

Encefalitis bovina por herpesvirus bovino tipo 5 (HVB-5). Una revisión

Francisco J Pedraza O ^{1,2}, MV,MSc; Antonio C Alessi ^{1,3}, MV,PhD

¹ Grupo de Neuropatología Animal y Experimental, Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias, Universidad Estadual Paulista Via Paulo D. Castellane, s/n Jaboticabal, Sao Paulo, 14884-900. Brasil FCAV-UNESP, Brasil

² Departamento de Salud Animal, Universidad de Caldas, AA 275 Manizales Colombia.

³ Departamento de Patología Veterinaria, FCAV-UNESP, Brasil.

fpedraza@ucaldas.edu.co

(Recibido: 21 mayo, 2003; aceptado: 17 marzo, 2004)

Resumen

Se presenta una revisión bibliográfica sobre la encefalitis bovina que causa en herpesvirus bovino tipo 5 (HVB-5) destacando aspectos relativos a las características biológicas del virus, patogénesis, signos clínicos de la enfermedad y diagnóstico. Se enfatiza en el conocimiento de algunas enfermedades como la polioencefalomalacia de los bovinos que es uno de los principales diagnósticos diferenciales de esta entidad. El HVB-5 cuya presencia ha sido reportada en varios países de Europa y América no se encuentra descrito en Colombia por lo que se discute sobre la existencia del mismo y la necesidad de investigación al respecto en el país.

Palabras clave: encefalitis, herpesvirus bovino, polioencefalomalacia.

Introducción

La encefalitis bovina causada por el HVB-5 fue descrita por primera vez en 1962 cuando se aisló el virus a partir de un brote de la enfermedad que dejó varios terneros muertos en Australia (23). En primera instancia, el virus fue considerado idéntico al que causa la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (IBR) y la Vulvovaginitis Pustular Infecciosa (IPV), sin embargo, algunos brotes de la enfermedad se presentaron exclusivamente con signos clínicos neurológicos y se sospechó entonces, de una variante de ese mismo agente con características de neuropatogenicidad (29, 48, 49). En 1986, mediante discriminación por técnicas moleculares fue denominado herpesvirus bovino tipo 1.3 (HVB-1.3) (44). Esta clasificación fue aceptada hasta que en 1992 el Comité Internacional de Taxonomía Viral propuso una nueva clasificación en la que el virus de la encefalitis bovina pasó a ser denominado HVB-5 (35). El virus ha sido reportado en varias partes del mundo, sin embargo, hasta el momento en Colombia no se han publicado trabajos que indiquen la presencia del mismo. (José Darío Mogollón, Coordinador de Diagnóstico Veterinario,

Instituto Colombiano Agropecuario ICA, 2002. Comunicación personal).

Clínicamente esta entidad puede confundirse con enfermedades como la rabia, la pseudorabia, la polioencefalomalacia, la intoxicación por plomo y la intoxicación por sal, entre otras (23, 37, 42).

A continuación se presenta una revisión de literatura sobre los aspectos básicos de la encefalitis causada por el HVB-5, contemplando además, algunos aspectos importantes sobre la polioencefalomalacia de los rumiantes, una de las principales entidades nosológicas a diferenciar de este tipo de encefalitis, relativamente desconocida en Colombia.

Encefalopatía y Encéfalomalacia

Encefalopatía es un término general usado para indicar la degeneración de neuronas (neuropatía),

axones (axonopatía), mielina (mielinopatía) y vasos (vasculopatía). La lesión puede progresar hasta convertirse en una *malacia* que corresponde a necrosis en el sistema nervioso central, tanto del cerebro (encefalomalacia) como de la médula espinal (mielomalacia). Si la afección involucra la sustancia gris se denomina poliomalacia y si es en la sustancia blanca se denomina leucomalacia (21, 22).

La polioencefalomalacia es definida como un reblandecimiento restringido a la sustancia gris de la corteza cerebral, con distribución laminar, y puede alternativamente ser designada como una necrosis cortical o una necrosis cortical laminar. (17, 18, 21). El HVB-5 ha sido reportado como uno de los agentes que causa encefalomalacia (32, 33, 45) sin embargo, se ha considerado desde hace muchos años que la polioencefalomalacia obedece a un trastorno metabólico causado por deficiencia de tiamina. Por tratarse de una de las entidades con las cuales se debe hacer diagnóstico diferencial de encefalitis por HVB-5, esta enfermedad se describe mas adelante.

Encéfalomalacia por Herpesvirus

El herpesvirus de la encefalitis de los bovinos (HVB-5) fue reconocido inicialmente en Australia en 1962 (16) y ha sido reportado en Europa (2, 3), Canadá (4), Norte (13) y Sur América (7, 12, 30). Algunos autores consideran que la presentación más importante de esta enfermedad coincide con la del hemisferio sur (Australia, Argentina y Brasil) (20, 23, 31). En Colombia todavía no se conocen reportes de este tipo de encefalitis (José Darío Mogollón, Coordinador de Diagnóstico Veterinario, Instituto Colombiano Agropecuario ICA, 2002. Comunicación personal). Es una enfermedad esporádica que afecta terneros, la morbilidad puede llegar al 50% pero usualmente no es tan alta. Los signos neurológicos incluyen incoordinación, ceguera y temores musculares; la muerte ocurre cuatro o cinco días después de la aparición de los signos clínicos (25). Los animales afectados se debilitan rápidamente pero no hay lesiones macroscópicas específicas (23). La encefalitis por herpesvirus involucra de manera muy frecuente la sustancia gris de la corteza cerebral, aunque también puede afectar a la sustancia blanca, existiendo en cualquier caso una amplia necrosis neuronal y en general malacia (12, 22, 23).

Descripción del HVB-5

La clasificación de los miembros de la familia Herpesviridae se basa en la arquitectura del virión, la cual consiste en un núcleo que contiene DNA lineal de doble cadena, una cápside icosadeltahédrica de aproximadamente 100 a 110 nm de diámetro, conteniendo 162 capsómeros, con un orificio debajo del eje longitudinal de apariencia amorfa, algunas veces presenta material asimétrico que rodea la cápside denominado tegumento y una cubierta que contiene glicoproteínas virales sobre su superficie (24). Chowdhury et al (10), demostraron la importancia de la glicoproteína gE5 (una de las 10 glicoproteínas que tienen los alfa herpesvirus en la cubierta del virión) para una eficiente dispersión, replicación y virulencia del HVB-5, así mismo, determinaron que existe un 72% de identidad y 77% de similaridad entre las secuencias de aminoácidos de la gE del HVB-5 y el HVB-1. Los herpesvirus están diseminados en la naturaleza y la mayoría de las especies animales tienen uno o varios herpesvirus cuando son examinados (15, 19, 34).

El HVB-5 pertenece a la subfamilia Alfa herpesvirinae, género Varicellovirus (15), es un virus neurotrópico que causa meningoencefalitis fatal en terneros, también se conoce como herpesvirus de la encefalitis bovina (1, 9, 15). Anteriormente Metzler *et al* y Engels *et al*, citados por Straub (43), clasificaron el HVB-5 como un subtipo neurovirulento del HVB-1 (HVB-1.3), sin embargo, con base en sus características moleculares, finalmente se describió como un virus distinto (5, 26, 27).

Patogénesis de la encefalitis por HVB-5

Para estudiar la patogénesis de la encefalitis causada por el HVB-5, se han utilizado como modelos experimentales, conejos (6, 27), ovejas (38, 39) e incluso bovinos (30). El HVB-1 y el HVB-5 se parecen en aspectos estructurales, biológicos, antigénicos y moleculares, su principal diferencia radica en la habilidad para invadir y replicarse en el sistema nervioso central y causar enfermedad neurológica (6, 28, 50). Son virus neurotrópicos y establecen latencia en los ganglios sensoriales (ganglio trigémino) luego de su inoculación intranasal y conjuntival (9, 10). Genéticamente tienen un 85% de homología en su DNA, pero difieren en su capacidad de causar enfermedad neurológica en conejos y terneros (9, 10, 19), después de la inoculación intranasal el HVB-5

invade el cerebro por la vía del nervio olfatorio resultando en signos neurológicos agudos comparables a los que se han visto en los terneros (10, 11). Respecto a la vía de inoculación, es más importante la vía olfatoria que la conjuntival, aunque esta última también debe ser tenida en cuenta (6). En conejos, luego de inoculación intranasal, éstos murieron por enfermedad neurológica aguda y el HVB-5 se encontró en el bulbo olfatorio (48 horas PI), la corteza olfatoria (48/72 horas Post infección PI) y en el ganglio trigémino, puente y corteza cerebral (72/96 horas PI) (6). En otro experimento, las partículas virales y el daño neuronal se localizaron en el cerebro de los conejos afectados en áreas conectadas por la vía del nervio olfatorio, como: el bulbo olfatorio, el núcleo olfatorio anterior, la corteza etnorinal/piriforme, la corteza frontal/cingulada, el giro dentate/hipocampal, la amígdala, el rafe dorsal (DR) y el locus coeruleus (LC). Estos conejos tuvieron pocas neuronas infectadas en el ganglio trigémino (5 a 10 por campo) y ninguna invasión viral desde el puente hasta el núcleo trigémino espinal (neuronas de segundo orden en la ruta del nervio trigémino) (10). Chowdhury *et al* (9), encontraron que el HVB-5 (cepa TX-89) inoculado en conejos fue altamente neurovirulento afectando el 100% de los animales (70% de mortalidad por meningoencefalitis), mientras que el HVB-1 (cepa cobre) no fue neurovirulento en iguales condiciones. El HVB-5 pudo aislarse a partir del bulbo olfatorio, corteza anterior (corteza frontal, corteza olfatoria anterior y tracto olfatorio), corteza posterior (corteza temporal, parietal, occipital, piriforme, etnorinal, amígdala e hipocampo), cerebro medio y diencéfalo. Menos frecuentemente se aisló del puente, médula, cerebelo y ganglio trigémino (9). Estos hallazgos indican que el HVB-5 predominantemente se dispersa del bulbo olfatorio (neuronas de segundo orden) directamente hacia la amígdala y las cortezas etnorinal y piriforme (neuronas de tercer orden) y que probablemente la dispersión hacia el hipocampo y diencéfalo (tálamo e hipotálamo -neuronas de cuarto orden-) ocurre a partir de la corteza piriforme (9).

Hallazgos clínicos

Los principales signos clínicos descritos son: depresión, anorexia, aislamiento del rebaño, secreción serosa ocular y nasal, sialorrea leve, temores musculares más evidentes en la cabeza y el cuello, hiperestesia al tacto o al sonido, seguido por pérdida de los reflejos sensoriales principalmente el visual, describiéndose también la afección de los reflejos

auditivos y cutáneos (23, 36, 47). Se observa también andar en círculo, ataxia, choque con obstáculos, trismo, disminución del tono lingual, dificultad para la aprehensión del alimento y la deglución de agua, nistagmo, bruxismo, catatonía, posición en decúbito prolongado con dificultad para regresar a la normalidad y finalmente postración en decúbito ventral, decúbito lateral, movimientos de pedaleo y muerte (6, 12, 30).

Los signos clínicos de los conejos que murieron por encefalitis luego de ser intranasalmente inoculados con HVB-5 (cepa americana TX-89) incluyeron, temblor muscular, marcha en círculos, bruxismo y ataxia, seguido por decúbito lateral, convulsiones, pedaleo y opistótonos. Estos signos son típicos de esta enfermedad y parecidos a aquellos que se observan en la encefalitis viral natural de los bovinos (9).

Hallazgos de necropsia

Muchas veces en el sistema nervioso central no se encuentran lesiones pero se puede observar achatamiento de las circunvoluciones cerebrales y malacia cortical caracterizada por áreas multifocales irregulares que pueden medir entre 0.5 y 3.0 cm, generalmente de color amarillento y superficie deprimida, al corte se aprecia de aspecto finamente granular y a veces asociadas con hemorragias, principalmente submeníngeas (12, 30).

Hallazgos histopatológicos

Las lesiones típicas corresponden a una meningoencefalitis necrosante aguda, no supurativa, ampliamente distribuida, que puede variar de grado leve a marcado. La lesión es caracterizada por necrosis neuronal, gliosis, ruptura del neuropilo y manguitos perivasculares mononucleares principalmente de linfocitos, macrófagos denominados *células gitter* (del alemán *gitterzelle*) y ocasionalmente neutrófilos en la sustancia gris del encéfalo (21, 36, 39). Se ha reportado también una leptomeningitis linfocítica histiocítica con gruesos manguitos perivasculares y gliosis focal o difusa. Las lesiones son concluyentes por los severos cambios citonecróticos, los cuales son particularmente prominentes en los hemisferios cerebrales. La encefalitis muestra su especificidad por los cuerpos de inclusión eosinofílicos intranucleares los cuales están presentes en el núcleo de astrocitos y neuronas y pueden ser correlacionados con diferentes grados de infección de tal forma que en las infecciones leves

se observa un cuerpo de inclusión por campo, en las moderadas dos y en las severas tres o más (12, 23, 36).

Las lesiones histológicas en el cerebro de conejos que murieron de encefalitis luego de ser inoculados intranasalmente con cepa americana TX-89 del HVB-5 consistieron en una meningo-encefalitis no supurativa bien difundida, caracterizada por necrosis neuronal, gliosis, ruptura del neuropilo y manguitos perivasculares linfocíticos. Los conejos inoculados con HVB-5 tenían evidencia de una replicación extensiva del virus en el cerebro mientras que los inoculados con HVB-1 (cepa cobre) no la presentaron (9).

Diagnóstico virológico

El diagnóstico de las infecciones virales generalmente utiliza dos principios; uno es el diagnóstico virológico donde se busca el virus o los antígenos inducidos por el mismo y el otro, el diagnóstico serológico, donde se buscan anticuerpos inducidos por la infección (33, 45). Usualmente durante la fase aguda de la infección se realiza el diagnóstico virológico y durante la convalecencia es utilizado el diagnóstico serológico (33, 45, 46). El diagnóstico virológico de infecciones por HVB-5 puede ser hecho utilizando básicamente tres sistemas distintos; en primer lugar, la identificación de antígenos virales a través de pruebas rápidas sobre secreciones (usualmente secreciones nasales, oculares) o en tejidos, en estos casos se utilizan las pruebas de inmunofluorescencia directa o la prueba de inmunohistoquímica; segundo, la identificación de fragmentos del genoma viral y tercero, el aislamiento del virus en cultivos celulares (14, 40, 41).

La prueba serológica más utilizada para la detección de herpesvirus es la seroneutralización (33, 41, 45). Texeira *et al* (45), compararon anticuerpos neutralizantes inducidos por herpesvirus bovinos (HVB-1 y HVB-5) encontrando una reacción cruzada entre los dos virus y concluyendo que si la seroneutralización se utiliza con el fin de evaluar el estado serológico de infecciones por HVB-1 y HVB-5, debe realizarse frente a ambos tipos ya que ellos no inducen reacción cruzada en todos los animales.

Prevención y control

La prevalencia y distribución geográfica de la infección por el HVB-5 es poco conocida debido a que no existen pruebas serológicas capaces de

diferenciar entre el HVB-1 y el HVB-5 (32, 38). El control de infecciones por herpesvirus (sobre todo el HVB-1) está basado principalmente en la inmunización con vacunas inactivadas o vacunas vivas modificadas, en aquellas áreas donde el HVB-1 es enzoótico. Para el caso del HVB-5 se han probado algunas vacunas de manera experimental obteniendo buenos niveles de protección (19). En conejos se puede inmunizar contra HVB-5 utilizando inóculos de HVB-1 debido a la reacción cruzada entre estos dos virus y probablemente esto mismo ocurra en los bovinos (6). Cascio *et al* (8), reportan que eventualmente podría existir protección contra la encefalitis causada por HVB-5 en bovinos previamente infectados o vacunados con HVB-1. En algunas áreas donde la prevalencia del virus es baja puede intentarse una erradicación de la enfermedad mediante la identificación y eliminación de los animales serológicamente positivos, sin embargo, presenta como inconveniente el alto costo de ejecución (33).

Polioencefalomalacia por deficiencia de tiamina

Respecto a la polioencefalomalacia por deficiencia de tiamina, se sabe que ocurre precedido por la ingesta de dietas con más de 0.4% de sulfuro por ración (17, 18, 22). La tiamina es degradada en el rumen por la acción de las tiaminasas (tipo I y tipo II), que requieren de sulfatos para su formación (18). El exceso de sulfatos en la dieta (encontrados en fuentes como la harina de maíz) o el agua puede desencadenar la enfermedad, siendo relativamente menor en animales que están pastoreando respecto de aquellos que están estabulados.

La expresión clínica de la enfermedad incluye inapetencia, ceguera cortical y torpeza con tendencia a chocar contra los obstáculos (22). Los animales que muestran estos signos de manera leve, usualmente se recuperan en el transcurso de varios días y si existiera la oportunidad de observar el cerebro, los cambios referentes a la malacia serían mínimos o estarían ausentes. Los animales afectados de manera más severa permanecen de pie y además muestran temores musculares especialmente de la cabeza y opistótonos intermitentes, si sobreviven, quedan parcialmente decorticados permaneciendo ciegos y torpes (18, 21, 22).

Macroscópicamente no siempre se observan lesiones, pero pueden incluir necrosis laminar o una

línea discernible de uno a dos milímetros por debajo de la superficie del cerebro. Las lesiones macroscópicas que no se visualizan pueden evidenciarse por la observación de fluorescencia bajo luz ultravioleta (17). El examen del líquido cefaloraquídeo no muestra evidencias de una respuesta inflamatoria (17, 18, 22).

Cuando los animales recaen, se presenta parálisis de la piel facial, oídos y párpados, hay bruxismo, salivación y parálisis bulbar, algunas veces están presentes opistótonos y convulsiones. En estados tempranos, los signos neurológicos son intermitentes pero más tarde son constantes con opistótonos persistente y nistagmus. Puede haber periodos de convulsiones clónicas que son intermitentes, la flacidez es usual, aunque también puede haber periodos de espasticidad. Después del transcurso de uno o varios días, los animales entran en lo que clínicamente se denomina coma y finalmente mueren (21, 22). Todos estos signos son enteramente referibles al sistema nervioso, la afección de otros sistemas es prácticamente nula, excepto, en casos ocasionales de una hemoglobinuria masiva, precediendo los signos neurológicos tras una excesiva ingesta de agua. Los animales jóvenes mueren mas rápidamente que los viejos, mostrando únicamente tumefacción y edema cerebral. La tumefacción afecta los hemisferios cerebrales, los cuales son pálidos, marcadamente blandos y quedan suspendidos en los bordes cortantes del cráneo (17, 18, 22).

Comentarios finales

La encefalitis bovina por HVB-5 es una neuropatología frecuente en muchos países de América y de Europa, pero en Colombia hasta el momento de la presente revisión, nada puede afirmarse respecto a la presencia del virus ni a las características histopatológicas de la inflamación que causa en el cerebro de los bovinos.

Por ahora, no es posible precisar cuál es la prevalencia de la infección por HVB-5 debido a que no existen pruebas serológicas capaces de diferenciar entre el HVB-1 y el HVB-5. En Colombia, como en otras partes del mundo, se conocen reportes sobre la presencia del HVB-1, pero la posible reacción cruzada que pueda ocurrir con el HVB-5 no ha sido estudiada hasta el momento.

Casi todas las entidades nosológicas que pueden confundirse clínicamente con la encefalitis que causa

el HVB-5 han sido reportadas en el país. Algunos casos de rabia, por ejemplo, se han diagnosticado claramente utilizando anticuerpos monoclonales contra el virus y también mediante pruebas biológicas; sin embargo, los diagnósticos negativos por estos sistemas dejan muchas dudas respecto de la verdadera causa de la enfermedad y poco o nada se sospecha del HVB-5 como etiología. Se podría entonces preguntar, ¿Es posible que los casos con signos clínicos evidentes de encefalitis y negativos en el laboratorio al virus de la rabia, sean causados por el HVB-5? Con las herramientas diagnósticas de rutina es difícil responder esta pregunta. En el caso de la enfermedad de la rabia, histopatológicamente se observa una inflamación típica viral con *manguitos perivasculares* y puede observarse cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos denominados de Negri, diferenciándose de la encefalitis por HVB-5 donde los cuerpos de inclusión intranucleares como su nombre lo indica, tienen una ubicación diferente, y además, como característica relevante se observa la presencia de *células gitter* (macrófagos) asociadas a las áreas de *malacia*. De nuevo puede preguntarse; ¿se buscan estas características histológicas de encefalitis por HVB-5 en los casos negativos al virus de la rabia? Una situación similar ocurre con la polioencefalomalacia bovina, la cual puede presentarse por deficiencia de tiamina, generando una necrosis neuronal en el cerebro de los bovinos afectados y muy parecida con la *malacia* producida por el HVB-5, aunque la diferencia es marcada por la ausencia de reacción inflamatoria. Intentando responder, puede decirse que no se conoce con exactitud la presencia de sub-diagnósticos de encefalitis por HVB-5 pero, debido a la importancia del tema, el estudio de los diagnósticos diferenciales de la encefalitis causada por este virus en los bovinos, merece ser analizada en detalle a partir de una nueva publicación.

El por qué de la carencia de datos en Colombia, sobre la encefalitis bovina por HVB-5 no está claro por el momento. La entidad ha sido reportada en varios países como Canadá, Estados Unidos, México, Argentina y Brasil. Cabe entonces la pregunta ¿existe la enfermedad en Colombia?. La existencia del virus en el medio es posible si apelamos al rigor del método científico, sin embargo, es prudente debatir los detalles en un escenario más amplio. Por el momento y a

manera de discusión puede pensarse en la posibilidad de que la enfermedad haya pasado “desapercibida”, teniendo en cuenta que es fácil confundirla clínicamente con otras enfermedades comunes en el país y que las herramientas para el diagnóstico de laboratorio, tendientes a dilucidar la presencia del virus, no están disponibles de manera rutinaria. Existe la posibilidad de que las barreras naturales (zonas selváticas de Amazonas y Urabá) hayan impedido la entrada del virus al país, sin embargo, la dificultad para hacer diagnóstico de laboratorio del HVB-5 por parte de las entidades gubernamentales de vigilancia epidemiológica

y de control de saneamiento de áreas portuarias, impiden tener claridad sobre la existencia del virus en el país.

Finalmente, se pretende con esta publicación, generar un espacio de discusión respecto a la presentación de esta enfermedad en Colombia y al tiempo, entregar ideas para nuevas investigaciones tendientes al esclarecimiento del problema aquí planteado, esperando si es permitido, resultados negativos respecto de la presencia de una enfermedad que causa tantas pérdidas económicas en otros países.

Summary

Bovine Encephalitis by bovine herpesvirus type 5. A review

A review of the encephalitis by bovine herpesvirus type 5 (BHV-5) is presented. The paper shows different aspects related to the biological characteristics of the virus, its pathogenesis, clinical signs and diagnosis techniques in bovines. Several aspects of the polioencephalomalacia, one of the Central Nervous System diseases, which can be confused with the BHV-5 encephalitis are also shown. The BHV-5 has been reported in several countries of Europe and America but not in Colombia. The possibility that the virus exists in this country is discussed to the time and it is suggested to research about this fact.

Key words: *encephalitis, bovine herpesvirus, polioencephalomalacia.*

Referencias

1. Alegre M, Nanni M, Fondevila N. Development of a multiplex polymerase chain reaction for the differentiation of bovine herpesvirus 1 and 5. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2001; 48:613-621.
2. Barenfus M, Della Quadri CA, Mcintyre RW, Schroeder RJ. Isolation of infectious bovine rhinotracheitis virus from calves with meningoencephalitis. *J Am Vet Med Assoc.* 1963; 143:725-728.
3. Bartha A, Hajdu G, Aldassy P, Paczolay G. Occurrence of encephalomyelitis caused by infectious bovine rhinotracheitis virus in calves in Hungary. *Acta Vet Acad Sci Hung.* 1969; 19:145-151.
4. Beck, B.E. Infectious bovine rhinotracheitis encephalomyelitis in cattle and its differential diagnosis. *Can Vet J* 1975; 16:269-271.
5. Belknap EB, Collins JK, Ayers VK, Schultheiss PC. Experimental infection of neonatal calves with neurovirulent bovine herpesvirus type 1.3. *Vet Pathol.* 1994; 31: 358-365.
6. Beltrão N, Flores EF, Weiblen R, Silva AM, Roehe PM, *et al.* Infecção e enfermidade neurológica pelo herpesvírus bovino tipo 5 (BHV-5): coelhos como modelo experimental. *Pesq Vet Bras* 2000; 20:144-150.
7. Carrillo BJ, Ambrogí A, Schudel A, Vazquez M, Dahme A, *et al.* Meningoencephalitis caused by IBR Vírus in Calves in Argentina. *Zbl Vet Méd B.* 1983; 30:327-332.
8. Cascio KE, Belknap EB, Schultheiss PC, Ames AD, Collins JK. Encephalitis induced by bovine herpesvirus 5 and protection by prior vaccination or infection with bovine herpesvirus 1. *J Vet Diagn Invest* 1999; 11:134-139.
9. Chowdhury SI, Lee BJ, Mosier D, Sur JH, Osorio FA, *et al.* Neuropathology of Bovine Herpesvirus type 5 (BHV-5) Meningo-encephalitis in a rabbit seizure model. *J Comp Path.* 1997; 117: 295-310.

10. Chowdhury SI, Lee BJ, Ozkul A, Weiss ML. Bovine Herpesvirus 5 Glycoprotein E is important for Neuroinvasiveness and Neurovirulence in the Olfactory Pathway of the Rabbit. *J Virol* 2000; 74: 2094-2106.
11. Chowdhury SI, Ondersi M, Bhattacharjee OS, Mubarak AI, Weiss ML, *et al.* Bovine herpesvirus 5 (BHV-5) Us9 is essential for BHV-5 neuropathogenesis. *J Virol*. 2002; 76: 3839-3851.
12. Colodel EM, Nakazato L, Weiblen R, Mello RM, Da Silva RRP, *et al.* Meningoencefalite necrosante em bovinos causada por herpesvirus bovino no Estado de Mato Grosso, Brazil. *Ciência Rural* 2002; 32: 293-298.
13. d'Offay JM, Mock RE, Fulton RW. Isolation and characterization of encephalitic bovine herpesvirus type 1 isolates from cattle in North America. *Am J Vet Res*. 1993; 54: 534 – 539.
14. D'Arce R, Almeida R, Silva T, Franco A, Spilki F, *et al.* Restriction endonuclease and monoclonal antibody analysis of Brazilian isolates of bovine herpesviruses types 1 and 5. *Vet Microbiol*. 2002; 88: 315-324.
15. Fields BN, Knipe DM, Howley PM. *Fundamental Virology*. 3ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1996.
16. French EL. A specific virus encephalitis in calves: Isolation and characterization of the causal agent. *Aust Vet J*. 1962; 38: 216-221.
17. Glock RD. *Diagnostic and Feedlot Pathology*. *Vet Clin North Am*: FAP. 1998; 14: 322-322.
18. Griffin D. *Feedlot Diseases*. *Vet Clin North Am*: FAP. 1998; 14: 217-218.
19. Halfen DC, Vidor T, Braga FM, Van Der Laan CW. Imunogenidade do Herpesvírus bovino tipo 5 (BHV-5) em vacinas inativadas de diferentes formulações. *Ciência Rural*. 2000; 30: 851-856.
20. Halfen DC, Vidor T. infecções por herpesvírus bovino-1 e herpesvírus bovino-5. In: Riet-Correa F, Schild A, Mendez M, Lemos R, editors. *Doenças de ruminantes e eqüinos*. 2nd ed. São Paulo: Varela Editora. 2003. 97-108.
21. Jones TC, Hunt RD, King NW. *Veterinary Pathology*. 6nd ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1997.
22. Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. *Pathology of Domestic Animals*. 4nd ed. San Diego: Academic Press; 1993.
23. Lemos RAA, Barros N, Brum KB. *Enfermidades de interesse econômico em bovinos de corte. Perguntas e respostas*. Campo Grande MS: Editora UFMS; 2002.
24. Liman A, Engel M, Meyer G, Ackermann M. Glycoprotein C of bovine herpesvirus 5 (BHV-5) confers a distinct heparin-binding phenotype to BHV-1. *Arch. Virol*. 2000;145: 2047-2059.
25. Méndez MC, Riet-Correa F, Schild AL, Ferreira JLM. Laboratório Regional de Diagnóstico: doenças diagnosticadas no ano de 1986. Pelotas: Editora e Gráfica Universitária; 1987. p. 40.
26. Meyer G, Bare O, Thiry E. Identification and characterization of bovine herpesvirus type 5 glycoprotein H gene and gene products. *J Gen Virol*. 1999; 80: 2849-2859.
27. Meyer G, Lemaire M, Lyaku J, Pastoret PP, Thiry E. Establishment of a rabbit model for bovine herpesvirus type 5 neurological acute infection. *Vet Microbiol* 51.1996: 27-40.
28. Meyer G, Lemaire M, Ros C, Belak K, Gabriel A, *et al.* Comparative pathogenesis of acute and latent infections of calves with bovine herpesvirus types 1 and 5. *Arch Virol*. 2001; 146: 633-652.
29. Moretti B, Orfei Z, Mondino G, Persechino A. Infectious bovine rinotracheitis, clinical observations and isolation of virus. *Vet Ital*. 1964; 15 :676.
30. Pérez SE, Bretschneider G, Leunda MR, Osorio EA, Flores EF, *et al.* Primary infection, latency, and reactivation of bovine herpesvirus type 5 in the bovine nervous system. *Vet Pathol*. 2002; 39 :437-444.
31. Riet-Correa, F.; Vidor, T.; Schild, A.L.; Méndez, M.C. Meningoencefalite e necrose da córtex cerebral em bovinos causados por herpesvirus bovino 1. *Pesq Vet Bras*.1989; 9: 13 -16.
32. Roehle PM, Da Silva TC, Nardi NB, Oliveira LG, Rosa JCA. Diferenciação entre os vírus da rinotraqueíte infecciosa bovina (BHV-1) e Herpesvírus da encefalite bovina (BHV-5) com anticorpos monoclonais. *Pesq Vet Bras*. 1997; 17: 41-44.

33. Roehe PM. Atualização no diagnóstico e controle de infecções por Herpesvírus Bovinos tipos 1 (BHV-1) e 5. (BHV-5) *Biológico*. 1997; 59 : 27-32.
34. Roizman B, Pellett PE. The family *Herpesviridae*: a Brief Introduction En: Knipe DM, Howley PM, Waund L, editors. *Fields Virology*. 4ed, Philadelphia: Williams and Wilkins; 2001. p. 2381-2397.
35. Roizman B. The family *Herpesviridae*: An update. *Arch Virol* 1992; 123: 432-445.
36. Salvador SC, Lemos RAA, Riet-Correa F, Roehe PM, Osorio AL. Meningoencefalite em bovinos causada por herpesvírus bovino tipo 5 (BHV-5). *Pesq Vet Bras* 1998; 18 : 76-83.
37. Sanches AWD, Langohr IM, Stigger AL. Doenças do sistema nervoso central em bovinos no Sul do Brasil. *Pesq Vet Bras*. 2000; 20: 113-118.
38. Silva AM, Flores EF, Weiblen R, Botton SA, Irigoyen LF, *et al.* Infecção aguda e latente em ovinos inoculados com o herpesvírus bovino tipo 5 (BHV-5). *Pesq Vet Bras*. 1998; 18 : 99-106.
39. Silva AM, Weiblen R, Irigoyen LF, Roehe PM, Sur HJ. *et al.* Experimental infection of sheep whit bovine herpesvirus type-5 (BHV-5): acute and latent infection. *Vet Microbiol*. 1999; 66: 89-99.
40. Souza VF, Melo SV, Esteves PA, Schmidt CS, Goncalves DA, *et al.* Caracterização de herpesvirus bovinos tipos 1 (BHV-1) e 5 (BHV-5) com anticorpos monoclonais. *Pesq Vet Bras* 2002; 22 (1): 13-18.
41. Spilki FR, Esteves PA, Franco AC, Lima M, Holz CL, *et al.* Neurovirulencia e neuroinvasividade de herpesvirus bovinos tipos 1 e 5 em coelhos. *Pesq Vet Bras* 2002; 22 : 58-63.
42. Spilki FR, Franco AC, Esteves PA, Teixeira MB, Esteves PA, *et al.* Bovine herpesvirus type 5 (BHV-5) in a calf with rabies. *Pesq Vet Bras* 2003; 23: 1-4.
43. Straub OC. Infectious bovine Rhinotracheitis vírus. In: Dinter Z, Morein B, editors. *Vírus infections of ruminants*. Amsterdam: Elsevier Science; 1995. p. 71-108.
44. Studdert MJ. Bovine encephalitis herpesvirus. *Vet Rec* 1989, 125: 584.
45. Teixeira MF, Esteves PA, Coelho CS, Da Silva TC, Oliveira LG, *et al.* Diferenças em níveis de anticorpos neutralizantes contra Herpesvírus bovinos tipos 1 (BHV-1) e 5 (BHV-5). *Pesq Agrop Gaúcha* 1998; 4: 61-65.
46. Teixeira MF, Esteves PA, Schmidt CS, Spilki FR, Silva TC, *et al.* A monoclonal blocking ELISA for the serological diagnosis of bovine herpesvirus type 1 (BHV-1) infections. *Pesq Vet Bras* 2001; 21 : 33-37.
47. Vasconcelos RM, Varaschin MS, Wouters F. Meningoencefalite bovina por herpesvírus. Encontro Nacional de Patologia Veterinária 1993, Santa Maria-RS. Anais. Santa Maria, 1993.
48. Watt, J.A.; Jonston, W.S.; Mac Leod, N.S.; Barlow, R.M. Infectious bovine rhinotracheitis and encephalitis. *Vet. Rec* 1981; 108: 63.
49. Weiblen, R.; Barros, CSL.; Canabarro, TF. Bovine Meningoencephalitis from IBR vírus. *Vet Rec* 1989; 124: 666-667.
50. Wild P, Schraner M, Peter J, Loepfe E, Engels M. Novel entry pathway of Bovine Herpesvirus 1 and 5. *J Virol* 1998; 72 : 9561-9566.