

Enfermedad de Marek

L. CAUCHY y F. COUDERT*

Resumen: La enfermedad de Marek de las gallinas es una panzootia causada por un herpesvirus que induce una proliferación tumoral de células linfoides en gran número de órganos y tejidos. Constituye un grave peligro económico para las granjas de adultos jóvenes.

Los síntomas dependen de la localización de los tumores. Las parálisis son causadas por los tumores de los nervios. Los trastornos generales y la muerte se deben a los tumores de los órganos viscerales.

La enfermedad está extendida por todo el mundo, habiéndose reducido considerablemente la mortalidad con la vacunación. Su expansión se debe a la gran estabilidad del virus excretado por las células de la piel. Todos los animales, enfermos o no, excretan el virus. Se han descrito cepas hipervirulentas en distintos países. La aparición de tumores está vinculada a la sensibilidad peculiar de los pollitos muy jóvenes sin vacunar, y a su patrimonio genético.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el examen anatómico e histológico de las lesiones. No es concluyente el descubrimiento del virus o de los anticuerpos antivirales. Se están efectuando pruebas para caracterizar las células tumorales.

La profilaxis de la enfermedad de Marek consiste en disminuir el riesgo de contagio de los pollitos muy jóvenes, en practicar la vacunación precoz con vacunas apatógenas adecuadas a las cepas salvajes existentes, y en reforzar la resistencia por la selección de las líneas menos sensibles al desarrollo de los tumores.

PALABRAS CLAVE: Control - Diagnóstico - Enfermedades de las aves - Enfermedad de Marek - Epidemiología - Herpesvirus aviar - Lesiones - Vacunación - Virología.

INTRODUCCIÓN

Algunas enfermedades víricas de las aves son causadas por *herpesvirus*. Se ponen de manifiesto las más importantes a través de diversos signos: manifestaciones respiratorias (laringotraqueítis infecciosa y coriza de la paloma), manifestaciones digestivas ("peste" o hepatitis de las palmípedas), tumores (enfermedad de Marek). La enfermedad de Marek es una panzootia de la especie *Gallinae*; se debe lo diverso de sus aspectos clínicos a la repartición de tumores linfoides en un gran número de órganos y tejidos. El curso maligno de estos tumores provoca la muerte de los animales atacados.

Constituye uno de los mayores peligros económicos para las granjas de gallinas, no sólo a causa de su difusión en el mundo entero, sino principalmente por atacar a los jóvenes adultos listos para la producción de carne o huevos, suprimiendo así la

* Département de Pathologie animale, Institut National de la Recherche Agronomique, Centre de Recherches de Tours-Nouzilly, 37380 Monnaie, Francia.

rentabilidad de la granja atacada. Es permanente el peligro por cuanto el *herpesvirus* es excretado tanto por las aves sanas como por las enfermas. Las pérdidas económicas, que han sido estimadas en algunos países, justifican la extensión de una vacunación costosa, aunque afortunadamente bastante eficiente, a todas las manadas de gran tamaño (29).

La denominación “enfermedad de Marek” se funda en la primera descripción clínica de J. Marek (22) en 1907 de las lesiones especiales de los nervios en la especie *Gallinae*. Más tarde, la profusión de denominaciones basadas en la múltiple repartición de las lesiones y su carácter tumoral introdujeron cierta confusión sobre la naturaleza de esta enfermedad.

Se ha hecho de modo exhaustivo el historial de los progresos científicos en los conocimientos de la enfermedad de Marek (7, 25, 29), demostrándose que la complejidad de los problemas vinculados con la enfermedad de Marek ha suscitado detenidas investigaciones que a final de cuentas constituyeron un beneficio para la comunidad científica.

CLÍNICA

Como se explicará más adelante, varios factores modifican la expresión de la enfermedad de Marek: no es igual de un individuo a otro, pudiendo variar durante la evolución en una manada; a menudo puede variar de una manada a otra, de una comarca a otra, por lo que se hizo dificultoso limitarse a una descripción unitaria. Así, al lado de la enfermedad “clásica” próxima a la descripción inicial, se ha identificado una enfermedad “aguda” mucho más severa por los síntomas y lesiones. Se basan estas descripciones en observaciones hechas en las manadas sin vacunar.

SÍNTOMAS

La enfermedad clásica se presenta hacia las 20 a 30 semanas de edad en forma de parálisis progresivas de patas, alas y a veces del cuello. Las aves atacadas se alimentan con dificultad a causa de la competencia con sus congéneres, acabando por morir de caquexia. Esta evolución dura de 7 a 20 días. Otras aves por su parte aparecen afectadas con manifestaciones análogas. La proporción de aves enfermas al mismo tiempo nunca es elevada (<3%). Pero puede seguir apareciendo la enfermedad hasta el período de desecho de los animales. Como lo más a menudo se trata de ponedoras, queda muy disminuida la producción global de huevos, aunque las gallinas no afectadas siguen conservando todo su potencial. La mortalidad total oscila entre un 3 y un 10% de la manada inicial de aves.

La enfermedad aguda es más precoz, pudiendo comenzar entre la 7ª semana y la 16ª semana de edad. Su curso es más rápido (de 2 a 5 días) y muy a menudo no se detectan las enfermas antes de la muerte. Las manifestaciones, no siempre visibles, consisten en cierta parexia sin parálisis, una palidez anormal de la cresta y barbillas.

En los últimos días se observan parálisis extensas. La proporción de aves enfermas al mismo tiempo no es más elevada que en la enfermedad clásica, pero la rápida aparición de nuevos casos, y el breve curso, produce una mortalidad global que puede llegar hasta el 90% de la totalidad de la manada inicial si se trata de ponedoras. En las granjas de pollos para consumo precozmente atacados en la 7ª semana, aumenta raudamente el porcentaje de enfermos en los días que anteceden

al sacrificio (hasta un 8-10%). Los tumores de la piel (*skin leucosis*) tan sólo se detectan en el matadero después de haberse arrancado las plumas.

En realidad la expresión clínica es menos esquemática de lo que se acaba de describir. Se pueden observar enfermedades “agudas”, precoces y severas que se van atenuando con el tiempo y se expresan con manifestaciones “clásicas”. También se puede observar una concomitancia de manifestaciones clásicas y agudas. Se ha atribuido la parálisis de los pollos jóvenes a una reacción colectiva de hipersensibilidad (39).

La práctica de la vacunación ha solido modificar la distinción entre ambas formas, disminuyendo la severidad de las formas agudas y atenuando de manera importante la tasa de mortalidad. En algunos casos en que resultó ineficaz la vacunación, reaparecieron ambas formas clínicas.

La curación, rara, tan sólo se observa en las condiciones experimentales cuando se pueden aislar los enfermos, protegiéndolos de sus congéneres. No obstante, es mucho más frecuente como lo demuestra la regresión de las lesiones iniciales (25, 27).

LESIONES

Las **lesiones anatómicas** son principalmente **tumorales**. Son aparentes sobre todo en los sujetos de edad en los que es lento el curso. Los tumores afectan prácticamente a **todos los órganos** y tejidos, modificando su aspecto (hipertrofia general o deformación, cambio de color, consistencia). Una relación simplificada de estas localizaciones puede ser ésta: hígado, bazo, pulmones, ovario, testículos, riñones, músculos, nervios periféricos de músculos y órganos, piel, tejido retroorbitario, timo, bolsa de Fabricius. En los sujetos muy jóvenes atacados por formas agudas, consisten en hipertrofias de **algunos órganos** únicamente (hígado, bazo, riñones, gónadas). Un sólo cadáver puede no mostrar más que una sola lesión, o un pequeño número de tumores diversamente asociados. No obstante, la comparación de varios cadáveres procedentes de una misma manada mostrará un cuadro completo de todas las localizaciones de tumores.

Se ha observado que las variaciones de la frecuencia de los tumores en cada órgano o tejido están relacionadas con la virulencia de la cepa vírica y la sensibilidad genética de las aves. Tan sólo se toman en cuenta los grandes tumores fáciles de observar. No obstante, puede afirmarse que los órganos más frecuentemente afectados por tumores son los nervios periféricos, hígado, gónadas, riñones y bazo (7, 25).

Algunas **lesiones tumorales** consisten en atrofiar de algunos órganos linfoides: timo y bolsa de Fabricius. Especialmente la bolsa de Fabricius, la cual fisiológicamente experimenta una regresión con la actividad sexual, muestra una atrofia prematura que la transforma en una bolsa vacía. El timo, normalmente presente hasta los 6 meses, puede quedar atrofiado a las 6 ó 10 semanas. Estas atrofiar están relacionadas con la extensión de los tumores.

Las **lesiones microscópicas** de los órganos tumorales han sido descritas abundantemente (19, 22, 24, 26): consisten en la invasión de los tejidos normales por parte de una población leucocitaria que puede incluir varios tipos de células: linfocitos pequeños y medios, linfoblastos, plasmocitos, células hiperbasófilas, polinu-

cleares pseudoeosinófilos. Esta invasión comprime y rechaza las células normales de los tejidos. De un órgano a otro, en un mismo sujeto, existen diferencias entre las poblaciones celulares anormales. Algunos estudios cinéticos de las lesiones nerviosas han puesto de manifiesto cambios histológicos y citológicos en función del tiempo transcurrido desde la inoculación (tipos A, B, C en los nervios periféricos) (26, 27). Estos cambios son más difíciles de observar en los demás órganos. Algunas imágenes son claramente tumorales, constituidas por un sólo tipo celular (formas agudas). Otras imágenes sugieren un intrincamiento de elementos tumorales con las células de la defensa inmunitaria.

En los órganos macroscópicamente normales de los sujetos enfermos, se suelen encontrar lesiones microscópicas. Con menor frecuencia, los tejidos de individuos libres de enfermedad clínica o anatómica, vacunados o no, pueden presentar pequeños amontonamientos de células linfoides.

Los exámenes citológicos aportan aclaraciones suplementarias al identificar las células implicadas en los tumores. Efectivamente, la mayoría de los linfocitos que constituyen los tumores son de tipo T (dependiente del timo) (14). Es significativo que las líneas celulares aisladas de estos tumores sean también de tipo T. Sin embargo, los linfocitos de tipo B (que dependen de la bolsa de Fabricius) también pueden identificarse, en una proporción variable, en las células linfoides de los tumores del corazón y ovario.

El pleomorfismo relativo de las lesiones de la enfermedad de Marek es un reflejo del despliegue de las respuestas inmunes, que apuntan a la regresión de los tumores. En algunos animales, las lesiones iniciales precoces probablemente iniciadas por la multiplicación intracelular del virus (células de Schwann, linfocitos, etc.) se modifican: los diversos leucocitos implicados en la inmunidad son atraídos hacia las lesiones. Si falla la respuesta inmune, los linfocitos T transformados por el virus en células tumorales invaden con rapidez los tejidos atacados.

EPIDEMIOLOGÍA

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

La enfermedad de Marek fue bien descrita e identificada, aunque con diversos nombres, hasta 1936, fecha en la que se la confundió con otros procesos tumorales con el nombre de leucosis aviares. En 1961 algunos estudios (4, 6) permitieron primero separar la enfermedad de Marek de las leucosis linfoides causadas por retrovirus, y después caracterizar el *herpesvirus* responsable (8) y crear las bases de la vacunación (9, 40). La vacunación generalizada ha modificado completamente los aspectos epizooticos antes descritos (29).

La enfermedad está extendida por el mundo entero. Caracterizada en Europa en 1907, se la identificó rápidamente en América del Norte y después en otros países conforme se iba haciendo más efectiva la vigilancia sanitaria de los animales en las grandes granjas de la avicultura moderna y en los mataderos especializados.

Las formas clínicas y las lesiones son siempre muy diversas. Sin embargo, a nivel de una manada, la enfermedad conserva cierta uniformidad en su curso. Por el contrario, puede ser muy distinta de una manada a otra, a veces en la misma granja. Además cuando un mismo lote de pollitos está repartido en diversas granjas, la evolución es también muy variable.

Sin embargo, la reciente descripción de granjas que presentan un riesgo elevado pese a la vacunación (41) ha modificado el carácter aparentemente aleatorio de la aparición de la enfermedad.

A nivel de un país, la vacunación contra la enfermedad de Marek ha hecho que disminuya considerablemente la frecuencia de las enfermedades severas, como bien lo apuntan las estadísticas. No obstante, no se conoce bien la prevalencia de formas ligeras en las manadas a causa de las dificultades del diagnóstico. Cuando la vigilancia sanitaria es muy estricta, se suele poder identificar un pequeño número de casos de enfermedad de Marek, pero en general no se los contabiliza, y se los incluye en una rúbrica titulada mortalidad general.

Una conclusión parcial es que la enfermedad sigue siendo en la casi totalidad de las granjas una *enzootia persistente* cuya gravedad económica está ponderada por la vacunación. Los elementos extraídos del análisis de las causas permiten explicar esta situación epidemiológica.

EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA

La principal causa de la enfermedad de Marek es el virus específico aislado en 1968 (8). Es un *herpesvirus* que pertenece a la familia de los *Herpesviridae*. Estos están muy difundidos en todo el reino animal. Suelen provocar persistentes y recidivantes infecciones. Se vinculan algunos de los mismos a la presentación de tumores de tipo linfoide que tienen ciertas analogías con los de la enfermedad de Marek: linfomas de los monos, linfoma de Burkitt y cáncer de la nasofaringe del hombre. Los primates y el hombre no son capaces de multiplicar el virus de la enfermedad de Marek (35).

Este virus es ciertamente *el agente patógeno único* de la enfermedad de las gallinas. Se pueden criar manadas exentas de virus y de otros patógenos en las que no existe la enfermedad: la infección experimental con el virus de pollitos nacidos de estas manadas provoca la enfermedad de Marek.

Algunas propiedades características de este herpesvirus permiten comprender la epidemiología. Los estudios detallados de la multiplicación vírica en los tejidos de pollos han demostrado que las células de la sangre, especialmente los linfocitos, y las células de los tumores, contienen un virus que puede transmitir la infección a pollos sanos (5, 7, 31). No obstante, el virus está asociado a las células de modo tan estrecho que la muerte de las células produce la destrucción del virus. Algunos estudios han demostrado que estas células poseen efectivamente la información vírica, aunque no multiplican activamente al virus *in vivo*, mientras que lo multiplican *in vitro*. Esta infección reprimida con un virus frágil no puede explicar la transmisión natural en las granjas.

Por otro lado, se ha demostrado la transmisión por las escamas cutáneas y los residuos de plumas, así como también la larga supervivencia del virus en estas materias virulentas (3). A partir de esta constatación, se ha indagado acerca de la multiplicación del virus en las células de la piel a nivel de los folículos plumosos. Con la microscopía electrónica se ha confirmado la gran multiplicación vírica en las células epiteliales en proceso de queratinización (7, 23), y la excreción de partículas rodeadas de una envoltura de estructura especial. Estas partículas envueltas son infecciosas. A la inversa de lo que ocurre con los virus asociados a las células de la sangre y tumores, estas partículas son muy resistentes a muchos agentes físicos y quí-

micos. Son arrastradas por la descamación natural de las células epiteliales, especialmente las que rodean la base de las plumas en crecimiento. Empieza la excreción vírica de dos a tres semanas después de la infección, manteniéndose durante toda la vida del ave infectada cualquiera que sea el curso de la enfermedad tumoral. Los pollos vacunados libres de cualquier manifestación de enfermedad excretan el virus contagioso igual que las gallinas enfermas.

Cuando se inocula el mismo virus a un grupo de pollitos idénticos (misma edad, sexo, línea), es poco variable *la sensibilidad individual* expresada en morbilidad y mortalidad.

No obstante, las aves de la especie *Gallinae* no desarrollan tumores de igual modo en las condiciones naturales. Esta antigua observación durante mucho tiempo hizo creer que se trataba de enfermedades distintas, cuando en realidad se trata de una enfermedad única, que varía en función de factores vinculados al huésped.

Es interesante observar que en 1932 se demostró la variabilidad de la resistencia en relación con la genética de algunas líneas (1). Más tarde se crearon líneas sensitivas y resistentes por selección de las aves previa infección experimental de jóvenes pollitos. Seguidamente, en algunas de estas líneas, se estableció una correlación entre una variación de la base de la genética de la resistencia y los marcadores eritrocitarios de histocompatibilidad de la especie *Gallinae*. En particular, se asoció el marcador del alelo B21 del grupo B a una fuerte resistencia experimental a los tumores cuando es homocigoto (20), y a una resistencia notoria en estado heterocigoto. En las líneas que llevan el alelo B2, se identificó una sublínea (línea 6) como más resistente que otra sublínea (línea 7); no se expresa esta diferencia de resistencia cuando se infectan las aves de un día, pero es muy fuerte cuando se infectan las aves de un mes. Se estableció una correlación entre la resistencia de la línea 6 y la presencia de un alelo del grupo Ly4 llevado por los linfocitos. La resistencia está vinculada a las respuestas inmunes expresadas en la especie *Gallinae* por el grupo B. Otros alelos, entre el grán número de los del grupo B, pueden probablemente modular la resistencia. Los estudios que se están llevando a cabo acaso puedan aclarar esta situación.

Este enfoque es de suma importancia tanto para explicar las variaciones de la enfermedad vinculadas a las manadas o a los individuos como para orientar la selección hacia la creación de manadas resistentes.

La edad de las aves en la infección constituye un importante factor de la frecuencia y gravedad de la enfermedad. Experimentalmente, para una cepa viral dada, la infección en los primeros días después de la eclosión suele ser más eficaz que la infección tardía (véase anteriormente). Desafortunadamente, en campo resulta muy difícil registrar la edad del contagio y vincularla con la aparición más o menos lejana de los casos clínicos. Casi todas las manadas se contaminan en los primeros días o las primeras semanas de edad. Sin embargo, no todas las aves se infectan al mismo tiempo. En los primeros infectados se multiplica el virus con rapidez. El virus es excretado de 10 a 14 días más tarde contaminando a otras aves libres de la enfermedad que son tal vez más resistentes al desarrollo de los tumores, bien sea a causa de su patrimonio genético, o bien debido a una inmunización activa en curso. La presencia de anticuerpos maternos dirigidos contra el virus no impide completamente que se multiplique el virus contaminante.

El sexo puede estar vinculado a la sensibilidad a la enfermedad. Gran número de observaciones han puesto de manifiesto que existe mayor frecuencia en las hem-

bras que en los machos. Lo han confirmado algunos experimentos, pero la diferencia no es muy grande en un periodo de observación idéntico. Para las gallinas, el problema es saber si la actividad sexual es un factor importante de riesgo.

Probablemente algunos *factores ambientales* están implicados en la sensibilidad de las aves a los tumores, así como lo indican muchas observaciones. La aparición de brotes está relacionada con los stress de toda índole (transportes lejanos, cambios de locales, operaciones de clasificación o de vacunación, choques térmicos, presentación de otras enfermedades). No se ha confirmado la cooperación posible con los retrovirus del grupo leucosis-sarcoma aviar.

Resulta sumamente difícil y muy costoso el estudio experimental del influjo de estos factores tomados aisladamente o combinados, pero podría aportar valiosos datos, especialmente cuando es incompleta la resistencia proporcionada por la vacunación. Los actuales enfoques sobre el desarrollo y modulación de la inmunidad probablemente permitirán conocer mejor los mecanismos inmunitarios y las alteraciones causadas por los factores ambientales.

Hoy en día se conocen bien *las modalidades de transmisión* de la enfermedad. Durante mucho tiempo se sospechó que existía una transmisión vertical de las hembras a los pollitos: los pollitos nacidos y alejados de sus madres están muchas veces contaminados y los embriones inyectados experimentalmente multiplican el virus y expresan más tarde la enfermedad de Marek. La demostración del contagio por el polvo hizo sospechar que no era probable la transmisión vertical. De hecho, los órganos de embriones nacidos de gallinas infectadas no contienen el herpesvirus. Cuando se someten los huevos procedentes de gallinas infectadas a precoces y potentes tratamientos antisépticos, se desarrollan los embriones supervivientes y los pollitos nacidos están libres del virus. Más tarde, estos pollitos criados en ambiente protegido (véase más adelante) permanecen libres de enfermedad de Marek. La transmisión vertical, de existir, debe ser excepcional.

Así, pues, *la forma básica de transmisión es horizontal*, esto es, las aves infectadas excretan y diseminan el virus que infecta a sus congéneres no infectados. Se ha descrito la forma de excreción del virus por las células epiteliales de la piel (véase anteriormente). La partícula viral envuelta no asociada a las células, muy resistente a los factores ambientales, está ubicada en las escamas de residuos de plumas que constituyen en parte el polvo que se observa en los gallineros. Este polvo es ligero y se dispersa con facilidad en el aire. Se hace el contagio por inhalación en las vías respiratorias superiores, como lo demuestra la experimentación. El polvo se deposita en el suelo, paredes, equipos de alimentación, conductos y orificios de ventilación de los edificios de la granja. También se deposita en la ropa y calzado, y en las manos y cara del personal. Más importante aún, se deposita en los huevos en el momento de la puesta cuando la cutícula externa de la cáscara, que todavía no está seca, es aún muy adherente.

Las personas que trabajan en las granjas o las visitan pueden ser portadores de polvo virulento.

Las aves jóvenes y las adultas son las portadoras más habituales. Desde las tres semanas de edad se puede decir que son todas excretoras de virus, y por tanto portadoras permanentes durante el resto de su vida. Así, pues, es inevitable la transmisión cuando se introducen jóvenes reproductores, o se efectúan traslados a locales más amplios durante el crecimiento, agrupamientos en el momento de las clasificaciones, incorporaciones de aves exteriores para llenar una unidad, etc.

Los huevos cuya cáscara está contaminada por el polvo virulento pueden ser fuentes de transmisión. Durante el proceso de incubación y sobre todo en los días que anteceden a la eclosión, la cáscara se vuelve más fina, se hace más frágil y se fragmenta después de la eclosión. Los fragmentos pueden estar en contacto con los pollitos.

La epidemiología de la enfermedad de Marek deberá evaluarse siempre en base a dos aspectos: el primero es la prevalencia de la enfermedad, y el segundo la prevalencia de la transmisión horizontal del herpesvirus.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO DE CAMPO

El diagnóstico de campo se basa en la clínica y la necropsia. **El diagnóstico clínico** es fácil cuando se observan gran número de casos de parálisis, de las patas especialmente: cojeras unilaterales que se agravan con rapidez, adelgazamientos insólitos, mortalidad escalonada en el tiempo. Resulta más fácil cuando se crían las aves en el suelo que cuando están en jaulas colectivas. El diagnóstico clínico es mucho más difícil cuando la enfermedad es aguda, sin muchas formas paralíticas. La no especificidad de las manifestaciones y la rapidez de la agravación hacia la muerte impiden que se pueda determinar un diagnóstico seguro. Incluso a veces las manifestaciones de enfermedad son totalmente inaparentes, descubriéndose tan sólo la enfermedad en el matadero. Cada vez que se esté ante la incidencia de una mortalidad mal definida en las adultas jóvenes deberá sospecharse que puede tratarse de la enfermedad de Marek.

El diagnóstico diferencial es fácil con las artritis, traumatismos, deformaciones óseas, absesos. Resulta mucho más difícil con las formas agudas enzóticas de enfermedades bacterianas (pasteurellosis, salmonelosis) o virales.

En aquellas granjas en las que la vigilancia sanitaria es reducida, pocas veces se determina el diagnóstico clínico, lo que obliga a hacer un examen exhaustivo de los cadáveres.

El diagnóstico por necropsia y el examen de las lesiones es de máxima importancia a causa de la pobreza de las manifestaciones clínicas, pero también a causa de los límites del diagnóstico laboratorial. Consiste principalmente en la investigación sistemática de los tumores que pueden existir en una amplia gama de órganos o tejidos (véase más arriba el capítulo "Clínica"). Se deberá notificar cualquier modificación de tamaño, forma o color. A causa de la especificidad de los tumores en los nervios, se deberán examinar todos los nervios accesibles: nervios ciáticos de las patas, plexos ciáticos (haciendo una ligera incisión en el lóbulo medio de los riñones), nervios braquiales, nervios neumogástricos, nervios intercostales. A menudo, la comparación entre los nervios derechos y los izquierdos pone de manifiesto disimetrías que revelan las deformaciones tumorales. De no haber lesiones nerviosas, los órganos principales que se han de explorar son las gónadas, hígado, bazo, riñones y pulmones. En las aves sacrificadas y desplumadas, los tumores nodulares en torno o los folículos plumosos son característicos de una forma cutánea (*skin leucosis*) que casi siempre va asociada a la hipertrofia del hígado y bazo. En los adultos jóvenes, las atrofiyas prematuras de los lóbulos del timo y de la bolsa de Fabricius constituyen una buena confirmación de los aspectos tumorales.

Para el diagnóstico diferencial, la comprobación de tumores es casi siempre unívoca. Sin embargo, en la avitaminosis B2 se observa la hipertrofia general de los nervios periféricos. Deberán distinguirse los tumores en los órganos de los abscesos y necrosis características. El problema más árduo es distinguirlos de los tumores de la leucosis linfoide (debida al retrovirus del grupo leucosis-sarcoma aviar) que se ubican principalmente en el hígado, bazo y riñones y cuyo aspecto no es muy diferente de los tumores de la enfermedad de Marek: la edad más avanzada de los enfermos y la ausencia de tumores en los nervios constituyen presunciones de leucosis linfoide.

Un buen elemento de diagnóstico diferencial es la comprobación de la diversidad habitual de las lesiones en la enfermedad de Marek en distintos cadáveres.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Se apela al diagnóstico de laboratorio cuando se sospecha la presencia de la enfermedad, sin que se la haya confirmado por medio de exámenes clínicos y necrópsicos, especialmente si se desea identificar los tumores mediante las técnicas histológicas y citológicas.

La histología debe poder distinguir entre los procesos tumorales y las lesiones debidas a abscesos, inflamaciones, necrosis o proliferaciones leucocitarias. Se deberán efectuar las tomas de muestras en un gran número de tejidos, modificados o aparentemente normales en el examen necrópsico. En todos los casos, se extraerán los plexos ciáticos y braquiales, posicionándolos de tal modo que se puedan hacer las secciones longitudinalmente y no transversalmente. Se indagará la presencia de células mononucleadas en los tejidos con un número suficiente de cortes a diversos niveles: efectivamente, la distribución no homogénea de los tumores (véase capítulo "Clínica") podría conducir a resultados negativos de hacerse un solo corte. Cuando se detecte un foco, se deberá intentar identificar las diferentes células linfoides (linfocitos, linfoblastos, células hiperbasófilas, plasmocitos) con objeto de correlacionar su identidad con las lesiones macroscópicas y las manifestaciones clínicas. La presencia de estos focos linfoides es una buena confirmación de la enfermedad de Marek. Los pequeños focos linfoides que se observan en individuos normales o afectados por otra enfermedad reconocida son probablemente microlesiones debidas al herpesvirus específico. Se los puede interpretar como formas latentes del proceso tumoral de individuos resistentes.

A menudo se hace preciso el diagnóstico histológico diferencial de los tumores cuando se sospecha anatómicamente la leucosis linfoide por hipertrofia simultánea del hígado, bazo y riñones. Los tumores homogéneos constituidos por linfoblastos pueden ser confundidos con la enfermedad de Marek aguda; de allí se infiere la importancia que revisten las investigaciones sobre los plexos nerviosos, ya que éstos muy pocas veces están afectados en las leucosis linfoides espontáneas. Los demás tumores leucósicos (mieloblastosis, eritroblastosis) y sarcomatosos se identifican y diferencian con facilidad de los de la enfermedad de Marek. Los tumores de reticuloendoteliosis, aunque experimentalmente bastante próximos a la enfermedad de Marek, se limitan a los pollos jóvenes, pudiéndoselos identificar mediante la observación de células reticulares poliédricas acumuladas en grandes focos.

Sin embargo, puede resultar difícil el diagnóstico histológico diferencial con las leucosis linfoides. Se pueden aplicar nuevos medios en un laboratorio experimen-

tado, identificando la línea linfoide tumoral. Con muestras de tejidos tumorales frescos, resulta bastante fácil aislar las células linfocitarias por raspada ligero en una solución isotónica, lavarlas y tratarlas con anticuerpos específicos dirigidos contra las especificidades T y B. Se atribuirán los tumores a la enfermedad de Marek si la mayoría de las células es de tipo T, y a la leucosis linfoide si la totalidad de las células es de tipo B. También se puede tratar de detectar en la superficie de estas células a los antígenos tumorales específicos de la enfermedad de Marek (MATSA, Marek-associated tumour-specific antigen) (15, 18). Se esperan progresos que permitan adaptar a la práctica corriente estos exámenes celulares.

El diagnóstico de laboratorio experimental por indagación del virus de la enfermedad de Marek plantea problemas de principio. Efectivamente, todas las manadas de gallinas están contaminadas, lo cual implica la constante presencia de cepas virales de campo. Además, algunas vacunas vivas derivadas del herpesvirus de la gallina pueden transmitirse horizontalmente, por lo que la comprobación de la presencia del virus con los medios habituales del diagnóstico virológico no puede constituir una prueba decisiva de la presencia de la enfermedad (10). Para aportar un diagnóstico preciso habría que demostrar el carácter muy patógeno de las cepas aisladas y verificar si la vacunación habitual protege contra las mismas. Esta demostración es lenta, dificultosa y de precio elevado, lo que restringe su empleo. El análisis en curso del genoma viral pronto permitirá el empleo de sondas moleculares con capacidad para identificar las diversas cepas peligrosas (11, 13, 16, 30, 32).

La indagación de los anticuerpos en las aves es tan decepcionante para el diagnóstico como la del virus. Todas las aves pueden portar anticuerpos inducidos por los virus de campo y los virus vacunales. Se pueden ya discriminar los serotipos antigénicos I, II, III de algunas cepas. Los progresos de la inmunobiología pueden permitir caracterizar los anticuerpos específicos de las cepas muy patógenas (21, 28, 36, 37, 38).

Se han emprendido muchos trabajos para detectar alteraciones específicas de la enfermedad de Marek en la sangre, suero o plasma de los pollos infectados o enfermos (número de eritrocitos y de leucocitos, enzimas, proteínas, globulinas, etc.) (17). Por el momento, los resultados que se han conseguido son demasiado variables o aleatorios como para confirmar u orientar el diagnóstico.

Si se comparan todos los métodos que se acaban de describir, se puede concluir que el examen exhaustivo de las lesiones es de óptimo valor diagnóstico cuando queda completado por la histología y la citología (33).

PROFILAXIS

CONTROL SANITARIO E HIGIÉNICO

La profilaxis ideal consiste en **impedir que se transmita el virus**. A causa de la ubicuidad de las fuentes de contagio, de la persistencia de la excreción por los portadores y de la resistencia del virus liberado en el polvo, tan sólo se la puede practicar en las manadas destinadas a la experimentación, o en las manadas de base de la selección, manadas exentas de gérmenes patógenos (SPF). Se ha de señalar que cuando se aplica con éxito contra la enfermedad de Marek, asegura la protección

contra un gran número de otras enfermedades contagiosas, bacterianas y virales. También se la puede utilizar cuando en una granja se han identificado cepas altamente patógenas.

No se la puede preconizar en los edificios que tengan amplios ventanales, sino únicamente en aquellos que posean ventilación artificial controlada con presión interior positiva. Los edificios deberán poseer recámaras para que se cambie de ropa el personal, dispositivos de alimentación de las aves y de salida de los huevos, medios adecuados de desinfección (formaldehído, rayos ultravioletas). Se deberá desinfectar los huevos destinados para la reproducción lo antes posible después de la puesta, colocarlos en incubadoras esterilizadas, y ponerlos en salas con presión interna positiva antes de la eclosión. Los pollitos, sumamente sensibles en las primeras semanas de vida, deberán ser criados en locales aislados separados de los adultos.

Estas condiciones no se aplican en la actualidad a causa del elevado costo de los edificios y de las obligaciones impuestas al personal. No obstante, algunas de las mismas pueden disminuir la intensidad del contagio natural o retardarlo para los animales jóvenes.

El estudio de la prevención deberá extenderse también a las normas de reglamentación de los **intercambios de aves** y productos capaces de transmitir el herpesvirus responsable. Cuando se trata de adultos jóvenes o reproductores, en la actualidad resulta imposible proponer una reglamentación lógica por cuanto todas las aves están infectadas, son excretoras de virus y portadoras de anticuerpos comunes a las diversas cepas virales. Se deberán proseguir aún largas investigaciones antes de que se pueda garantizar la ausencia de un virus dado, por ejemplo, de un virus altamente patógeno.

Los huevos fértiles procedentes de reproductores infectados probablemente están contaminados por el depósito de polvo virulento en la superficie de la cáscara. La desinfección habitual no garantiza la completa eliminación del virus, incluso si reduce considerablemente los riesgos de contagio. Cabe pensar que en un futuro próximo, nuevos progresos aportarán mejor garantía de desinfección. El que los reproductores no hayan sufrido mortalidad debida a la enfermedad de Marek no permite afirmar que estén libres de virus.

Es muy aleatoria la prevención de los tumores en las aves afectadas. Los profusos factores ambientales que ocasionan stress a veces están en correlación con la aparición de tumores. Se ha de perfeccionar la prevención del stress, especialmente reduciendo los transportes y transferencias entre gallineros y jaulas, y poniendo sumo cuidado en el ambiente. Todos los perfeccionamientos de la prevención contra las demás enfermedades infectocontagiosas pueden reforzar la resistencia de las aves al desarrollo de los tumores.

CONTROL MÉDICO. VACUNACIÓN

La vacunación contra los tumores de la enfermedad de Marek fue la primera vacunación contra el cáncer que se conoce en la historia de la biología (9). A causa de las dificultades para aplicar la prevención sanitaria, constituye actualmente el mejor medio de lucha contra la enfermedad, practicándose en el mundo entero. Consiste en inyectar un virus vivo apatógeno (virus del pavo HVT) o muy poco patógeno (SBI, CVI 988, etc.), a los pollitos en el momento del nacimiento. Es

importante que el virus vacunal puede multiplicarse precozmente, de preferencia antes del contagio por el virus silvestre en los locales infectados. La dosis inyectada y la forma de inyección están codificadas por los productores de vacuna, debiéndose respetar con escrupulosidad. La protección en la fase experimental puede resultar superior al 80% frente a una cepa patógena ordinaria. Frente a cepas muy virulentas, este porcentaje es más bajo. Se están efectuando pruebas para producir vacunas más activas, bivalentes o trivalentes, contra estas cepas muy virulentas.

Aunque las vacunas protegen contra la aparición de los tumores, no impiden la multiplicación activa y la excreción del virus silvestre. Lo que explica que no se puede garantizar el no contagio de aves vacunadas que también son portadoras de virus. Esta vacunación eficaz no reduce los riesgos de transmisión horizontal, por lo que no se la puede interrumpir.

Se han descrito fracasos de vacunación que condujeron a la aparición de severas enzoótias de la enfermedad de Marek. Algunos se pueden explicar por errores de vacunación, contagio precoz o contagio por cepas muy patógenas. Los demás todavía no han sido explicados.

Se esperan progresos en los terrenos de inmunogenicidad de las vacunas, vacunación en el huevo embrionado (34) y estimulación de la inmunidad de las aves vacunadas.

CONTROL GENÉTICO

Se podría aprovechar la resistencia a los tumores de enfermedad de Marek para crear líneas resistentes o eliminar líneas sensibles. La mayoría de las actuales investigaciones se proponen detectar marcadores asociados a la resistencia a los tumores con objeto de evitar las pruebas experimentales largas y costosas (2, 12, 20). Si bien algunas líneas están clasificadas como “resistentes”, las aves albergan, multiplican y excretan el virus silvestre del mismo modo que las líneas sensibles. La creación de líneas resistentes a la multiplicación viral podría constituir una importante ventaja, al limitar la excreción del virus.

En la actualidad no se comercializa ninguna de estas líneas porque no es fácil fijar el gen (o los genes) que codifiquen para la resistencia. Se requieren muchas condiciones: la existencia de un gen marcador fuertemente asociado al genoma de resistencia, ausencia de la correlación genética que disminuye los resultados, heredabilidad de un buen nivel para una selección rápida. Se están haciendo pruebas para el aislamiento de genes vinculados a las respuestas inmunes y para su transferencia directa o indirecta (por medio de un vector viral) al genoma de la gallina.

*
* *

BIBLIOGRAFÍA

(véase pág. 1022)