

CAPÍTULO 9

Enfermedades infecciosas de pequeños roedores de experimentación

Miguel Ángel Ayala

Enfermedades bacterianas que afectan el aparato respiratorio

Bordetella bronchiseptica

Es un bacillo Gram negativo, pleomórfico, corto, fácilmente cultivable, naturalmente se presenta en varias especies como rata, ratón, cobayo, hámster, merión, conejo y cerdo; puede producir infecciones cruzadas. Causa una enfermedad respiratoria de prevalencia y severidad variable según la especie afectada. Las lesiones y los signos clínicos suelen acentuarse más en animales jóvenes e inmunodeprimidos y especialmente en la infección simultánea con otros patógenos o en condiciones ambientales desfavorables. En los cobayos se suelen observar los signos clínicos de la enfermedad, mientras que en los otros roedores pasa en forma inaparente (Deeb B.1990).

Organotropismo: mucosa nasal, conjuntival, árbol bronquial y aparato genital.

Signos clínicos: los portadores inaparentes son comunes. En las ratas y cobayos se pueden observar signos respiratorios con descarga nasal y lagrimal purulenta, disnea y muerte súbita.

Lesiones: inflamación purulenta de la mucosa respiratoria, rinitis, traqueítis, bronquitis, y bronconeumonía, neumonía intersticial, conjuntivitis y otitis media. En genital puede dar nacimientos prematuros, mortandad perinatal y abortos y en cobayos puede producir piometras.

Diagnóstico: Cultivo bacteriano, Aglutinación en placa, PCR.

Control: Técnica de histerectomía o trasplante de embriones.

Interferencia con la investigación: Interfieren en estudios del aparato respiratorio y otorrinolaringología, incluyendo modelos de infección respiratoria.

CAR Bacillus (*Bacilo asociado a las cilias del aparato respiratorio*)

También llamado *Filobacterium rodentium*, es un bacilo filamentoso Gram negativo cuya clasificación todavía no es muy clara. No crece en medios de cultivos bacterianos convenciona-

les. Afecta varias especies, rata, ratón, hámster, merión, conejo, cerdo y rumiantes. La transmisión es por contacto directo o secreciones de la mucosa respiratoria. Puede ser un patógeno primario o estar asociado con otros patógenos respiratorios tales como *Mycoplasma pulmonis*, *Bordetella bronchiseptica* o virus Sendai. (Brogden K A, 1993)

Organotropismo: epitelio ciliado del aparato respiratorio.

Signos clínicos: disnea, secreción nasal y pérdida de peso.

Lesiones: inflamación de grado variable de las vías aéreas, bronquiectasias, atelectasias y abscesos en lóbulos pulmonares. Afecciones del oído medio.

Diagnóstico: PCR, IFI, tinción con sales de plata.

Control: Técnica de histerectomía o trasplante de embriones.

Interferencia con la investigación: Interfieren en estudios de fisiología del aparato respiratorio y otorrinolaringología, incluyendo modelos de infección respiratoria, sinusitis y otitis experimental.

Klebsiella spp.

Es un bacilo Gram negativo comensal del tracto respiratorio y digestivo de roedores, conejos y otros animales, tanto *Klebsiella oxytoca* y *Klebsiella pneumoniae* son consideradas patógenos oportunistas. Pueden ser patógenos primarios en animales inmunodeprimidos. La transmisión es oral-fecal y la prevalencia en las colonias puede ser variable, pudiendo aumentar si se usan antibióticos (Baillie M B 1996, White W. 1998).

Organotropismo: aparato respiratorio y genital.

Signos clínicos: disnea, linfadenopatía cervical y pérdida de peso.

Lesiones: inflamación de los ganglios linfáticos, rinitis, neumonía e inflamación del aparato genital de las hembras.

Diagnóstico: cultivo bacteriano.

Control: Técnica de histerectomía o trasplante de embriones.

Interferencia con la investigación: Interfieren en estudios de fisiología del aparato respiratorio y genital. Altera la farmacocinética de los antibióticos.

Mycoplasma pulmonis

Es una bacteria pleomórfica de pequeño tamaño que carece de pared y tiene actividad hemolítica asociada a la membrana. En la rata es el patógeno más importante y produce la enfermedad respiratoria crónica. La prevalencia es alta. La vía de transmisión más importante es horizontal y directa, también se disemina por infección intrauterina o luego del parto, ya que produce infecciones del aparato genital. Se transmite por fómites contaminados, cultivos celulares o reactivos y materiales biológicos contaminados. La infección se establece de manera rápida en la mucosa nasofaríngea y en el oído (Cartner S C 1995, 1996)

Organotropismo: aparato respiratorio y genital. En animales inmunodeficientes puede afectar las articulaciones (Davis J K, 1991).

Signos clínicos: disnea, ruidos respiratorios, pérdida de peso y letargia. En las ratas se puede observar secreción de porfirinas alrededor de los ojos y fosas nasales. Si está afectado el oído medio pueden aparecer signos vestibulares con la cabeza inclinada de lado, marcha tambaleante y movimiento circular. Baja de fertilidad en las colonias de producción. El ratón cursa en forma asintomática. (Zuñiga 2017)

Lesiones: *Mycoplasma* coloniza el epitelio respiratorio de las vías aéreas causando una inflamación severa que se extiende al pulmón con consolidación progresiva y confluyente. Se observa en las vías aéreas un exudado sumamente viscoso. Este patógeno provoca una acentuada respuesta inmunológica que si bien protege a los animales inmunocompetentes de la infección sistemática no logra eliminar la bacteria. En los animales inmunodeprimidos la enfermedad generalmente es mortal. (Cassell GH 1982).

Diagnóstico: cultivo bacteriano, IFI, PCR.

Control: Técnica de trasplante de embriones.

Interferencia con la investigación: Interfieren en estudios de fisiología del aparato respiratorio, inmunológico y genital y contamina los cultivos celulares.

Pasteurella pneurotrópica

Es un cocobacilo Gram negativo. Se presenta en forma subclínica y su prevalencia es alta. La transmisión es por contacto directo. Naturalmente afecta a la rata y ratón, hámster (Boot R 1995).

Organotropismo: mucosa nasofaríngea, conjuntiva, intestino y aparato genital

Signos clínicos: La mayoría de los animales cursa en forma asintomática, pero en animales inmunocomprometidos se pueden observar procesos supurativos, abscesos y mortalidad elevada.

Lesiones: rinitis, conjuntivitis, abscesos peri orbitales, en piel o prepuciales. Se observa en los animales inmunocompetentes abortos, muertes fetales y de crías recién nacidas. Produce infertilidad

Diagnóstico: cultivo bacteriano.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Interferencia con la investigación: Interfieren en estudios de fisiología del aparato respiratorio y genital. Interfiere en la producción de ratones en las colonias de producción.

Streptococcus pneumoniae

Es un diplococo Gram positivo con capsula, común en la rata y cobayo, se transmite por aerosol a partir de animales o humanos infectados con este agente. (Arva E 1996)

Organotropismo: mucosa nasofaríngea, oído, pulmón membrana serosas.

Signos clínicos: disnea, pérdida de peso y xifosis. Se puede observar secreción nasal y ocular.

Lesiones: rinitis supurativa y otitis media. Edema pulmonar con secreción purulenta colecta entre las membranas pleurales, pericardio y septicemia. Abscesos en diferentes órganos. (Ilback N G 1991).

Diagnóstico: cultivo bacteriano.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Interferencia con la investigación: Interfieren en estudios de fisiología del aparato respiratorio y genital.

Enfermedades bacterianas que afectan el aparato digestivo

Citrobacter rodentium

Es el agente productor de la hiperplasia colónica transmisible murina. Es un bacilo Gram negativo, anaerobio facultativo de baja prevalencia. La transmisión es por contacto directo fecal-oral. Naturalmente infecta al ratón. (Barthold S 1978, 1976)

Organotropismo: intestino, colon y ciego.

Signos clínicos: son inespecíficos, incluyen pérdida de peso, depresión, aturdimiento, heces blandas que se adhieren a la región perianal y prolapso rectal.

Lesiones: Coloniza en forma transitoria la mucosa intestinal. Se puede observar hiperplasia del colon.

Diagnóstico: cultivo bacteriano.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Interferencia con la investigación: interfieren en estudios del aparato digestivo, principalmente intestinos, colon y ciego. El uso de antibióticos puede producir los signos clínicos.

Clostridium piliforme

Es un bacilo filamentoso, Gram negativo que causa la enfermedad de Tyzzer. Este patógeno no crece en medios de cultivos convencionales y forma esporas resistentes y capaces de sobrevivir largo tiempo en el ambiente. La prevalencia es variable en colonias de roedores, pudiendo ser alta en brotes de la enfermedad (Allen A M 1965). Posee una am-

plia gama de huéspedes susceptibles. La transmisión tiene lugar por la ingestión de esporas que se depositan con las heces en la cama de los animales y pueden contaminar el agua y el alimento. (Ayala M 2010)

Organotropismo: intestino, hígado y corazón.

Signos clínicos: varía dependiendo de factores del huésped como especie, cepa, edad, estado del sistema inmune. En ratón, hámster y merión son rápidamente letales, mientras que en rata puede predominar la forma subclínica. Puede producir diarrea, letargia, pelo hirsuto, xifosis, pérdida de peso y muerte.

Lesiones: Coloniza inicialmente el ileo, ciego y linfocitos regionales, luego pasa al hígado a través del sistema porta y por medio del torrente sanguíneo invade otros tejidos como el miocardio. Se observa el intestino engrosado, edematosos e hiperémico y con frecuencia se encuentran focos de necrosis diminutos en la mucosa y petequias o hemorragias en la serosa. El contenido intestinal tiene un aspecto acuoso y de color marrón más severos a nivel del colon y ciego. El hígado, al igual que el corazón, presenta pequeños focos de necróticos.

Diagnóstico: IFI, tinciones de Giemsa, verde de malaquita, sales de plata y PCR.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Interferencia con la investigación: interfieren en estudios del aparato digestivo, principalmente intestino, colon y ciego. Alteración de la farmacocinética de los antibióticos y enzimas hepáticas.

Corynebacterium kutscheri

Es un coco bacilo Gram positivo causal de la pseudotuberculosis murina. Si a los animales se los somete a procedimientos experimentales que los inmunodeprimen puede provocar la enfermedad en portadores que albergan la bacteria de modo latente. La transmisión es fecal oral y el bacilo coloniza la mucosa bucofaríngea e intestino grueso y se disemina por sangre a linfocitos e hígado en el ratón y a otros órganos como el pulmón en el caso de la rata (Amao 1995).

Organotropismo: mucosa bucofaríngea e intestino grueso.

Signos clínicos: La enfermedad cursa en forma inaparente, en animales inmunodeprimidos se puede observar una masa en la zona submandibular por agrandamiento de los ganglios. Algunos ratones suelen presentar inflamación de las articulaciones distales de los miembros.

Lesiones: Abscesos con contenido caseoso y granulomas en distintos órganos, linfadenitis y artritis o poliartritis supurativa.

Diagnóstico: Cultivo bacteriano, Aglutinación en placa, PCR.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Interferencia con la investigación: La pseudotuberculosis murina puede interferir con experimentos que incluyan inmunosupresión. En estudios de inmunología, inflamación o infecciones experimentales y en la fisiopatología digestiva y respiratoria en el caso de la rata.

Helicobacter spp.

Son microorganismos Gram negativos, espiralados, microaerófilos difíciles de cultivar. Se localizan en intestino grueso y se excretan a través de las heces por lo que el contagio es fecal-oral. Son comensales en los animales inmunocompetentes, pero en los ratones como por ejemplo la cepa A/J, que posee una alta susceptibilidad, sufren de tiflitis. En los animales inmunodeprimidos se suelen observar patologías a nivel intestinal, hígado y vías biliares. El más prevalente es el *Helicobacter hepaticus* dando patologías en intestino e hígado. Se lo han aislado de rata, ratón, hámster y recientemente del merión (Fox, J.G. 1997, Livingston, R.S 1997.).

Organotropismo: mucosa intestinal y secundariamente hígado.

Signos clínicos: Los animales inmunocompetentes no presentan signos clínicos, pero en los animales inmunodeprimidos o animales transgénicos se puede observar heces blandas, pegajosas, prolapso rectal y reducción de la fertilidad.

Lesiones: Coloniza la mucosa del colon y ciego de forma permanente, pero sin dar lesiones. En ciertos casos causa una inflamación del intestino grueso con hiperplasia de la mucosa y prolapso rectal. Cuando coloniza el hígado se pueden observar abscesos hepáticos y en ratones de edad avanzada puede producir adenocarcinoma de colon y tumores hepáticos.

Control: Técnica de histerectomía.

Diagnóstico: PCR

Interferencia con la investigación: No se deben usar en estudios de inmunología, gástricos y del aparato digestivo, suele alterar las enzimas hepáticas. En ratones transgénicos puede modificar el fenotipo de los mismos.

Pseudomonas aeruginosa

Es un bacilo Gram negativo habitante normal de la mucosa nasofaríngea y del intestino grueso de la mayoría de los mamíferos, también se la puede encontrar en el agua, desechos orgánicos y la tierra. Forma parte de la flora normal de la piel. El modo de transmisión es por contacto directo con animales contaminados, agua, alimento, cama y seres humanos. (White W., 1998)

Organotropismo: mucosa nasofaríngea, oído medio.

Signos clínicos: En animales inmunodeprimidos se manifiesta con xifosis, apatía, respiración entrecortada, pelo hirsuto, emaciación y movimientos circulares.

Lesiones: Se distribuye por vía hematológica, causando septicemia, necrosis multifocal, abscesos y lesiones supurativas.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Diagnóstico: cultivo bacteriano.

Interferencia con la investigación: Produce la muerte en animales sometidos a irradiación. Cuando hay trauma de las vías respiratorias aumenta la severidad de la infección. Complicaciones con mortalidad elevada por infección post-quirúrgica.

Salmonella spp.

Son bacilos Gram negativos que colonizan el tracto digestivo de numerosos huéspedes. Es una zoonosis. La prevalencia en pequeños roedores de laboratorio es muy baja. El contagio se produce cuando al bioterio ingresan roedores silvestres y contaminan con sus deyecciones el agua, alimento y cama, también puede ingresar a través del personal. Los serotipos más comúnmente aislados son ***Salmonella enteritidis*** y ***tiphimurium***. (Fallon M 1991) La sensibilidad a la enfermedad está determinada por tres locus, por lo que las cepas co isogénicas son más susceptibles.

Organotropismo: intestino, linfo nódulos, hígado y bazo.

Signos clínicos: diarrea, pérdida de peso, pelo hirsuto, decaimiento, xifosis, letargo, pero la severidad de la infección depende del serotipo y cepa de *Salmonella*, así como de la dosis de infección, genotipo, edad y estado inmunológico del huésped, la composición de la flora intestinal, estado nutricional, infecciones recurrentes y estrés del hospedador.

Lesiones: Invade la mucosa entérica a nivel de las placas de Peyer donde se multiplica y es fagocitada por macrófagos que la transportan a los linfo nódulos mesentéricos. Desde allí se distribuye por el organismo y pasa a los órganos afectados que son el intestino delgado terminal, el grueso, linfo nódulos, hígado y bazo. Sobrevive indefinidamente en los macrófagos de los animales infectados. Las lesiones más comunes son necrosis focal, inflamación poli granulomatosa, hiperplasia de las criptas intestinales, septicemia y focos de necrosis en el hígado y bazo.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Diagnóstico: cultivo bacteriano.

Interferencia con la investigación: Por ser una zoonosis no se deben utilizar estos animales bajo ningún aspecto.

Streptobacillus moniliformis

Es una bacteria Gram negativa, causante de la zoonosis de la mordedura por la rata, que asemeja una intoxicación alimentaria. Son bastones cortos o formas filamentosas alargadas. (Arva E 1996)

Organotropismo: mucosa nasofaríngea.

Signos clínicos: La rata es un portador inaparente Lesiones: No se observan lesiones.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Diagnóstico: cultivo bacteriano.

Interferencia con la investigación: Por ser una zoonosis no se deben utilizar estos animales bajo ningún aspecto.

Enfermedades bacterianas que afectan la piel y tegumentos

Corynebacterium bovis

Es una bacteria Gram positivo, causante de dermatitis hiperquerotósica en ratones desnudos. (Clifford, C.B 1995, White W.,1998))

Organotropismo: piel, mucosa bucal.

Signos clínicos: Los ratones inmunocompetentes pueden ser portadores sanos o con signos clínicos de leves y de poca duración. Los ratones desnudos, en especial las crías, desarrollan dermatitis hiperqueratósica severa.

Lesiones: la característica histológica de esta enfermedad es el contraste entre la marcada hiperplasia de la epidermis con severa hiperqueratosis y la leve infiltración leucocitaria.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Diagnóstico: cultivo bacteriano y PCR

Interferencia con la investigación: No se pueden usar ratones nude (desnudos) con esta enfermedad en trasplantes con tumores.

Staphylococcus aureus

Es un coco Gram positivo, beta hemolítico y coagulasa positiva que pertenece a la flora normal de las vías aéreas superiores, piel e intestino grueso de humanos y numerosas especies animales. Es un patógeno oportunista que se transmite de forma directa (Bailey C J 1995, White W.,1998).

Organotropismo: piel y faneras.

Signos clínicos: son variados, se han aislado de lesiones de piel de la cola, dermatitis ulcerativa, abscesos peri orbitales o de las glándulas prepucciales.

Lesiones: la lesión típica es una inflamación supurativa con ulceración cutánea o formación de abscesos en cualquier órgano. Suele haber linfadenopatía regional.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Diagnóstico: cultivo bacteriano.

Interferencia con la investigación: Este agente produce diferentes enzimas y productos biológicos como la hemolisina, nucleasas, coagulasa, lipasas, etc. por lo que produce un amplio espectro de complicaciones en los procedimientos y alteración en los resultados de investigaciones.

Enfermedades virales que afectan el aparato respiratorio

Virus de la neumonía del ratón (PVM).

Es un virus ARN, pertenece a la familia paramyxoviridae. Afecta a ratones, ratas, hámsters, cobayos y conejos y de mayor frecuencia en ratas que en ratones. La transmisión es por aerosol o exposición directa de la mucosa del tracto respiratorio. No es muy contagioso por lo que la prevalencia es baja y se inactiva rápidamente en el medio ambiente. (Arva E 1996)

Organotropismo: pulmón

Signos clínicos: los animales inmunocompetentes no muestran signos clínicos, pero en los inmunodeficientes se puede observar disnea, neumonía, cianosis, pérdida de peso, emaciación y alta mortalidad.

Lesiones: puede producir rinitis necrotizante, bronquiolitis y neumonía intersticial no supurativa. La co infección con otros agentes patógenos agrava la enfermedad.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Diagnóstico: IFI y PCR.

Interferencia con la investigación: Produce hidrocefalia en ratas y ratones recién nacidos. No se pueden usar en estudios del aparato respiratorio, inmunológicos o que requieran inmunodeprimir a los animales.

Virus de la parainfluenza 3 del cobayo (PIV 3)

Es un ARN virus, que pertenece a la familia paramyxoviridae que tiene homología con el PIV 3 que afecta al humano y bovino

Organotropismo: pulmón

Signos clínicos: no hay signos clínicos, pero puede haber mortandad de cobayos sometidos a anestesia por vía inhalatoria.

Lesiones: se puede observar neumonía intersticial o bronconeumonía aguda o crónica.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones (Reetz, J.C 1988, Rouleau A 1993 Vitale N 1998).

Diagnóstico: IFI y PCR

Interferencia con la investigación: No se pueden usar en estudios del aparato respiratorio o si se va a utilizar anestesia inhalatoria.

Virus Sendai

Es un ARN virus clasificado como Parainfluenza 1, es patógeno para ratas, ratones, hámster, cobayo y merión. Es de alta prevalencia en colonias de roedores. La transmisión es por contacto directo y vías respiratorias a través de aerosoles. Puede presentarse como enzootia o epizootia dependiendo de la cepa viral y de la edad, sexo, cepa, estado inmunitario y patógeno adicionales del huésped. Los ratones son más sensibles que las ratas. Es un virus auto limitante.

Organotropismo: aparato respiratorio (Carthew P 1980)

Signos clínicos: en general es inaparente, sólo se aprecia retraso en el crecimiento de las crías. La mortalidad aumenta en presencia de otros agentes infecciosos como *Mycoplasma pulmonis* o *Pasteurella pneurotrópica*. Se puede observar pelo hirsuto, disnea y en ratas jóvenes causa hipoxia.

Lesiones: El virus lesiona el epitelio respiratorio y alveolar, histológicamente se pueden observar hipertrofia, formación de células multinucleadas y cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos. Consolidación pulmonar con hepatización roja y luego gris.

Control: Técnica de histerectomía y trasplante de embriones.

Diagnóstico: IFI y PCR.

Interferencia con la investigación: No se pueden usar en estudios del aparato respiratorio, inmunológico o si se tienen que inmunodeprimir animales ya que altera fuertemente el sistema inmune.

Enfermedades virales que afectan el aparato digestivo

Virus de la hepatitis del ratón

Es un ARN virus que pertenece a la familia coronaviridae, donde se describieron 25 cepas y dos biotipos principales según su tropismo tisular. Produce reacción cruzada con coronavirus de la rata, humanos, bovinos y porcinos. Es altamente contagioso y se transmite por contacto directo, fómites y a través de materiales biológicos como tumores trasplantados. (Barthold S 1993, 1992, 1990 FELASA 1992 NRC 1991)

Organotropismo: varía de acuerdo con la cepa viral. Algunas tienen afinidad por los intestinos (enterotrópico) y otras por otros tejidos (biotipo politrópico).

Signos clínicos: la gravedad depende de la cepa viral y factores como edad, cepa y estado inmunitario de los animales. Los signos clínicos se pueden observar en las crías, mientras que en los adultos la enfermedad es inaparente. En las crías se puede observar diarrea, deshidratación, pérdida de peso, parálisis de los cuartos traseros y muerte. En las colonias vírgenes producen una epizootia aguda que afecta a las crías, pero se sustituye por un patrón asintomático a medida que la población se va inmunizando (Casebolt D. 1997)

Lesiones: las lesiones más graves se presentan en ratones inmunodeficientes que pueden sufrir un curso fulminante que conduce a la emaciación y muerte. Las cepas politrópicas se replican inicialmente en la mucosa nasal y se diseminan por vía hemo linfática reproduciéndose en los endotelios y múltiples órganos donde causan necrosis aguda con formación de sincitios. En los neonatos causa encefalomiелitis y desmielinización.

Las cepas enterotrópicas tienen una replicación en el intestino incluyendo las placas de Peyer, dando lugar a enterocolitis en las crías.

Control: Técnica de histerectomía o trasplante de embriones, como es un virus autolimitante se recomienda evitar la entrada de animales susceptibles a la colonia de experimentación o suspender la cría por 8 semanas.

Diagnóstico: IFI, PCR.

Interferencia con la investigación: No se pueden usar en estudios del aparato digestivo o si se tienen que inmunodeprimir animales y en estudios inmunológicos ya que altera el sistema inmune, contamina los tumores trasplantados y causa rechazo a los xenoinjertos.

Parker Corona virus de la rata y Virus de la Sialodacryoadenitis de la rata.

Afecta a ratas inmunocompetentes y la enfermedad se puede presentar desde su forma subclínica o con signos clínicos evidentes. Los neonatos y ratas inmunodeficientes sufren un curso más severo de la enfermedad. El contagio es por contacto directo a través de secreciones nasales, oculares, saliva y fómites (FELASA 1992 NRC 1991).

Organotropismo: glándulas salivares, lagrimales y mucosa respiratoria.

Signos clínicos: puede cursar como una enzootia de manera asintomática o con signos clínicos oculares leves. En forma epizootica puede observarse una descarga nasal y ocular, tumefacción de la zona mandibular por las glándulas salivares hinchadas. La destrucción del epitelio lagrimal libera cantidades excesivas de porfirinas que colorean de rojo oscuro las lágrimas y el pelaje. Puede haber fotofobia, exoftalmia y muerte inesperada en ratas sujetas a anestesia inhalatoria.

Lesiones: Hipertrofia y edema de las glándulas salivares y lagrimales. Necrosis coagulativa de los acinos glandulares y conductos excretorios y finalmente un exudado inflamatorio y posteriormente reparativo. Inflamación de linfocitos y mucosa nasal. La lesión de las glándulas lagrimales interfiere con la producción de lágrimas dando lugar a la aparición de conjuntivitis y úlceras corneales.

Control: Técnica de histerectomía o trasplante de embriones, como es un virus autolimitante evitar la entrada de animales susceptibles a la colonia de experimentación o suspender la cría por 8 semanas.

Diagnóstico: IFI, PCR.

Interferencia con la investigación: No se pueden usar en estudios del aparato digestivo y respiratorio, ojos, glándulas salivares y lagrimales. O si se tienen que inmunodeprimir animales

y en estudios inmunológicos ya que altera el sistema inmune. Altera la función olfativa y la curva de crecimiento.

Rotavirus

Es un ARN virus que pertenece a la familia *Reoviridae*, afecta al ratón, conejo y humanos. Es la causante de la entidad conocida como Diarrea Epizootica del ratón infantil y rata infantil (EDIM y EDIR). La infección afecta a ratones y ratas de cualquier edad, pero la manifiesta en las crías hasta las 2 semanas de edad y en animales inmunodeficientes. La transmisión es por contacto directo con el virus por vía oral y se excreta en las heces, pero también se dispersa por vía aérea (Eiden J. 1986).

Organotropismo: epitelio intestinal

Signos clínicos: diarrea amarilla grisácea con esteatorrea, con pelo hirsuto y aceitoso, distensión abdominal y letargo. Retraso en el crecimiento de las crías.

Lesiones: el intestino puede aparecer dilatado, con contenido líquido y abundante gas. Histológicamente aparecen los enterocitos vacuolados con núcleo picnótico.

Control: Técnica de histerectomía o trasplante de embriones.

Diagnóstico: IFI y PCR

Interferencia con la investigación: No se pueden usar en estudios del aparato digestivo.

Reovirus tipo 3

Es un ARN virus que pertenece a la familia *Reoviridae*, afecta a todas las especies de animales de laboratorio. La transmisión es por contacto directo con el virus por vía oral y se excreta en las heces, pero también se dispersa por vía aérea (Cook I.1963, Sheboul 1996).

Organotropismo: epitelio intestinal

Signos clínicos: diarrea, con pelo hirsuto y alopecia abdominal, ictericia. Retraso en el crecimiento de las crías.

Lesiones: produce necrosis hepática y a la necropsia se puede observar el riñón amarillo.

Control: Técnica de histerectomía o trasplante de embriones.

Diagnóstico: IF, ELISA y PCR

Interferencia con la investigación: No se pueden usar en estudios del aparato digestivo.

Norovirus del ratón

El norovirus murino es un virus ARN monocatenario, desnudo, que pertenece a la familia *Caliciviridae* relacionado con los norovirus humanos tipo Norwalk-like. La transmisión es por

contacto directo oro fecal o través de fómites contaminados. Naturalmente afecta al ratón y es de muy alta prevalencia.

Organotropismo: es un virus politrópico

Signos clínicos: cuando la enfermedad tiene un curso agudo causa enteritis leve, seguida de una rápida recuperación en animales inmunocompetentes. En ratones inmunocomprometidos se puede observar encefalitis, meningitis, vasculitis cerebral, neumonía intersticial focal, peritonitis, pleuritis y hepatitis.

Control: Técnica de histerectomía o trasplante de embriones.

Diagnóstico: PCR

Interferencia con la investigación: No se pueden usar en estudios del aparato digestivo ni inmunológico.

Enfermedades virales que afectan al sistema nervioso central

Enfermedad de Theiler (encefalomielitis murina)

Es un virus ARN perteneciente a la familia Picornaviridae, afecta principalmente a los ratones, pero se encontró serología positiva en rata, cobayo y hámster. La virulencia varía con la cepa viral.

Organotropismo: intestino y esporádicamente el sistema nervioso central. El virus se excreta con las heces y se adquiere por ingestión de materiales contaminados con el mismo.

Signos clínicos: cursan sin signos clínicos aparentes, aunque las cepas neurovirulentas pueden causar encefalitis linfocítica aguda con curso mortal en un número bajo de animales. Las cepas menos virulentas siguen con un curso bifásico, inicialmente poliomielitis aguda y más tarde con desmielinación mediada por autoinmunidad, observándose una parálisis flácida durante la fase inicial de poliomielitis y luego signos nerviosos con ataxia, espasmos, temblores e incontinencia. (Arva E 1996).

Lesiones: No hay cambios macroscópicos en el SNC, los hallazgos histopatológicos incluyen encefalitis aguda, poliomielitis, meningitis no supurativa y desmielinización.

Control: Técnica de histerectomía o trasplante de embriones

Diagnóstico: IFI y PCR.

Interferencia con la investigación: No se pueden usar en estudios sobre el sistema nervioso central.

Coriomeningitis linfocitaria

La Coriomeningitis linfocitaria la produce un virus ARN que pertenece a la familia *Arenaviridae*. Afecta al ratón, rata, gerbo y hámster. Es un virus zoonótico que puede causar una grave

enfermedad en el humano. Se transmite por vía oral y a través de la vía transplacentaria. (FELASA 1992 NRC 1991).

Organotropismo: es un virus politrópico, pero afecta principalmente hígado, riñón, glándulas salivares, sistema hematopoyético y sistema nervioso central.

Signos clínicos: El curso de la infección y los signos clínicos dependen de la cepa viral, el número de partículas virales y de la puerta de entrada del virus, así como de la especie, cepa, edad y estado inmunitario de animal infectado. El curso de la enfermedad se puede presentar de 4 formas diferentes:

1. La infección durante la vida intrauterina o neonatal permite el desarrollo de tolerancia. El virus no causa efectos citopatogénicos y persiste en múltiples tejidos de modo latente.
2. El estado de tolerancia se puede romper durante la edad adulta, lo que da lugar a una respuesta inmunológica con lesiones inflamatorias en distintos órganos (enfermedad tardía).
3. La infección intrauterina o neonatal puede asentarse en glándulas endocrinas causando deficiencias hormonales que se evidencian por falta de crecimiento o emaciación.
4. La infección en ratones adultos inmunocompetentes genera una reacción inflamatoria.

Lesiones: Son mediadas por sistema inmunitario que reacciona con las células infectadas con el virus, se puede observar glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, lesiones inflamatorias en el hígado y encefalitis linfocítica severa.

Control: trasplante de embriones (Reetz, J.C 1988, Rouleau A 1993 Vitale N 1998).

Diagnóstico: PCR

Interferencia con la investigación: Los animales infectados con este virus no deben utilizarse por ser una grave enfermedad zoonótica y por lo tanto esta indicada la eutanasia de la totalidad de la colonia.

Enfermedades virales que afectan a múltiples aparatos

Adenovirus del ratón

Es un ADN virus que pertenece a la familia *adenoviridae*, afecta a numerosas especies con curso inaparente hasta la enfermedad mortal. Hay dos cepas virales descritas: MAd-1, cepa FL Tipo 1 y Mad-2 cepa K87 Tipo 2. La frecuencia es baja y se trasmite por contacto directo (Blailock Z R 1967, FELASA 1992 NRC 1991).

Organotropismo: MAd-1 es politrópico y persistente, experimentalmente tiene tropismos por SNC, causando muerte, mientras que Mad-2 es enterotrópico.

Signos clínicos: inaparentes en infecciones experimentales.

Lesiones: naturalmente no se observan, en forma experimental con el biotipo MAd-1 se pueden observar temblores, ataxia y parálisis. Afecta la medula espinal, intestinos, páncreas, corazón, riñones y adrenales y aparecen focos necróticos. El virus puede excretarse por nume-

rosas vías. En la infección por Mad-2 es inaparente, aunque se ha observado emaciación de las crías. Se elimina con la materia fecal durante 3 semanas en animales inmunocompetentes y 6 meses en inmunodeprimidos. Afecta solo intestino, donde se pueden observar cuerpos de inclusión en las criptas y vellosidades.

Control: Técnica de histerectomía. o trasplante de embriones (Reetz, J.C 1988, Rouleau A 1993 Vitale N 1998).

Diagnóstico: IFI y PCR.

Interferencia con la investigación: No se pueden usar en estudios sobre SNC y aparato digestivo.

Parvovirus del ratón

Es un ADN virus que pertenece a la familia *Parvoviridae*. La prevalencia es alta y no manifiesta signos clínicos. Se lo conoce también como virus diminuto del ratón. Puede ser letal para algunas cepas de ratones como BALB7c y DBA/2.(Ball-Goodrich L J 1994)

Organotropismo: la infección natural en ratones inmunocompetentes es breve y se restringe al intestino delgado, tejidos linfáticos y riñón. Experimentalmente, puede haber replicación multistémica, incluyendo SNC, la placenta y el feto.

Signos clínicos: Las lesiones y signos se observan en inoculaciones en forma experimental.

Control: trasplante de embriones. (Reetz, J.C 1988, Rouleau A 1993 Vitale N 1998).

Diagnóstico: IFI o PCR.

Interferencia con la investigación: No se pueden usar en estudios del SNC y digestivos

Parvovirus de la rata. Virus Kilham de la rata

Es más común que H-1, se transmite por contacto directo a través de orina, heces, secreciones nasales, leche y fómites, además de por vía transplacentaria. Persiste largo tiempo, dependiendo entre otros factores de la edad en la que se produce la infección natural(FELASA 1992 NRC 1991, Ball-Goodrich L J 1994).

Organotropismo: replica en múltiples tejidos en desarrollo.

Signos clínicos: es asintomático. Se puede observar reabsorción de fetos y esterilidad. Las crías infectadas experimentalmente presentan signos variados ataxia, ictericia, distensión abdominal, deshidratación y muerte.

Lesiones: afecta al SNC y aparato gastrointestinal, respiratorio y urogenital. La afinidad del virus por el endotelio vascular y la destrucción de megacariocitos de la médula ósea dan hemorragias en múltiples tejidos. También se puede observar necrosis focal en el hígado, SNC, pulmón, riñón y testículos En hembras preñadas se puede producir una reabsorción de embriones o aborto y en los neonatos hipoplasia cerebelosa.

Control: trasplante de embriones. (Reetz, J.C 1988, Rouleau A 1993 Vitale N 1998).

Diagnóstico: IFI e Inhibición de la hemoaglutinación y PCR.

Interferencia con la investigación: Contamina líneas celulares e inhibe la formación de xenotrasplantes. Causa muerte fetal y malformaciones congénitas.

Virus Toolan de la rata (H1)

Afecta naturalmente a la rata y experimentalmente al hámster. Se han encontrado anticuerpo en el hombre. La transmisión es directa, a través de la exposición de orina infectada y secreciones nasales ((FELASA 1992 NRC 1991, Ball-Goodrich L J 1994).

Signos clínicos y lesiones: Naturalmente los animales cursan en forma subclínica la enfermedad y no se observan lesiones.

Control: trasplante de embriones. (Reetz, J.C 1988, Rouleau A 1993 Vitale N 1998).

Diagnóstico: IFI e Inhibición de la hemoaglutinación y PCR.

Interferencia con la investigación: Contamina líneas celulares e inhibe la formación de xenotrasplantes. Causa muerte fetal y malformaciones congénitas.

Viruela del ratón

Es un ADN virus que pertenece a la familia *Poxviridae*. Las partículas virales son grandes y afecta al ratón. Es el agente causal de la ectromelia del ratón. La infección es poco frecuente, pero en colonias vírgenes ha habido brotes esporádicos (Dick E J. 1996). Se transmite por contacto directo o fómites contaminados a través de heridas de la piel. En los ratones hay cepas más resistentes, C57 y otras más susceptibles como la BALB/c (FELASA 1992 NRC 1991).

Organotropismo: tiene carácter politrópico, dando lesiones a múltiples órganos.

Signos clínicos: la piel presenta hiperemia, edema, necrosis y úlceras que en caso severo llevan a la amputación de las extremidades y cola. Se puede observar conjuntivitis.

Lesiones: lesiones en piel ulceradas, hiperémicas y edematosas. Hay hepato y esplenomegalia. Histológicamente se observan lesiones necróticas en cuya vecindad puede haber cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos.

Control: Técnica de histerectomía.

Diagnóstico: IFI y PCR.

Interferencia con la investigación: Los animales infectados con este patógeno no deben utilizarse y una vez hecho el diagnóstico se deben sacrificar y refundar la colonia debido a la gravedad de la enfermedad.

Enfermedades causadas por hongos

Dermatofitos

Es de baja prevalencia, en ocasiones, se ha descubierto que los ratones y ratas de laboratorio son portadores inaparentes de dermatofitos y, en raras ocasiones, se ha informado que presentan dermatomicosis clínica (tiña), muy pocas colonias infectadas han causado infección en las personas que trabajan con ellos (FELASA 1992 NRC 1991).

Agentes etiológicos: son hongos, que pertenecen a la clase Deuteromycetes (Fungi Imperfecti), géneros *Trichophyton* y *Microsporum*.

El *Trichophyton mentagrophytes* es el que se aisló con mayor frecuencia de infecciones subclínicas o dermatomicosis de ratas y ratones.

También se han aislado del pelaje de ratas y ratones otras especies tales como *Trichophyton ajelloi*, *T. schoenleini*, *T. terrestre*, *Microsporum gallinae*, *M. gypseum* y *M. cookei*. (Connole M D. 1990).

Naturalmente infectan a ratones, ratas, personas y muchas otras especies de animales.

Organotropismo: Estos agentes patógenos son parásitos de la queratina, es decir, cabello y capas superficiales de piel

Signos clínicos: cursan en forma subclínica, cuando los animales se someten a inmunodepresión o procesos de estrés pueden observarse los signos clínicos como prurito.

Lesiones: consisten en áreas de alopecia definidas escamosa o de aspecto costroso y pústulas ocasionales en los bordes. La mayoría de las lesiones se observan en la cabeza cerca de la boca y los ojos, pero también se pueden ver en cualquier parte del cuerpo. Microscópicamente encontramos solo un engrosamiento del estrato córneo en cortes teñidos con hematoxilina y eosina. En los casos más severos puede haber hipertrofia de la epidermis con diversos grados de inflamación aguda y crónica de la dermis.

Control: técnica de histerectomía o trasplante de embriones.

Diagnóstico: Para la detección del agente patógeno de cepilla el pelaje de los animales sobre placas abiertas con el medio de cultivo y luego, estas placas se cultivan en busca de dermatofitos.

Se puede hacer un raspado de piel en la zona donde se observan lesiones, en la periferia de las mismas y se monta en portaobjetos con hidróxido de potasio al 10% para poder visualizar las hifas y endosporas. El diagnóstico definitivo depende del cultivo e identificación de organismos mediante el uso de agar Sabouraud u otros medios de cultivo para dermatofitos.

Interferencia con la investigación:

No hay ejemplos conocidos de infecciones por dermatofitos que interfieran con las investigaciones en ratones y ratas.

Referencias

- Allen A M, Ganaway J R, Moore T D, Kinard R F. (1965); Tyzzer's disease syndrome in laboratory rabbits. *Am J Pathol*46:859–882.
- Amao H, Komukai Y, Sugiyama M, Takahashi K W, Sawada T, Saito M. (1995) Natural habitats of *Corynebacterium kutscheri* in subclinically infected ICGN and DBA/2 strains of mice. *Lab Anim Sci.*;45:6–10
- Amao H, Komukai Y, Akimoto T, Sugiyama M, Takahashi K W, Sawada T, Saito M. (1995); Natural and subclinical *Corynebacterium kutscheri* infection in rats. *Lab Anim Sci.* 45:11–14
- Arva E, Dahlgren U, Lock R, Andersson B. (1996) Antibody response in bronchoalveolar lavage and serum of rats after aerosol immunization of the airways with a well-adhering and a poorly adhering strain of *Streptococcus pneumoniae*. *Int Arch Allergy Immunol.* 109:35–43.
- Ayala M., Milocco S., Galosis C., Carbone C. (2010) Estudio de la enfermedad de Tyzzer (*Clostridium piliforme*) en diferentes cepas de ratas y ratones de laboratorio infectados experimentalmente. *Analecta Veterinaria Vol 30 (2)* pag 5-10
- Bailey C J, Lockhart B P, Redpath M B, Smith T P. (1995) The epidermolytic (exfoliative) toxins of *Staphylococcus aureus*. *Med Microbiol Immunol (Berlin).* 184:53–61.
- Baillie M B, Standiford T J, Laichalk L L, Coffey M J, Strieter R, Peters-Golden M. (1996) Leukotriene-deficient mice manifest enhanced lethality from *Klebsiella pneumoniae* in association with decreased alveolar macrophage phagocytic and bactericidal activities. *J Immunol.* 157:5221–5224.
- Ball-Goodrich L J, Johnson E. (1994) Molecular characterization of a newly recognized mouse parvovirus. *J Virol.*;68:6476–6486.
- Barthold S W, Beck D S, Smith A L. (1993) Enterotropic coronavirus (mouse hepatitis virus) in mice: influence of host age and strain on infection and disease. *Lab Anim Sci.* ;43: 276–284.
- Barthold S W, Coleman G L, Bhatt P N, Osbaldiston G W, Jonas A M. (1976) The etiology of transmissible murine colonic hyperplasia. *Lab Anim Sci.* 26:889–894.
- Barthold S W, Coleman G L, Jacoby R O, Livstone E M, Jonas A M. (1978) Transmissible murine colonic hyperplasia. *Vet Pathol.*;15:223–236.
- Barthold S W, de Souza M S, Smith A L. (1990). Susceptibility of laboratory mice to intranasal and contact infection with coronaviruses of other species. *Lab Anim Sci.* 40:481–485.
- Barthold S W, Smith A L. (1992) Viremic dissemination of mouse hepatitis virus-JHM following intranasal inoculation of mice. *Arch Virol.* 122:35–44.
- Blailock Z R, Rabin E R, Melnick J L. 1967. Adenovirus endocarditis in mice. *Science.*;157:69–70.
- Boot R, Bisgaard M. (1995) Reclassification of 30 Pasteurellaceae strains isolated from rodents. *Lab Anim.*;29:314–319.
- Brogden K A, Cutlip R C, Lehmkuhl H D. (1993) Cilia-associated respiratory bacillus in wild rats in central Iowa. *J Wildl Dis.*;29:123–126.
- Carthew P, Sparrow S. (1980) A comparison in germ-free mice of the pathogenesis of Sendai virus and mouse pneumonia virus infection. *J Pathol.*;130:153–158.

- Cartner S C, Simecka J W, Briles D E, Cassell G H, Lindsey J R. (1996). Resistance to mycoplasmal lung disease in mice is a complex genetic trait. *Infect Immun.* 64:5326–5331.
- Cartner S C, Simecka J W, Lindsey J R, Cassell G H, Davis J K. (1995) Chronic respiratory mycoplasmosis in C3H/HeN and C57BL/6N mice: lesion severity and antibody response. *Infect Immun.* 63:4138–4142.
- Casebolt D B, Qian B, Stephensen C B. (1997) Detection of enterotropic mouse hepatitis virus fecal excretion by polymerase chain reaction. *Lab Anim Sci.* 47:6–10.
- Cassell G H. (1982) The pathogenic potential of mycoplasmas: *Mycoplasma pulmonis* as a model. *Rev Infect Dis.* 4: S18–S34.
- Clifford, C.B., Walton, B.J., Reed, T.H., Coyle, M.B., White, W.J. and Amyx, H.L. (1995). Hyperkeratosis in athymic nude mice caused by a Coryneform bacterium: microbiology, transmission, clinical signs and pathology. *Lab. Animal Sci.* 45 (2): 131-139.
- Connole M D. (1990) Review of animal mycoses in Australia. *Mycopathologia.* 111:133–164
- Cook I. (1963) Reovirus type 3 infection in laboratory mice. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 41:651–660.
- Davis J K, Davidson M, Schoeb T R. (1991) Murine respiratory mycoplasmosis: a model to study effects of oxidants. *Res Rep Health Eff Inst.* 47:1–43
- Deeb B J, DiGiacomo R F, Bernard B L, Silbernagel S M. *Pasteurella multocida* and *Bordetella bronchiseptica* infection in rabbits. *J Clin Microbiol.* 1990;28:70–75.
- Dick E J, Jr, Kittell C L, Meyer H, Farrar P L, Ropp S L, Esposito J J, Buller R M L, Neubauer H, Kang Y H, McKee A E. (1996) Mousepox outbreak in a laboratory mouse colony. *Lab Anim Sci.* 46:602
- Eiden J, Lederman H M, Vonderfecht S, Yolken R. (1986) T-cell-deficient mice display normal recovery from experimental rotavirus infection. *J Virol.*;57:706–708.
- Fallon M T, Benjamin W H, Jr, Schoeb T R, Briles D E. (1991) Mouse hepatitis virus strain UAB infection enhances resistance to *Salmonella typhimurium* in mice by inducing suppression of bacterial growth. *Infect Immun.* 59:852–856.
- FELASA (Federation of European Laboratory Animal Science Associations) Working group on animal health (1994). Recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guineapig and rabbit breeding colonies, *Laboratory Animals* 28: 1-12.
- Fox, J.G. and Lee, A. (1997) The role of the *Helicobacter* species in newly recognised gastrointestinal tract diseases of animals. *Lab. Animal Sci.* 47 (3): 222-255.
- Ilback N G, Friman G, Crawford D J, Neufeld H A. (1991) Effects of training on metabolic responses and performance capacity in *Streptococcus pneumoniae* infected rats. *Med Sci Sports Exercise.* 123:422
- Livingston, R.S., Riley, L.K., Steffen, E.K., Besch-Williford, C.L. Hook, R.R. Jnr., Franklin, C.R. (1997). Serodiagnosis of *Helicobacter hepaticus* infection in mice by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 35 (5): 1236-1238
- National Reseachard Council (NRC 1991). Infectious disease of mice and rats, National Academy Press Washington.

- Sheboul S, Crosley D, Steele T A. (1996) Inhibition of reovirus-stimulated murine natural killer cell cytotoxicity by cyclosporine. *Life Sci.* 59:1675–1682.
- Reetz, J.C., Wullenweber-Schmidt, M., Kraft V. and Hedrich. H.J. (1988), Rederivation of inbred strains of mice by means of embryo transfer, *Laboratory Animal Science* 38: 696-701.
- Rouleau A., Kovacs P., Kunz H., and Armstrong D. (1993) Decontamination of rat embryos and transfer to specific pathogen free recipients for the production of a breeding colony, *Laboratory Animals Science* 43: 611-615.
- Vitale N (1998) 12 th. Charles River Short Course. Embryo transfer technique in rodents Charles River Laboratories. Wilmington. USA
- White W., Anderson, L., Geistfeld J., and Martin D. (1998). Opportunistic infections in laboratory rats and mice. *ILAR Journal*,39:263-321.
- Zúñiga J. Orellana J. y Mari J. 2017. Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal. Gestión de recursos y capital humano en investigación experimental. Universidad de Alcalá. ISBN 10: 8416599939