

Artículo de Revisión

## Actualización sobre circovirus porcino tipo 2 (PCV2)

JESÚS HERNÁNDEZ

Laboratorio de Inmunología, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora.

Correo electrónico: Jesús Hernández [jhdez@ciad.mx](mailto:jhdez@ciad.mx)

### Resumen

El circovirus porcino (PCV) es un virus pequeño formado por una cadena sencilla de ADN. Hasta la fecha se han descrito dos tipos, el PCV1 y PCV2. Sin embargo, únicamente el PCV2 causa problemas en cerdos; entre ellos el síndrome de desmedro multisistémico postdestete (PMWS, del inglés postweaning multisystemic wasting syndrome). Se conocen tres genotipos del PCV2: el PCV2a, PCV2b y PCV2c; y recientemente se ha descrito un nuevo virus llamado PCV1/2a que se supone es resultado de una recombinación entre el virus PCV1 y PCV2a. Una característica importante de PCV2 es que por sí solo no es suficiente para desarrollar manifestaciones clínicas de PMWS, pero es indispensable para su desarrollo. El PCV2 se detecta de manera habitual en cerdos sanos, aunque en los cerdos enfermos la cantidad de virus es significativamente mayor, lo que representa un elemento importante en el diagnóstico de la enfermedad junto con la depleción linfóide en ganglios. El control del virus es relativamente sencillo con el uso de vacunas, pero es necesario tener en consideración a los patógenos secundarios. Este artículo presenta una revisión sobre algunos de los puntos más importantes y actuales del PCV2.

**Palabras clave:** Circovirus porcino; PCV2; PCV1; cerdos

**Para citar este artículo:** Jesús Hernández. (2011) Actualización sobre circovirus porcino tipo 2. Rev Porcicultura Iberoam 1:5

**Copyright:** © 2011 Hernández. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos y condiciones de Creative Commons, el cual permite su uso irrestricto, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra sea citada correctamente.

## Update on porcine circovirus type 2 (PCV2)

### Abstract

Porcine circovirus (PCV) is a small single-strand DNA virus. To date, two types have been described, PCV1 and PCV2. However, only PCV2 causes problems in pigs, including postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). There are three known genotypes of PCV2: PCV2a, PCV2b, and PCV2c. Recently a new genotype has emerged, named PCV1/2a, which supposed to be a recombinant between PCV1 and PCV2a viruses. An important feature is that PCV2 alone is not enough to develop PMWS clinical manifestations; however it is essential for its development. PCV2 is routinely detected in healthy animals, although the amount of virus is significantly higher in sick pigs, representing an important element in the diagnosis of this disease, along with lymphoid depletion in lymph nodes. The virus control is relatively simple with vaccines, but it is necessary to take secondary pathogens into consideration. This article presents a review of some of the most important and current topics in PCV2.

**Key words:** porcine circovirus; PCV2; PCV1; swine

## Atualizações sobre o circovírus suíno tipo 2 (PCV2)

### Resumo

O circovírus suíno (PCV) é um vírus pequeno formado por uma cadeia de DNA de fita simples. Até o momento já foram descritos dois tipos, o PCV1 e o PCV2. Todavia, somente o PCV2 causa problemas em suínos, dentre eles a síndrome multissistêmica do definhamento suíno causada apenas pelo PCV2 (PMWS, do inglês postweaning multisystemic wasting syndrome). São conhecidos tres genótipos do PCV2: o PCV2a, PCV2b e PCV2c; e recentemente foi descrito um novo vírus chamado PCV1/2a que se acredita ser o resultado de uma recombinação entre o vírus PCV1 e PCV2a. Uma característica importante do PCV2 é que por si próprio não é suficiente para causar manifestações clínicas de PMWS, mas é indispensável para sua ocorrência. O PCV2 pode ser comumente detectado em suínos saudáveis, mas em suínos com a doentes a quantidade de vírus é significativamente maior, representando assim um elemento importante para o diagnóstico da doença juntamente com a depleção de linfócitos nos ganglios. O controle do vírus é relativamente simples com o uso de vacinas, mas é necessário considerar os patógenos secundários. Este artigo apresenta uma revisão sobre alguns dos pontos mais importantes e atuais do PCV2.

**Palavras chave:** Circovirus suíno; PCV2; PCV1

## Introducción

El circovirus porcino (PCV) afecta a cerdos de todas las edades (Allan and Ellis 2000). Existen dos tipos de PCV: PCV1 y PCV2. Este último, tiene tres subtipos: PCV2a, PCV2b y PCV2c (Segales *et al.*, 2008). Más recientemente, un nuevo virus se ha descrito, el PCV1/2a (Gagnon *et al.*, 2010). La principal enfermedad causada por el PCV2 es el síndrome de desmedro multisistémico posdestete (del inglés *postweaning multisystemic wasting syndrome*, PMWS) (Lopez-Soria *et al.*, 2005). En el desarrollo del PMWS, el PCV2 se considera un agente infeccioso necesario, pero generalmente no es suficiente para desencadenar la enfermedad clínica. El PMWS afecta a los cerdos, principalmente entre las 6 y 15 semanas de edad, causando retraso del crecimiento, problemas respiratorios, diarrea, ictericia, y agrandamiento de los linfonodos (Grau-Roma *et al.*, 2010).

El diagnóstico de PMWS se basa en la detección de PCV2 y la observación de las lesiones en tejido linfoide de los animales clínicamente afectados. Los métodos habituales para detectar el virus son la inmunohistoquímica y la hibridación *in situ*. El PCR en tiempo real también se ha utilizado para cuantificar PCV2 en tejidos distintos de forma natural o en cerdos infectados experimentalmente. El diagnóstico de PMWS basado en los signos clínicos es bastante impreciso ya que hay muchas enfermedades de los cerdos que también producen retraso del crecimiento y signos respiratorios. De hecho, el diagnóstico diferencial más importante para PMWS es la detección del virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) (Grau-Roma *et al.*, 2010).

## Características del virus

Los circovirus porcino (PCV) son virus pequeños, de una sola cadena de ADN de sentido negativo y circular. Pertenecen al género *Circovirus* de la familia *Circoviridae*. En esta familia también existen otros circovirus que afectan aves u otros mamíferos y se caracterizan por provocar infecciones persistentes (Allan and Ellis 2000). Dentro de los circovirus porcinos se distinguen dos especies, el PCV1 y PCV2. Este último se ha identificado como el principal

responsable de las enfermedades asociadas al circovirus en cerdos (PCVD, del inglés porcine circovirus diseases), de las cuales el síndrome de desmedro multisistémico (PMWS), es la más estudiada. Por otro lado, el PCV1 es un contaminante de la línea celular de riñón porcino PK15 y no provoca enfermedad en los cerdos (Tischer *et al.*, 1974).

En los últimos años, se han identificado nuevas variantes del PCV2, algunas relacionadas con una mayor virulencia, lo que permitió una nueva clasificación del PCV2: PCV2a, PCV2b y PCV2c (Segales *et al.*, 2008). Los virus PCV2a y PCV2b se han observado en la mayor parte de las explotaciones porcinas del mundo mientras que el tipo PCV2c solo ha sido encontrado en algunas partes de Europa. Recientemente se describió un nuevo virus denominado PCV1/2a, compuesto del ORF1 del PCV1 y el ORF2 del PCV2. Se ha hipotetizado que este nuevo virus es producto de una recombinación entre los virus PCV1 y PCV2 (Gagnon *et al.*, 2010).

## Patogenia

En el desarrollo del PMWS, el PCV2 se considera un agente infeccioso necesario, pero generalmente no es suficiente para desencadenar la enfermedad clínica. Dentro de los factores que favorecen que este virus induzca PMWS, se encuentran otros virus como el virus del síndrome reproductivo respiratorio porcino (PRRSV) y el parvovirus; así como también la estimulación del sistema inmune (Segales *et al.*, 2005). El PCV2 afecta a los cerdos de todas las edades, pero el PMWS se presenta generalmente en animales de 6 a 15 semanas de edad. Los animales afectados manifiestan retraso del crecimiento, problemas respiratorios, diarrea, ictericia, y agrandamiento de los linfonodos inguinales. Las lesiones macroscópicas son generalmente inespecíficas. En las lesiones microscópicas es común la depleción linfoide y la infiltración de monocitos en los linfonodos, aunado a la presencia del virus del PCV2. La observación de estas lesiones tiene un valor importante en el diagnóstico que se tratará más adelante en esta revisión.

El PCV2 siempre se detecta en los cerdos con signos de PMWS, así como en cerdos aparentemente sanos; sin embargo, la carga viral en cerdos afectados es significativamente mayor que en los animales infectados con manifestaciones subclínicas o inaparentes (Grau-Roma *et al.*, 2010). Esta situación es importante y debe tomarse en cuenta cuando se realiza un diagnóstico para evitar la confusión entre PMWS y una infección subclínica con PCV2. Por alguna razón sin una explicación completa hasta la fecha, la mayoría de los cerdos infectados con PCV2 logran controlar la infección (pueden o no presentar manifestaciones subclínicas). Solo un pequeño porcentaje presenta títulos virales elevados y una respuesta inmune deficiente, lo que limita considerablemente el control de la enfermedad, favorece las infecciones secundarias y el desarrollo del PMWS. Diferentes estudios sostienen que la inducción temprana de los anticuerpos neutralizantes logra controlar la viremia y ser de alguna manera un fuerte mecanismo de resistencia. ¿Qué es lo que permite que algunos cerdos produzcan más anticuerpos neutralizantes anti-PCV2? No está claro, pero es posible que el "primer contacto" que tiene el sistema inmune con el PCV2 pueda ser un factor determinante (Figura 1).

### Respuesta inmune

Durante la infección se ha demostrado que las principales células diana del virus son los monocitos, macrófagos y células dendríticas. En estas células el virus se puede detectar por periodos prolongados aunque con una baja o nula actividad replicativa. Se supone la interacción entre el virus y estas células es lo que contribuye de manera significativa a la modulación de la respuesta inmune, la transmisión de la enfermedad y la persistencia.

El efecto del PCV2 sobre las células dendríticas es quizás uno de los principales componentes de la inmunopatología de la enfermedad (Kekarainen *et al.*, 2010; Steiner *et al.*, 2009; Vincent *et al.*, 2005). Las células dendríticas son las células más importantes en el sistema inmune ya que son responsables de dirigir y modular la respuesta frente a los patógenos. Sin embargo, también son un blanco fácil para que los

virus puedan evadir la respuesta inmune infectándolas. Se ha descrito que el PCV2 infecta células dendríticas en estado maduro e inmaduro y una de las principales consecuencias de la infección es la incapacidad que tienen las células dendríticas para presentar antígenos a los linfocitos T y B, ya que disminuye la expresión de las moléculas responsables de estimular a los linfocitos (Vincent *et al.*, 2005). También se sabe que parte de este efecto es causado por el ADN viral de doble cadena que se forma en la replicación viral dentro de la célula infectada (Vincent *et al.*, 2003). En suma, estos efectos se traducen en una incapacidad del sistema inmune para responder adecuadamente ante el virus u otros agentes infecciosos.

En cerdos infectados que no tienen inmunidad, porque no están vacunados o porque han perdido la inmunidad materna, el escenario es similar al descrito antes. La interacción que tiene el virus con las células dendríticas será clave en el desarrollo de una inmunidad protectora. Sin embargo es interesante resaltar que este escenario (interacción PCV2 con célula dendrítica) se presenta en situaciones diferentes: animal virgen que se infecta y desarrolla enfermedad, animal virgen que se infecta y no desarrolla enfermedad, animal vacunado que se infecta y animal vacunado que no se infecta. En los tres primeros casos el virus interactuará con las DCs pero el resultado acabará siendo distinto: ¿Por qué si el virus interactúa con células dendríticas de forma "natural" siempre en animales vírgenes, sólo enferman unos cuantos?

En cuanto a la respuesta de anticuerpos, los cerdos infectados seroconvierten en promedio entre el día 10 y 28 postinfección. Generalmente, los cerdos infectados presentan los isotipos IgG1, IgG2 e IgA, aunque hay reportes que han asociado la presencia de IgM con procesos virémicos. Sin embargo, es importante resaltar que la detección de anticuerpos totales no es un factor que permita predecir el desarrollo de la infección, ya que se ha observado que no todos los anticuerpos que un animal produce tienen actividad neutralizante. La respuesta de anticuerpos neutralizantes aparece a partir del día 15 de infección y comúnmente son de la clase IgG. Se supone que los anticuerpos neutralizantes son importantes en la

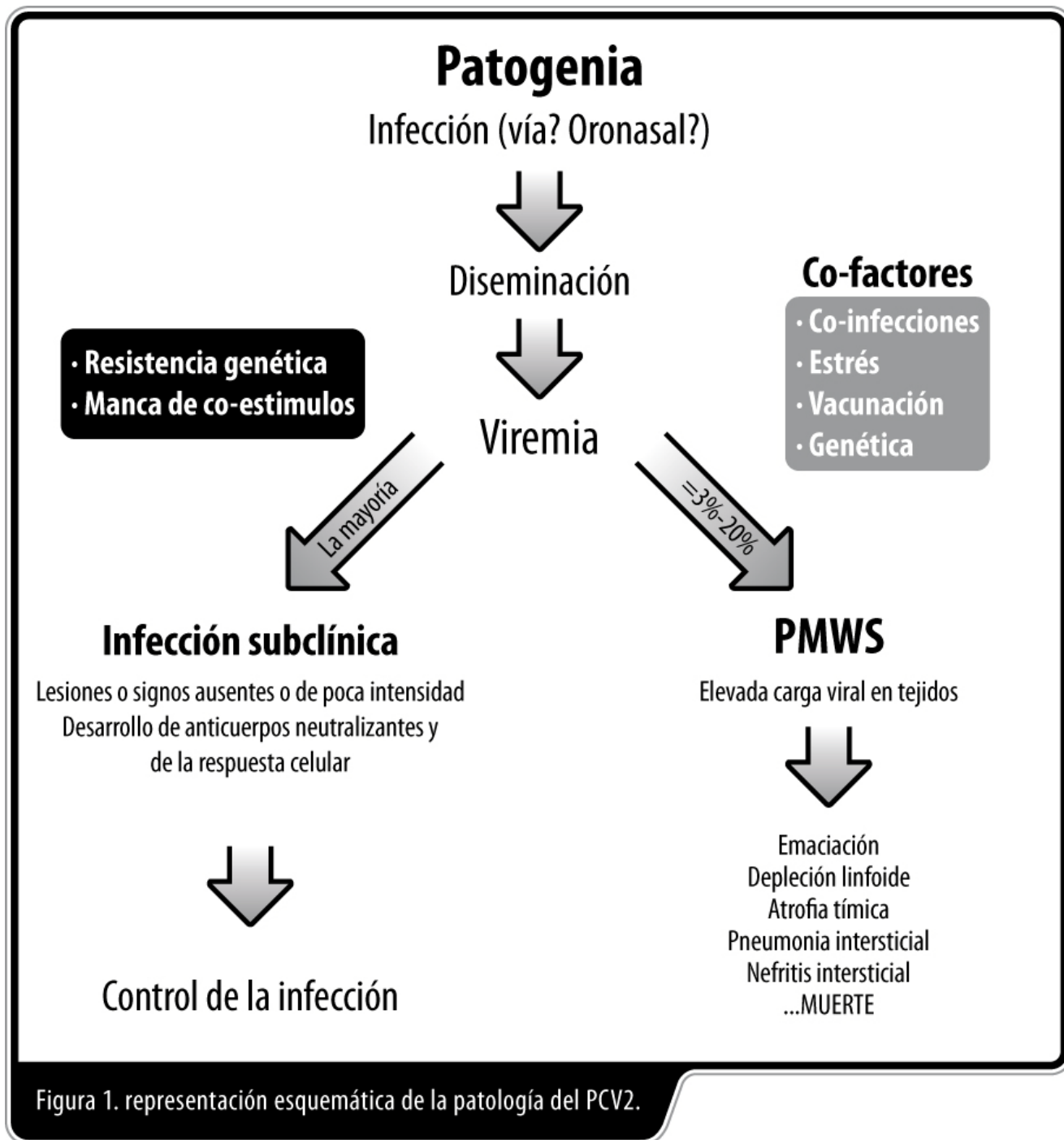


Figura 1. representación esquemática de la patología del PCV2.

eliminación del virus en circulación y esto se demuestra por el hecho de que los cerdos sin anticuerpos neutralizantes anti-PCV o con bajos niveles, desarrollan PMWS (Fort *et al.*, 2007; Meerts *et al.*, 2006). La inmunidad materna es un punto crítico en el control del PMWS en los lechones, por eso es importante que las cerdas y especialmente las de reemplazo presenten buenos niveles de inmunidad

para que ésta sea transferida eficientemente a sus crías.

#### Vacunas

Dentro de las proteínas que presenta el PCV, la cápside (Cap) es la que ha demostrado mayor capacidad inmunogénica (Blanchard *et al.*, 2003), ya

que los cerdos vacunados con Cap resisten desafíos subsecuentes con el virus. Por esta razón, esta proteína es ampliamente utilizada en las diferentes vacunas comerciales disponibles en el mercado. La vacuna Suvaxyn PCV2 de FortDodge se basaba en un virus quimérico inactivado que contenía la proteína Cap insertada en el virus PCV1. Esta vacuna se encuentra actualmente fuera del mercado. Otro grupo de vacunas contienen la proteína Cap recombinante que se produce en el sistema Baculovirus. Éstas son: Ingelvac CircoFLEX y Porcilis PCV/Circumvent de Boehringer-Ingelheim e Intervet-Schering Plough, respectivamente. La otra vacuna que se encuentra disponible en el mercado es a base de virus inactivado que produce Merial. Esta última vacuna está recomendada para su uso en cerdas, mientras que el resto es para lechones y cerdos en crecimiento. En términos generales, todas las vacunas han presentado muy buenos resultados en campo, ya que son capaces de disminuir la mortalidad y aumentar la ganancia de peso (Kekarainen *et al.*, 2010).

## Diagnóstico

El diagnóstico de PMWS basado en los signos clínicos es bastante impreciso. Hay muchas enfermedades de los cerdos que también muestran signos de retraso del crecimiento y respiratorios. De hecho, el diagnóstico diferencial más importante de PMWS es con la detección del virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRSV). El PRRSV es un pequeño virus con envoltura lipídica y genoma de ARN de cadena simple que pertenece a la familia *Arteriviridae*. PRRSV es responsable de graves pérdidas económicas en todo el mundo debido a las alteraciones respiratorias y reproductivas. La frecuente co-infección de PCV2 con PRRSV no sólo complica el diagnóstico de la enfermedad, sino que también puede llevar a errores en la interpretación de otros datos, como parámetros inmunológicos (Grau-Roma *et al.*, 2010).

Actualmente, el diagnóstico de PMWS se basa en tres criterios (Sorden 2000; Segales and Domingo 2002; Grau-Roma *et al.*, 2011): las manifestaciones clínicas y lesiones macroscópicas, las lesiones microscópicas y la presencia de grandes cantidades de virus. Las

evidencias clínicas incluyen el desmedro en animales de 10 a 15 semanas generalmente y los porcentajes elevados de mortalidad y las lesiones macroscópicas observadas en la necropsia. Es muy importante que estas evidencias sean confirmadas por pruebas de laboratorio. En este sentido, la detección del PCV2 y los cambios histológicos en tejido linfoide de los animales clínicamente afectados -principalmente la depleción linfoide- es la prueba más aceptada. Un valor importante para confirmar el diagnóstico es establecer una correlación entre la cantidad de virus o ADN viral y la depleción linfoide. El método más habitual para detectar el virus es la inmunohistoquímica, mientras que la hibridación *in situ* permite la detección del ADN viral.

Es importante destacar que existen pruebas diagnósticas que tienen poco valor en el diagnóstico del PMWS (Segales *et al.*, 2005). Por ejemplo, la PCR convencional y la determinación de anticuerpos totales. En el primer caso, la simple detección del virus no permite llegar a ninguna conclusión ya que éste es ubicuo y se encuentra en animales sin PMWS e incluso en animales sin signos de enfermedad. En este mismo sentido, los anticuerpos ayudan poco en el diagnóstico porque todos los animales en una explotación con PCV2 endémico presentarán anticuerpos. Sin embargo, la detección de anticuerpos IgM, puede ayudar a integrar un mejor diagnóstico de una infección (Grau-Roma *et al.*, 2010; Segales *et al.*, 2005; Hjulsager *et al.*, 2009).

El PCR en tiempo real también se ha utilizado para cuantificar PCV2 en distintos tejidos de cerdos infectados de forma natural o experimental. Los niveles de carga viral en suero de  $10^7$  o más copias de ADN/ml de suero, se ha sugerido que podría permitir distinguir un estado sub-clínico de las infecciones clínicas de PCV2. Con el uso del PCR en tiempo real, se ha cuantificado el PCV2 en tejidos de cerdos con PMWS, con desmedro sin PMWS y sanos. Resultados obtenidos en nuestro laboratorio indican que los resultados de la cuantificación de PCV2 en ganglios linfáticos de los cerdos con PMWS mostraron un promedio de  $1.73 \times 10^8$  copias de ADN/100 ng de ADN (rango de  $2.3 \times 10^7$  a  $2.8 \times 10^8$  copias/100 ng de ADN). Los cerdos con desmedro pero sin PMWS

**Tabla 1. Interpretación y diagnóstico de PCVAD**

Hibridación <i>in situ</i>	Interpretación	Observaciones
+++	PCVAD	Signos clínicos de desmedro y porcentaje de mortalidad. Es posible argumentar que los problemas se deben en parte a PCV2.
++	PCVAD moderada	La concentración de virus sugiere un cuadro en las fases iniciales o finales de PCVAD.
+	PCVAD baja	No existen problemas de PCV2.
-	No PCVAD	Solo se representa la expresión "basal" de PCV2.

presentaron una media de  $2 \times 10^5$  copias de ADN/100 ng de ADN (rango de  $5 \times 10^4$  a  $4 \times 10^5$  copias/100 ng de ADN). Los cerdos sanos tuvieron una media de  $5.2 \times 10^1$  copias de ADN/100 ng (rango de  $1.7 \times 10^1$  a  $3.4 \times 10^1$  copias/100 ng de ADN) (Tabla 1). Existe una diferencia significativa en la concentración de PCV2 cuando se compara en los cerdos sanos con los que presentan PMWS ( $p < 0,001$ ), o aquellos con desmedro sin PMWS ( $p < 0,05$ ). Además, se observan diferencias significativas entre los cerdos con PMWS y los cerdos que no tienen esta enfermedad ( $p < 0,001$ ). Observaciones similares se han hecho en suero de cerdos con PMWS, lo que permite sentar las bases y utilizar esta herramienta en el diagnóstico de este síndrome.

### Conclusiones

El PCV2 es un virus que se encuentra distribuido en la mayoría de los países productores de cerdo. A partir del desarrollo de las vacunas contra este virus, los problemas asociados al PCV2 han disminuido significativamente. Sin embargo, es importante tomar en cuenta la aparición del nuevo tipo de circovirus, el PCV1/2a, el cual no se sabe qué tan agresivo será y si las vacunas disponibles tendrán la misma eficacia que han mostrado frente al PCV2. Además, será importante conocer si este nuevo virus tiene la misma capacidad inmunomoduladora del PCV2. Por otro lado,

es importante tener en cuenta los principios del diagnóstico del PCVAD para asegurar un control efectivo del PCV2.

### Referencias

- Allan GM & Ellis JA. Porcine circoviruses: a review. J. Vet. Diagn. Invest. 2000; 12:3-14
- Segales, J., Olvera, A., Grau-Roma, L., Charreyre, C., Nauwynck, H., Larsen, L., Dupont, K., McCullough, K., Ellis, J., Krakowka, S., Mankertz, A., Fredholm, M., Fossum, C., Timmusk, S., Stockhofe-Zurwieden, N., Beattie, V., Armstrong, D., Grassland, B., Baekbo, P. & Allan, G. PCV-2 genotype definition and nomenclature. Vet Rec. 2008; 162:867-868
- Gagnon, C. A., Music, N., Fontaine, G., Tremblay, D. & Harel, J. Emergence of a new type of porcine circovirus in swine (PCV): a type 1 and type 2 PCV recombinant. Vet Microbiol. 2010; 144:18-23
- Lopez-Soria, S., Segales, J., Rose, N., Vinas, M. J., Blanchard, P., Madec, F., Jestin, A., Casal, J. & Domingo, M. An exploratory study on risk factors for postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in Spain. Prev Vet Med. 2005; 69:97-107
- Grau-Roma, L., Fraile, L. & Segales, J. Recent advances in the epidemiology, diagnosis and control of

diseases caused by porcine circovirus type 2. *Vet J.* 2010;

Tischer, I., Rasch, R. & Tochtermann, G. Characterization of papovavirus-and picornavirus-like particles in permanent pig kidney cell lines. *Zentralbl Bakteriol Orig A.* 1974; 226:153-167

Segales, J., Allan, G. M. & Domingo, M. Porcine circovirus diseases. *Anim Health Res Rev.* 2005; 6:119-142

Kekarainen, T., McCullough, K., Fort, M., Fossum, C., Segales, J. & Allan, G. M. Immune responses and vaccine-induced immunity against Porcine circovirus type 2. *Vet Immunol Immunopathol.* 2010; 136:185-193

Steiner, E., Balmelli, C., Gerber, H., Summerfield, A. & McCullough, K. Cellular adaptive immune response against porcine circovirus type 2 in subclinically infected pigs. *BMC Vet Res.* 2009; 5:45

Vincent, I. E., Carrasco, C. P., Guzylack-Piriou, L., Herrmann, B., McNeilly, F., Allan, G. M., Summerfield, A. & McCullough, K. C. Subset-dependent modulation of dendritic cell activity by circovirus type 2. *Immunology.* 2005; 115:388-398

Vincent, I. E., Carrasco, C. P., Herrmann, B., Meehan, B. M., Allan, G. M., Summerfield, A. & McCullough, K. C. Dendritic cells harbor infectious porcine circovirus type 2 in the absence of apparent cell modulation or replication of the virus. *J Virol.* 2003; 77:13288-13300

Fort, M., Olvera, A., Sibila, M., Segales, J. & Mateu, E. Detection of neutralizing antibodies in postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS)-affected and non-PMWS-affected pigs. *Vet Microbiol.* 2007; 125:244-255

Meerts, P., Misinzo, G., Lefebvre, D., Nielsen, J., Botner, A., Kristensen, C. S. & Nauwynck, H. J. Correlation between the presence of neutralizing antibodies against porcine circovirus 2 (PCV2) and protection against replication of the virus and development of PCV2-associated disease. *BMC Vet Res.* 2006; 2:6

Blanchard, P., Mahe, D., Cariolet, R., Keranflec'h, A., Baudouard, M. A., Cordioli, P., Albina, E. & Jestin, A. Protection of swine against post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) by porcine circovirus type 2 (PCV2) proteins. *Vaccine.* 2003; 21:4565-4575

Sorden, S. D. Update on porcine circovirus and postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *J Swine Health Prod.* 2000; 8:133-136

Segales, J. & Domingo, M. Postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs. A review. *Vet Q.* 2002; 24:109-124

Grau-Roma, L., Fraile, L. & Segales, J. Recent advances in the epidemiology, diagnosis and control of diseases caused by porcine circovirus type 2. *Vet J.* 2011; 187:23-32

Hjulsager, C. K., Grau-Roma, L., Sibila, M., Enoe, C., Larsen, L. & Segales, J. Inter-laboratory and inter-assay comparison on two real-time PCR techniques for quantification of PCV2 nucleic acid extracted from field samples. *Vet Microbiol.* 2009; 133:172-178