectarea factorului reumatoid în lichidul sinovial sau în serurile acestor animale.

Sporadic, şi la animalele adulte pot fi observate semne nervoase.

Tabloul morfopatologic

Examenul necropsic în leucoencefalomielită relevă leziuni macroscopice ale sistemului nervos central, sub forma unor focare de malacie în substanța albă.

În forma articulară, pe lângă modificările descrise în cadrul tabloului clinic, se constată în formele grave prezența unor eroziuni până la ulcere ale cartilajului articular sau distrugerea osului subcondral, cu fuziunea oaselor cuprinse în articulație (11).

Histopatologic, artrita-encefalita caprină - forma articulară, poate fi caracterizată de infiltrație limfoidă, hiperplazie limfoidă cu apariția de centri germinali şi plasmocitoză în pulmoni şi sistemul nervos central, articulații şi glanda mamară.

La nivel articular se observă leziuni de sinovită proliferativă; leziunile tecilor tendinoase şi ale burselor seroase sunt caracterizate de hipertrofie viloasă, hiperplazia celulelor sinoviale şi infiltrate limfocitare, plasmocitare şi macrofagice. Progresul bolii este caracterizat de fibroză, necroză, mineralizarea membranelor sinoviale şi osteoporoză.

Hiperplazia limfoidă din limfonoduri, splină şi din rinichi se observă la animalele cu boală avansată. Uneori acest infiltrat are un pronunţat aspect de malignitate. Hiperplazia alveolară epitelială la nivelul pulmonilor este de asemenea frecventă, îndeosebi la animalele vârstnice. În urma proliferării acestor celule epiteliale, pot apare structuri acinare şi papilare iar în unele cazuri, acestea nu sunt diferenţiabile histopatologic de nodulii tumorali observaţi în adenomatoza pulmonară a ovinelor.

Diagnostic

Metoda ideală de confirmare a diagnosticului de artrită-encefalită caprină este combinaţia metodei clinice şi a celei serologice. Cu toate că serologia reprezintă metoda cea mai eficientă din punct de vedere a costurilor pentru diagnosticarea animalelor infectate persistent, clinic sănătoase, pot să apară erori de testare, frecvenţa lor depinzând de caracteristicile testului utilizat. PCR poate deveni un test de detecţie în programele riguroase de eradicare, în determinarea statusului infecţios al animalelor care nu pot fi diagnosticate cu certitudine serologic. Mai pot fi utilizate testele ELISA şi IF (31).

Evaluarea comparativă a rezultatelor obţinute prin imunodifuzia în gel de agar şi PCR au fost discordante, numărul de probe fals seropozitive fiind mai mare decât acela de fals negative, depistate ca infectate prin tehnica moleculară.

Profilaxie

Datorită complexităţii interacţiunii lentivirus-gazdă şi a variaţiilor numeroase, atât antigenice cât şi genomice ale izolatelor infectante, transmiterii asociate celulelor, controlul infecţiei şi prevenirea răspândirii bolii sunt problematice prin metodele tradiţionale, elaborarea unor strategii de control alternative, implicând selecţia şi înmulţirea animalelor genetic rezistente la infecţia cu AECV sau transgenice pentru anumite gene virale, meritând a fi luate în considerare. Astfel, rasa pură Awassi este susceptibilă la infecţie, dar nu manifestă boala clinică, spre deosebire de rasele europene sau metişii acestei rase crescuţi în Israel. Rasa locală de capre Bedouin negre sunt rezistente în condiţii naturale la infecţia cu AECV (34). Un aspect important în infecţia cu AECV care trebuie luat în considerare în elaborarea programelor de prevenire a transmiterii bolii sunt: persistenţa AECV pe toată durata vieţii economice a animalului infectat, transmiterea în principal prin colostru şi lapte la iezi, transmiterea prin contact la adulţi şi variabilitatea individuală în apariţia anticorpilor decelabili (22).

Combatere

Separarea animalelor afectate de cele sănătoase este singura măsură fezabilă. Profilaxie specifică nu există. Detectarea timpurie a animalelor infectate se poate face prin testul ELISA.

Rata de infecţie la nou-născuţi poate fi redusă cu până la 90%, separând iezii de mamele infectate la fătare, ei fiind alimentaţi cu colostru încălzit la 56ºC timp de o oră, iar apoi cu lapte pasteurizat de capră sau de vacă, menţinându-i separat de efectivul infectat. Testul de imunodifuzie poate fi utilizat pentru monitorizarea statusului efectivului.

23.6.4. ALTE INFECŢII PRODUSE DE LENTIVIRUSURI LA ANIMALE

23.6.4.1. Virusul imunodeficienţei feline

Virusul imunodeficienţei feline (VIF) este un lentivirus izolat pentru prima dată în 1987, răspândit în întreaga lume, care afectează grav sistemul imun al pisicilor infectate.

Majoritatea izolatelor utilizate pentru diagnostic provin de la pisici domestice, dar virusuri similare au fost depistate şi la lei, pume şi râşi. Anticorpi antivirali au fost puşi în evidenţă la peste optsprezece specii diferite de feline, seroprevalenţa variind de la 1 la 30%.

Virusul este eliminat în special prin salivă, fiind transmis la animalele sănătoase prin muşcătură, categoria cea mai afectată fiind masculii vagabonzi sau animalele de companie cu

un areal larg de circulaţie (31). Contactul sexual sau igiena pe care mama o asigură puilor nu reprezintă căi semnificative de transmitere, dar virusul este eliminat prin colostru şi lapte. Cu toate că încărcătura în provirus a celulelor din lapte este redusă, prezenţa acestuia denotă secreţia activă de către glanda mamară şi transmiterea virusului de la mamă la descendenţi, pe această cale (2, 3).

Virusul apare rar în crescătoriile de pisici cu circuit închis iar animalele bolnave nu reprezintă un factor de risc pentru sănătatea publică (31).

Datorită similitudinilor structurale şi biologice, VIF reprezintă un model utilizabil pentru studiul virusului imunodeficienţei umane (HIV) şi a sindromului de imunodeficienţă dobandită (SIDA). Un obstacol major în obţinerea de vaccinuri împotriva lentivirusurilor precum şi o cauză a erorilor de diagnostic molecular este rata mare a mutaţiilor, fiind puse în evidenţă cel puţin două subtipuri total divergente de VIF (34). Gena orf-A (orf-2) a virusului imunodeficienţei feline VIF codifică o proteină formată din 77 aminoacizi, conţinând domenii similare celor ale proteinei lentivirale *tat* de la ongulate. Această genă pare a fi critică pentru eficienţa replicării virale atât *in vitro* cât şi *in vivo*, funcţiile ei implicând trepte multiple ale ciclului vital al VIF, respectiv formarea şi infectivitatea virionului. (17). În ciuda divergenţelor genetice dintre lentivirusurile izolate de la speciile din genul *Panthera* şi *Felis*, antigenele derivate din lentivirusul de puma pot fi utilizate în testul ELISA pentru detectarea anticorpilor la *Panthera spp*. reactivi la VIF sau alte lentivirusuri înrudite (36). Apoptoza frecvent observată la limfocitele feline provenite de la animale infectate cu VIF a fost corelată cu creşterea exprimării ligantului *Fas* (29).

Virusul poate fi evidenţiat în ţesuturile produşilor neviabili sau viabili ai pisicilor infectate cu VIF imediat la fătare, iar pe măsură ce supravieţuitorii înaintează în vârstă, depistarea virusului sau demonstrarea infectivităţii acestuia devine din ce în ce mai dificilă. Chiar după un an, s-au putut depista anticorpi maternali în corelaţie cu starea de sănătate clinică şi un raport normal limfocitar CD4:CD8 după mai mult de 14 luni postnatal (2).

Perioada de incubaţie a bolii poate fi de câţiva ani şi este însoţită de scăderea proporţiei limfocitelor CD4(+). La nivelul sistemului imun asociat mucoasei aparatului genital, similar cu sistemul imun periferic, apare o depleţie a celulelor CD4(+) şi raporturi CD4(+): CD8(-) reduse (8). La pisicile infectate cu VIF creşte incidenţa limfoamelor cu celule B, dar fără virus evidenţiabil, precum şi a tulburărilor mieloproliferative (neoplazii şi displazii). Pisicile rămân infectate pe tot parcursul vieţii, prezenţa anticorpilor fiind corelată cu izolarea virusului din celulele sanguine şi salivă.

Boala evoluează clinic în trei stadii, unul iniţial acut (febră, limfadenopatie), unul intermediar, subclinic, de lungă durată şi un stadiu final, caracterizat prin prezenţa infecţiilor oportuniste, cu evoluţie similară SIDA la om (slabire, febră recurentă de origine necunoscută, limfadenopatie, anemie, modificări comportamentale care merg până la convulsii şi demenţă). În stadiul final, cele mai frecvente sunt semnele nervoase şi infecţiile întâlnite la nivelul cavităţii bucale, limbii, obrajilor, a ţesutului periodontal, mai rar la nivelul aparatului respirator, digestiv, urinar.

Ca test de diagnostic poate fi utilizat ELISA, pentru depistarea antigenului viral, în timp ce ADN proviral poate fi evidenţiat prin PCR. Testele ELISA, Western blott sau imunofluorescenţa pot fi utilizate pentru detectarea anticorpilor între săptămânile 2 şi 4 postinfectant. În testul ELISA, procentul de eroare poate fi ridicat, până la 20%, probabil datorită vaccinurilor feline preparate pe linii celulare ce conţin antigene allotipice (31).

În prevenţia bolii au fost încercate câteva tipuri de vaccinuri (virus integral inactivat, celule infectate inactivate, antigene produse prin tehnica ADN- recombinant etc.) dar succesele au fost modeste. Imunizarea ţintită la nivelul ganglionilor iliaci mediali s-a dovedit a fi o cale eficace de prevenţie, ducând atât la apariţia unui răspuns umoral cât şi la activare celulară faţă de vaccinul peptidic utilizat, protejând împotriva infecţiei, cu o suspensie acelulară de virus, pe calea mucoasei rectale (16).

23.6.4.2. **Virusul imunodeficienței bovine**

Cu toate că a fost izolat încă din 1972, **virusul imunodeficienței bovine (VIB),** care determină o boala greu de diagnosticat clinic, a fost total neglijat o perioada lungă de timp. Deşi virusul persistă la animalele infectate cel puțin 12 luni, nu s-au determinat prevalența sau semnificația economică a acestei infecții.

Din punct de vedere al structurii genomului, acest virus este cel mai complex dintre lentivirusurile non-primatelor, conținând pe langă genele *tat*, *rev* şi *vif* încă trei gene suplimentare: *vpy*, *vpw* şi *tmx*. Virusul produce efect citopatic, tradus prin sincițializare *in vitro* (31).

După inocularea experimentală iv a virusului la viței, în prima fază apare o leucopenie, care este urmată de o limfocitoză persistentă după 15-20 zile. Dintre celulele infectate fac parte celulele CD3(+), CD4(+) şi CD8(+) ca şi limfocitele B, limfocitele nule şi monocitele.

Prezența VIB a fost asociată la vacile Holstein cu dovezi morfologice ale deficienței organelor limfoide. Semnele clinice, traduse prin cahexie şi infecții intercurente sunt asociate cu abaterea, depresia şi, ocazional, sprijinul în bot.

Modificările histologice constau în hiperplazia foliculilor limfoizi şi displazia limfonodurilor, depleția limfocitelor. Țesutul limfoid prezintă un aspect similar celui observat în bolile lentivirale feline, simiene şi umane. Deficitul imun funcțional duce la apariția a multiple infecții bacteriene, care nu se pot remedia prin terapia uzuală. Sindromul morbid asociat cu VIB poate constitui un model pentru studiul infecțiilor lentivirale şi la alte specii (33, 40). Prezența provirusului IB în leziunile din SNC şi țesutul limfoid poate fi evidențiată prin PCR. Prin utilizarea anticorpilor monoclonali dirijați împotriva proteinei *gag* a VIB, s-a identificat un epitop diferențial, localizat la capătul terminal N al proteinei capsidale *gag* de 29 kDa, absent la virusul Jembrana (24).

VIB infectează o varietate largă de populații leucocitare, dar receptorul/ receptorii utilizați de virus pentru infecția celulei nu sunt cunoscuți. După ultimele investigații efectuate, CCR5 pare a fi un potențial receptor *in vitro* (40).

S-a demonstrat că atunci când bovinele sunt infectate atât cu VIB cât şi cu virusul leucozei enzootice bovine, VIB se poate transmite transuterin şi transplacentar, în timp ce virusul leucozic se transmite prin colostru sau lapte de la mamă (27).

Cu toate că virusul imunodeficienței bovine şi virusul Jembrana sunt lentivirusuri bovine înrudite, în contrast cu caracterul benign al imuno-deficienței, boala Jembrana, endemică în Indonezia, Sumatra şi Java, produce pagube însemnate prin morbiditatea şi mortalitatea ridicate. În această boală, perioada de incubație este scurtă (5-12 zile), după care se instalează anorexia, letargia şi limfadenopatia pronunțată cu panleucopenie. Procentul de mortalitate este de 17%. La necropsie se observă splenomegalie, hemoragii iar histologic prezența unui număr mare de celule limfoblastoide.

23.6.4.3. **Virusurile imunodeficienței maimuțelor**

Infecții virale persistente au fost puse în evidență la maimuțele africane (*Cercopithecus aethiops*), fără a fi asociate cu o boală clinică, însă trecerea acestor virusuri la alte specii (*Macaca mullata*) duce la o boală similară SIDA. Primele semne apar la câteva luni de la expunere, fiind traduse prin eritem inghinal cu limfadenopatie, care progresează spre un sindrom de emaciere, enterită cronică şi instalarea unor infecții oportuniste cu *Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii, Cryptosporidium spp., Salmonella spp.,* tuberculoză, etc (31).

Infecția cu virus al imunodeficienței simiene (VIS) duce, de asemenea, la anomalii neurologice, similare celor care apar la om în demența asociată cu HIV, reprezentând un sistem valoros pentru identificarea factorilor virali neurotropi şi de neurovirulență (35).

Maimuțele infectate cu virusurile IS mac239 şi SHIV-RT cu tropism pentru limfocitele T,

prezintă o patologie tipică SIDA la nivelul limfonodurilor, după 46-156 săptămâni de la infecție. În cortexul cerebral al acestor animale se observă gliozâ focală sau difuză, iar analiza electronomicroscopică demonstrează modificări degenerative, cum sunt acumularea de corpi lamelari denşi în dendrite şi tumefierea proceselor astrocitare. Nu au fost puşi în evidentă noduli microgliali sau celule gigante multinucleate în substanța albă. La animalele infectate cu tulpina SIV239env/MERT, cu tropism pentru macrofage, nu a fost pusă în evidență patologia limfonodală caracteristică SIDA, pe parcursul aceleeaşi perioade de la infecție. Substanța albă a acestor animale prezintă noduli microgliali cu celule gigante multinucleate, un element patologic al encefalopatiei induse de SIDA. Imunoreactivitatea față de VIS a fost demonstrată în aceste celule gigante ca şi în microglii, fără apariția de modificări la nivelul cortexului cerebral. Rezultatele obținute experimental sugerează existența a două procese patogenice independente în encefalopatia indusă de SIDA: răspunsul imun impotriva celulelor microgliale infectate din substanța albă, fără imunodeficiență, şi degenerarea corticală cauzată de stadiile târzii ale bolii (33).

Pe parcursul infecției primare cu virus al imunodeficienței simiene, limfocitele T CD4(+) sunt grav afectate în țesutul limfoid asociat mucoasei intestinale, în timp ce numărul limfocitelor T CD8(+) creşte dramatic. Concentrațiile factorului de creştere-transformare (TGF), de creştere a fibroblastelor (FGF) şi IL-2 sunt reprimate, în timp ce ciclinele B1 şi D2 ca şi factorul de transcripție E2F au fost crescute, indicând o dereglare complexă a creşterii şi proliferării la nivelul mucoasei intestinale. Răspunsurile imun înnăscut, mediat celular şi umoral sunt amplificate la animalele la care încărcătura virală este diminuată şi numărul de limfocite T CD4(+) intestinale creşte (18).

Limfocitele T CD8(+) virus-specifice joacă un rol important în controlul replicării virale pe parcursul infecției acute primare cu VIS. În stadiul timpuriu, țesuturile mucoase reprezintă un situs major de replicare virală. De aceea, prezența celulelor efectoare virus-specifice funcționale T CD8(+) în mucoasă, pe parcursul infecției primare, reprezintă un punct cheie în patogeneza infecției (32).

Bibliografie

1. Abelson, M.L., Schoborg, RV. (2003), *Virus. Res.*, 92(1):23
2. Allison, R.W., Hoover, E.A. (2003), *SIDA Res. Hum. Retroviruses.*, 19(5):421
3. Allison, R.W., Hoover, E.A. (2003), *SIDA Res. Hum. Retroviruses*, 19(3):245
4. Andresdottir, V., Skraban, R., Matthiasdottir, S., Lutley, R., Agnarsdottir, G., Thorsteinsdottir, H. (2002), *J. Gen. Virol.,* 83(10):2543
5. Andresdottir, V. (2003), *Virus Genes*., 27(1):5
6. Baccam, P., Thompson, R.J., Li, Y., Sparks, W.O., Belshan, M., Dorman, K.S., Wannemuehler, Y., Oaks, J.L., Cornette, J.L., Carpenter, S. (2003), *J. Virol.*, 77(22):12122
7. Barna, I., Pârvu, Gh., Iuga, C. (1995), *Leucozele şi bolile imunosupresive SIDA/AIDS like la animale*, Editura Ceres, Bucureşti
8. Butterworth, J.L., English, R.V., Jordan, H.L., Tompkins, M.B. (2001), *Veterinary Immunology Immunopathol.*, 83 1:20, 37
9. Carpenter, S., Chesebro, B. (1989), *J. Virol.*, 63(6):2492
10. Carrozza, M.L., Mazzei, M., Bandecchi, P., Arispici, M., Tolari, F. (2003), *J. Virol. Methods*., 107(2):121
11. Cheevers, W.P., McGuire, T.C. (1988), *Advances in Virus Res.,* 34:189
12. Chen, C., Montelaro, R.C. (2003), *J. Virol*., 77(19):10280
13. Dai, C.B., Xiao, Y., Lu, H., Shen, R.X., Shao, Y.M. (2003), *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*., 17(1):73
14. Dawson, M. (1988), *J.Comp. Path.,* 99:401
15. Dos Reis, J.K., Melo, L.M., Rezende, M.R., Leite, R.C. (1994), *Trop. Anim. Health Prod*., 26(2):65
16. Finerty, S., Stokes, C.R., Gruffydd-Jones, T.J., Hilmann, T.J., Barr, F.J., Harbour, D.A. (2001), *Vaccine*, 20 (1/2) 49
17. Gemeniano, M.C., Sawai, E.T., Leutenegger, C.M., Sparger, E.E. (2003), *J. Virol*., 77(16):8819
18. George, M.D., Sankaran, S., Reay, E., Gelli, A.C., Dandekar, S. (2003), *Virology*, 312(1):84
19. Gerencer, M., Valpotic, I., Jukic, B., Tomaskovic, M., Basic, I. (1989), *Arch. Virol*., 104(3-4):249
20. Hotzel, I., Cheevers, W.P. (2003), *J. Virol*., 77(21):11578
21. Hovden, A.O., Sommerfelt, M.A. (2002), *APMIS*, 110(10):697
22. Knowles, D.P.Jr. (1997), *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract*., 13(1):1
23. Li, F., Craigo, J.K., Howe, L., Steckbeck, J.D., Cook, S., Issel, C., Montelaro, R.C. (2003), *J. Virol*., 77(13):7244
24. Lu, M., Zheng, L., Mitchell, K., Kapil, S., Wood, C., Minocha, H. (2002), *Clin. Diagn. Lab. Immunol*., 9(6):1277
25. Lyall, J.W., Solanky, N., Tiley, L.S. (2000), *J. Gen. Virol.*, 81(Pt 12):2919

26. McClure, J.J., Lindsay, W.A., Taylor, W., Ochoa, R., Issel, C.J., Coulter, S.J. (1982), *J. Am. Vet. Med. Assoc*., 180(3):279
27. Meas S., Usui, T., Ohashi, K., Sugimoto, C., Onuma, M. (2002), *Vet. Microbiol.,* 84(3):275
28. Milhau, N., Bellaton, C., Balleydier, S., Gaonach, M., Le Jan, C. (2003), *Vet. Res.,* May-Jun, 34(3):273
29. Mizuno, T., Goto, Y., Baba, K., Momoi, Y., Endo, Y., Nishimura, Y., Masuda, K., Ohno, K., Tsujimoto, H. (2003), *Vet. Immunol. Immunopathol.,* Jun 20;93(3-4):117
30. Morin, T., Guiguen, F., Bouzar, B.A., Villet, S., Greenland, T., Grezel, D., Gounel, F., Gallay, K., Garnier, C., Durand, J., Alogninouwa, T., Mselli-Lakhal, L., Mornex, J.F., Cheblounе, Y. (2003), *J. Virol.,* 77(11):6430
31. Murphy F.A., Gibbs E.P., Horzinek, C.M., Studdert, M.J. (1999), *Veterinary Virology*, Academic Press, Third Ed., San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
32. Paul, I. (1996), *Etiomorfopatologie veterinară,* Editura ALL, Bucureşti, vol.I
33. Pepin, M., Vitu, C., Russo, P., Mornex, J.F., Peterhans, E. (1998), *Vet. Res.,* 29 (3-4):341
34. Perk, K. (1995), *Leukemia*., 9 Suppl 1:898
35. Post, K., Guo, J., Howard, K.J., Powell, M.D., Miller, J.T., Hizi, A., Le Grice, S.F., Levin, J.G. (2003), *J. Virol.,* 77(13):7623
36. Radostis, O.M., Gay, C.C., Blood, D.C., Hinchcliff, K.W. (2000), *Veterinary medicine*, 9th Edition, W.B. Saunders Company Ltd, London, New York, Philadelphia, San Francisco, St. Louis, Sydney
37. Reis, J.K., Craigo, J.K., Cook, S.J., Issel, C.J., Montelaro, R.C. (2003), *Virology*, 311(1):169
38. Russell, K.E., Walker, K.M., Miller, R.T., Sellon, D.C. (1998), *Am. J. Vet. Res*., 59(8):1009
39. Ryan, S., Tiley, L., McConnell, I., Blacklaws, B. (2000), *J. Virol*., 74(21):10096
40. Snider, T.G., Coats, K.S., Storts, R.W., Graves, K.F., Cooper, C.R., Hoyt P.G., Luther, D.G., Jenny, B.F. (2003), *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 26(1):1
41. Snider, T.G., Hoyt, P.G., Coats, K.S., Graves, K.F., Cooper, C.R., Storts, R.W., Luther, D.G., Jenny, B.F. (2003), *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis*., 26(2):89
42. Steinrigl, A., Klein, D. (2003), *J. Gen. Virol*., 84(Pt 5):1301
43. Straub, O.C. (2004), *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis*., 27(1):1
44. Thompson, K.A., Kent, S.J., Gahan, M.E., Purcell, D.F., McLean, C.A., Preiss, S., Dale, C.J., Wesselingh, S.L. (2003), *J. Neurovirol*., 9(4):442
45. Van Vuuren, M., Stylianides, E., Kania, S.A., Zuckerman, E.E., Hardy, W.D. Jr. (2003), *Onderstepoort J. Vet. Res*., 70(1):1
46. VanRegenmontel, M.H.V., Fauquet, C.M., Bishop D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Manllofl J. (1999), *Virus Taxonomy*, Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Virology Division, International Union of Microbiological Societies.
47. Varea, R., Monleon, E., Pacheco, C., Lujan, L., Bolea, R., Vargas, M.A., Van Eynde, G., Saman, E., Dickson, L., Harkiss, G. (2001), *J. Vet*. *Diagn. Invest*., 13(4):301
48. Vingert, B.C., Le Grand, R., Venet, A. (2003), *Microbes Infect.,* Jul:5(9):757
49. Wright, S.M., Mleczko, A., Coats, K.S. (2002), *Vet. Res. Commun*., 26(3):239
50. Xing, H.Q., Moritoyo, T., Mori, K., Tadakuma, K., Sugimoto, C., Ono, F., Hayakawa, H., Izumo, S. (2003), *J. Neurovirol*., 9(4):508

23.7. INFECŢII PRODUSE DE SPUMAVIRUSURI

Marina Spânu

Spumavirinele, denumite astfel datorită caracterului dantelat al leziunii celulare pe care o determină *in vitro*, pot produce infecţii la o varietate de specii de mamifere: primate non-umane, feline şi la bovine (16). Atât la gazdele lor naturale, cât şi în cazul transmiterii accidentale la om, aceste virusuri determină infecţii persistente, aparent benigne. Asocierea spumavirusurilor descrise şi caracterizate, cu diferite boli evolutive clinic sau epidemiologia acestora, nu este certă.

Spumavirusul uman (SVU). Retrovirusuri cauzând efecte microscopice similare au fost izolate din câteva linii celulare culturale umane iar anticorpi faţă de spumavirus pot fi detectaţi în ser. În ciuda lipsei sale aparente de patogenitate, există rapoarte referitoare la identificarea unor secvenţe din genomul spumaviral la un pacient cu sindrom hidropic Turner şi translocaţie Y;16, la nivelul heterocromatinei (14). Presupusa implicarea a spumavirusului uman în etiologia sindromului oboselii cronice (chronic fatigue syndrome) a fost infirmată prin utilizarea tehnicilor PCR şi Southern blot (6).

Infectivitatea spumavirusului uman este strâns legată de reziduul aspartic (9) şi de existenţa unei replicării celulare active, ca şi în cazul virusului leucemiei murine (2).

Spumavirusul sinciţial bovin (SVB). Evaluarea comparativă a diferenţelor structurale dintre spumavirusurile bovin şi simian a relevat deosebiri esenţiale între secvenţa de aminoacizi,

cu asemănări ale preoteinei nucleocapsidale, care conține trei regiuni bogate în arginină-glicină. Ca şi la virusurile felin şi uman, s-a observat şi la SVB prezența în infecția timpurie a ARNm de dimensiuni similare cu ARN genomic. Domeniul integrazei conține, spre deosebire de celelate retrovirusuri caracterizate, un rest de histidină. Asemănarea cu spumavirusul uman este de 28% (7).

Reuşita amplificării secvenței SVB nu numai din ADN-ul total provenit din culturi infectate cu virus ci şi din diferite țesuturi şi leucocite mononucleare circulante de la iepuri infectați exprimental, sugerează posibilitatea utilizării PCR în identificarea prezenței acestui virus în culturi utilizate pentru izolări virale precum şi în celulele circulante izolate de la bovine, înlăturându-se erorile de diagnostic (11).

Spumavirusul sincițial felin (SVSF). Virusuri inductoare de sinciții au fost izolate de la pisici cu simptomatologie foarte diversificată (urolitiază, infecții respiratorii, infecții intestinale, peritonită, neoplasme) dar şi de la animalele sănătoase. Deoarece inocularea la animale sănătoase a izolatelor de la cele bolnave nu a determinat reproducerea nici unor simptome de boală, virusurile menținându-se în organismul animalelor inoculate perioade lungi de timp, s-a emis ipoteza că acestea ar fi co-factori în inducerea bolilor respective (12).

SVSF este un virus complex, având proteina *gag* de dimensiuni mai mici decât cea a spumavirusului simian. Similitudinile între secvențele virale ale celor două virusuri sunt limitate, cu păstrarea moderată a motivelor structurale (18).

Spumavirusul simian (SVS). Spumavirusul simian aparține unei clase diversificate din punct de vedere genetic şi antigenic şi care se întâlneşte în mod natural la un număr mare de primate non-umane şi poate fi transmis la categorii profesionale de risc. Transmiterea interspecifică a spumavirusului simian a fost demonstrată la cimpanzei, maimuțe verzi, babuini şi la maimuțe *Rhesus*, cele mai frecvent utilizate în laboratoare (4). Utilizarea unor tehnici moderne de diagnostic (PCR, Western blot) evidențiază prezența unor linii noi, divergente de virus şi la specii de simieni considerate neinfectate ca *Allenopithecus nigroviridis, Trachypithecus francoisi, Hylobates pileatus* şi *H. leucogenys* (8).

Spumavirusul simian, izolat de la diferite primate, include 11 serotipuri. Studiul relațiilor filogenetice dintre spumavirusurile simiene şi spumavirusul uman, prin PCR, au relevat existența unei apropieri între acestea. Virusul nou izolat de la gorile, precum şi cele izolate de la maimuțele *Rhesus* (SFV-1) şi maimuța verde africană (SFV-3) au prezentat mai multe divergențe. Serurile provenite de la cimpanzei şi gorile infectate au neutralizat virusurile SFV 6 şi 7, ca şi pe cel uman în timp ce serul provenit de la cimpanzei nu le-a neutralizat (1).

Virusurile simiene de tip 1, izolate de la maimuța *Rhesus* şi cele de tip 6, izolate de la cimpanzei, nu se multiplică în celulele latente, decât în cele cu multiplicare activă. Infectivitatea spumavirusului simian este nedetectabilă după 30 minute în etanol 70% sau hipoclorit de sodiu 10%. Păstrarea la 23°C timp de 30 minute nu îi modifică infectivitatea. Persistența infectivității spumavirusului simian timp de 7 zile în apă şi medii de cultură, ca şi potențialul său infectant pentru om, subliniază necesitatea precauțiunilor în timpul manipulării celulelor/organelor de primate, ca şi a animalelor respective (10).

Investigarea transmiterii, prevalenței şi variației spumavirusului simian la babuini a relevat prezența unor titre crescute de IgG la peste 95% din animalele testate. Anticorpii maternali au putut fi detectați la pui până la vârsta de 6 luni, 30 % dintre aceştia făcând infecția până la vârsta de un an. Eliminarea virusului prin secreția salivară a fost constantă la 13% din animalele adulte sănătoase şi 35% din animalele imunosupresate, acest virus fiind infectant. Prin analiza genomică s-a constatat că la toate varietățile de babuin există o singură linie de virus. Spumavirusurile izolate de la maimuțele drill şi mandril au fost diferite de virusul izolat de la babuini, atât genetic, cât şi antigenic (3).

Spumavirusul simian se regăseşte în culturile celulare din creier şi rinichi de maimuță. Fără a fi patogen, foarte frecvent, prin prezența sa la majoritatea animalelor din colonii, dovedită prin seropozitivitatea acestora, îngreunează obținerea,

de la aceste animale, a culturilor de celule T stabilizate (5).

Recent, a fost semnalată identificarea unui **spumavirus ecvin**, care, similar altor spumavirusuri, are o structură caracteristică şi induce formarea de sincitii şi liză celulară ulterioară la un număr mare de linii celulare culturale. Organizarea generală a acestui virus este similară cu cea a altor spumavirusuri, similitudinea secvențială fiind de doar 40% față de spumavirusul bovin. Este interesant de menționat că acest spumavirus înmugureşte doar la nivel de membrană citoplasmică şi nu de reticul endoplasmatic, aşa cum s-a demonstrat pentru alte spumavirusuri (15).

Cu toate că nu prezintă importanță medicală ca agenți etiologici ai unor boli la oameni sau animale, spumavirusurile pot fi utilizate ca instrumente extrem de utile în transferul genic. O mai bună înțelegere a biologiei moleculare a acestui gen de virusuri este o condiție prealabilă utilizării lor în scop de vectori. Astfel, cercetări recente au demonstrat diferențe majore între replicarea spumavirusurilor şi strategiile generale de replicare ale retroviridelor, ele fiind mai degrabă apropiate de hepadnavirusuri (13). Calitatea de vector a spumavirusurilor este adeseori prejudiciată de către densitatea diminuată a receptorilor proprii de pe suprafața celulelor țintă, ca de exemplu celula hematopoietică progenitoare CD34(+) (17).

Bibliografie

1. Bieniasz, P.D., Rethwilm, A., Pitman, R., Daniel, M.D., Chrystie, I., McClure, M.O. (1995), *Virology,* 20, 207(1), 217
2. Bieniasz, P.D., Weiss, R.A., McClure, M.O. (1995), *J. Virol.*, 69(11), 7295
3. Blewett, E.L., Black, D.H., Lerche, N.W., White, G., Eberle, R. (2000), *Virology,* 278(1), 183
4. Brooks, J.I., Rud, E.W., Pilon, R.G., Smith, J.M., Switzer, W.M., Sandstrom, P.A. (2002), *Lancet,* 360(9330), 387
5. Feldmann, G., Fickenscher, H., Bodemer, W., Spring, M., Niblein, T., Hunsmann, G., Dittmer, U. (1997), *Virology,* 229(1), 106
6. Heneine, W., Woods, T.C., Sinha, S.D., Khan, A.S., Chapman, L.E., Schonberger, L.B., Folks, T.M. (1994), *Clin. Infect. Dis*., 18 Suppl 1:S121
7. Holzschu, D.L., Delaney, M.A., Renshaw, R.W., Casey, J.W. (1998), *J. Virol*., 72(3), 2177
8. Hussain, A.I., Shanmugam, V., Bhullar, V.B., Beer, B.E., Vallet, D., Gautier-Hion, A., Wolfe, N.D., Karesh, W.B., Kilbourn, A.M., Tooze, Z., Heneine, W., Switzer, W.M. (2003), *Virology,* 10, 309(2), 248
9. Konvalinka, J., Lochelt, M., Zentgraf, H., Flugel, R.M., Krausslich, H.G. (1995), *J. Virol*., 69(11), 7264
10. Lotlikar, M.S., Lipson, S.M. (2002), *FEMS Microbiol. Lett*., 211(2), 207
11. Pamba, R., Jeronimo, C., Archambault, D. (1999), *J. Virol. Methods*., 78(1-2), 199
12. Pratt, P.W. (1983), *Feline medicine*, American veterinary publications, Santa Barbara, California
13. Rethwilm, A. (1996), *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol*., 13 Suppl 1:S248
14. Schmidt-Drury, S., Erickson, R.P., Glover, T.W. (1998), *Cytogenet. Cell. Genet*., 80(1-4), 199
15. Tobaly-Tapiero, J., Bittoun, P., Neves, M., Guillemin, M.C., Lecellier, C.H., Puvion-Dutilleul, F., Gicquel, B., Zientara, S., Giron, M.L., de The, H., Saib, A. (2000), *J. Virol*., 74(9), 4064
16. Topley, W.W.C., Wilson, G.S. (1995), *Principles of bacteriology, virology and immunity*, B.C.Deker Inc., Philadelphia
17. von Laer, D., Lindemann, D., Roscher, S., Herwi, U., Friel, J., Herchenroder, O. (2001), *Virology. Sep.,* 15;288(1):139
18. Winkler, I., Bodem, J., Haas, L., Zemba, M., Delius. H., Flower, R., Flugel, R.M., Lochelt, M. (1997), *J. Virol.,* 71(9):6727

Cap. 24 Infecții produse de rhabdovirusuri

M. Carp Cărare

Considerații generale etiologice

Rhabdovirusurile se caracterizează printr-o formă alungită (gr: rhabdos = băț, baghetă), dimensiuni de 50-95/130-380 nm, capsidă cu simetrie helicală și ARN segmentat. În exterior, virionii prezintă un înveliș lipoproteic de formă cilindrică, cu proiecții proeminente la suprafață (spiculi), de 5-10 nm lungime/3 nm diametru. La interiorul peplosului se găsește nucleocapsida, de formă tubulară cu simetrie helicală. Virionii conțin 5 proteine majore printre care se găsește o ARN polimerază ARN dependentă. Genomul viral este constituit dintr-o singură moleculă de ARN monocatenar, cu masa moleculară de 3,5 – 4,6 x 10^6.

Rhabdovirusurile se replică cu ușurință în diferite gazde; unele sunt parazite pentru vertebrate, altele pentru insecte și un alt grup, pentru plante.

*În familia **Rhabdoviridae** sunt incluse patru genuri virale, cu mai multe specii de virus (tabelul 1). Dintre acestea, numai 5 specii de virus produc boli infecțioase specifice, bine conturate anatomoclinic. (tabelul 1 col. 4). Celelalte virusuri produc fie infecții asimptomatice, fie infecții cu exprimare clinică puțin definită.*

Tabelul 1

Specii de virusuri din fam. *Rhabdoviridae* izolate de la animale vertebrate

Genul	Specia de virus	Specii de la care se izolează	Entitatea produsă
1	2	3	4
Vesiculovirus	virusul stomatitei veziculoase tipul New Jersey	bovine, ecvine suine	***stomatita veziculoasă***
	virusul stomatitei veziculoase de Indiana tip 1	bovine, ecvine suine	„ „
	virusul stomatitei veziculoase de Indiana tip 2 Cocal	„ „	„ „
	virusul stomatitei veziculoase de Indiana tip 3 Alagoas	„ „	„ „
	virusul stomatitei veziculoase de Indiana tip 4 Maraba	„ „	„ „
	virusul Chandipura		
	virusul Isfahan		
	virusul Piry		
Lyssavirus	virusul rabic	mamifere domestice și sălbatice, om	***turbarea***
	virusul Duvenhage	liliac	
	virusurile liliecilor europeni 1 și 2	liliac	
	virusul liliacului Lagos	liliac	
	virusul Mokola	liliac	
Ephemerovirus	virusul febrei efemere bovine	bovine	***febra de trei zile encefalită***
	virusul Adelaide River	om	
	virusul Berrimah		
Novirhabdovirus	virusul necrozei infecțioase hematopoietice	pești	***necroza infecțioasă hematopoietică***

24.1. RABIA

(Lyssa - lat.*; Rabies* - engl.*; Tollwut* - germ.*; Rage* - fr.*)*

Rabia, sau **turbarea,** este o boală infecţioasă, întâlnită la toate speciile de animale homeoterme, transmisibilă la om, caracterizată prin grave tulburări nervoase, exprimate prin hiperexcitabilitate şi agresivitate, urmate de paralizie şi moarte.

Istoric

Turbarea a fost cunoscută din cele mai vechi timpuri, existenţa şi formele ei clinice fiind semnalate şi descrise în documente vechi, care s-au transmis până la noi, aparţinând lui **Homer, Aristotel** sau **Democrit**. O descriere mai amplă a bolii datează din primul secol al erei noastre, şi este făcută de **Celsius**. El prezenta nu numai semnele bolii, dar şi unele indicaţii privind profilaxia (arderea cu fierul roşu a regiunii muşcate de un animal turbat, sau chiar amputarea regiunii respective). Transmisibilitatea prin muşcătură a fost admisă la fel de demult timp, însă acest lucru nu a fost demonstrat experimental, decât la începutul secolului al XIX-lea, când **Zinke** (1804), **Magendie** (1821) şi **Hertwing** (1829) au reuşit să transmită, cu regularitate, turbarea prin saliva animalelor turbate. În 1879, **Galtier** a făcut primele încercări de vaccinare antirabică a animalelor, reuşind să imunizeze taurinele prin inocularea intravenoasă a salivei. În 1881, **Pasteur** şi **Roux** au stabilit că agentul turbării se găseşte în sistemul nervos central la animalele bolnave şi moarte de turbare şi că, prin inocularea creierului sau măduvei spinării, boala se reproduce totdeauna la animalele de laborator. Agentul patogen nu s-a putut vedea la microscop şi nici nu s-a putut cultiva pe medii sintetice şi, de aceea, **Pasteur** l-a denumit „virus rabic" (de la cuvântul latin *virus* = otravă). Ulterior, în perioada 1881-1884, Pasteur a elaborat prima metodă ştiinţifică de imunizare antirabică, folosind o tulpină de virus rabic (de vacă) a cărei patogenitate a fost modificată prin inoculări subdurale la iepure. După aproximativ 60 de pasaje, a constatat că această tulpină a devenit apatogenă pentru câine, pe cale subcutanată, dar şi-a păstrat proprietăţile imunizante, iar pe cale intracerebrală, determină constant turbarea paralitică, după o incubaţie de 7 zile. Această variantă de virus rabic, obţinută în laborator, a fost denumită de Pasteur „virus fix" pentru a-l deosebi de virusul nativ, care circulă în natură, denumit „virus rabic de stradă". Pentru imunizarea antirabică, Pasteur a folosit măduva spinării de la iepuri inoculaţi subdural cu virus fix, care se usucă la 22ºC şi întuneric, în prezenţa hidratului de potasiu, timp de 1-15 zile. „Tratamentul" antirabic a fost aplicat pentru prima dată de Pasteur, în 1883 la câini şi în 1885 la om. În scurt timp, metoda pasteuriană s-a extins în toată lumea. Primul institut antirabic a fost înfiinţat la Odesa, de Gamaleia (1886), iar al doilea la Bucureşti, de **Babeş** (1888). În 1889, **Babeş** şi **Leep** au arătat că în sângele animalelor imunizate contra turbării apar anticorpi specifici, care neutralizează virusul rabic fix şi de stradă, fiind primii care au folosit serul antirabic în tratamentul oamenilor muşcaţi. **Roux** şi **Nocard** (1890) au stabilit că saliva animalelor infectate cu virusul rabic de stradă devine virulentă cu 3-8 zile înainte de apariţia primelor simptome de turbare.

În 1892, **Babeş** a descris modificările histopatologice din sistemul nervos central şi a semnalat prezenţa unor incluzii oxifile în citoplasma celulelor nervoase, fără să arate însă şi importanţa lor pentru diagnosticul turbării. În 1903, **Negri** demonstrează specificitatea incluziilor descrise de **Babeş**, care au fost denumite „corpusculii Negri" (17). La Congresul Internaţional de Microbiologie de la Praga (1950) această denumire s-a rectificat şi astăzi incluziile din turbare poartă denumirea de „corpusculii Babeş-Negri". Cu toate acestea, majoritatea publicaţiilor de specialitate uzează în continuare de denumirea de „corpusculi Negri", reţinând numele marelui savant român numai pentru „nodulii Babeş", de natură glială (28, 34).

Ulterior, s-au elaborat metode de preparare a serului antirabic şi a gammaglobulinelor specifice, care se folosesc în tratamentul antirabic al oamenilor muşcaţi şi s-au elaborat metode noi de preparare a vaccinurilor antirabice din tulpini avianizate, a vaccinurilor liofilizate etc. În ţara noastră, **Popovici şi col.** (1957) au elaborat o metodă de preparare a vaccinului antirabic cu virus rabic fix, adsorbit pe hidroxid de aluminiu, care s-a folosit cu succes în ţara noastră timp de aproape jumătate de secol.

Progrese importante s-au făcut şi în domeniul cunoaşterii etiologiei, patogeniei şi epidemiologiei turbării. S-a reuşit cultivarea virusului rabic în culturi de ţesuturi, în ouă embrionate, în celule tumorale maligne *in vivo*, constatându-se că virusul formează incluzii oxifile nu numai în celulele nervoase, ci şi în celulele epiteliale din cornee, amigdale, membrana corioalantoidiană a embrionului de găină etc. S-a stabilit, de asemenea, că în organismul infectat virusul se propagă centripet şi centrifug nu numai pe traiectul nervilor, ci şi pe cale sanguină şi limfatică. Virusul rabic nu este stabil; se poate modifica relativ uşor sub influenţa condiţiilor de mediu, datorită cărui fapt, în diferite zone geografice se întâlnesc tulpini de virus deosebite ca virulenţă şi patogenitate.

Răspândire şi importanţă

Turbarea a fost înregistrată, în decursul timpului, cu o frecvenţă variabilă, pe toate continentele. Unele ţări, favorizate de poziţia lor geografică, sau ca urmare a unor măsuri drastice de combatere, au reuşit să devină şi/sau să se menţină indemne de rabie (Australia, Islanda, Japonia, Noua Zeelandă, Insulele Hawaii, Anglia, Irlanda, Spania, Portugalia, Norvegia, Suedia ş.a.). În general, incidenţa cazurilor de turbare a variat în timp şi diferă în limitele foarte largi de la o ţară la alta, fiind condiţionată de o serie de factori, printre care un rol important revine măsurilor sanitare veterinare.

Mai mult de 27 000 cazuri de turbare la animale sunt raportate oficial în fiecare an, în lume, dar numărul lor real este desigur cu mult mai mare.

La om, Organizația Mondială a Sănătății a raportat că numai în anul 1993 s-au înregistrat peste 31 000 cazuri, dintre care mai mult de 25.000 cazuri în India (10).

Incidența rabiei în diversele zone geografice cunoaşte o oarecare variație, influențată de dinamica populațiilor speciilor-rezervor şi de starea de imunitate a acestora.

În Europa, conform datelor OIE, prelucrate de Herman (11), după 1990 incidența turbării a scăzut continuu, de la 21.049 cazuri (total animale domestice şi sălbatice, lilieci şi oameni), până la 5.082 cazuri în 1997, după care, din motive încă neclare, a crescut din nou, până la 11.085 cazuri în 2003. Dintre acestea, în intervalul menționat (1990-2003), aproximativ două treimi s-au înregistrat la animalele sălbatice, aproape o treime la animalele domestice, 347 cazuri la lilieci şi 186 de cazuri la oameni.

Țările europene cu cea mai mare incidență a rabiei sunt: Cehia, Slovacia, Germania, Austria, Slovenia, Polonia, Ungaria, Ucraina, dar un număr destul de mare de cazuri se înregistrează şi în Elveția, Croația şi Țările Baltice.

În România s-au înregistrat anual un număr relativ redus de cazuri – în medie între 50-100 de cazuri, cu excepția anului 2001 când s-au înregistrat 386 de cazuri, dintre care 282 cazuri la vulpi.

Județele cu cele mai multe cazuri de turbare din România, în intervalul 1990-2003, au fost: Mureş (60), Alba (54), Harghita (41), Argeş (33), Caraş Severin (27) şi Sălaj (22).

Turbarea este o zoonoză majoră cu o mare importanță economică, dar mai ales cu o deosebită importanță sanitară, datorită evoluției clinice dramatice, cu sfârşit aproape regulat mortal (1). Literatura consemnează numai 6 cazuri de vindecare la om, toate beneficiind de imunoprofilaxie pre- sau postexpunere (34). Astfel, în țările contaminate de turbare, importanța economică a bolii rezultă, pe de o parte, din pierderile directe prin mortalitate, iar pe de altă parte, prin aceea că acțiunile de prevenire şi combatere împovărează greu bugetele statelor respective. Anual, pe glob, zeci de mii de persoane sunt supuse tratamentului antirabic de necesitate şi sute de milioane de animale sunt supuse imunizărilor antirabice preventive sau de necesitate. La om, aceasta înseamnă sute de mii de zile de muncă pierdute, pe lângă suferințele, cheltuielile de deplasare şi întreținere, precum şi riscul unor accidente postvaccinale, uneori chiar mortale.

Etiologie

Turbarea este produsă de un virus cu proprietăți neurotrope, denumit de Pasteur „virus rabic de stradă", actualmente încadrat în familia *Rhabdoviridae*, genul *Lyssavirus* (6, 16). Alături de genul *Lyssavirus*, în familia *Rhabdoviridae* mai sunt încadrate virusurile patogene pentru animale din genurile *Ephemerovirus, Vesiculovirus, Novirhabdovirus.*

În cadrul genului *Lyssavirus*, ICTV (35) include:

- *Rabies virus,*
- *European bat lyssavirus 1* şi *2,*
- *Lagos bat virus,*
- *Mokola virus,*
- *Duvenhage virus,*
- *Australian bat lyssavirus,* toate recunoscute ca specii distincte.

Virusul are aspect de cilindru cu vârf alungit (profil de glonte), cu dimensiuni de 160-180 nm lungime / 60-80 nm lățime. În structura virionului se distinge un înveliş de natură gluco-lipo-proteică, cu perete dublu, pe care se observă spiculi minusculi înconjurând un canal central longitudinal în care se desfăşoară nucleocapsida în formă de elice (nucleoproteină). Genomul viral ARN codifică cinci proteine structurale: L, N şi NS, asociate cu capsida nucleară, şi M şi G, reprezentate de proteinele de înveliş. Proteina L, probabil, are funcție de transcriptază. Antigenele interne (nucleocapsida) induc sinteza anticorpilor fixatori de complement, precipitanți şi a celor reactivi în reacția de IF, şi sunt comune cu cele conținute şi de virusurile pararabice. Proteina M (de membrană) şi glicoproteina (G), componentă a spiculilor care mediază adsorbția şi penetrarea virusului în celulă, induc anticorpii neutralizanți (fracțiunea G), protectori şi hemaglutino-inhibanți, determinând calitatea imunizantă a vaccinurilor rabice, şi sunt diferite de cele ale virusurilor înrudite. Analizele efectuate cu ajutorul anticorpilor monoclonali şi policlonali au pus în evidență unele deosebiri antigenice între tulpinile de virus rabic izolate din diferite zone

ale globului. La unele tulpini s-au găsit diferențe evidente atât în structura antigenelor de înveliș, cât și a antigenelor nucleoproteice. Existența acestor diferențe antigenice pune problema alegerii tulpinii optime de virus pentru obținerea vaccinului antirabic folosit într-o anumită zonă geografică. Unele diferențe antigenice au fost semnalate și între tulpinile de virus rabic folosite astăzi la prepararea vaccinurilor, în diferite laboratoare.

În cadrul genului *Lyssavirus* sunt încadrate și alte virusuri, izolate din Africa după anul 1975, diferențiate prin teste de protecție încrucișată (6, 23):

- serotipul 1, prototip tulpina Challenge Virus Standard (CSV) incluzând majoritatea tulpinilor de virus rabic sălbatice și modificate, izolate de la mamiferele terestre, de la liliecii insectivori (America de Nord) și hematofagi (America Latină);

- serotipul 2, prototip tulpina Lagos („Lagos bat virus" sau LBV), izolat de la trei specii de chiroptere în Nigeria (Lagos bat 1), în Republica Central Africană (Lagos bat 2) și în Guineea, respectiv de la pisică în Zimbabwe (Lagos bat 3);

- serotipul 3, prototip tulpina Mokola (MOK) izolată de la chițcanul de pădure (Sores araneus) și de la două persoane turbate (Mokola 1), de la chițcanul de pădure în Camerun (Mokola 2) și Republica Central Africană (Mokola 3) și de la câini în Zimbabwe (Mokola 5);

- serotipul 4, prototip tulpina Duvenhage (DUV), izolată de la om în Africa de Sud (Duvenhage 1), de la lilieci în Africa de Sud (Duvenhage 2) și Zimbabwe (Duvenhage 3).

Unele tulpini de virus nu au fost încă tipizate. Între acestea sunt virusurile izolate de la oameni expuși liliecilor în Finlanda și Ucraina, precum și cele izolate de la țânțari și păsări, cum sunt:

- virusul Kotonkan (KOT) izolat de la Culicoides în Nigeria, care provoacă la bovine o boală asemănătoare cu febra de 3 zile;

- virusul Obodhiang (OBOD) izolat de la țânțari (Mansonia uniformis) în Sudan.

Se crede, că nici unul dintre aceste virusuri asemănătoare virusului rabic (pararabice) nu au o importanță mare epidemiologică, deși, MOK și DUV au provocat unele cazuri de boală cu mortalitate la om. Izolarea virusului MOK de la câini și pisici arată că eventualitatea de transmitere a sa la om nu trebuie neglijată (9).

În cadrul serotipului 1 (agentul etiologic al turbării) se include, după Toma (25): tipul-1 European (vulpe), tipul-1 African, tipul-1 Tailandez, tipul-1 Madagascar, tipul SUA și virusurile vaccinale Era și Flury.

Virusul rabic se poate cultiva, în afara celulelor nervoase, și pe alte diverse linii celulare, în special pe BHK-21, pe care poate produce efect citopatogen (tulpina SAD și tulpina Vnukova – ambele folosite la prepararea vaccinului de tip uman) și pe celule VERO, dar și pe culturi primare de rinichi de șoarece, hamster, câine, porc, fetus bovin, ganglioni spinali de șoarece sau om, culturi diploide umane sau simiene etc. (12).

Cultivarea pe ouă embrionate reușește în urma inoculării pe cale corioalantoidiană, alantoidiană, intravitelină sau intracerebrală. Indiferent de calea de inoculare, virusul se multiplică intens în sistemul nervos central. Pasajele în serie conduc la atenuarea patogenității tulpinilor respective, care și-au găsit astfel utilizare la prepararea vaccinurilor. În 1939, Leach adaptează pe pui de o zi o tulpină de virus rabic izolată de la o fetiță de 14 ani, numită Flury. Koprowsky și col., în 1958, după 126 de treceri pe pui, reușește să adapteze tulpina Flury pe embrionii de 7 zile. După încă 40-50 de treceri pe embrioni, tulpina respectivă, inoculată intramuscular la câine s-a dovedit incapabilă de a mai produce turbarea, dar și-a păstrat capacitatea imunizantă. În această variantă tulpina Flury este cunoscută sub numele de Flury LEP (Low Eggs Passage). După încă 180 de treceri, tulpina s-a atenuat și mai mult, fiind notată Flury HEP (High Eggs Passage), variantă ce poate fi utilizată la prepararea vaccinului antirabic pentru om. În afară de tulpina Flury, au mai fost adaptate pe ouă embrionate, tulpina Kelev, obținută dintr-o tulpină de virus de stradă, cultivată pe ouă embrionate de găină și tulpina CSV, cultivată pe ouă embrionate de rață.

Adaptarea virusului rabic pe culturi diploide umane (virusul Pitman-Moore și tulpina WI-38) a permis punerea la punct a tehnologiei de preparare pe scară industrială a unui vaccin rabic de uz uman.

Cultivarea virusului pe animale de experienţă este metoda cea mai veche şi încă larg răspândită, având o importanţă remarcabilă şi în precizarea diagnosticului. Dintre animalele de laborator, cei mai sensibili sunt şoarecii tineri (de 10-20 g), cobaii, iepurii şi hamsterii.

În anumite condiţii, virusul rabic „de stradă" se poate modifica. Astfel, Pasteur, în 1882, a observat că prin trecerea repetată a virusului patogen „de stradă" pe iepuri, prin inoculare intracerebrală, se poate transforma în „virus rabic fix" (termen sugerat de perioada de incubaţie fixă). Spre deosebire de virusurile „de stradă" sau „sălbatice", virusurile rabice „fixe" au pierdut capacitatea propagării spre sistemul nervos central pe calea nervilor periferici. Inoculate subcutanat sunt nepatogene, dar imunogene. Inoculate intracerebral, produc numai simptome paralitice de boală (forma paralitică) şi au o perioadă fixă de incubaţie (5-7 zile). Aceste însuşiri ale virusului rabic fix sunt reversibile şi, sub influenţa hialuronidazei, se pot redobândi însuşirile virusului rabic de stradă.

Din punct de vedere antigenic, virusul turbării este unic, dar există diferenţe mari privind patogenitatea, durata perioadei de incubaţie, aspectul manifestărilor clinice, modificările histopatologice pe care le produce etc. Astfel, se cunosc tulpini de virus rabic cu virulenţa exaltată, extrem de patogene („virusuri întărite"), care produc boala după o perioadă de incubaţie foarte scurtă, cu evoluţia rapidă a manifestărilor clinice, precum şi tulpini atenuate natural, care determină îmbolnăviri după o perioadă de incubaţie prelungită, cu o durată de evoluţie lungă şi cu simptomatologie atipică. Există şi tulpini virale adaptate la o anumită specie, având tropism întreţinut sau modificat prin pasaje succesive pe o anumită specie animală, care antrenează selectarea genică de „clone" sau „biotipuri" cu putere patogenă specifică: tulpinile vulpine europene sunt relativ puţin patogene pentru câine, iar cele canine nord-africane sunt puţin patogene pentru vulpi (26).

Prin studii electronomicroscopice s-a putut dovedi că virusul rabic, se multiplică în interiorul celulelor nervoase prin înmugurire, pornind fie de la membrana citoplasmatică, fie din reticulul endoplasmatic.

Rezistenţa virusului rabiei diferă în limite largi şi depinde în mare măsură de materialul în care se găseşte. Procesele proteolitice care distrug substanţa nervoasă distrug concomitent şi virusul rabic. În general, virusul se distruge repede sub acţiunea luminii solare şi a căldurii şi se conservă bine în stare uscată şi la temperaturi joase. Eliminat cu saliva în mediul extern, virusul rămâne viabil cel mult 24 de ore. Putrefacţia şi autoliza acţionează lent asupra lui. Astfel, în cadavre, virusul supravieţuieşte până la 45 de zile. Bila îl distruge în câteva minute, iar sucul gastric în 3-5 ore. Prin uscare lentă, virusul se distruge treptat în 10-14 zile, dar prin uscare rapidă şi congelare, se conservă peste 3 ani; congelările şi decongelările repetate îl distrug. În soluţia apoasă de glicerină 50%, la rece, virusul „de stradă" se conservă până la 2 ani, iar virusul „fix" până la 1 an. Este sensibil la eter, cloroform şi acetonă, se adsoarbe uşor pe cărbune, coalin, hidroxid de aluminiu. Substanţele antiseptice – sublimatul 1‰, formolul 1%, creolina 1%, acidul acetic şi clorhidric 1% etc.- au acţiune distructivă rapidă.

Caractere epidemiologice

Într-o măsură mai mare sau mai mică, sunt receptive la infecţia rabică toate animalele cu sânge cald.

În condiţii naturale sunt sensibile la infecţia rabică în măsură aproape egală toate speciile de mamifere domestice şi sălbatice, indiferent de vârstă, rasă, sex, stare de întreţinere, anotimp, climă etc. Frecvenţa bolii variază însă de la o specie la alta, după modul de viaţă şi posibilităţile de contaminare existente. Astfel, dintre animalele domestice, turbarea se întâlneşte cel mai frecvent la câini - aflaţi în libertate sau semilibertate -, care oferă cele mai multe posibilităţi de contaminare, şi apoi la pisici. La rumegătoare, boala este relativ frecventă şi adesea evoluează sub formă de enzootii, mai ales în sezonul de păşunat. La păsări se întâlneşte numai în cazuri cu totul excepţionale. Batracienii nu fac boala, dar în creierul unora, cum sunt broaştele ţestoase, virusul rabic se menţine până la 300 zile (12).

În general, receptivitatea la infecţia rabică nu este influenţată de rasă, sex, stare de întreţinere, factori climatici etc. Animalele tinere par a fi ceva mai sensibile la infecţie decât cele adulte.

Receptivitatea poate fi influenţată şi de alţi factori, insuficient cunoscuţi. Astfel, în cadrul speciilor foarte susceptibile, pot fi întâlniţi indivizi care rezistă la infecţia naturală sau experimentală, chiar dacă se utilizează cele mai severe căi de inoculare (intracerebral). Animalele cu sânge rece sunt refractare la infecţia rabică. Mamiferele hibernante, în perioada de viaţă activă fac o turbare asemănătoare cu a celorlalte mamifere, dar în perioada de hibernare evoluţia bolii este mult încetinită.

Sursele naturale ale infecţiei rabice sunt reprezentate de animalele bolnave şi cele infectate, aflate în ultima fază a perioadei de incubaţie. La animalele infectate şi bolnave virusul se găseşte în sistemul nervos central şi periferic, dar repartiţia lui nu este uniformă. Creierul este cel mai bogat în virus, concentraţia lui fiind mare în substanţa cenuşie, cornul lui Ammon, cerebel, scoarţa lobilor frontali etc. În măduva spinării şi în ganglionii nervoşi, cantitatea de virus este mică, iar în nervii periferici se găseşte în cantităţi foarte reduse. Virusul este prezent în salivă la sfârşitul perioadei de incubaţie, unde persistă în tot cursul bolii. Laptele animalelor turbate, practic nu conţine virusul şi nu se citează cazuri de boală transmisă prin lapte. În urină, virusul se găseşte inconstant şi în cantitate mică.

În general, sunt considerate avirulente sau foarte slab şi inconstant virulente: sângele, secreţiile genitale, materiile fecale, limfa, limfonodurile, ţesutul muscular şi lichidul cefalorahidian.

Turbarea este o boală cu focalitate naturală. Virusul rabic se conservă numai în organismul animalelor infectate, ce constituie rezervoarele naturale de infecţie. După Verdes (27) se deosebesc două tipuri de rezervoare de virus rabic: „domestic" sau „urban", alcătuit din animalele domestice (câine, pisică şi mai rar bovinele, cabalinele, suinele) şi „silvatic" sau „sălbatic" alcătuit din numeroasele animale sălbatice (vulpi, lupi, bursuci, vidre, şacali, hiene, şobolani, şoareci, iepuri etc.).

Între cele două rezervoare există relaţii reciproce. În majoritatea cazurilor de turbare urbană din Europa intervine câinele, iar în turbarea silvatică rolul principal îl are vulpea. Acelaşi rol îl are vulpea şi în Orientul Mijlociu, Canada de Est şi în zonele arctice.

În Europa, vulpea cauzează boala la aproximativ 60% din animalele sălbatice şi la 25% din cele domestice. În America de Nord, gazdele principale ale turbării silvatice sunt sconcsul, coioţii şi vulpea, în Asia vulpea şi lupul, în Africa şacalul şi mangusta. În funcţie de condiţiile ecologice pot să intervină şi alte specii ca gazde principale. În SUA, cazurile de turbare se înregistrează în proporţie de 85-90% la animalele sălbatice şi de 12-15% la cele domestice (10).

Chiropterele reprezintă principalul rezervor de virus rabic în unele regiuni ale globului. Astfel, liliecii hematofagi, care atacă bovinele, cabalinele şi omul în America Latină, au ca particularitate o perioadă de incubaţie foarte lungă, în decursul căreia excretă virusul, făcând numeroase victime. Liliecii insectivori sau fructivori, prezenţi în aceeaşi zonă, dar şi în America de Nord, Germania, Turcia, Thailanda ş.a. pot fi purtători asimptomatici de virus rabic în proporţie de până la 15% dintr-o colonie, capabili să transmită turbarea pe cale aerogenă, ceea ce se poate întâmpla în peşteri sau laboratoare.

Virusul rabic a fost izolat şi de la şobolani sau alte rozătoare, în mai multe ţări. O situaţie deosebită o reprezintă izolarea, în diferite ţări europene, a unui virus rabic cu virulenţă foarte scăzută, de la şoareci sălbatici care nu prezentau nici un semn clinic.

Ca surse de infecţie pot servi, în anumite condiţii, cadavrele animalelor turbate. Contaminarea prin cadavre se poate produce în timpul necropsiei, a recoltării creierului sau când cadavrul este devorat. Obiectele murdărite cu saliva animalelor turbate pot servi ca surse secundare de infecţie, cu condiţia ca, după contaminare să vină curând în contact cu o plagă recentă, virusul distrugându-se repede în mediul extern.

În condiţii naturale, transmiterea infecţiei de la un animal la altul sau de la animale la om se face, în imensa majoritatea a cazurilor, pe cale directă, prin muşcătura animalelor turbate. Prin acest act, animalele turbate inoculează în plăgile respective virusul rabic aflat în salivă. Muşcăturile animalelor turbate sunt cu atât mai

periculoase cu cât sunt situate mai aproape de sistemul nervos central şi într-o regiune mai bogată în filetele nervoase. De aceea, muşcăturile de lup sunt dintre cele mai periculoase, fiind profunde, multiple, şi situate de obicei la extremitatea cefalică. Saliva animalelor bolnave conţine virusul şi deci este infectantă încă din perioada de incubaţie, cu 1-5 zile înainte de apariţia primelor semne de turbare, iar în unele cazuri chiar cu 10-14 zile. Se precizează că virusul rabic apare în saliva câinilor cu câteva ore, până la 3 zile înaintea apariţiei primelor simptome în 80% din cazuri, cu 4-5 zile în 15% din cazuri şi cu 5-8 zile în 5% din cazuri; cu 1-3 zile înainte la pisică, cu 1-2 zile la bovine şi până la 14 zile la sconcs, iar la vulpe chiar înainte cu 29 de zile (3, 4). Eliminarea virusului prin salivă se produce numai la 60-70% din cazuri la câini şi, ca atare, nu toate muşcăturile sunt infectante.

Zgârieturile sunt, de asemenea, foarte periculoase deoarece pot asigura inocularea virusului, dacă ghearele sunt murdărite cu saliva virulentă proaspătă. Cele mai periculoase sunt zgârieturile de pisică, ele fiind de obicei multiple şi profunde, lezionând un număr mare de filete nervoase.

O altă modalitate de contaminare directă este depunerea de salivă virulentă, prin lingere, pe diferite plăgi sau eroziuni proaspete, aflate pe piele sau mucoase. Cele mai mici eroziuni, chiar microscopice, fără hemoragii, pot permite pătrunderea virusului rabic în organism.

Infecţia transplacentară, de la mamă la făt, a fost rar semnalată, atât la om cât şi la animale. Mucoasele intacte par nepenetrabile pentru virusul rabic; tot aşa se comportă şi mucoasa digestivă. Mucoasa pituitară şi a căilor respiratorii însă, ar permite instalarea infecţiei rabice. Astfel, cercetările efectuate în America, într-o peşteră cu lilieci infectaţi, au arătat că infecţia se poate realiza şi pe cale aerogenă, cu picături de salivă virulente.

Turbarea este răspândită pe tot globul şi, fără a fi influenţată de climă sau sezon, poate avea un caracter sporadic, enzootic sau chiar epizootic. Aspectul epidemiologic se corelează cu biologia speciei vector-principal. Existenţa câinilor vagabonzi în toate regiunile unei ţări conferă un caracter foarte dispersat al cazurilor de turbare urbană, cu incidenţă sezonieră, favorizată în perioada rutului. La vulpi, frecvenţa cea mai mare a cazurilor se înregistrează în primele săptămâni ale lunii martie (după perioada rutului, care are loc în decembrie-februarie) şi în cursul semestrului doi al anului, când animalele tinere (sub vârsta de 4 luni) se deplasează pentru căutarea unui domeniu vital, aceasta conducând la întâlnirile şi bătăile cu adulţii deja teritorializaţi.

Patogeneză

După pătrunderea în organism, pentru realizarea infecţiei rabice este necesar ca la nivelul porţii de intrare să se găsească filete nervoase recent lezionate, pe care să se poată fixa şi prin care să se poată propaga virusul. Cu cât o plagă va conţine mai mult ţesutul nervos lezionat, cu atât va fi mai favorabilă infecţiei rabice. La locul de pătrundere, virusul, prin intermediul miocitelor (din aproape în aproape), atinge terminaţiile tendinoase bogat inervate, pătrunde în nervi şi se propagă centripet, pasiv, lent, mai ales prin structura perinervoasă (axoplasmă), invadând treptat nervii periferici şi ajungând astfel în ganglionii nervoşi spinali, de unde apoi cuprinde encefalul şi determină encefalita rabică. Lichidul cerebrospinal contribuie şi el la difuzarea virusului în sistemul nervos central. Propagarea centripetă a virusului de-a lungul nervilor a fost denumită de Levaditi „neuroprobazie". Pe măsură ce se replică în sistemul nervos central, virusul se dispersează din nou în organism, în sens centrifug, tot pe traiectul nervilor, realizând fenomenul de „septinevrită", descris de Nicolau şi col. în 1961. Calea nervoasă nu este însă exclusivă pentru propagarea virusului rabic. Difuzarea se mai poate face şi pe cale sanguină sau limfatică, dar acestea au o importanţă mai redusă.

În sistemul nervos central, virusul produce modificări în celulele nervoase şi în pereţii vasculari. Iniţial, virusul acţionează asupra celulelor nervoase senzitive, producând iritaţia lor şi apariţia semnelor clinice prodromale. Astfel, activitatea funcţională a neuronilor este exaltată şi tradusă prin stări de excitaţie psihică, motorie, senzitivă, exagerarea reflexelor etc, ceea ce determină accese de furie şi agresivitate. În ultima fază, consecutiv distrugerii neuronilor motori, apar paraliziile progresive, iar după

afectarea centrilor respiratori se produce moartea prin asfixie.

În cazuri excepţional de rare, virusul rabic ajuns în centrii nervoşi poate rămâne în stare de latenţă timp îndelungat dar, sub influenţa unor factori favorizanţi, se poate reactiva. De asemenea, se poate întâmpla ca virusul rabic, după ce s-a multiplicat în centrii nervoşi, să fie distrus de forţele de apărare ale organismului, în timp ce leziunile determinate să ducă totuşi la moartea animalului; aceasta este o infecţie mortală autosterilizantă (7).

Turbarea la câine

Dintre toate animalele domestice şi sălbatice, câinele este animalul care face cel mai frecvent infecţia rabică deşi pisica este mai receptivă. Toate rasele de câini sunt la fel de receptive. Se constată însă unele mici diferenţe de incidenţă în ceea ce priveşte vârsta. Astfel, după Babeş, procentul câinilor turbaţi, în raport cu vârsta, este următorul: 1-2 ani=13-14%; 2-3 ani=17%; 3-6 ani=10%; 6-10 ani=4-6%, peste 10 ani=2%.

Simptomele clinice sunt polimorfe şi diferă de la caz la caz. În general, turbarea evoluează acut, sub două forme clinice principale: furioasă şi paralitică. Perioada de incubaţie este, în medie, de 15-60 zile, cu limite largi, între 6-90 zile, până la chiar şi un an (în cazuri extreme sub 5 zile şi peste 6 ani), fiind dependentă de patogenitatea tulpinii în cauză, de sediul şi gravitatea muşcăturii sau zgârieturii etc. În general, perioada de incubaţie este mai scurtă la animalele tinere, la animalele muşcate în regiunile cefalice şi la cele cu muşcături multiple. La om, perioada de incubaţie obişnuit variază între două săptămâni şi 3 luni, dar poate fi şi de 1-5 sau chiar 10 ani.

Forma furioasă sau **turbarea furioasă** se caracterizează prin stare de excitaţie şi excitabilitate extremă, cu manifestări de furie, agresivitate etc. Este forma cea mai caracteristică a bolii, deoarece cuvântul „turbare” în toate limbile exprimă mânie, furie, agresivitate, cruzime. În evoluţia bolii se pot distinge trei perioade şi anume: prodromică, de excitaţie sau de stare şi terminală sau paralitică.

a) ***Faza sau perioada prodromală*** (iniţială, melancolică) poate trece adesea neobservată, semnele clinice fiind puţin semnificative şi constând în schimbări ale comportamentului. Animalul devine capricios, irascibil, mai afectuos faţă de stăpân sau din contră, devine indiferent, trist, se retrage în locurile izolate şi întunecoase. Stările se accentuează, animalul se mişcă continuu, răscoleşte aşternutul, scormoneşte pământul, reacţionează brusc şi exagerat la orice excitaţie (zgomot, lumină, atingere etc). În unele momente, pare a avea halucinaţii auditive şi vizuale, atenţia nu îi este reţinută decât pentru foarte puţin timp. Apetitul, conservat la început, diminuă treptat şi animalul prezintă pervertirea gustului, înghiţind obiecte necomestibile (pietre, bucăţi de lemn, de sticlă sau de metal, cârpe etc). Uneori, la locul muşcăturii apare prurit, animalul îşi linge, freacă sau chiar muşcă regiunea muşcată, până la automutilare. Setea este conservată sau chiar exagerată (spre deosebire de om, care prezintă hidrofobie). La masculi, se poate observa o exagerare a instinctului genezic. Vocea devine răguşită iar lătratul scurt şi sacadat. Durata acestei faze este în medie de 1-3 zile.

b) ***Faza sau perioada de stare*** (excitaţie, furie, agresivitate) se instalează treptat şi se manifestă prin stări de furie şi agresivitate. Câinele devine agresiv, la început numai faţă de animale. Fără motiv, se înfurie la cea mai mică excitaţie. Accesele de furie sunt la început de scurtă durată şi alternează cu perioade de linişte, pentru ca pe măsură ce boala avansează, să devină tot mai frecvente. Forţa cu care animalul muşcă este atât de mare încât îşi poate rupe dinţii sau să-şi producă chiar fractura maxilarelor. Faciesul devine caracteristic, cu privirea fixă, pânditoare, feroce. În perioadele dintre accese privirea este rătăcită, faciesul inexpresiv. Animalul are tendinţa de a fugi de acasă şi a parcurge distanţe mari, fără nici o ţintă (dromomanie), cu care ocazie, dacă întâlneşte persoane sau animale, le atacă. Vocea este răguşită, iar lătratul sfârşeşte, de obicei, printr-un urlet prelung. La unele animale se constată strabism convergent sau divergent, mioză sau midriază, inegalitate pupilară, vomismente sau diaree cu sânge. Durata acestei faze este de 2-6 zile.

c) ***Faza sau perioada paralitică*** (terminală, finală), se manifestă prin paralizia muşchilor linguali, maseteri, oculomotori, laringieni. Câinele nu mai poate degluti, nici muşca, devine

afon, maxilarul inferior atârnă inert, din gura întredeschisă se scurge multă salivă filantă, vâscoasă, ochii devin imobili, pleoapa a 3-a este proeminentă. Paralizia se extinde treptat, accesele de excitație devin din ce în ce mai rare şi mai şterse, iar când apare paraplegia, deplasarea nu mai este posibilă şi, după câteva ore de agonie, se produce moartea prin asfixie. Această fază durează 1-3 zile, rareori 5 zile.

Forma furioasă de turbare are o evoluție totală de 3-8 zile, rareori 10-12 zile sau mai mult.

Forma paralitică (turbarea mută sau liniştită) se caracterizează prin lipsa acceselor de furie sau agresivitate şi începe cu o stare de depresiune, urmată foarte repede de paralizia muşchilor faringieni şi maseteri. Deglutiția devine imposibilă, gura este ținută întredeschisă, din ea scurgându-se o salivă filantă, lătratul este răguşit, apoi animalul devine afon. Faciesul exprimă tristețe, suferință, cu privirea pierdută, absentă, din când în când conştientă. În final, se produce paralizia generalizată şi moartea după 3-4 zile, rareori mai mult. În cazuri mai rare, turbarea paralitică poate începe printr-o monoplegie sau prin paralizia unui grup muscular, dar evoluează tot spre paralizie generală.

La câine au fost descrise şi forme de turbare cu caractere intermediare şi cu manifestări monosimptomatice. Astfel, a fost descrisă o **formă gastrointestinală**, manifestată prin colici, vomizări, enterită hemoragică, fără agresivitate sau paralizie, o **formă meningeală** cu evoluție supraacută, o **formă atrofică** sau „consomptivă" caracterizată printr-o slăbire progresivă, fără alte semne caracteristice turbării.

În Africa Occidentală se întâlneşte o formă particulară de turbare canină numită **„ulu fato"**, caracterizată printr-o perioadă de incubație scurtă şi exprimare ca „turbare silențioasă", fără fază furioasă. Animalele prezintă diaree şi paralizie progresivă. Se apreciază că în această formă intervine un virus rabic atenuat.

Tabloul morfopatologic

Leziunile macroscopice întâlnite diferă după forma clinică a bolii şi faza în care intervine moartea. În general, aceste leziuni sunt nespecifice. Privite în ansamblu, ele pot furniza totuşi date care să trezească sau să întărească suspiciunea de turbare.

Cadavrele animalelor turbate, mai ales ale acelora care au făcut forma furioasă a bolii, sunt emaciate, cu părul murdar, cu numeroase plăgi externe, botul este uscat, acoperit uneori cu salivă cleioasă, murdară, cu plăgi recente la nivelul buzelor, limbii, feței; incisivii şi molarii pot fi rupți, maxilarul inferior fracturat etc. La deschiderea cadavrului se constată o stază venoasă generală, sângele este slab coagulat, de culoare negricioasă, asfixic (19).

Stomacul, lipsit de alimente, conține adeseori (în 45-99% din cazuri) diferiți corpi străini. Se mai poate observa congestie şi edem al meningelor, creierului şi măduvei spinării.

Mult mai importante pentru diagnostic sunt modificările microscopice din sistemul nervos central. Ele au caracterul unei encefalomielite limfocitare nepurulente. Unele dintre aceste leziuni sunt specifice, altele nespecifice.

Ca leziuni nespecifice, mai importante sunt infiltrațiile limfocitare şi monocitare din sistemul nervos central şi ganglionar, care pot fi difuze, pericelulare sau perivasculare, sub formă de manşoane. Astfel, leziunile aparatului vasculo-conjunctiv se manifestă prin dilatarea mai ales a vaselor de calibru mic, hemoragii prin diapedeză şi perivascularită infiltrativă. În țesutul glial se observă hiperplazia celulelor gliale şi satelite, mai ales în jurul celulelor nervoase degenerate, însoțită de neuronofagie totală sau parțială, urmată de înlocuirea celulei degenerate şi fagocitate, cu elemente neoformate. În acest fel apar focare nodulare de celule rotunde, descrise pentru prima dată de Babeş în turbare şi denumite „nodulii rabici ai lui Babeş", care se găsesc şi în alte boli de natură virală (Teschen, Aujeszky, boala lui Carré, pesta porcină etc). În celulele nervoase se observă modificări distrofico-necrotice, manifestate prin tumefierea celulelor, degenerarea grasă şi hidropică, tigroliză, picnoză, cariorexă, urmate de neuronofagie şi formarea „nodulilor rabici ai lui Babeş". Asemenea leziuni, distrofico-necrobiotice, se găsesc şi în sistemul nervos periferic. În ganglionii nervoşi se constată infiltrația intensă a stromei ganglionare cu celule hiperplaziate, edem pericelular pronunțat, degenerarea celulelor nervoase şi neuronofagie, cu formarea unor acumulări de celule rotunde

(satelite), cunoscute sub denumirea de „nodulii lui Van Gehuchten-Nelis". În nervii periferici se produc leziuni de endo- şi perinevrită, cu degenerarea tecilor de mielină şi infiltraţii cu celule limfoide. Leziunile cele mai grave se găsesc în nervii de la locul muşcăturii şi explică pruritul local şi senzaţia de durere ce se observă uneori la animalele turbate.

Leziunile specifice sunt reprezentate prin incluziile oxifile din celulele nervoase, socotite caracteristice în turbare şi cunoscute sub denumirea de „corpusculii Babeş-Negri". Incluziile se găsesc în citoplasma celulelor nervoase piramidale din cornul lui Ammon, dar pot fi întâlnite şi în alte părţi ale sistemului nervos central şi periferic şi chiar în unele organe sau glande. Ele au forma rotundă sau ovală şi sunt formate din substanţa bazală oxifilă omogenă, în care se găsesc granulaţii bazofile. Numărul şi dimensiunile corpusculilor Babeş-Negri variază după durata evoluţiei, fiind mai mari şi mai numeroşi când boala a evoluat mai lent. În creierul animalelor moarte de turbare, în afara corpusculilor Babeş-Negri, se pot găsi incluzii oxifile cu aspect de coci, intra- şi extracelulare, descrise de Levaditi şi Nicolau, care se pare că sunt formate numai din substanţa bazală şi ar reprezenta faza iniţială de dezvoltare a corpusculilor Babeş-Negri.

Diagnostic

În toate cazurile de turbare se impune un diagnostic imediat şi luarea de măsuri urgente, atât faţă de animalele turbate sau suspecte de boală, cât şi faţă de animalele şi persoanele contaminate sau suspecte de contaminare. Întrucât nici aspectele clinice şi nici leziunile macroscopice nu sunt patognomonice, diagnosticul bolii se bazează pe examene de laborator (virusologice, biologice, histopatologice şi serologice).

Fiind vorba de o zoonoză majoră, tehnicile de diagnostic de laborator al rabiei au fost standardizate la nivel internaţional. Toate tehnicile de diagnostic de laborator se adresează SNC, prelevarea probelor fiind făcută, de preferinţă, din hipocampus, cerebel şi medulla oblongata, care sunt cele mai bogate în virus.

În laboratoare, se recurge la:

- tehnici de evidenţiere/identificare a virusului în materialul patologic, tehnici care servesc în scop de precizare a diagnosticului, şi
- teste serologice, la care se recurge în cazul transferului internaţional de animale, pentru verificarea stării de reactant postvaccinal, precum şi în cercetările de verificare a imunogenităţii unor vaccinuri.

Metodele de identificare (evidenţiere) a virusului rabic recomandate de OIE (28) constau în tehnica anticorpilor fluorescenţi (IF) şi tehnica imunoenzimatică RREID (rapid rabies enzyme immunodiagnosis). Testul de imunofluorescenţă este îndeosebi preferat, fiind specific, rapid şi asigurând un diagnostic cert în până la 98-100% din cazuri. Prin imunofluorescenţă se pot identifica toate genotipurile de virus, în timp ce prin RREID se identifică numai genotipul 1.

Pentru a pune în evidenţă virusul în celulele nervoase infectate se pot face amprente din hipocampus (cornul lui Ammon) proaspăt, pe lame de sticlă, care se colorează prin metoda Sellers sau se fac secţiuni histologice colorate prin metoda Mann. Ambele procedee vor pune în evidenţă corpusculii virali (agregate de material viral) colorați în roşu, denumiţi „corpusculii Babeş-Negri", confirmând astfel existenţa infecţiei. Lipsa lor nu infirmă însă diagnosticul de turbare, deoarece se pot obţine şi rezultate fals-negative, în proporţie de până la 15% din cazuri (2) sau chiar până la 25-33%, după alte surse bibliografice (12). Evidenţierea virusului în frotiuri sau secţiuni colorate cunoaşte o sensibilitate net inferioară procedeelor imunologice (IF, RREID).

Simultan cu examenul histopatologic se execută de obicei şi proba biologică. În acest scop, şoarecii nou-născuţi sau în vârstă de 3-4 săptămâni sunt inoculaţi intracerebral cu o suspensie de sistem nervos recoltat din cornul lui Ammon şi apoi sunt ţinuţi sub observaţie timp de 28 de zile. Orice şoarece mort între a 10-a şi a 21-a zi de la inoculare se examinează prin imunofluorescenţă. În acelaşi scop, se inoculează pentru izolarea virusului şi o cultură monostrat de neuroblastoame. După 18-24 ore, antigenul nucleocapsidei virale poate fi pus în evidenţă în culturi prin imunofluorescenţă (8).

De fiecare dată când este posibil , metoda cultivării pe culturi de celule trebuie preferată bioprobei.

Identificarea unei anumite variante de tulpini virale (identificarea virusului), se face folosind antiser monoclonal, probe cu acizii nucleici specifici sau reacția în lanț a polimerazei (PCR). Prin aceste tehnici se pot diferenția tulpinile vaccinale de cele sălbatice şi se permite identificarea originii geografice a tulpinilor sălbatice (28).

Testele serologice standardizate pentru controlul reactanților serologici, utilizate pentru controlul statusului imunologic al animalelor vaccinate, sunt:

- testul de virus neutralizare, care constă în neutralizarea virusului rabic dintr-o cultură celulară, de către anticorpii aflați într-o probă de ser sangvin sau
- ELISA cu anticorpi contra proteinei G sau
- testul de seroneutralizare pe şoareci (numai dacă primele două nu sunt posibile).

În toate cazurile, rezultatele se exprimă în unități internaționale sau echivalente, raportate la un ser standardizat internațional.

Diagnosticul diferențial, se impune față de bolile cu manifestări nervoase. Astfel, formele meningiene de turbare, cu evoluție supraacută, foarte rar întâlnite, pot fi confundate cu meningoencefalita din *boala lui Carré*. Datele anamnetice, catarul mucoaselor, prezența eventuală şi a altor localizări ale infecției cu virusul bolii lui Carré permit diferențierea; paralizia maxilară nespecifică se deosebeşte de cea rabică, prin faptul că, afară de paralizia maxilarului inferior, animalele nu prezintă şi alte semne de boală; luxația temporo-mandibulară se deosebeşte de turbarea paralitică, prin aceea că tulburările se instalează brusc, regiunea articulației respective este deformată şi foarte sensibilă, maxilarul inferior este imobilizat şi nu poate fi apropiat de cel superior, animalele nu prezintă tulburări psihice; oprirea de corpi străini în cavitatea bucală şi faringiană poate simula turbarea, însă examenul atent al animalelor respective, instalarea bruscă a simptomelor, lipsa tulburărilor psihice etc., permit diferențierea. Nu trebuie uitat însă că, în marea majoritate a cazurilor de turbare paralitică la câine, însoțitorii acestora afirmă că au adus animalul la consultație, pentru că ,,a înghițit un os".

Boala lui Aujeszky, confundată mult timp cu turbarea (numită dealtfel şi pseudorabie) se caracterizează obişnuit prin prezența pruritului, evoluție mai scurtă şi lipsa agresivității.

Prognostic

Deoarece boala se termină aproape fără excepție prin moartea animalelor, prognosticul este defavorabil.

Tratament

Ne se dispune până în prezent de mijloace terapeutice. Se poate aplica însă un tratament profilactic local, în primele 15 minute după muşcătură, recurgându-se la spălături cu substanțe antiseptice sau la cauterizări.

Profilaxie

Profilaxia generală

Lupta împotriva turbării include aplicarea unui complex de măsuri generale sanitar-veterinare şi de imunoprofilaxie. Pentru prevenirea bolii la om şi animalele domestice, un rol important îl joacă profilaxia nespecifică, care se bazează pe măsuri generale de prevenire a apariției şi răspândirii bolii. Măsurile generale se referă la distrugerea rezervorului de virus şi a vectorilor principali. Aceasta se poate realiza prin reducerea la minimum a numărului de carnivore domestice, reglementarea circulației acestora, distrugerea carnivorelor sălbatice supranumerare, evidența strictă a câinilor de pază, de apartament şi de vânătoare, obligativitatea respectării legislației privind purtarea botniței etc. Totodată, este necesar să se ducă o largă muncă de informare a populației asupra pericolului turbării şi asupra metodelor de prevenire.

O mențiune aparte merită situația câinilor şi a pisicilor fără stăpân, care pot juca un rol de verigă intermediară între rezervorul silvatic de rabie şi animalele domestice sau populația umană. Aceştia se înmulțesc uneori peste măsură şi cutreieră străzile şi locurile publice în căutarea hranei, muşcând uneori persoane, care urmează apoi să fie supuse unor măsuri sanitare neplăcute şi costisitoare.

Evitarea unor asemenea situații, care uneori scapă de sub controlul autorităților competente –

cu referire specială la înmulţirea exagerată a câinilor – se poate face numai prin eforturi conjugate ale organelor administrative teritoriale, ale unor asociaţii nonguvernamentale şi de protecţia animalelor, ale autorităţii sanitare veterinare şi, mai ales ale populaţiei. Problema s-a dovedit a fi deosebit de complexă, cheia rezolvării ei constând în conştientizarea de către populaţie a importanţei individualizării (prin tatuare sau microcip) a tuturor câinilor, înregistrarea lor, vaccinarea antirabică şi castrarea (indiferent de sex) a tuturor câinilor de la care nu se mai intenţionează obţinerea de pui. În mod special aceste măsuri trebuie să aibă în vedere câinii de curte de la oraşe şi sate, câinii din incinta întreprinderilor şi instituţiilor, cei din jurul blocurilor etc., cunoscuţi şi sub numele de „câini comunitari". Aceştia se împerechează la întâmplare în fiecare sezon, se înmulţesc rapid şi constituie un izvor nesecat de noi generaţii de căţei nedoriţi, care vor rătăci pe străzi în căutarea hranei.

Simpla culegere de pe străzi a aşa-zişilor câini „vagabonzi" şi aglomerarea lor în spatele unor garduri de sârmă (adevărate „ghetouri" de exterminare rapidă a câinilor) sau trecerea direct la eutanasierea lor, s-a dovedit cu prisosinţă că nu poate rezolva problema de fond, deoarece nu duce la sistarea fenomenului, reproducţia acestor patrupede – inegalabili prieteni ai omului – fiind întotdeauna cu un pas înaintea posibilităţilor de colectare şi claustrare sau direct de eutanasiere a lor. Aceasta fără a mai lua în discuţie şi latura umanitară a problemei, care nu este deloc neglijabilă.

Pentru a preveni răspândirea turbării pe scară internaţională, prin intermediul câinilor transportaţi peste graniţă (în indiferent care scop) de către deţinători, ca şi a altor animale, inclusiv a primatelor non-umane, Oficiul Internaţional al Epizootiilor stipulează în Codul Internaţional al Sănătăţii Animalelor (31), condiţiile care trebuie respectate în cazul import-exportului de animale vis-a-vis de rabie, măsuri menţionate şi în Regulamentul UE nr. 998/26 mai 2003. Conform acestor precizări, în cazul câinilor şi pisicilor, Administraţia Veterinară **din ţara importatoare** trebuie să pretindă pentru animalele importate:

- să fie individualizate (prin tatuare sau cip);
- să posede un certificat veterinar internaţional de sănătate care să ateste starea de sănătate a animalelor în ziua îmbarcării, precum şi faptul că au fost vaccinate cu un vaccin inactivat cu 6-12 luni în urmă şi că au fost testate serologic cu cel puţin 3 luni în urmă şi la o lună după vaccinare, test făcut de către un laborator acreditat în acest scop, constatându-se un titru pozitiv antirabic de cel puţin 0,5 UI/ml.

Dacă nu toate condiţiile de mai sus sunt îndeplinite, se impune internarea obligatorie **a animalelor importate** într-o staţie de carantină, pentru o perioadă de timp conformă cu legislaţia ţării importatoare (31).

În ceea ce priveşte **importul în România** a câinilor şi pisicilor, cerinţele necesare – similare cu cele ale UE – sunt precizate în NSV din 12.04.02, cuprinsă în Ordinul MAAP nr. 159/2002, care se referă la documentele şi cerinţele necesare: existenţa individualizării, existenţa certificatului internaţional de sănătate care să ateste starea animalelor în ziua îmbarcării, imunizarea în timp util cu un vaccin inactivat şi rezultatul testului serologic (0,5 UI titrul minim al anticorpilor antirabici).

Profilaxia specifică

Profilaxia specifică a turbării a fost realizată pentru prima dată de către Pasteur, care a conceput şi utilizat, în 1885, primul vaccin antirabic, constituit dintr-o tulpină de virus rabic fix (cu perioadă de incubaţie scurtă şi relativ fixă, de 5-7 zile), obţinută tot de el, prin pasaje în serie pe creier de iepure. Această tulpină, ca şi următoarele, obţinute de alţii, printre care şi Babeş, prin metode similare, au ca principale proprietăţi: pierderea patogenităţii pentru animale dacă sunt inoculate s.c. (dar nu şi în cazul inoculării intracerebrale) cu păstrarea antigenităţii şi inducerea unei imunităţi solide şi rapide, instalată într-un interval de timp mai scurt decât perioada de incubaţie minimă necesară în mod obişnuit tulpinilor sălbatice, ceea ce face posibilă imunizarea postinfecţioasă a animalelor muşcate, dacă vaccinarea se face suficient de repede, după expunerea la muşcătură.

Asemenea vaccinuri, având ca substrat creierul unor animale adulte, infectate i.c. cu tulpini modificate, de virus rabic fix (de tip Fermi), ca dealtfel şi vaccinurile inactivate, preparate tot din creier infectat, dar cu tulpini

nemodificate (de tip Semple), deşi bune imunogene, au dezavantajul că dau uneori (rar) accidente postvaccinale (paralizii de tip Landry sau reacţii alergice), deoarece conţin (în teaca mielinică) anumiţi factori encefalolitici şi alergizanţi. Acest neajuns se înlătură dacă se foloseşte creierul unor animale foarte tinere, chiar nou-născute (şoricei, miei), care este sărac în astfel de factori. Asemenea vaccinuri, utilizând tulpini vii (modificate) sunt preferabile, inclusiv pentru uzul uman, dar sunt costisitoare.

Dezideratul privind evitarea conţinutului în factori encefalolitici îl îndeplinesc şi vaccinurile preparate din tulpini de virus rabic adaptate pe embrioni de găină dar, probabil din cauză că necesită doze mari şi deci sunt şi ele costisitoare, nu au cunoscut o extindere prea mare. Vaccinurile „avianizate" şi-au pierdut viscerotropismul, dar şi-au păstrat neurotropismul. Totuşi, tulpinile LEP, dacă sunt inoculate la pisică – care este mai sensibilă decât câinele – manifestă uneori neurotropism, din care cauză nu se recomandă la această specie. Mai cunoscute sunt suşele Flury LEP (Low Egg Passage, cu circa 50 pasaje), Flury HEP (High Egg Passage, cu circa 180 pasaje) şi tulpina Kelev, cu 99 pasaje pe ouă embrionate (15).

Mai moderne şi cu o extindere mai mare sunt vaccinurile inactivate sau vii, preparate pe o mare varietate de tipuri de culturi celulare. Unele dintre acestea sunt complet debarasate de factori encefalitogeni.

Vaccinurile subunitare pe bază de glicoproteină purificată sau vaccinurile recombinate, utilizând virusul vaccinal ori alte poxvirusuri ca vectori, s-au dovedit eficace, şi chiar au fost omologate în unele ţări, dar din motive economice (doză prea mare, costuri prea ridicate, comparativ cu vaccinurile preparate cu virionii integrali, ca atare) nu au putut fi extinse în practică.

La noi în ţară a început vaccinarea antirabică în anul 1957, cu un vaccin de tip Fermi, conceput de Popovici I. şi Stamatin Ludmila, constituit din creier de oaie, inoculată cu tulpina Babeş de virus rabic fix, cu adaos de ser normal de cal, hidroxid de aluminiu şi antibiotice. În ultimii ani Institutul Pasteur a renunţat la acest vaccin în favoarea altui vaccin, tot viu, preparat cu o tulpină de virus rabic – tulpina ERA – propagată pe culturi celulare. Vaccinul, cu denumirea comercială *Rabivac*, este recomandat atât preventiv cât şi de necesitate, la canide, felide, bovine, ovine, caprine, porcine şi cabaline (nu şi la pisici) strict i.m. în fesă, începând de la vârsta minimă de 6 săptămâni (de necesitate, în care caz se repetă după 3 săptămâni) sau 12 săptămâni (preventiv).

Compania Romvac-Voluntari produce un alt vaccin, dar tot viu, numit *Rabirom*, constituit dintr-o suspensie liofilizată de virus rabic – tulpina Flury HEP, propagată pe fibroblaste de embrioni de găină, recomandat pentru prevenirea rabiei la câine şi pisică. Se aplică strict i.m. la vârsta minimă de 3 luni (posibil şi la 6 săptămâni, dar cu rapel la vârsta de 3 luni), după care vaccinările sunt anuale.

Conform prevederilor legale, în ţara noastră se practică vaccinarea antirabică preventiv, obligatorie la câine, şi de necesitate (postinfecţios, postexpunere) la celelalte specii de animale şi la om, în conformitate cu normele sanitare veterinare, respectiv sanitare, pentru combaterea rabiei, în vigoare.

În ultimul deceniu există pe plan mondial tendinţa evidentă de renunţare completă la vaccinurile vii, din tulpini modificate, pentru imunizarea animalelor domestice şi a omului, şi de înlocuire a lor cu vaccinuri inactivate sau subunitare. Vaccinurile vii rămân utile pentru imunizarea animalelor sălbatice, în momeli.

Combatere

Odată confirmat diagnosticul de rabie, se declară oficial boala şi se instituie carantină de gradul III. Se instituie o zonă epizootică pe o rază de cel puţin 30 km în jurul focarului, în care se face o supraveghere epidemiologică permanentă, în vederea depistării la timp a unor eventuale noi cazuri sau episoade suspecte de rabie şi în interiorul căreia se întreprind măsurile de combatere.

Toate animalele cu semne clinice de turbare (inclusiv carnasierele), precum şi câinii sau pisicile fără semne clinice dar care au fost muşcate de animale turbate sau suspecte de turbare, trebuie ucise. De la animalele cu semne clinice suspecte de rabie se prelevează probe pentru diagnosticul de laborator (32). La fel, trebuie ucise şi animalele de producţie din ferme sau gospodăriile populaţiei, dacă au fost muşcate

de animale turbate cu mai mult de 6 zile în urmă, deoarece menţinerea lor sub observaţie implică o anumită doză de risc epidemiologic (32). Se admite tăierea animalelor de producţie din ferme şi gospodăriile populaţiei, cu darea lor în consum după confiscarea capului,coloanei vertebrale şi a locului muşcăturii, dacă au fost muşcate de animale turbate sau suspecte de turbare, cu mai puţin de 6 zile în urmă.

Carnasierele bănuite de molipsire (muşcate, suspecte a fi fost muşcate sau care au venit în contact cu animale bolnave sau suspecte de boală) se ucid, chiar dacă anterior au fost vaccinate antirabic. Se exceptează carnasierele de valoare (câini de pază, de vânătoare etc.) care au fost vaccinate în ultimele 6 luni, dar acestea vor fi carantinate şi supravegheate timp de 3 luni. Toate carnasierele care au muşcat sau zgâriat persoane sau alte animale, chiar dacă nu prezintă alte semne de rabie decât faptul că sunt agresive, devin suspecte de rabie şi vor fi sechestrate într-un loc sigur şi se vor ţine sub observaţie clinică (conform Legii) timp de 10 zile, ştiindu-se că virusul rabic îşi poate face apariţia în salivă cu 10 zile înaintea primelor semne clinice de turbare. Persoanele care au fost muşcate sau zgâriate de animale de diverse specii vor fi dirijate de urgenţă spre un serviciu medical competent. Constatările privind rezultatul observaţiei asupra animalelor care au muşcat sunt puse (la cerere) la dispoziţia centrului antirabic ce urmează să decidă asupra oportunităţii instituirii tratamentului antirabic la persoanele muşcate. Literatura consemnează însăşi posibilitatea ca, uneori (foarte rar), virusul să apară în saliva câinilor şi a altor animale chiar şi cu mai mult de 10 zile înainte de primele semne clinice.

Stingerea bolii şi ridicarea măsurilor de carantină se face după 3 luni de la ultimul caz de turbare, dacă în localitate nu mai există animale aflate sub observaţie.

Turbarea la pisică

Toate animalele cu sânge cald, inclusiv păsările, sunt mai mult sau mai puţin receptive la infecţia rabică, dar nu toate au posibilitatea să transmită boala, şi deci nu toate cazurile de turbare reprezintă sursă de infecţie. Pisicile sunt sensibile la infecţie şi au un rol important în transmiterea bolii. Ele constituie un deosebit pericol pentru om şi animale datorită agresivităţii, a rănilor multiple şi profunde pe care le produc şi în consecinţă a mortalităţii ridicate pe care o produc, comparativ cu muşcăturile de câine (5, 20).

La pisică, simptomele apar de regulă după o perioadă de incubaţie de 10-15 zile, cu limite între 10 şi 260 zile.

Clinic, predomină **forma furioasă** la peste 90% din cazuri. Animalul devine agresiv, nu recunoaşte stăpânii, miaună fără întrerupere, cu un mieunat îngroşat dar strident, încă din faza prodromică; prezintă inegalitate pupilară, facies tipic, crispat şi puternic încordat.

În faza de excitaţie, pisicile turbate prezintă crize dramatice, cad, se rostogolesc şi miaună strident. În faza terminală apar paralizii progresive, sufocare (pareză şi chiar paralizia laringelui) şi moarte. Întreaga evoluţie a bolii la pisică este de 3-6 zile.

Forma paralitică se manifestă prin apariţia paraliziei muşchilor maseteri. Pisica ţine gura deschisă, salivează abundent, dar este agresivă şi poate produce plăgi profunde şi multiple. Durata evoluţiei este de 2-4 zile şi se termină prin moarte, ca urmare a asfixiei şi paraliziei centrilor respiratori.

La pisică, turbarea se poate preveni prin vaccinări, folosind diverse produse biologice, cum sunt: Rabiffa, Rabguard Tc, Rabirom etc.

Vaccinul antirabic inactivat Rabguard Tc este constituit dintr-o suspensie de virus rabic replicat pe o linie celulară porcină stabilă, inactivat cu betapropiolactonă şi adsorbit pe hidroxid de aluminiu. Se inoculează în doză de1 ml la pisici şi câini şi dă o protecţie pe timp de 3 ani. Vaccinul se utilizează după vârsta de 12 săptămâni.

Vaccinul Rabirom este o suspensie de virus rabic, tulpina HEP-Flury replicată pe fibroblaste de embrion de găină SPF. Se foloseşte pentru prevenirea rabiei la câine şi pisică, în doză de 1 ml, strict intramuscular, de la vârsta de 3 luni.

Turbarea la solipede

La solipede, turbarea evoluează cu simptomatologie asemănătoare în linii generale, cu a câinelui. Simptomele apar după o perioadă de incubaţie de 1-3 luni, care poate ajunge la 10-20 luni.

Forma furioasă, cea mai frecventă, debutează prin stare de neliniște, mişcări permanente ale cozii, bătăi din picioare, culcări şi sculări repetate, tresăriri nejustificate, rostogoliri, „rânjete" contractând buza superioară („râs sardonic"). Ulterior, animalul devine agresiv, atacă prin surprindere alte animale pe care le muşcă sau le loveşte cu picioarele, prezintă pervertirea gustului şi, din cauza paraliziei precoce a faringelui, nu poate degluti. În cursul fazelor de excitație, animalul poate rupe căpăstrul sau ieslea, loveşte cu picioarele, sfărâmă obiectele din jurul său, adeseori rupându-şi dinții, şi îşi provoacă fracturi ale maxilarelor. Lăsat liber, animalul aleargă fără a ține seama de obstacole, muşcând şi distrugând ce întâlneşte în cale. Între accese, calul stă imobil, are respirația accelerată şi zgomotoasă, cu privirea fixă, pupilele dilatate, nechează răguşit şi, la cel mai mic zgomot, intră într-un nou acces. Mai frecvent ca la alte specii, se observă prurit (mai accentuat la măgar, dar fără agresivitate), animalele automutilându-se. În final se instalează paralizia, care începe cu trenul posterior, şi moartea se produce după 4-6 zile.

Forma paralitică se manifestă prin depresiune şi imobilitate. Animalul este liniştit şi, de obicei, stă sprijinit cu capul de perete sau iesle, complet imobil, timp de mai multe ore. După ce apar paraliziile, calul se culcă şi moare după 1-2 zile.

Diagnosticul se confirmă prin examen de laborator. Prezența corpusculilor Babeş-Negri, confirmă diagnosticul de turbare, dar absența lor nu exclude boala. Corpusculii pot lipsi la animalele omorâte la începutul bolii; de asemenea, există tulpini de virus care nu produc incluzii. Uneori aceste incluzii, fiind foarte rare şi mici, nu se găsesc la examenul microscopic. După Manninger şi col. (14), corpusculii Babeş-Negri se găsesc la câini în 90-96% din cazuri; la bovine 64%; la porc 52% iar la cal 21%.

Clinic, turbarea poate fi confundată cu encefalomielitele infecțioase (americană şi venezueleană) dar acestea apar sezonier, în perioada activă a țânțarilor, au caracter sporadic şi nu prezintă agresivitate.

Solipedele, ca şi celelalte specii de animale (rumegătoare, suine), în general nu sunt supuse (decât excepțional) vaccinării preventive. Ele pot fi însă vaccinate dacă sunt valoroase, dacă prezintă risc serios de contaminare sau dacă sunt transportate frecvent peste frontiere. În astfel de situații, se folosesc aceleaşi vaccinuri ca şi pentru imunizarea preventivă a câinelui, însă în doze mai mari.

Solipedele cu simptome clinice de turbare se ucid, iar cele muşcate dar sănătoase clinic, dacă sunt valoroase, se vaccinează antirabic, în primele două zile de la eveniment, dacă nu au mai fost supuse acestor operațiuni în ultimele 6 luni şi se țin în carantină sub supraveghere sanitară veterinară, timp de 3 luni. Se ucid solipedele care au fost muşcate de animale turbate sau de animale care turbă în următoarele 10 zile de la data accidentului.

Turbarea la bovine

Bovinele, după frecvența bolii la animalele domestice, ocupă locul al doilea după câini dar, de regulă nu au posibilitatea să transmită boala şi deci nu reprezintă o sursă importantă de infecție. Din această cauză, turbarea la bovine, constituie un „fund de sac", fără mare importanță epidemiologică.

Semnele clinice apar după o perioadă de incubație de 1-3 luni, cu limite până la 20-23 luni. La bivoli, forma paralitică este mai frecventă, pe când la taurine, în unele regiuni, se întâlneşte aproape exclusiv forma furioasă, iar în alte regiuni, numai forma paralitică (America de Sud).

Forma furioasă se exprimă prin salivație abundentă, modificarea vocii, căscături frecvente, excitație puternică şi alte modificări de comportare. După 1-2 zile apar accesele de furie şi agresivitate, față de oameni şi animale, în special față de câini. Animalul mugeşte aproape continuu, se smulge din lanț, distruge ieslea, se izbeşte cu capul de obiecte putând să-şi fractureze coarnele. Evoluția se termină prin paralizie şi moarte, după 4-6 zile.

Forma paralitică începe printr-o sensibilitate pronunțată a regiunii glosofaringiene, care se poate confunda cu o faringită de altă natură. Animalul salivează abundent, îşi muşcă buzele aproape fără întrerupere, scoate mereu limba şi încearcă să înghită; rumegarea încetează şi uneori apar meteorisme. Vocea devine răguşită sau stridentă,

animalul rage în continuu, scoate sunete neobişnuit de lungi. Ulterior, boala trece în faza paralitică, manifestată prin pareza trenului posterior şi mers vaccilant; animalul cade în decubit şi, după o agonie de 2-3 zile, moare prin asfixie, în 3-6 zile, de la apariţia primelor semne clinice.

La bovine, incluziile Babeş-Negri se întâlnesc în citoplasma şi prelungirile neuronale, mai ales în celulele Purkinje din cerebel (64% din cazuri).

Pentru ***diagnosticul diferenţial*** se are în vedere *obstrucţia esofagiană*, *necroza cerebrală* şi *intoxicaţia cu plumb*. În toate aceste entităţi lipsesc stările de excitabilitate şi agresivitate, iar examenul de laborator este edificator. Unele asemănări există cu *boala lui Aujeszky*, dar aceasta este de regulă pruriginoasă şi are o evoluţie foarte scurtă, de 1-2 zile.

În cazul apariţiei bolii, bovinele cu semne clinice de rabie se ucid. Restul animalelor din efectiv, la care nu se constată urme de muşcătură, pot fi vaccinate antirabic, dacă nu au mai fost supuse operaţiunii în ultimele 6 luni şi vor fi ţinute sub supraveghere sanitar veterinară timp de 6 luni, dar bovinele muşcate de animale turbate sau suspecte de turbare se taie de necesitate în primele 6 zile de la eveniment, cu darea în consum condiţionată (după confiscarea capului, coloanei vertebrale şi locului muşcăturii) sau se ucid, dacă au trecut mai mult de 6 zile de la data muşcăturii. Nu se recomandă vaccinarea lor deoarece aceasta ar face necesară ţinerea lor sub observaţie timp de 3-6 luni, ceea ce incumbă un anumit grad de risc epidemiologic (32).

Turbarea la ovine şi caprine

Ovinele sunt foarte receptive la infecţia rabică, atât natural, cât şi experimental, dar, ca şi bovinele, au un rol redus în epidemiologia bolii. La ovine şi caprine, perioada de incubaţie durează între 10-65 zile, rareori mai multe luni. De obicei, boala evoluează sub forma furioasă, mai rar sub forma paralitică.

În **forma furioasă**, semnele prodromice sunt repede urmate de furie şi agresivitate. Animalul turbat aleargă tot timpul, din când în când se opreşte brusc, loveşte pământul cu picioarele, scutură capul, sforăie zgomotos, behăie cu voce groasă, răguşită, scoţând sunete prelungi. Pupilele sunt puternic dilatate, ochii congestionaţi; adeseori se observă strabism convergent sau divergent, uni- sau bilateral. Oile - animale timide, blânde, fricoase - devin agresive, se reped la oameni, la alte oi, la câini, încercând să muşte, să lovească cu picioarele şi cu capul. Adeseori manifestă prurit la locul muşcăturii, se ling, se freacă de pereţi, îşi smulg lâna. Oile şi caprele nu manifestă hidrofobie, dar prezintă pervertirea gustului şi au halucinaţii, care se manifestă prin opriri bruşte din mers, ciulirea urechilor, privirea fixă etc. După câteva momente de imobilitate, adulmecând aerul cu capul ridicat, animalul se repede şi loveşte cu picioarele şi capul un obiect imaginar. În cele din urmă apar paralizii care progresează repede, animalul cade în decubit cu picioarele şi gâtul întinse, adesea în opistotonus, şi, după câteva ore de agonie, moare prin asfixie. Nu rareori, în timpul accesului de furie se produce moartea subită, din cauza edemului pulmonar subacut, din gura şi nările animalului scurgându-se o mare cantitate de lichid spumos sanguinolent. Evoluţia durează 2-8 zile, fiind mai lungă la capre.

În **forma paralitică**, după semnele prodromice manifestate prin midriază-mioză, privire speriată şi modificarea vocii, apar pareze şi paralizii care duc la moarte în 24 de ore până la 3 zile de la apariţia primelor simptome.

Animalele turbate, ca şi cele sănătoase dar muşcate de animale turbate sau suspecte de turbare, cu mai mult de 6 zile în urmă, se ucid. Dacă de la data episodului au trecut mai puţin de 6 zile, animalele muşcate de alte animale, turbate sau suspecte de turbare, se taie de necesitate şi se confiscă locul muşcăturii, capul şi coloana vertebrală (32).

Turbarea la suine

La suine, turbarea de obicei evoluează sub **formă furioasă** şi se manifestă prin hiperestezie puternică. Incubaţia este de 15-30 de zile, cu limite de 6 zile până la 6 luni. Porcul devine agresiv, se agită tot timpul, ţipă ascuţit sau grohăie cu voce răguşită, se repede la alţi porci sau alte animale, provocând plăgi grave prin smulgerea de ţesuturi. Scroafele îşi devorează purceii. La suine, boala evoluează mai repede decât la alte specii şi, după o fază paralitică

scurtă, se termină cu moartea prin asfixie în 24-48 ore de la apariţia primelor semne.

Forma paralitică, rară la porc, se manifestă prin paralizii care duc la moarte prin asfixie în 24-48 ore.

La suine, turbarea se poate confunda cu: boala de Teschen, care are însă o evoluţie mai lungă; boala lui Aujeszky, care se deosebeşte de turbare prin lipsa agresivităţii, saliva este spumoasă, evoluţia clinică este foarte rapidă (la sugari), paralizia este de scurtă durată şi nu apar tulburări psihice; intoxicaţia cu clorură de sodiu are debut brusc, la un număr mare de animale, nu prezintă agresivitate şi nici prurit.

Porcii cu semne clinice de rabie se ucid. Cu porcii muşcaţi de animale turbate sau suspecte de turbare se procedează ca şi în cazul bovinelor şi ovinelor (32).

Turbarea la animalele pentru blană

La animalele pentru blană, turbarea are un caracter sporadic şi este o infecţie cu focalitate naturală, deşi boala este extrem de limitată prin sistemul de creştere şi de întreţinere a acestora în cuşti individuale (18). Totuşi, infecţia este posibilă de la animalele sălbatice, ori de la alte animale pentru blană, în cazul în care sunt scăpate şi apoi capturate şi aduse în crescătorie.

Infecţia la animalele pentru blană se realizează în urma muşcăturilor, zgârieturilor produse de animalele din mediul silvatic: vulpi, viezuri, dihori, lupi, râşi, jderi, pisici sălbatice, mistreţi, rozătoare, şobolani, ori din mediul domestic, de câini de pază, pisici etc.

Evoluţia şi tabloul clinic al bolii este în mare asemănător cu cel existent la carnivorele domestice. Astfel, în perioada prodromică, cu o durată de 1-2 zile, animalul manifestă stare de prostraţie, stă retras, nu mănâncă, perioadă care, de obicei, nu este luată în consideraţie, fiind atribuită altor cauze.

În faza de excitaţie, boala are o evoluţie de aproximativ 1-3 zile. În această fază animalul îşi schimbă complet comportamentul, devenind furios, agresiv la apropierea îngrijitorului, a altor persoane sau a altor animale. La vulpile de crescătorie turbate agresivitatea are o particularitate: se manifestă numai după apropierea persoanelor de cuşcă, lovindu-se puternic de plasa cuştii, provocându-şi răni multiple. Între crize, animalele sunt epuizate şi gem, scot sunete răguşite, prezintă sialoree (saliva scurgându-se pe părţile laterale ale gurii), diaree hemoragică, ochii sunt injectaţi şi congestionaţi. Evoluţia bolii este de 4-7 zile şi se termină totdeauna prin moarte.

Clinic, turbarea poate fi confundată în unele faze ale evoluţiei cu boala lui Carré, boala lui Aujeszky, precum şi cu prezenţa de corpi străini în cavitatea bucală, între dinţi sau cu luxaţia articulaţiei temporo-mandibulară. La diferenţiere, se va avea în vedere că turbarea apare, în cazul crescătoriilor, în mod izolat, nu prezintă contagiozitate. Animalele turbate sunt agresive şi au accese de furie ce se accentuează în urma prezenţei omului sau la introducerea unor obiecte în cuşcă („proba bastonului").

Prevenirea bolii se realizează prin respectarea următoarelor măsuri:

- împrejmuirea crescătoriilor şi instalarea de capcane pentru dihori şi nevăstuici;
- vaccinarea preventivă periodică a câinilor de pază;
- interzicerea circulaţiei pisicilor în crescătorie;
- deratizarea preventivă în crescătorie;
- carantina profilactică a animalelor plecate din crescătorie (fermă) şi ulterior recapturate etc.

Animalele bolnave se ucid, se îndepărtează din cuşti şi se distrug în întregime (cu blană cu tot) prin ardere. Manipularea animalelor moarte se va efectua cu mănuşi de necropsie şi cu luarea tuturor măsurilor de protecţie pentru evitarea infectării.

Turbarea la carnasierele sălbatice (lup, vulpe)

Turbarea silvatică a existat în toate timpurile, dar ca rezultat al modificărilor survenite în fauna diferitelor zone ale globului, şi tabloul turbării silvatice s-a schimbat. Implicit s-au schimbat şi sursele principale de infecţie pentru animale şi om. Astfel, vulpea turbată constituie astăzi principala sursă de infecţie rabică în Europa Centrală şi de Vest (3).

În America de Nord, rezervorul animal de virus rabic este reprezentat de racuni, sconcşi, coioţi, vulpi, dihori şi lilieci (30).

Din peste 300 000 cazuri de rabie diagnosticate la animale în Europa între 1972-

1989, 75% au fost vulpi, 2,3% câini, 5% pisici. Cuprinderea populaţiei vulpine în lanţul epidemiologic este rapidă şi masivă, datorită sensibilităţii deosebite a acestei specii la infecţia rabică.

Receptivitatea deosebită a vulpii la turbare, ca şi perioada de incubaţie lungă, asigură persistenţa focarelor, iar cantitatea mare de virus, excretată prin salivă, explică uşurinţa difuzării bolii în cadrul speciei, la alte specii de animale şi la om.

Concomitent cu creşterea numărului de cazuri de turbare transmisă de vulpea bolnavă, în aceeaşi perioadă, apare şi turbarea la bursuc. La aceste animale sălbatice, turbarea evoluează cu o simptomatologie asemănătoare celei de la câine, predominând **forma de evoluţie furioasă**. Lupii turbaţi se reped la oameni, provocând răni foarte grave, în special la cap. Animalele prezintă dromomanie şi o agresivitate accentuată. Un singur lup turbat poate muşca zeci de animale şi oameni şi, de asemenea, cu tot tratamentul antirabic aplicat la timp, oamenii pot muri de turbare.

La vulpile sălbatice, semnul esenţial este schimbarea radicală a comportamentului. Teama şi precauţia caracteristice vulpilor sălbatice dispar, ele pătrund în localităţi sau în adăposturile animalelor în plină zi, devin blânde, permit omului şi mai ales copiilor să se apropie şi se lasă chiar mângâiate, prinse şi legate, însoţesc atelajele şi, fără ca să devină prea agresive, muşcă uneori alte animale şi chiar omul, provocând răni mai ales superficiale. În continuare devin indiferente la ceea ce se întâmplă în jurul lor, privirea le este fixă, prezintă pică, mişcări în manej, opistotonus, rostogoliri, apoi se instalează paraliziile, mersul devine nesigur, nu se mai pot ţine în poziţie patrupedală şi sfârşesc prin moarte, după 3-4 zile.

În anumite situaţii, când izvorul rabigen a fost identificat într-o populaţie vulpină sau de lupi, dintr-o anumită zonă, se urmăreşte reducerea lor numerică şi identificarea animalelor bolnave. Pentru aceasta, în cazul vulpilor se preferă gazarea în vizuini, iar pentru lupi şi urşi se pot organiza vânători. Dacă nu se urmăreşte reducerea lor numerică, ci numai eliminarea riscului pe care îl prezintă în Europa, ca rezervor silvatic de virus rabic, în cazul vulpilor se recomandă vaccinarea, în cadrul unor programe, prin metode şi cu produse biologice speciale, metodă care a dat bune rezultate în ultima vreme, în mai multe ţări din Europa Centrală şi de Est.

La noi în ţară nu se practică încă vaccinarea vulpilor, deşi, incidenţa bolii la această specie este cea mai mare. Conform datelor raportate de România la OIE, de exemplu, potrivit datelor prelucrate de Herman (11), în intervalul 1999-2003 s-au înregistrat la vulpi mai multe cazuri de turbare decât la toate celelalte specii de animale luate la un loc (471 faţă de 267).

În ultimul sfert de veac, în Europa au fost aplicate diferite protocoale de imunizare a populaţiilor vulpine, din diferite ţări. Diferenţele se referă la tipurile de vaccinuri folosite, tipurile de momeli, procedeele de răspândire în teren, momentele şi schemele de aplicare şi de repetare etc. Din această cauză şi rezultatele au diferit întrucâtva dar, în general, au fost foarte bune, conducând la reducerea drastică a incidenţei rabiei la vulpi şi, implicit, la alte specii (29).

Vaccinarea animalelor sălbatice, respectiv a vulpilor şi lupilor, practicată în prezent pe scară mare în mai multe ţări din Europa, constituie una din măsurile de bază aplicate pentru prevenirea bolii, în special la vulpi şi, odată cu aceasta, pentru întreruperea lanţului epidemiologic, prin prevenirea apariţiei rabiei şi la alte animale, victime ale vulpilor turbate, cât şi la om.

Au fost realizate mai multe vaccinuri destinate vaccinării pe cale orală – în momeli – a vulpilor sălbatice. Toate sunt constituite din virusuri vii modificate, cu excepţia unui vaccin conceput prin inserţia genei care codifică glicoproteina virusului rabic, în genomul virusului vaccinia (poxvirus). Rezultatele obţinute în practică au fost în general bune, dar au existat şi insuccese, datorate unor deficienţe în asigurarea lanţului frigorific pentru conservarea vaccinului, distribuţiei incorecte a momelilor în teritoriu, stabilităţii reduse a momelilor (capete de găină, ouă, carne) în mediul ambiant şi implicit a virusului din momeli (deşi momelile se tratează cu anumite substanţe conservante), precum şi a riscului de afectare a altor specii de animale, nevizate dar sensibile la tulpinile de virus vaccinal, cum sunt herminele, hârciogii, dihorii, aricii ş.a., ceea ce poate conduce la unele dezechilibre ecologice. Se recomandă vaccinarea

populaţiei vulpine în două campanii anuale, mai-iunie şi septembrie-octombrie. În zonele rabigene cu populaţie vulpină densă se dispersează 18-30 momeli/km^2, din helicoptere, avioane sau chiar manual (29).

În SUA, unde rezervorul principal de virus rabic este reprezentat, în afară de vulpi, şi de racuni şi coioţi, pentru vaccinarea acestora există un alt vaccin (produs Merial) care se aplică tot pe cale orală.

Menţionăm, în treacăt, că în SUA sunt produse şi omologate în prezent nu mai puţin de 27 de vaccinuri antirabice, dintre care 21 inactivate (13 monovalente şi 8 în combinaţie cu alte antigene) plus 6 subunitare (glicoproteină de virus rabic plus virus vaccinia, sau al variolei canarilor, ca vectori). Nu se mai utilizează nici un vaccin constituit din virus rabic viu. Ca destinaţie, 11 sunt pentru câini, 12 sunt pentru pisici, 2 pentru cai, 1 pentru bovine şi 1 pentru racuni şi coioţi, care în SUA fac parte din principalele specii socotite rezervor de virus. Toate se administrează parenteral, s.c. sau i.m., cu excepţia ultimului, care se administrează pe cale orală, în momeli (30). Toate vaccinurile omologate în SUA asigură imunitate pe durata a 3 ani după primele două vaccinări făcute în primul an, nu produc reacţii adverse şi nu sunt patogene pentru om (30).

Turbarea la alte specii de animale

Turbarea afectează un număr mare de animale sălbatice şi domestice homeoterme. De aceea, focarele de turbare endemică sunt rezultatul ciclării virusurilor rabice între animalele sălbatice (ciclurile silvatice) sau printre animalele domestice (ciclurile urbane). În fiecare zonă geografică, tinde să devină predominant un anumit ciclu, existând o anumită dinamică a ciclurilor rabice. Astfel, dintre numeroasele specii de animale receptive, o importanţă epidemiologică mai mare prezintă şi infecţia rabică la următoarele animale:

La cămile, s-au descris numeroase cazuri de turbare, legate de apariţia bolii la alte animale. Semnele clinice apar după o incubaţie de 3 săptămâni până la 3 luni. Boala debutează printr-o fază de hiperestezie. Animalul este agitat, se mişcă la cel mai mic zgomot, prezintă spumozităţi bucale, devine agresiv dar, în general nu atacă omul, ochii sunt strălucitori, nasul purtat sus. La cămilă, boala evoluează sub două forme:

- o formă exprimată prin agresivitate, în care animalele atacă şi muşcă alte cămile, rar oamenii şi
- o formă inaparentă, al cărei simptom predominant este spaima acompaniată de mugete.

Paraliziile se instalează rapid şi se manifestă la început prin vaccilări ale capului, paralizia limbii, după care paraliziile se generalizează.

Au fost semnalate şi cazuri de turbare în care lipseau atât agresivitatea cât şi paraliziile. Uneori se observă şi prezenţa pruritului şi automutilările. Evoluţia durează aproximativ o săptămână şi sfârşeşte prin moarte.

La cervidee, se remarcă pierderea instinctului de frică şi fugă, animalele apropiindu-se de locuinţe. În general, boala îmbracă *forma paralitică*, cu tulburări în mers, dar au fost semnalate şi cazuri de *turbare furioasă*, cu agresivitate, când animalele scot ţipete tânguitoare, răguşite, se lovesc cu capul de copaci, determinând ruperea sau smulgerea coarnelor.

La mistreţ, boala evoluează sub *forma furioasă*. Animalul este neliniştit, are tendinţa de a muşca, grohăie şi destul de repede se instalează paraliziile.

La dihor, fie se constată o indiferenţă totală faţă de mediul extern fie că este foarte agresiv. Unii se apropie de om şi se lasă uşor prinşi, fără a muşca, în timp ce alţii atacă cu furie animalele şi omul.

La bursuc, ca şi la vulpe, comportamentul este complet schimbat. Animalul părăseşte vizuina, nu se mai ascunde, rătăcirile îl pot conduce în localităţi şi gospodării. Uneori devine agresiv, putând muşca sau zgâria animalele şi omul. În timpul crizei de excitaţie unele animale urlă, muşcă copacii sau alte obiecte. Boala se termină prin paralizia generalizată.

La chiroptere, boala este destul de frecvent întâlnită. Liliecii vampiri pot prezenta simptome de *turbare furioasă* sau *paralitică* sau pot fi purtători asimptomatici de virus. În primele cazuri, ei ies în plină zi şi atacă animalele, în special bovinele şi caii. Evoluţia poate să ducă la moarte sau, din contră, spre vindecare, cu portaj şi eliminare a virusului prin salivă şi urină. Liliecii fructivori şi insectivori zboară în plină zi

şi muşcă persoanele care îi manipulează sau îi ating.

Turbarea la păsări

La păsări, turbarea se întâlneşte foarte rar. S-a descris la găini şi evoluează, de obicei, sub *forma* **furioasă**. În faza prodromică, pasărea bolnavă devine foarte neliniştită şi sperioasă, aleargă mereu, din când în când sare brusc în aer, bătând din aripi; prezintă strabism, penele se zbârlesc, privirea devine fixă, vocea este stridentă sau răguşită (hârâietoare, ca de cioară). În faza de excitaţie, găinile devin agresive, atacă oamenii, animalele, păsările, lovind cu ciocul, cu aripile şi cu picioarele. Moartea survine în 2-3 zile, cu pareze şi paralizii progresive.

Bibliografie

1. Acha, N.P., Szyfres, B. (1989), *Zoonoses et maladies transmissibles communea, á l'homme et aux animax,* Deuxieme edition, Office Inter. des Epizooties
2. Adameşteanu, Constanţa, Catană, S. (1958), *Probl. Zoot. şi Vet*., 5, 76
3. Andral, L. (1977), *Epidemiology of fox rabies*, Reprinted from Advances in virus research, vol., 21. Academic Pres, Inc. New York, San Francisco, London
4. Aubert M. (1996), *Epidemiologie et Sante Animal*, 29, 121
5. Burtan, Eugenia, Hriţcu, V., Platon, C., Severin, C., Covaliu, C., Hriţcu, A. (2001), *Lucr. Şt. Med. Vet, Iaşi,* 44 (3), 786
6. Carp-Cărare M. (2001), *Microbiologie veterinară-virusologie*, Casa de editură, "Venus", Iaşi.
7. Constantinescu, N., Duca, M., Ducda, Eugenia, Cheptea, A. (1955), *Studii şi cercetări de inframicrobiologie,* 1-2, 9
8. Feţeanu, A., Suhaci, I. (1972), *Rev. de zoot. şi med.vet*, 3, 80
9. Foggin, C.M. (1983), *Vet.Rec.,* 113, 115
10. Greene, C.E. (1998), *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2-ed W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo
11. Herman, V. (2004), *The 6th DKMT Meeting on Enviromental Medicine and Health*, Timişoara, 14-15 October 2004, 15
12. Ivan, A. (2002), *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed. Polirom, Iaşi
13. Koprowsky, H., Macarelli, P., Viktor, T.J. (1972), *Proceedings of National academic of Science of the USA*, 69, 2433
14. Manninger, R., Mocsy, J. (1959), *Les maladies infectieuses*, Vigt Freres Editeurs, Paris
15. Moga Mânzat, R. (1989), *Curs de boli infecţioase ale animalelor - viroze*, vol. III, Lito IAT
16. Murphy, F.A., Gibbs, E.P.J, Horzinek, M.C, Studdert, M.J. (1991), *Veterinary Virology,* Thrid ed., Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
17. Negri, Al. (1903), *Z. F. Inektionsker*, 43, 507
18. Nesterov, V., Păstîrnac, N., Sîrbu, V. (1981), *Bolile animalelor pentru blană*, Ed.Ceres, Bucureşti
19. Paul I. (1997), *Etiomorfopatologia veterinară*, Editura All Bucureşti
20. Perianu T. (1997), *Bolile infecţioase la animale-viroze*, vol. II. Editura Fundaţiei Chemarea, Iaşi
21. Popovici, I., Stamatin, Ludmila. (1957), *Ann., I.P.I.A.*, VII, 201
22. Popovici, I., Stamatin, Ludmila. (1968), *Boli infecţioase ale animalelor domestice,* Editura Didactică şi Pedagogică Bucureşti
23. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Ed.Academic Press, Cluj-Napoca
24. Secaşiu, V., Cerni, I. (1977-1979), *Med. Vet. Pract. Creşt. Anim.,* 2(1)
25. Toma B. (1994), Rec. Med. Vet., 170 (10/11), 675
26. Vasiu, C. (1998), *Viroze animale*, Casa de editură Dacia, Cluj-Napoca
27. Verdeş, N., Ionescu, S. (1959), *Probl. Zoot. şi Vet*., 3, 56
28. *** www.oie.int/eng/normes/mmanual/A 00044.htm (accesat3.11.2004)
29. *** (2002), http://who-rabies-bulletin.org/q2_2004/contents/3.1.htm (accesat 3.11.04)
30. *** (2003), http://www.avma.org/pubhlth/rabcont.asp (accesat 3.11.2004)
31. *** (2004), www.oie.int/eng/normes/mcode/en_chapitre_2.2.5htm#article_2.2.5.2. (accesat 3.11.04)
32. *** (1995), *Hotărâre nr. 614 din 9 august 1995 pentru aprobarea Programului de supraveghere, prevenire, combatere şi asanare a bolilor la animale şi a celor transmisibile de la animale la om, precum şi de refacere a şeptelului*
33. *** (2004), *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*, Chapter 2.2.5. Rabies
34. *** www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies (accesat 3.11.2004)
35. *** www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/fs_rhabd.htm (accesat 3.11.2004)

24.2. STOMATITA VEZICULOASĂ

(Stomatitis Vesicularis – lat.; *Vesicular Stomatitis* – engl.; *Stomatite Vésiculeuse* – fr.*)*

Stomatita veziculoasă (SV) denumită şi **pseudofebra aftoasă**, este o boală infecţioasă, ce afectează mai multe specii de animale (cabaline, taurine, suine) şi se caracterizează prin apariţia unei erupţii veziculoase pe mucoasa bucală, ocazional pe mameloane şi pe pielea extremităţilor.

Istoric, răspândire şi importanţă

Boala a fost mult timp confundată la cal cu variola, fiind frecventă mai ales în timpul războaielor. La bovine, a fost confundată cu formele benigne ale febrei aftoase. Pentru prima dată a fost semnalată în America de Nord, în anul 1821, apoi în Africa de Sud, în anul1994 şi apoi în unele ţări din Asia (1). În prezent, apare mai ales în ţările din jurul Mării Caraibilor, în SUA, mai rar în Canada (6). În Europa, SV nu a fost declarată în nici o ţară după anul 1917 (5).

Afirmaţiile din literatura de specialitate mai veche, după care SV ar fi fost semnalată şi în Europa pentru scurt timp, în timpul primului război mondial, sunt discutabile, deoarece nu se bazau pe studii de identificare virusologică concludente.

În ţara noastră, **Rădulescu**, în 1903 – citat de **Perianu** (3) semnalează un caz de bală la un cal, dar nu a făcut nici o diferenţiere între stomatita veziculoasă şi stomatita variolică, ceea ce face îndoielnic diagnosticul stabilit.

Boala prezintă importanţă economică datorită morbidităţii, a scăderii producţiilor, dar şi a confuziilor pe care le poate crea, din cauza asemănării cu febra aftoasă.

Etiologie

Agentul cauzal al bolii este un virus încadrat în familia *Rhabdoviridae*, genul *Veziculovirus* (2), având dimensiuni de 75-180 nm, o formă alungită, asemănătoare unui glonte şi conţine ARN. Maturarea particulelor virale are loc la nivelul membranei celulare, prin înmugurire. în preparatele electronooptice au fost observate două feluri de virioni, unii mai lungi - particule B (*bullet-shaped* = în formă de ghiulea) şi altele scurte – particule T (*truncated* = trunchiate).

Antigenic, se disting două tipuri distincte denumite tipul New-Jersey şi tipul Indiana. Tipul New –Jersey a fost izolat din Canada până în Peru, iar tipul Indiana se izolează în sud-estul SUA, Mexic şi ţările Americii Centrale şi este divizat în patru subtipuri (tabelul 1). Diferitele subtipuri produc boala cu simptome identice, dar de gravitate variabilă. Subtipurile 1, 2 şi 3 sunt mai puţin patogene pentru vaci, cai şi porci. Serotipul New-Jersey este agentul cauzal al celor mai multe îmbolnăviri în efectivele de animale.

Virusul se izolează cu uşurinţă din lichidul veziculelor şi din pereţii acestora pe substraturi celulare foarte variate, cum sunt: celule embrionare de găină, şoarece, celule renale de viţel şi purcel, fibroblaşti de cobai, celule testiculare de viţel, câine, nurcă, celule HeLa, pe care determină efect citopatogen. Diferitele tulpini de virus se comportă într-un anumit mod în organismul animalelor şi altfel în culturile celulare şi pe animale de laborator. Efectele virusului apar în funcţie de substratul pe care se multiplică.

Este cultivabil şi pe ouă embrionate de găină. Inocularea se face pe membrana corio-alantoidiană a embrionilor de 7 zile, determinând moartea acestora în decurs de 24-48 ore. Virusul are afinitate pentru ţesutul dermic – este dermotrop - dar prin inoculare intracerebrală devine neurotrop.

Dintre animalele de laborator, cobaiul este cel mai frecvent folosit pentru infecţia experimentală, la care în urma inoculării în dermul plantar se formează o veziculă locală, urmată de apariţia de afte secundare, dar care nu duc la moartea animalului. Virusul, inoculat intracerebral la şoarecii de 3 săptămâni, determină, după o incubaţie de 2-3 zile, encefalită (hiperexcitabilitate, ataxie, paralizie spastică), urmată de moarte după 3-5 zile.

În general, virusul este puţin rezistent la condiţiile mediului extern, fiind repede distrus de razele ultraviolete. Este inactivat în 10-20 minute la temperatura de 56°C şi în 3-4 zile la 37°C. Dezinfectantul cel mai activ este soda caustică, care în concentraţie de 2% distruge virusul într-un minut. La 4°C, în glicerină neutră 50% se conservă 4 luni; la 60°C rezistă 24 ore.

Caractere epidemiologice

În mod natural stomatita veziculoasă afectează cabalinele, bovinele, porcinele, iar dintre animalele sălbatice cerbul, căprioara şi râsul (4). Se pare că şi alte animale sălbatice (bursuc, mistreţ) ar fi receptive şi deci ar putea

avea un rol în transmiterea bolii. În condiţii experimentale, infecţia poate fi transmisă la bou, porc, cal şi cobai. Oaia, capra, câinele şi iepurele sunt refractare la infecţia naturală. Thorne şi col. (1984) au evidenţiat reacţii serologic pozitive la antilope.

Sursele primare de infecţie sunt reprezentate de animalele bolnave, la care virusul se găseşte în sânge în timpul perioadei febrile, apoi în limfă şi epiteliul vezicular, fiind eliminat prin lapte, urină, salivă, timp de câteva zile. Nu se exclude existenţa purtătorilor de virus printre animalele domestice şi sălbatice. Se pare că rolul de vector şi rezervor de virus l-ar juca animalele sălbatice, ca mistreţul, cerbul şi ursul spălător, precum şi insectele hematofage. Astfel, în SUA, epizootiile apar în perioada mai-octombrie şi dispar la apariţia primului îngheţ, ceea ce a făcut să se emită ipoteza că boala ar fi menţinută şi transmisă de artropode. Sursele secundare de infecţie sunt reprezentate de obiectele contaminate, furajele, adăposturile, aşternutul etc. Modul de transmitere al bolii nu este încă pe deplin elucidat. Observaţiile efectuate indică, totuşi, că infecţia se poate transmite prin contactul direct cu animalul bolnav, şi indirect, prin intermediul surselor secundare, virusul pătrunzând în organism pe cale digestivă, prin soluţiile de continuitate de la nivelul mucoasei bucale şi pe cale cutanată, prin pielea lezionată sau prin intermediul insectelor hematofage.

Boala evoluează enzootic–epizootic şi nu are tendinţa de a difuza din focar. În unele zone, boala are caracter staţionar, reapărând periodic. Între doua epizootii nu se cunoaşte rezervorul de infecţie în natura. în zonele în care boala are caracter enzootic, s-a dovedit prezenţa anticorpilor în sângele speciilor receptive, la animalele sănătoase, dar nu s-a putut dovedi existenţa unor purtători de virus sănătoşi şi nici rolul activ al insectelor hematofage. Boala este semnalată în tot cursul anului în zonele cu clima caldă, şi din mai până în septembrie, cu o incidenţă maximă în lunile august –septembrie, în zonele temperate.

Patogeneză

Virusul se multiplică în celulele de la poarta de intrare, unde determină o reacţie inflamatorie locală cu infiltraţie seroasă a dermului şi epidermului, urmată după 18-24 de ore de degenerarea balonizantă a celulelor poliedrice şi formarea unor vezicule mici, izolate. Ulterior, veziculele se măresc, confluează, devin vizibile. După 48-72 de ore de la apariţia veziculelor se produce necroza de colicvaţie a celulelor epidermice, şi se formează eroziuni ce se epitelizează în câteva zile, fără a lăsa urme. Concomitent, virusul difuzează în sânge şi determină apariţia febrei, şi apoi a anticorpilor specifici, care persistă timp de mai mulţi ani, determinând o imunitate solidă. Dealtfel, în zonele contaminate, epizootiile se succed la intervale mari de timp – de câţiva ani - ceea ce este în legătură cu imunitatea conferită de o primă infecţie.

Tabloul clinic

Simptomatologia este asemănătoare la toate speciile de animale domestice receptive în mod natural, fiind apropiată de cea a febrei aftoase, forma benignă. Durata perioadei de incubaţie este de 2-9 zile. Evoluţia clinică a bolii este acută. Debutează cu o stare febrilă (39,5–41,0°C), congestia mucoasei bucale, salivaţie. În 1-3 zile de la debut apar vezicule pe mucoasa palatină, linguală şi labială, a căror mărime variază de la cea a unui bob de linte până la cea a unei alune. Veziculele se sparg în 1-2 zile şi lasă eroziuni de culoare roşu-închis, care se cicatrizează, în timp de o săptămână. Erupţia apare şi pe mamelă, pielea din regiunea interdigitală, coronară şi a chişiţei, fără a se generaliza la toate membrele. Localizarea veziculelor variază de la un focar la altul; în unele cazuri se localizează mai ales în cavitatea bucală, în altele la mamelă. De asemenea, localizarea veziculelor diferă şi după specia animală afectată. Astfel, la taurine şi cabaline, veziculele se formează pe mucoasa palatină, linguală şi labială, iar la porcine pe limbă şi rât. Rareori, erupţia apare pe aripile nasului, pe bot şi uneori pe mucoasa nazală. Leziunile podale nu sunt totdeauna prezente, ele sunt mai frecvente la porci şi cai.

Animalele bolnave refuză hrana, sunt abătute, fac mişcări de masticaţie, înghit greu, salivează abundent, îşi freacă botul de obiectele din jur şi, în cazul localizărilor podale, schiopătează. La animalele neîngrijite, mai ales la porcine, se produc dezongulări.

S-au descris şi forme atipice, manifestate prin hipertermie, congestia şi tumefierea mucoasei bucale, fără erupţii, sau chiar forme inaparente, exprimate numai prin stare subfebrilă, care de obicei trec neobservate.

Tabloul morfopatologic

Leziunile sunt asemănătoare celor din febra aftoasă şi se caracterizează prin prezenţa erupţiei veziculoase, cu localizare cel mai frecvent în cavitatea bucală. Procesul este localizat în celulele din straturile superficiale ale dermului, ce vor forma pereţii externi ai veziculei, care sunt subţiri, se rup şi eliberează un lichid limpede, virulent. Stratul bazal nu este alterat şi de aceea reparaţia dermică se face repede. Microscopic, prima modificare constă în crearea unor spaţii intercelulare, dermul devenind spongios. Ulterior, spaţiile intercelulare se măresc, membrana celulară se destramă şi conţinutul citoplasmatic se varsă în spaţiile intercelulare, dând naştere la vezicule. În jurul şi în veziculele formate, se pot observa hemoragii şi infiltraţii cu polinucleare. Veziculele se rup, moment în care pot interveni diverşi germeni de infecţie secundară, bacterii şi micete.

Diagnostic

Diagnosticul stomatitei veziculoase este uşor de stabilit când boala apare simultan la cabaline şi taurine sau la cabaline şi porcine. Deşi s-a afirmat că stomatita veziculoasă este singura boală veziculară la cabaline, indiciu important pentru diagnosticul diferenţial, atunci când boala evoluează la o singură specie diagnosticul este dificil şi impune confirmarea prin examene de laborator: virusologice, serologice şi proba biologică.

Izolarea virusului se realizează pe culturi celulare sau pe ouă embrionate. Pentru identificarea virusului izolat se folosesc testetele: seroneutralizare, imunodifuzie în gel de agar şi ELISA. Testul ELISA este sensibil, rapid, dar nu permite identificarea celor două serotipuri, New Jersey şi Indiana, deoarece între acestea apar reacţii încrucişate. Totuşi, testul prezintă avantajul că face diferenţiere netă între virusul stomatitei veziculoase şi cel al febrei aftoase.

Pentru evidenţierea anticorpilor specifici se recurge la diverse tehnici, cum sunt: reacţia de fixare a complementului, seroneutralizarea, imunodifuzie în gel de agar şi ELISA.

Infecţia experimentală se practică în mod obişnuit la cobai, care se inoculează în dermul plantar. La locul de inoculare se constată producerea unei vezicule care, prin spargere, lasă o leziune ulceroasă. Inocularea a două loturi de şoareci (unul de adulţi, pe cale intracerebrală şi unul de sugari, pe cale intraperitoneală) permite diferenţierea de virusul febrei aftoase. Se consideră că este vorba de virusul stomatitei veziculoase dacă mor şoarecii din ambele loturi şi că este virusul febrei aftoase dacă mor numai cei sugari.

Infecţia la bovine se poate confunda cu *febra aftoasă*, de care se diferenţiază, în general, prin caracterul ei benign, prin lipsa unor leziuni podale tipice, prin transmisibilitatea ei constantă la cal şi prin slaba patogenitate a virusului pentru bovine şi cobai; *variola* se diferenţiază prin aspectul erupţiei şi prin lipsa leziunilor pe mucoasa bucală, atât în variola calului cât şi a bovinelor. La porcine, confuzia, s-ar putea face între *exantemul veziculos*, *stomatita veziculoasă*, *febra aftoasă* şi *boala veziculoasă*. Diferenţierea sigură între aceste viroze se face, în afara testelor de laborator, prin inocularea materialului patologic suspect la diferite specii de animale (tabelul 2).

Tabelul 2

Sensibilitatea naturală a unor specii de animale domestice la virusurile care determină boli veziculoase la suine

Specia	Febra aftoasă	Stomatita veziculoasă	Exantemul veziculos	Boala veziculoasă
Porcine	+	+	+	+
Taurine	+	+	0	0
Cabaline	0	+	0	0
Ovine şi caprine	+	0	0	0

Prognostic

Prognosticul este favorabil, animalele vindecându-se spontan.

Tratament

Leziunile se vindecă de obicei de la sine. Se poate recurge la spălături cu soluţii antispectice ca şi în febra aftoasă. Animalele bolnave se ţin în repaus în adăpost şi li se administrează barbotaje şi fân de bună calitate. În faza febrilă, animalele vor fi tratate cu antipiretice. În caz de apariţie a complicaţiilor secundare se poate recurge la antibiotice şi chimioterapice.

Profilaxie şi combatere

Prevenirea apariţiei stomatitei veziculoase în ţările indemne se realizează prin aplicarea măsurilor generale:

- de interzicere a importului de animale din zonele de boală, controlul riguros sanitar veterinar la graniţă;
- carantina profilactică a animalelor nou-achiziţionate.

În ţările în care boala apare frecvent, pentru prevenirea îmbolnăvirilor se poate practica imunizarea activă a animalelor receptive cu vaccinuri inactivate, asemănătoare celor utilizate în febra aftoasă. În astfel de ţări, măsurile de combatere nu sunt radicale. Animalele bolnave se izolează şi se tratează simptomatic şi se iau măsuri pentru prevenirea difuzării bolii în alte efective.

Combatere

În ţara noastră, ca şi în alte ţări indemne de SV, în situaţia apariţiei unui focar de stomatită veziculoasă, se impun următoarele măsuri :

- se declară boala oficial şi se instituie carantina de gradul I
- se ucid animalele bolnave, suspecte de boală şi de contaminare, în condiţii speciale de supraveghere sanitar veterinară;
- se fac dezinfecţii riguroase.

Bibliografie

1. Cristescu, P. (1984), *Rev. de creşterea animalelor*, 10, 43
2. Murphy, F. A., Gibbs, E. P., Horzinek, M. (1999), *Veterinary Virology*, 3rd ed., Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
3. Perianu, T. (1997), *Bolile infecţioase ale animalelor. Viroze*, vol. II, Ed. Fundaţiei „Chemarea", Iaşi
4. Radostitts, M.O., Gay, C.C., Blood, C.D., Hinchcliff, K.W. (2002), *Veterinary Medicine,* W.B. Saunders Company Ltd., 9 th, edition, London, Philadelphia, Sydney, Tokyo-Toronto
5. Toma, B., Prave, M., Ganiere, J.P., Chantal, J. (1993), *Les maladies animales exotiques*, 101
6. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale,* Casa de editură Dokia, Cluj-Napoca

24.3. FEBRA EFEMERĂ BOVINĂ
(Bovine Ephemeral Fever – engl.*)*

Febra efemeră bovină (FEB) sau **febra de 3 zile**, este o boală infecţioasă necontagioasă a bovinelor şi bubalinelor, caracterizată prin febră, tulburări generale, rigiditate musculară şi şchiopături.

Istoric

Boala a fost pentru prima dată semnalată în anul 1867 de către exploratorul **Schweinfurt** în Africa Centrală. În 1895, **Piot Bey** face primele observaţii mai riguroase asupra bolii în Egipt. Mai târziu, FEB a fost semnalată în nordul Africii şi în mai multe ţări asiatice, printre care Japonia, India, Indonezia. Din 1936 este prezentă în Australia, iar din 1950 şi-a făcut apariţia în Cipru şi Italia.. În prezent este semnalată în diverse ţări din sudul şi estul continentului african, la sud de Sahara, în Egipt, Cipru, Israel, Italia, în unele zone ale Asiei (India, Pakistan, Indonezia, Japonia) şi în Australia (1). Pierderile pe care le produce se datorează în principal scăderii temporare a producţiei de lapte.

Etiologie

Agentul etiologic este un virus cu dimensiuni de 120-140 nm, încadrat în familia *Rhabdoviridae*, genul *Ephemerovirus*. Spre deosebire de alte rhabdovirusuri, conţine ARN dublu catenar cu un coeficient de sedimentare de 12 S. Are forma conică, de ghiulea, cu un

diametrul de 16,6 nm la vârf şi de 70-88 nm la bază, cu o lungime de 145-176 nm (2).

În privinţa formei există diferenţe între tulpinile izolate în Africa de Sud, care au formă conică, şi cele izolate în Australia şi Japonia, care au formă de cartuş şi se aseamănă cu virusul stomatitei veziculoase. Cele două tipuri morfologic distincte, se presupune a se datora unei mutaţii privind structura spiralei de ARN. S-au identificat 4 serotipuri: DDP 63, CSIRO 368, DDP 61 şi FUK-11 (5, 6).

Cultivarea virusului se face cu dificultate. S-a reuşit după treceri intracerebrale pe şoareci sugari, cultivarea pe culturi de celule renale de embrion bovin, de maimuţă (MS, Vero) şi de hamster (BHK-21), pe care produce, începând cu al treilea pasaj, efect citopatic vizibil după 48-72 ore de la inoculare. Se cultivă pe ouă embrionate de găină în urma inoculării pe cale intravitelină, cât şi pe şoareci sugari în urma inoculării intracerebrale.

Virusul are afinitate deosebită pentru leucocite şi plachete, prin intermediul cărora este vehiculat în organism, producând viremie severă şi hipertermie accentuată, cu o durată de 6-48 ore.

După infecţia experimentală, virusul a fost izolat din pulmon, splină şi ficat, dar nu şi din creier, rinichi, pancreas, timus, amigdale etc. Virusul este sensibil la eter, cloroform şi variaţiile de pH, este inactivat în 10 minute la 56°C, rămâne virulent circa 48 ore în sângele păstrat la temperatura camerei. Se conservă timp îndelungat (câţiva ani) la –80°C.

Caractere epidemiologice

În condiţii naturale şi experimentale sunt receptive bovinele. În insulele Filipine, s-au semnalat îmbolnăviri la bivoli, iar în cazuri excepţionale s-a reuşit infecţia experimentală la oaie. Vacile de lapte şi tineretul la îngrăşat fac forme mai grave. De asemenea, bovinele importate sunt mai sensibile decât rasele locale, iar animalele bine întreţinute sunt mai receptive decât cele slabe.

Principalele surse de infecţie sunt reprezentate de animalele bolnave. De asemenea, surse importante de infecţie sunt considerate artropodele, în organismul cărora virusul persistă mult timp. În transmiterea infecţiei au fost incriminate culicoidele, flebotomii şi muscidele (*Stomoxis*, *Aedes*), pe baza faptului că în apariţia unor focare de boală orice contact cu alte animale, purtătoare de artropode a fost exclus. După Davies şi col. (3), transmiterea infecţiei prin intermediul diferitelor specii de insecte hematofage este sigură, deşi aceasta nu s-a putut dovedi încă experimental. Boala nu poate fi transmisă prin contactul cu animalele bolnave, ceea ce însemnează că nu are caracter contagios. Totuşi, se apreciază că în zonele contaminate, virusul poate să se menţină între două izbucniri epizootice pe unele animale, la care se produc infecţii sublinice. Pentru aceasta pledează constatarea că în Nigeria se îmbolnăvesc numai animalele tinere, de 1-2 ani. Sursele secundare de infecţie nu par a fi importante, deoarece virusul nu se elimină prin secreţii şi excreţii; urina şi fecalele nu sunt virulente, iar mucusul nazal numai în rare cazuri.

Boala are un caracter enzootic sau chiar epizootic, în funcţie de condiţiile de transmitere asigurate de către artropodele vectoare. În perioadele cu ploi abundente, când aceste artropode sunt mai numeroase, se semnalează recrudescenţele enzootice. Cele mai frecvente cazuri de îmbolnăvire apar la mijlocul şi finele sezoanelor cu ploi abundente.

Tabloul clinic

Durata perioadei de incubaţie este de 2-10 zile, în medie 2-4 zile. Boala evoluează acut, cu debut brusc, hipertermie (40,5–41,5°C), inapetenţă, imobilitate, epiforă şi jetaj. La unele animale, cu astfel de semne, tulburările diminuă treptat şi se vindecă în 24-48 ore. La altele, boala se agravează, manifestându-se prin accelerarea şi îngreunarea respiraţiei, care devine superficială şi dureroasă, la care se adaugă mialgii şi tremurături, la început localizate (crupă, m. anconaţi etc.) apoi generalizate, făcând deplasarea greoaie sau obligând animalele să rămână în decubit prelungit. Constipaţia este frecventă şi poate alterna cu diareea. În majoritatea cazurilor, după 2-4 zile de la debut, simptomele se atenuează şi animalele se vindecă. Rareori pot surveni complicaţii: paralizia muşchilor faringieni, care pot antrena bronhopneumonii ab-ingestis cu sfârşit letal, pareza diferitelor grupe musculare şi, mai rar, paralizie generalizată, cu sfârşit letal în

aproximativ 1% din cazuri, ca urmare a complicaţiilor secundare

La vacile în lactaţie, secreţia scade brusc încă de la începutul evoluţiei clinice şi, cu toate că revine destul de repede după vindecare, atinge cu greu limitele anterioare. În timpul perioadei febrile se poate înregistra creşterea neutrofilelor şi diminuarea numerică a limfocitelor.

Animalele trecute prin boală rămân imune circa 2 ani, iar viţeii dobândesc o imunitate colostrală pentru cel puţin 2 săptămâni.

Tabloul morfopatologic

Tabloul lezional, caracterizat prin congestia mucoaselor respiratorii şi digestive, hemoragii epicardice şi miocardice, tumefierea nodurilor limfatice şi inconstant mărirea în volum a splinei, este de obicei mascat de infecţii şi procese patologice secundare, pe primul plan situându-se bronhopneumonia de corpi străini (7).

Diagnostic

Este uşor de stabilit în regiunile endemice, pe baza caracterelor epidemiologice şi a simptomelor. Pentru confirmare se utilizează examenul serologic–reacţiile de seroneutralizare şi imunodifuzie în gel de agar, reacţia de fixare a complementului şi tehnica ELISA (10) sau prin proba biologică pe bovine sănătoase, inoculând pe cale intravenoasă sânge recoltat de la animalele bolnave, aflate în perioada accesului febril.

Diagnosticul diferenţial se impune faţă de:

- *hidropericardita rickettsiană*, care evoluează cu ataxie, excitabilitate şi adesea cu peteşii conjunctivale, în timp ce în febra de trei zile tulburările locomotorii sunt determinate de dureri musculare şi lipsesc peteşiile;
- *botulismu*l - evoluează afebril şi este netransmisibil;
- *boala limbii albastre (Blue-tonque)* - se manifestă prin leziuni bucale şi podale, iar inocularea la şoareci şi pe ouă embrionate permite diagnosticul de certitudine;
- *reticulita traumatică* - evoluează cu dureri musculare localizate, însoţite de alte semne cu valoare diagnostică;
- *carenţa în fosfor* - este afebrilă şi neinfecţioasă;
- *anaplasmoza* şi *babisioza* - se diferenţiază prin examen hematologic.

Prognosticul este în general favorabil. În cazurile complicate poate deveni grav.

Tratament

Se aplică numai în formele grave sau cu complicaţii, recurgându-se la o medicaţie simptomatică. Se poate utiliza fenilbutazona sau flunixin meglumina (9). Animalele se ţin în repaus.

Profilaxie

Prevenirea bolii se bazează exclusiv pe măsurile generale, cum sunt: igiena adăposturilor, dezinsecţiile periodice în anotimpul ploios şi dezinfecţia adăposturilor.

Specific, în unele ţări (Japonia) au fost folosite vaccinurile inactivate cu cristal violet, care par să fi oferit rezultate bune. Aplicarea lor în zonele unde boala este enzootică poate avea rezultate economice favorabile. De asemenea, pentru imunizarea animalelor, experimental, s-a utilizat un vaccin viu, preparat cu o tulpină atenuată (4).

Combatere

În focarele de boală se recomandă repausul animalelor bolnave, concomitent cu efectuarea de dezinsecţii.

Bibliografie

1. Abu Elzein, E.M.E., Gammel, A.A., Al-Afaleqq, I.A., Al-Gundi, O. (1999), *Rev. Sci. Tech. O.I.E.*., 18(3), 672
2. Carp-Cărare, M. (2001), *Microbiologie veterinară. Virusologie*. Casa de editură Venus, Iaşi
3. Davies, E.G. (1985), *Bull. W.H.O.*, 63, 941
4. Gaffer, A.M., Spradbrow, B.P. (1979), *Zbl. Vet. Med.* B., 26, 773
5. Gard, G.P. (1984), *Aust. Vet. J.*, 61, 332
6. Kaneko, N. (1986), *Aust. Vet. J*., 63, 29
7. Paul, I. (1997), *Etiomorfopatologie veterinară*. Ed. ALL, Bucureşti
8. Perianu, T. (1997), *Bolile infecţioase ale animalelor. Viroze*. Vol. II, Ed. Fundaţiei „Chemarea", Iaşi
9. Uren, M.F. (1989), *Vet. Microbiol*., 19, 99
10. Zakrsewski, H. (1992), *J. Immunol. Methods*, 151, 28

Cap. 25 Boli produse de virusuri din fam. Togaviridae

Veronica Constantinescu

Considerații etiologice generale

Familia Togaviridae *cuprinde virusuri cu genom monocatenar de ARN, capsidă şi înveliş pericapsidal, de formă sferică, cu diametrul de 70 nm şi cu simetrie icosaedrică. Se multiplică în citoplasma celulelor parazitate, de unde se eliberează prin înmugurire la nivelul membranei celulare.*

Fam. Togaviridae *cuprinde numai două genuri:* ***Alphavirus*** *şi* ***Rubivirus****. Dintre acestea,* ***genul Alphavirus*** *include mai multe specii de virusuri, patogene pentru animale şi om, în timp ce în* ***genul Rubivirus*** *este încadrată o singură specie de virus, patogenă exclusiv pentru om, respectiv virusul rubeole. (tabelul 1).*

În ***genul Alphavirus*** *sunt incluse 10 specii recunoscute până în anul 2001 de Comitetul Internațional de Taxonomie Virală. Dintre acestea, numai virusurile encefalitelor de est, de vest şi de Venezuela (cunoscute, împreună, în unele surse bibliografice şi sub numele de encefalomielita americană a calului) şi virusul Getah produc boli distincte anatomoclinic, la ecvine (tabelul 1 coloana 5), în timp ce celelalte alfavirusuri fie că se izolează numai de la țânțari şi diverse specii de mamifere, ca infecții asimptomatice, fie că se izolează de la animale sau oameni, cu diverse afecțiun, dar deocamdată insuficient conturate ca entități.*

Agentul etiologic al pestei porcine clasice, mult timp încadrat în ***fam. Togaviridae****, se găseşte în prezent transferat în* ***fam. Flaviviridae****,* ***genul Pestivirus****.*

Tabelul 1

Familia	Genul	Specia de virus	Specii de la care se izolează	Entitatea produsă
1	**2**	**3**	**4**	**5**
Togaviridae	Alphavirus	Virusul encefalitei ecvine de est	ecvine	***encefalita ecvină de est***
			om struți, găini, fazani	encefalită
		Virusul encefalitei ecvine de vest	ecvine	***encefalita ecvină de vest***
			om	encefalite
		Virusul encefalitei ecvine de Venezuela	ecvine	***Encefalita ecvină de Venezuela***
			om	encefalite
		Virusul Sindbis	om mamifere, păsări	***febra de Sindbis***
		Virusul Getah	ecvine	***boala Getah***
		Virusul Chikungunya	om, mamifere, păsări	
		Virusul O nyong - nyong	om	
		Virusul Ross River	om	encefalită
		Virusul Barmah Forest	om	
		Virusul Mayaro	om, mamifere. păsări	
	Rubivirus	Virusul rubeolei	om	***rubeolă***

25.1. ENCEFALITA ECVINĂ DE EST
(Eastern Equine Encephalitis– engl.*)*

Encefalita ecvină de est (EEE), cunoscută şi sub numele de **meningoencefalita de est** este o boală virotică gravă a ecvinelor, caracterizată prin febră, anorexie şi manifestări neuropatologice, care conduc la o stare depresivă severă şi uneori la moartea animalului. Encefalita ecvină de est este produsă de virusul EEE, unul dintre virusurile encefalitice americane transmise prin artropode (ţânţari) şi care sunt clasificate în fam. *Togaviridae*, genul *Alphavirus*. Boala afectează şi oamenii,fiind considerată zoonoză.

Istoric şi răspândire geografică

Epizootii de encefalită la cai au fost semnalate în America începând cu sec. XIX. În anul 1931, **Meyer şi col**. au stabilit rolul ţânţarilor în cadrul ciclului viral şi riscul transmiterii la oameni. Virusul a fost izolat în anii 1936 şi 1938 de la oameni cu encefalită. Ulterior, a fost demonstrat că encefalitele care au evoluat în diverse regiuni din America, atât la animale cât şi la oameni, sunt asemănătoare morfologic, dar genetic distincte (6, 21). Encefalita ecvină de est (EEE), este o boală endemică în America de Nord, de-a lungul Oceanului Atlantic, din Florida până în Canada. În SUA a fost descrisă în localităţi din estul fluviului Mississippi. Boala a mai fost semnalată în Mexic, America Centrală, în zona de est a Americii de Sud şi în insulele Caraibe. În Europa, virusul a fost identificat în Polonia, Cehia şi în unele ţări din CSI. În perioada anilor 1940, au fost descrise cazuri de îmbolnăvire cu virusul EEE în Egipt, Siria şi în Italia (25). Encefalita ecvină de est este importantă prin morbiditatea şi mortalitatea provocate ecvinelor şi prin infecţia gravă, uneori letală, care evoluează la oameni.

Etiologie

Virusul Encefalitei ecvine de est este un virus cu genom ARN, având caracteristicile comune cu celelalte virusuri encefalitice ale genului *Alphavirus* din fam. *Togaviridae*, transmise prin ţânţari (20,31). Virionul are aspect sferoid, diametrul de 65-70 nm. şi membrana compusă din două straturi glicoproteice cu fine şi scurte peplomere. Nucleocapsida are simetrie icosaedrică, iar genomul conţine ARN monocatenar cu polaritate pozitivă. Din punct de vedere antigenic, virusul EEE este distinct de celelalte virusuri encefalitice ale genului, diferenţierea fiind realizată prin teste de neutralizare şi mai recent, genetic, prin secvenţializare genomică. A fost izolat din creierul cailor bolnavi, replicarea fiind realizată pe şoareci nou născuţi, ouă embrionate de găină, pui de găină după eclozionare (30) şi în culturi de celule. Din ţânţari şi ţesuturile vertebratelor, virusul a fost identificat prin reacţia în lanţ polimerazică (PCR) şi prin hibridare cu o oligonucleotidă (30). Rezistenţa virusului este variabilă, după condiţiile de mediu. Este sensibil la uscăciune şi la acţiunea dezinfectantelor comune, care îl distrug în cel mult 5 minute (1).

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Rezervorul natural al virusului encefalitei ecvine de est este reprezentat de numeroase specii de păsări sălbatice şi în mică măsură de unele mamifere şi reptile (15, 23). Aceste animale dezvoltă o formă inaparentă a bolii. Vectorii virusului sunt ţânţarii hematofagi *Culisetta melanura* (3, 6), *Aedes* spp.(18), *Culex* spp.(5, 9) şi *Coquilletsia* spp. (3), în organismul cărora se produce multiplicarea virusului. Ciclul primar endemic evoluează în a doua parte a verii în regiunile mlăştinoase, odată cu înmulţirea ţânţarilor, şi persistă până toamna târziu în zonele sudice. Ţânţarii se hrănesc atât pe păsări cât şi pe mamifere, realizând transferul virusului de la păsările infectate la caii din împrejurimi şi ocazional la oameni. Ecvinele şi oamenii exprimă boala clinică, fiind considerate gazde definitive. În cadrul ciclului epidemic, au fost descrise focare de infecţie cu mortalitate ridicată în crescătorii de fazani, prepeliţe, potârnichi, găini şi emu. Virusul este introdus în crescătoriile de păsări prin ţânţari, dar transmiterea orizontală se realizează prin deprinderile păsărilor de smulgere a penelor şi canibalism.

Din glandele salivare ale ţânţarilor infectaţi, virusul pătrunde în ţesuturile gazdei vertebrate prin înţepătură, odată cu saliva şi apoi în torentul sanguin. După viremia primară care are loc în ţesuturile extraneurale din jurul porţii de intrare şi în limfonodurile regionale, însoţită de febră pasageră, titrurile virale continuă să crească. Viremia secundară determină diseminarea virusului prin endoteliul vascular către SNC, pentru care acesta are o afinitate deosebită. Se instalează un nou puseu febril şi modificările

caracteristice unei boli sistemice grave. În SNC, infecţia implică neuronii, dar şi plexurile coroide, ependimul şi meningele. Murphy şi col. (21) consideră că encefalita produsă de alfavirusuri este realizată pe una sau mai multe dintre următoarele rute:

1) difuzarea pasivă a virusului prin endoteliul capilarelor, spre SNC;

2) replicarea virusului în celulele endoteliului vascular şi eliberarea acestuia în parenchimul SNC;

3) invazia lichidului cerebrospinal, cu infectarea plexului coroid şi ependimului;

4) transportul virusului cu ajutorul limfocitelor şi monocitelor, care pot migra în parenchimul SNC.

Odată ajuns în parenchimul cerebral, nu există impedimente de ordin anatomic sau fiziologic în calea virusului, pentru a invada întregul SNC.

Tabloul clinic

La cabaline, după o scurtă perioadă de incubaţie, care durează câteva zile, se instalează o stare febrilă pasageră, cu anorexie şi depresie. Cel de al doilea puseu febril este însoţit de simptomatologie neurologică exprimată prin semne tipice de encefalită. Animalul manifestă anxietate, atitudine anormală a capului şi buzelor, mers vaccilant, în manej, dromomanie, împingerea capului în obstacole, fotofobie, disfagie, diplopie. În stadiul terminal al bolii intervin paralizii şi uneori convulsii (19). Encefalita ecvină de est este o boală cu evoluţie scurtă, de cca. 10-14 zile, în multe cazuri fatală. La caii din focarele epizootice, rata mortalităţii se situează între 50 şi 100% (23). Animalele care supravieţuiesc păstrează sechele neurologice pentru restul vieţii.

Tabloul morfopatologic

Absenţa leziunilor macroscopice este tipică encefalitelor produse de alphavirusuri (21, 33). La cal, în unele cazuri este observată o uşoară congestie meningeană. Leziunile microscopice sunt diseminate în întregul SNC, oferind oportunităţi de diagnostic. Este evident răspunsul inflamator implicând substanţa cenuşie. Se constată infiltrare perivasculară şi interstiţială cu celule limfocitare şi leucocite polimorfonucleare, edem interstiţial, degenerare şi necroză neuronală (23, 26) prezenţa unor incluziuni specifice intranucleare (1), glioză focală sau difuză (14), neuronofagie şi lichefierea neuropilului (30). Aspectul leziunilor depinde de gravitatea infecţiei şi de durata evoluţiei neurologice a bolii.

Diagnostic

Virusul EEE poate fi izolat în mod constant din probe de creier, de la animale a căror evoluţie a bolii a fost mai lungă de 5 zile. Întrucât viremia este pasageră, şansele izolării virusului din sânge sunt limitate (21). Sistemul cel mai sensibil este reprezentat de şoarecele nou-născut inoculat intracranian, care manifestă simptomatologie nervoasă după 3-10 zile (27). Sunt folosiţi şi embrionii de găină în a 6-a - 8-a zi de incubaţie, inoculaţi în sacul vitelin şi incubaţi din nou 7 zile. Moartea embrionilor survine, în cele mai multe cazuri, la 2-4 zile post-inoculare. Puii de găină după eclozionare sunt, de asemenea, sensibili.

Din motive practice, este preferată izolarea virusului pe o serie de culturi de celule, în care produce un pronunţat efect citopatic. Cele mai uzuale sisteme sunt culturile de fibroblaste embrionare de pui de găină şi raţă, culturile celulare de rinichi de maimuţă africană (VERO), din rinichi de pui de hamster (BHK-21) şi rinichi de iepure (34). După inoculare, culturile sunt incubate 7 zile, urmând apoi un pasaj orb. Culturile în care este observat efectul citopatic sunt congelate. Lichidul obţinut după decongelarea culturilor este folosit pentru identificarea virusului. Izolatele sunt identificate prin teste de neutralizare, imunoenzimatice sau de fixare a complementului. Când este suspectată prezenţa mai multor tipuri de virus, identificarea este realizată prin testul de neutralizare în prezenţa anticorpilor monoclonali (34). Acidul nucleic viral a fost identificat în organismele ţânţarilor şi vertebratelor gazde, prin reacţia în lanţ polimerazică (PCR). Serologia reprezintă metodologia uzuală de diagnostic în timpul vieţii animalului. Confirmarea diagnosticului se realizează atunci când titrul anticorpilor creşte sau scade de 4 ori, în probe de seruri-pereche, prelevate la interval de 10-14 zile. Testele frecvent utilizate sunt inhibarea hemaglutinării (IHA), testul imunoenzimatic de captură pentru IgM şi testul de fixare a complementului (RFC).

Întrucât în IHA şi RFC anticorpii contra virusului EEE reacţionează încrucişat cu anticorpii produşi de virusul encefalitei ecvine de vest, este preferat testul de neutralizare prin reducerea plajelor (PRN), foarte specific şi care diferenţiază cele două virusuri encefalitice. Acesta este efectuat pe fibroblaste embrionare de raţă, culturi de celule VERO sau BHK-21, în prezenţa unui ser standard.

Prognostic

Prognosticul EEE este grav, boala evoluând acut şi având în multe cazuri sfârşit letal. La animalele care supravieţuiesc, sechelele neurologice persistă, pierzându-se astfel valoarea economică.

Profilaxie şi combatere

Programele de imunoprofilaxie folosesc vaccinuri preparate din culturi celulare, inactivate cu formalină. Sunt folosite tulpini de virus standard, sigure şi imunogene. Vaccinul liofilizat îşi păstrează imunogenitatea timp de 3 ani (30). Vaccinurile sunt administrate pe cale i.m. sau i.d. în două doze, la interval de 2-4 săptămâni, apoi imunizarea se repetă anual, înaintea perioadei de înmulţire a ţânţarilor (9). Mânjii vaccinaţi înaintea vârstei de 1 an vor fi revaccinaţi înaintea noului sezon de înmulţire a vectorilor. În zonele în care ţânţarii supravieţuiesc tot timpul anului, mânjii sunt vaccinaţi la vârsta de 3, 4 şi 6 luni şi apoi anual. Imunoprofilaxia este însoţită de măsuri de dezinsecţie, sincronizate cu ciclul evolutiv al ţânţarilor vectori. Ca urmare a evoluţiei unor epizootii grave din deceniul al VIII-lea al secolului XX, în SUA a fost instituit un program naţional de supraveghere a EEE.

Infecţia cu virusul EEE la unele specii de păsări din crescătorii

In unele crescătorii de păsări din zonele endemice ale EEE, a fost semnalată evoluţia unor infecţii produse de virusul EEE la fazani, prepeliţe, potârnichi, găini (4), raţe, emu, curci şi porumbei, care evoluează cu simptomatologie neurologică. Principalul vector enzootic pentru păsări este ţânţarul *Culisetta melanura*. Rata mortalităţii a fost apreciată la 50-80% în crescătoriile de fazani şi prepeliţe şi sub 10% la celelalte specii. Modificările anatomopatologice consistă în necroze multifocale în miocard şi ficat, infiltraţii perivasculare, degenerare şi necroză neuronală în SNC. Infecţia cu virusul Encefalitei ecvine de Est la păsări trebuie diferenţiată de alte boli cu manifestări neurologice, ca: boala de Newcastle, influenţa aviară, encefalomielita aviară, rinotraheita curcanilor. Diagnosticul diferenţial se stabileşte pe baza izolării şi identificării agentului etiologic sau prin teste serologice. Măsurile de profilaxie generală constau în reducerea populaţiei vectorilor. Au existat şi încercări de vaccinare a păsărilor cu vaccinul folosit pentru ecvine, în doze proporţionale, dar eficacitatea acţiunii este discutabilă (1).

Infecţia cu virusul EEE la oameni

Virusul EEE este zoonotic, producând la om o infecţie caracterizată prin febră, cefalee, somnolenţă, confuzie, urmate, în cazurile grave, de spasme ale extremităţilor, convulsii, redoarea cefei, paralizii, comă şi moarte. Supravieţuitorii pot rămâne cu sechele neurologice incurabile. Copiii sunt mai sensibili decât adulţii. Lucrătorii din laboratoare, precum şi cei care efectuează necropsia animalelor moarte de EEE, constituie o categorie importantă de risc biologic.

25.2. ENCEFALITA ECVINĂ DE VEST
(Western Equine Encephalitis – engl.*)*

Encefalita de vest (EEV), cunoscută şi sub numele de **meningoencefalita ecvină de vest** face parte din grupul encefalitelor ecvine americane transmise prin ţânţari. Este o boală virotică de gravitate medie, produsă de un virus din fam. *Togaviridae*, genul *Alphavirus*, care evoluează la ecvine şi la oameni.

Istoric şi răspândire geografică

EEV a fost semnalată la cai în decada anilor 1930, în regiuni din vestul SUA. Virusul EEV este răspândit în zonele de vest ale Americii de Nord, din Canada până în Mexic, în America Centrală şi în nord-vestul Americii de Sud. Importanța EEV este legată de morbiditatea şi mortalitatea pe care le provoacă la ecvine şi la oameni, mai ales la copii.

Etiologie

Virusul EEV a fost clasificat în genul *Alphavirus* al fam. *Togaviridae*, după însuşirile asemănătoare celorlalți membri ai acestui gen (20): aspect sferoid, diametrul de 60-70 nm., membrană, nucleocapsidă icosaedrică, genom ARN monocatenar cu polaritate pozitivă, infecțios. Virusul are proprietăți hemaglutinante față de eritrocitele de pasăre, mai pronunțat în mediul acid (5, 13). Izolarea virusului a fost realizată din țesuturile țânțarilor şi mai rar din materialul patologic prelevat de la mamifere, inoculat la şoareci nou-născuți, în ouă embrionate de găină, pui de găină imediat după eclozionare şi culturi celulare. În izolate, virusul este identificat prin RFC, IF şi NRP (30, 34). Virusul EEV este sensibil la acțiunea factorilor naturali de mediu şi este inactivat de substanțele dezinfectante comune, în câteva minute.

Caractere epidemiologice şi patogeneză

Rezervorul natural al virusului este reprezentat de păsările sălbatice, iar vectorii sunt țânțarii hematofagi *Culex* spp. şi *Aedes* spp. Murphy şi col. (21) citează ca vector principal al ciclului natural, țânțarul *Culex tarsalis*, adaptat la zonele agricole irigate din vestul continentului american. Ciclul viral este amplificat prin transmitere la păsări şi mamifere, interesând în special ecvinele şi oamenii. Din punct de vedere patogenetic, virusul EEV are acțiune asemănătoare virusului EEE, cu deosebirea că viremia este moderată şi leziunile produse în SNC sunt de mai mică intensitate. La ecvine, boala evoluează inaparent sau cu simptomatologie neurologică, epidemiile având o extensivitate geografică mai mare decât în cazul EEE.

Tabloul clinic

Manifestările clinice produse de virusul EEV sunt în mare parte asemănătoare cu cele din EEE, dar mai moderate. La ecvinele la care boala evoluează clinic, după perioada de incubație, care durează de la câteva zile la trei săptămâni, febra este uneori singurul simptom. În alte cazuri, febra este urmată de simptomatologie neurologică exprimată prin hiperexcitabilitate, agresivitate, agitație, dromomanie, incoordonare în mers, urmate de apatie şi somnolență. Cazurile cu evoluție gravă sfârşesc prin paralizie, accese convulsive, stare precomatoasă şi moarte. Mortalitatea în EEV este mai redusă decât în EEE şi de Venezuela, fiind cuprinsă între 20 şi 40% (21, 23).

Tabloul morfopatologic

Absența leziunilor macroscopice în creier este tipică pentru encefalitele cu alfavirusuri la ecvine (16). La unele exemplare, acestea se rezumă la o uşoară congestie a meningelor. Histologic, sunt evidențiate infiltrații limfocitare focale, leziuni de encefalomielită nesupurativă cu edem interstițial, infiltrație interstițială mononucleară, glioză, necroză neuronală diseminată şi neuronofagie.

Diagnostic

Virusul EEV poate fi izolat din sânge, în faza febrilă a bolii. Încercările de izolare din creierul cailor morți nu au dat rezultate în mod constant. De aceea, este recomandată prelevarea unui set dublu de probe, respectiv pentru izolarea virusului şi pentru examen histologic. Metodele de izolare a virusului sunt cele aplicate în diagnosticul EEE: inoculare la şoareci nou-născuți, în ouă embrionate de găină şi în culturi celulare VERO, RK-13, BHK-21, în care produce efect citopatic. Identificarea virusului se realizează prin testul de neutralizare prin reducerea plajelor (NRP) sau printr-o tehnică standard de fixare a complementului. Confirmarea serologică a infecției cu virusul EEV este demonstrată prin creşterea sau scăderea titrurilor anticorpilor specifici, de cel puțin patru ori, pe serurile perechi prelevate în faza acută a bolii şi în cea de convalescent (10-14 zile). Majoritatea cailor bolnavi dezvoltă titruri foarte ridicate ale anticorpilor serici contra virusului EEV. Decelarea IgM prin ELISA poate conduce la diagnosticul prezumtiv, în faza precoce a bolii. Testele folosite frecvent pentru diagnosticul

serologic sunt neutralizarea prin reducerea plajelor (NRP) sau, mai bine, o combinație între acesta şi IHA. RFC depistează anticorpii care apar tardiv şi nu sunt persistenți, fiind mai puțin recomandat. În laboratoarele specializate, în ultimii ani au fost introduse teste de mai mare finețe, ca reacția în lanț polimerazică (PCR), precum şi teste genetice de secvențializare a nucleotidelor (18).

Prognostic

La cabaline, prognosticul EEV este rezervat. Animalele care au trecut printr-o formă severă a bolii pot păstra sechele neurologice incurabile Totuşi, recuperarea *in integrum* a animalelor bolnave este mai frecventă decât în cazul EEE şi a EE de Venezuela.

Profilaxie şi combatere

Imunoprofilaxia specifică este realizată cu ajutorul unui vaccin inactivat, administrat pe cale im. în două doze, la interval de 2-4 săptămâni şi apoi repetat anual. Combaterea bolii urmează aceeaşi conduită în EEE, cu accentul pe distrugerea țânțarilor vectori.

Infecția cu virusul EEV la oameni

Virusul EEV poate fi transmis la oameni prin țânțarii hematofagi, odată cu înțepătura. Simptomele, asemănătoare celor din EEE, sunt moderate la adulți şi grave la copii. Boala se manifestă prin febră, cefalee, mialgii, redoarea cefei, convulsii şi paralizii. Adulții sunt recuperați în majoritate, în timp ce la copii mortalitatea poate ajunge la 8-15%(11).Copiii recuperați pot rămâne cu sechele neurologice.

Infecția cu virusul Highland J la ecvine şi la păsări

Virusul Highland J face parte din grupul antigenic al alphavirusurilor, fiind diferențiat recent, prin teste serologice cu anticorpi monoclonali şi policlonali (10). Înaintea acestei diferențieri, numeroase focare de encefalită la păsări din regiunile cu encefalită endemică la cai, în estul SUA dar şi în California, au fost atribuite etiologic virusurilor EEE şi EEV. Au fost descrise focare de encefalită la potârnichi, fazani, curcani şi prepelițe, în crescătorii din Florida şi California, caracterizate prin leziuni grave de encefalită şi miocardită, cu mortalitate 35% (2, 16). Ulterior, s-a dovedit că tulpinile de virus izolate de la păsările bolnave, precum şi de la unii cai din aceeaşi arie geografică, aparțin unui virus înrudit antigenic cu virusurile EEE şi EEV, dar genetic distinct, care a fost denumit virusul Highland J.

25.3. ENCEFALITA ECVINĂ DE VENEZUELA

(Venezuelean Equine Encephalitis – engl.*)*

Encefalita ecvină de Venezuela (**EEVz**), sau **meningoencefalita ecvină de Venezuela** este o boală virotică acută, care afectează ecvinele, produsă de un virus din fam. *Togaviridae*, genul *Alphavirus* Face parte din grupul encefalitelor produse de virusuri ARN transmise prin artropode (țânțari) şi care au caracter zoonotic. La ecvine, boala îmbracă forma unui sindrom encefalitic acut cu mortalitate ridicată.

Istoric şi răspândire geografică

În statele din nordul Americii de Sud au evoluat focare epizootice de encefalită la ecvine încă în anii 30 (32). În perioadele anilor 1962-1964, 1969, 1970-1971, epidemiile de encefalită au ucis sute de mii de cai, măgari şi catâri, respectiv mii de oameni, în majoritate copii, în nordul Americii de Sud, America Centrala şi Mexic (3, 22).Cu toate acestea, infecția cu virusul EEVz a fost confirmată în mod cert abia în anul 1973 (23), când s-a demonstrat existența mai multor tipuri antigenice ale acestuia. EEVz evoluează sub formă endemică şi epidemică în statele din nordul Americii de Sud: (Venezuela, Columbia, Peru, Bolivia, Ecuador, Guyana, Surinam), în America Centrală, Mexic şi în sudul SUA (Texas), producând importante pagube materiale crescătorilor de cai şi îmbolnăviri grave la oameni.

Etiologie

Virusul EEVz a fost încadrat în fam. *Togaviridae*, genul *Alphavirus*, având caracteristicile morfologice ale virusurilor cu clasificare similară: formă sferoidă, aparent uniformă, diametrul de 60-70 nm, membrană glicoproteică formată din fine peplomere şi

nucleocapsidă icosaedrică. Genomul este constituit dintr-o moleculă de ARN monocatenar, cu polaritate pozitivă, infecţios. Din punct de vedere antigenic, virusul EEVz prezintă o variabilitate deosebită. Au fost descrise 8 tipuri antigenice distincte (21).Şase dintre acestea sunt avirulente pentru ecvine, dar produc îmbolnăviri la oameni, cu extindere endemică. (7, 13). Au fost identificate: tipul II (virusul Everglades) din Florida, tipul ID în America Centrală, tipurile IF, III, IV, V şi VI în America de Sud. Tipurile I-AB şi I-C, izolate numai din focarele epizootice, sunt cele care produc o viremie cu titruri ridicate şi boala clinică la ecvine. Murphy, şi col. (21), consideră că menţinerea tipurilor endemice de virus între două epidemii reprezintă dovada capacităţii virusului EEVz de a genera mutaţii genetice, diferenţa dintre tulpinile endemice şi cele epizootice fiind foarte mică. Virusul EEVz poate fi cultivat pe substraturi celulare, pe animale de laborator şi pe ouă embrionate de găină. Este sensibil la acţiunea factorilor naturali de mediu şi a substanţelor dezinfectante comune.

Caractere epidemiologice

Rezervorul de virus este constituit din păsări sălbatice, rozătoare, lilieci şi specii de mamifere mici din păduri şi locuri mlăştinoase, iar vectorii virusului pentru ecvine şi oameni sunt ţânţarii hematofagi din speciile: *Culex, Aedes, Mansonia, Psorophora*. Ecvinele şi oamenii se infectează prin înţepătura ţânţarilor şi, ocazional, prin muşcătura sau zgârietura liliecilor vampiri (28). Calul este gazda cea mai importantă pentru multiplicarea virusului în focarele epizootice.

Patogeneză

De la locul înţepăturii, virusul ajunge în limfonodurile regionale şi splină, unde are loc viremia primară, însoţită clinic de hipertermie. După multiplicare, virusul invadează ţesuturile aparatului respirator, pancreasul şi ficatul. Puseul viremic secundar se continuă cu invadarea SNC, pentru care virusul manifestă un tropism deosebit, provocând leziuni inflamatorii, perturbarea funcţiei neuronale şi necroza neuropilului (30). După perioada de viremie, care durează 5-6 zile (7, 34), virusul dispare din sânge, dar rămâne prezent în organele interne şi în măduva osoasă.

Tabloul clinic

Perioada de incubaţie durează de la câteva zile la 3 săptămâni. Boala îmbracă fie aspectul unei infecţii inaparente cu febră moderată, fie caracterul unei modificări sistemice acute severe, caracterizată prin febră, uneori bifazică, anorexie, tahicardie şi diaree. Faza febrilă pasageră este continuată, în cazurile grave, cu manifestări nervoase asemănătoare celor din EEE. Animalul este neliniştit, are tendinţa de dromomanie, capul are o poziţie nefirească, urechile sunt căzute, buza inferioară pendulează. În EEVz este remarcată o alternanţă între starea de hiperexcitabilitate şi agresivitate şi cea de depresie, când animalul este apatic, somnolent, păstrează mâncarea între buze. După o evoluţie de câteva zile, rămâne în poziţia de decubit, se instalează faza paralitică, precomatoasă şi moartea. Evoluţia bolii durează 2-10 zile de la debutul semnelor clinice. Rata mortalităţii se încadrează între 40 şi 70% (11, 23).

Tabloul morfopatologic

Leziunile macroscopice sunt absente sau sunt exprimate doar prin prezenţa congestie şi a unui edem discret în meninge. La examenul histologic se constată prezenţa leziunilor de meningoencefalită nesupurativă, cu prezenţa modificărilor degenerative, cu marginaţia cromatinei nucleare şi necroza neuronală. La animalele care supravieţuiesc o perioadă mai îndelungată de timp, mai sunt observate: tromboza vaselor mici cerebrale, glioză, infiltraţii limfocitare în scoarţa cerebrală, cerebel şi bulb (27), depleţia celulelor din măduva osoasă, splină, nodurile limfatice, degenerescenţă hepatică (24) şi necroză pancreatică.

Diagnostic

Ţinând cont de situaţia epidemiologică şi de manifestările clinice, diagnosticul poate fi orientat spre domeniul infecţiilor provocate de virusurile encefalitice, dar diagnosticul de confirmare trebuie realizat numai pe baza examenelor de laborator. Virusul poate fi izolat din sângele animalelor bolnave, în faza febrilă. Izolarea virusului din creierul şi organele interne ale animalelor moarte este dificilă. Probele de sânge sau suspensiile de organe sunt inoculate i.c. la şoareci în vârstă de 1-4 zile, hamsteri, cobai

sau şoareci înţărcaţi. De asemenea, pot fi folosite culturi celulare de rinichi de maimuţă africană (VERO), rinichi de iepure (RK-13), rinichi de pui de hamster (BHK 21) sau fibroblaste embrionare de găină sau raţă (34). Izolatele sunt identificate prin testele de IF, IHA, RFC, prin testul de neutralizare prin reducerea plajelor (NRP), folosind anticorpi monoclonali cu specificitate de serotip sau de variantă, sau prin teste genetice de secvenţializare a acidului nucleic. Diagnosticul serologic urmăreşte demonstrarea prezenţei anticorpilor specifici în probe de sânge-pereche, prelevate în fazele acută şi de convalescent. După infecţie, anticorpii neutralizanţi şi cei hemaglutino-inhibanţi apar după 5-7 zile, în timp ce anticorpii fixatori de complement apar mai târziu. Ţinând cont de evoluţia cazurilor clinice, testele serologice folosite sunt ELISA pentru IgM, IHA, NRP şi RFC. În lipsa diagnosticului etiologic, rezultatele seroconversiei trebuie interpretate cu rezervă, din cauza variabilităţii antigenice a virusului.

Prognostic

La ecvine, prognosticul EEVz depinde de evoluţia bolii. În formele cu evoluţie neurologică, prognosticul este grav.

Profilaxie şi combatere

Pentru ecvinele din zonele endemice ale EEVz au fost folosite vaccinuri cu virus inactivat. A fost preparat şi un vaccin cu virus viu atenuat, ambele formule folosind tulpina de referinţă TC 83. Vaccinul inactivat se administrează în două doze, la interval de 2-4 săptămâni. Se recomandă vaccinarea anuală. Vaccinul cu virus viu atenuat se administrează subcutanat, în doză unică. Acesta nu este recomandat mânjilor sub vârsta de 2 săptămâni şi femelelor gestante. Există şi formule bivalente sau trivalente de vaccinuri inactivate, respectiv un vaccin din tulpinile virusurilor EEE şi EEVz şi altul din tulpinile virusurilor EEE, EEV şi EEVz.

În zonele endemice, imunoprofilaxia este completată cu acţiuni de combatere a vectorilor prin pulverizare de piretrine sintetice şi prin acţiuni de asanare a zonelor inundate din vecinătatea localităţilor. În timpul evoluţiei epidemiilor se impun măsuri restrictive pentru mişcarea animalelor receptive, precum şi adăpostirea acestora în adăposturi închise, în timpul nopţii. EEVz constituie un pericol pentru persoanele care activează în focarele epidemice active.

Infecţia cu virusul EEVz la oameni

Tipurile epidemice ale virusului EEVz produc o boală sistemică gravă la oameni, 1% dintre aceştia prezentând simptome de encefalită. Boala are o evoluţie mai gravă la copii În lipsa îngrijirilor medicale, în zonele subdezvoltate, rata cazurilor fatale la copii a ajuns la 20-30% (11, 21). De asemenea, boala poate afecta femeile gravide, prin avorturi sau mortalitate embrionară. Infecţia este realizată prin înţepăturile ţânţarilor, dar şi prin contaminare cu materiale patologice provenite de la caii bolnavi, fapt ce constituie un avertisment pentru persoanele care fac parte din categoriile de risc.

Omul este ultima gazdă în lanţul epidemic. Boala se manifestă prin unul sau mai multe dintre următoarele simptome: febră, frison, cefalee, mialgii, fotofobie, greaţă şi vomă, continuate, în cazurile grave, cu simptome de encefalită, prostraţie şi moarte. Rata mortalităţii se situează între 1% şi 4% (3, 21) la pacienţii adulţi şi 3-5% la copii (21). În focarele endemice, boala are o evoluţie discretă, fiind greu de diagnosticat Persoanele care activează în focarele de boală la animale sau la om, ca şi cele care lucrează în laboratoarele de virusologie, sunt expuse unui risc biologic important. De aceea, în afara măsurilor uzuale de profilaxie generală, este bine ca acestea să fie şi vaccinate.

25.4. BOALA VIROTICĂ GETAH

Virusul *Getah*, un membru al fam. *Togaviridae*, genul *Alphavirus*, produce o boală febrilă cu evoluţie discretă la ecvinele din unele ţări asiatice. A fost izolat pentru prima dată în Malaezia, în anul 1955 (8), fiind identificat ulterior în mai multe ţări din Asia de Nord-Est şi

Sud-Est. Singurele epizootii autentice la cabaline au evoluat în Japonia.

Etiologie

Virusul *Getah* face parte din complexul antigenic Semliki Forest, încadrat în genul *Alphavirus* al fam. *Togaviridae*. Este înrudit cu alte virusuri ARN care sunt transmise prin ţânţari, de care a fost diferenţiat prin teste de neutralizare încrucişată.

Caractere epidemiologice

Virusul *Getah* a fost izolat de la numeroase specii de ţânţari, mai frecvent fiind citaţi *Culex tritaeniorynchus* şi *Aedes vexans nipponi*. Ciclul natural obişnuit de transmitere a virusului are loc între cai şi ţânţari, deşi au fost implicaţi drept multiplicatori ai virusului şi porcii (8). Boala clinică evoluează numai la cai şi, posibil, la purceii nou-născuţi, dar infecţia subclinică a fost înregistrată la multe alte specii, ca: taurine, capre, câini, iepuri, găini domestice, bâtlani de noapte, maimuţe şi chiar oameni. Rolul acestor specii în epidemiologia bolii nu a fost clarificat. În Japonia au evoluat cel puţin trei focare epidemice ale bolii produse de virusul *Getah*, toate în sezonul de sfârşit al verii şi toamna, care au afectat caii de curse, perturbând această activitate sportivă.

Tabloul clinic

Boala debutează cu o perioadă febrilă de 1-4 zile, însoţită de inapetenţă şi slăbiciune. După câteva zile, concomitent cu dispariţia febrei, apare o erupţie cutanată cu papule în diametru de 3-5 mm, dispuse pe laturile gâtului, piept şi coapse, însoţită uneori de edem decliv al membrelor, mai ales în jurul chişiţei. Mortalitatea este foarte redusă; recuperarea animalelor bolnave se realizează în decurs de 6-7 zile, în aproape toate cazurile.

Tabloul morfopatologic

In afara erupţiei cutanate şi a edemului membrelor, la animalele moarte ocazional a fost semnalată inflamaţia nodurilor limfatice şi a splinei (8).

Diagnostic

Metoda cea mai sensibilă pentru izolarea virusului este inocularea sângelui prelevat de la animalele febrile, pe cale ic. la şoricei sugari, care mor în decurs de o săptămână, cu semne nervoase. Izolarea virusului a fost realizată pe culturi celulare VERO sau pe linia celulară C6/38, provenită de la ţânţari. Identitatea virusului este confirmată prin seroneutralizare în prezenţa unui antiser specific. Diagnosticul serologic este mai puţin concludent, din cauza interferenţelor antigenice cu virusurile înrudite.

Prognosticul bolii produsă de virusul *Getah* este favorabil.

Profilaxie şi combatere

Măsurile de combatere se rezumă la acţiunile de reducere a populaţiei ţânţarilor vectori şi la evitarea contactului prelungit cu aceştia - mai ales noaptea, în sezonul de vară-toamnă - a cailor de mare valoare.

25.5. FEBRA DE SINDBIS

Virusul *Sindbis* este specia-tip a genului *Alphavirus* din fam. *Togaviridae*. A fost izolată de la numeroase specii de păsări sălbatice din Asia, Australia şi Africa (17, 21), cea mai reprezentativă fiind pasărea *Sindbis*.

Structura virusului este asemănătoare virusurilor cu aceeaşi taxonomie (alfavirusuri). Ciclul infecţios al virusului este limitat între păsări şi ţânţarii ornitofili. Infecţia clinică se manifestă numai la oameni. La animalele domestice nu a putut fi surprinsă faza de viremie, pentru a se demonstra prezenţa infecţiei (29).

25.6. INFECȚII PROVOCATE DE ALTE ALFAVIRUSURI LA OAMENI

In unele regiuni ale lumii, mai ales în cele tropicale şi subtropicale, cauza unor boli zoonotice manifestate prin febră, sindrom congestiv şi artrită (triadă simptomatică specifică), este reprezentată de tulpinile *Ockelbo* din Scandinavia şi *Babaniki* din Africa ale virusului *Sindbis*, de virusurile *Chikungunya*, *O'nyong-nyong*, *Ross River*, *Mayaro*, *Igbo-Ora* (12, 31) ş.a. Dintre acestea, virusurile *Chicungunya* şi *O'nyong-nyong* sunt cunoscute ca agenți etiologici ai artritelor endemice şi epidemice la oameni (21).

25.7. INFECȚIA PRODUSĂ DE VIRUSUL RUBELLA

Virusul *Rubella* este specia-tip şi unicul reprezentant al celui de al doilea gen al fam. *Togaviridae,* genul *Rubivirus.* Infecția produsă de acest virus se manifestă exclusiv la oameni şi este cunoscută sub denumirea de **rubeolă**. Descrierea virusului ca agent teratogen a fost făcută de Gregg, după epidemia de cataractă congenitală din anul 1941, dar prima izolare a virusului a fost realizată abia în 1962 (11, 19). Virusul *Rubella* este un virus cu genom ARN monocatenar, fără înrudire imunologică cu celelalte virusuri din fam. *Togaviridae* şi nu este transmis prin artropode. Se cultivă în culturi de celule umane, de la primate, iepuri şi alte vertebrate. Rubeola se manifestă sub două forme:

a) **forma postnatală**, care în peste 50% dintre cazuri evoluează subclinic şi

b) **sindromul congenital,** caracterizat prin mortalitate embrionară, malformații, cataractă congenitală şi avorturi. Asistența acordată acestor bolnavi reprezintă un risc pentru personalul medical si pentru alți pacienți. Imunoprofilaxia specifică foloseşte un vaccin viu atenuat, care este administrat în SUA din 1960 şi mai recent şi în Marea Britanie.

Bibliografie

1. Bercea, I., Mardari, Al., Moga-Mânzat, R., Pop, M., Popoviciu, A. (1981), *Boli infecțioase ale animalelor,* Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti
2. Calnek, B.W. (1997), *Diseases of Poultry*,10-ed Iowa State Univ Press USA
3. Derlet, R. (2002), *Medicine Journal*,.3, 1, http //www.medicine.com. emerg / topic 886.htm
4. Dougherty, E. (1960), *Avian Diseases*, 3-rd ed., Ed. Price, NY, USA
5. Drăgănescu, N.(1975), *Diagnosticul de laborator al arbovirozelor*, Ed. Medicală, Bucureşti
6. Fazakerley, J. K. (2001), *Neurovirology and Developmental Neurobiology*, în Arch. Vir. Research
7. Franklin, P. R. (2002), *Emerging Infectious Diseases Journal*, 3, Past. Issue, 114
8. Geering ,W.A., Forman, A.J. and Nunn, M. J. (1995), *Exotic Diseases of Animals*, Australian Government Publish. Service, Camberra , 132
9. Ghabrial, S.A., Jarvis, A.W., Martelli, G.P., Mayo, M.A., Summers, M.D. (1995), *ICTV 6-th Report*, Ed. Springer, NY, USA, Arch Virol., Suppl.10 .
10. Guy, J.S., Barnes, H.J., Smith, L.G. (1994), *Avian Diseases*, 38, 389
11. Jackson, A.C., Rossiter, P.J. (1996), *Acta Neuropathologica*, 93, 1997, 349
12. Joklik, K.W. (1988), *Virology*, 3-rd ed. Appleton and Lange eds., Connecticut, USA
13. Katz, L.S. (1988), *Virology*, 3rd ed., Ed. Joklik, W.K., USA, 217
14. Mc Kormick, B.J. (1988), *Virology*, 3rd ed., Ed. Joklik, W.A., USA, 220
15. Mellor, P.S., Leake, C.J. (2000), *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*., 19, 41
16. Miller, M.J. (1997), *Viral Taxonomy.Clinical Infectious Diseases*, 25, 18
17. Monath, T.P., Trent, D.W. (1981), *Comparative Diagnosis of Viral Diseases*, 4, Academic Press, NY, USA, 331, 408
18. Monath, T.P. (1988), *The Arboviruses, Epidemiology and Ecology*, 3, CRC Press, Boca Raton, Fl., USA, 21
19. Monath, T.P. (1998), *Emerging Infections Information Network*, http: //www. 335/ Arboviruses. htm
20. Murphy, F.A., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L. şi col. (1995), *Virus Taxonomy in Arch.Virol*., suppl.10
21. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzine, K.M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virusology*, 3rd ed., Academic Press, CA, USA
22. Nicolae, Şt. (2000) *Diagnosticul şi prevenirea zoonozelor*, Ed. Fundația România de mâine, Bucureşti
23. Pearson, E.J. (1992), *Encephalomyelitis* în: *Veterinary Diagnostic Virology*, Eds. Castro and Heuschele, Mosby Year Book, USA

24. Perianu, T. (1997), *Bolile infecţioase ale animalelor. Viroze*, vol.2, Ed. Fundaţiei Chemarea, Iaşi
25. Pop, M., Vasiu, C. (1998), *Boli infecţioase la solipede,* Ed. Ceres, Bucureşti
26. Pringle, C.R. (1998), *Arch. Virology*, 143, 1449
27. Răpuntean, Gh., Boldizsar, E. (2002), *Virusologie specială veterinară*, Ed. Academic Pres, Cluj Napoca
28. Russel, P.H., Edington, N. (1988), *Veterinary Viruses*, Ed.II, Burlington Press, Cmbridge, G.B.
29. Sheahan, B.J. (1992), Dublin, Ireland, http: //www.vet.uga.edu/vpp/gray-book/FAD/LOI/htm
30. Stevens, E. (1999), *Reg. Veter. Pathol.*, AFIP Conf., 27, NY, USA.
31. Van Regenmortel, M.H., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carsten, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., Manllofl, J., Mayo, M.A., McGeoch, D.J., Pringle, C.R., Wicknen, R.B. (2000), *VirusTaxonomy, 7th Report of ICTV*, Academic Press, CA, USA, http: // life.bio 2.columbia .edu / ICTV /fs togav.htm
32. Vasiu, C. (1998), *Viroze la animale*, Casa de editură Dokia, Cluj Napoca
33. Walton, T.E., Grayson, M.A. (1988), *The Arboviruse, Epidemiology and Ecology,* Ed. Monath, T.D., vol.4, CRC Press, FL, USA
34. *** (1996), *Office International Des Epizooties, Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines,* 3rd ed., 400, 452

Cap. 26

Bolile prionice
(Encefalopatiile spongiforme transmisibile)

V. Popovici

Generalităţi

Definire

Prionii *(engl.* ***proteinaceus infectious particles*** *=* ***particule proteice infecţioase****) constituie izoforma patologică a unei proteine normale –* ***proteina prionica (PrP)*** *– codificată de organismele gazdă. În anumite condiţii, această proteină normală suferă o modificare post-translaţională a structurii sale secundare, ceea ce îi conferă noi proprietăţi, ca: rezistenţă neobişnuită la acţiunea factorilor fizici şi chimici şi transmisibilitatea similară agenţilor infecţioşi.*

Bolile prionice ale omului şi ale animalelor sunt consecinţa acumulării în sistemul nervos central a izoformei patologice a proteinei normale. Ele sunt caracterizate prin :

- *perioadă de incubaţie lungă, de ordinul lunilor, cel mai adesea al anilor;*
- *simptomatologie exclusiv nervoasă şi evoluţie clinică lentă, ce durează săptămâni, cel mai adesea luni, uneori ani, dar întotdeauna cu final letal;*
- *leziuni degenerative ale sistemului nervos central, reprezentate prin vacuolizări ale neuropilului şi pericarionilor, necrobioză neuronală, astrocitoză şi uneori acumulări (plăci) de amiloid;*
- *transmisibilitatea pe cale parenterală sau digestivă la aceeaşi specie şi la alte specii, în momentul în care se foloseşte ca material infectant ţesutul nervos, uneori şi alte ţesuturi recoltate din cazuri de boală;*
- *absenţa oricărui răspuns imun specific faţă de agentul transmisibil, deşi gazda îşi păstrează competenţa imunologică faţă de alte antigene.*

*Pentru aceste entităţi nosologice s-au folosit în trecut denumirile "****viroze lente****", "****viroze neconvenţionale****", "****encefalopatii spongiforme subacute****", "****amiloidoze transmisibile****" etc. În prezent, pentru caracterizarea lor morfoclinică şi epidemiologică, s-a încetăţenit termenul de "****encefalopatii spongiforme transmisibile" (EST)****.*

EST ale animalelor şi ale omului sunt prezentate în tabelele 1 şi 2.

Tabelul 1

Encefalopatiile spongiforme transmisibile ale animalelor

Entitate nosologică	Specii afectate în condiţii naturale şi mod de transmitere
Scrapie	Oi, capre, mufloni; contagiozitate redusă; demonstrată transmiterea de la mamă la miel şi prin învelitorile fetale;
Encefalopatia transmisibilă a nurcilor (ETN)	Nurca de crescătorie; necontagioasă; transmisă prin hrana contaminată cu agenţii scrapie sau ESB;
Boala cronică cahectizantă a cervideelor	Mai multe specii de cervidee din America de Nord; suspectată a avea un grad redus de contagiozitate;
Encefalopatia spongiformă a bovinelor (ESB)	Bovine domestice; transmisă cu făină de carne-oase, necontagioasă; se admite un procent redus de infecţii la animale provenite din mame infectate;
Encefalopatia spongiformă a ungulatelor exotice	Mai multe specii de Bovidae sălbatice în captivitate; transmisă cu făina de carne-oase, foarte probabil având aceeaşi sursă ca şi în cazul ESB
Encefalopatia spongiformă a felinelor	Pisici domestice şi patru specii de feline sălbatice în captivitate; foarte probabil având aceeaşi sursă ca şi în cazul ESB

Tabelul 2

Encefalopatiile spongiforme transmisibile ale omului

Entitatea nosologică	Mod de transmitere
Kuru	Întâlnită la o populaţie restrânsă din Papua-Noua Guinee; necontagioasă, transmisă prin canibalism ritual şi dispărută după încetarea acestuia.
Boala Creutzfeldt-Jacob (BCJ)	Relativ uniform răspândită pe glob, cu o prevalenţa medie anuală de 1 x 10^{-6}; necontagioasă; poate fi transmisă prin contactul cu ţesutul nervos şi alte ţesuturi ale subiecţilor bolnavi.
Boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker (BGSS)	Forme familiale asociate cu mutaţii ale genei *prn-p*; necontagioasă, dar ţesutul nervos este infectant.
Insomnia fatală familială (IFF)	Forme familiale asociate cu mutaţii ale genei *prn-p*; necontagioasă, dar ţesutul nervos este infectant.
Varianta bolii Creutzfeldt-Jacob (v BCJ)	Tablou morfoclinic diferit de BCJ; ţesutul nervos este infectant; numeroase argumente circumstanţiale că este produsă de agentul ESB.

Istoric

*Prima EST recunoscută ca entitate nosologică distinctă a fost boala numită **scrapie** a ovinelor, descrisă încă în 1732 (45), aceasta fiind şi cea mai studiată boală din acest grup.*

Transmisibilitatea ei, suspectată demult, a fost dovedită abia în 1936. Începând din anul 1961 s-a demonstrat că scrapie poate fi transmisă la capră, şoarece, hamster, şobolan, cobai, primate, în toate cazurile leziunile fiind similare celor întâlnite la oaie.

În anul 1957, **Gajdusek** *şi* **Zigas**, citaţi de **Brown** ***(6)*** *studiază la o populaţie restrânsă din Papua-Noua Guinee o boală cu simptomatologie nervoasă, cu evoluţie lentă, întotdeauna fatală, pe care localnicii o numeau **kuru**.*

*Suspectată iniţial a fi o viroză, primele încercări de a reproduce **boala Kuru** la primate au fost nereuşite, durata de urmărire a animalelor inoculate fiind prea scurtă. În 1959,* **Hadlow** citat de **Brown** ***(6)*** *atrage atenţia asupra asemănării tabloului histopatologic al acestei boli cu cel observat în scrapie. Reluând încercările de transmitere, în 1966* **Gajdusek şi col.** ***(19)*** *reuşesc să reproducă la cimpanzei o boală cu tabloul morfoclinic similar celui din kuru, după o perioadă de incubaţie de 18-20 luni de la inocularea cu suspensie de creier de la un bolnav.*

Aceste rezultate au stimulat cercetările privind transmisibilitatea şi în cazul altor boli neurodegenerative, deschizând un capitol nou în patologia omului, cel al demenţelor transmisibile.

Alte două descoperiri au contribuit la înţelegerea etiologiei acestor boli: rezistenţa deosebită a agenţilor EST la acţiunea factorilor fizici şi chimici şi rolul genomului organismului gazdă în patogeneză.

*Apariţia în 1985 a **encefalopatiei spongiforme bovine (ESB)** şi a primelor cazuri ale noii variante a bolii **Creuztfeldt-Jacob (v BCJ)** la om au readus în prim plan studiul etiologiei, patogenezei şi epidemiologiei EST.*

*Pentru descoperirea caracterului transmisibil al bolilor **kuru** şi **Creutzfeldt- Jacob**, în 1976 lui* **D.C. Gajdusek** *i s-a conferit premiul Nobel pentru medicină şi fiziologie. Acelaşi premiu a fost acordat în 1997 lui* **S.B. Prusiner** *pentru fundamentarea teoriei prionice a etiologiei EST.*

Etiologie şi patogeneză

Cu privire la etiologia EST s-au emis în trecut mai multe ipoteze care astăzi sunt treptat abandonate.

Etiologia virală a fost susţinută pe baza autoreplicării agentului etiologic şi a variabilităţii constatate la tulpinile de scrapie, ambele proprietăţi fiind asociate cu prezenţa unui acid nucleic. Ipoteza a fost respinsă de constatarea rezistenţei neobişnuite a agenţilor EST la acţiunea factorilor fizici şi chimici care inactivează toate virusurile cunoscute. De asemenea, nu au reuşit numeroasele încercări de a identifica un acid nucleic, asociat cu infectivitatea.

O altă ipoteză a fost aceea că agentul etiologic al EST ar fi un virino, adică un acid nucleic de mici dimensiuni, protejat de o proteină codificată de gazdă. Aceste caractere ar explica replicarea, variabilitatea tulpinilor şi absenţa răspunsului imun al gazdei. Din nou, imposibilitatea izolării unui acid nucleic asociat cu infectivitatea nu vine în sprijinul acestei ipoteze.

Ipoteza larg acceptată astăzi şi în favoarea căreia s-au acumulat cele mai multe date experimentele este aceea a etiologiei prionice.

Lucrările de purificare şi fracţionare a suspensiilor de ţesut nervos recoltat de la cazuri de EST au demonstrat că infectivitatea maximă este asociată cu o proteină de tipul amiloidului, cu greutate moleculară de 27-30 kDa, care a căpătat denumirea de prion şi simbolul PrP_{27-30}. În aceleaşi fracţiuni de infectivitate maximă, obţinute prin tratarea suspensiilor de ţesut nervos cu detergenţi, s-au pus în evidenţă structuri lineare, uneori îndoite într-un singur punct în unghi ascuţit. Lungimea lor variază de regulă între 100-500 nm şi sunt formate din 2 sau 4 filamente, fiecare cu o grosime de 4-6 nm. Ele au fost denumite "fibrile scrapie-asociate" (engl. SAF). Ulterior s-a demonstrat că SAF sunt constituite din PrP_{27-30} care, în anumite condiţii experimentale, formează agregate tubulo-fibrilare de până la 1000 molecule (Diringer şi col, citaţi de Kimberlin - 29).

Prezenţa PrP_{27-30} şi a SAF a fost demonstrată în cazul tuturor EST şi a devenit un criteriu de confirmare a diagnosticului morfoclinic.

PrP_{27-30} este o fracţiune rezistentă la proteinaza K şi provine din clivarea enzimatică a unei proteine precursoare cu greutatea moleculară 33- 35 kDa, notată cu simbolul PrP_{33-35} (Oesh B. şi col. citaţi de Brown şi col - 7).

În 1985 s-a descoperit că proteina PrP_{33-35}, precursoare a prionului, este forma izomeră a unei proteine normale, produsă de celule neinfectate (Oesh şi col. citaţi de Brown - 5), ambele fiind codificate de aceeaşi genă, notată cu acronimul prn-p.

Pentru diferenţierea celor două izoforme s-au propus următoarele simboluri:

- *PrP^c ("c" de la cell = celulă) pentru proteina prionică normală, denumită şi $P_r P^{sen}$ ("sen" = sensibilă la proteinaza K);*
- *PrP^{sc} ("sc" de la scrapie) pentru proteina precursoare a prionului, denumită şi P_rP^{res} (res = rezistentă la proteina K).*

Gena prn-p şi produsul său de expresie

Gena care controlează sinteza PrP^c a fost identificată la numeroase specii de vertebrate (om, oaie, capră, hamster, şoarece, şobolan, broască şi altele), la unele nevertebrate (nematode, Drosophila) şi la levuri.

Faptul că această genă este înalt conservată pe scara filogenetică sugerează că produsul său de expresie, care contribuie la formarea unei glicoproteine de suprafaţă, are un rol important în organism. Acest rol este încă necunoscut, dar se presupune că ar interveni în recunoaşterea celulară.

Rolul central al genei prn-p în etiopatogeneza bolilor prionice este demonstrat de numeroase date. Şoarecii la care această genă a fost deletată nu mai sunt receptivi la infecţia cu agenţii EST. Şoarecii transgenici la care gena prn-p a fost înlocuită cu gena similară de hamster, în urma infecţiei experimentale cu agenţi ai EST, produc prioni cu caracterele celor de hamsteri.

Produsul de expresie al genei prn-p este format din 253-254 aminoacizi. El este sintetizat în reticulul endoplasmatic şi modificat in aparatul Golgi înainte de a fi transportat la suprafaţa celulei, unde suferă alte modificări pentru a deveni PrP^c şi pentru a fi ulterior metabolizată.

PrP^c este exprimată de majoritatea tipurilor de celule din organism, inclusiv de neuroni şi celulele gliale (Bendheim şi col., 1993, citaţi de Prusiner şi col. - 49).

Izoforma patologică a proteinei prionice, PrP^{sc}, are o secvenţă a aminoacizilor identică cu aceea a PrP^c (Stahl şi col. citaţi de Prusiner şi col. - 49). Cele două izoforme se deosebesc prin structura secundară a lanţului polipeptidic. La PrP^c acesta are o configuraţie predominant helicoidală, de alfa-helix şi, probabil, este total lipsit de structuri beta-plisate. Dimpotrivă, PrP^{sc} are o configuraţie predominant beta-plisată, caracteristică amiloidului şi, în general, proteinelor fibrilare (14).

PrP^{sc} ia naştere prin transformarea PrP^c după ce lanţul polipeptidic al acesteia din urmă a fost asamblat. Acest proces post-translaţional se realizează prin desprinderea structurilor alfa-helix şi replierea catenei de aminoacizi în structuri beta-plisate. Această modificare conformaţională conferă PrP^{sc} proprietăţi diferite, precum lipsa de solubilitate în detergenţi, capacitatea de a forma agregate de tipul SAF, rezistenţa la proteoliză şi la acţiunea altor factori fizici şi chimici (49).

Spre deosebire de PrP^c, PrP^{sc} nu este transportată în exteriorul celulei. Sub acţiunea enzimelor proteolitice, lanţul polipeptidic al PrP^{sc} se scurtează, rămânând doar secvenţa cuprinsă între poziţiile 68-232, care reprezintă fracţiunea PrP_{27-30}, rezistentă la protează. Această rezistenţă împiedică metabolizarea PrP_{27-30} şi duce la acumularea prionilor în diferite celule ale organismului, inclusiv în neuroni.

Proteina prionică patologică prezintă trei benzi electroforetice, corespunzătoare fracţiunilor: neglicozilată, monoglicozilată şi diglicozilată (1). Evaluarea dimensiunii fiecărei benzi şi a raportului proporţional dintre ele reprezintă caracteristici moleculare ale tulpinilor de prioni. Astfel, prionii din cazurile de ESB şi vBCJ au un profil electroforetic identic, de tip 4, caracterizat prin abundenţa fracţiunii biglicozilate şi reducerea fracţiunii neglicozilate. Acest profil electroforetic se menţine la agentul ESB şi după trecerea sa pe şoarece sau pisică. În formele sporadică şi iatrogenă de BCJ sunt implicaţi prioni din tipurile electroforetice 1, 2 şi 3.

Intervenţia genotipului gazdei în etiopatogeneza EST

Intervenţia genomului gazdei în etiopatogeneza EST a fost demonstrată pentru prima dată în anul 1959, de Gordon (citat de Pattison - 45). Infectând cu aceeaşi tulpină de scrapie 1027 oi din 24 rase, autorul constată, după doi ani de observaţie, că procentul de morbiditate a variat, în funcţie de rasă, de la zero la 78%.

Cercetările ulterioare au dus la concluzia că perioada de incubaţie, precum şi rezistenţa la infecţia experimentală sau la cea naturală sunt controlate de o genă denumită sip (scrapie incubation period), cu două alele: sA (short = scurt) şi pA (prolonged = prelungit).

Majoritatea oilor cu genotipul sA fac boala după infecţia experimentală, perioada de incubaţie fiind mai scurtă la homozigoţi, care sunt şi cei mai receptivi la infecţie în condiţii naturale. În schimb, oile homozigote pentru alela pA fac rareori boala, chiar după infecţia pe cale intracerebrală.

Un studiu efectuat pe un număr de peste 100 cazuri de scrapie la oi din 29 rase şi hibrizi, a demonstrat că 60% din animale erau homozigoţi pentru alela sA, 26% erau heterozigoţi sA/pA şi numai 12% erau homozigoţi pA (Hunter şi col., citaţi de Kimberlin - 31).

Există date care atestă că gena sip la oaie este identică cu gena prionică ce codifică PrP^c la această specie (Hunter şi col., citaţi de Kimberlin - 30).

*Rezultatele similare s-au obţinut şi în infecţia experimentală a şoarecelui, la care gena sinc (**s**crapie **inc**ubation) controlează replicarea prionilor în sistemul nervos. Şi în acest caz s-a demonstrat că gena sinc este identică cu gena prn-p. Studiul polimorfismului genei prn-p a relevat alte asocieri ale acesteia cu etiopatogeneza EST. Astfel, la linia genetică de şoareci cu o perioadă de incubaţie scurtă, codonii 108 şi 189 corespund leucinei şi, respectiv, treoninei. La linia cu incubaţie prelungită, aminoacizii corespunzători acestor codoni sunt fenilalanina şi valina (Westaway şi col. citaţi de Elsen - 16).*

Rolul polimorfismului genei prn-p a fost bine studiat în etiopatogeneza bolilor prionice ale omului. Astăzi se cunosc cel puţin 10 mutaţii ale genei prn-p asociate cu forma familială de boală Creutzfeldt-Jacob (BCJ), cu boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker (BGSS) şi insomnia fatală familială (IF). În toate cazurile sunt mutaţii punctuale, ce implică înlocuirea unei singure perechi de baze şi, respectiv, modificarea aminoacidului expresat.

De asemenea, este bine cunoscut astăzi rolul polimorfismului genei prn-p în etiopatogeneza scrapiei ovine.

Formarea şi replicarea prionilor

Mecanismul intim al transformării proteinei prionice normale (PrP^c) în izoforma sa patologică (PrP^{sc}) nu este pe deplin cunoscut. Ipotezele emise urmăresc să explice formarea şi replicarea prionilor în cele trei forme de EST: infecţioasă (exogenă), ereditară şi sporadică.

Infectivitatea maximă a fracţiunilor obţinute din suspensiile de creier infectat este asociată cu membranele microsomale şi sinaptosomale. În infecţiile experimentale, în aceste zone a fost demonstrată prezenţa unui dimer cu o greutate moleculară de circa 60 kDa, alcătuit din PrP^c şi PrP^{sc} (40). Formarea acestui dimer este o fază intermediară obligatorie în conversia PrP^c în PrP^{sc} (48). El a fost obţinut in vitro într-un experiment în care PrP^c marcată a fost pusă în contact cu PrP^{sc}. Proteina marcată a fost transformată într-o proteină cu structură beta-plisată, rezistentă la proteoliză şi cu tendinţa de a forma agregate fibrilare asemănătoare SAF (4).

Formarea complexului PrP^c – PrP^{sc} este facilitată când secvenţa de aminoacizi a celor două forme izomere este identică, provenind de la indivizi de aceeaşi specie, respectiv, cu structură identică a genei prn-p (49).

Cuplarea PrP^{sc} la PrP^c are drept urmare transformarea structurii secundare a acesteia din urmă într-o structură beta-plisată.

Experimentele pe şoareci transgenici au condus la concluzia că în procesul de formare a prionilor, PrP^c se cuplează nu numai cu PrP^{sc} ci şi cu o altă proteină, denumită provizoriu proteina X. Cuplarea acesteia de către PrP^c este, de asemenea, maximă dacă ambele provin de la aceeaşi specie (49).

Aceste rezultate au condus la ipoteza că PrP^{sc}, pătrunsă în organismul gazdei, serveşte drept matriţă pentru transformarea conformaţiei PrP^c din alfahelicoidală în beta-plisată. Acest proces se desfăşoară în lanţ, fiecare moleculă de PrP^{sc} nou formată servind drept matriţă pentru transformarea altei molecule de PrP^c.

Există mai multe date experimentale care sugerează că, în procesul de replicare a PrP^{sc}, un rol important revine trombocitelor care, sub acţiunea unor agonişti, cum ar fi colagenul, exprimă intens PrP^c la nivelul membranei celulare (46). Un argument în favoarea acestei ipoteze este observaţia că, la două săptămâni după infecţia pe cale intracerebrală a şoarecelui, infectivitatea maximă nu se constată în creier, ci în splină, principalul sediu de distrugere şi catabolizare a trombocitelor (30).

Datele de mai sus explică formarea PrP^{sc} în organismul infectat cu prioni. Aceasta se întâmplă în cazul EST la animale şi a unor forme de boală la om: kuru şi forma iatrogenă a BCJ.

Formarea PrP^{sc} în cazurile familiale de BCJ, BGSS şi IF, precum şi în cazurile sporadice de BCJ este datorată mutaţiilor cunoscute în aceste forme. Acestea sunt responsabile pentru codificarea unei PrP^c care, prin modificările punctuale în secvenţa de aminoacizi, îşi pierde în mod spontan conformaţia alfa-helix şi este convertită în PrP^{sc} cu conformaţie beta-plisată (48). Mutaţiile descrise determină caracteristicile morfoclinice ale bolii prin diferenţele dintre proteinele rezultate (21).

Aceste mutaţii au fost constatate în cazurile familiale de BCJ, BGSS şi IF şi la unele grupări etnice în care bolile respective au o prevalenţă mai ridicată decât cea observată la întreaga populaţie. Analiza genetică a demonstrat, cel puţin pentru unele din aceste mutaţii, caracterul lor autosomal dominant (49).

O confirmare a ipotezei conversiei proteinei prionice în cazul mutaţiilor menţionate este oferită de şoarecii transgenici cu mutaţia Pro 120 Leu, întâlnită în BGSS la om. Aceste animale fac o boală neurodegenerativă identică cu scrapie şi produc "de novo" prioni (14).

Ipotezele expuse nu explică mecanismul formării prionilor în formele sporadice de BCJ. Acestea reprezintă cca. 85% din totalul cazurilor şi au o prevalenţă anuală de cca. 1 x 10^{-6}. În aceste forme nu s-au constatat mutaţii ale genei prn-p şi nici nu au putut fi incriminate surse de infecţie.

Se încearcă explicarea acestor cazuri folosind un concept al fizicii nucleare moderne (8). Conform acestuia, ceea ce considerăm a fi o entitate fixă, este în realitate doar o aproximare a mediei unei populaţii de entităţi mai mult sau mai puţin asemănătoare.

Proteina prionică PrP^c conţine două regiuni potenţial convertibile în configuraţia beta-plisată. În mulţimea acestor molecule se găsesc entităţi cu o structură apropiată de pragul necesar conversiei structurilor alfa-helicoidale în beta-plisate. În mod accidental, una din aceste molecule "traversează" acest prag, devenind PrP^{sc}. Odată formată, molecula PrP^{sc} se comportă ca o matriţă pentru conversia post-translaţională a altor molecule produse continuu de celule.

Astfel de procese spontane se produc în populaţia umană cu o frecvenţă anuală de cca. 1 x 10^{-6}, ceea ce corespunde prevalenţei anuale a BCJ sporadice.

În formele familiale (genetice) de EST ale omului, prezenţa la un subiect a unei mutaţii asociate cu bolile prionice măreşte de 10^6 ori şansa de conversie iar probabilitatea apariţiei bolii creşte la 1,0 (19).

Există mai multe motive pentru a considera că şi la unele specii de animale, în primul rând la bovine, pot să apară cazuri sporadice de boli prionice (3, 38, 39, 44, 47, 62).

Bariera de specie

Încercările de transmitere experimentală a agenţilor scrapie şi a altor boli prionice la specii diferite de cea de origine, au relevat existenţa unei "bariere de specie", exprimată fie prin lipsa totală de receptivitate, fie printr-o perioadă de incubaţie prelungită, la primul pasaj, la noua gazdă. Această perioadă se scurtează şi se stabilizează în pasajele următoare. Revenirea la gazda de origine este, de asemenea, însoţită de o perioadă prelungită de incubaţie la primul pasaj, fenomen ce mimează procesul de "adaptare" a agentului patogen la noua gazdă (39).

Bariera de specie este exprimată şi prin eficacitatea căii de infecţie utilizate. Cea mai severă este calea intracerebrală, urmată, în ordine descrescătoare, de căile intraperitoneală, subcutană şi digestivă. Astfel, în cazul infecţiei hamsterilor cu agentul scrapie, dozele eficiente în infecţiile pe căile parenterală şi digestivă sunt de 10^5 şi, respectiv, 10^9 ori mai mari decât doza pe cale intracerebrală (48).

Bariera de specie poate fi explicată prin caracterul relativ specific al prionilor produşi de fiecare specie. Eficienţa cu care un prion produs de o specie va induce transformarea PrP^c a altei specii depinde de apropierea secvenţei aminoacizilor PrP, respectiv de apropierea bazelor genei prn-p a celor două specii. Diferenţele dintre cele două secvenţe, cu cât sunt mai mari, vor fi exprimate prin prelungirea perioadei de incubaţie la primul pasaj, prin receptivitatea doar la inocularea intracerebrală sau prin absenţa totală a receptivităţii.

Aceasta din urmă poate fi depăşită dacă, în prealabil, agentul infectant este trecut pe o specie heterologă receptivă şi genetic apropiată sub raportul PrP de cele două specii. Astfel, hamsterul nu este receptiv la infecţia cu agentul scrapie de origine ovină, dar poate fi infectat dacă acesta a fost în prealabil adaptat pe şoarece (44).

Este de presupus ca bariera de specie să fie mai puţin exprimată pe măsură ce prionii infectanţi provin de la o specie filogenetic mai apropiată de specia supusă infecţiei. Această presupunere nu se confirmă întotdeauna. Astfel, nurca (Mustela vison) este receptivă la agenţii scrapie şi ESB, în timp ce ruda sa foarte apropiată, dihorul (Mustela putorius), nu este (Bartz şi col., citaţi de Straub şi Weiland - 56).

De asemenea, atrage atenţia că, dintre numeroasele specii carnivore ce au fost potenţial expuse agentului ESB, numai la 5 s-au semnalat EST. De exemplu, câinele a fost expus la infecţia cu agentul ESB în măsură cel puţin egală cu pisica domestică. Totuşi, nu s-a semnalat până în prezent nici un caz de EST la câini, în timp ce la pisică s-au înregistrat aproape 100 de cazuri (40, 44).

O explicaţie a acestor date poate fi oferită de compararea secvenţei PrP^c la diferite specii. Secvenţionalizarea acesteia s-a realizat până în prezent doar la un număr limitat de specii. Rezultatele obţinute demonstrează că gena prn-p nu este un indicator fidel al înrudirii filogenetice. Unele specii apropiate după caracterele controlate de totalitatea genomului pot prezenta diferenţe remarcabile în ce priveşte gena prn-p. Pe de altă parte, cu cât două specii sunt mai apropiate sub raportul acestei gene, cu atât mai uşor va fi traversată bariera de specie dintre ele (44).

Analiza unei dendrograme privind secvenţele proteinei PrP^c la câteva specii demonstrează apropierea secvenţelor nucleotidice ale genei prn-p la nurcă (fam. Mustelidae) şi la diferiţi reprezentanţi ai familiei Bovideae:

vaca domestică, oaia, capra, kudu (44). Pe de altă parte, aceeaşi dendrogramă situează genomul uman la fel de departe de cel al oii, cât şi de cel al bovinelor. Totuşi, dacă există o certitudine că omul nu este receptiv la scrapie, nu se poate face aceeaşi afirmaţie în legătură cu ESB.

Prionii în organismul gazdei

Majoritatea datelor privind propagarea prionilor în organismul gazdei au fost obţinute prin infecţia experimentală cu agentul scrapie la ovine şi şoareci şi cu agentul ESB la bovine. Rezultatele variază în funcţie de sensibilitatea testului folosit pentru evidenţierea PrP^{sc} şi receptivitatea controlată genetic a gazdei.

Calea cea mai frecventă de infecţie în condiţii naturale este cea digestivă. În tubul digestiv se găsesc şi situsurile primare de replicare. Acestea sunt reprezentate în primul rând de structurile limforeticulare: amigdalele (53) şi plăcile Peyer, în special aglomerările limfoide din ileonul terminal (63). În aceste structuri PrP^{sc} se acumulează în celulele dendritice şi în unele macrofage.

Replicarea în aceste formaţiuni limfoide are loc curând după infecţie şi precede cu mult invadarea sistemului nervos central şi apariţia semnelor clinice (43). Astfel, la oaie, PrP^{sc} se evidenţiază în amigdale la cca. 10 luni de la infecţie, în timp ce semnele clinice apar după 24 luni (53).

La bovinele infectate pe cale digestivă cu agentul ESB, primul situs de multiplicare este ileonul terminal, infectivitatea fiind decelabilă începând din luna a 6-a după infecţie, în timp ce semnele clinice apar numai după 36-38 luni (63).

Într-o fază mai tardivă a perioadei de incubaţie a infecţiei experimentale la oaie, PrP^{sc} este evidenţiată în limfonodurile mezenterice, splină, limfonoduri periferice şi în structurile limforeticulare ale membranei nictitante (43). La bovine nu s-a pus în evidenţă PrP^{sc} în formaţiunile limfoide, cu excepţia celor din ileonul terminal. Invazia sistemului nervos central începe mai târziu, după ce titrul infectant atinge un prag maxim în situsurile de multiplicare primară.

În condiţii experimentale, la şoarecii aparţinând unor linii genetice, inoculaţi cu anumite tulpini de scrapie, s-a demonstrat că replicarea agentului în organele limfoide nu este urmată de invazia sistemului nervos central şi expresia clinică a bolii (30). Sunt observaţii care atestă că fenomenul poate fi întâlnit şi la oaie (23). Aceste date vin în sprijinul speculaţiilor că infecţiile prionice oculte la animale şi la om sunt mult mai răspândite decât cazurile clinice cunoscute.

În cazul infecţiei pe cale digestivă, primul segment al sistemului nervos central în care se decelează PrP^{sc} este măduva rahidiană de la nivelul vertebrelor toracice 4-9, ceea ce sugerează că infecţia se propagă neurogen pe calea nervilor splahnici (30).

Din măduva rahidiană toracică, prionii se propagă în restul măduvei, pătrunzând în creier prin intermediul bulbului. Declanşarea tabloului clinic este asociată cu pătrunderea şi replicarea prionilor în anumite "zone ţintă" din sistemul nervos central. Localizarea acestora variază în funcţie de specia gazdă şi tulpina infectantă, ceea ce explică diferenţele în durata perioadei de incubaţie şi tabloul morfoclinic.

Rolul genomului gazdei în modularea receptivităţii la bolile prionice a fost demonstrată la om, oaie, şoarece şi parţial la hamster, dar nu a fost constatat la capră şi bovine.

Invadarea sistemului nervos central este urmată şi de o propagare centrifugă a PrP^{sc}. Astfel, în encefalopatia transmisibilă a nurcilor (ETN) infectivitatea ţesuturilor extraneurale poate fi detectată numai după invadarea SNC. La şoarece este demonstrată difuzarea centrifugă din sistemul nervos central în sistemul nervos periferic (49). După declanşarea fazei clinice a bolii, nivele reduse ale infectivităţii pot fi detectate în măduva sternală a bovinelor cu ESB (49) şi în măduva osoasă a oilor cu scrapie (49). Se presupune că această propagare centrifugă se realizează tot pe calea nervilor periferici şi a sistemului nervos autonom al musculaturii netede a vaselor.

La ovinele cu manifestări clinice de scrapie, PrP^{sc} a fost pusă în evidenţă în plexurile mienterice şi submucoase ale sistemului nervos enteric (SNE) din întregul tub digestiv, de la porţiunea caudală a esofagului până la rect. Încă nu se ştie dacă aceasta este urmarea unei diseminări centrifuge a prionilor din sistemul nervos central sau dacă SNE constituie un situs primar de replicare a acestora. Această ultimă posibilitate ar explica şi prezenţa constantă a PrP^{sc} în nucleul motor dorsal al vagului la oile cu scrapie.

Este pusă în discuţie şi calea hematogenă de pătrundere a prionilor în sistemul nervos central. Nivele reduse de infectivitate au fost puse în evidenţă în sânge la şoareci, hamsteri şi cobai inoculaţi cu agenţii unor EST (23).

Pătrunderea prionilor în sistemul nervos central este urmată de convertirea PrP^{c} produsă de neuroni şi celule gliale în PrP^{sc} şi acumularea acesteia, însoţită de modificările histologice caracteristice.

O trecere în revistă a datelor de literatură privind mecanismele moleculare ce intervin în etiopatogeneza EST a fost făcută în 1997 de Popovici (47).

Rezistenţa prionilor la acţiunea factorilor fizici şi chimici

Încă din anii ’50 s-a constatat rezistența neobișnuită a agenților EST la factorii de mediu. Astfel, infectivitatea s-a păstrat cel puțin 2 ani în creierul conservat la temperatura camerei (45). Ulterior, s-a demonstrat rezistența neobișnuită a prionilor la acțiunea multor agenți care inactivează complet virusurile cunoscute: alcoolul etilic, aldehida formică, glutaraldehida, eterul, cloroformul, acetiletilenimina, etilen-oxidul, peroxidul de hidrogen, iodoforii, acidul peracetic, fenolii, ureea etc.

Infectivitatea suspensiilor de țesut nervos nu este afectată de tratamentul cu dezoxiribonuclează, ribonuclează, protează K și nici de doze foarte mari de raze ultraviolete sau gamma.

Lucrările care au folosit suspensii de creier infectat sau extracte purificate din acesta, uscate prin liofilizare, au demonstrat că infectivitatea acestora era redusă cu 3-5 log_{10}, dar nu era abolită după o autoclavare la 134 ℃ timp de 30’. Tratamentul suspensiilor cu aldehidă formică 20% nu modifica semnificativ infectivitatea, dar creştea rezistența față de acțiunea ulterioară a autoclavării (7). Cel mai surprinzător rezultat al autorilor citați este acela că infectivitatea suspensiilor liofilizate s-a păstrat la un titru minim, chiar şi după expunerea timp de 60 minute la căldura uscată de 360 ℃.

Alți autori (60), folosind suspensii de creier, au constatat că infectivitatea se menține după expunerea timp de o oră la 180 ℃, dar este complet inactivată la 200 ℃ după acelaşi interval de timp.

O substanță cu puternic efect inactivant față de agenții scrapie şi ESB este acidul formic. Acesta este activ atât față de materialul infectant ca atare, cât şi asupra celui fixat în aldehidă formică (10, 59). El este recomandat în mod special pentru tratarea lamelor cu secțiuni histologice, care rămân infectante în urma tehnicilor uzuale de prelucrare şi colorare. Acidul formic are avantajul că nu alterează structurile tisulare şi celulare.

Dintre substanțele dezinfectante, cele mai active față de agenții prionici sunt hidroxidul de sodiu 1-2 M şi substanțele puternic oxidante, ca hipocloritul de sodiu 2,5% şi bioxidul de clor (9).

Rezistența față de acțiunea factorilor fizici şi chimici poate varia în funcție de tulpina de agenți prionici. Astfel, o soluție de 2,5% hipoclorit de sodiu, este activă pentru agentul scrapie, dar nu inactivează complet o tulpină izolată de la un caz de BCJ (58). Diferențe similare între tulpini de origini diferite se constată şi în cazul rezistenței la autoclavare.

Standardul britanic pentru decontaminare în cazul BCJ este autoclavarea la 134-138 ℃ timp de minimum 18 minute (58).

Teste utilizate în diagnosticul EST

Diagnosticul clinic al EST este doar prezumtiv, necesitând confirmarea sa prin examene de laborator. Printre acestea au intrat în practica curentă cele bazate pe decelarea leziunilor histoneurologice specifice sau pe prezența PrP_{27-30} în țesutul nervos.

Deşi aceste tehnici pot stabili prezența infecției cu mult timp înainte de apariția primelor semne clinice, ele au dezavantajul că sunt aplicabile doar post mortem.

În ultimii ani au fost propuse tehnici bazate pe decelarea PrP_{27-30} în probe biopsice, dar care nu au căpătat încă o largă circulație.

Absența unui răspuns imun specific al gazdei infectate exclude posibilitatea unui diagnostic serologic la aceasta.

Diagnosticul histopatologic

Examenul histopatologic a fost prima metodă de diagnostic folosită şi a rămas principalul mijloc de confirmare a EST în numeroase țări.

În funcție de specia afectată, se examinează diferite zone ale sistemului nervos central. Tipologia leziunilor este identică la toate speciile, variind doar localizarea, frecvența şi intensitatea diferitelor modificări histologice. Acestea se găsesc predominant în palencefal şi în primul rând în trunchiul cerebral şi în măduvă.

Leziunea caracteristică este vacuolizarea spongiformă, de cele mai multe ori simetrică, a neuropilului substanței cenuşii şi prezența de vacuole în pericarioni. Acestea din urmă pot fi unice sau multiple, rotunde sau ovale, cu contur net şi regulat de “bule de săpun”. Ele sunt optic vide, nu se colorează prin metodele specifice pentru lipide sau glicogen şi dislocă spre periferie tigroidul şi nucleul, care devine picnotic. Această leziune caracteristică poate fi însoțită de alte modificări degenerative ale neuronilor (lipofuscinoză, necroze solitare, neuronofagie), de astrocitoză, acumulări (plăci) amiloide şi chiar manşoane perivasculare.

Prin microscopia electronică de transmisie poate fi evidențiată şi vacuolizarea neuritelor.

Aceste modificări trebuiesc diferențiate de vacuolizările substanței albe, rezultate în urma fixării sau prelucrării necorespunzătoare a probei, ca şi de vacuolizarea izolată a pericarionilor din unele zone, întâlnită ocazional la animalele sănătoase.

Modificările histologice caracteristice EST pot apare înainte de primele simptome ale bolii, accentuându-se pe măsura evoluției tabloului clinic.

Detecţia fibrilelor scrapie-asociate (FSA)

Este folosită ca o alternativă a diagnosticului histopatologic atunci când proba este parţial autolizată sau congelată.

Metoda se bazează pe proprietatea izoformei patogene a proteinei prionice de a nu fi solubilizată de detergenţi şi de a rezista la acţiunea proteinazei K. Are dezavantajul că este foarte laborioasă şi impune folosirea microscopului electronic. Proba de ţesut nervos trebuie să fie constituită din substanţă cenuşie recoltată din mai multe zone şi să nu fie tratată cu nici un fixator. Omogenatul de ţesut nervos este supus extracţiei cu un detergent (N-laurylsarcosin de sodiu). Extractul ce conţine FSA este purificat şi concentrat prin centrifugări şi ultracentrifugări succesive şi tratat cu proteinază K. Produsul final este supus coloraţiei negative cu acid fosfotungstic şi examinat la microscopul electronic de transmisie pentru evidenţierea SAF (75).

Teste bazate pe metoda Western blotting

Deşi sunt laborioase, acestea au avantajul că pot fi folosite şi în cazul probelor de ţesut nervos parţial autolizat, impropriu examenului histologic şi nu necesită utilizarea microscopiei electronice. Proba nu trebuie să fie fixată sau tratată cu alte substanţe.

Sunt mai multe protocoale de lucru propuse. Ele se bazează pe rezistenţa PrP_{27-30} la acţiunea soluţiilor de detergenţi şi faţă de proteinaza K.

Protocolul original, propus în 1994 de Comitetul Ştiinţific Veterinar al Comisiei Europene (75) prevede extracţia probei de ţesut nervos cu o soluţie de detergent, purificarea şi concentrarea prin centrifugări şi ultracentrifugări şi tratarea cu proteinază K. Urmează electroforeza în gel de poliacrilamidă, care este ulterior trecut într-o casetă de blotting. La încheierea transferului, membrana este supusă imunomarcării cu anticorpi anti-proteină prionică, obţinuţi pe iepure.

În cazul animalului bolnav, în urma marcării cu ser pozitiv, proba tratată cu proteinaza K va prezenta o bandă în zona corespunzătoare masei moleculare 27-30 kDa; aceeaşi probă netratată cu proteinază va da o bandă în zona masei moleculare de 33-35 kDa. Rezultatele se obţin după cel puţin 24 ore de la începutul prelucrării probei. În ultimii ani, mai multe firme au propus truse de diagnostic bazate pe acelaşi principiu, dar mult perfecţionate. Astfel, trusa Prionics® - Check foloseşte direct omogenatul de ţesut nervos, fără a mai fi supus operaţiunilor de purificare şi concentrare iar imunomarcarea se realizează cu anticorpi monoclonali de mare afinitate. Testul se realizează în 6-8 ore, are sensibilitate şi specificitate de 100%, în comparaţie cu diagnosticul histologic, şi este folosit în Elveţia în supravegherea epidemiologică a ESB (42).

Truse similare de diagnostic sunt oferite în prezent şi de alte firme.

Teste imunohistochimice

Aceste teste permit vizualizarea acumulărilor de PrP_{27-30} nu numai în ţesutul nervos (17), ci şi în unele structuri limfoide (amigdale, membrană nictitantă), permiţând un diagnostic pe probe biopsice (24, 33, 43, 53).

Secţiunile histologice deparafinate sunt tratate cu proteinază şi apoi cu anticorpi poli- sau monoclonali faţă de peptide corespunzătoare anumitor segmente ale PrP_{27-30}. Anticorpii sunt conjugaţi cu o enzimă care produce o reacţie de culoare când se adaugă substratul corespunzător.

Examinarea microscopică permite localizarea citologică a PrP_{27-30}.

Alte metode de diagnostic

În scopul găsirii unor metode de diagnostic precoce pe subiecţi în viaţă, s-au căutat alţi markeri ai infecţiei decât PrP_{27-30}.

Astfel, în cazurile de BCJ la om, s-a demonstrat prezenţa în lichidul cefalorahidian a unor proteine anormale din grupul proteinelor 14.3.3, rezultate din necrobioza neuronilor şi desemnate cu simbolurile 130 şi 131. Prezenţa lor a fost demonstrată şi în lichidul cefalorahidian al bovinelor cu ESB şi al oilor cu scrapie (26, 77).

Tot în lichidul cefalorahidian al bovinelor cu ESB s-a pus în evidenţă o concentraţie crescută a apolipoproteinei E produsă de astrocite (77).

Se fac şi încercări de a depista unele proteine anormale în urina bovinelor cu ESB (77).

Până în prezent, aceste determinări încă nu au intrat în practica diagnosticului EST la animale, dar, recent, o echipă mixtă a companiilor Priosense (Israel) şi Prionics (Elveţia) a pus la punct un test de diagnostic precoce, pe subiecţi în viaţă, bazat pe decelarea PrP^{sc} în urina subiecţilor bolnavi. Testul este aplicabil atât în diagnosticul BCJ şi vBCJ, cât şi în scrapie şi ESB, cu mult timp înainte de apariţia semnelor clinice. Se aşteaptă confirmări din partea altor grupuri de specialişti a valorii acestui test.

Apariţia primelor cazuri de vBCJ la om a ridicat problema riscului pentru consumatori pe care l-ar putea reprezenta produsele de carne în care s-a introdus în mod fraudulos ţesut nervos. Pentru a verifica aceasta, o firmă germană, Schebo-Biotech A.G., propune un set de diagnostic, bazat pe Western blotting, care permite detectarea în preparatele de carne a ţesutului nervos din creier şi măduvă. Testul se bazează pe decelarea enolazei neuron-specifice cu ajutorul anticorpilor monoclonali.

26.1. SCRAPIE

Scrapie, cunoscută şi sub denumirile de **boala tremurătoare a oilor** sau de **boala pruriginoasă**, este o boală cu evoluţie sporadică sau endemică a oilor, caprelor şi muflonilor (*Ovis musimon*), primele fiind cel mai frecvent afectate.

Denumirea bolii (pronunţă: screpi), larg folosită în literatura de specialitate, este de origine engleză, fiind asociată cu pruritul observat la oile bolnave şi tendinţa acestora de a-şi freca zona dorso-lombară de obiectele din jur. Denumirile folosite în alte limbi sunt, de asemenea, asociate cu simptome ale acestei boli de tremurături sau de prurit: **tremblante** (fr.), **traberkrankheit** (germ.), **prurigo lombar** (span.), **rida** (islandeză).

Răspândire şi importanţă economică

Boala este larg răspândită în Regatul Unit, de unde a fost exportată în numeroase alte ţări. Este semnalată în Cipru, Elveţia, Franţa, Germania, Grecia, Irlanda, Islanda, Israel, republicile fostei Iugoslavii, Olanda, Rusia, Slovacia, Suedia, China, Japonia, Canada şi SUA.

La începutul anului 2003, scrapie a fost diagnosticată pentru prima dată în cadrul IDSA, şi în câteva judeţe din România, de dr. N. Alexandru (comunicare personală). În prezent, singurele ţări considerate cu certitudine libere de scrapie sunt Australia şi Noua Zeelandă.

Este posibil ca în absenţa unor programe riguroase de supraveghere epidemiologică, boala să existe şi în alte ţări, unii autori semnalând existenţa unei "conspiraţii a tăcerii" a crescătorilor (51).

Consecinţele economice ale acestei boli sunt legate în primul rând de sistarea exportului de animale de reproducţie, fapt care a adus pagube considerabile unor ţări, ca de ex. Regatul Unit.

La aceasta se adaugă costul măsurilor legate de supravegherea epidemiologică şi combaterea bolii în ţările care au un astfel de program, care presupune distrugerea în totalitate a turmelor în care s-au înregistrat cazuri de boală.

Caractere epidemiologice

Scrapie este o EST cu un grad redus de contagiozitate. De regulă, boala este introdusă în turmele indemne cu animale aflate în perioada de incubaţie iar calea de transmitere cea mai frecventă este de la mamă la miel. Datorită perioadei de incubaţie foarte lungi, o oaie contaminată poate transmite boala la mai multe generaţii de miei înainte de a prezenta primele simptome de scrapie (29, 30, 45).

Mecanismul acestei transmiteri nu este cunoscut, dar se pare că nu are loc o infecţie *in utero*. Nu s-a putut demonstra contaminarea ovocitelor, a testiculelor şi a lichidului seminal de la animalele bolnave (30). Deşi învelitorile fetale şi placenta au un grad ridicat de infectivitate, cele mai multe încercări de a izola agentul scrapie din ţesuturile fătului au fost negative (73).

Transferul de embrioni de la mame cu scrapie la oi indemne a permis obţinerea de produşi care nu au făcut boala în anii următori. Acelaşi rezultat s-a obţinut şi în cazul transferului de embrioni de la donatoare indemne la recipiente infectate, atunci când mielul a fost izolat de mamă imediat după naştere (73).

Agentul scrapie nu a putut fi izolat din saliva şi fecalele animalelor bolnave (23), iar datele privind prezenţa sa în urină rămân contradictorii.

Este dovedită însă transmiterea orizontală a bolii în urma coabitării în perioada de stabulaţie sau pe păşune, în special prin consumul învelitorilor fetale contaminate (45). În Islanda s-a demonstrat transmiterea bolii la oi indemne ţinute pe păşuni folosite cu 1-3 ani în urmă de turme infectate (54).

Tot în Islanda este semnalată izolarea agentului scrapie de la acarienii din iarbă şi fân (genurile *Lepidoglyphus, Acarus, Tyrophagus* şi altele), recoltaţi de pe păşuni folosite în trecut de turme infectate (72). Această observaţie, neconfirmată încă de alţi autori, ar putea explica infectarea turmelor indemne care au păşunat pe aceste teritorii după 1-3 ani de la eliminarea celor infectate.

Probabilitatea transmiterii orizontale a bolii prin contaminarea cu berbecii infectaţi este foarte redusă.

Se admite şi posibilitatea transmiterii infecţiei prin intermediul apei, furajului, uneltelor contaminate, prin păsările necrofage sau de către tunzătorii de lână (54).

Sunt cunoscute cel puțin două episoade de transmitere iatrogenă a bolii prin folosirea de vaccinuri inactivate cu formol, preparate din țesuturi de la oi al căror statut relativ la scrapie era necunoscut (13, 45).

Transmiterea bolii de la o turmă la alta se realizează cel mai frecvent prin mişcarea oilor tinere infectate şi aflate în faza preclinică. În aceste condiții, difuzarea largă în turma nou infectată are loc înaintea apariției primului caz clinic.

În turmele infectate, scrapie poate evolua endemic sau sporadic, cazurile de boală apărând la intervale neregulate de timp.

Prevalența anuală a bolii în efectivele contaminate este, în general, redusă, sub 5%, dar în absența măsurilor de combatere poate creşte la 10% sau mai mult (28, 51).

Boala se întâlneşte la animale cu vârsta cuprinsă între 10 luni şi 10 ani, rareori înainte de 18 luni, cel mai adesea în jurul vârstei de 4 ani. În efectivele contaminate se observă în timp o reducere a vârstei la care apar semnele clinice, probabil sub acțiunea presiunii de infecție (28, 30, 51).

Deşi în infecțiile experimentale caprele se dovedesc a fi mult mai receptive decât oile, având şi o perioadă de incubație mai scurtă, îmbolnăvirile acestei specii în condiții naturale sunt rare, boala fiind de cele mai multe ori transmisă de la oi.

În condiții experimentale, oile au fost infectate pe cale digestivă cu agentul ESB, care a provocat la acestea o boală identică cu scrapie. Rămân nelămurite însă două aspecte importante şi anume, dacă boala indusă la oaie este transmisibilă pe cale orizontală ca şi scrapie şi, dacă agentul ESB trecut pe oaie îşi păstrează proprietățile sau revertează spre un agent scrapie (1, 78).

Scrapie este inclusă de către Oficiul Internațional de Epizootii (OIE) în lista B a bolilor declarabile.

Patogeneză

Infecția se realizează cel mai frecvent pe cale digestivă, deşi nu poate fi exclusă nici contaminarea plăgilor sau scarificărilor (30).

În infecția experimentală perioada de incubație este în medie 24 luni (28), dar este în mare măsură determinată de genotip, ajungând uneori la 56 luni (56).

Este greu de determinat perioada de incubație în infecția naturală. În cadrul unui experiment de coabitare a oilor infectate cu oi indemne, acestea din urmă au prezentat primele simptome caracteristice după 36 luni.

Replicarea extraneurală a prionilor precede cu mult invazia sistemului nervos central şi apariția tabloului clinic.

Într-o turmă infectată, la mieii din genotipul cu maximă receptivitate, prezența PrP^{sc} a fost detectată de la vârsta de 2 luni în plăcile Peyer ileale şi în limfonodul mezenteric de drenaj. Depozitele de PrP^{sc} au fost localizate în macrofagele (celule CD 68+) din regiunea domului plăcilor Peyer şi a foliculilor B, înainte de a apare în celulele dendritice foliculare. La mieii în vârstă de 3-6 luni, PrP^{sc} a fost detectată în majoritatea structurilor limfoide asociate tubului digestiv, în cantități mai reduse în limfonodurile mediastinale şi splină, pentru ca la vârsta de 9 luni să fie prezentă în cantitate mare în toate organele limfoide secundare, inclusiv în amigdale şi membrana nictitantă (35). Începând cu această vârstă PrP^{sc} a fost pusă în evidență în plexurile nervoase mienterice autonome şi în sistemul nervos central, la nivelul ganglionului trunchiului cerebral ce corespunde nervului vag.

În alte experimente de infecție pe cale digestivă, primul segment al sistemului nervos central în care s-a decelat prezența prionilor a fost măduva rahidiană la nivelul vertebrelor toracice 4-9.

În ambele cazuri este confirmată ipoteza că cel puțin una din căile de invazie a sistemului nervos central, probabil şi cea mai importantă, o constituie nervii splahnici. S-a demonstrat experimental că viteza de propagare intraaxonală a prionilor este de cca. 1 mm/zi (30).

Odată pătrunşi în sistemul nervos central, prionii se propagă în restul măduvei şi în creier prin intermediul bulbului. Are loc, de asemenea, şi o diseminare centrifugă, tot pe cale neurală, ceea ce explică infectivitatea altor organe.

În cazul infecției parenterale, replicarea primară are loc în primul rând în splină. La animalele splenectomizate, perioada de incubație este mai lungă, replicarea primară având loc în alte țesuturi cu elemente limforeticulare.

În cazul infecției experimentale pe cale nervoasă a oilor, perioada de incubație este mai scurtă în cazul inoculării la nivelul măduvei toracice decât atunci când se inoculează intraocular sau în porțiunea anterioară a encefalului (18). Această constatare, precum și alte date experimentale, duc la concluzia că declanşarea tabloului clinic este asociată cu replicarea prionilor în anumite "zone țintă" ale sistemului nervos central iar acestea sunt atinse mai curând când agentul scrapie pătrunde în creier din măduva rahidiană. Tabloul clinic poate varia în funcție de "zonele țintă" afectate, localizarea acestora variind în funcție de tulpină.

La animalele bolnave, infectivitatea poate fi pusă în evidență în numeroase organe și țesuturi (30, 39, 45, 74). Acestea pot fi împărțite în 3 categorii :

- cu titru infectant ridicat: creierul şi măduva spinării;
- cu titru infectant mediu: ileon, limfonoduri, colonul proximal, splina, amigdalele, dura mater, hipofiza, placenta, suprarenalele și lichidul cefalorahidian;
- cu titru infectant redus: colonul distal, mucoasa nazală, nervii periferici, măduva osoasă, ficatul, pulmonul, pancreasul, timusul și posibil unele leucocite.

Evoluția scrapiei la oaie este în mare măsură dependentă de polimorfismul genei *prn-p*, în special al zonelor corespunzătoare codonilor 136, 154 şi 171 (tabelul 3).

Tabelul 3

Polimorfismul unor zone ale genei *prn-p* la oaie (după Goldman și col. citați de Elsen și col - 16)

Codonul	Polimorfismul observat
136	Alanină sau Valină
154	Arginină sau Histidină
171	Glutamină, Arginină, sau Histidină

Genotipul cel mai rezistent este Ala/Ala 136, Arg/Arg 154 şi Arg/Arg 171. Atât în Europa, cât şi în SUA nu a fost descris nici un caz de scrapie la oile cu acest genotip (27).

Receptivitatea maximă o prezintă oile cu genotipul Val/Val 136, Arg/Arg 154 și Glu/Glu 171. Într-o turmă de oi Romanov, printre care predominau exemplarele cu acest genotip, au murit de scrapie în mai puțin de 3 ani 42% din efectiv (16).

În tabelul 4 este prezentată corelația dintre receptivitatea la scrapie și polimorfismul genei *prn-p*

Tabelul 4

Polimorfismul genei *prn-p* la oile din două linii genetice din cadrul rasei Cheviot (după Foster şi col , 17)

Linia genetică	Receptivitate la scrapie		Codonul		
	în infecția experimentală (subcutan)	în infecția naturală	136	154	171
Receptivă la scrapie	+	+	Val-Val	Arg-Arg	Glu-Glu
			Val-Ala	Arg-Arg	Glu-Glu
	+	-	Val-Ala	Arg-Arg	Glu-Arg
			Val-Ala	His-Arg	Glu-Glu
Rezistentă la scrapie	-	-	Ala-Ala	Arg-Arg	Glu-Glu
			Ala-Ala	Arg-Arg	Glu-Arg
			Ala-Ala	Arg-Arg	Arg-Arg

Este admisă posibilitatea ca la oile aparținând genotipurilor cu rezistență crescută la scrapie, agentul acesteia să se replice doar extraneural, în primul rând în țesuturile limfoide, fără manifestări clinice. Se presupune că aceste animale purtătoare ar putea transmite boala orizontal sau vertical animalelor cu receptivitatea crescută.

Replicarea exclusiv extraneurală a agentului scrapie a fost demonstrată la unele linii de şoareci (30).

La capre nu s-a constatat nici o asociere între polimorfismul genei *prn-p* şi receptivitatea sau rezistența la scrapie.

Tabloul clinic

Boala debutează cu modificări de comportament ce se manifestă inițial intermitent, pentru a se accentua pe parcurs. Animalele devin indiferente sau exagerat de atente la stimulii din jur, au un facies timorat, uneori sunt agresive, îşi pierd instinctul gregar şi se separă de turmă. Sunt uşor excitabile, reacționând prin tremurături şi convulsii. Concomitent sau mai târziu apar manifestările de parestezie pruriginoasă ce pot fi provocate: prin frecarea zonei lombare, animalul ia o poziție caracteristică, cu capul ridicat şi făcând mişcări energice de ciugulire cu buzele. Fără a exista modificări cutanate, apare pruritul manifestat prin tendința de a se freca de obiecte fixe şi de a-şi ciuguli lâna şi membrele.

Acest comportament provoacă depilare pronunțată şi leziuni cutanate, cel mai frecvent la nivelul regiunii dorsale, mai rar a capului sau membrelor anterioare.

Într-o fază ulterioară apar tulburările de locomoție, evidente inițial la membrele posterioare: pasul se scurtează şi piciorul este adus înainte fără flexarea la nivelul jaretului. Animalele forțate să alerge o fac în trap mărunt iar în repaus, îşi corectează cu greu poziția anormală a membrelor.

În timp, ataxia devine mai pronunțată, mersul este nesigur, mişcările membrelor anterioare nu sunt coordonate cu cele ale membrelor posterioare, animalele cad adesea şi se ridică tot mai greu din decubit.

După câteva săptămâni de evoluție apar hiperchinezii exprimate prin clătinarea intermitentă a capului, tremurături ale musculaturii gâtului sau ale membrelor.

Deşi apetitul se menține pe toată durata bolii, animalele slăbesc.

La unele animale apar tulburări de deglutiție, afonie şi amauroză.

În faza finală, animalele emaciate rămân în decubit. Durata fazei clinice în scrapie este în medie de două luni (28), cu variații între 1 şi 6 luni.

O statistică (52) efectuată printre crescătorii familiarizați cu tabloul acestei boli relevă că primul simptom observat de aceştia este pruritul (peste 70% din cazuri), apoi incoordonarea locomotorie (17%), modificările fonației (8%) şi tremurăturile musculare (5%).

Foarte rar este întâlnită o **formă predominant paralitică de scrapie** ("**drowsy**"), care debutează cu tulburări locomotorii: mers ebrios, pareze şi paralizii ale membrelor, somnolență întreruptă de episoade de tremurături musculare, frisoane, convulsii, bruxism, trismus şi nistagmus. În această formă clinică, moartea survine în circa două săptămâni de la apariția primelor semne de boală şi este consecința imediată a unui sindrom bulbar (28).

Tabloul clinic la oi poate prezenta variații în funcție de rasă.

În tabloul clinic al scrapie la capre lipseşte adesea pruritul, dar sunt frecvente modificările de postură. Animalele stau în picioare cu membrele adunate, urechile îndreptate înainte, coada mult răsucită pe spate şi au în permanență un facies anxios. Unele exemplare pot manifesta agresivitate față de congenere.

Diagnostic

Pentru diagnosticul diferențial se are în vedere că boala este rareori întâlnită înainte de vârsta de 1½ ani, majoritatea cazurilor fiind înregistrate între 2 şi 5 ani, iar durata medie a evoluției clinice – 2 luni. În aceste condiții poate fi confundată doar cu cenuroza, abcesele sau tumorile cerebrale sau medulare. Evoluțiile clinice foarte scurte, până la 7-10 zile, rareori întâlnite în scrapie, trebuiesc diferențiate de *rabie*, *boala Aujeszky*, *listerioză*, *meningoencefalite parazitare acute* şi *cetoze* (20, 51). Pentru confirmarea diagnosticului, examenul de laborator este însă indispensabil.

Între metodele de diagnostic de laborator a scrapiei, examenul histologic rămâne încă prima opțiune. Modificările histologice sunt localizate în primul rând în bulb, apoi în punte, talamus şi cortexul cerebelos, în mai mică măsură în măduvă, mezencefal, hipotalamus, corpul striat şi celulele Purkinje ale cerebelului. Simetria leziunilor este inconstantă.

Predomină vacuolizarea neuronală. Spongioza neuropilului este mai frecventă la nivelul talamusului, în celelalte localizări fiind discret reprezentată.

Astrocitoza este prezentă în zonele în care celelalte tipuri de leziuni sunt mai pronunțate. Acumulările de amiloid sunt rareori întâlnite în scrapie, spre deosebire de alte EST.

În diagnosticul bolii s-au folosit şi tehnicile de identificare a FSA şi PrP_{27-30} (75). Un interes deosebit îl reprezintă examenul imunohistochimic pe probe biopsice recoltate de la animale în viață din amigdale şi membrana nictitantă (24, 33). Această tehnică a permis evidențierea în structurile limfoide ale acestor organe a acumulărilor de PrP_{27-30} cu multe luni înainte de apariția semnelor clinice.

Profilaxie, combatere, aspecte privind sănătatea publică

Măsurile de profilaxie şi combatere țin seama de trei caracteristici ale acestei boli: contagiozitatea, chiar dacă este redusă, incidența ridicată a transmiterii de la mamă la miel şi riscul contaminării mediului înconjurător.

În aceste condiții este total contraindicat importul de ovine, în special femele, din țările în care este declarată scrapie sau în care situația epidemiologică sub raportul acestei boli este necunoscută. Atestarea situației epidemiologice în acest caz trebuie bazată pe un program de supraveghere eficient şi continuu şi pe rezultatele unui studiu de analiză a riscului în țara exportatoare.

Din aceste țări poate fi admis importul de material seminal recoltat de la berbeci sănătoşi din turme indemne sau chiar berbeci reproducători care îndeplinesc aceleaşi condiții. În acest din urmă caz, berbecii vor fi izolați şi folosiți numai pentru însămânțări artificiale.

Turmele în care au apărut cazuri confirmate de scrapie şi păşunile folosite de acestea se supun carantinei de gradul III. Se limitează circulația animalelor şi se interzice livrarea lor către alte unități iar păşunile nu vor fi folosite de alte turme.

Animalele bolnave sunt supuse eutanasiei, iar cadavrele se distrug prin ardere. La acelaşi regim sunt supuse oile livrate în ultimii cinci ani altor ferme, precum şi produşii rezultați de la acestea.

Fătările trebuie să aibă loc într-un spațiu delimitat, ce va fi curățat şi dezinfectat la sfârşitul campaniei, iar gunoiul - ars. Placentele şi învelitorile fetale vor fi recoltate imediat după eliminare şi arse sau îngropate adânc.

Un exemplu de aplicare a măsurilor de combatere este cel oferit de Islanda (54), unde turmele contaminate au fost carantinate şi apoi sacrificate în totalitate. S-au aplicat dezinfecții riguroase repetate a adăposturilor şi a inventarului iar repopularea cu animale indemne s-a făcut numai după 3 ani de la depopulare. Păşunile turmelor contaminate nu au fost folosite timp de 3 ani după depopulare.

Măsuri similare s-au aplicat în Noua Zeelandă şi Australia, țări ce au fost contaminate cu câte un import de oi din Regatul Unit. Astăzi sunt singurele recunoscute a fi libere de scrapie.

Până în prezent, majoritatea țărilor în care a fost semnalată scrapie nu au trecut la astfel de programe de combatere şi asanare, limitându-se la măsuri de reducere a incidenței infecției, prin sacrificarea animalelor bolnave şi a produşilor acestora, gruparea fătărilor în spații limitate, distrugerea placentelor.

A fost propusă ca posibilă măsură de combatere şi asanare a bolii, selecția în funcție de polimorfismul genei prionice, demonstrându-se că prin acest procedeu se pot obține efective cu mare rezistență la scrapie.

O rezervă exprimată față de această metodă este aceea că animalele rezistente ar putea să facă infecții latente, cu replicare exclusiv extraneurală a prionilor, devenind purtătoare şi, eventual, eliminatoare.

Combaterea la scară națională a scrapiei poate fi realizată numai plecând de la un program riguros de supraveghere epidemiologică, clinică şi de laborator, a ovinelor şi caprinelor în vârstă de peste 18 luni, indigene şi/sau din import, din următoarele categorii:

- animalele care prezintă modificări de comportament, semne nervoase şi care nu răspund la tratamentul instituit nici după 15 zile de la debutul clinic;
- animalele cu tendință de slăbire, sau la care se observă un tabloul clinic nervos progresiv;
- animalele importate, sacrificate de necesitate, sau moarte, aflate în perioade de carantină profilactică;
- rumegătoarele mici, din mediul silvatic, găsite moarte (37).

Deşi până în prezent nu există nici o dovadă că scrapie ar putea fi transmisă la om, C.E. a inclus în lista materialelor de risc specific splina oilor şi caprelor de orice vârstă, iar pentru cele de peste 12 luni – capul, incluzând creierul, globii oculari, amigdalele şi măduva rahidiană. Aceste materiale sunt excluse din alimentaţia publică şi din furajarea animalelor, fiind distruse.

26.2. ENCEFALOPATIA SPONGIFORMĂ BOVINĂ (ESB)

(Bovine Spongiform Encephalopathy – engl.*)*

Istoric

ESB a apărut pentru prima dată în Anglia, în aprilie 1985 şi a fost diagnosticată histologic ca o encefalită spongiformă transmisibilă (EST) în noiembrie 1986, informaţia apărând în presa de specialitate doar în anul următor (65). Diagnosticul histologic a fost curând confirmat prin transmiterea experimentală la şoareci şi prin izolarea SAF din sistemul nervos central al animalelor bolnave.

După acest moment, boala s-a extins în tot mai multe ferme din Regatul Unit, apoi în Irlanda, Franţa şi alte state europene.

Începând din anul 1994 au fost semnalate în Regatul Unit şi în Franţa primele cazuri umane ale unei variante noi de BCJ (vBCJ), care au fost asociate cu agentul ESB, declanşând o justificată îngrijorare a specialiştilor dar şi a întregii populaţii, cu repercusiuni economice, politice şi sociale, incluse în ceea ce mass-media din unele ţări a numit "criza vacii nebune".

Răspândire şi importanţă

În afară de Regatul Unit, boala a mai fost semnalată ulterior în numeroase state europene, în Insulele Falkland, Canada, Sultanatul Oman, Japonia etc.

Până la sfârşitul anului 2001, ţările cu cele mai multe cazuri, cu excepţia Regatului Unit (182.563 cazuri), erau Republica Irlanda (842), Portugalia (631), Franţa (519), Elveţia (408), Germania (138).

Alte ţări în care s-a semnalat prezenţa ESB sunt: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Finlanda, Grecia, Italia, Luxemburg, Slovacia, Slovenia, Spania, Ucraina, Polonia, Israel, Liechtenstein şi Japonia (80).

Prezenţa bolii este suspectată şi în SUA, unde s-au constatat cazuri de encefalopatie transmisibilă a nurcilor din crescătorii în care s-au administrat în hrană carne şi organe de la bovine sacrificate de necesitate, în special ca urmare a sindromului "vacii culcate" (38, 57).

Cazurile semnalate în alte ţări decât Regatul Unit au fost diagnosticate, în primul rând, la animale importate din Regatul Unit. O altă sursă a infecţiei a fost furajarea făinii de carne-oase importate din Regatul Unit, precum şi folosirea acestui produs autohton rezultat din prelucrarea cadavrelor bovinelor moarte.

Unele ţări europene, ca de exemplu Austria, Finlanda, Grecia, Luxemburg, Slovenia, au semnalat doar câte un caz de ESB.

Boala nu a fost semnalată până în prezent în România, dar comitetul pentru ESB al U.E. a clasificat ţara noastră alături de alte 17 ţări în care existenţa ESB este „probabilă" (80).

Apariţia ESB a avut consecinţe grave asupra economiei statelor în care a apărut. Alături de pierderea animalelor bolnave, în unele ţări s-a procedat la sacrificarea în totalitate a efectivelor în care au apărut cazuri de boală. Pentru Regatul Unit s-a impus sacrificarea tuturor bovinelor în vârstă de peste 30 luni, indiferent de situaţia sanitară a efectivelor.

La pierderea animalelor s-au adăugat cheltuielile legate de transportul şi distrugerea cadavrelor (crematorizarea sau îngroparea pe parcele prestabilite).

A fost grav perturbat comerţul intern şi internaţional cu bovine vii, cu carne şi produse din carne de vită. După apariţia primelor cazuri de vBCJ, asociate cu ESB, consumul de carne de vită în anul 1995-1996 a scăzut în unele ţări vest-europene cu 7-19%. Această scădere a fost compensată cu creşterea consumului de carne de porc şi de pasăre.

S-au impus noi reguli de procesare în abator a carcaselor de rumegătoare şi eliminarea din consum a unor zone anatomice.

Pierderi considerabile a înregistrat industria făinurilor proteice de origine animală prin obligaţia schimbării tehnologiei, prin restrângerea surselor de materie primă şi reducerea drastică a cererii.

Apariţia primelor cazuri de vBCJ şi apoi creşterea numărului acestora a produs

îngrijorarea publicului larg şi a autorităţilor sanitare care au început să aplice programe de monitorizare a cazurilor suspecte de EST la om.

Etiologie

Analiza epidemiologică a focarelor de ESB din Regatul Unit a demonstrat că toate au avut o sursă unică, fiecare animal îmbolnăvit fiind un caz index. Această sursă unică a fost făina de carne-oase (FCO) care intra în componenţa furajului combinat destinat unor grupe de bovine (70).

S-au emis două ipoteze privind originea bolii.

Prima ipoteză susţine că boala este provocată de o tulpină de scrapie care a depăşit bariera de specie adaptându-se la o nouă specie. În favoarea acestei ipoteze pleda creşterea efectivului de oi în sudul Angliei, unde au apărut primele focare de ESB. Implicit a crescut numărul cazurilor de scrapie şi a ponderii acestora în materia primă folosită în producerea FCO, la acestea adăugându-se cadavrele bovinelor moarte sau sacrificate, ca urmare a ESB. De asemenea, cu câţiva ani în urmă, multe fabrici de FCO au schimbat tehnologia originală, care prevedea două cicluri de tratare termică la temperaturi înalte şi extragerea grăsimii cu tetraclorură de carbon. Noua tehnologie prevedea un singur tratament termic la temperatură mult mai joasă şi extracţia grăsimii prin presare. S-a demonstrat că noua tehnologie, prin renunţarea la extracţia cu solvent a grăsimilor, nu asigura inactivarea totală a prionilor (31). Datele acumulate ulterior nu vin în sprijinul ipotezei originii ovine a ESB şi subliniază numeroase diferenţe între agentul acesteia şi cel al scrapie (2). Astfel, acesta din urmă poate fi transmis la bovine pe cale intracerebrală, dar nu şi pe cale digestivă (2, 3, 44). Infecţia pe această cale a bovinelor reuşeşte însă constant cu ţesut nervos recoltat din cazurile de ESB.

Astăzi capătă tot mai mult credit a doua ipoteză, care admite că ESB a fost provocată de o tulpină de origine bovină provenită de la un caz apărut spontan (31, 38, 39), situaţie cunoscută în forma sporadică a BCJ a omului. Probabil că până în 1985 boala evolua sporadic cu o incidenţă anuală foarte redusă (sub 10 x 10^{-5} bovine adulte), fapt pentru care nu a fost semnalată sau a fost greşit diagnosticată. Odată introdusă în circuitul furajer al bovinelor cu FCO, la care a contribuit şi modificarea procesului de fabricaţie a acesteia, tulpina a declanşat primele cazuri de ESB. Prelucrarea în FCO a cadavrelor provenite din primele focare de boală a mărit sursa de infecţie şi a amplificat procesul epidemiologic.

În nici un caz apariţia bolii nu a putut fi asociată coabitării bovinelor cu oile bolnave de scrapie. În 80% din fermele cu ESB nici nu au existat oi (67).

Folosind ca material infectant creierul bovinelor cu ESB, boala a fost transmisă atât pe cale intracerebrală, cât şi pe cale digestivă, la viţei, oi, capre, şoareci, nurci şi primate (36, 74). Hamsterii au fost receptivi numai după ce agentul ESB a fost în prealabil adaptat la şoarece.

Infecţia experimentală nu a reuşit la păsări iar porcii au făcut boala numai după administrarea de doze foarte mari de substanţă nervoasă pe cale parenterală, dar nu şi pe cale digestivă.

Oile infectate pe cale digestivă cu agentul ESB prezintă o distribuţie a infectivităţii similară cazurilor de scrapie, atât în sistemul nervos, cât şi în alte organe.

Spre deosebire de scrapie, toate izolatele de ESB, din Regatul Unit sau din alte ţări, se comportă identic, în infecţia experimentală a şoarecilor.

O altă diferenţă între agentul ESB şi cel al scrapiei este capacitatea primului de a infecta felinele, domestice sau sălbatice şi omul. Profilul electroforetic al agentului ESB în testul de Western blotting este de tip IV, identic cu cel observat în cazurile de vBCJ (35, 66).

Caractere epidemiologice

În Regatul Unit, începând din 1985, epidemia s-a extins cu fiecare an, înregistrându-se până în 1995 în jur de 160.000 cazuri în circa 35.000 ferme. În perioada 1992-1993 incidenţa anuală a fost de circa 10 cazuri la 1.000 bovine adulte (76).

Au fost afectate 14% din fermele de lapte şi doar 0,26% din cele cu rase de carne. Diferenţa se explică prin utilizarea în mult mai mare măsură a FCO în furajarea viţeilor şi tineretului din rasele de lapte (31).

Procentul fermelor afectate şi numărul cazurilor de ESB printre animalele acestora a fost direct proporţional cu dimensiunea efectivului de

bovine. În cazul fermelor de lapte, au fost afectate 3,7% din cele cu un efectiv de până la 50 animale, 15% din cele având 50-99 animale, 38% din cele cu 100-199 animale şi 41% din fermele cu peste 199 animale. Riscul expunerii animalelor la infecţie a crescut în fermele mari care au utilizat cantităţi mai mari de FCO, provenite din mai multe şarje (31).

În peste 47% dintre efectivele afectate, nu s-a înregistrat decât un caz de ESB, iar în 18% doar două cazuri (31).

În epidemia de ESB din Regatul Unit s-a remarcat existenţa unui "gradient nord-sud": procentul fermelor afectate creştea spre sudul şi estul ţării. Faptul se explică prin localizarea în aceste zone a fabricilor care au modificat tehnologia de obţinere a FCO, în timp ce întreprinderile din nordul ţării au menţinut vechea tehnologie (31).

Ţinând seama de durata perioadei de incubaţie a bolii, se apreciază că bovinele au început să fie expuse infecţiei în anii 1981-1982, perioadă ce coincide cu momentul modificării tehnologiei FCO (31).

Toate aceste date subliniază rolul FCO în declanşarea bolii şi apoi în extinderea epidemiei ca urmare a reciclării cadavrelor rezultate din cazurile de ESB. Această reciclare a durat în Regatul Unit până la jumătatea anului 1988. Se apreciază că până la acea dată au fost expuse unei presiuni infecţioase relativ reduse circa 4 milioane bovine adulte iar un studiu de simulare apreciază că rata de atac a fost de 7% (31).

Ca urmare a interdicţiei privind producerea şi furajarea cu FCO la rumegătoare (iulie 1988), din anul 1994 numărul cazurilor de ESB în Regatul Unit a început să scadă rapid. Astfel, în anul 2000 s-au înregistrat numai 1.537 cazuri, faţă de peste 30.000 în 1993. Această scădere s-a produs în special pe seama contingentului de bovine născute după data interdicţiilor legate de FCO.

Totuşi, până în 1994 s-au înregistrat peste 10.000 cazuri de ESB la bovine născute după interdicţia FCO, majoritatea acestora fiind născute în lunile imediat următoare interdicţiei (25). Această situaţie, observată şi în alte ţări, se explică în primul rând prin folosirea în continuare, până la epuizare, a stocurilor de FCO existente în ferme. De asemenea, s-a recunoscut că aceste măsuri restrictive privind producţia şi folosirea FCO nu au fost aplicate cu rigurozitate de la început.

Apariţia şi uneori extinderea ESB în alte ţări are mai multe explicaţii.

În primul rând, în unele din aceste ţări s-au semnalat cazuri sporadice la animale importate din Regatul Unit, infectate în ţara de origine. Evoluţia epidemică a bolii s-a înregistrat în acele ţări care foloseau în hrana bovinelor FCO importată din Regatul Unit sau chiar produsă local. Se suspectează că după interdicţia utilizării în Regatul Unit a FCO, aceasta a fost comercializată ilegal, la preţuri mult reduse, în alte ţări europene.

În cazurile ţărilor în care s-au diagnosticat până în prezent doar câte un caz de ESB, o explicaţie ipotetică este aceea că, în urma aplicării unui program riguros de supraveghere, au fost depistate cazuri spontane de ESB.

Spre deosebire de scrapie, nu există date care să ateste transmiterea orizontală a bolii. Se admite un risc de sub 10% de transmitere a ESB la progenii vacilor bolnave sau aflate în perioada de incubaţie, dar mecanismul acestei transmiteri este încă necunoscut (69). Oricum, transmiterea maternală a ESB nu influenţează semnificativ evoluţia epidemiei.

Transmiterea în condiţii naturale la alte specii (feline, om) se realizează pe cale digestivă.

ESB este inclusă de către Oficiul Internaţional de Epizootii în lista B a bolilor declarabile.

Patogeneză

Datele privind patogeneza ESB sunt mai sumare decât cele referitoare la scrapie. Ţesuturile cu un titru ridicat al infectivităţii sunt encefalul, măduva spinării şi retina. Titruri moderate sau reduse ale infectivităţii au fost detectate în ganglionii nervoşi extramedulari şi ileon, suspectându-se prezenţa acesteia şi în măduva osoasă.

Prin metodele disponibile până în prezent nu s-a putut demonstra infectivitatea limfonodurilor, splinei, amigdalelor, nervilor periferici, sângelui şi laptelui (1, 2).

Infecţia se realizează pe cale digestivă iar situsul de replicare şi acumulare precoce a PrP^{sc} îl constituie formaţiunile limfoide ale ileonului.

Prezența PrP^{sc} la nivelul acestora este detectabilă la 6-18 luni după infecția experimentală.

Infectivitatea encefalului şi a măduvei spinării este decelabilă cu cel puțin un an înaintea apariției semnelor clinice iar metodele imunohistochimice pun în evidență PrP^{sc} înainte de apariția primelor modificări histologice.

Aceste date demonstrează că o bovină infectată poate ajunge în circuitul alimentar al omului cu mult înainte de apariția primelor semne clinice ale ESB.

Ca urmare a proceselor degenerative produse în sistemul nervos central, în lichidul cefalorahidian al animalelor bolnave apar proteine anormale, rezultate din necrobioza neuronilor şi astrocitelor.

Spre deosebire de scrapie, la bovine nu s-a putut stabili nici o corelație între genotipul acestora şi receptivitatea față de agentul ESB.

Tabloul clinic

Datele epidemiologice obținute în Regatul Unit sugerează că perioada de incubație poate dura de la 2 ½ ani la 8 ani şi chiar mai mult (31). În infecția pe cale digestivă a vițeilor, semnele clinice au apărut după 35-37 luni (63). În fermele afectate, vârsta apariției semnelor clinice a variat în limite largi. Cel mai tânăr animal îmbolnăvit a avut 22 luni, iar cel mai bătrân – 15 ani. Majoritatea cazurilor (95-96%) s-au depistat la vârsta de 3-6 ani, cu un vârf (68-74%) între 4 şi 5 ani (31, 68).

Boala debutează de cele mai multe ori cu tulburări de comportament şi hiperchinezii. Animalul devine neliniştit, evită să treacă prin porți, are un facies timorat, ține capul ridicat, mişcă continuu urechile, îşi linge frecvent botul şi flancurile, prezintă bruxism şi loveşte cu piciorul la muls.

Ulterior apar simptome de hiperestezie şi tremurături musculare. Animalul tresare violent la atingerea unor zone cutanate: laturile gâtului şi toracelui, crupa, extremitățile membrelor. Aceeaşi reacție se produce la un zgomot brusc sau la aprinderea luminii într-o încăpere întunecată şi este însoțită de tremurături musculare şi salivație abundentă.

Mai târziu, mersul devine ataxic, la început în momentul întoarcerii, ulterior şi la mersul în linie dreaptă. Animalul cade frecvent şi se ridică cu greutate, pentru ca în final să rămână în decubit.

Circa 80% din animale pierd în greutate iar la 60% scade producția de lapte. Animalele bolnave rumegă mai puțin, deşi apetitul este păstrat aproape pe toată durata evoluției clinice.

La acelaşi animal nu se înregistrează toate simptomele menționate iar unele din acestea se întâlnesc şi în alte boli cu simptomatologie nervoasă. Persistența anxietății, hiperesteziei şi ataxiei peste o lună ridică suspiciunea de ESB.

Durata evoluției clinice, de la apariția primelor simptome până la moartea sau sacrificarea de necesitate a animalului, poate fi de la 2 săptămâni până la un an, dar durata medie este de 1-2 luni (31).

Dacă animalul este menținut în mediul său obişnuit şi ferit de excitații, manifestarea unor simptome, în special a celor caracteristice hiperesteziei, se atenuează, dar curând rămâne în decubit permanent, până la moarte (31). Aceste forme clinice sunt adesea înregistrate cu diagnosticul de "sindrom al vacii culcate".

Diagnostic

Pentru diagnosticul diferențial trebuie avută în vedere, ca un prim element, vârsta apariției bolii şi durata acesteia. În cazurile cu evoluție scurtă, dar de peste 10 zile, se impune excluderea *intoxicației cu plumb*, *encefalita difuză*, *abcesele sau tumorile cerebrale sau medulare*, *sindromul vacii culcate*, *botulismul* sau *encefalita tromboembolică.*

În rarele cazuri cu o durată sub 10 zile, trebuie exclusă *rabia*, *listerioza*, *meningo-encefalita acută*, *intoxicația cu uree* şi *hipomagneziemia* (20).

Confirmarea diagnosticului trebuie făcută însă, în toate cazurile suspicionate de ESB, prin examen de laborator, în cadrul căruia examenul histologic este încă prevalent.

Leziunile histologice simetrice predomină în bulb şi punte, sunt mai discrete în mezencefal şi măduvă şi lipsesc în cerebel şi telencefal. Ele sunt reprezentate prin aspectul spongios al neuropilului şi în mai mică măsură prin vacuolizarea neuronală şi estrocitoză. Lipsesc acumulările (plăcile) de amiloid.

În 99,6% din cazurile confirmate, leziunile sunt prezente la nivelul bulbului, în nucleii

tractusului solitar, tractusului trigemenului şi în nucleul dorsal al nervului vag (30, 65). Aceşti nuclei sunt evidenţiaţi printr-o secţiune transversală a bulbului efectuată imediat anterior obex-ului. Absenţa leziunilor la acest nivel obligă examinarea histologică a altor localizări de elecţie din bulb (substanţa reticulară, oliva bulbară), punte (nucleii vestibular şi facial, tractusul trigemenului, substanţa reticulară), mezencefal (tuberculii cvadrigemeni cranieni, substanţa cenuşie centrală, substanţa reticulară şi locus niger) sau măduvă (coarnele dorsale şi ventrale).

Este de reţinut că la bovinele normale senile pot fi găsite rare vacuolizări neuronale în nucleul roşu din mezencefal.

În ultimii ani, dată fiind importanţa acordată acestei boli, au început să fie larg aplicate tehnicile de diagnostic bazate pe metoda Western blotting. O astfel de tehnică este folosită în prezent pentru supravegherea epidemiologică a efectivelor de bovine din Elveţia (42).

Toate aceste metode (vezi şi subcapitolul anterior de teste utilizate în diagnosticul EST) permit diagnosticul infecţiei cu multe luni înainte de apariţia semnelor clinice.

Prin decizia din 29.12.2000 a Comunităţii Europene s-a stabilit, pentru ţările membre, că **pentru bovinele suspecte** de ESB, examenul suveran este cel histopatologic, completat în cazurile neconcludente sau negative cu un test immunocitochimic, immunoblotting sau demonstrarea fibrilelor caracteristice prin microscopie electronică.

Pentru animalele examinate în cadrul **programelor anuale de monitorizare** sau a unor examene de rutină, au fost indicate:

- testul immunoblotting, bazat pe un procedeu western blotting, pentru detectarea fragmentului rezistent la protează PrP^{res};
- testul ELISA cu extract şi reagent luminescent;
- testul immunoenzimatic sandwich pentru PrP^{res}.

În cazul că o probă este găsită pozitivă sau neconcludentă la una din aceste teste, se recurge la examenul histologic, care este în măsură să confirme diagnosticul. Dacă rezultatul acestuia este neconcludent sau negativ, se va recurge la unul din testele recomandate pentru animalele suspecte, test care trebuie să fie diferit de cel utilizat în cadrul programului de monitorizare.

Profilaxie, combatere, aspecte privind sănătatea publică

Măsurile de profilaxie şi combatere a ESB au început să fie elaborate din 1988, iniţial în Regatul Unit, fiind ulterior preluate şi dezvoltate de administraţiile veterinare ale altor state, de OIE şi CE.

Faţă de amploarea epidemiei din Regatul Unit, mai ales după descoperirea asocierii ESB cu vBCJ şi cu îmbolnăvirile altor specii, aceste reglementări s-au înăsprit continuu. Insuficienţa unor date privind patogeneza şi epidemiologia bolii şi mai ales riscul pe care ar putea să-l prezinte produsele rezultate de la animalele bolnave sau în stare preclinică au determinat unele reglementări care nu au o confirmare ştiinţifică dar sunt justificate printr-o analogie cu patogeneza scrapiei.

Sub raport epidemiologic, în funcţie de condiţiile pe care le îndeplinesc, OIE stabileşte trei categorii de ţări :

- ţări libere de ESB, în care boala este declarabilă, funcţionează un sistem eficient şi continuu de supraveghere şi monitorizare dar nu s-a semnalat nici un caz clinic de ESB sau s-a demonstrat, fără echivoc, că toate cazurile de ESB semnalate au fost la animale importate din ţări în care boala este declarată iar bovinele afectate au fost distruse în totalitate;
- ţări cu incidenţă redusă a ESB sau cu statut epidemiologic necunoscut;
- ţări cu incidenţă ridicată a ESB.

Codul Internaţional de Sănătate Animală stabileşte condiţii specifice pentru admiterea la export a bovinelor provenite din ţările din ultimele două categorii. Printre aceste condiţii se numără atestarea interdicţiei în ţara exportatoare a furajării bovinelor cu FCO preparată din materie primă provenită de la rumegătoare, precum şi prezentarea unui studiu de analiză a riscului sub raportul ESB.

Reglementări similare se aplică în cazul importului cărnii de bovină, a produselor din carne, a subproduselor, precum şi a unor produse

medicamentoase şi cosmetice care pot conține cele de mai sus.

În România acționează în prezent o interdicție totală la importul de bovine vii şi produse ale acestora din țările în care a fost semnalată ESB, indiferent de incidența acesteia.

Nu există restricții la importul materialului seminal, al zigoților, laptelui, produselor lactate, seului topit, gelatinei, colagenului şi pieilor obținute de la animalele sănătoase, indiferent de statutul epidemiologic al țării de origine.

În țările în care a apărut ESB, conduita impusă în fermele afectate a variat în decursul timpului. În Regatul Unit, la începutul epidemiei s-au sacrificat şi incinerat numai animalele bolnave.

Franța, confruntată cu un număr mult mai mic de focare, a recurs la sacrificarea şi incinerarea în totalitate a efectivelor afectate şi a animalelor provenite din acestea şi transferate în alte ferme.

Politici similare au adoptat şi alte țări, plecând de la considerentul că întregul efectiv în care a apărut un caz de ESB a fost expus infecției, plecând de la o sursă comună.

În condițiile în care în Regatul Unit restricțiile privind prepararea şi consumul FCO s-au aplicat târziu şi defectuos, fapt care a condus la apariția în continuare a unui mare număr de cazuri şi în urma apariției primelor cazuri umane de vBCJ, în 1996 Comisia Europeană a impus sacrificarea şi distrugerea în totalitate a tuturor bovinelor în vârstă de peste 30 luni din această țară.

Încă înainte de apariția primelor cazuri de vBCJ, autoritățile veterinare britanice au interzis folosirea în alimentația publică şi în producția de medicamente şi cosmetice a unor organe provenite de la bovine sănătoase, tăiate în condiții normale. Aceste organe, denumite "materiale de risc specific" ("specified risk material") sunt cele în care, la animalele bolnave, s-a demonstrat prezența infectivității.

În 1996, după apariția cazurilor de vBCJ, în lista acestor materiale au fost incluse, prin analogie cu scrapie, şi alte organe pentru care nu s-a putut demonstra infectivitatea la bovine.

Conform unei directive a CE (79), printre materialele de risc specific sunt prevăzute: capul în totalitate, incluzând creierul, globii oculari şi amigdalele, măduva rahidiană şi ileonul bovinelor în vârstă de peste 12 luni.

În cazul țărilor cu incidență ridicată a ESB (Marea Britanie, Portugalia) lista cuprinde: capul în totalitate, excluzând limba şi incluzând creierul, globii oculari, ganglionii trigemenului şi amigdalele, timusul şi splina, intestinele în totalitate şi măduva rahidiană de la bovinele sănătoase în vârstă de peste 6 luni. În cazul bovinelor în vârstă de peste 30 luni, lista se extinde cu întreaga coloană vertebrală cuprinzând şi ganglionii rădăcinilor dorsale ale nervilor rahidieni.

Materialele de risc specific se distrug prin incinerare sau prin îngroparea adâncă în zone prestabilite.

Cea mai eficientă măsură de prevenire şi combatere a ESB este reglementarea preparării şi utilizării FCO.

În iulie 1988, în Marea Britanie, s-a interzis folosirea FCO în furajarea rumegătoarelor. Deşi aplicarea acestei măsuri s-a făcut în multe cazuri cu întârziere şi defectuos, şi ținând seamă de perioada de incubație la animalele expuse anterior, măsura luată şi-a dovedit eficiența abia după anii 1994-1995, când numărul cazurilor a început să scadă vertiginos.

În 1996 a fost extinsă în Regatul Unit interdicția utilizării FCO, provenită de la mamifere în hrana tuturor animalelor, inclusiv a cailor, păsărilor şi peştilor.

Totodată s-a interzis utilizarea acesteia ca îngrăşământ. Ulterior a fost interzisă (temporar) şi utilizarea făinii de peşte în furajarea rumegătoarelor.

Uniunea Europeană a impus reglementări riguroase privind tehnologia producerii FCO. Două condiții ale acestor reglementări sunt esențiale :

- materia primă trebuie să provină doar de la animale tăiate, care îndeplinesc condițiile impuse pentru includerea în consumul omului; se exclude materia primă rezultată de la animale de orice specie moarte, precum şi "materialele de risc specific" provenite de la bovine sănătoase tăiate în condiții normale;

- în procesul de fabricație trebuie menținute, cel puțin 20 minute, la temperatura minimă de 133°C şi presiunea de 3 bari; s-a demonstrat

experimental că aceste condiţii asigură inactivarea prionilor.

Reglementările internaţionale stabilesc că FCO provenită de la rumegătoare nu poate fi exportată de către ţările cu o incidenţă ridicată a ESB, dar poate fi exportată de către ţările cu o incidenţă redusă a bolii, cu condiţia să nu fie folosită în hrana rumegătoarelor iar autoritatea veterinară a ţării exportatoare să ateste respectarea parametrilor de inactivare în cursul procesului tehnologic.

Alături de reglementările privind fabricarea şi utilizarea FCO, un rol important în diminuarea extinderii bolii îl are tendinţa actuală din fermele de lapte – cele mai expuse – din ţările cu zootehnie avansată de a reforma anual 20-25% din efectiv, la vârsta la care apar majoritatea cazurilor clinice. Această măsură ar duce la stingerea epidemiei chiar şi dacă în evoluţia ei ar interveni transmiterea verticală şi/sau o incidenţă redusă a transmiterii orizontale, neobservate până în prezent.

În România au fost emise mai multe norme sanitare veterinare care urmăresc prevenirea apariţiei şi răspândirii ESB. Unele din aceste norme (Ordinele M.A.A.P. nr. 20/2002, 21/2002 şi 23/2002) restricţionează procesarea şi utilizarea în furaje a unor materii prime şi subproduse animale. Astfel, nu pot fi procesate în vederea obţinerii de furaje animalele de orice specie moarte (deci nesacrificate), precum şi cele ucise în cadrul măsurilor de carantină.

Pentru toate speciile de animale folosite în producţia de alimente de uz uman se interzice furajarea cu făinuri de carne şi de oase, a fosfatului din oase, a produselor obţinute din sânge, ongloane, coarne, pene şi viscere de pasăre, a gelatinei, făinii de peşte şi a conţinutului tractului digestiv.

Unele din aceste restricţii se aplică doar începând cu 1 ianuarie 2004.

Prin derogare de la prevederile de mai sus se pot folosi în furajarea animalelor, cu excepţia rumegătoarelor, făina de peşte, gelatina care nu provine de la rumegătoare, fosfatul dicalcic şi proteinele hidrolizate, laptele şi produsele lactate.

26.3. ENCEFALOPATIA SPONGIFORMĂ A UNGULATELOR EXOTICE

Paralel cu epidemia de ESB, începând din 1985 au apărut cazuri sporadice de EST la unele specii de ungulate exotice din parcurile zoologice din Regatul Unit. Aceste cazuri s-au înregistrat la speciile *Tragelaphus angasi, T. strepsiceros, Oryx gazella, O. leucoryx* şi *Taurotragus oryx* (30, 31). Toate acestea aparţin familiei *Bovideae.*

Tabloul histopatologic al animalelor bolnave a fost caracteristic pentru EST iar probele de ţesut nervos recoltate de la acestea şi inoculate la şoareci au reprodus la aceştia leziuni identice cu cele induse de agentul ESB (61).

În majoritatea cazurilor semnalate, în declanşarea bolii a fost incriminat consumul de FCO.

Dacă astăzi se admite o etiologie comună cu aceea a ESB, între cele două boli există totuşi diferenţe sub raportul caracterelor epidemiologice.

Rata de atac a acestei EST este foarte ridicată (62%). Boala apare la o vârstă mult mai mică (18-36 luni) iar durata evoluţiei clinice, cu simptomatologie nervoasă în care predomină ataxia, este de 1-3 zile.

Se pare că la aceste bovidee boala are un anumit grad de contagiozitate. Într-un episod ce a evoluat la un grup de antilope kudu (*Tragelaphus strepsiceros*), din 8 exemplare născute începând cu anul 1987, 5 au făcut boala. Dintre acestea din urmă, cu excepţia posibilă a primului caz, celelalte animale nu au consumat FCO, dar au fost în contact cu primul exemplar îmbolnăvit. Un alt caz a provenit de la o femelă bolnavă (32).

Toate aceste date sugerează o receptivitate deosebită a acestor specii la agentul prionic şi uşurinţa traversării barierei de specie în cadrul familiei *Bovideae*. De altfel, o dendrogramă a proximităţii secvenţelor PrP la diferite specii situează *T. strepsiceros* alături de bovine şi foarte aproape de capră, oaie şi nurcă, specii dovedite a fi foarte receptive la agentul ESB (43).

26.4. ENCEFALOPATIA SPONGIFORMĂ A FELINELOR

A fost observată pentru prima dată în anul 1990 în Marea Britanie (11). În anii următori au apărut cazuri noi, boala fiind semnalată şi în alte state ca Norvegia şi Lichtenstein (40).

A fost transmisă experimental la şoareci, leziunile produse la aceştia fiind identice celor induse de agentul ESB (11).

O boală similară a fost diagnosticată la feline sălbatice aflate în captivitate: 4 cazuri la ghepard (*Acinomyx jubatus*), 3 la puma (*Felis concolor*), două la ocelot (*Felis pardalis*) şi unul la tigru (*Panthera tigris*).

Datele epidemiologice atestă contaminarea acestor animale pe cale digestivă, iar apariţia bolii după declanşarea epidemiei de ESB pledează pentru transmiterea agentului acesteia la felinele domestice şi sălbatice (31, 40).

La pisicile domestice, boala a apărut la vârsta de peste 2 ani, în medie la 5 ani, faza clinică prelungindu-se 1-5 luni.

La animalele afectate predomină ataxia, exacerbarea reflexelor, tremurăturile musculare, ptialismul, midriaza, modificările de comportament (agresivitate, micţiuni şi defecări în locuri neobişnuite) şi slăbirea pronunţată.

26.5. ENCEFALOPATIA TRANSMISIBILĂ A NURCILOR (ETN)

Este o boală rar întâlnită la nurcile de crescătorie (*Mustela vison*), semnalată pentru prima dată în 1947 în SUA (39) iar ulterior descrisă în Canada, Finlanda, Germania şi Rusia.

Sursa de infecţie o constituie hrana, considerându-se iniţial că este produsă de agentul scrapiei, prin furajarea cu carcasele oilor bolnave. Ulterior s-au semnalat câteva episoade în care nurcile se furajau numai cu carne şi organe de la bovine, în special de la cele sacrificate ca urmare a sindromului "vacii culcate". Aceste observaţii au condus la suspiciunea că ESB ar exista şi în SUA, posibil cu manifestări clinice oarecum diferite de cele descrise în Europa (39, 57).

Studiul experimental al agentului ETN a relevat şi alte deosebiri între acesta şi agentul scrapiei.

Astfel, agentul ETN se transmite experimental la oaie şi capră, dar nu este patogen pentru şoarece. Tulpinile americane de scrapie sunt patogene pentru nurcă, reproducând o boală similară ETN la inocularea intracerebrală, dar nu şi pe cale digestivă. Pe de altă parte, tulpina de ESB este patogenă pentru nurcă pe ambele căi, iar tulpina de ETN, inoculată la bovine, reproduce la acestea tabloul morfoclinic al ESB (40). Aceste date pledează pentru originea bovină a agentului ETN.

Infecţia nurcilor se realizează pe cale digestivă, prin furaj sau canibalism, prin muşcături sau de la mamă la pui. Rata de atac este foarte ridicată şi poate duce la depopularea crescătoriei.

Animalele bolnave sunt agitate, uşor iritabile, prezintă ataxie şi o postură caracteristică, cu coada mult ridicată, somnolenţă şi comă înainte de deces.

26.6. BOALA CRONICĂ CAHECTIZANTĂ A CERVIDEELOR (BCCC)

A fost semnalată începând din anul 1967, la cervidee ţinute în captivitate în cadrul unor staţiuni de cercetări din Colorado şi Wyoming (SUA). Ulterior a fost diagnosticată şi la cervidee aflate în libertate.

Apartenenţa acestei boli la grupul EST a fost demonstrată prin datele histopatologice, transmisibilitate la cervidee, prezenţa în ţesutul nervos a SAF şi a plăcilor de amiloid (22, 55).

Au fost afectate speciile *Odocoileus hemionus, O. virginianus*, hibrizi ai acestora şi *Cervus elaphus nelsoni* (55).

Boala este prezentă doar în SUA şi pare a fi destul de răspândită în vestul ţării .

Prin examen histopatologic efectuat în 1996 la animale vânate, s-a demonstrat prezența leziunilor caracteristice la 6,5% din exemplarele aparținând speciei *Odocoileus hemionus* şi 1,5% la cele din specia *Cervus canadensis* (41).

Boala se transmite orizontal. Într-o turmă de *Odocoileus hemionus* în captivitate, în decurs de 5 ani s-au îmbolnăvit 53 din 67 animale. Boala s-a transmis şi la un grup de *Cervus elaphus* ținut într-un padoc alăturat (40). Originea bolii rămâne necunoscută. O ipoteză posibilă este contaminarea cu agentul scrapie. Cervideele captive au fost ținute în padocuri în care anterior au fost oi. Animalele în libertate se puteau infecta frecventând pășunile folosite în anii trecuți de turme de oi (41, 55). În ambele cazuri a intervenit transmiterea orizontală a prionilor în cadrul populației de cervidee.

Această ipoteză nu este sprijinită de alte date. Astfel, boala cervideelor nu a fost semnalată în alte zone ale SUA în care scrapie are o prevalență mai ridicată (55). De asemenea, în Regatul Unit sunt numeroase ferme de cervidee alături de turme de oi cu scrapie. În multe din aceste ferme, până în iulie 1988, s-a furajat cu FCO. Totuşi, în această țară nu s-a semnalat nici un caz de îmbolnăvire la cervidee.

O alternativă plauzibilă este ipoteza unei EST spontane, apărută într-o populație de cervidee şi care, asemănător scrapiei, are capacitatea transmiterii orizontale de la un animal la altul (55).

Cazurile clinice aveau vârsta între 1½ şi 10½ ani.

Animalele bolnave încetează să se mai ferească de oameni, prezintă bruxism şi hipersalivație, poliurie şi polidipsie, deshidratare, ataxie, dificultate în menținerea poziției patrupedale. Evoluția clinică durează câteva luni, în cursul cărora animalul slăbeşte continuu până la starea de cahexie extremă.

26.7. ENCEFALOPATII SPONGIFORME TRANSMISIBILE ALE OMULUI

Kuru. Boala a fost observată începând din 1956 la un grup populațional restrâns, Fore, din Papua-Noua Guinee (18). Denumirea bolii în limba localnicilor corespunde termenului de "tremurături musculare" sau "frisoane".

Boala kuru era asociată cu canibalismul ritual şi prevalența ei era maximă la femei şi copii şi redusă la bărbați. Diferența se explică prin modul de viață şi obiceiurile alimentare ale populației implicate. Femeile se ocupau cu tranşarea cadavrelor decedaților, manipulau organele interne şi creierul şi le consumau împreună cu copiii. Bărbații mâncau separat şi beneficiau cu prioritate de musculatura cadavrelor, fiind astfel expuşi în mai mică măsură.

Prevalența bolii s-a redus treptat până la zero, odată cu încetarea canibalismului. Perioada de incubație era de ordinul anilor, în unele cazuri depăşind 4 decenii (1). Durata fazei clinice era de 3-12 luni.

Leziunile histologice ale cazurilor de kuru, precum şi cele ale animalelor inoculate experimental cu tulpinile respective, au caractere comune leziunilor observate în infecția cu agentul ESB. De asemenea, ele au similitudini cu modificările histologice constatate în cazurile umane de vBCJ.

Boala Creutzfeldt-Jacobs (BCJ). Semnalată clinic din 1921, transmisibilitatea ei la animale de experiență a fost demonstrată mult mai târziu (Gibbs şi col., citați de Gajdusek - 18), după descoperirea acestei proprietăți la agentul bolii kuru.

Este o boală rară, întâlnită în numeroase țări de pe toate continentele, cu o prevalență relativ uniformă de 1×10^{-6}, deşi se cunosc câteva grupări de cazuri în rândul populațiilor cu o anumită origine etnică sau înrudite.

Din punct de vedere epidemiologic se recunosc trei forme de BCJ (49):

- **forma iatrogenă**, în care infecția se realizează în urma contactului cu unele țesuturi ale indivizilor bolnavi: prin transplant de cornee sau duramater, tratamente cu hormon somatotrop obținut din hipofize recoltate de la cadavre, utilizarea electrozilor pentru electroencefalografie; această formă constituie circa 5% din cazurile cunoscute;

- **forma familială**, întâlnită la mai mulți membri ai aceleaşi familii, reprezintă circa 10% din cazuri;
- **forma sporadică/spontană**, ce nu poate fi asociată cu nici un element al celorlalte două forme şi care se înregistrează în 85% din cazurile semnalate.

Există diferențe de profil electroforetic între tulpinile obținute din cazurile de BCJ: forma sporadică şi cea familială se încadrează în tipurile 1 şi 2, pe când formele iatrogene – în tipul 3.

În formele familiale de BCJ este implicat polimorfismul genei *prn-p* la nivelul mai multor codoni (27). Pe de altă parte, polimorfismul codonului 129 pare să joace un rol important în modularea receptivității. Astfel, genotipul Met/Met 129 este întâlnit în populația generală în proporție de 37%, în timp ce în cazurile sporadice de BCJ, el ajunge la 79% (34). Aceşti homozigoți sunt şi cei mai receptivi la expunerea iatrogenă (21, 44) şi la contractarea noii variante a BCJ (34).

Vârsta medie de apariție a bolii este de 65 ani. Faza clinică durează în medie 1 an, dar au fost descrise şi cazuri care s-au prelungit până la 10 ani.

Boala Gerstmann – Sträussler - Sheinker (BGSS) este o formă familială de EST determinată de mutații ale genei *prn-p* la nivelul codonilor 102, 105, 117, 198 sau 217. Apare cel mai frecvent la vârste cuprinse între 35-55 ani, cu o evoluție clinică ce durează 2-10 ani, diferită de aceea a BCJ.

Insomnia fatală familială (IEF) este semnalată din 1992 în Italia şi Anglia, în etiologia ei fiind incriminată mutația codonului 178 al genei *prn-p*. Evoluția clinică durează în medie un an.

Varianta BCJ (vBCJ). Începând din februarie 1994 s-au înregistrat în Marea Britanie şi Irlanda cazuri de BCJ cu un tablou morfoclinic diferit de cel cunoscut până atunci (71). Numărul acestor cazuri a crescut continuu, astăzi (80) depăşind 150, din care 147 în Marea Britanie, celelalte țări afectate fiind Franța – 7 cazuri, Republica Irlanda, Canada, Italia şi Statele Unite – câte un caz (date până în august 2004). Diferențele dintre vBCJ şi BCJ se referă în primul rând la tabloul clinic. Vârsta apariției semnelor clinice este de 19-41 ani (mediana = 29 ani) în vBCJ, față de 61-65 în medie în BCJ.

Durata fazei clinice în vBCJ este de 7,5-22,5 luni iar în BCJ de 2,5-6,5 luni, în medie 4 luni (71).

Leziunile histologice în vBCJ diferă de cele întâlnite în BCJ, dar sunt foarte asemănătoare celor observate în boala kuru şi în ESB, remarcându-se abundența plăcilor de amiloid.

Prezența PrP^{sc} a fost pusă în evidență în formațiunile limfoide din amigdale, apendice, splină, limfonoduri. Aceste localizări nu au fost observate niciodată în alte forme de BCJ.

Profilul electroforetic al PrP^{sc} în cazurile de vESB este de tip IV, identic cu cel al ESB, dar diferit de celelalte EST ale omului.

Toate aceste elemente pledează pentru o etiologie comună a vBCJ şi ESB şi au condus la recunoaşterea pericolului pe care aceasta din urmă îl reprezintă pentru sănătatea publică.

Epidemiologia vBCJ rămâne în cea mai mare parte necunoscută. Toate cazurile examinate genetic până în prezent sunt homozigote pentru metionină la codonul 129 al genei *prn-p* (1, 15, 34, 78). Se cunoaşte receptivitatea crescută la bolile prionice a subiecților cu acest genotip.

Se admite că infecția se realizează pe cale digestivă, prin consumul cărnii şi/sau altor țesuturi provenite de la bovine infectate şi sacrificate înainte de apariția semnelor clinice. În Marea Britanie se estimează că între 440.000 şi 1 milion bovine infectate au putut intra în circuitul alimentar uman (1). Un rol important în transmiterea la om a prionilor din cazurile de ESB îl poate avea carnea dezosată mecanic care este inclusă în numeroase preparate culinare, fără a mai aminti de consumul creierului şi măduvei spinării, ca atare sau în diferite preparate de carne.

Având în vedere perioada prelungită de incubație în toate bolile prionice, nu se poate aprecia evoluția vBCJ. S-a emis ipoteza că subiecții homozigoți pentru metionină la codonul 129, fiind deosebit de receptivi la toate bolile prionice, au făcut vBCJ după o perioadă mai scurtă de incubație şi că este posibil ca indivizii cu un alt genotip să facă boala după o perioadă mai lungă de incubație.

26.8. SUPRAVEGHEREA EPIDEMIOLOGICĂ

Un program de supraveghere epidemiologică a bolilor prionice la animale, în primul rând în direcţia ESB, a fost aplicat pentru prima dată în Regatul Unit, începând din 1988. Acesta a fost continuu îmbunătăţit şi extins şi la alte boli prionice ale animalelor. Elementele sale au fost preluate şi de alte ţări confruntate cu ESB (Franţa, Elveţia).

O descriere detaliată a sistemelor de supraveghere epidemiologică a bolilor prionice în câteva ţări este prezentată de Câmpeanu (12).

În general, supravegherea bolilor prionice la animale se realizează în sisteme alcătuite din 4 nivele.

Primul nivel îl alcătuiesc medicii veterinari practicieni implicaţi direct în acordarea asistenţei veterinare fermelor şi crescătorilor. Aceştia trebuiesc bine instruiţi, cu prioritate asupra tabloului clinic al ESB şi scrapie. În unele ţări au fost realizate şi difuzate casete video, broşuri şi alte materiale documentare care sunt periodic trimise acestor practicieni. Ei au obligaţia de a sesiza suspiciunile de boală şi de a le comunica nivelului următor.

Al doilea nivel este reprezentat de un număr relativ restrâns de medici veterinari aparţinând autorităţii veterinare de stat (câte 1-2 pentru fiecare district), care sunt instruiţi în mod deosebit asupra tabloului clinic al bolilor prionice. Ei au obligaţia de a răspunde la sesizările primului nivel, de a examina animalele suspecte de boală şi de a decide izolarea în vederea urmăririi evoluţiei bolii şi/sau sacrificarea acestora.

Al treilea nivel îl constituie o reţea de laboratoare veterinare pregătite pentru recoltarea şi prelucrarea primară a probelor prelevate de la animalele suspecte sacrificate şi trimiterea lor la laboratorul naţional de referinţă.

Acesta din urmă constituie ultimul nivel al sistemului, al patrulea, în care se stabileşte cu certitudine diagnosticul. În acest laborator se centralizează şi se prelucrează datele privind supravegherea şi, eventual, evoluţia bolilor.

Funcţionarea întregului sistem de supraveghere poate fi periclitată dacă nu sunt asigurate trei condiţii fundamentale:

- Prima condiţie este existenţa unui sistem sigur de identificare a animalelor care să permită urmărirea lor pe parcursul întregii vieţi economice.
- A doua condiţie este instruirea convingătoare a crescătorilor de animale (bovine şi ovine) asupra principalelor semne clinice ale EST şi a pericolului pe care îl constituie aceste boli pentru economia zootehnică şi, în cazul ESB, a sănătăţii publice.
- Ultima condiţie este asigurarea unui sistem de despăgubire echitabilă a proprietarilor pentru animalele suspecte sau bolnave ce trebuiesc sacrificate.

Îndeplinirea acestor condiţii de bază înlătură "conspiraţia tăcerii" crescătorilor, permite semnalarea la timp a suspiciunilor şi declanşarea activităţii celorlalte verigi ale sistemului.

Este plauzibilă ipoteza că prelungirea epidemiei de ESB din Regatul Unit s-a datorat, între altele, şi faptului că, la început, despăgubirile acordate fermelor afectate au fost parcimonioase. Dimpotrivă, în Franţa, despăgubirile pe care le-au primit crescătorii pentru efectivele distruse au acoperit în totalitate preţul de piaţă al animalelor şi costul producţiei estimate de la acestea până la sfârşitul anului. Aceasta a condus la o cooperare exemplară a crescătorilor cu personalul veterinar în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică.

Organizarea şi aplicarea unui sistem de supraveghere epidemiologică este necesară şi ţărilor în care bolile prionice nu au fost încă diagnosticate, aceasta fiind o condiţie a atestării indemnităţii lor.

Sunt supuse examenului de laborator cu precădere animalele în vârstă de peste 2 ani :

a) care prezintă simptome ce pot fi atribuite bolilor prionice, faza clinică durând peste 15 zile;

b) care au murit din cauze necunoscute;

c) importate din ţări în care sunt declarate bolile prionice şi care sunt sacrificate de necesitate sau au murit;

d) bovideele exotice şi cervideele din mediul silvatic şi din captivitate, moarte sau sacrificate (37).

În cazul ESB, în funcție de populația totală de bovine indigene în vârstă de peste 2 ani, OIE a stabilit numărul minim de creiere provenite de la animale prezentând semne clinice compatibile cu această boală şi care trebuiesc examinate histologic (tabelul 5).

Tabelul 5

Populația totală de bovine indigene în vârstă de peste 24 luni	**Numărul minim de creiere ce trebuiesc examinate**
500.000	50
750.000	69
1.000.000	99
2.500.000	195
5.000.000	300
7.000.000	336
10.000.000	367
20.000.000	409
30.000.000	425
40.000.000	433

Având în vedere restrângerea continuă şi pronunțată a incidenței anuale a cazurilor cu diagnostic cert de ESB după 1993 (de la 34.370 în 1993 la 781 în 2001 în Marea Britanie), ca urmare a interdicției utilizării făinurilor proteice de origine animală, după 1989, inițial în Marea Britanie şi apoi în celelalte țări europene, comisia de specialitate a Comunității Europene, prin decizia din 29.12.2000 a ridicat vârsta minimă a bovinelor supuse examinării de la 24 la 30 luni.

Trebuie subliniat că aplicarea riguroasă a unui program de supraveghere a efectivelor de bovine dintr-o țară indemnă poate depista cazuri spontane de ESB care nu reprezintă un pericol epidemiologic, atât timp cât cadavrele acestora nu intră în circuitul furajer al rumegătoarelor. Incidența anuală a acestor cazuri este estimată la 1×10^{-6}.

În România, un program de supraveghere epidemiologică a ESB a fost instituit din anul 1993, sub conducerea tehnică a Institutului de Diagnostic şi Sănătate Animală (IDSA). Din 1995 acest program este parte integrantă a "Programului acțiunilor strategice de supraveghere, profilaxie şi combatere" elaborat anual de Agenția Națională Sanitară Veterinară. Alături de IDSA, participă la acest program 21 laboratoare teritoriale la care sunt arondate toate județele țării şi care au sarcina de a preleva probele de la animalele examinate. În perioada 1993-1999 au fost examinate, cu rezultate negative pentru ESB, 1469 probe de creier bovin (12). Printre acestea au fost bovine cu simptomatologie nervoasă, animale importate tăiate în condiții normale sau de necesitate, precum şi alte bovine tăiate în diferite abatoare.

Un număr relativ redus de ovine, în vârstă de peste 4 ani, din diferite turme cu simptomatologie nervoasă cu durata peste două săptămâni, au fost examinate histologic pentru scrapie, în cadrul Institutului Pasteur din Bucureşti. Toate cazurile au fost negative pentru scrapie, având în schimb leziuni caracteristice altor boli: maedi-visna, listerioză, cenuroză, sarcosporidioză (E. Bucur, comunicare personală).

Bibliografie

1. Baron, T. (2000), *Le Point Vét*., 31, 207, 9 (189)
2. Baron, T., Madec, J.Y. (1996), *Le Point Vét*., 28, 179, 9
3. Belli, P., Coudert, M. (1996), *Sci. Vét. Méd. Comp*., 98, 5
4. Beyreuther, K., Masters, C.L. (1994), *Nature*, 370, 11 aug., 419
5. Brown, P. (1990), *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 1(2), 75
6. Brown, P. (1990), *Can. J. Vet. Res*., 54, 38
7. Brown, P., Liberski, P.P., Wolff, A., Gajdusek, D.C. (1990), *J. Infect. Dis*., 161, 467
8. Brown, P., Goldfarb, L.G., Gajdusek, D.C. (1990), *The Lancet*, 337, april 27, 1019
9. Brown, P., Rohwer, R.G., Moreau-Dubois, M.C., Green, E.M., Gajdusek, D.C. (1981), *Hamster immune responses in infectious and oncologic disease*, Editor Streilein J.W. şi col. Ed. Plenum Publishing Corporation, New York
10. Brown, P., Wolff, A., Gajdusek, D.C. (1990), *Neurology,* 40, 887

11. Cadoré, J.L. (1996), *Le Point Vét*., 28, 179, 49
12. Câmpeanu, M.V. (2001), *Encefalopatiile spongiforme transmisibile la om şi animale,* Ed. Viaţa Medicală Românească Bucureşti
13. Capucchio, M.T., Guarda, F., Isaia, M.C., Caracappa, S., Dimarco, V. (1998), *Vet. Rec*., 143, 16, 452
14. Cohen, F.E., Pan, K.M., Huang, Z., Baldwin, M., Fletterick, R.J., Prusiner, S.B. (1994), *Science*, 264, 22 april, 530
15. Colm, H. (2001), *Clinical Laboratory International*, 25, 3, 6
16. Elsen, J.M., Vu Tien Khang, J., Clouscard, C. (1996), *Le Point Vét*., 28, 179, 27
17. Foster, J.D., Wilson, M., Hunter, N. (1996), *Vet. Rec*., nov., 23, 512
18. Gajdusek, C.D. (1990), *Virology*, 2nd ed., Ed. B.N. Fields et al., Raven Press, Ltd. New York, 2289
19. Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J. (1990), *Biomedical Advances in Aging*, Ed. Allan L. Goldstein, Plenum Publishing Corp., 3
20. Ghergariu, S. (1991), *Eur. J. Epidemiol*., 7, 5, 526
21. Gibbs, C.J. (1997), *Argentine Sci. Adv. Comm. on BSE (1st meeting)*, Buenos Aires, 57
22. Guiroy, D.C., Williams, E.S., Yanagihara, R., Gajdusek, D.C. (1991), *Acta Neuropathol*., 81, 475
23. Hadlow, W.S. (1991), *Subacute Spongiform Encephalopathies*, Ed. Bradley R. et al., Kluwer Academic Publ. Dordrecht, Boston, London
24. Hardt, M., Baron, T., Groschup, M.H. (2000), *J. Comp. Path*., 122, 43
25. Hoinville, L.J., Wilesmith, J.W., Richards, M.S. (1995), *Vet. Rec*., 136, 312
26. Hsich, G., Kenney, K., Gibbs, C.J., Lee, K.H., Harrington, M.G. (1996), *The New England J. Med*., 335, 13, 924
27. Hunter, N., Goldmann, W., Foster, J.D., Cairns, D., Smith, G. (1997), *Vet. Rec*., aug. 9, 137
28. Jubert, L., Bonneau, M., Carrier, H. (1974), *Rev. Méd. Vét*., 125, 5, 647
29. Kimberlin, R.H. (1984), *Trends in neurosciences*, 7, 1, 312
30. Kimberlin, R.H. (1990), *Can. J. Vet. Res*., 54, 30
31. Kimberlin, R.H. (1992), *Rev. Sci.Tech. Off. Int. Epiz*., 11, 2, 391
32. Kirkwood, J.K., Cunningham, M.A., Wells, G.A.H., Wilesmith, J.W., Barnet, J.E.F. (1993), *Vet. Rec*., 133, october 9, 360
33. Roels, S., Vanopdenbosch, E., Langeveld, J.P.M., Schreuder, B.E.C. (1999), *Vet. Rec*. 145, 524
34. Kopp, N., Streichenberger, N., Philippeau, F., Gros, E., Laplanche, J.L., Gazot, G. (1996), *Le Point Vét*., 28, 179, 43
35. Lantier, F., Schelcher, F. (2000), http://www.inra.fr/Internet/Directions/DIC/
36. Lasmézas, C.I., Deslys, J.P., Demalmay, R., Adjou, K.T., Lamoury, F., Dormont, D., Robain, O., Ironside, J., Hauw, J.J. (1996), *Nature*, 381, 27 june, 743
37. Lazău, Al. (2003), *Legislaţie şi deontologie veterinară,* Ed. Mirton Timişoara
38. Marsh, R.F. (1990), *J. Amer. Vet. Med. Assoc*., 196, 10, 1677
39. Mc.Kenzie, D., Bartz, J.C., Marsh, R.F. (1996), *Virology,* 7, 201
40. Moutou, F., Savey, M. (1996), *Le Point Vét*., 28, 179, 17
41. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M., Studert, M.J. (1999), *Veterinary Virology*, 3rd ed., Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto
42. Oesch, B., Moser, M. (2002), *Perspektiven der Biosichercheit*, 5 april.
43. O'Rourke, K.I.O., Baszler, T.V., Parish, S.N., Knowles, D.P. (1988), *Vet. Rec*., 142, 18, 489
44. Pastoret, P.P., Hamers, C., Brochier, B. (1997), *Ann. Méd. Vét*., 141, 5
45. Pattison, I.H. (1988), *Vet. Rec*., 123, 26/27, 661
46. Perini, F., Frangione, B., Prelli, F. (1996), *The Lancet*, 347, 9015, 1635
47. Popovici, V. (1997), *St. Cerc. Med. Vet*., 5, 7
48. Prusiner, S.B., Torchia, M., Westaway, D. (1991), *Cornell Vet*., 81, 2, 85
49. Prusiner, S.B., Telling, G., Cohen, F.E., Dearmond, S.J. (1996), *Virology*, 7, 159
50. Safar, J., Ceroni, M., Piccardo, P., Liberski, P.P., Miyazaki, M., Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J. (1990), *Neurology*, 40, 3, 503
51. Schelcher, F., Delverdier, M., Cabanie, P., Valarcher, J.E., Espinasse, J. (1991), *Le Point Vét*., 22, 133, 21
52. Schelcher, F., Cabanie, P. (1996), *Le Point Vét*., 28, 179, (681), 33
53. Schreuder, B.E.C., Van Keulen, L.J.M., Vromans, M.E.W., Langheveld, J.P.M., Smits, M.A. (1988), *Vet. Rec*., 142, 21, 564
54. Sigurdarson, S. (1991), *Subacute Spongiform Encephalopathies*, Ed. Bradley R. et al., Kluwer Academic Press. Dordrecht, Boston, London
55. Spraker, T.R., Miller, M.W., Williams, E.S., Getzy, D.M., Adrian, W.J., Schoonveld, G.G., Spowart, R.A., O'Rourke, K.I.O., Miller, J.M., Merz, P.A. (1997), *J. Wildlife Dis*., 33, 1, 1
56. Straub, O.C., Weiland, F. (1992), *Tierärztliche Umschau*, 47, 5, 338
57. Taylor, D.M. (1988), *Vet. Rec*., 123, 4, 138
58. Taylor, D.M. (1991), *Decontamination of scrapie-like agents*, în *Subacute Spongiform Encephalopathies*, Ed. Bradley R. et al., Kluver Academic Press., Dordrecht, Boston, London
59. Taylor, D.M., Brown, J.M., Fernie, K., McConnell, I. (1997), *Vet. Microbiology*, 58, 167
60. Taylor, D.M., McConnell, I., Fernie, K. (1996), *J. Gen. Virology*., 77, 3161
61. Taylor, D.M., Woodgate, S.L. (1997), *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*., 16, 1, 187
62. Weissmann, Ch. (1994), *Science*, 22 apr., 264, 528
63. Wells, G.A.H., Hawkins, A.C., Green, R.B., Austin, A.R., Dexter, I., Spencer, Y.I., Chaplin, M.J., Stack, M.J., Dawson, M. (1988), *Vet. Rec*., 142, 5,103
64. Wells, G.A.H., Hawkins, S.A.C., Green, R.B., Spencer, Y.I., Dexter, I., Dawson, M. (1999), *Vet. Rec*., 144, 11, 292
65. Wells, G.A.H., Scott, A.C., Johnson, C.T., Gunning, R.F., Hancock, R.D. (1987), *Vet. Rec*., 121, 18, 419
66. Wells, G.A.H., Scott, A.C., Wilesmith, J.W., Simmons, M.M., Matthews, D. (1994), *Res. Vet. Sci*., 56, 346
67. Wilesmith, J.W. (1990), *J. Amer. Vet. Med. Assoc*., 196, 10, 1674

68. Wilesmith, J.W., Ryan, J.B.M. (1993), *Vet. Rec*., 132, 300
69. Wilesmith, J.W., Ryan, J.B.M. (1997), *Vet. Rec*., 141, 250
70. Wilesmith, J.W., Wells, G.A.H., Cranwell, M.P., Ryan, J.B.M. (1988), *Vet. Rec*., 123, 638
71. Will, R.G., Ironside, J.W., Zeidler, M., Cousens, S.N., Estibeiro, K., Alperovitch, A. (1996), *The Lancet*, 347, 921
72. Wisniewski, H.M., Sigurdarson, S. (1996), *The Lancet*, 347, 1114
73. Wrathall, A.E., Brown, K.F.D. (1991), *Subacute Spongiform Encephalopathies*, Ed. Bradley R. et al., Kluwer Academic Press, Dordrecht, Boston, London
74. *** (2001), *DEFRA BSE information*, 30 Apr.
75. *** (1994), European Commission, *Transmissible spongiform encephalopathies. Protocols for the laboratory diagnosis and confirmation of bovine spongiform encephalopathy and scrapie*
76. *** (1993), *Bovine spongiform encephalopathy in the United Kingdom. A progress report.* OIE General Assembly, May, Paris
77. *** (1997), *Insight: The Magazine of the Veterinary Laboratories Agency*, 6, 2
78. *** (2000), *Vet. Rec*., 147, 15, 405
79. *** (2000), *Commission decision of 29 June 2000 regulating the use of material presenting risks as regards transmissible spongiform encephalopathies and amending Decision 94/474/EC.* Off. J. Europ. Commun/30.6.2000
80. *** (2005), *Update 2004: Bovine Spongiform Encephalopathy and Variant Creutzfeldt-Jacob Disease,* http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/cjb/bse_cjd.htm (accesat 07.03.2005)

BOLI VIROTICE ŞI PRIONICE SPECIFICE, NESPECIFICE ŞI INFECȚII INAPARENTE POSIBILE, PE GRUPE DE SPECII

SOLIPEDE

Anemia infecțioasă ecvină 605
Pesta ecvină 512
Rinopneumonia infecțioasă ecvină / Avortul cu virus al iepelor 74
Encefalita ecvină de vest 653
Encefalita ecvină de est 651
Encefalita ecvină de Venezuela 655
Encefalita japoneză 342
Encefalita de St. Louis 347
Exantemul coital ecvin 89
Infecția cu virusul herpetic ecvin 104
Arterita virală ecvină 242
Encefalita virotică West Nile 248
Boala Getah 657
Influența ecvină 396
Parainfluența ecvină 444
Infecția cu adenovirus ecvin 10
Infecția cu virusul Hendra 469
Infecția cu parvovirusul ecvin 160
Infecții cu torovirusul ecvin 307
Encefaloza ecvină 518
Rinita ecvină A 507
Rinita ecvină B 507
Boala de Borna 273
Infecții cu virusul Nipah 470
Turbarea 637
Boala lui Aujeszky 86
Variola 189
Stomatita veziculoasă 644
Infecții cu virusurile gripale aviare 408
Papilomatoza 123
Infecții cu virusul encefalitelor de căpuşe 352
Infecții cu virusul encefalomiocarditei porcului 497
Infecții cu virusul febrei Văii Rift 285
Infecții cu virusul Wesselsbron 344
Rotaviroza 529
Infecția cu alte reovirusuri 509

RUMEGĂTOARE MARI

Pesta bovină 446
Dermatoza (dermatita) nodulară virală 207
Febra efemeră 647
Rinotraheita infecțioasă bovnă – Vulvovaginita pustuloasă 67

Diareea virală bovină – Boala mucoaselor 355
Parainfluența..... 433
Pneumonia cu virusul sincițial respirator bovin..... 459
Pneumoenterita cu Adenovirus..... 25
Sindromul vițelului slăbit 27
Enterita viței cu Astrovirus 227
Boala Ibaraki 525
Boala Chuzan 526
Encefalopatia spongiformă bovină 674
Encefalopatia spongiformă a ungulatelor exotice..... 680
Encefalita herpetică bovină 73
Leucoza enzootică bovină 596
Imunodeficiența bovină..... 619
Boala Akabane 279
Parvoviroza bovină..... 147
Diareea cu rotavirus..... 528
Stomatita veziculoasă 644
Variola..... 188
Pseudovariola bovină (nodulii mulgătorilor)..... 205
Stomatita papuloasă a bovinelor..... 210
Telita ulcerativă herpetică bovină..... 65
Papilomatoza 120
Febra văii Rift..... 284
Febra aftoasă 475
Turbarea 638
Boala lui Aujeszky 86
Boala limbii albastre..... 519
Caliciviroza 303
Coronaviroza 307
Infecții cu virusul encefalomielitei infecțioase a ovinelor 341
Infecții cu virusul Wesselsbron 344
Infecții cu virusuri Polyoma 177
Infecții cu virusul West Nile..... 349
Infecția cu virusul bolii de Borna 274
Infecția cu virusurile encefalitei de căpuşe..... 352
Infecția cu virusul bolii de frontieră 385
Infecția cu virusul bolii de Newcastle..... 419
Infecția cu virusul pestei rumegătoarelor mici..... 451
Infecția cu virusul encefalomiocarditei porcului 497
Infecții cu reovirusuri 509

RUMEGĂTOARE MICI

Encefalomielita infecțioasă a ovinelor..... 339
Variola ovină..... 191
Ectima contagioasă..... 201
Enterita mieilor cu Astrovirus 228
Boala Akabane 279
Boala Nairobi 282
Febra Văii Rift..... 284
Boala Wesselsbron 344

Boala Border 385
Parainfluenţa 443
Pesta micilor rumegătoare 451
Boala limbii albastre 518
Scrapie 669
Adenomatoza pulmonară 578
Boala maedi-visna 610
Boala de Borna 274
Papilomatoză 126
Diareea cu rotavirus 528
Febra de căpuşe 534
Stomatita veziculoasă 644
Febra aftoasă 475
Boala lui Aujeszky 86
Turbarea 639
Artrita-encefalita virală caprină 615
Boala hemoragică epizootică a căprioarei 525
Boala cronică cahectizantă a cervideelor 681
Pneumonia cu virusul sincitial respirator bovin 459
Infecţiile cu adenovirus ovin 10
Infecţia cu virusul herpetic bovin (BHV-1) 69
Infecţia cu virusul herpetic ovin (OHV-2) 99
Infecţia cu virusul West Nile 349
Infecţia cu virusurile encefalitei de căpuşe 352
Infecţia cu virusul diareei virale bovine – boala mucoaselor 356
Infecţia cu virusul pestei bovine 448
Infecţia cu virusul Nipah 470
Limfosarcomatoza 597
Infecţii cu reovirusuri 508

SUINE

Pesta porcină africană 35
Pesta porcină clasică 362
Gastroenterita transmisibilă a porcului 307
Coronaviroza respiratorie porcină 316
Diareea epidemică a porcului 318
Boala veziculoasă a porcului 491
Exantemul veziculos al porcului 296
Sindromul tulburărilor respiratorii şi de reproducţie al porcinelor (PRRS) 245
Encefalomiocardita porcină 497
Polioencefalomielita porcină (Teschen) 502
Encefalomielita porcină cu virus hemaglutinant 321
Encefalita japoneză 342
Sindromul respirator şi encefalitic al porcului (Nipah) 469
Rinita cu incluzii a purceilor 97
Influenţa porcină 400
Circoviroza porcină 54
Paramyxoviroza purceilor 458
Parvoviroza 149
Infecţia cu adenovirus porcin 11

Enterita purceilor cu astrovirus ... 229
Diareea cu rotavirus ... 530
Stomatita veziculoasă ... 644
Febra aftoasă ... 483
Boala lui Aujeszky ... 84
Turbarea ... 639
Infecția cu orthoreovirusuri ... 509
Infecția cu virusul febrei catarale maligne ... 102
Infecții cu calicivirus ... 303
Infecția cu Porcine torovirus ... 307
Infecții cu virusul encefalomielitei infecțioase a ovinelor ... 340
Infecții cu virusul Wesselsbron ... 344
Infecții cu virusul encefalitei de St. Loius ... 347
Infecții cu virusul diareei virale bovine-boala mucoaselor ... 356
Infecții cu virusul bolii de frontieră ... 385
Infecții cu virusuri gripale aviare ... 408
Infecția cu virusul bolii de Newcastle ... 419
Infecția cu virusul pestei bovine ... 448
Limfosarcomatoza ... 597

CANIDE

Parvoviroza ... 132
Hepatita infecțioasă canină ... 3
Boala Carré ... 453
Coronaviroza ... 306
Traheobronşita virală a câinilor (Tusea de canisă) ... 7
Herpesviroza canină ... 79
Papilomatoza canină ... 126
Caliciviroza ... 303
Infecții cu virusurile PI-2 şi PI-3 ... 465
Infecții cu virusul simian 5 ... 465
Turbarea ... 637
Boala lui Aujeszky ... 86
Infecția cu orthoreovirusuri ... 509
Infecții cu rotavirusuri ... 527
Infecția cu virusul pestei porcine africane ... 38
Infecția cu parvovirusul felin ... 142
Infecția cu virusul bolii aleutine ... 161
Infecții cu virusul enteritei virotice a nurcilor ... 170
Infecția cu astrovirusuri ... 230
Infecția cu virusul bolii de Borna ... 273
Infecția cu virusul bolii Akabane ... 280
Infecția cu virusul febrei Văii Rift ... 285
Infecția cu virusul gastroenteritei transmisibile a porcului ... 308
Infecția cu virusul encefalomielitei infecțioase a ovinelor ... 340
Infecția cu virusurile encefalitelor de căpuşe ... 352
Infecția cu virusul Nipah ... 460

FELIDE

Peritonita infecțiasă a felinelor ... 323

Leucemia felină 586
Sarcomul felinelor 591
Imunodeficiența felină 617
Encefalita spongiformă a felinelor 681
Rinotraheita infecțioasă a felinelor 81
Parvoviroza (panleucopenia pisicii) 141
Variola felinelor 190
Infecția cu spumavirusul sincițial felin 622
Enterita pisicilor cu astrovirus 230
Caliciviroza felină 299
Papilomatoza 118
Boala Carré (felidele mari) 454
Turbarea 637
Boala lui Aujeszky 87
Infecția cu parvovirusul canin tip 2 134
Infecția cu virusul bolii aleutine 161
Infecția cu virusul bolii de Borna 274
Infecția cu virusul febrei Văii Rift 285
Infecția cu virusul gastroenteritei transmisibile 308
Infecția cu virusurile encefalitelor de căpuşă 352
Infecția cu virusul Nipah 470
Infecția cu Human adenovirus C 2
Infecția cu rotavirusuri 527

ROZĂTOARE ŞI ANIMALE DE BLANĂ

Infecția cu virusul hepatitei B al veveriței 60
Hepatita virală a marmotelor 61
Boala aleutină 160
Enterita virotică a nurcilor 170
Encefalopatia transmisibilă a nurcilor 681
Boala Carrè 454
Boala lui Aujesky 84
Turbarea (rabia) 625
Papilomatoza 124, 127
Herpesviroza 106
Parvoviroza 159, 130
Polyomaviroza 181
Variola 184
Mixomatoza 212
Fibromul lui Shope 216
Fibromatoza iepurelui de câmp european. 217
Boala hemoragică virală 291
Sindromul iepurelui brun european 302
Febra de căpuşe cu coltivirus 533
Astroviroza 230
Carcinomul mamar al şoarecilor 576
Leucemia murină 584
Pneumonia murină 466
Ectromelia 184
Infecția cu virusul febrei de Lassa 223

Infecţii cu arenavirusuri ... 223
Coriomeningita limfocitară ... 221
Infecţia cu coronavirusul şobolanilor ... 307
Parainfluenţa ... 435
Infecţii cu parvovirusul felin ... 142
Infecţia cu virusul febrei văii Rift ... 285
Infecţia cu virusul febrei hemoragice cu sindrom renal ... 288
Infecţia cu virusul bolii Kyasanur ... 339
Infecţia cu virusul encefalomielitei infecţioase a ovinelor ... 340
Infecţia cu virusul West Nile ... 349
Infecţia cu virusurile encefalitelor de căpuşe ... 352
Infecţia cu Mastadenovirus ... 13
Febra aftoasă (arici) ... 478
Infecţia cu virusul encefalomiocarditei ... 497
Infecţia cu virusul bolii limbii albastre ... 518
Infecţii cu reovirusuri ... 509

MAIMUŢE

Turbarea (rabia) ... 625
Leucemia gibonului ... 593
Leucemia simiană ... 602
Imunodeficienţa simiană ... 619
Infecţii cu spumavirusul simian ... 622
Infecţia cu adenovirusul simian ... 2
Infecţia cu Wooly monkey hepatitis B virus ... 104
Pneumonia cu virusul Sendai ... 466
Polyomaviroza ... 181
Papilomatoza ... 118, 127
Infecţia cu adenovirusul uman ... 2
Infecţii cu virusul herpetic uman ... 105
Infecţia cu virusul coriomeningitei limfocitare ... 221
Infecţia cu virusul febrei Lassa ... 223
Infecţia cu virusul febrei Văii Rift ... 285
Infecţia cu virusul Kyasanur ... 339
Infecţia cu virusul West Nile ... 349
Infecţia cu virusul Dengue ... 353
Infecţia cu virusul febrei galbene ... 354
Infecţia cu virusul encefalomiocarditei porcului ... 497
Diareea cu rotavirus ... 528
Infecţia cu alte reovirusuri ... 509

GALINACEE

Bursita infecţioasă aviară ... 261
Bronşita infecţioasă aviară ... 330
Laringotraheita infecţioasă aviară ... 93
Anemia infecţioasă a puilor ... 50
Influenţa ... 406
Boala de Newcastle ... 415
Encefalomielita aviară ... 493
Sindromul scăderii ouatului ... 19

Variola 97
Boala lui Marek 106
Leucozele aviare 538
Leucoza limfoidă 557
Eritroblastoza 558
Mieloblastoza 559
Mielocitomatoza 559
Hemangiomatoza 560
Nefroblastomul 560
Osteopetroza 560
Sarcomatoza 564
Artrita orthoreovirală aviară 510
Nefrita acută a puilor de găină 236
Hepatita cu corpi incluzionali 16
Sindromul de hidropericard 16
Adenoviroze respiratorii şi alte infecţii Adeno aviare 17
Enterita hemoragico-virală a curcilor 29
Infecţia cu Meleagrid herpesvirus 64
Enterita puilor de curcă cu/şi sindromul mortalităţii (EPCSM) 233
Enterita transmisibilă a curcilor 328
Meningoencefalita curcilor din Israel 346
Rinotraheita curcilor 463
Sindromul capului edemaţiat 464
Hepatita virală a curcilor 507
Boala splinei marmorate a fazanilor 31
Encefalita cu virus Highland J 655
Bronşita prepeliţei 13
Infecţii reovirale 510
Infecţia cu rotavirusuri 529
Infecţia cu calicivirus 303
Infecţia cu virusul West Nile 349
Infecţia cu virusul encefalitei de St. Louis 347

PALMIPEDEE

Hepatita virală a raţelor - cu enterovirusuri 505
Hepatita virotică a bobocilor de raţă - cu astrovirus 232
Hepatitele aviare cu avihepadnavirus 18
Herpesviroza 61
Enterita virală a raţelor 91
Boala lui Marek 110
Parvoviroza gâştelor (boala Derzsy) 154
Parvoviroza raţelor moscate 158
Nefroenterita hemoragică 179
Polyomaviroza 179
Influenţa 406
Boala de Newcastle 431
Reoviroza 510
Sindromul scăderii ouatului 20
Rotaviroza 529
Variola 197

Infecția cu virusul bursitei infecțioase aviare 265
Infecția cu virusul West Nile 349
Infecția cu virusul encefalitei Văii Murray 353
Leucozele aviare 540

ALTE SPECII DE PĂSĂRI, DOMESTICE SAU SĂLBATICE

Hepatita cu corpi incluzionali 16
Sindromul de hidropericard 16
Boala ciocului şi penelor 49
Influența 406
Boala lui Marek 110
Polyomaviroza 177
Variola 197
Boala de Newcastle 415, 431
Leucozele aviare 538
Papilomatoza 126
Febra de Sindbis 658
Infecții cu virusul bursitei infecțioase aviare 265
Infecția cu virusul West Nile 349

INDEX

A

Abcese pulmonare, 463
Achromobacter, 436
Actinobacillus pleuropneumoniae, 317, 252, 255, 403, 404
Actinobacillus spp., 254
Actinomyces spp., 460
Adenomatoză, 444
  intestinală, 58
  pulmonară ovină (adenocarcinomul pulmonar ovin), **578,** 579, 581
Adenoviridae (fam.), **1**
Adenoviroze, 1, 357, 444
  ecvine, 398
Adenovirus, 1, 3, 11, 13, 19, 147, 444
  aviar, 1, 13, 16, 17, 19, 20, 22, 464
  bovin, **9**, 12, **25** - 28
  canin, **3**
  caprin, 12
  cervid, **28**
  ecvin, **10**, 11
  enteritei hemoragice a curcilor, **29** - 31
  fazanilor, **31**
  gâștei, **18**
  porcin, **11**
  raței, 20
  ovin, 12
Adenovirusbedingte Gestörte Legeleistung beim Haushuhn, **19**
Adenovirusbedingte Respiratorisch-Enterale, **25**
African Sickness, **512**
African Swine Fever, **35**
Africanische Pferdesterbe, **512**
Africanische Schweinepest, **35**
Agranulocitoza infecțioasă, **141**
Aichi virus, 475
Akabane Disease, **279**
Alcephaline herpesvirus, 64, 99
Aleutiankrankheit, **160**
Aleutian Disease, **160**
Aleutian mink disease virus, 129
Alphaherpesvirinae (subfam.), 63, 65, 67, 73, 75, 79, 81, 84, 90, 91, 94, 107
Alpharetrovirus (gen), 537, 544
Alphavirus (gen), **650,** 651, 653-655
Amapari virus, 220
Anaerobioză, 58
Anatid herpesvirus, **91**
Anemia aplastică, 587
Anemia aplastică cu adenovirus, 53
Anemie Infectieuse de Cheval, **605**
Anemia Infectiosa Equorum, **605**
Anemia infecțioasă ecvină, 262, **605**
Anemia infecțioasă a puilor, **50**, 262, 268
Angara Disease, **16**
Ansteckende Leberentzündung der Hunde, **3**
Antrax, 45
Apharetrovirusuri, 539
Aphthovirus (gen), 474, 507
Aquabirnavirus (gen), 261, 508, 509, **534**
Arbovirusuri, 278, 338, 518
Arcanobacterium pyogenes, 165, 252
Arcanobacterium spp., 403, 436
Arenaviridae (fam.), **220**, 221, 224
Arenavirus (gen), **220**
Arterita virală ecvină, 78, 241, **242,** 249, 398, 445, 609
Arteriviridae (fam.), **241**, 242, 246
Arterivirus (gen), **241**, 242, 246
Artrita-encefalita viarlă caprină, **615**
Artrita virală aviară, **510** - 512
Asfarviridae (fam.), **35**
Asfivirus (gen), **35**
Asiatische oder Atypische Geflügelpest, **415**
Astroviridae (fam.), **225**, 234, 237, 505
Astroviroza, 506
  canină, **230**
  rațelor, 225 , **232**
Astrovirus (gen), 225
Astrovirus, 62, 226, 230, 328
  aviar, **231**, 234

bovin, **227**
nefritei aviare, 231, **237**
ovin, **228**, 229
pisicii, **230**
porcin, **229**
puilor de curcă, 234, 235
raţelor, 231, **232**, 233
uman, 238, 239
Atadenovirus (gen), 1, 2, 9, 12, **19**, 26
Ataxia felină, **141**
Ateline herpesvirus 1, 63, 64
Aujeszky's Diseases, **83**
Australian bat lyssavirus, **626**
Aviadenovirus (gen), 1, 2, **13**, 14
Avian
associated virus, 129
Anemia Virus Infection, **50**
Eencephalomyelitis, **499**
encephalomyelitis – like virus, 475
erythroblastosis virus, 544
Infectious Bronchitis, **330**
Infectious Laryngotracheitis, **93**
infectious bronchitis virus, 306
Influenza, **406**
myeloblastosis virus, 545
nephritis virus, 475
papillomavirus, 118
paramyxovirus, 415
Pneumoencephalitis, **415**
pneumovirus infection, **463**
rinotracheitis, **463**
sarcoma virus, 545
Viral Artritis, **510**
Aviapolyomavirus (subgen), 177
Aviäre Encephalomyelitis, **499**
Avibirnavirus (gen), **261**
Avihepadnavirus (gen), 60, **61**, 233, 505
Avipoxvirus (gen), 184, 185, **196**
Avortul
cu virus al iepelor, 63
enzootic ecvin, 75
epidemic porcin cu sindrom respirator, **246**
epidemic tardiv la scroafe, **246**
salmonelic, 78, 244
Avulavirus (gen), 414**,** 415, **417**

B

B19 virus, 129
Baculovirus, 176, 379, 441
Boala de Kisenyi, **282**
Barking pig sindrom, **470**
Bat paramyxovirus, 469
Beak and Feather Disease, **49**
Benign Enzootic Paresis, **502**
Berne virus, 307
Betaherpesvirinae (subfam.), 63, 64, 97
Betaretrovirus (gen), 537, 576, 582
Betaretrovirusuri, **576**
Birnaviridae (fam.), **261**
Blankammkrankheit, **328**
Blauzungenkrankheit, **518**
Blue Wing Disease, **50**
Bluecomb, **328**
Bluetongue, **518**
Boala
Akabane, 278, **279**, 527
albastră a porcului, **246**
aleutină, 129, **160**, 161, 165, 167 - 169
Allerton, 66
border, 367, 376, **385**
botului roşu, 70
Carré, 6, 168, 171, 414, **453**, 457, 466
călcâiului tare, 455
Chuzan, 526
ciocului şi penelor, **49**
crestei albastre, 307, **328**
Creutzfeldt-Jacob, 662
cronică cahectizantă a cervideelor, 661
de Angara, **16**
de Borna la cabaline, **273**
de Borna la ovine, **276**
de frontieră, 339, 385
Gerstmann-Sträussler-Scheinker, 662
de Gumboro, 16, 25, 261
de Nairobi, 278, 279, **282**, 453
de New England, **499**
de Newcastle, 15, 19, 25, 52, 96, 200, 201, 262, 268, 335, 336, 346, 409, 410, 414, **415,** 422, 423, 425, 464
de Talfan, **502**, 503

Boala
de Teschen, 45, 88, 323, 373, 380, **502,** 503, 504
deplasării, **578**
Derzsy, 93, 129, **154**
edemelor, 88

Getah, 650, **657**
Glasser, 58
hemoragică a iepurilor, **291**
hemoragică epidemică a căprioarei, 521, 522, **525**
Hendra, 467, **468**
Ibaraki, **525**
limbii albastre, 192, **518**, 523, 524, 649
Kuru, 662
lui Aujeszky, 45, 56, 64, 67, 74, **83**, 145, 153, 168, 317, 323, 373, 380, 404, 456, 498, 672
lui Montgomery, **35**
Marek, 53, 64, **106**, 110, 111, 116, 262, 268, 424, 499, 570, 572, 575
mielului păros şi tremurător, **385**
misterioasă a porcului, **246**
mucoaselor de Iawa şi Virginia, **355**
mucoaselor, 102, **355**, 360, 361
necunoscută a porcului, **246**
Nipah, 467
ochilor albaştri, **458**
pruriginoasă, **669**
splinei marmorate a fazanilor, 2, **31,** 32
tremurătoare a olilor, **669**
urechilor albastre, **246**
veziculoasă a porcului, 298, 485, **491**, 493, 495, 496, 646
vizitatorilor, 313
Wesselsbron, 338, **344**, 345
Bolile prionice, **661**
Bolile veziculoase ale porcului, 195
Border Disease, **385**
Bordetella spp., 254
avium, 464
bronchiseptica, 7, 8, 81, 465
Borna Disease, **273**
Bornasche Krankheiti, **273**
Bornaviridae (fam.), **273**, 274
Bornavirus (gen), **273**, 274
Bösartiges, Katarrhalfiever des Rindes, **98**
Botulism, 114, 276, 647

Bovine
adeno-associated virus, 129
adenovirus, 2, 9, **25**
calicivirus, 291
coronavirus, 307
enterovirus, 475
Ephemeral Fever, **647**
herpesvirus 63, 64, ***65***, ***73***, ***103***
herpesvirus encephalitis, **73**
Leukemia, **596**
papillomavirus, 118, 119
papular stomatitis virus, 184, **210**
Papular Stomatitis, **210**
parainfluenza virus 3, 415, **434**
Parainfluenza Virus Disease, **433**
parvovirus, 129
respiratory syncytial virus, 415
Respiratory Syncytial Virus Pneumonia, **459**
rhinovirus, 475
Spongiform Encephalopathy, **674**
Ulcerative Mammillitis, **65**
Viral Diarrhea – Mucosal Disease, **355**
Bradsot, 276
Breda virus, 307
Bronchitis Infectiosa Avium, **330**
Bronhopneumonia cu virus sincițial, 439, 441
Bronşita infecțioasă aviară, 25, 94, 95, 262, 268, 306, **330,** 335, 336, 420, 424, 429
Bronşita prepeliței, 2, 5, **13,** 15
Bryan highiter virus, 545
Bubalin herpesvirus, 63
Budgerigar Fledglind Disease**, 177**
Buffalo herpesvirus, 104
Buffalopox virus, 184
Buffalopox, **188**
Bunyaviridae (fam.), 224, **278**, 279, 281, 282, 283, 284, 287, 289
Bursita infecțioasă aviară, 52, 53, 54, **261,** 267, 269, 270, 271
Bursitis Infectiosa Gallinae, **261**
BVD, 67
BVD-MD, 450

C

Caliciviridae (fam.), 60, **291,** 291, 296
Caliciviroza felină, **299,** 302
Calicivirus, 147, 226, 231, 238
felin, 81, 83
California Encephalitis, **281**
Camelpox virus, 184, **191**
Camelpox, **191**
Campylobacter spp., 236, 239

Canarypox virus, 184
Canid herpesvirus, 64, **79**, 80
Canine
adeno-associated virus, 129
adenovirus, 2, **3**
coronavirus, 306
distemper virus, 415
Distemper, **453**
Herpesvirosis, **79**
minute virus, 129
oral papillomavirus, 118, **126**
Parvovirus Disease, **132**
parvovirus, 129, 130
Caprine adenovirus, 2, **12**
herpesvirus, 63, **104**
Capripoxvirus (gen), 184, 185, 191, **193**, 207
Carcinomul mamar al şoarecilor, **576**, 578
Cardiovirus (gen), 474, 497
Cardiovirus, 497
„Caş la gură”**, 201**
Cat Distemper, **141**
Catarul contagios al căilor respiratorii ale calului, **396**
Catpox, **190**
Cattle Plague**, 446**
CAV, **3** - 8
Cercopithecine herpesvirus, 63, 64
Cervid herpesvirus, 2, 63
Cervine herpesvirus, **104**
Cetacean
calicivirus, 291
morbillivirus, 415, 467
Chancre du mouton, **201**
Chicken Infectious Anemia, **50**
Chicken Plaque, **406**
Chiken parvovirus, 129
Chlamidioza viţeilor, 440
Chlamydia psittaci, 81
Chlamydia spp., 436
Chordopoxvirinae (subfam.), **183**, 186, 210, 213
Circoviridae (fam.), **49,** 54
Circoviroza porcină, **54**, 55, 56, 57, 58
Circovirus (gen), **49**, 54
Citomegalovirusul porcin, **97**
Citrobacter spp., 165
Ciuma aviară, **406**
Ciuma porcilor, **362**
Classical Swine Fever, **362**
Hog Cholera, **362**
Colitivirus (gen), 508, 509, **533**, 534
Colobus monkey papillomavirus, 118
Common chimpanzee papillomavirus, 118
Complexele leucemice, 262
Complexul bolii mucoaselor, **355**
Complexul bolilor respiratorii ale bovinelor, 433
Complexul leucemiei feline, **586**
Complexul leucozelor aviare, 106
Complexul leucoze-sarcom, 262
*Contagious ecthymavirus, **202***
Contagious Ecthyma, **201**
Contagious Pustular Dermatitis, **201**
Coriomeningita limfocitară, 220, **221**
Coriza conatgioasă a pisicii, 299
Coriza curcilor, **463**
Coriza infecţioasă, 96, 198, 335
Coronaviral Enteritis of Turkeys, **328**
Coronaviridae (fam.), **306,** 308, 318, 323, 324, 328, 331
Coronaviroza enterică felină, **323**, 324
Coronaviroza respiratorie porcină, 306, 316
Coronavirus (gen), **306,** 308, 316, 318, 321, 323, 328, 331
Coronavirus, 138, 147, 227, 236, 247, 531
bovin, 307, 321, 329
canin, 306, 317, 323, 324, 327
curcilor, 307, 321, **328**
enteric felin, **323**, 324
felin, 327
porcin, 249
respirator porcin, 306, 311, 404
şobolanilor, 307, 321
uman, 307, 321, 323, 324, 327
Coronavirusuri-like, 324
Coryza Gangrenosa, **98**
Cottontail rabbit papillomavirus, 118, 119, **12**4
Cowpox virus, 184
Cowpox, 186, **188**
Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, **283**
Cytomegalovirus (gen), 64

D

Deer
adenovirus, 2, **29**
papillomavirus, 118
Deltaretrovirus (gen), 537, **596**
Deltavirus (gen), 61
Dengue, **353**
Densovirinae (subfam.), 129
Dependovirus (gen), 155

Dermatita
nodulară virală, 67, **207**, 209
pustuloasă contagioasă, 184
stafilococică, 204
papuloasă (molluscum contagiosum), 184
Dermatitis Nodularis, **207**
Dermatose nodulaire contagieuse, **207**
Dermatose Nodulaire des Bovides, **207**
Dermatoza (dermatita) nodulară virală a bovinelor, 184, 185
Dermatoza nodulară contagioasă, **207**
Derzsy's disease, **154**
Derzsysche Krankheit der Gans, **154**
Diareea
cenuşie, 172
cu rotavirus, 509
cu virus de Indiana, **355**
epidemică a porcului, 306, 307, 311, **318**
galbenă a puilor de nurcă, 172
virală bovină – boala mucoaselor, 71, 339, **355**, 439, 441
virală de New York, **355**
Difteria viţeilor, 71, 463
Difterovariola aviară, 184, **196**, 420
Distemperoid-virus, 454
Drehkrankheit des Schafes, **339**
Duck adenovirus A
(Egg drop syndrome virus), 2, 20
adenovirus, 2, **18**
astrovirus, 505
hepatitis viruses, 61, 475, **505**
Hepatitis, **505**
Plaque, **91**
Viral Enteritis, **91**
Duvenhage virus, **626**

E

E. coli, 155, 165, 236, 239, 262, 269, 332, 372, 436, 464, 530
Eastern Equine Encephalitis, **651**
Echinococoză, 449
Ectima contagioasă, 184, 185, 192, **201**, 452, 453, 523
Ectromelia virus, 184
Ectromelie, 184
Ectyma Contagiosa Ovium et Caprarum, **201**
Ecvine rhinitis A virus, 475
Ecvine rhinitis B virus, 475
EDS-76, **19**, 20
Egg drop syndrom virus, **20**
Egg Drop Syndrome-76, **19**
Egg Soft Syndrome, **19**
Ehrlichioza ecvină, 609
EHV, **75**, 78
Einschlußkörper–Hepatitis des Huhnes, **16**
Encefalita
câinilor bătrâni, 456
de California, 278, **281**
de căpuşe, 339
de primăvară-vară, **350**
de Saint-Louis, 339, **347**, 348
ecvină de est, 650, **651**
ecvină de vest, 348, 650, **653**
ecvină de Venezuela, 650, **655**
herpetică bovină, **73**
japoneză, 338, **342**, 343, 344, 347
scoţiană a oilor, **339**
Văii Murray, 347, 348, **353**
virală bovină, 63
Encefalita
virotică West Nile, 339, 347, **348**
vulpilor, **3**
Encefalomielita
aviară, 424
cu virus hemaglutinant, 306, 312
enzootică a calului, **273**
infecţioasă a ovinelor, **339**
infecţioasă americană, 276
infecţioasă aviară, 114, 475, **499**, 501
infecţioasă ovină, 338
porcină cu enterovirus, **502**
porcină cu virus hemaglutinant, **321**
simplă ecvină, **273**
Encefalomiocardita porcului, 498
Encefalopatia
spongiformă a felinelor, 662
transmisibilă a nurcilor, 662
spongiformă a ungulatelor, 662
spongiformă bovină, 74, 662, **674**
Encefalopatiile spongiforme transmisibile, **651**
Encefaloza ecvină, **517**
Encephalomyelite Aviaire, **499**
Encephalomyelitis du Cheval, **273**
Encephalomyelitis Enzootica Vulpis, **3**
Encephalomyelitis Enzootica (cabaline), **273**
Encephalomyelitis Enzootica (suine), **502**
Encephalomyocarditis Virus Infections, **497**
Encephalomyocarditis virus, 475, **497**
Entenpest, **91**

Enterita
cu coronavirus a curcilor, **328**
cu coronavirus, 306
cu herpesvirus, 157
hemoragică virală a curcilor, 2, **29**
infecţioasă a nurcii, **169**
câinilor, **230**
mieilor, **228**
necrotică, 93
nurcilor, **230**
pisicilor, **230**
puilor de curcă, cu/şi sindromul mortalităţii, **233**
purceilor, **229**
sau miocardita infecţioasă a gâştelor, **154**
transmisibilă a curcilor, 307, **328**
virală a nurcilor, 129, **169**
virală a raţelor, **91**
Enterita viţeilor,**227**
cu coronavirus,228, 307
Enterovirus (gen), 474, 491, 499, 502
Enterovirusuri, 147, 226, 328, 460, 482, 491, 502
porcin, 494
Entomobirnavirus (gen), **261**
Entomopoxvirinae (subfam.), **183**
Enzephalomyocarditis Virus Infektionen, **497**
Enzootic Bovine Leukosis, **596**
Enzootiche Rinderleukose, **596**
Ephemerovirus (gen), 624, 647
Epidemic tremor, **499**
Epizootic Cellulitis – Pinkeye, **242**
Epsilonretrovirus (gen), 537, **604**
Epstein-Barr, 64
Equid herpesvirus, 5, 7, 63, 64
Equine
adeno-associated virus, 129
adenovirus, 2, **10**
arteritis virus, 246
Coital Exanthema, **89**
herpesvirus, **90**
Infectious Anemia, **605**
Influenza, **396**
morbillivirus, 468
Parainfluenza Virus Disease, **444**
Rhinitis A virus, **507**
Rhinitis B virus, **507**
Viral Arteritis, **242**
Viral Rhinopneumonitis/Equine Viral Abortion, **74**
Erbovirus (gen), 474
Eritroblastoză, **558,** 562, 567, 570
Erkrankung des Kalbes, **25**
ESS, **19**
Europäiche oder Klassische Geflügelpest, **406**
European bat lyssavirus, **626**
European brown hare syndrom virus, 291
European elk papillomavirus, 118, 127
Exantemul coital ecvin, **89**
coital veziculos, 67
veziculos al porcului, **296**, 491, 493, 495, 646

F

Farcinul bovin, 209
Febra aftoasă, 66, 102, 189, 204, 206, 211, 298, 360, 450, 453, **475**, 476, 478, 479, 480, 481, 483, 485, 487, 488, 489, 491, 493, 495, 523, 646
Febra catarală a oilor, 67
catarală epidemică, **518**
catarală malignă africană, 67
catarală malignă, 64, 71, **98,** 99, 211, 360, 439, 450, 453
de căpuşă, **534**
de transport, 433
de trei zile, 624, **647**
de Sindbis, 650, **658**
efemeră bovină, **647**
galbenă, **354**, 355
hemoragică argentiniană, 220, 222, 223
boliviană, 220, 222, 223
braziliană, 220, 222, 223
cu sindrom renal, 279, **287**
de Ampari, 223
de Crimeea-Congo, 278, 279, **283**
Dengue, 339, **353**, 354
Flexal, 223
Latino, 223
Paraná, 223
Pinchinde, 223
Tamiami, 223
venezueliană, 220, 222, 223
Lassa, 220, **222**, 224
tifoidă a calului, **242**
Văii Rift, 278, 279, 283, **284**, 345
Febrele hemoragice din „complexul Tacaribe”, 220, 223
Febrele hemoragice, **222**
Febris Catarrhalis Infectiosa Canum, **453**

Felid herpesvirus, 64
Feline Calicivirus Infection, **299**
calicivirus, 291, **299**
herpesvirus, **81**
Infectious Peritonitis, **323**
infectious peritontis virus, 306, **323**
infectious rhinotracheitis, **81**
panleucopenia virus, 129
Panleucopenia, **141**
papillomavirus, 118
Feline parvovirus, 129, **141**
Felinepox, **190**
Fuzzy Lamb Disease, **385**
Fibroamele, **564**
Fibromatose des Kaninchens, **216**
Fibromatosisi Infectiosum Cuniculi, **216**
Fibromatoza iepurelui de câmp european, 216, **217**
iepurilor de casă, **216**
Fibromatozele iepurilor, **216**
Fibromul lui Shope, 184, 185, 214, 215, **216**
Fibropapilomul interdigital, **123**
Fibro-sarcoame, 564
Fièvre Aphteuse, **475**
Fièvre Catarrhale Maligne, 98
Fiévre Catarrhale, **518**
Filoviridae (fam.), 224
Fish adenovirus, 2
Flaviviridae (fam.), 60, 224, **338,** 340, 342, 344, 346, 347, 348, 350, 353, 354, 355, 362, 363, 385, 387, 650
Flavivirus (gen), **338**, 340, 342, 344, 346, 347, 348, 350, 353, 354
Flexal virus, 220
Foot and mouth disease virus, **475**
Foot and Mouth Disease, **475**, 480
Fotodermatoza, 523
Fowl adenovirus , 2, **13**, 16, 20
Pest, **406**
Plaque, **406**
Fowlpox virus, 184, 196
Fox Encefalitis, **3**
Frog adenovirus, 2
Fuchsenzephalitis, **3**
Furinami sarcoma virus, 545

G

Gallid herpesvirus, 64, **94,** 107, 114
Gammaherpesvirinae (subfam.), 63**, 64**, **99**
Gammaherpesvirus, *105*
Gammaretrovirus (gen), 537, 587
Gangrenous Coryza, **98**
Gastroenterita cataralã epizootică a nurcilor, 172
Gastroenterita erozivă, **355**
Gastroenterita Infectiosa Suum, **307**
Gastroenterita infecțioasă, **141**
Gastroenterita transmisibilă a porcului, 229, 306, **307,** 323, 380, 531
Gastroentérite Transmissible du Porc, **307**
Geflügelpest, **406**
Goatpox virus, 184, 191, **193**
Goose adenovirus, 2, **18**
Goose haemorrhagic polyomavirus, 179
Goose parvovirus, 129
Goose Viral Hepatitis, **154**
Granuloblastoză, **559**
Gripa aviară, 201, 408, 410
calului, **396**
spaniolă, 401
taurinelor, 435
umană, 401
Grippe Equine, **396**
Ground squirrel hepatitis B virus, 60
Grupul leucoze-sarcom aviare, **539**
Guanarito virus, 220, 223
Guinea pig adenovirus, 2, **13**
Gumboro Disease, **261**
Gumboro Krankheit, **261**
Gyrovirus (gen), **49**

H

Hairy Shaker Lamb Disease,**385**
Hämorrhagische Enteritis, **328**
Hamster papovavirus, 118
Hantavirus (gen), **287**, 289
Hantavirus Pulmonary Syndrome, **289**
Hard pad disease, 455
Hare fibroma virus, 184, 216, **217**
Hare fibromatosis, 216, **217**
Hautknotenkrankheit, **207**
Hemangiomatoză, 564
Hemorragic Aplastic Anemia Syndrom, **50**
Hemorragic Fever with Renal Syndrome, **287**
Hemorrhagic Enteritis der Truthähne, **29**
Hemorrhagic Enteritis of Turkeys, **29**
Hendra virus, 415
Henipavirus (gen), **414**, 415, 468, 470
Hepacivirus (gen), 338, 339, **387**

Hepadnaviridae (fam.), **60**, 505
Hepadnavirus, **60**, 233
Hepatita C, **387**
contagioasă, 475
cu corpi incluzionali, 2, **16**, 17, 19
enzootică, 284
infecţioasă canină, 1, 2, **3**, 5, 6
infecţioasă, 140, 456, 457, 466
necrotică infecţioasă, 292
virală a bobocilor de raţă, 180, **505**
virală a curcilor, **507**
virală a gâştelor, **154**
virală a marmotelor, **61**
virotică a raţelor cu picornavirusuri, 233
virotică a bobocilor de raţă cu astrovirus, 225, **232**
Hepatitis A virus, 475
Hepatitis B virus, 60
Hepatitis E-like viruses (gen), 304
Hepatitis Infectiosa Canum, **3**
Hepatovirus (gen), 474
Heron hepatitis B virus, 61
Herpesviridae (fam.), **63**, 65, 67, 73, 75, 79, 81, 84, 90, 91, 94, 97, 99, 107, 571
Herpesviroza canină, **79**
Herpesvirus, 63, 81, 243
canin, 7
ecvin, 4, **75**, 400
pestei raţelor, 62
Hidranencefalia enzootică bovină, **279**
Hidropericardita rickettsiană, 453, 649
Hidropericardita rumegătoarelor, 283
Hiperplazia epidermică, **604**
Hipodermoza, 209
Hipomielinogeneza congenitală a mieilor, **385**
HIV, 163
Holera porcului, **362**
Horsepox, **189**
Human adenovirus, 2,9
coronavirus, 307
Human
enterovirus, 475
herpesvirus, 2, 7, 8, 63, 64
papillomavirus, 118
parainfluenzavirus, 415, **445,** 467
parechovirus, 475
respiratory sincitial virus, 415
rhinovirus, 475
torovirus, 307
Hydropericardium Syndrome, **16**

I

Ictalurid Herpes –like viruses (gen), 64, **105**
Imunodeficienţa felină, **617**
Imunodeficienţa bovină, **619**
Imunodeficienţa simiană, **619**
Imunosupresia gravă (SIDA felin), **587**
Inclusion Body Hepatitis, **16**
Infectious Myxoma of Rabbits, **212**
Infectiöse Anämie der Einhufler, **605**
Infectiöse Laryngotracheitis des Huhnes, **93**
Infectious Avian Nephrosis, **261**
Infectious bovine rhinotracheitis – infectious pustular vulvovaginitis – IBR-IPV, **67**, 69, 71, 72
Infectious Bursal Disease, **261**
Infectious Canine Hepatitis, **3**
Infectious Cellulitis Pinkeye, **242**
Infectious laryngotracheitis-like viruses (gen), 64, 91, 94
Infecţia cu calicivirusuri la
animalele poichiloterme, **303**
bovine, **303**
canide, **303**
mamiferele marine, **303**
om, **303**
păsări, **303**
suine, **303**
Infecţia cu paramyxovirus la porc, **458**
Infecţia cu virusul encefalomiocarditei la porcine, **497**
Infecţia polyomavirală a bovinelor, **177**
Infecţia polyomavirală a
păsărilor, **177**
psittacidelor, **177**
Infecţii cu astrovirus, 93
Infecţii cu polyomavirusuri la
maimuţe, 181
om, 181
rozătoare, 181
Infecţii cu virusurile picorna, 82
Infektiős Peritonitis der Katze, **323**
Infektiöse Arteritis des Pferdes, **242**
Infektiose Bronchitis des Huhnes, **330**
Infektiöse Bursitis des Huhnes, **261**
Influenţă, 15, 88, 244, **390**
aviară, 406, 411, 423
bobocilor de raţă şi gâscă, 180
ecvină, 78, **396**

porcului, **400**
Influenza Equi, **396**
Influenza Suis, **400**
Influenzaviridae (fam.), 401
Influenzavirus A (gen), **390**, 392, 401, 407
Influenzavirus B (gen), **390**
Influenzavirus C (gen), **390**
Insomnia fatală familială, 662
Ippy virus, 220
Iridoviridae (fam.), 35
Isavirus (gen), **390**

J

Jaagsiekte Sheep Retro-Virus, **579**
Jaagsiekte, **578**
Japoneze Encephalitis, **342**
Jigodie, 5, 88, **453**, 457
Junin virus, 220, 223

K

Kennel Cough, **7**
Kilham rat virus, 129
Knopvelsiekte, **207**
Koala retrovirus, 595
Kobuvirus (gen), 474

L

L'entérite Hémorragique du Dindon, **29**
La Bronchite de la Caille, **13**
La Maladie de la Rate Marbrée, **31**
La Maladie de Marek, **106**
Lactate dehydrogenase elevating virus, 246
Lagos bat virus, **626**
Lagovirus (gen), **291,** 292
Lapine parvovirus, 129, **159**
Laringotraheita infecțioasă aviară, 64, **93**, 198, 335, 424
Laryngotacheite Infectiouse, **93**
Lassa virus, 220, **222,** 223
Latino virus, 220
Le Syndrom Dysgenesique et Respiratoire Porcin, **245**
Le Syndrome de la Chute de Ponte, **19**
Legioneloza, 440
L'encephalite du Renard, **3**
Lentivirinae (subfam.), 605
Lentivirus (gen), 537, 605
Leporipoxviroze, 217
Leporipoxvirus (gen), **213**, 216, 217
Leucemia
celulară T/limfom, 587, 602
felină, 81, **586**
gibonului, **593**
mieloidă, 587
murină, **584**
T a adultului, **601**
Leucose Bovine Enzootique, **596**
Leucoza cutanată, **596**
juvenilă, **596**
enzootică bovină, **596**
limfoidă, 114, **557,** 561, 570
mieloidă, **559**
timică, **596**
Leucozele aviare, **539**, 571, 574, 575
L'hépatite à Corps d'inclusion, **16**
L'hépatite Contagieuse Canine, **3**
Limfadenita cazeoasă, 581
Limfadenom, **557**
Limfom malign, **591**
Limfomatoza viscerală, **557**
Limfosarcomatoza, **591**
Ljungan virus, 475
Louping ill, 338, **339**
Lumpy skin disease virus, 184
Lumpy Skin Disease, **207**
Lymphocryptovirus (gen)**,** 64, 106
Lymphocytic choriomeningitis virus, 220, **221**, 223
Lymphocytic choriomeningitis, **221**
Lympholeukosis virus, 544
Lyssa, **625**
Lyssavirus (gen), 624, 626, 627

M

Macaca fascicularis papillomavirus, 118
Machupo virus, 220, 223
Mad-itch, **83**
Maedi-visna, 163, 444, 580, **610**
Maladie
de Carré**, 453**
de Newcastle, **415**
de Rubarth, **3**
de Teschen, **502**
nodulaire cutanee des bovides, **207**
Vesiculeuse de Porc, **491**
vésiculeuse du porc, **296**
Malignant Catarrhal Fever, **98**

Mamilita bovină ulcerativă, 189, 206
Marble Spleen Disease of Pheasants**, 31**
Marbus Vesicularis Suum, **491**
Marek's Disease, **106**
Marek's disease- like virus (gen), 64, **107**
Mareksche Krankhei, **106**
Marmormilzkrankheit des Fasans**, 31**
Mastadenovirus (gen), 1, 2, 3, 9, 12, 13, 25, 26
Maul-und Klouenseuche, **475**
Measles virus, 415, 467
Meleagrid herpesvirus, 64, 107
Melioidoza, 581
Meningita coriolimfocitară, 220
Meningite purulente bacteriene, 74
Meningoencefalita curcilor din Israel, 338, **346**, 347
Meningoencefalita de est, **651**
Meningoencefalita ecvină de vest, **653**
Metapneumovirus (gen), 415, **464**
Mice minute virus, 129
Mieloblastoza aleucemică, **559,** 563
Mielocitomatoză, **559,** 563, 571
Milker's Nodules, **205**
Mink enteritis virus, 129, **169**
Miopatia mioglobinurică, 276
Mixoma virus, 184, **212**, 217
Mixomatoză, 184, 185, **212**, 215, 216, 217
Mobala virus, 220, 223
Mokola virus, 626
Molluscipoxvirus, 184
Molluscum contagiosum virus, 184
Monkey B-lymphotropic papovavirus, 118
Monkey papillomavirus, 118
Monkeypox virus, 184
Mononegavirales (ord.), **274**
Mononucleoza infecţioasă, 106
Mopeia virus, 220, 223
Morbillivirus (gen), 414, 415, 447, 451, **454,** 467
Mouse polyomavirus, 176
Mucosal disease**, 355**
Mud fever, **328**
Multimammate rat papillomavirus, 118
Mumps virus, 415, 467
Murid herpesvirus, 64
Murine adenovirus, 2
Murine parainfluenza virus 1 (Sendai), 415, **466**
Murine pneumonia virus, 415, 467
Muromegalovirus (gen), 64
Muscovy duck parvovirus, 129
Myeloblastosis associated virus, 545
Myxomatose des Kaninchen, **212**
Myxomatosis Cuniculi, **212**
Myxome Infectieus de Sanarelli, **212**

N

Nairovirus (gen), **278**, **282**, 283, 284
Nebraska Calf Diarrhea virus, 527
Necroza infecţioasă hematopoietică, 624
Nefrita acută a puilor de găină, 225, **236**
Nefroblastomul, **560**, **565**
Nefroblastoză, 571
Nefroenterita hemoragică a gâştelor, 177, **179**
Nefroza infecţioasă aviară, **261**
Neurolymphomatosis gallinarum, **106**
Neuromyelitis Gallinarum, **106**
New England Disease, **499**
New World Arenaviruses, 221, 223
Newcastle disease virus (Avian paramyxovirus 1), 415, 431
Newcastle Disease, **415**
Nidovirales (ord.), 241
Nipah virus, 415
Nodulii mulgătorilor**, 205**, 206
Norovirus (gen), 291, 304
Norwalk virus, 291
Novirhabdovirus (gen), 624

O

Old World Arenaviruses, 221, 223
Old World harvest mouse papillomavirus, 118
Oliveros virus, 220
Oncornavirus (grup), 544
Orbivirus (gen), 508, **512,** 513, 518, 526
Oreon, 467
Orf virus, 184, **202**
Orf, **201**
Orthobunyavirus (gen), **278**, 279, 281
Orthohepadnavirus (gen), **60**
Orthomyxoviridae (fam.), **390**, 391, 407
Orthopoxvirus (gen), 184, 185, 191
Orthoreovirus (gen), 508, 509
Orthoreovirusuri aviare, 510, 511
Osteopetroză, **560,** 565, 571
Ovine Infectious Encephalomielitis, **339**
Ovine adeno-associated virus, 129
adenovirus, 2, 9, **12**
herpesvirus, 64, 99

papillomavirus, 118
Parainfluenza Virus Disease, **443**

P

Pancreatita necrotică infecțioasă, 261
Panleucopenia infecțioasă a felinelor, 129, 139, **141,** 147, 171
Panleucopenia nurcii, **169**
Panleucopenie der Katze, **141**
Papillomaviridae (fam.), **118**
Papillomavirus (gen), **118**
Papilomatoza, **118**
bovină, **120**
cabalinelor, **123**
canină, **126**
cutanată, 122, 123
genitală, **122**
iepurilor, **124**
orală, **125**
ugerului, **122**
Papilomavirusul Shope, 119
Papovavirus (fam.), 176, 328
Paragripă, **433**
Parainfluența, 357, 463, 466
bovinelor, **433**, 434, 435, 436, 437, 441
ecvină, **444,** 445
ovină, **443,** 444
umană, **445**, 467
Paralizia cozii la cal, 11
Paralizia găinilor, **106**
Paramixoviroza porumbeilor, 431
Paramixovirusuri, 414, 415, 444, 451, 458, 465 468
Paramyxoviridae (fam.), **414,** 417, 434, 445, 447, 451, 454, 458, 459, 464, 465, 470
Paramyxovirina (subfam.), **414**, 447, 451, 454, 458, 459
Paramyxovirus Infection in Pig, **458**
Parapareza tropicală spastică/mielopatia asociată HTLV, **601**
Paraná virus, 220
Parapoxvirus (gen), 184, 189, 202, 206, 210
Parapoxvirus of red deer, 184
Paravaccinia, **205**
Parechovirus (gen), 474
Pareza enzootică benignă, **502**
Parvoviridae (fam.), **129**, 161, 170
Parvovirinae (subfam.), 129
Parvoviroza
bobocilor de gâscă, 157, 159
bovină, **147**, 149
canină, 129, **132,** 134, 138, 139**,** 140
felină, 145, 302
gâștelor, **154**
iepurilor, **159**
la cai, **160**
la om, **160**
la vulpi, **160**
pisicilor, 82, **141**
porcină, **149**
rozătoarelor, **159**
Parvovirus (gen), 161, 170

Parvovirusul
bovin, **147**, 148
canin, 130, **133,** 140, 141, 142
felin, **141**
gâștelor, **155**
lapin, **159**
porcin, 55, **149**, 152, 254
rațelor moscate, 155
șobolanului, **159**
uman, **160**
Peritonita infecțioasă a felinelor, 306, **323,** 324, 326
Pesta
aviară clasică**, 406,** 409, 412, 424
bovină, 67, 71, 102, 211, 360, 414**, 446**, 448, 449, 450, 452, 453
ecvină africană, 514, 516, 517
ecvină, **512,** 513, 515, 517
europeană, **406**
porcină africană, **35**, 41, 44, 46, 373, 379, 504
porcină clasică, 44, 45, 88, 195, 229, 339, **362,** 368, 371, 373, 374, 375, 376, 381, 382, 383, 404, 504
rațelor, **91**, 180, 506
rumegătoarelor mici, **451**, 452
Peste Aviaire, **406**
Peste Bovine**, 446**
Peste du Canard, **91**
Peste du Porc**, 362**
Peste Equine, **512**
Peste Porcine Africaine, **35**
Peste Suine**, 362**
Peste-des-petits-ruminants virus, 415

Pestis Africana Suum, **35**
Pestis Bovine**, 446**
Pestis Equorum, **512**
Pestis Gallinarum **, 406**
Pestis Suum Clasica**, 362**
Pestivirus (gen), **338**, 339, **355,** 362, 363, 376, 378, 379, 385, 650
Pferdeinfluenza, **396**
Phlebovirus (gen), **278**, 285, 286
Phocid distemper virus, 454, 467
Phocid herpesvirus, 64 , **105**
Phocine distemper virus, 415
Phocoena spinipinnis papillomavirus, 118
PI-3, 71, 72
Pichinde virus, 220
Picornaviridae (fam.), 60, **474**, 486, 491, 497, 499, 502, 505, 507
Picornavirusuri, 62, 226, 237
Pig Inclusion Body Rhinitis/Porcine Cytomegalovirus Infection – PCMVI, **97**
Pigeon adenovirus, 2, **18**
Pigeonpox virus, 184
Pirital virus, 220
Plasmocitoza nurcilor, 129, **160**
Plasmocytose, **160**
Pleuropneumonia contagioasă a calului, 78, **396**, 398
Pleuropneumonie contagioasă (rumegătoare mici), 453
Pneumoenterita cu adenovirus bovin, **25**
Pneumoenterita cu adenovirus, 2, 439
Pneumoenterita cu reovirusuri, 439
Pneumoenterita viţelului, **9**
Pneumoenteritis, **25**
Pneumomia enzootică, 194
Pneumonia cu virusul sincițial respirator bovin, **459**, 461
Pneumonia enzootică a porcului, 404
Pneumonia enzootică (ovine), 581
Pneumonia murină, **466**
Pneumonia virală a viţeilor, 71
Pneumovirinae (subfam.), **464**
Pneumovirus (gen), 415, **459**, 467
Pneumovirusul sincițial bovin, **459**, 460, 461, 462, 463
Polineurită, **106**
Polioencefalomalacie, 74
Polioencefalomielita porcină, **502**, 503
Poliovirus (uman), 475
Poliserozita felină cu coronavirus, 325
Polyomaviridae (fam.), **176**
Polyomavirus (gen), **176,** 181
Polyomavirus, 177, 181
  aviar, **177,** 179
  bovin**, 177**
  psittacidelor, 177
  şoarecilor, 179
Pongine herpesvirus, 64
Porcine adenovirus, 2,**11**
  *circovirus***, 54**
  enterovirus , 475
  epidemic diarrhea virus, 311, 306
  Epidemic Diarrhea, **318**
  Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus Disease, **321**
  hemagglutinating encephalomyelitis virus, 306, **321**
  herpesvirus 2, **97**
  parvovirus, 129
  Polioencephalomyelitis, **502**
  Reproductive and Respiratory Syndrom-PRRS, 58, 153, **245**, 256, 258, 317, 404
  Respiratory and Encephalitis Syndrom, **469**
  Respiratory Coronavirosis, **316**
  respiratory virus, 306
  rubulavirus, 415
  teschovirus, 475
  torovirus, 307
  transmissible gastroenteritis virus, 306
Postweaning multisystemic wasting syndrom, **54**
Poult Enteritis-Mortality Syndrom, „Spiking Mortality" of Turkeys, **233**
Poxviridae (fam.), **183,** 185, 191, 202, 206, 207, 210, 213
Poxvirusuri, 183, 213, 216
Prague virus, 545
Proteina prionică, **661**
Proteinaceus infectious particles, **661**
Primate calicivirus, 291
Prurigo lombar, **669**
Pseudocowpox virus, 184
Pseudocowpox, **205**
Pseudofebra aftoasă, **644**
Pseudolumpy Skin Disease, **65,** 66
Pseudopesta aviară, 114, 499
Pseudorabie, **83**, 504
Pseudorabies, **83**
Pseudorage, **83**
Pseudourticarie, **207**

Pseudovariola taurinelor, 66, 184, 185, 188, 189**,** 205**, 206**
Psittacinepox virus, 184
Pygmy chimpanzee papillomavirus, 118, 127

Q

Quail Bronchitis, **13**
Quailpox virus, 184

R

Rabbit fibroma virus, 184, **216**, 217
Rabbit fibromatosis, **216**
Rabbit haemorrhagic disease virus, 291, **292**
Rabbit Haemorrhagic Disease, **291**
Rabbit oral papillomavirus, 118
Rabbitpox virus, 184
Rabie, 147, 504, **625**, 672
Rabies, **625**
Rabies virus, **626**
Raccoonpox virus, 184
Racoon parvovirus, 129
Rage, **625**
Rat coronavirus, 307
Regional Poultry Laboratory virus, 545
Reindeer papillomavirus, 118
Reoviridae (fam.), **508**, 513, 518, 526, 527
Reovirus,7, 54, 328,400, 444
Reptile calicivirus, 291
Respirovirus (gen), **414**, 415, 434, **466**, 467
Retroviridae (fam.), **537,** 544, 571, 576, 587, 605
Reticuloendotelioza aviară, **594**
Retrovirus aviar nedefectiv, 557
Retrovirusul de tip C al cobaiului, 594
Retrovirusul de tip C al viperei, 594
Retrovirusurile porcine endogene de tip C, **594**
Retrovirusurile simiene, 582
Rhabdoviridae (fam.), **624**, 626, 644, 647
Rhadinovirus (gen), 64, **99**
Rhesus monkey papillomavirus, 118, 127
Rhinovirus (gen), 474
Rhinovirusul ecvin, **507**
Ribovira (subîncreng.), 544
Rida, **669**
RIF-1, 546
Rift Valley Fever, **284**
Rinderpest virus, 415
Rinderpest**, 446**
Rinita cu incluzii a purceilor/Infecția cu citomegalovirus porcin, **97,** 404
Rinita ecvină, 475, **507**
Rinita virală a vițeilor, 439
Rinite alergice, 463
Rinopneumonia ecvină, 63, 244, **396**, 398, 445
Rinopneumonia infecțioasă ecvină/avortul cu virus al iepelor, **74,** 76, 77, 78
Rinopneumonie bovină**, 433**
Rinotraheita curcilor, **463**, 464
Rinotraheita infecțioasă a felinelor, 64, **81**
Rinotraheita infecțioasă bovină - vulvovaginita pustuloasă, **67**
Rinotraheita infecțioasă bovină (IBR), 28, 63, 65, 70, 74, 102, 211, 357, 360, 439, 441, 450, 463
Rinotraheita infecțioasă a felinelor, 302
Roseolovirus (gen), 64, 97
Ross' goose hepatitis B virus, 61
Rotavirus (gen), 508, 527, 529
Rotavirusuri, 138, 228, 231, 236, 239
Rubivirus (gen), **650,** 659
Rous Associated virus, 545, 548
Rous sarcoma virus, 545
RT parvovirus, 129
Rubarth's Disease, **3**
Rubartsche Krankheit, **3**
Rubeolă, 650, **659**
Rubulavirus (gen), 414, 415, 445, **458**
Rubulavirusul porcin, **458**
Rujeolă, 467

S

Sabia virus, 220, 223
Saimiriine herpesvirus 2, 64
Saint Louis Encephalitis, **347**
San Miguel sea lion virus, 291
Sapovirus (gen), 291, 304
Sapporo virus, 291, 304
Sarcoidoză, **123**
Sarcomatozele, **560,** 564
Sarcomul dermic Walleye, **604**
Sarcomul felinelor, **591**
Sarcomul Rous, 560
Schmith-Ruppin virus, 545
Schweineinfluenza, **400**
Schweinepest, **362**
Scrapie, **669**
Septicemia hemoragică, 292

Serogrupul viral Simbu, **279**, 280
Sheeppox virus, 184, **191**
Sheeppox, **191**
Shope Fibroma, **216**
Siadenovirus (gen), 1, 2, **29**
Simian adenovirus, 2
Simian hemorragic fever, 246
Simian parainfluenza virus, 415
Simian virus 10, 415
Simplexvirus (gen), 63, 65
Sindromul
de reproducţie şi respirator porcin, **246**
ascitic-hepato-nefrotic al gâştelor, **154**
capului edemaţiat al puilor de găină, **463**,
caşectizant al purceilor înţărcaţi, **54**, 55, 56
de artrită şi tenosinovită adenovirală, **18**
de depresie a creşterii şi slabă conversie a furajului, **18**
de dermatită-nefrită a porcilor, 56, 57
de hidropericard (boala de Angara), 2, **16**, 17
de infertilitate şi respirator la suine, **246**
de şoc hemoragic Dengue, **353**, 354
enteritei şi mortalităţii puilor de curcă, 328
hemoragic al iepurilor, 292
hepato-encefalic, 276
iepurelui european de câmp, 292, **302**
multisitemic de slăbire al purceilor înţărcaţi, 152
oului moale, **19**
porcului lătrător, **470**
pulmonar cu Hantavirus, 279, **289**
respirator şi encefalitic al porcului, **469**
scăderii ouatului, 1, 2**, 19**, 22, 24, 335
SMEDI, 129, 151, 153
tremurului congenital al purceilor nou-născuţi, **54**, 56
tulburărilor respiratorii şi de reproducţie al porcinelor, 241, **245**
viţelului slăbit, **27**
Small Ruminantia Pest, **451**
Smallpox virus, 184
Smallpox, 186
Snake adenovirus, 2
Sparrowpox virus, 184
Spirochetoza aviară, 424
Spumavirine, **621**
Spumavirus (gen), 537
Spumavirus
ecvin, **623**
simian, **622**
sinciţial bovin, **621**
sinciţial felin, **622**
uman, **621**
Squirrel fibroma virus, 184
Stanpe des Hunde, **453**
Starlingpox virus, 184
Stephanofilarioză, 67
Stomatita
erozivă din România, 211
papuloasă a bovinelor, 184, 185, **210**
papuloasă şi ulceroasă, 450
pseudoaftoasă, 211
ulceroasă, 211
veziculoasă, 189, 206, 211, 298, 450, 491, 493, 624, **644**
Stomatite Vésiculeuse, **644**
Stomatitis Vesicularis, **644**
Suid herpesvirus, 64
Suispoxvirus (gen), 184, 185, **194**
Swine Influenza, **400**
Swine poxvirus, **194**
Swine Vesicular Disease, 296, **491**, 494
Swinepox virus, 184
Swine pox, **194**
Swollen head syndrome of chicken, **463**
Syndrome de la toux rauque du porc, **470**

T

Tacaribe virus, 220, 223
Tamiami virus, 220
Taterapox virus, 184
Telita nodulară tuberculoidă, 67
Telita ulcerativă herpetică bovină, 63, **65**, 67
Telita ulcerativă herpetică cu virus herpetic de tip 2 (Allerton), 209
Tenosinovita aviară, 510, 512
Teschen Disease, **502**
Teschener Schweinelähmung, **502**
Teschovirus (gen), 474
Tetanos, 276
The blue eyes disease, **458**
Theilovirus, 475
Thogotovirus (gen), **390**
Togaviridae (fam.), 246, **650**, 653-657
Tollwut, **625**
Torovirus (gen), **306**, 307
Toux de Chenil, **7**
TPMV- like viruses (gen), **414**

Traberkrankheit, **669**
Traheobronşita virală a câinilor, **7**, 8
Trambling-ill, **339**
Transmissible Enteritis, **328**

Transmissible Gastroenteritis des Schweinees, **307**
Transmissible Gastroenteritis, **307**
Tremblante, **669**
Tremblante du Mouton, **339**
Trichosurus vulpecula papillomavirus, 118
Trombocitopenia idiopatică, 609
Tumor virus X, 129
Turbarea, 74, 88, 276, 373, 456, 457, 466, 624, **625**
  la
    pisică, **637**
    solipede, **637**
    bovine, **638**
    ovine şi caprine, **639**
    suine, **639**
    animalele pentru blană, **640**
    carnasierele sălbatice, **640**
    alte specii de animale, **642**
    păsări, **643**
Turkey adenovirus A (Adenovirusul 1 al fazanilor), 2, **31**
Turkey adenovirus A (Adenovirusul enteritei hemoragice a curcilor), 2, **29**
Turkey
    coronavirus, 307, **328**
    entero-like virus, 475
    hepatitis virus, 475
    hepatitits, **507**
    herpesvirus, 107
    Meningoencephalitis, **346**
    rhinotracheitis virus, 415
    Rinotracheitis, **463**
Turkeypox virus, 184
Tusea de canisă, 2, 3, **7**, 466
Tusea de Hoppegartener, **396**

V

Vaccinia virus, 184
Varianta bolii Creutzfeldt-Jacob, 662
Varicela-zoster, 105
Varicelă, 64
Varicellovirus (gen), 63, 67, 73, 75, 79, 81, 84, 90, 104
Variola, 91, 184, **185**, 204, 206, 215, 523
Variola
    aviară, 186, **196,** 198 - 201
    bovină, 66, 186, **188**, 191, 205, 206
    cailor, **189**
    caprelor, 191, **193**
    cămilelor, **191**
    felinelor, **190**
    ovină, 186, **191** - 193, 523
    porcilor, **194**
    porumbeilor, 199
    şoarecilor, 184
    umană, 184, 186
Vărsatul negru, 184
Venezuelean Equine Encephalitis, **655**
Vesicular exanthema of swine virus, 291
Vesicular Exanthema of Swine, **296**
Vesicular Stomatitis, **644**
Vesikuläre Schweinekrankheit, **296**
Vesikuläre Schweinekrankheit, **491**
Vesiculovirus (gen), 624, 644
Vesivirus (gen), 291, 296, 299
Viral Haemorrhagic Disease, **291**
Virus defectiv, 584
Virus mixomatos, 215, 216
Virus vaccinal, 186, **188**, 189, 194
Virus vaccinia, **186**
Virusul
    1 simian tip D, 538
    Adelaide River, 624
    adenomatozei pulmonare ovine, 538
    adenomatozei pulmonare, **579**, 581
    Aino, **279**, 280
    Akabane, **279**, 280
    anemiei infecţioase aviare, 16, 17, 19
    anemiei infecţioase ecvine, 538, **605**, 606-609
    arteritei ecvine, 241
    artritei aviare, 512
    artritei-encefalitei caprine, 538, **615**, 616
    Astro 1 al curcilor, 225
        al felinelor, 225
        al ovinelor, 225
        al porcinelor, 225
        al raţelor, 225, 505
    Barmah Forest, 650
    Berrimah, 624
    BIA, 262, **263,** 264, 265, 267, 269

Virusul
BK, 177
bolii de Nairobi, **282**, 283
bolii Akabane, 278
bolii aleutine, **160**
bolii Carré, 8, 447, 449, **454**
bolii căpuşii de Colorado, 509
bolii de Borna, 273
bolii de frontieră, 339
bolii de graniţă, 362
bolii de Nairobi, 279
bolii de Newcastle, **417,** 420, 421, 422, 423, 428, 431
bolii de Teschen, 374
bolii hemoragice epizootice a căprioarei, 508, **525**, 526
bolii Kyasanur Forest, 339
bolii limbii albastre, 508, 526, 525
bolii lui Aujeszky, 249
bolii Marek, 19, **107**
bolii Palyam, 508
bolii pădurii Kyasanur, 340, **351**
bolii veziculoase a porcului, **491**, 492, 495, 496
bovin, 460
Breda, 228
bronşitei infecţioase aviare, 238, 261, 271, 306**, 331,** 464
bronşitei prepeliţei, **13**
Bunyamwera**,** 278, **281**
bursitei infecţioase aviare, 16, 19, 429
BVD, 460
Cache Valley, **281**
calicivirozei feline, 291, **299**
canin parainfluenţa, **465**
canin, 454
caprin, 460
Chandipura, 624
Chikungunya, 650, 659
Cowpox, 190
Coxackie B5, 491
de Hantaan, **287**
defectiv al hepatitei delta, 61
diareei bovine, 357, 359, 361, 363
diareei epidemice porcine, 306, 316
difterovariolei aviare, 186, 196, 197
distemper al delfinilor, 467
distemper al focilor, 454, 467
Dobrava, **287**
Douglas, **279**

Virusul
Dugbe, 282
Duvenhage, 624
DVB-BM, 339, 356, 364, 367, 376 - 379, 385, 387
ectimei contagioase, 206, 210
EDS-76, 20, 22, 24
encefalitei B japoneze, 338
encefalitei de California, 278, **281**
encefalitei de primăvară-vară, 340, **350**, 351
encefalitei de Saint-Louis, 339, **347**, 353
encefalitei japoneze, **342**, 350, 353
encefalitei ecvine de est, 650
encefalitei ecvine de vest, 650
encefalitei ecvine de Venezuela, 650
encefalitei Văii Murray, 339, 344
encefalomielitei infecţioase ovine, 338, 341, 342
encefalomiocarditei aviare, **499**
encefalozei ecvine, 508
Epstein-Bar, 106
exantemului vezicular al porcului, 291
Eyach, 509, 533, 534
febrei aftoase, **477**, 478, 481, 482, 484, 485, 487, 488, 491, 493 - 495
febrei căpuşii de Colorado, 533
febrei efemere bovine, 624
febrei galbene, 339, 344, **354**
febrei hemoragice a maimuţelor simiene, 246
febrei hemoragice Crimeea – Congo, 279
febrei hemoragice cu sindrom renal, 279
febrei hemoragice de Omsk, 340, **351**
febrei hemoragice simiene, 241, 242
febrei hemoragice, 339
febrei Văii Rift, 279
fibromului lui Shope, 215, **216**,
galinar, 183, 184
Ganjam, 282
gastroenteritei transmisibile a porcului, 306, 323
Getah, 650, **657**
gripei aviare, **406,** 407
gripei, 254
Guama, **281**
hemaglutinant al encefalomielitei porcine, 306, 316, **321**
Hendra, **468**, 469, 470, 472
hepatitei bobocilor de raţă, 231, 475
hepatitei C, 60

Virusul
hepatitei delta, 60
hepatitei E, 60
herpes alcelafin 2, 99
herpes 1 ictalurid, **105**
herpes 1 suin, **83**
herpes alcelafin 1, 99
herpetic 1 al cercopitecului, **104**
herpetic 1 galid, **94**
herpetic 9 al cercopitecilor, 105
herpetic al focilor, 79
herpetic bovin, **65**, 67, **73**, 68, 69, 71, 73, **103**
herpetic bubalin, 67, 104
herpetic canin, **79**
herpetic caprin, 67, **104**
herpetic ecvin, 78, **90**
herpetic felid, 79, **81**
herpetic murin, 106
herpetic ovin 2, 99
herpetic uman, 103, 105
Virusul
Highland J, **655**
Ibaraki, 508, 525, 526
Igbo-Ora, 659
imunodeficienței bovine, 538
imunodeficienței feline, 81, 538, 605
imunodeficienței umane, 605
influenței porcului, **401**
Isfahan, 624
înrudit Cache Valley, **279**
Jameston, **281**
JC, 177
K, 177
Kilham, **159**
Kunjun, 349
La Crosse, **281**
lactat dehidrogenazei, 241, 242
Langat, 340
Lelystad, 241, 246
leucemiei feline, 538, **587**
leucemiei gibonilor, 53, **593**
leucemiei simiene T, **602**
leucozei bovine, 538, **597**
leucozelor, 19
leucozice aviare, 573, 575
liliacului Lagos, 624
liliecilor europeni, 624
limfotropic, 177
maedi-visna, 538, **610**-613
maimuței păroase, 593
maimuței-veveriță, de tip D, 538
maimuțelor Mason-Pfizer, 538
Mason-Pfizer, 582
Mayaro, 650, 659
Mokola, 624
meningoencefalitei curcilor, 338, **346**
meningoencefalitei de primăvară – vară, 339
necrozei splenice a răței (Trager), 538, 595
nefroenteritei hemoragice, 177
Negishi, 340
Nipah, 469, **470**, 472
Norwalk, 238
O'nyong-nyong, 650, 659
Oriboca, **281**
Oropuche, **281**
ovin, 460
Palyam, 526
panleucopeniei feline, 170
Virusul
papilomatozei bovine**, 120**
paragripal aviar, 419
parainfluenței bovine, 28, 433
parainfluenței canine, 7, 8
parvo canin, 129
Peaton, **279**
peritonitei infecțioase feline, 306, 318, **323**
peruşilor, 177
pestei bovine, **447**, 449, 450, 451, 452, 453, 454
pestei ecvine africane, 508
pestei ecvine**, 513**
pestei porcine africane, **36**, 254
pestei porcine clasice, 37, 254, 339, 368, 373, 375, 377 - 379, 384
pestei rumegătoarelor mici, 447, 449, **451**, 452, 454
Piry, 624
PI-3, 433, 435 - 438, 440, 442, 443, 460, 463, 465
pneumoniei şoarecilor, 459
porcin tip C, 538
Powasan, 338, 340, **351**
PRRS, 55, 241, 242, 247, 249, 250, 254, 255
pseudopestei aviare, 374
pseudovariolei bovinelor, 210
pseudovariolei taurinelor, 206
Puumala, **287**
rabic, 624

Virusul
respirator sincițial uman, 459, 460, 467
reticuloendoteliozei aviare, 593
rinopneumoniei, 79
rinotraheitei curcilor, **464**
Ross River, 650, 659
Rubella, **659**
rubeolei, 650
rujeolei, 447, 451
sarcomului dermal al peştilor Stizostedion vitreum, 538
sarcomului Esle, 547
sarcomului felin, 538
sarcomului Fujinami, 547
sarcomului maimuței lânoase, 538
sarcomului maimuței păroase, 593
sarcomului mamar al şoarecilor, **576**, 577
sarcomului simian, 593
Virusul
sarcomului Rous, 538, 547, 550 - 552, 567, 574
Sendai, 466
Seoul, **287**, 289
Sindbis, 650, **658**, 659
simian, 177, 181, 466
Sin Nombre, 289
sincițial al puilor, 538
sindromului iepurelui brun european, 291
sindromului pulmonar cu Hantavirus, 279
Snowshoe hare, **281**
stomatitei papuloase a bovinelor, 206
stomatitei veziculoase, 624
T limfotropic simian, **602**
telitei ulcerative, 65
Thyna, **281**
Tinaroo, **279**
tip C al cobailor, 538
tip C al viperelor, 538
tumorii mamare murine, 538
tumorilor renale, 177
Uukuniemi, 279
vaccinal, 183
vacuolizant renal, 177, 181
variolei bovine, 190, 205
variolei bubalinelor, **188**
variolei canarilor, 196, 197
variolei curcilor, 196, 197
variolei graurilor, 196
variolei porumbeilor, 196, 197
Virusul
variolei prepelițelor, 196
variolei psitacidelor, 196
variolei suine, **194**
variolei umane, **188**
variolei vacilor, 184, **188**, 189
variolei vrăbiilor, 196
variolei yunco, 196
Wesselsbron, 338, **344**, 345
West Nile, 339, **348**, 349, 350, 353
Virusuri
defensive, 545
din grupul leucoză-sarcom aviare, 545, 549, 550, 553, 569, 572
leucemice defensive, 568
leucemice, 544
leucozice, 567
sarcom, 544, 572
sarcomatoase murine, 538
Virusuri
tumorale aviare, 551
variolice, 210
1 şi 2 ale hiperplaziei epidermale ale speciei Stizostedion vitreum, 538
Astro ale bovinelor, 225
Astro umane, 225
BIA europene, 264
carcinomului aviar, 538
de tip Neethling, **207**, 208
Dengue, 339, **353**, 354
encefalitei central-europene, 340
encefalitei de căpuşe, 339, **351,** 352
eritroblastozei aviare, 547, 556
gripale, **391,** 394, 401
hepatitei A, 60
hepatitei C şi G la oameni, **387**
hepatitei C, 339
herpetice ale cervideelor, 67
herpetice bovine, 189
herpetice ecvine, **75**
imunodeficienței simiene, 538
imunodeficienței umane, 538
leucemiilor acute, 555
leucemiilor cronice, 555
leucemiilor murine, 538, **584**
leucozei aviare, 538
leucozei limfoide, 546, 551, 556
leucozice aviare, 551, 553, 554, 556, 658
mieloblastozei aviare, 538

Virusul
mieloblastozei, 547, 556
mielocitozei aviare, 546, 556
nefritei aviare 1 şi 2, 225
reticuloendoteliozei A şi T, 538
sarcom aviare, 538, 547, 555
simiene ale limfocitelor T, 538
simiene limfotrope de tip 1, 602
tip C ale grupului „Reticuloendolioză aviară", 538
umane limfotrope T 1 şi 2, 538, **601**
Volepox virus, 184
Vomiting and Wasting Disease, **321**
Vulvovaginita pustuloasă, 70, 104, 441

W

Wachtelbronchitis, **13**
Weak calf syndrom, **27**
Wesselsbron Disease, **344**
West Nile Encephalitis, **348**
Whitewater Arroyo virus, 220
Woodchuck hepatitis B virus, 60, 61
Wooly monkey hepatitis B virus, 60

Y

Yaba monkey tumor virus, 184
Yellow fever, **354**
Yuncopox virus, 184

Z

Zoster, 64
Zwingerhusten, **7**