

ARTICULOS DE REVISION

SINDROME DERMATITIS NEFROPATIA PORCINA: UNA DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE GLOMERULONEFRITIS EN CERDO

PORCINE DERMATITIS AND NEPHROPATHY SYNDROME: ONE OF THE PRINCIPAL CAUSES OF GLOMERULONEPHRITIS IN PIGS

Manuel Quezada¹, Esteban Ramírez^{1,2}, Dennis Muñoz^{1,2}, Alvaro Ruiz¹

¹ Departamento de Patología y Medicina Preventiva, Facultad de Medicina Veterinaria, Campus Chillán, Universidad de Concepción, Chile. E-mail: mquezad@udec.cl

² Programa de Doctorado en Ciencias Agropecuarias, Mención Patología Animal, Campus Chillán, Universidad de Concepción.

RESUMEN

Las glomerulonefritis (GN) en cerdos no se diagnostican comúnmente en terreno; sin embargo, en los últimos años se han descrito diferentes tipos de GN, las cuales tienen en común trastornos inmunológicos sin una etiología clara, lo que ha despertado un interés en investigar los trastornos renales que se presentan en esta especie. Uno de los cuadros más importantes causantes de GN en cerdos corresponde al Síndrome Dermatititis Nefropatía Porcina (PDNS), el cual se ha observado en la mayoría de los países con producción porcina intensiva. Aunque su etiología es aún incierta, las últimas investigaciones han dejado en evidencia que corresponde a una hipersensibilidad tipo III que produce vasculitis generalizada y daña seriamente el riñón. Una herramienta fundamental para diferenciar los distintos tipos de GN que afectan al cerdo lo constituyen el conocimiento de los aspectos macroscópicos e histopatológicos. A continuación se presenta una revisión de las principales características del PDNS, con énfasis en los aspectos lesionales que permiten realizar el diagnóstico de la enfermedad y diferenciarla de otras patologías causantes de GN en cerdos.

Palabras claves: Síndrome Dermatititis Nefropatía Porcina, PDNS, glomerulonefritis, dermatitis.

ABSTRACT

Swine glomerulonephritis (GN) diagnosis are not common in pig production under field conditions, however, different types of GN have been described lately, which have in common immunological alterations without a clear etiology. All of these observations have increased the interest in studying the renal failure present in this specie. One of the most important diseases that present GN is the Porcine Dermatititis and Nephropathy Syndrome (PDNS), which have been reported in the majority of swine producer countries. The etiology of the disease has not been well determined yet, however, recent investigations have suggested that the vasculitis that produce serious renal damage could be a consequence of a type III hypersensitivity. Macroscopic and histopathological aspects are a fundamental tool, in order to differentiate the different types of GN that can affect swine. A review of these types of GN, with emphasis in the PDNS, and the last investigations are presented in this review.

Keywords: Porcine Dermatititis Nephropathy Syndrome, PDNS; glomerulonephritis, dermatitis.

Fecha de recepción: 03-05-04

Fecha de aceptación: 29-10-04

INTRODUCCION

Las glomerulonefritis (GN) en el cerdo no son diagnosticadas a menudo y se han descrito subsiguientes a enfermedades infecciosas crónicas tales como Peste Porcina Clásica (PPC) (Cheville *et al.*, 1970), Peste Porcina Africana (PPA) (Quezada, 1988; Hervás *et al.*, 1996) e infecciones sistémicas por citomegalovirus (Yoshikawa *et al.*, 1988); sin embargo, desde la década de los noventa, uno de los cuadros más interesantes asociado a GN ha sido el Síndrome Dermatitis Nefropatía Porcina (PDNS), causante de una enfermedad severa y generalmente mortal en los cerdos de las etapas de crianza y engorda (Choi *et al.*, 2002; Thompson *et al.*, 2002). Esta patología fue descrita inicialmente en Inglaterra (Smith *et al.*, 1993; White y Higgins, 1993; Higgins, 1993; Kavanagh, 1994), aunque dos décadas antes, Morales y Guzmán (1976) habían descrito un cuadro similar en Colombia.

Inicialmente se emplearon diversas denominaciones para referirse a la enfermedad, entre las que se encuentran: síndrome de glomerulonefropatía (Higgins, 1993); síndrome dermatitis-/glomerulonefritis (Kavanagh, 1994); glomerulonefritis espontánea (Bourgault y Drolet, 1995); glomerulonefritis y vasculitis necrotizante sistémica (Hélie *et al.*, 1995) y síndrome de inmunocomplejos porcino causante de glomerulonefritis y dermatitis (Sierra *et al.*, 1997). Sin embargo, todos los cuadros tienen características similares, por lo que en los últimos años se ha usado el nombre de Síndrome Dermatitis Nefropatía Porcina (Smith *et al.*, 1993; Van Halderen *et al.*, 1995; Durán *et al.*, 1997; Segalés *et al.*, 1998; Lainsion *et al.*, 2002).

Desde las primeras descripciones realizadas en Inglaterra por Smith *et al.* (1993), esta enfermedad se ha reportado en diversos países del mundo como Canadá (Hélie *et al.*, 1995), Chile (Sierra *et al.*, 1997), Estados Unidos (Durán *et al.*, 1997; Ramos-Vera *et al.*, 1997), España (Segalés *et al.*, 1998), Irlanda (Allan *et al.*, 2000), Escocia (Thompson *et al.*, 2000), Grecia (Saoulidis *et al.*, 2002), Korea (Choi *et al.*, 2002) y Japón (Abe *et al.*, 2002).

Los síntomas y la expresión clínica de la forma aguda de la enfermedad interfieren con el diagnóstico diferencial de la PPC, por lo cual resulta fundamental descubrir el o los agentes etio-

lógicos involucrados en su patogénesis, y así realizar un diagnóstico diferencial más preciso (Wellenberg *et al.*, 2004); no obstante, se debe tener presente que la enfermedad, pese a su baja prevalencia, puede causar pérdidas importantes debido a su mortalidad y especialmente si está asociada a otras enfermedades, como es el Síndrome Multisistémico de Adelgazamiento Post-Destete (PMWS) (Allan *et al.*, 2000; Choi *et al.*, 2002; Saoulidis *et al.*, 2002).

Las GN son generalmente de origen inmune y presentan una escasa prevalencia en los animales domésticos, con la excepción de los perros y gatos, donde constituyen una forma común de enfermedad renal (Slauson y Lewis, 1979; Bourgault y Drolet, 1995). Recientemente, se han descrito varias formas de GN en cerdos, entre las que se incluyen formas proliferativas, mesangio-proliferativas y membranoproliferativas. A continuación se describen algunas de las patologías más importantes causantes de GN en cerdo:

Glomerulonefritis asociada a Peste Porcina Clásica

En las formas agudas y subagudas de la enfermedad se ha observado un riñón pálido con petequias que tiene gran valor diagnóstico (Terpstra, 1987). Las hemorragias estarían causadas principalmente por eritrodiapedesis y aumento de la permeabilidad vascular inducidas por mediadores químicos y agravado por la degranulación de mastocitos, que activarían el sistema del complemento (Gómez-Villamandos *et al.*, 2000) y que sería responsable, finalmente, de las GN observadas en la enfermedad. Una GN severa asociada a la forma crónica de PPC fue descrita por Cheville *et al.* (1970), observándose inicialmente la presencia de neutrófilos y fibrina en los capilares glomerulares y más tarde depósitos electrodensos en el mesangio y a lo largo de la membrana basal del lado epitelial. Estos hallazgos se comunicaron también más tarde por Ruiz-Villamor *et al.* (2001), identificando los inmunocomplejos como depósitos de IgM, IgG y C1q, aunque no se detectó presencia del antígeno viral. El depósito de inmunocomplejos en la zona mesangial, subepitelial y subendotelial ocurrió a partir de los 10 días post infección (dpi), observándose adicionalmente fusión de podocitos e infiltración de neutrófilos en el mesangio.

Glomerulonefritis asociada a Peste Porcina Africana

En esta enfermedad se observan intensas hemorragias renales que se atribuyen al daño endotelial inducido por la activación fagocítica que ocurre en estas células con las cepas virulentas del virus y por el incremento de la permeabilidad vascular, debido a activación de procesos inmunológicos en los cerdos inoculados con cepas moderadamente virulentas (Gómez-Villamandos *et al.*, 1995; Hervás *et al.*, 1996). La inoculación de cerdos con cepas virulentas ha causado una intensa GN mesangial proliferativa a los 11 y 13 dpi con depósitos de IgG, IgM, IgA y C1q (Hervas *et al.*, 1996).

Glomerulonefritis asociada a citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) se caracteriza por formar cuerpos de inclusión intranucleares grandes en el epitelio de las glándulas de la mucosa nasal que recubre los cornetes y se conoce más comúnmente como "rinitis a cuerpo de inclusión". Los cerdos con CMV desarrollan una GN por depósitos de inmunocomplejos, que consiste en una proliferación mesangial con engrosamiento de las membranas y acumulación de material PAS-positivo en el área mesangial. Ultraestructuralmente corresponde a depósitos electrodensos en estas mismas áreas y en el citoplasma de células mesangiales, así como en membranas basales tanto del lado endotelial como del lado epitelial. Por la técnica de inmunofluorescencia los depósitos son positivos a IgG y C3 en el área mesangial, por lo que se sugiere que estas lesiones estarían relacionadas al depósito de complejos antígeno-anticuerpos en cerdos con infección por CMV (Yoshikawa *et al.*, 1988).

Glomerulonefritis proliferativa asociada a infección por estreptococos

Este cuadro fue descrito por Morales y Guzmán (1976) en cerdos de raza Yorkshire, los cuales presentaban riñones aumentados de tamaño, pálidos y con petequias. Histológicamente, las lesiones glomerulares se caracterizaron por proliferación de células endoteliales, exudación y adhesión de la capa parietal y visceral de la cápsula de Bowman; sin embargo, no se aislaron bacterias desde los riñones afectados. Otros hallazgos patológicos fueron la presencia de abscesos en pulmón, cora-

zón y músculos, desde los cuales se aisló *Streptococcus pyogenes* en todos los cerdos afectados. De esta forma, las características clínicas, histológicas y bacteriológicas de esta GN proliferativa estarían relacionadas a infecciones por estreptococos.

Glomerulonefritis membranoproliferativa y mesangiocapilar

Jansen *et al.* (1993) describieron una GN membranoproliferativa del tipo II en cerdos de raza Yorkshire producida por una alteración autosomal recesiva que cursa con deficiencia de factor H, una proteína plasmática que regula la acción del complemento, el cual es activado desencadenando masivos depósitos en los capilares glomerulares. La enfermedad se caracteriza por infiltrados de las paredes de los capilares glomerulares, proliferación de células mesangiales y la presencia de depósitos densos correspondientes a C3 y complejos de complemento terminales en la membrana basal, los cuales son visibles por microscopía electrónica. Este cuadro ocurre espontáneamente en el cerdo, el cual representa la contraparte animal de la GN membranoproliferativa tipo II descrita con anterioridad en humanos (Jansen, 1993; Jansen *et al.*, 1995; Jansen *et al.*, 1998).

Síndrome Púrpura Trombocitopénico

Carrasco *et al.* (2003) describieron una enfermedad en cerdos miniatura Göttingen de 3 a 9 meses de edad, denominado Síndrome Púrpura Trombocitopénico. Los cerdos afectados cursan con hemorragias intersticiales en piel, riñones, vejiga urinaria, intestino, páncreas, linfonódulos y pulmones. Al examen histopatológico se observa una GN membranoproliferativa con infiltrados en la membrana basal del glomérulo, incremento del número de células mesangiales, presencia de microtrombos fibrinoides en los capilares y depósitos proteicos en el lumen y células de los túbulos. Utilizando inmunohistoquímica se demostró la presencia de C1q, IgG e IgM en el mesangio y en las paredes de los capilares glomerulares. A su vez, los animales afectados cursaron con trombocitopenia severa, anemia y alteraciones en la médula ósea. De acuerdo a la presencia combinada de trombocitopenia y complejos inmunes a nivel renal, este síndrome estaría relacionado con una reacción de hipersensibilidad tipo III.

Síndrome Dermatitis Ulcerativa Porcina (PUDS)

Este cuadro fue observado recientemente por Schmoll *et al.* (2004), quienes describieron una enfermedad en cerdas adultas (mayores de 1,5 años), caracterizada por extensas lesiones ulcerativas superficiales y profundas de la piel, asociada a nefritis intersticial multifocal. La distribución de las lesiones de la piel involucran el periné, miembros posteriores, línea mamaria y orejas. Histológicamente, se describe dermatitis ulcerativa, necrosis, infiltración granulocítica y perrivascular linfoplasmocitaria y vasculitis. A su vez, en riñón se observa nefritis intersticial multifocal linfoplasmocitaria, tubulonefrosis y glomerulonefritis serofibrinosa. Las lesiones de piel y de riñón son compatibles con una alteración mediada por desórdenes de inmunocomplejos, lo cual es ratificado por la presencia de altos niveles de IgG circulante en las cerdas afectadas.

Etiología del PDNS

Aunque no existe una causa determinada que desencadena el PDNS, desde sus inicios se ha intentado relacionar este cuadro con la presencia de microorganismos. De esta forma, White y Higgins (1993) atribuyen que la infección por *Actinobacillus pleuropneumoniae* y la vacunación profiláctica podría ser un factor significativo como desencadenante de la enfermedad. Por otra parte, también se han asociado las endotoxinas de bacterias gram negativas con PDNS. Desde este punto de vista, Thompson *et al.* (2002) compararon las lesiones histológicas de cerdos afectados con la reacción generalizada de Schwartzman observada en cerdos inoculados experimentalmente con *Salmonella choleraesuis*, la cual desencadena la formación de trombos sistémicos en las paredes arteriolas (Nordstoga, 1974), aunque sin vasculitis, lo que hace diferentes ambos cuadros.

En investigaciones más recientes, Lainson *et al.* (2002) aislaron y tipificaron los serotipos de *Pasteurella multocida* en cerdos con PDNS, encontrándose una relación importante entre estos animales y la cepa específica de *Pasteurella apa* I tipo 01; sin embargo, esto no demuestra que la bacteria sea un patógeno primario en el PDNS, dejando la interrogante de por qué existe un tipo

específico de *Pasteurella* relacionada en los cerdos afectados. Por otra parte, se ha demostrado la presencia de antígenos específicos de *Pasteurella multocida*, mediante inmunohisquímica, en riñones de cerdos con PDNS. No obstante, no fue posible demostrar la presencia de fracciones de la bacteria en los complejos antígeno-anticuerpo. Debido a lo anterior, se concluyó que posiblemente una fracción de la bacteria actuaría como antígeno, y que ésta, a su vez, sería similar a una proteína de la membrana externa de alguna célula porcina, dando origen a la enfermedad mediada por complejos inmunes, donde la hipersensibilidad de tipo II y III se mezclarían (Thompson *et al.*, 2001).

El papel de los agentes virales en PDNS es aún incierto. Es posible que algunas infecciones virales interrelacionadas puedan permitir la expresión clínica de la enfermedad, a través de la alteración de la respuesta inmune, ya que ésta sería estimulada constantemente, lo cual se hace evidente por los depósitos de IgM (Janeway *et al.*, 2000). De esta forma, debido a la posible participación viral, varios autores han postulado que el virus del Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (PRRS) estaría implicado en la génesis del PDNS (Segalés *et al.*, 1998; Thibault *et al.*, 1998; Rosell *et al.*, 2000). Su posible papel en la patogénesis estaría sustentado por la evidencia experimental de que algunos serotipos del virus provocan una vasculitis necrotizante en los riñones, y viremia que coexiste con anticuerpos circulantes, que pueden promover la formación de complejos inmunes (Cooper *et al.*, 1997); sin embargo, el PRRS es una enfermedad de distribución mundial y existen claras evidencias de PDNS tanto en explotaciones porcinas con PRRS como en áreas geográficas libres de PRRS, por lo que no existiría una relación directa entre ambas enfermedades (Cooper *et al.*, 1997; Durán *et al.*, 1997; Thibault *et al.*, 1998; Segalés *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 2002).

En los últimos años, los brotes de PDNS se han asociado con la presencia de circovirus porcino tipo 2 (PCV-2) y a la presentación de PMWS (Segalés *et al.*, 1998; Rosell *et al.*, 2000; Segalés *et al.*, 2004; Thompson *et al.*, 2000). Al respecto, Rosell *et al.* (2000) demostraron la presencia del genoma viral en células del linaje monocito/macrófago de órganos linfoides, pulmón, hígado, riñón y piel de cerdos con PDNS;

sin embargo, no se encontró el ácido nucleico de PCV-2 en glomérulos ni en arteriolas dañadas, argumentando que es posible que los complejos antígeno-anticuerpo sean transitorios y eliminados rápidamente, y que los depósitos estarían formados sólo por las proteínas virales y no por el genoma del virus, por lo que no existen evidencias concluyentes que permitan implicar a estos agentes virales en la etiología o patogénesis de PDNS. Debido a lo anterior, se deben realizar más estudios que ayuden en la identificación de los factores desencadenantes y a reproducir la enfermedad en forma experimental, lo cual no ha sido factible hasta el momento, ya que aún es imposible completar todos los postulados de Koch para aislar el agente causal de la enfermedad (Mackinnon, 2000).

Aunque el PDNS y el PMWS estarían relacionados por la infección con PCV-2, los cerdos con PDNS no evolucionan a PMWS ni tampoco viceversa (Choi *et al.*, 2002). Por otra parte, con los antecedentes existentes en la actualidad hay más fundamentos que sugieren que esta condición representa una enfermedad vascular inmunomediada en el cual los posibles antígenos involucrados permanecen desconocidos aunque, teóricamente, el PDNS podría ser gatillado por una variedad de factores que incluyen drogas, químicos, alérgenos en el alimento y agentes infecciosos (Drolet *et al.*, 1999).

Aspectos inmunológicos del PDNS

Los primeros estudios identificaron que los depósitos de inmunocomplejos observados en el cuadro correspondían, principalmente, a IgM, IgA y ocasionalmente IgG, además de la presencia de factores del complemento como C3 y C1q. Lo anterior indica que el responsable del cuadro clínico de PDNS correspondería a un proceso inmunomediado. Además la presencia de una vasculitis necrotizante en distintos órganos sugiere una hipersensibilidad de tipo III o reacción de tipo Arthus (Segalés *et al.*, 1998; Segalés *et al.*, 2004; Thompson *et al.*, 2001; Thompson *et al.*, 2002). Estas pueden aparecer cuando el antígeno es soluble y se deposita como complejos inmunitarios en ciertos tejidos, los cuales se generan en todas las respuestas mediadas por anticuerpos donde el sistema inmune se ve constantemente estimulado y no logra eliminar

el o los agentes. Sin embargo, su potencial patogénico es determinado en parte por su tamaño. Así, los agregados más grandes fijan el complemento y se eliminan rápidamente de la circulación por células del sistema mononuclear fagocítico. En cambio los complejos pequeños, que se forman por un exceso de antígenos, tienden a depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos generando una respuesta inflamatoria con permeabilidad vascular aumentada y provocando la activación de los leucocitos con el consiguiente daño tisular (Janeway *et al.*, 2000; Roitt *et al.*, 1994).

En un estudio reciente realizado por Wellenberg *et al.* (2004), en el cual se indaga en la naturaleza bioquímica de los complejos antígeno-anticuerpo que se depositan a nivel glomerular, se demostró que estos complejos inmunes estaban formados principalmente por un importante acúmulo de IgM, IgG1 + IgG2, y los factores del complemento C1q y C3. Adicionalmente se encontró una gran cantidad de linfocitos T CD8+. Por otra parte, en este estudio se midieron los niveles de anticuerpos circulantes contra PCV-2 en el suero de cerdos con PDNS y los resultados evidenciaron altos títulos contra PCV-2 en el 100% de los cerdos afectados, en comparación con cerdos controles que presentaron títulos menores. Así también se detectó el genoma viral en todos los cerdos afectados con PDNS a través de PCR y en el 63% de los cerdos controles. De acuerdo a estos antecedentes, los investigadores concluyeron que las bases fisiológicas que desencadenarían el PDNS estarían relacionadas con los niveles excesivos de anticuerpos contra PCV-2. Sin embargo, el virus fue aislado en bajo número y no se demostró la presencia de antígenos virales en los complejos inmunes depositados en los glomérulos, a través de inmunohistoquímica. No obstante, se debe señalar que no siempre se encuentran antígenos en los inmunocomplejos de las enfermedades virales.

Por otra parte, estudios realizados en humanos por Griswold *et al.* (1997) y en animales por Wellenberg *et al.* (2004) han puesto en evidencia el papel que cumplen las citocinas en el curso de la enfermedad. A modo de ejemplo, se ha observado que el desequilibrio que existiría entre las subpoblaciones de linfocitos Th1 y Th2 sería el desencadenante del síndrome. Es así como una disminución del IFN- γ , disminui-

ría la activación de los linfocitos Th1, que a su vez estimulan una respuesta inmunológica mediada por macrófagos. Al disminuir el IFN- γ , la IL-4, secretada por las células presentadoras de antígeno, puede ejercer su estimulación en los linfocitos Th2, los cuales al ser activados secretan IL-4 e IL-5, para transformar a los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, especialmente de IgM, que posee la mayor cantidad de sitios de interacción con el antígeno, por ser una proteína pentamérica (Janeway *et al.*, 2000). Por último, el gran número de linfocitos T CD 8+ en cerdos afectados con PDNS indicaría que las células citotóxicas (o linfocitos de memoria) podrían también estar involucrados en la patogénesis. La hipótesis más reciente apunta a un desorden de inmunocomplejos y un mecanismo de defensa celular que podrían explicar las severas lesiones renales observadas en cerdos jóvenes con PDNS (Wellenberg *et al.*, 2004).

Aspectos clínicos

Las características clínicas, que afectan a cerdos con PDNS, son evidentes en etapas de crianza y engorda, en animales de 40 a 70 kilos de peso (Smith *et al.*, 1993) aunque en algunos casos se ha observado tempranamente en cerdos de 14 kilos (Thompson *et al.*, 2002). Del mismo modo, White y Higgins (1993) describieron que el síndrome se ha observado en cerdos en crecimiento desde las 5 semanas de edad hasta chanchillas de 9 meses. No existiría una relación clara entre el estatus sanitario de un plantel y la presentación de PDNS, ya que está ampliamente descrito que varios de los cerdos afectados provienen de granjas de alto estatus sanitario, libres de los principales patógenos respiratorios y entéricos (White y Higgins, 1993; Sierra *et al.*, 1997). La prevalencia de la enfermedad dentro de una granja es normalmente baja, superando rara vez el 1 % en los grupos de cerdos (Smith *et al.*, 1993; Durán *et al.*, 1997; Segalés *et al.*, 1998).

El signo más notable corresponde a la aparición de lesiones eritematosas en la piel que forman placas circulares e irregulares de color rojo oscuro a púrpuras, ocasionalmente con un centro negruzco, costroso y ulcerado.

El tamaño de estas lesiones puede variar desde 1 milímetro hasta 2 centímetros de diámetro; sin embargo, estas placas tienden a coalescer y formar estructuras de mayor tamaño (Figura 1). Si bien las lesiones pueden variar en intensidad, la distribución de éstas presenta un patrón bien definido, observándose principalmente en miembros posteriores, región perineal y zonas caudoventrales del abdomen (Figura 2). Posteriormente, tienden a distribuirse por los flancos hacia los miembros anteriores, tórax, cuello y orejas y en casos más severos puede generalizarse a toda la superficie corporal (Smith *et al.*, 1993; White y Higgins, 1993; Kavanagh, 1994; Durán *et al.*, 1997; Segalés *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 2002).

Los síntomas y signos clínicos son variables en su presentación de acuerdo al grado y severidad de las lesiones observadas en cerdos con PDNS. En cuadros leves, los cerdos permanecen afebriles, el apetito se mantiene inalterado sin pérdida de la condición corporal, activos, atentos al medio y, en muchos de estos casos, los animales tienden a recuperarse espontáneamente después de 1 a 3 semanas de iniciado el cuadro. Por otra parte, en cerdos afectados intensamente se observa marcada depresión, reacios a moverse, anorexia con pérdida rápida de la condición corporal, aumento de temperatura (hasta 41,5°C), tumefacción edematosa en los miembros posteriores y en la zona abdominal posterior (Smith *et al.*, 1993; White y Higgins, 1993; Segalés *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 2002). Algunos cerdos pueden presentar tumefacción en la región tarsal, cojera y una postura típica asociada a dolor (dorso encorvado), incoordinación, temores y postración en estados terminales y, ocasionalmente, diarrea muy líquida y negruzca (Segalés *et al.*, 1998; Spillane, 1998). Los animales con tal grado de afección pueden morir dentro de los 3 primeros días de iniciado el cuadro e incluso se pudo presentar muerte súbita (Segalés *et al.*, 1998; Spillane, 1998; Thompson *et al.*, 2002). Los cerdos que sobreviven, desarrollan lesiones nodulares costrosas y cicatrices que se observan comúnmente 3 semanas después de la presentación de lesiones agudas de la piel (Figura 3) (Ramos-Vera *et al.*, 1997; Segalés *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 2002).

Patología clínica

El examen hematológico y bioquímico en cerdos afectados por PDNS permite evidenciar falla renal por la presencia de altas concentraciones de nitrógeno ureico y creatinina en la sangre (Durán *et al.*, 1997; Segalés *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 2002). Tres de cinco casos de cerdos afectados con PDNS en España presentaron parámetros sanguíneos extremadamente altos de urea y creatinina con niveles que iban desde 165 a 235 mg/dl y de 6 a 16 mg/dl, respectivamente; sin embargo, el conteo hematológico y el nivel de proteínas presentaron parámetros normales en estos animales (Segalés *et al.*, 1998). Por otro lado, Thompson *et al.* (2002) describieron que los cerdos afectados por PDNS en Inglaterra presentaban hipoproteinemia con marcada proteinuria y a través de muestras de humor acuoso, revelaron altos niveles de urea y creatinina, confirmando un estado terminal de uremia en los animales afectados.

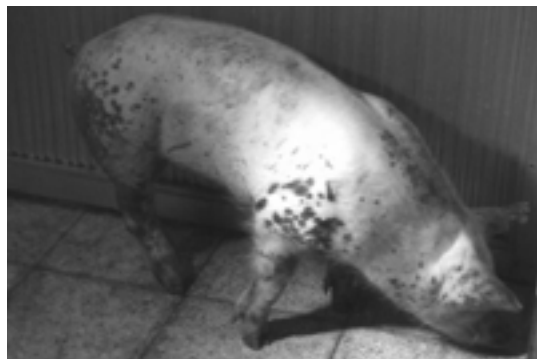


Figura 1. Cerdo afectado por PDNS con lesiones necróticas de la piel en zonas del cuello, zona escapular y flancos.

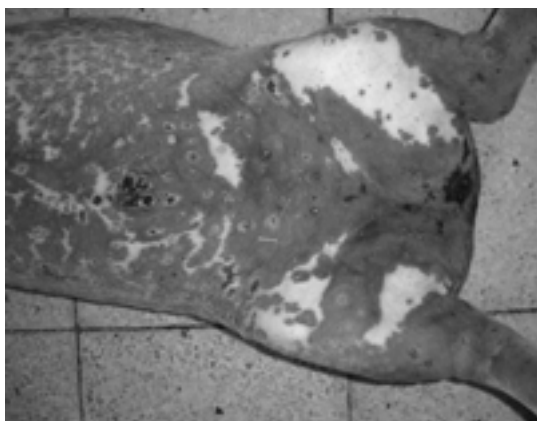


Figura 2. Cerdo con intensas lesiones cutáneas muertas por PDNS.



Figura 3. Cerdo con lesiones crónicas de piel muerta por PDNS.

Aspectos patológicos

Lesiones macroscópicas

En la necropsia, los cerdos presentan lesiones papulosas y necróticas con edema y hemorragias subcutáneas las cuales resultan más evidentes en la región perineal, ventral y miembros posteriores (Figura 2). En la región tarsal se suele observar edema periarticular y presencia de fluido serosanguinolento dentro de la articulación (Smith *et al.*, 1993; White y Higgins, 1993; Sierra *et al.*, 1997; Durán *et al.*, 1997; Segalés *et al.*, 1998; Drolet *et al.*, 1999).

Junto a las lesiones de la piel, los hallazgos observados en los riñones resultan extremadamente concluyentes para el diagnóstico del cuadro, aunque Ramos-Vera *et al.* (1997) señalan que no siempre todos los animales con lesiones renales desarrollan lesiones cutáneas y viceversa. Los riñones presentan un notorio aumento de volumen que puede alcanzar 2 a 3 veces el tamaño normal (Spillane, 1998). El parénquima renal se presenta pálido y con múltiples petequias subcapsulares de distribución difusa que alcanzan 2 a 4 milímetros de diámetro (White y Higgins, 1993) (Figura 4). La profundidad de la corteza se presenta aumentada (Thompson *et al.*, 2002) con presencia de petequias (que alcanzan la pelvis renal) y hemorragias medulares (Segalés *et al.*, 1998), que dan al riñón el aspecto de “huevo de pava” (Thompson *et al.*, 2002). La vejiga urinaria y uréteres se pueden observar dilatados y la orina con aspecto sanguinolento y con presencia de sedimentos proteicos. También se describen lesiones inflamatorias crónicas con palidez y atrofia de la corteza renal (Segalés *et al.*, 1998).

Por otra parte, otro hallazgo común encontrado en cerdos con PDNS corresponde a úlcera gástrica, la cual ha sido descrita tanto en la región esofágica como en la fúndica (White y Higgins, 1993; Durán *et al.*, 1997; Segalés *et al.*, 1998; Spillane, 1998) y sería consecuencia de una vasculitis y necrosis isquémica (White y Higgins, 1993), aunque para Spillane (1998) la úlcera gástrica estaría más bien asociada con la alimentación en cerdos con PDNS. Aunque no está del todo clara la relación de esta lesión con el síndrome, parece más precisa la asociación de úlcera con la uremia producida ante la falla renal (Bourgault y Drolet, 1995).

Los linfonódulos periféricos y renales se encuentran comúnmente aumentados de tamaño, aunque también se ha descrito linfadenopatía generalizada (Thompson *et al.*, 2002). Los linfonódulos se observan ocasionalmente edematosos, congestivos o con hemorragias superficiales (Smith *et al.*, 1993; Ramos-Vera *et al.*, 1997; Sierra *et al.*, 1997; Segalés *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 2002).

Otras lesiones asociadas con PDNS son la presencia de fluido serosanguinolento en la cavidad abdominal, pleuras, pericardio y tórax (Segalés *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 2002). Así también, otros cuadros inespecíficos como conjuntivitis, neumonía, poliserositis fibrinosa, meningitis y epidermitis exudativa se han asociado a PDNS (Sierra *et al.*, 1997; Segalés *et al.*, 1998; Thibault *et al.*, 1998).

Lesiones histopatológicas

Los hallazgos microscópicos observados en la piel corresponden a una dermatitis hemorrágica asociada a una vasculitis necrotizante en las capas superficiales de la dermis y la presencia de microtrombos de fibrina y necrosis fibrinoide de la capa íntima de las arteriolas con infiltrado celular mixto compuesto de linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares. A su vez, se observan edema y hemorragias multifocales en las capas profundas (Smith *et al.*, 1993; White y Higgins, 1993; Kavanagh, 1994; Durán *et al.*, 1997; Sierra *et al.*, 1997; Segalés *et al.*, 1998; Thibault *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 2002) y el infiltrado perivascular se puede extender de forma difusa a tra-

vés de la dermis en las áreas de hemorragia (Thompson *et al.*, 2002).

Las lesiones renales son siempre bilaterales y corresponden a una GN fibrinonecrótica y vasculitis necrotizante (Figuras 6 y 7). Según Sierra *et al.* (1997) se observa una GN exudativa intra y extracapilar con acumulación de material proteináceo y acúmulo de depósitos electrodensos sobre la membrana basal de los glomérulos, los cuales corresponderían a complejos inmunes constituidos por IgM (Figura 7), IgA y factores del complemento. También se describe intensa proteinuria asociada con la formación de moldes o cilindros hialinos en los túbulos contorneados con abundante reabsorción de proteínas y presencia de gránulos hialinos en el citoplasma de las células de los túbulos. Así también, es frecuente la presencia de acúmulos de eritrocitos en el lumen. Del mismo modo, es común observar nefritis intersticial e intenso infiltrado perivascular linfoplasmocitario (Segalés *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 2002). En general la mayoría de los glomérulos se encuentran afectados con algún grado de degeneración hialina y lesiones segmentales (Figura 6). Comúnmente se observa también vasculitis y hemorragias que afectan principalmente las arteriolas de la corteza y vasos arcuatos en la unión cortico medular (Thompson *et al.*, 2002).

Las lesiones crónicas de cerdos afectados con PDNS se caracterizan por presentar moderado a severo grado de fibrosis intersticial multifocal a difuso, con esclerosis y atrofia glomerular y pérdida completa de nefronas (Segalés *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 2002).

Del mismo modo, se han descrito lesiones vasculares en distintos órganos. Se ha observado arteritis necrotizante en linfonódulos, bazo (Figura 8), estómago, intestinos, hígado, corazón, pulmón, meninges y cerebro. En bazo, tonsilas y linfonódulos periféricos, mesentéricos y retrofaríngeos se pueden observar áreas focales de necrosis coagulativa, hiperplasia folicular y medular, congestión y hemorragias asociadas con vasculitis (Smith *et al.*, 1993; Sierra *et al.*, 1997; Segalés *et al.*, 1998; Thibault *et al.*, 1998; Thompson *et al.*, 2002), encontrándose en algunos casos la presencia de sincicios en linfonódulo y timo (Segalés *et al.*, 1998).

Diagnóstico diferencial

Con respecto a las lesiones de piel, el diagnóstico diferencial incluye diversas infecciones bacterianas, entre las que se encuentran *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinobacillus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* y *Salmonella choleraesuis*. La primera de estas bacterias se diferencia de PDNS por el aspecto de las lesiones necróticas de la piel que presentan una forma típica de “diamante” y que responde eficientemente al tratamiento con antibióticos como penicilina. Las bacterias restantes producen cuadros septicémicos donde la piel adquiere un color rojo difuso y transitorio aunque sin lesiones necróticas. Así también se deben considerar otras afecciones dérmicas como sarna sarcóptica, epidermitis exudativa y *Ptyriasis rosea* (Durán *et al.*, 1997; Drolet *et al.*, 1999; Thompson *et al.*, 2002).

Las lesiones observadas en cerdos afectados por PDNS deben diferenciarse también de cier-

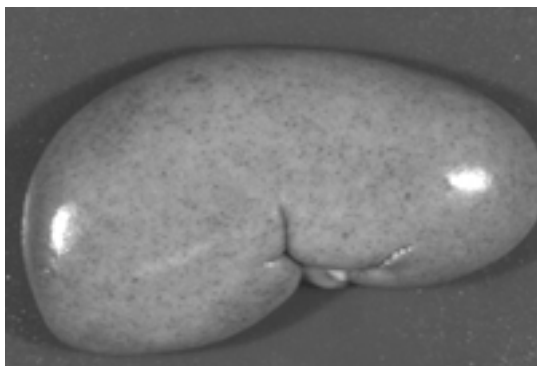


Figura 4. Riñón con petequias y aumentado de volumen en un cerdo muerto por PDNS.

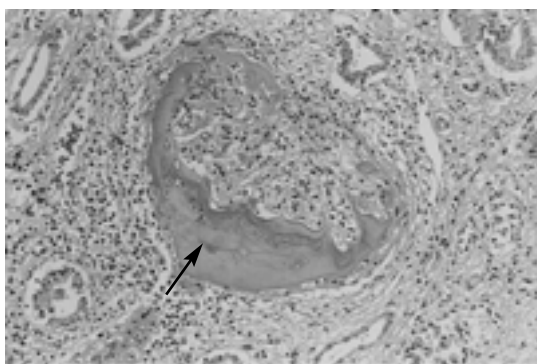


Figura 5. Intensa glomerulonefritis en PDNS. Destaca la lesión segmental del glomérulo con depósito de material hialino (flecha) (H y E, 400X).

tas enfermedades infecciosas virales como la PPC y PPA. Ambas enfermedades cursan con lesiones renales extremadamente parecidas a las observadas en PDNS, tanto macroscópica como histológicamente. Además, en estos cuadros virales también es posible observar eritema, cianosis y hemorragias de la piel (Quezada *et al.*, 2000), lo cual complica aún más el diagnóstico; sin embargo, en la necropsia se pueden

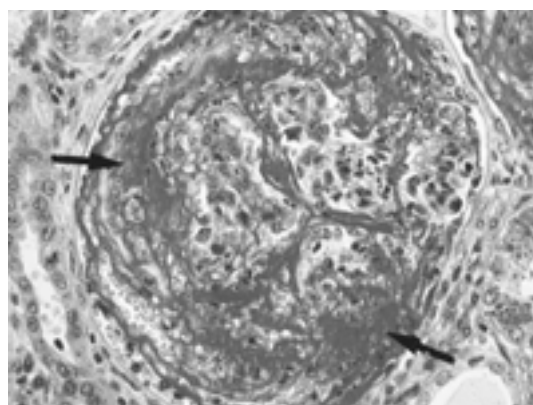


Figura 6. Depósitos de fibrina en un glomérulo afectado por GN segmental (flechas) (Freser-Lendrum, 400X).

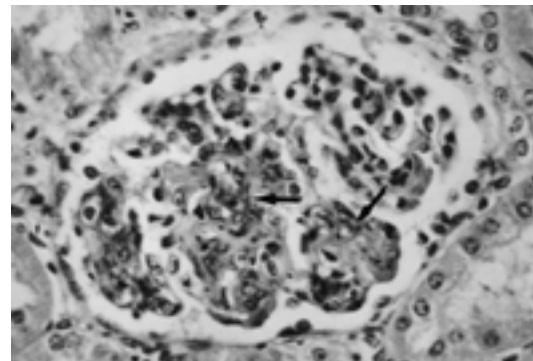


Figura 7. Inmunotinción de glomérulos frente a anti-IgM (flechas) (Complejo ABC, 400X).

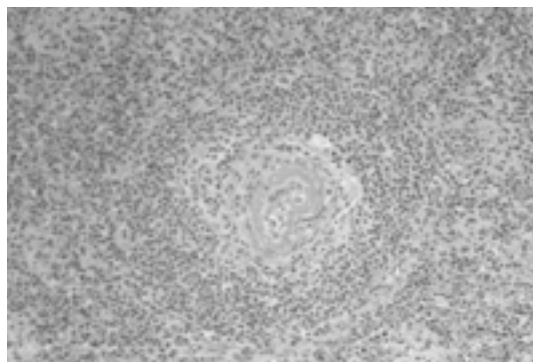


Figura 8. Vasculitis fibrinoide de una arteriola del bazo de un cerdo muerto por PDNS (H y E, 400X).

diferenciar lesiones que resultan patognomónicas en cerdos afectados por la PPC, como por ejemplo los infartos del bazo y las tonsilitis necróticas (Quezada *et al.*, 2000).

Respecto a la GN membranoproliferativa del tipo II en cerdos Yorkshire, no se presenta una reacción de hipersensibilidad tipo III mediada por el depósito de complejos inmunes, como ocurre en cerdos con PDNS y, a su vez, existe una predisposición racial a adquirir la deficiencia del factor H, como desencadenante de la enfermedad (Jansen *et al.*, 1993; Jansen *et al.*, 1995; Jansen *et al.*, 1998).

Por otra parte el Síndrome Púrpura Trombocitopénico de los cerdos miniatura Göttingen y el PDNS son enfermedades esporádicas que cursan con vasculitis y depósitos glomerulares de complejos inmunes; sin embargo, los cerdos afectados por el síndrome trombocitopénico presentan lesiones hemorrágicas en la piel distintas a las placas circulares necróticas observadas en cerdos con PDNS. A su vez, estos animales cursan con trombocitopenia, lo cual no se ha descrito en cerdos afectados por PDNS, y las lesiones renales se diferencian porque en el síndrome trombocitopénico el daño glomerular es principalmente membrano-proliferativo, a diferencia de PDNS, donde se observa GN exudativa (Carrasco *et al.*, 2003).

El Síndrome Dermatitis Ulcerativa Porcina (PUDS) presenta también un tipo y distribución de lesiones muy parecidas a PDNS. Aunque ambos cuadros corresponderían a desórdenes mediados por inmunocomplejos, la diferencia entre ambos radica en la extensión de las lesiones de la piel y la edad de presentación de los cuadros clínicos (Schmoll *et al.*, 2004).

Finalmente, se debe tener presente, que las GN en cerdos tienen una gran importancia diagnóstica debido a que pueden estar asociadas a enfermedades infecciosas como PPC, PPA, enfermedades septicémicas o desórdenes inmunológicos por lo que se pueden encontrar durante la inspección de matadero (Ruiz *et al.*, 2000). La presentación de riñones petequiados y aumentados de volumen, afectados por GN, es una de las condiciones que se deben considerar durante la necropsia o inspección, por lo que el conocimiento detallado de las lesiones macroscópicas e histológicas permiten realizar el diagnóstico en los casos de PDNS.

RECONOCIMIENTOS

Financiado por Proyecto N° 96.152.007-1.1. Dirección de Investigación, Universidad de Concepción.

REFERENCIAS

- ABE, T., M. YAMADA, M. HARITANI, N. TANIMURA, K. KIMURA, K. KAWASHIMA. 2002. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome in Japan. *Vet Rec* 19: 88.
- ALLAN, G., F. McNEILLY, S. KENNEDY, N. GILES, A. GRESHAM, G. JACKSON. 2000. PMWS and porcine dermatitis nephropathy syndrome in Great Britain. *Vet Rec* 29: 143.
- BOURGAULT, A., R. DROLET. 1995. Spontaneous glomerulonephritis in swine. *J Vet Diagn Invest* 7: 122-126.
- CARRASCO, L., L. W. MADSEN, F. J. SALGUERO, A. NUÑEZ, P. SANCHEZ-CORDON, P. BOLLEN. 2003. Immune Complex-associated Thrombocytopenic Purpura Syndrome in sexually Mature Göttingen minipigs. *J Comp Pathol* 128: 25-32.
- CHEVILLE, N. F., W. L. MENGELING, M. R. ZINOBER. 1970. Ultrastructural and immunofluorescent studies of glomerulonephritis in chronic hog cholera. *Lab Invest* 22: 458-467.
- CHOI, C., J. KIM., I. KANG, C. CHAE. 2002. Concurrent outbreak of PMWS and PDNS in a herd of pigs in Korea. *Vet Rec* 19: 484.
- COOPER, V. L., R. A. HESSE, A. R. DOSTER. 1997. Renal lesions associated with experimental porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Vet Diagn Invest* 9: 198-201.
- DROLET, R., S. THIBAUT, S. D'ALLAIRE, J. THOMPSON, S. DONE. 1999. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome (PDNS): an overview of the disease. *Swine Health Prod* 7: 283-285.
- DURAN, C. O., J. RAMOS-VERA, J. A. RENDER. 1997. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome: a new condition to include in the differential diagnosis list for skin discoloration in swine. *Swine Health Prod* 5: 241-244.
- GOMEZ-VILLAMANDOS, J. C., J. HERVAS, A. MENDEZ, L. CARRASCO, C. J. VILLEDA, P. J. WILKINSON, M. A. SIERRA. 1995. Pathological changes in the renal interstitial capillaries of pigs inoculated with two different

- strains of African swine fever. *J Comp Pathol* 112: 283-298.
- GOMEZ-VILLAMANDOS, J. C., E. RUIZ-VILLAMOR, M. J. BAUTISTA, M. QUEZADA, C. P. SANCHEZ, F. J. SALGUERO, M. A. SIERRA. 2000. Pathogenesis of classical swine fever: renal haemorrhages and erythrodiapedesis. *J Comp Pathol* 123: 47-54.
- GRISWOLD, W.R., H. F. KROUS, V. REZNIK, J. LEMIRE, N. W. WILSON, J. BASTIAN, H. SPIEGELBERG. 1997. The syndrome of autoimmune interstitial nephritis and membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol* 11: 699-702.
- HELIE, P., R. DROLET, M. GERMAIN, A. BOURGAULT. 1995. Systemic necrotising vasculitis and glomerulonephritis in grower pigs in south-western Quebec. *Can Vet J* 36: 150-154.
- HERVAS, J., J. C. GOMEZ-VILLAMANDOS, A. MENDEZ, L. CARRASCO, J. PEREZ, P. J. WILKINSON, M. A. SIERRA. 1996. Structural and ultrastructural study of glomerular changes in African swine fever. *J. Comp. Pathol.* 115: 61-75.
- HIGGINS, R. 1993. Glomerulo-nephropathy syndrome. *Pig Vet J* 31: 160-163.
- JANEWAY, C., P. TRAVERS, M. WALPORT, J. CAPRA. 2000. Inmunología: El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. Ediciones Masson. Barcelona, España.
- JANSEN, J. 1993. Porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II with intramembranous dense deposits (porcine dense deposits diseases). *APMIS* 101: 281-289.
- JANSEN, J. H., K. HOGASEN, A. M. GRONDAHL. 1995. Porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II: An autosomal recessive deficiency of factor H. *Vet Rec* 137: 240-244.
- JANSEN, J.; K. HOGASEN; M. HARBOE; T. HOVING. 1998. In situ complement activation in porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Kidney Int* 53: 331-349.
- KAVANAGH, N. 1994. Dermatitis/nephropathy syndrome in pigs. *Vet Rec* 134: 311
- LAINSON, F., K. AITCHISON, W. DONACHIE, J. THOMPSON. 2002. Typing of *Pasteurella multocida* isolated from pigs with and without porcine dermatitis and nephropathy syndrome. *J Clin Microbiol* 40: 588-593.
- MACKINNON, J. 2000. PMWS and PDNS in Great Britain. *Vet Rec* 29: 144.
- MORALES, G., V. GUZMAN. 1976. Proliferative glomerulonephritis in young pigs. En: Proceedings of the 4th International Pig Veterinary Society Conference, Ames, IA. June 1976, p. 121.
- NORDSTOGA, K. 1974. Porcine salmonellosis: a counterpart to the generalized Shwartzman reaction. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 82: 690-702.
- QUEZADA, M. 1988. Morfopatología del riñón de cerdo en la peste porcina africana experimental. Tesis de Doctorado en Veterinaria. Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba, España.
- QUEZADA, M., L. CAYO, L. CARRASCO, A. ISLAS, C. LECOCQ, J. C. GOMEZ-VILLAMANDOS, M. A. SIERRA. 2000. Characterization of lesions caused by a South American virulent isolate ('Quillota') of the hog cholera virus. *J Vet Med B* 47: 411-422.
- RAMOS-VERA, J.A., O. DURAN, J. A. RENDER, D. CRAFT. 1997. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome in the USA. *Vet Rec* 141: 479-480.
- ROITT, I., J. BROSTOFF, D. MALE. 1994. Inmunología. Ediciones Masson. Barcelona, España.
- ROSELL, C., J. SEGALES, J. A. RAMOS-VERA, J. M. FOLCH, G. M. RODRIGUEZ-ARRIOJA, C. O. DURAN, M. BALASCH, J. PLANA-DURAN, M. DOMINGO. 2000. Identification of porcine circovirus in tissues of pigs with porcine dermatitis and nephropathy syndrome. *Vet Rec* 146: 40-43.
- RUIZ, A., E. CABEZAS, M. QUEZADA, S. DONOSO, D. ROJAS, J. MARTIN DE LAS MULLAS, M. A. SIERRA. 2000. Hallazgos asociados con la ocurrencia natural de glomerulonefritis en cerdos. En: Segunda Reunión Argentina de Patología Veterinaria, Corrientes, Argentina. Septiembre 2000 p. 88.
- RUIZ-VILLAMOR, E., M. QUEZADA, M. J. BAUTISTA, S. ROMANINI, L. CARRASCO, F. J. SALGUERO, J. C. GOMEZ-VILLAMANDOS. 2001. Classical swine fever: pathogenesis of glomerular damage and immunocharacterization of immunocomplex deposits. *J Comp Pathol* 124: 246-254.
- SAOULIDIS, K., S. KYRIAKIS, S. KENNEDY, S. LEKKAS, CH. MILIOTIS, G. ALLAN, G. BALKAMOS. 2002. First report of post-weaning multisystemic wasting syndrome and porcine dermatitis and nephropathy syndrome in pigs in Greece. *J Vet Med B* 49: 202-205.

- SCHMOLL, F., W. SIPOS, H. KAHLBACHER, F. SCHILCHER, Z. BAGO, S. BUNKA, I. MILLER, M. SCHUH. 2004. Clinical and pathological features of the Porcine Ulcerative and Dermatitis Syndrome (PUDS). *J Vet Med A* 51: 15-18.
- SEGALES, J., J. PIELLA, E. MARCO, E. M. MATEU-DE-ANTONIO, E. ESPUNA, M. DOMINGO. 1998. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome in Spain. *Vet Rec* 142: 483-486.
- SEGALES, J., C. ROSELL, M. DOMINGO. 2004. Pathological findings associated with naturally acquired porcine circovirus type 2 associated disease. *Vet Microbiol* 98: 137-149.
- SIERRA, M., J. DE LAS MULAS, E. MOLENBEEK, C. VAN MAANEN, J. VOS, M. QUEZADA, E. GRUYS. 1997. Porcine immune complex glomerulonephritis dermatitis (PIGD) syndrome. *Eur. J Vet Pathol* 3: 63-70.
- SLAUSON, D. O., R. M. LEWIS. 1979. Comparative pathology of glomerulonephritis in animals. *Vet Pathol* 16: 135-164.
- SMITH, W.J, J. R. THOMPSON, S. DONE. 1993. Dermatitis/nephropathy syndrome of pigs. *Vet Rec* 132: 47.
- SPILLANE, P. 1998. Dermatitis nephropathy syndrome in finisher pigs. *Vet Rec* 143: 28.
- TERPSTRA, C. 1987. Differential diagnosis between African swine fever and Hog Cholera. In: *African swine fever*, Y. Becker, Ed., Martinus Nijhoff Publishing, Boston, pp. 27-54.
- THOMPSON, J. R., N. MACINTYRE, L. E. HENDERSON, C. S. MEIKLE. 2001. Detection of *Pasteurella multocida* in pigs with porcine dermatitis and nephropathy syndrome. *Vet Rec* 149: 412-417.
- THOMPSON, J., B. SMITH, G. ALLAN, C. McVICAR. 2000. PDNS, PMWS and porcine circovirus type 2 in Scotland. *Vet Rec* 27: 651.
- THOMPSON, J., R. HIGGINS, W. SMITH, S. DONE. 2002. Porcine dermatitis and nephropathy syndrome. Clinical and pathological features of cases in the United Kingdom (1993 - 1998). *J Vet Med B* 49: 430-437.
- THIBAUT, S., R. DROLET, M. C. GERMAIN, S. D'ALLAIRE, R. LAROCHELLE, R. MAGAR, 1998. Cutaneous and systemic necrotizing vasculitis in swine. *Vet Pathol* 35: 108-116.
- WELLENBERG, G., N. STOCKHOFE, M. DE JONG, W. BOERSMA, A. ELBERS. 2004. Excessive porcine circovirus type 2 antibody titres may trigger the development of porcine dermatitis and nephropathy syndrome: a case-control study. *Vet Microbiol* 99: 203-214.
- WHITE, M., R. J. HIGGINS. 1993. Dermatitis nephropathy syndrome of pigs. *Vet Rec* 132: 199.
- YOSHIKAWA, T., H. YOSHIKAWA, T. OYAMADA, A. SAITOH. 1988. Immune-complex glomerulonephritis associated with porcine cytomegalovirus infection. In: *Proceedings of the 10th International Pig Veterinary Society Conference*, Río de Janeiro, Brazil, agosto, p. 245.